



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE CIENCIAS

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

# **Diversidad molecular mediante reacciones de acoplamiento cruzado**

Trabajo de fin de grado en Química presentado  
por Lorena Alonso Marañón en la Universidade  
da Coruña.

A Coruña, 20 de julio de 2012





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE  
QUÍMICA FUNDAMENTAL

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

José Pérez Sestelo, profesor del Departamento de Química Fundamental de la  
Universidade da Coruña,

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de Fin de Grado adjunto titulado “Diversidad Molecular mediante Reacciones de Acoplamiento Cruzado”, que presenta Dña. Lorena Alonso Marañón, ha sido realizado bajo su dirección en los laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental, Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña.

Considerando que constituye trabajo de Fin de Grado, autoriza su presentación en la Universidade da Coruña.

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

Fdo.: José Pérez Sestelo



## **Agradecimientos**

Al Profesor José Pérez Sestelo por permitirme realizar el Trabajo de Fin de Grado en su grupo de investigación, por su ayuda incondicional en todo momento, por haberme permitido conocer el apasionante mundo de la investigación en Química Orgánica y por su paciencia en mis malos momentos.

Al Dr. Miguel Peña López por enseñarme a trabajar en un laboratorio de investigación, por su disposición para resolver mis dudas en cualquier circunstancia, por transmitirme sus conocimientos y su pasión por la Química Orgánica así como por toda su ayuda durante estos meses.

A los Profesores Monserrat Martínez, Ricardo Riveiros, Luis Sarandeses por haberme ayudado siempre que fue necesario.

A todo el grupo de investigación en general por haberme ayudado a descubrir mi vocación y a Cristina Pérez Caaveiro por su ayuda en el laboratorio.

A mis compañeros de Grado por todos los momentos compartidos estos años juntos.

A mis padres y hermanos por su apoyo, paciencia y comprensión.

A Juanma por estar siempre a mi lado, apoyándome y dándome ánimos en los buenos y en los malos momentos.

Gracias.



# Índice

Resumen.....	1
<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
1.1. La diversidad molecular en química.....	5
1.2. La reacción de acoplamiento cruzado.....	6
1.2.1. Perspectiva histórica.....	7
1.2.2. Mecanismo y componentes de la reacción.....	9
- El electrófilo.....	10
- El catalizador.....	11
- El nucleófilo.....	11
1.2.3. Clasificación según el nucleófilo.....	12
- Reacción de Suzuki-Miyaura: compuestos orgánicos de boro.....	12
- Reacción de Stille: organometálicos de estaño.....	14
- Reacción de Sonogashira: organometálicos de cobre.....	15
- Reacción de Negishi: organometálicos de zinc.....	17
- Reacción de Hiyama: organometálicos de silicio.....	18
- Reacción de Buchwald-Hartwig.....	19
1.2.4. Organometálicos de indio en reacciones de acoplamiento cruzado.....	20
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>27</b>
<b>3. Resultados y Discusión.....</b>	<b>31</b>
3.1. Estudio de la utilidad sintética de la reacción de acoplamiento cruzado.....	33
3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado entre organometálicos de indio (III) y pirroles polihalogenados.....	40
3.2.1. Resultados y discusión.....	44
<b>4. Parte experimental.....</b>	<b>53</b>
4.1. Condiciones generales en el laboratorio.....	55
4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III).....	56
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>71</b>
<b>6. Espectros.....</b>	<b>75</b>

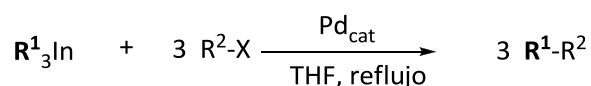




## Resumen.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha estudiado la síntesis de compuestos orgánicos de diversidad estructural mediante reacciones de acoplamiento cruzado entre organometálicos de indio y electrófilos orgánicos bajo catálisis de paladio.

En la primera parte se estudió la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio (III) de distinta naturaleza electrónica sobre electrófilos orgánicos comunes. Así se prepararon organometálicos de indio (III) con grupos arilo ( $\text{Ph}_3\text{In}$ ), alquilo ( $\text{Bu}_3\text{In}$ ), alquenilo (tri(2-propenil)indio) y alquinilo (tri(feniletinil)indio) y se estudió su reactividad frente a diversos halogenuros orgánicos como 4-bromoacetofenona, 1,3,5-tribromobenceno y 2,6-dibromopiridina. De manera general se ha comprobado que la reacción de acoplamiento transcurre en buenos rendimientos con bajas cantidades de catalizador de paladio.

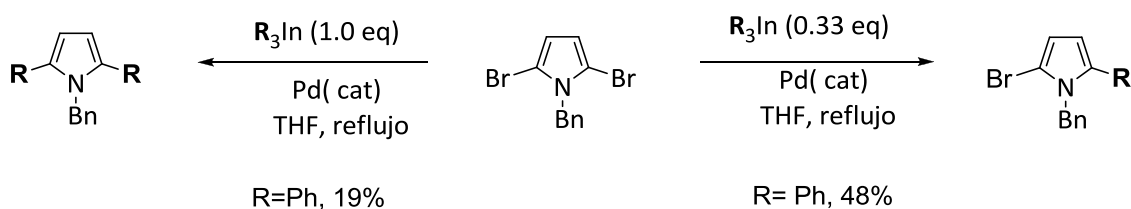


$\text{R}^1$ : alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo

$\text{R}^2$ : arilo, heteroarilo

X: Br

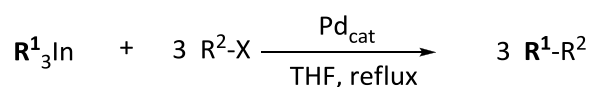
En la segunda parte del trabajo se planteó el estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio (III) sobre derivados halogenados de pirrol. El pirrol es un sustrato presente en numerosos productos biológicamente activos y en compuestos naturales y sintéticos, pero su reactividad en reacciones de acoplamiento cruzado está poco estudiada. Así pues, se prepararon varios bromopirroles y se estudió la influencia de los efectos estéricos y electrónicos en esta metodología sintética. En estos primeros experimentos se comprobó que los derivados halogenados de pirrol son menos reactivos que sus derivados bencénicos, sin embargo se realizó la primera reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio sobre bromopirroles.



## Summary

In this final work to obtain the Grade in Chemistry, the synthetic utility of indium organometallics towards molecular diversity using the palladium-catalyzed cross-coupling reaction has been studied.

In the first part, the preparation of indium organometallics and their general reactivity in palladium-catalyzed cross-coupling reactions was undertaken. In this issue, a variety of organometallic indium (III) compounds furnished with different organic groups (aryl, alkenyl, alkynyl and alkyl) were prepared and their reactivity tested with common organic electrophiles such as 4-bromoacetophenone, 1,3,5-tribromobenzene and 2,6-dibromopyridine. Overall the cross-coupling reactions proceeded in good yields, with high versatility and with low catalyst loading.

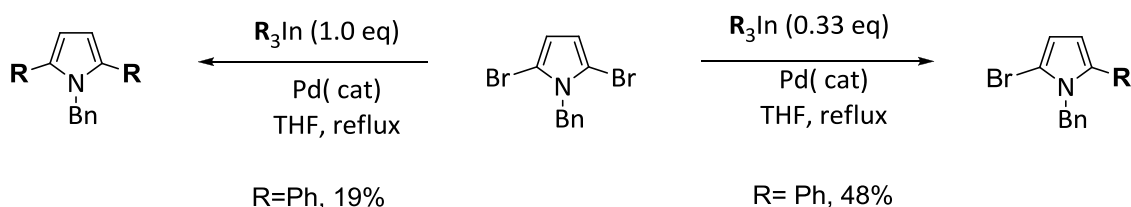


$\text{R}^1$ : alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo

$\text{R}^2$ : arilo, heteroarilo

X: Br

In the second part, initial studies to study the reactivity of indium organometallics with halogenated pyrroles in palladium-catalyzed cross-coupling reactions were carried out. The pyrrol unit is present in an important number of biologically active natural and synthetic organic compounds, but their reactivity in cross-coupling reactions is less known. In this way, various bromopyrroles were prepared and the electronic and steric effects in this reaction were studied. These preliminary results show that bromopyrrol is less reactive than bromobenzene in cross-coupling reactions, however the first coupling reaction of bromopyrroles using indium organometallics have been reported.



**1.**

**Introducción.**



### 1.1. Diversidad molecular en química.

En la Naturaleza existe un gran número de compuestos orgánicos con diferentes funciones y con gran diversidad estructural. Así, la estructura de las biomoléculas es muy diversa, desde compuestos hidroxilados como los azúcares; compuestos de naturaleza peptídica como los aminoácidos; moléculas de estructura híbrida, como los ácidos nucleicos (compuestos heterocíclicos y azúcares). Además también existe un gran número de compuestos naturales y sintéticos que configuran un amplio arco iris por su diversidad estructural. Desde terpenos a policétidos y productos sintéticos de actividad biológica como antibióticos o antitumorales. La síntesis de estos compuestos es de gran importancia en la vida por sus actividades y funciones, por ésta razón, uno de los objetivos de la Química es el desarrollo de metodologías sintéticas que permitan su preparación de un modo eficiente y versátil.

En la actualidad en Síntesis Orgánica existe un importante arsenal de reacciones orgánicas que permiten la construcción de moléculas orgánicas, desde reacciones de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo hasta reacciones de oxidación o reducción. Así, las reacciones orgánicas se pueden clasificar según su mecanismo: por ejemplo, reacciones de sustitución nucleófila alifática, o sustitución electrófila aromática, reacciones de adición electrófila a alquenos, adición nucleófila al grupo carbonilo, etc. Todas ellas son herramientas sintéticas que permiten la incorporación de grupos funcionales y, por lo tanto, elevan la complejidad estructural y proporcionan diversidad estructural.

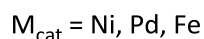
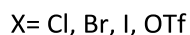
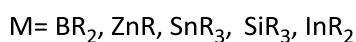
A finales de los años setenta se descubrió un nuevo tipo de reacción en química orgánica denominada reacción de acoplamiento cruzado (cross-coupling), que consiste en la reacción de un nucleófilo orgánico (generalmente un compuesto organometálico) con un electrófilo orgánico (generalmente un halogenuro) catalizada por un complejo de un metal de transición para proporcionar el producto de acoplamiento. Las características más destacadas de esta reacción son su versatilidad y su capacidad para formar enlaces carbono-carbono entre especies insaturadas. De este modo, esta nueva metodología sintética ha posibilitado desde su descubrimiento, la preparación de un amplio número de compuestos naturales y no naturales con una amplia diversidad estructural.

Este trabajo de fin de grado se centra en el estudio de la versatilidad de la reacción de acoplamiento cruzado en síntesis orgánica y de manera particular en la utilización de organometálicos de indio.

## 1.2. La reacción de acoplamiento cruzado.

La reacción de acoplamiento cruzado se puede definir como una reacción entre un nucleófilo orgánico (generalmente un compuesto organometálico) y un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico catalizada por compuestos de metales de transición (esquema 1).<sup>1</sup> Esta metodología sintética constituye una herramienta muy útil en síntesis orgánica debido a su elevada versatilidad y ha recibido mucha atención en los últimos años.

*Esquema 1.* Reacción de acoplamiento cruzado.



La gran importancia de esta metodología sintética radica en que permite la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo, con especial interés en los enlaces entre átomos de carbono insaturados, esto se puede observar en el gran número de publicaciones realizadas en los últimos años. Una muestra de la relevancia que ha adquirido la reacción de acoplamiento cruzado es la concesión del Premio Nobel de Química en el año 2010 conjuntamente a los Profesores Richard Heck, Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi que estudiaron y desarrollaron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

En general, la reacción de acoplamiento cruzado se ha convertido en una herramienta muy valiosa en síntesis orgánica debido a su elevada versatilidad y quimioselectividad que permiten realizar nuevas aproximaciones a problemas sintéticos. La permanente búsqueda de nuevas aplicaciones y nuevos nucleófilos que participen de manera eficiente en el ciclo catalítico hacen que esta metodología sintética esté en continuo desarrollo.

---

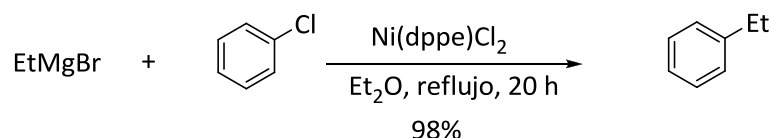
<sup>1</sup> Negishi, E.; Liu, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P.; Eds: Wiley-VCH: Weinheim 1998, cap. 1.

### 1.2.1. Perspectiva histórica.

Los inicios de la reacción de acoplamiento cruzado fueron marcados por Karasch en 1941 quien descubrió la reactividad de diferentes reactivos de Grignard con halogenuros orgánicos en presencia de complejos de metales de transición. El estudio mecanístico realizado por Yamamoto contribuyó en gran medida al diseño de este importante proceso catalítico,<sup>2</sup> realizando una propuesta para las reacciones de los reactivos de Grignard con cloruros vinílicos introduciendo las etapas de adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora.

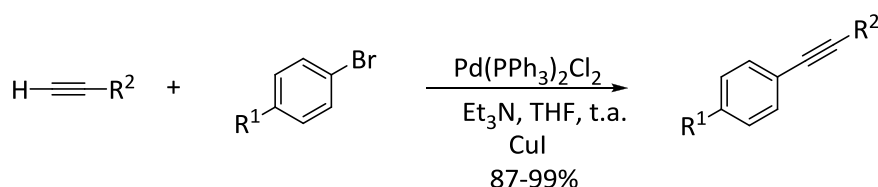
En 1972, por un lado el grupo de investigación de Kumada y Tamao<sup>3</sup> y por otro, el grupo de Corriu y Mase,<sup>4</sup> descubrieron de forma simultánea la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de magnesio con halogenuros alquénlicos y arílicos en presencia de sales de níquel en cantidades catalíticas, reacción que es considerada como el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición (esquema 2).

Esquema 2.



En 1975, Murahashi<sup>5</sup> descubrió que también se podía emplear paladio como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado y en base a esto, numerosos grupos de investigación trabajaron sobre ello. Así, Sonogashira desarrolló la reacción entre alquinos y electrófilos en presencia de complejos de paladio, sales de Cu(I) y una base (esquema 3).

Esquema 3.



<sup>2</sup> (a) Uchino, M.; Yamamoto, A.; *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63. (b) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 5.

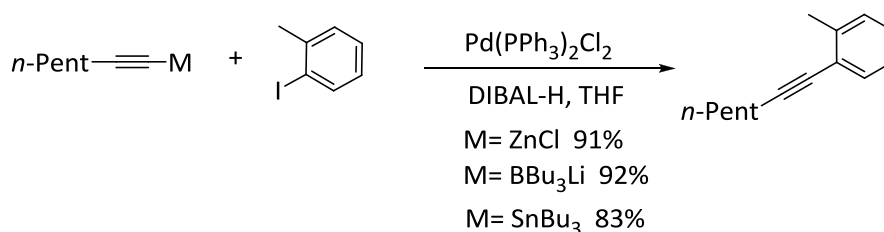
<sup>3</sup> Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

<sup>4</sup> Corriu, R.J.R.; Mase, J.P.J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.

<sup>5</sup> Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39-C42.

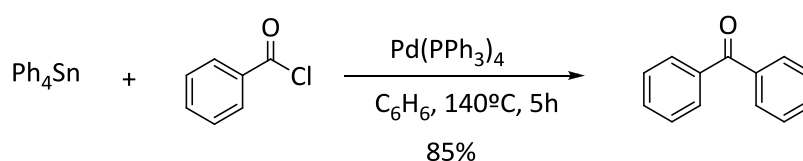
La eficiencia de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con compuestos organometálicos diferentes al magnesio la demostró Negishi tras llevar a cabo reacciones sobre halogenuros arílicos y vinílicos con organometálicos alquenílicos de aluminio, zinc y zirconio. Con posterioridad se demostró que compuestos organometálicos de boro, zinc y estaño podían participar de forma eficiente en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con 2-yodotolueno (esquema 4).<sup>6</sup>

*Esquema 4.* Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio sobre 2-yodotolueno.



A partir de entonces, los estudios sintéticos y mecanísticos realizados por Stille en la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de estaño han proporcionado una metodología efectiva y suave que ha convertido en una reacción muy importante en síntesis orgánica (esquema 5). De forma paralela, Suzuki y Miyaura<sup>7</sup> también descubrieron la utilidad de los compuestos orgánicos de boro en las reacciones de acoplamiento cruzado.

*Esquema 5.* Reacciones de acoplamiento cruzado empleando compuestos organometálicos de estaño.



<sup>6</sup> (a) Negishi, E.; King, A.; Okukada, N. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) King, A.O.; Okukada, N.; Negishi, E.; *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. (c) Negishi, E.; *En Aspects or Mechanism and Organometallic Chemistry*, Brewster, J.H. Ed: Plenum. New York, 1978, P.285. (d) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

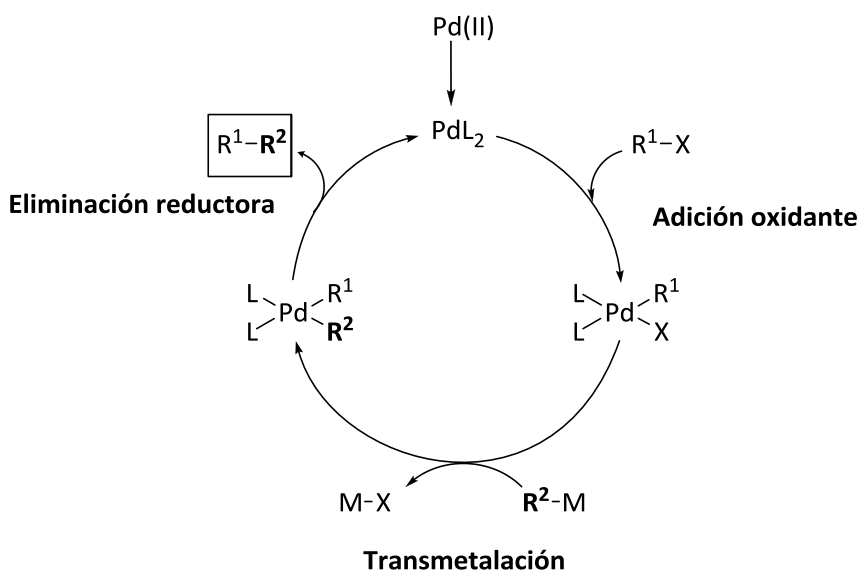
<sup>7</sup> Miyaura, N.; Kamada, K; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *20*, 3437.



### 1.2.2. Mecanismo general y componentes de la reacción.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición transcurren mediante un mecanismo común (esquema 6), se trata de un ciclo catalítico que consta de tres etapas: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora.

Esquema 6. Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento cruzado.



La especie catalíticamente activa es un complejo de Pd(0) que puede proceder de un complejo de Pd(0) o bien ser reducido a partir de un complejo de Pd(II) por un agente reductor o el propio reactivo organometálico. A esta especie de Pd(0) se une el halogenuro o pseudohalogenuro orgánico (R-X) mediante una reacción de adición oxidante, dando lugar a una especie de Pd(II). A continuación tiene lugar una etapa de transmetalación del grupo orgánico unido al metal (R'-M) al Pd, sustituyendo en la posición de coordinación al halogenuro/pseudohalogenuro y obteniéndose como subproducto la sal M-X. Por último, los dos grupos orgánicos (R-R') se unen en una etapa de eliminación reductora, regenerando la especie catalíticamente activa, el complejo de Pd(0).<sup>8</sup>

<sup>8</sup> (a) Echavarren, A.M.; Cárdenas, D.J. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F.; Ed. Wiley-VCH; Weinheim, 2004. (b) Amatore, C.; Jutland, A.; En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.; Ed. Wiley: New York 2002, vol.1, cap. III.2.19; P.943. (c) Espinet, P. Echavarren, A.M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.

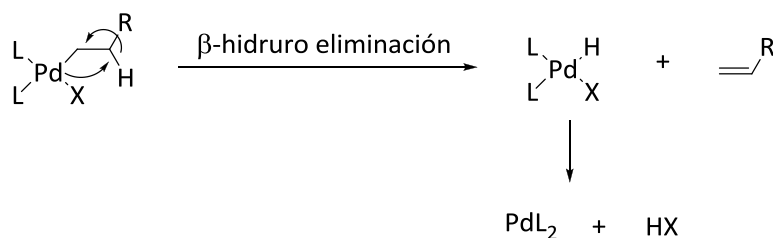
La etapa de adición oxidante se ve afectada por el impedimento estérico en el entorno del complejo de Pd así como por factores electrónicos mientras que, la transmetalación es en muchos casos, el paso determinante de la velocidad de reacción. Por último, la eliminación reductora se ve favorecida por la disposición cis de los grupos orgánicos, así como por el empleo de ligandos bidentados en la especie catalítica ya que favorecen la formación del enlace carbono-carbono, regenerando así la especie catalíticamente activa.

**a) Electrónimo (R-X).**

En la reacción de acoplamiento cruzado participan como electrónos halogenuros y pseudohalogenuros orgánicos. Un electrónimo es un sustrato orgánico que tiene un buen grupo saliente y participan en las reacciones aceptando pares de electrones.<sup>9</sup> Como grupos orgánicos pueden emplearse compuestos con carbonos  $sp^2$  como alquénos, arilos, heteroarilos y cloruros de ácido. También son buenos sustratos los compuestos con carbonos  $sp^3$  como compuestos alílicos, bencílicos, propargílicos y alquílicos.

En cuanto al electrónimo, es importante que el grupo orgánico no tenga hidrógenos en  $\beta$  ya que una reacción competitiva con el acoplamiento cruzado es la  $\beta$ -eliminación de hidruro para dar lugar a un derivado alquénico del electrónimo.<sup>10</sup> La etapa de transmetalación ocurre de manera lenta originándose un derivado alquénico del electrónimo que impide que la reacción de acoplamiento cruzado tenga lugar (esquema 7).

Esquema 7.  $\beta$ -eliminación de hidruro.



Como grupo saliente en el electrónimo suelen emplearse halogenuros, siendo su orden de reactividad  $I > Br > Cl$  relacionándose esta reactividad con la fortaleza de enlace del hal3geno con el átomo de carbono. Otros grupos salientes son pseudohalogenuros, que son especies

<sup>9</sup> Tsuji, J. En *Transition Metal Reagents and Catalysts*. En Wiley: Chichester, 2000, cap 2, P. 27.

<sup>10</sup> Negishi, E.; Gagner, S. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Ed Wiley: New York, 2002, cap III.2.11; P. 597.

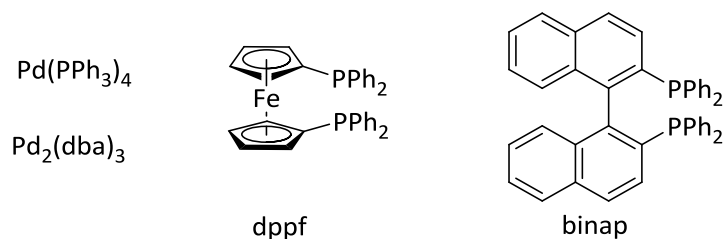
con el mismo comportamiento que un halógeno entre los que destacan los sulfonatos, sobre todo trifluorometanosulfonatos (triflatos).<sup>11</sup>

### b) Catalizador.

El catalizador más utilizado en este tipo de reacciones son complejos de paladio, Pd(0) o Pd(II). Las especies más utilizadas de Pd(0) con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Los complejos de Pd(II) más utilizados son Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> que se reducen fácilmente a Pd(0) mediante reacción con el propio reactivo organometálico.

En cuanto a los ligandos del catalizador, se suelen emplear ligandos aniónicos como Cl<sup>-</sup>, AcO<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> aunque los más utilizados son los ligandos fosfina. Éstas pueden ser fosfinas monodentadas como la trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) o bidentadas. Éstas últimas son especialmente importantes ya que la geometría *cis* de los ligandos favorece la etapa de eliminación reductora, haciendo que los dos grupos orgánicos se sitúen en disposición *cis*. Por ejemplo: bis(1,1'-difenilfosfino)ferroceno (dppf) o 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-(binaftilo) (binap) (esquema 8).

Esquema 8. Algunos de los ligandos fosfina más empleados.



Las propiedades electrónicas de las fosfinas influyen en la velocidad de reacción, de esta manera, empleando fosfinas poco dadoras se favorece la etapa de eliminación reductora puesto que se retira densidad electrónica en torno al metal.

### c) Nucleófilo.

En cuanto al nucleófilo, existe una importante diversidad de compuestos organometálicos (R-M) que pueden ser utilizados en la reacción de acoplamiento cruzado: derivados de magnesio, zinc, cobre, estaño, silicio, zirconio, aluminio, boro e indio. Además, más recientemente se ha descubierto que también se pueden emplear alcoholes y aminas como nucleófilos en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

<sup>11</sup> Ritter, K.; *Synthesis*, **1993**, 735.

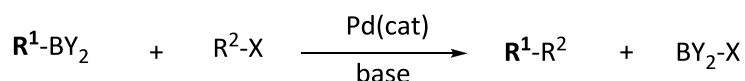
### 1.2.3. Clasificación según el nucleófilo.

La reacción de acoplamiento cruzado se puede clasificar según el tipo de nucleófilo empleado. A continuación se explican las características y propiedades de los más destacados en síntesis orgánica.

#### - Compuestos orgánicos de boro. Reacción de Suzuki-Miyaura.

La reacción de acoplamiento cruzado entre un compuesto orgánico de boro y un halogenuro o triflato orgánico bajo catálisis de metales de transición se conoce como reacción de Suzuki (esquema 9).<sup>12</sup>

Esquema 9. Reacción de Suzuki-Miyaura.



R<sup>1</sup>: alquilo, alquenilo, arilo

R<sup>2</sup>: alquilo, alquenilo, arilo, alquinilo

Y: R, OH, OR

Base: OH<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, CO<sub>4</sub><sup>-2</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>, F<sup>-</sup>

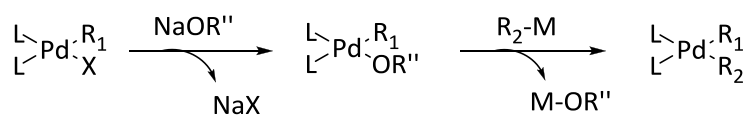
En esta reacción cabe destacar la fácil preparación de compuestos orgánicos de boro como ácidos borónicos (RB(OH)<sub>2</sub>), ésteres borónicos (RB(OR)<sub>2</sub>), boratos (RBY<sub>3</sub><sup>-</sup>) y boranos (BR<sub>3</sub>), siendo estables al aire y agua los ácidos y ésteres borónicos. Además las condiciones de reacción son suaves y son compatibles con numerosos grupos funcionales. Los alquilboranos y alquenilboranos se pueden preparar por hidrobtoración de alquenos y alquinos respectivamente. La preparación de los ácidos o ésteres arilborónicos se realiza por tratamiento con reactivos de Grignard arílicos o compuestos de arillitio.

La diferencia más notable con respecto a las demás reacciones de acoplamiento cruzado es la necesidad de un equivalente de base debido a la baja nucleofilia de los organometálicos de boro, cuyo papel principal es la generación de una especie de boro más reactiva (esquema 10).<sup>13</sup>

<sup>12</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Diederich, F.; Stang, J.P.; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 1998. Cap.2; P.49.

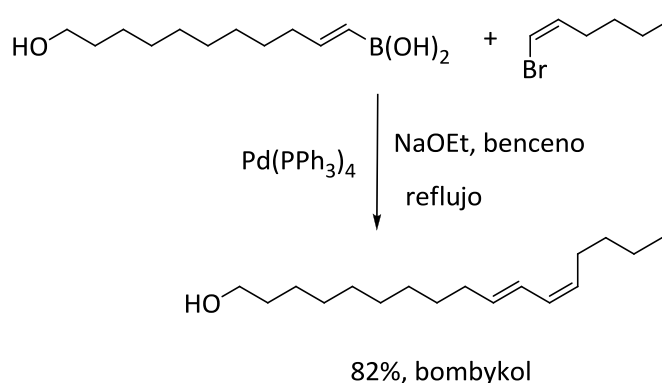
<sup>13</sup>(a) Beller, Matthias; Bolm, Carsten En *Transition Metals for Organic Synthesis*, Eds: Wiley-VCH, Weinheim 1998, Cap.2, P. 161 (b) Matos, K.; Soderquist, J.A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.

Esquema 10. Activación de la especie de paladio en la reacción de Suzuki.

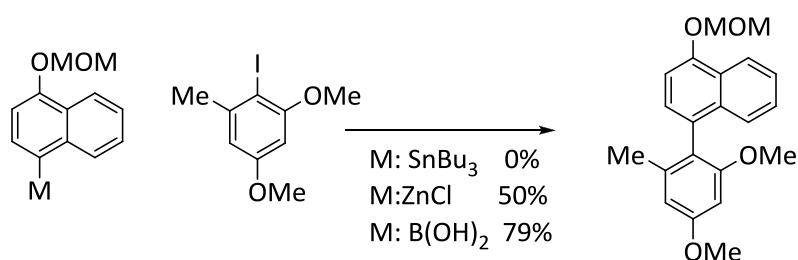


La reacción de Suzuki-Miyaura transcurre, al igual que todas las reacciones de acoplamiento cruzado con retención de configuración por parte del electrófilo y del nucleófilo, lo que hace de esta metodología un buen método para la síntesis de dienos conjugados (esquema 11).<sup>14</sup> Además, los ácidos borónicos son muy útiles a la hora de sintetizar sistemas biarílicos (esquema 12).<sup>15</sup>

Esquema 11. Síntesis de dienos conjugados mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.



Esquema 12. Síntesis de sistemas biarílicos mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.



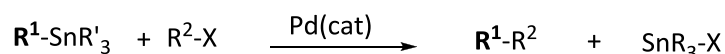
<sup>14</sup> Miyaura, N.; Suginome, H.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1527.

<sup>15</sup> Hoye, T.R.; Chen, H.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7940.

- **Organometálicos de estaño. Reacción de Stille.**

La reacción de acoplamiento cruzado empleando compuestos organometálicos de estaño se conoce como reacción de Stille (esquema 13).<sup>16</sup> El gran valor de esta metodología confirma que se trata de un procedimiento efectivo para realizar nuevos enlaces carbono-carbono y se ve reflejada en el elevado número de síntesis de productos naturales y nuevos materiales.<sup>17</sup> Es, junto con la reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de acoplamiento cruzado más empleada en síntesis orgánica.

Esquema 13. Reacción de Stille.



R<sup>1</sup>: alqueno, alquino, arilo

R': butilo, metilo

R<sup>2</sup>: alquilo, alqueno, alquino, arilo, alilo, acilo

X: Cl, Br, I, OTf

Su amplia utilidad se debe a que los organoestannanos son estables y fáciles de preparar, poseen baja nucleofilia y elevada quimioselectividad, lo que implica la compatibilidad con gran número de grupos funcionales como aldehídos, cetonas, ésteres, nitrilos, aminas y alcoholes.

Los organometálicos de estaño sólo transfieren uno de los grupos orgánicos unidos al estaño, debido a la diferente velocidad de transferencia de los diversos grupos se consigue una elevada selectividad en organoestannanos con sustituyentes diferentes<sup>18</sup> aunque no se transfieren grupos alquilo de manera efectiva.

En la reacción de Stille se pueden emplear halogenuros o triflatos aromáticos o vinílicos como electrófilo. En el caso de emplear triflatos, es necesario añadir una pequeña cantidad de LiCl debido a que el triflato tras la adición oxidante queda como contraión y no está enlazado al Pd. Como en la etapa de transmetalación es necesaria una geometría planocuadrada, se sustituye el triflato por Cl.

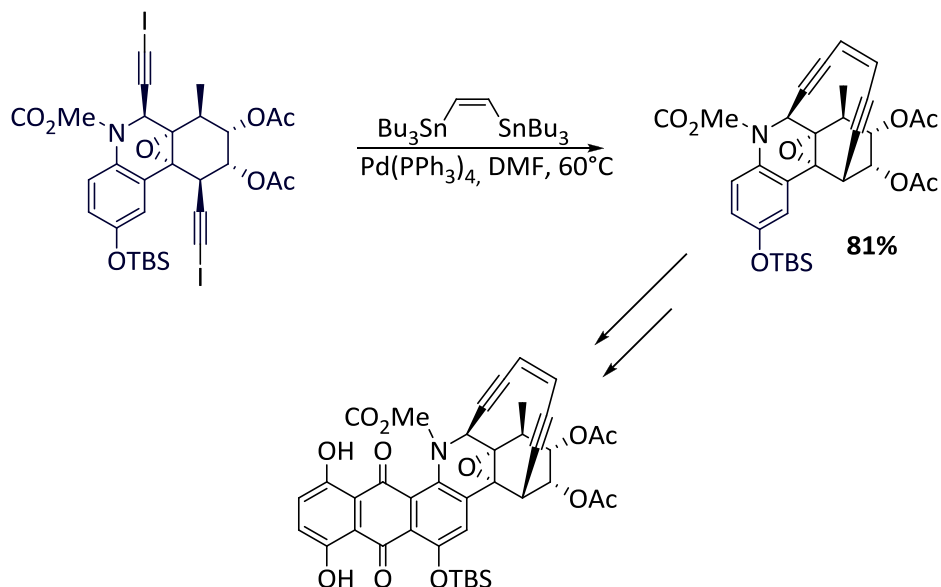
<sup>16</sup> (a) Migita-Kosugi *Chem. Lett.* **1977**, 1423; (b) Stille *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636

<sup>17</sup> Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W.K.; *Organic Reactions*, Vol 50, Wiley: New York, **1997**.

<sup>18</sup> Beller, M.; Bolm, C. En *Transition Metals for Organic Synthesis*, Eds: Wiley-VCH, Weinheim **1998**, Cap.2, P. 161

Un ejemplo representativo de la utilización de los organoestannanos en la síntesis de productos naturales es la síntesis total del antibiótico dinemicina (esquema 14).<sup>19</sup>

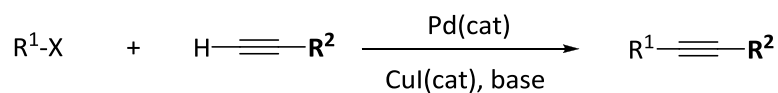
Esquema 14. Síntesis total de dinemicina mediante la reacción de Stille.



- **Organometálicos de cobre. Reacción de Sonogashira.**

La reacción de Sonogashira se conoce como la reacción de un alquino con un halogenuro arílico o alquenílico bajo catálisis de cobre y paladio y condiciones suaves (esquema 15).<sup>20</sup> El compuesto organometálico se genera *in situ* por reacción de un alquino terminal con una sal de cobre (CuI) en medio básico.

Esquema 15. Reacción de Sonogashira.



R<sup>1</sup>: alquenilo, arilo, heteroarilo

X: Cl, Br, I, OTf

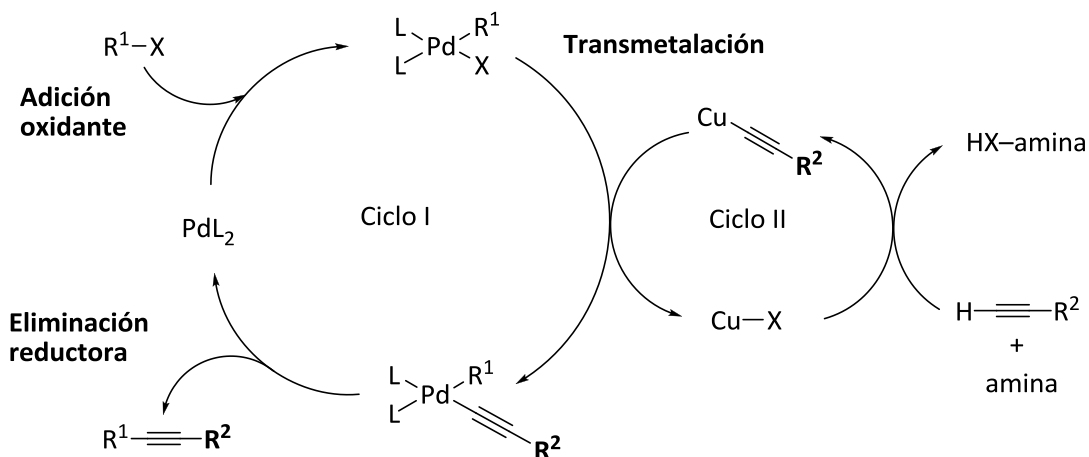
Base: Et<sub>3</sub>N, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

<sup>19</sup> (a) Shair, M.D.; Yoon, T.-Y.; Mosny, K.K.; Chou, T.C. *Danishefsky, S.J. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509. (b) Shair, M.D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1721. (c) Shair, M.D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755.

<sup>20</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. (b) Sonogashira, K.; *En Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Negishi, E.; Ed. Wiley: New York, 2002. P-493. (c) Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *543*, 46.

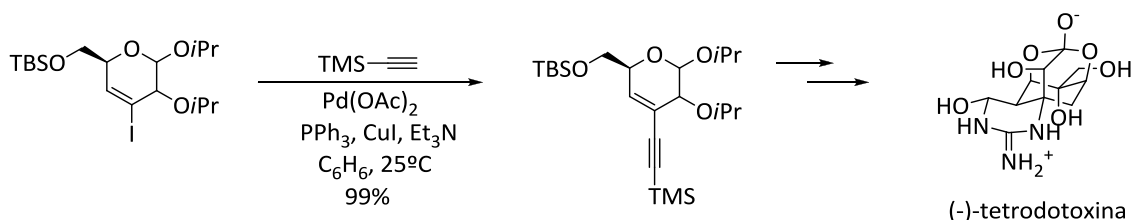
Al igual que en los casos anteriores, se trata de una reacción quimioselectiva y estereoespecífica, compatible con la presencia de numerosos grupos funcionales y útil para realizar enlaces Csp-Csp y Csp-Csp<sup>2</sup>. Tiene la particularidad de que se realiza una catálisis bimetalica donde también la sal de cobre es catalítica generando el alquínico de cobre en el medio de reacción (esquema 16).

Esquema 16. Ciclo catalítico para la reacción de Sonogashira.



La reacción de Sonogashira posee una amplia quimioselectividad frente a numerosos grupos funcionales como hidroxilos, carbonilos, aminas, ésteres, amidas... y los alquinos más empleados son aquellos que poseen grupos dadores de carga. Esta reacción proporciona una metodología para la obtención de sistemas acetilénicos conjugados, presentes en productos naturales como la tetrodotoxina (esquema 17).<sup>21</sup>

Esquema 17. Síntesis de tetrodotoxina mediante la reacción de Sonogashira.



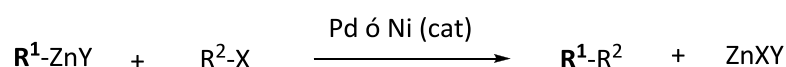
<sup>21</sup> Ohya, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798.



- **Organometálicos de zinc. Reacción de Negishi.**

Se conoce como reacción de Negishi a la reacción de acoplamiento cruzado que emplea como nucleófilo compuestos organometálicos de zinc (Esquema 18).<sup>22</sup> Los organometálicos de Zn se pueden preparar por reacción de un compuesto organolítico con cloruro de zinc, o bien mediante reacción de zinc metálico con halogenuros orgánicos.<sup>23</sup> Sin embargo son menos estables que los organometálicos de estaño o los compuestos orgánicos de boro.

Esquema 18. Reacción de Negishi.



R<sup>1</sup>: alquilo, alquenilo, alquinilo

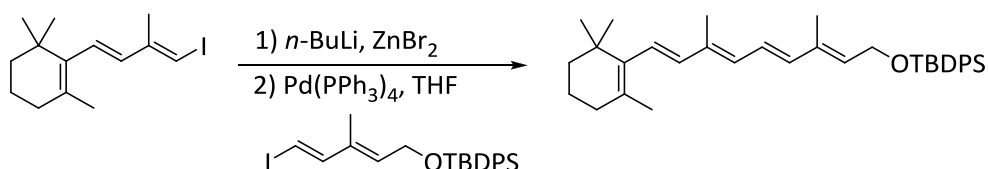
R<sup>2</sup>: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo

Y: halógeno ó R<sub>1</sub>

X: Cl, Br, I, OTf

Los organometálicos de zinc tienen elevada reactividad y baja toxicidad y son útiles en acoplamientos entre carbonos sp<sup>2</sup>, por ejemplo en la síntesis de polienos conjugados (esquema 19).<sup>24</sup> Cabe destacar la utilidad de los compuestos organometálicos de zinc en cuanto a la transferencia de grupos alquílicos.

Esquema 19. Síntesis de polienos conjugados mediante la reacción de Negishi.



<sup>22</sup> Negishi *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821

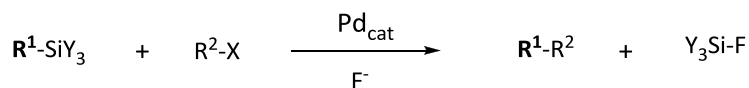
<sup>23</sup> (a) Knochel, P.; Jones, P.; Eds: *Organozinc reagents* Oxford University press: Oxford, 1999. (b) Gagneur, S.; Montchamp, J.L.; Negishi, E.; *Organometallics*, **2000**, *19*, 2417.

<sup>24</sup> Negishi, E.; Owczarczyk, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6683.

- **Organometálicos de silicio. Reacción de Hiyama.**

La reacción de acoplamiento cruzado de compuestos de silicio con electrófilos orgánicos empleando catálisis de paladio se conoce como reacción de Hiyama (esquema 20).

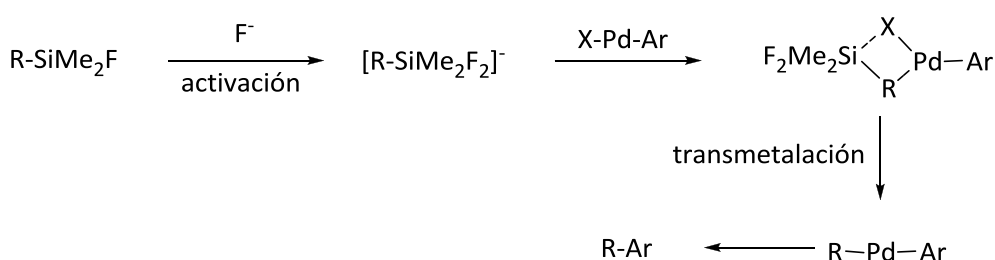
Esquema 20. Reacción de Hiyama.



R<sup>1</sup>: alqueno, arilo  
 Y: Me<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>F, MeF<sub>2</sub>  
 R<sup>2</sup>: alquilo, alqueno, alquino, arilo  
 X: I, Br, Cl, OTf  
 F<sup>-</sup>: TBAF, TASF, KF

La utilización de compuestos de silicio en las reacciones de acoplamiento cruzado se encuentra limitada debido a la baja polaridad del enlace carbono-silicio y por lo tanto, a su baja nucleofilia. Esta situación se puede resolver empleando un agente activante como el ión fluoruro, que es el más empleado. Además de los iones fluoruro, también se pueden emplear otros reactivos activantes como Ag<sub>2</sub>O<sup>25</sup>, KOSiMe<sub>3</sub><sup>26</sup> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.<sup>27</sup> Los agentes activantes convierten los silanos en fluorosilanos pentacoordinados, que son las especies que participan en el ciclo catalítico (esquema 21).<sup>28</sup>

Esquema 21. Activación de las especies de silicio.



Los organosilanos muestran una elevada quimioselectividad que los hace compatibles con un gran número de grupos funcionales. Además presentan la ventaja de tener baja toxicidad.

<sup>25</sup> (a) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299 (b) Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J. Suguro, M.; Nishihara, Y. Hiyama, T.; *Org. Chem.* **2000**, *65*, 5342.

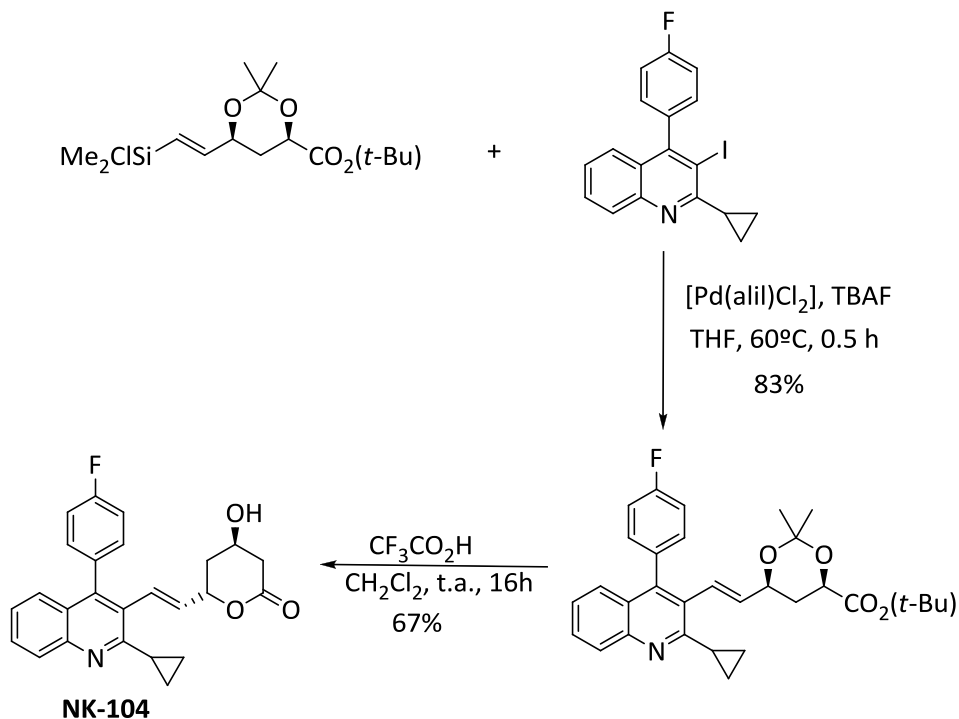
<sup>26</sup> Grove, D.M.; van Koten, G.; Louwen, J.N.; Noltes, J.G.; Spek, A.; Ubbels, H.J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609.

<sup>27</sup> Denmark, S.E.; Wang, Z.J.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 372.

<sup>28</sup> (a) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299. (b) Denmark, S.E.; Sweis, R.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6439.

Esta reacción, aunque menos, también se ha empleado en la síntesis de productos naturales, como NK-(104) (esquema 22).<sup>29</sup>

Esquema 22. Síntesis de NK-(104) mediante la reacción de Hiyama.



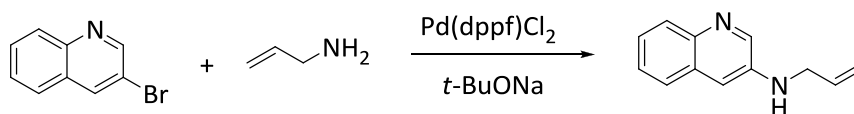
#### - Reacción de Buchwald-Hartwig.

Un heteroátomo nucleófilo puede acoplarse a un halogenuro orgánico empleando catálisis de metales de transición de la misma manera que los grupos organometálicos.<sup>30</sup> El grupo saliente puede ser un bromuro o un yoduro y a menudo se emplean sulfonatos. Esta reacción ha sido estudiada intensamente para reacciones con nucleófilos nitrogenados (esquema 23), otros nucleófilos pueden ser alcoholes (esquema 24), fenoles, tioles y fosfinas.

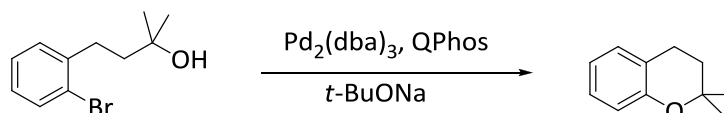
<sup>29</sup> Takahashi, K.; Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263.

<sup>30</sup> (a) Jiang, L.; Buchwald, S.L. en *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions* Eds: de Meijere, A.; Diederich, F. Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; (b) Yang, B.H.; Buchwald, S.L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125; (c) Hartwig, J.F. in *Modern Arene Chemistry* Ed: Didier, A.; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp 107-168.; (d) Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; (e) Prim, D.; Campagne, J.M. *et al. Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041; (f) Frost, C.G.; Mendoca, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1998**, 2615.

Esquema 23. Síntesis de aminas mediante la reacción de Buchwald-Hartwig.

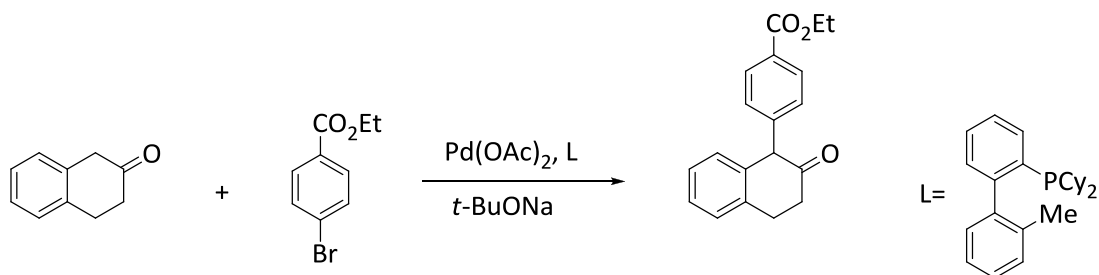


Esquema 24.



También se pueden emplear enolatos como nucleófilos en el acoplamiento de halogenuros arílicos y vinílicos (esquema 25).

Esquema 25.

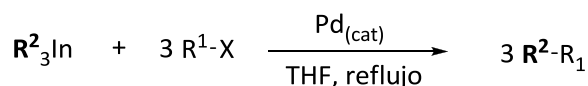


#### 1.2.4. Organometálicos de indio.

En el año 1999, el grupo de investigación de J. Pérez Sestelo y L.A. Sarandeses descubrió que los organometálicos de indio (III) participan de forma eficiente en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (esquema 26).<sup>31</sup> Los primeros resultados mostraron que se obtenían los productos de acoplamiento cruzado en buenos rendimientos con tiempos de reacción cortos, además se transfieren los tres grupos orgánicos unidos al indio lo que hace aumentar la eficiencia de la reacción. También se observó una gran versatilidad en cuanto a la transferencia de grupos orgánicos de distinta naturaleza como es el caso de carbonos  $sp^3$ ,  $sp^2$  y  $sp$  bajo condiciones de reacción suaves y en presencia de diversos grupos funcionales.

<sup>31</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267.

Esquema 26. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III).



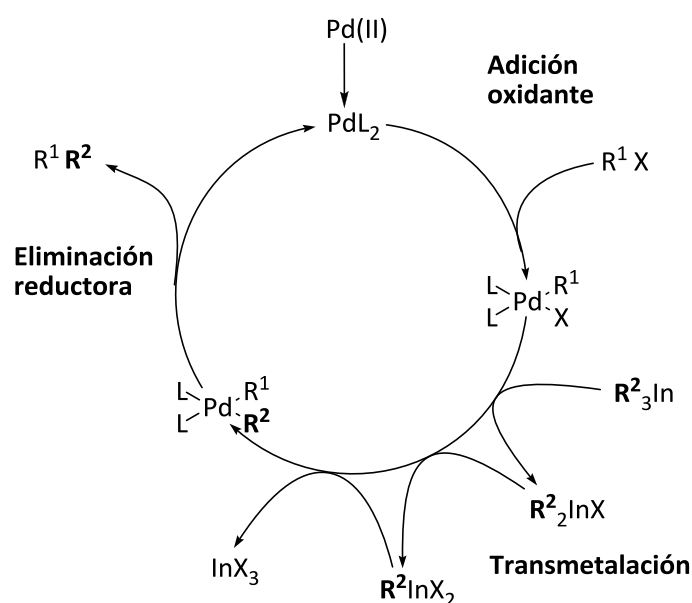
R<sup>2</sup>: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo

X: I, Br, Cl, OTf

R<sup>1</sup>: alquenilo, arilo, bencilo, alilo, acilo

La reacción se puede explicar de acuerdo con el mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado. La única diferencia con respecto a éste es que las especies R<sub>2</sub>InX y RInX<sub>2</sub> generadas en el medio de reacción se vuelven a introducir en el ciclo catalítico hasta transferir los tres grupos enlazados al indio (esquema 27). Este hecho hace que la eficiencia de las reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III) sea tan elevada, de manera que son necesarios solamente 0.33 equivalentes de R<sub>3</sub>In para que la reacción tenga lugar con buenos rendimientos.

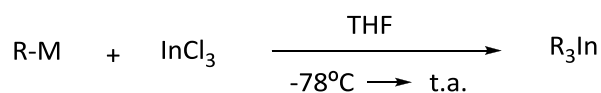
Esquema 27. Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III).



Los organometálicos de indio (III) se pueden preparar mediante transmetalación de una sal de indio (III) con reactivos de litio o magnesio (esquema 28). Se utilizan tras su preparación.<sup>32</sup>

<sup>32</sup> (a) Clark, H.C.; Pickard, A.L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427. (b) Hoffman, K.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 1.

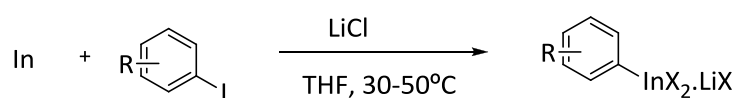
Esquema 28. Preparación de los compuestos organometálicos de Indio (III).



M= Li, MgX

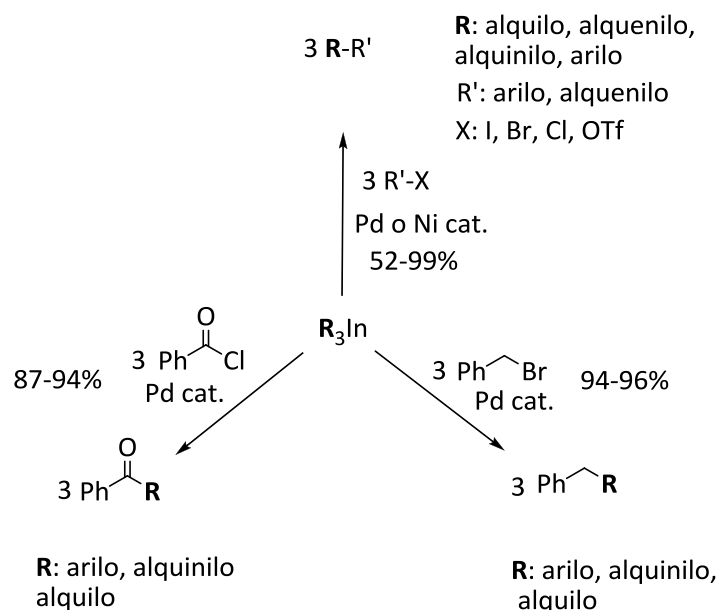
Distintos grupos de investigación han descrito la preparación de organometálicos de indio (III) arílicos, heteroarílicos y bencílicos a partir de yoduros orgánicos en presencia de indio (0) y cloruro de litio (esquema 29).<sup>33</sup>

Esquema 29. Preparación de organometálicos de indio (III).



Los organometálicos de indio (III) participan en reacciones de acoplamiento cruzado con diversos electrófilos como halogenuros arílicos, alquenílicos, bencílicos y cloruros de ácido (esquema 30) en tiempos cortos de reacción y con elevados rendimientos.<sup>34</sup>

Esquema 30. Reacciones de acoplamiento cruzado de los organometálicos de indio (III)



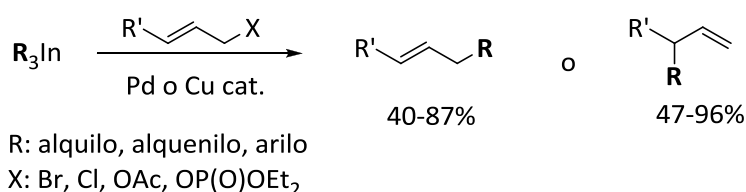
<sup>33</sup> (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648, (b) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376. (c) Chupak, L.-S.; Wolkowski, J.P.; Cantigny, Y.A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1388. (d) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236.

<sup>34</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J. Sarandeses, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

De la misma manera, también participan en reacciones de acoplamiento múltiple y secuencial sobre electrófilos aromáticos y heteroaromáticos polihalogenados teniendo lugar estas transformaciones de manera quimioselectiva.<sup>35</sup>

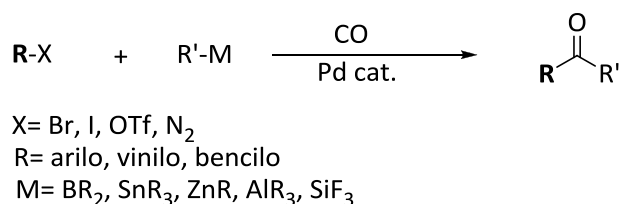
Por otro lado, los organometálicos de indio (III) también participan en reacciones de sustitución alílica bajo catálisis de cobre y paladio (esquema 31).<sup>36</sup> Esta reacción bajo catálisis de paladio, transcurre de manera regioselectiva proporcionando el producto de sustitución en la posición  $\alpha$ . Sin embargo si esta reacción se realiza bajo catálisis de cobre [Cu(OTf)<sub>2</sub>/P(OEt)<sub>3</sub>] se pueden transferir grupos alquilo y arilo sobre electrófilos alílicos, obteniéndose los productos de sustitución  $\gamma$  en buenos rendimientos.

Esquema 31. Reacciones de sustitución alílica empleando organometálicos de indio (III)



Otra aplicación de los organometálicos de indio (III) es la reacción de acoplamiento carbonilante en la que intervienen el reactivo triorganoindio, un electrófilo orgánico y monóxido de carbono (esquema 32). Se obtienen cetonas en tiempos de reacción cortos y con condiciones de reacción suaves.<sup>37</sup>

Esquema 32. Reacciones de acoplamiento carbonilante empleando organometálicos de Indio (III)



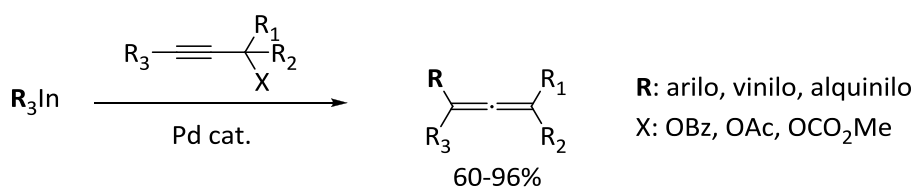
<sup>35</sup> (a) Pena, M.A.; Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Chem. Commun.* **2002**, 2246. (b) *Synthesis*, **2005**, 3, 485.

<sup>36</sup> (a) Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2518. (b) Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8136.

<sup>37</sup> Pena, M.A.; Pérez Sestelo, J. Sarandeses L.A.; *Synthesis*, **2003**, 5, 750.

La reacción de compuestos organometálicos de indio (III) con ésteres propargílicos bajo catálisis de paladio proporciona la obtención de alenos sustituidos (esquema 33).<sup>38</sup> Esta reacción transcurre a través de un mecanismo  $S_N2'$  proporcionando los alenos en buenos rendimientos y con elevada regioselectividad. Además, la reacción de triorganoíndicos con ésteres propargílicos quirales no racémicos tiene lugar con estereoselectividad anti, dando lugar a alenos quirales con elevado exceso enantiomérico.

Esquema 33. Síntesis de alenos sustituidos empleando organometálicos de indio (III).



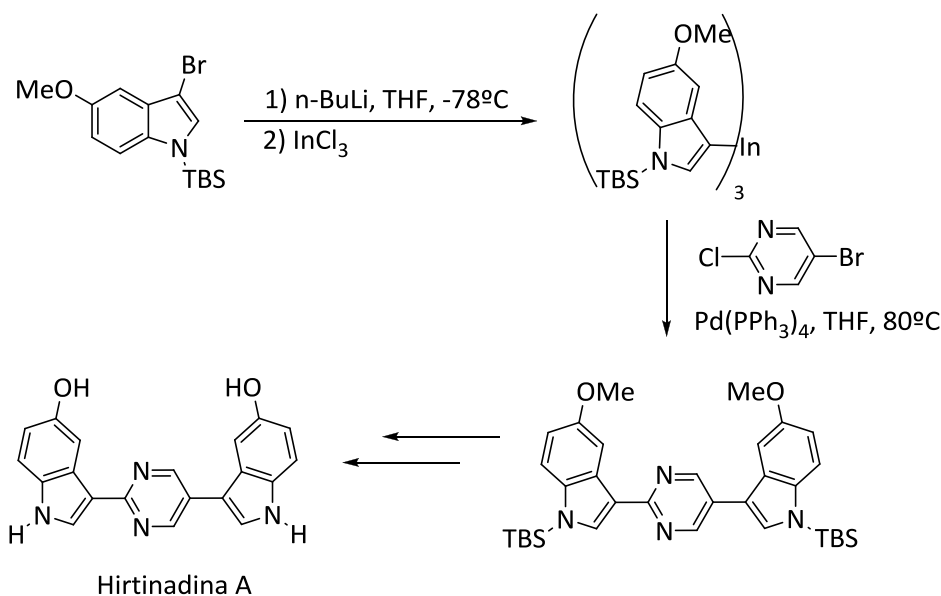
Los organometálicos de indio (III) también son útiles en reacciones con sustratos heteroaromáticos disustituidos como son las 5-bromo-2-cloropirimidinas.<sup>39</sup> Esta reacción proporciona, en función de la cantidad de organometálico empleada (40 ó 100% mol), 2-cloropirimidinas sustituidas en la posición 5 o 2,5-pirimidinas disustituidas. Esta metodología permitió realizar la síntesis de Hirtinadina A (esquema 34), un producto natural con actividad citotóxica frente a la Leucemia L1210 y carcinoma epidermoide humano. La etapa clave de la síntesis consiste en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un organometálico de indio (III) con tres grupos indolilo y una 5-bromo-2-cloropirimidina.

<sup>38</sup> Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses L.A.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1403.

<sup>39</sup> Mosquera, A.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745.

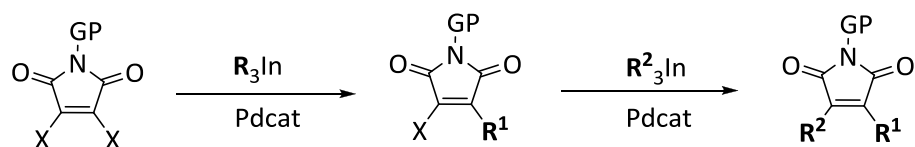


Esquema 34. Síntesis de Hirtinadina A.



Más recientemente, este grupo de investigación desarrolló la reacción de acoplamiento selectivo de triorganoíndicos arílicos, heteroarílicos, alquínílicos y alquílicos sobre 3,4-dibromo o 3,4-dicloromaleimidias (esquema 35). La reacción de acoplamiento cruzado tiene lugar con alta economía atómica, alta selectividad y proporciona una amplia variedad de maleimidias asimétricas con buenos rendimientos.<sup>40</sup>

Esquema 35. Reacción de organometálicos de indio (III) con maleimidias 3,4 dihalogenadas.



X: Cl, Br

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: 2- y 3-indolilo, arilo, heteroarilo, alquínilo, alquilo

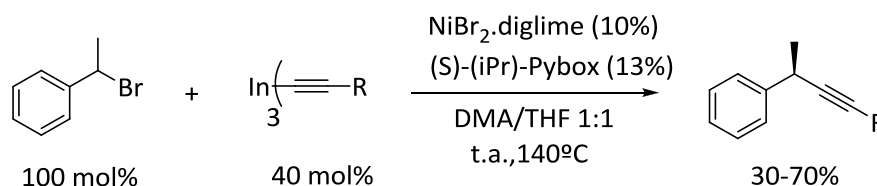
GP: grupo protector

También se estudió el catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III) y se descubrió que otros metales, además de paladio pueden ser empleados como catalizador. Así, este grupo de investigación desarrolló la primera reacción enantioselectiva sp-sp<sup>3</sup> entre compuestos organometálicos alquínílicos y bromuros bencílicos

<sup>40</sup> Bouissane, L. Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.

catalizada por NiBr<sub>2</sub>.diglime/(S)-(iPr)-Pybox (esquema 36).<sup>41</sup> La reacción es estereoespecífica y estereoconvergente, lo que implica que los dos enantiómeros del producto de partida se transforman en uno solo del producto. Se obtienen buenos rendimientos y la reacción tiene lugar con una elevada economía atómica.

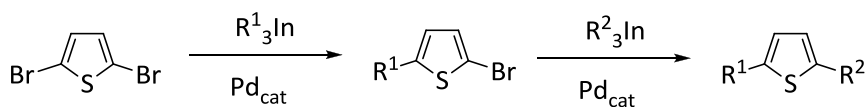
Esquema 36.



R: Ph, tiofenilo, ciclohexenilo, CO<sub>2</sub>Et, naftilo

En cuanto a los sustratos heteroaromáticos, este grupo de investigación recientemente ha publicado un artículo en el que se describe el acoplamiento selectivo e iterativo sobre 2,5-dibromotiofenos empleando organometálicos de indio (III) (esquema 37).<sup>42</sup> Empleando 2,5-dibromotiofeno comercial como electrófilo, se realizan reacciones de acoplamiento cruzado selectivas lo que permite incorporar grupos orgánicos para obtener tiofenos asimétricos α,α'-disustituidos y también permite la realización de acoplamientos iterativos tras la primera reacción de monoacoplamiento, por metalación del átomo de bromo restante y posterior proceso de acoplamiento.

Esquema 37. Reacción de acoplamiento cruzado selectiva e iterativa sobre 2,5-dibromotiofenos.



Todos estos ejemplos ponen de manifiesto la importancia adquirida en los últimos años por las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, así como la importancia y aplicabilidad de los organometálicos de indio (III) en esta metodología sintética.

<sup>41</sup> Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.

<sup>42</sup> Martínez, M.M.; Peña López, M.; Pérez Sestelo, J. Sarandeses, L.A. ; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

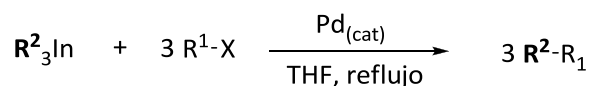
**2.**

**Objetivos.**



Los objetivos del presente Trabajo de Fin de Grado se centran en el estudio y la aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado en síntesis orgánica y su utilidad en la síntesis de arenos polifuncionalizados. Para realizar el estudio se propuso el uso de organometálicos de indio (III) en la reacción de acoplamiento cruzado bajo catálisis de paladio. Dentro de este contexto nos planteamos abordar:

- (1) El estudio de la utilidad sintética de los organometálicos de indio (III) en las reacciones de acoplamiento cruzado con sustratos de diversa naturaleza.

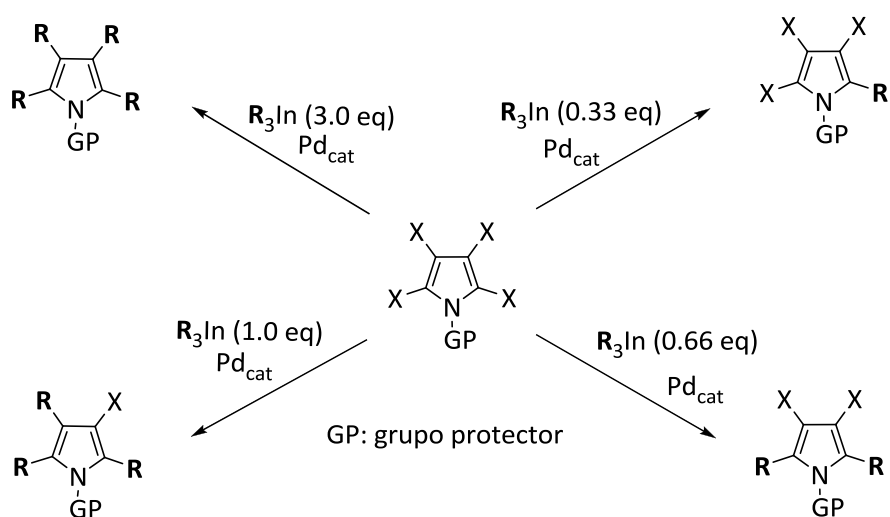


R<sup>2</sup>: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo

X: Br

R<sup>1</sup>: arilo, heteroarilo

- (2) El estudio de la reactividad de los organometálicos de indio (III) con pirroles polihalogenados bajo catálisis de paladio.





**3.**

**Resultados y discusión.**

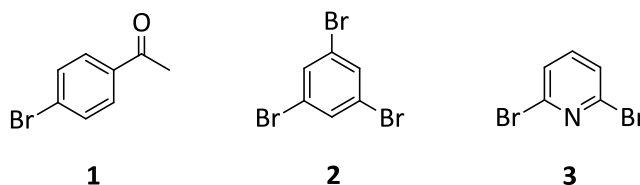




El trabajo realizado se organiza en dos partes. Inicialmente se propuso, con el objetivo de familiarizarse con la reacción de acoplamiento cruzado, el estudio de esta metodología sintética empleando halogenuros orgánicos comunes y organometálicos de indio (III) de distinta naturaleza electrónica ( $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ ). Posteriormente se planteó la utilización de esta metodología sintética en la funcionalización de pirroles polihalogenados.

### 3.1. Estudio de la utilidad sintética de la reacción de acoplamiento cruzado.

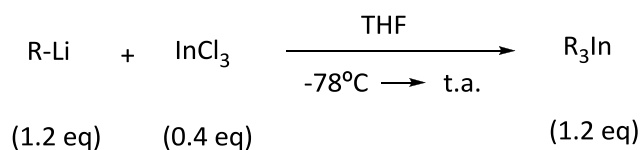
La primera parte de este trabajo consistió en realizar varios experimentos con el fin de observar la versatilidad de las reacciones de acoplamiento cruzado empleando organometálicos de indio (III). En primer lugar se planteó realizar varias reacciones sobre el mismo sustrato, 4-bromoacetofenona (**1**) empleando triorganoíndicos de distinta naturaleza ( $sp$ ,  $sp^2$  arílico,  $sp^2$  alquénico y  $sp^3$ ). En segundo lugar, se realizaron reacciones de acoplamiento múltiple sobre un sustrato trihalogenado (1,3,5-tribromobenceno) (**2**). Por último, se realizaron reacciones de acoplamiento selectivo sobre un sustrato heteroaromático dihalogenado (2,6-dibromopiridina) (**3**).



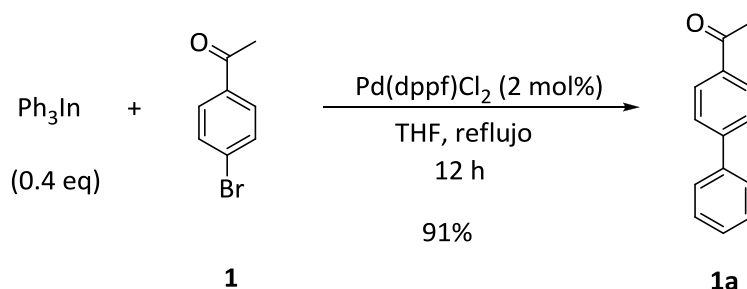
Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>43</sup> se realizó la reacción de distintos organometálicos de indio (III) sobre 4-bromoacetofenona (**1**). Inicialmente se procedió a realizar una reacción de acoplamiento cruzado empleando trifenilindio como nucleófilo. Para preparar el trifenilindio se hizo reaccionar PhLi (1.2 eq) con  $\text{InCl}_3$  (0.4 eq) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y otros 30 a temperatura ambiente (esquema 38). Este es el procedimiento experimental que se utilizó para la preparación de todos los organometálicos de indio (III).

<sup>43</sup> Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

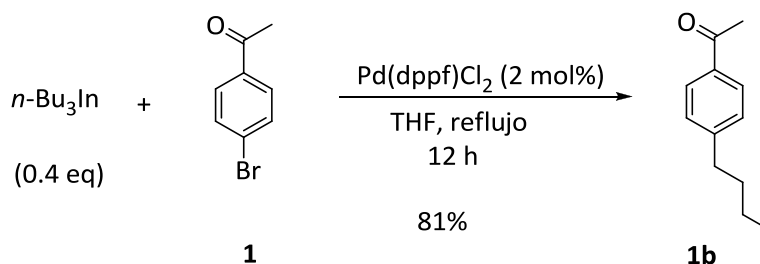
Esquema 38. Preparación de organometálicos de indio (III).



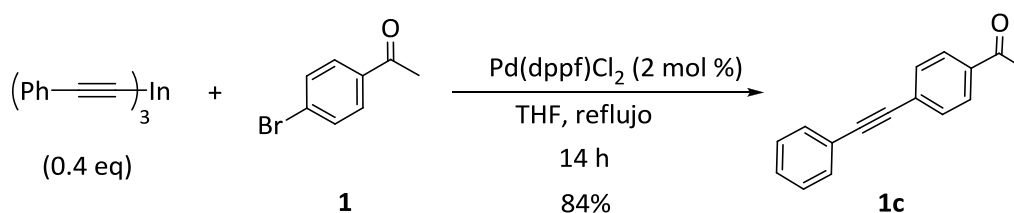
A continuación se adicionó el trifenilindio sobre **1** (1.0 eq) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2 mol %) en THF. El catalizador elegido fue Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> debido a la experiencia del grupo de investigación con este catalizador. Tras 14 horas de reacción, se observó la formación del producto de reacción **1a** con un rendimiento del 91% debido a la transferencia de los 3 grupos orgánicos unidos al indio (esquema 39). El producto de acoplamiento se identificó mediante espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H por comparación con los datos espectroscópicos obtenidos anteriormente por el grupo, comprobándose la señal correspondiente al singlete de la cetona (2.64 ppm) así como la existencia de señales de protón correspondientes a los 9 hidrógenos aromáticos.

Esquema 39. Síntesis de 4-fenilacetofenona (**1a**).

Seguidamente se estudió la reacción de tri(*n*-butil)indio, que se preparó por reacción de InCl<sub>3</sub> (0.4 eq) con *n*-BuLi (1.2 eq) a -78 °C, sobre **1** (1.2 eq) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2 mol %) y tras 12 horas de reacción se obtuvo el producto de reacción **1b** con un rendimiento del 84% (esquema 40). El producto de acoplamiento se identificó mediante espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H por comparación con las señales espectroscópicas de la bibliografía<sup>43</sup>. Se observaron las señales correspondientes a los protones alquílicos del grupo butilo entre 2.66 y 0.93 ppm, además de las señales de los hidrógenos aromáticos y el singlete de la cetona.

Esquema 40. Síntesis de 4-butilacetofenona (**1b**).

A continuación se estudió la reacción de un organometálico de indio alquinílico como nucleófilo para lo cual se eligió tri(feniletinil)indio. Éste fue preparado por metalación de fenilacetileno (1.2 eq) con *n*-BuLi (1.2 eq) y posterior reacción con  $\text{InCl}_3$  (0.4 eq) en THF a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción de tri(feniletinil)indio con 4-bromoacetofenona (1.0 eq) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (2 mol %) a reflujo durante 14 horas proporcionó el producto de reacción **1c** con un rendimiento del 81% (esquema 41).<sup>43</sup> El producto se identificó mediante espectroscopía de RMN observándose la señal de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  a  $\delta_{\text{H}}$  2.63 ppm correspondiente al singlete de la cetona y la existencia de señales correspondientes a los 9 hidrógenos aromáticos. Además, mediante  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  se identificaron los carbonos alquinílicos ( $\delta_{\text{C}}$  92.70 ppm, 88.59 ppm) así como los carbonos aromáticos ( $\delta_{\text{C}}$  122.6-136.8 ppm), los carbonos de la cetona ( $\delta_{\text{C}}$  198.5 ppm) y el  $\text{CH}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  26.61 ppm).

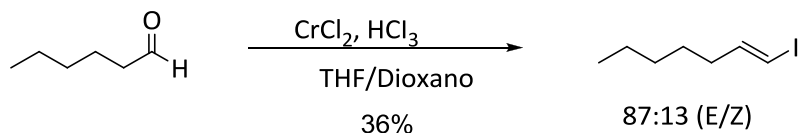
Esquema 41. Síntesis de 4-(2-feniletinil)acetofenona (**1c**).

Posteriormente se planteó la reacción de **1** con un nucleófilo organometálico alquénílico. Para ello se sintetizó (E)-1-yodohept-1-eno a partir de hexanal (1.0 eq) mediante reacción con  $\text{CrCl}_2$  (3 eq) y  $\text{HCl}_3$  (2 eq) en THF/Dioxano a  $0^\circ\text{C}$  durante 14 horas (esquema 42).<sup>44</sup> El yodoalqueno se obtuvo con una relación E/Z 87:13 como un aceite y con un rendimiento del 36%. El rendimiento bajo puede ser debido a que se produjeron pérdidas en la etapa de

<sup>44</sup> (a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. (b) Evans, D.A.; Black, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

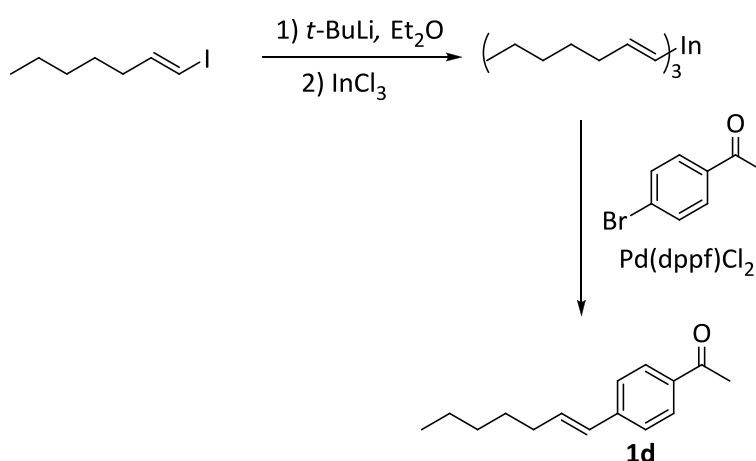
purificación mediante cromatografía en columna, así como a pérdidas por volatilización en la concentración del producto purificado. El producto se identificó mediante espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H observándose las señales correspondientes a la cadena alquílica (0.89-2.05 ppm) así como las señales del alqueno como un doble triplete a  $\delta_H$  5.97 ppm y a 6.51 ppm.

Esquema 42. Síntesis de (E)-1-yodohept-1-eno.



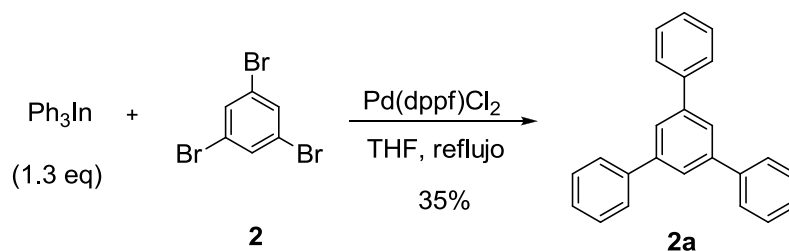
Para realizar la reacción de acoplamiento cruzado, en primer lugar se metaló el (E)-1-yodohept-1-eno (1 eq) con *t*-BuLi (2 eq) en Et<sub>2</sub>O a -78°C y a continuación se adicionó sobre una disolución de InCl<sub>3</sub> (0.33 eq) a -78°C en THF. Una vez formado el organometálico de indio (III) se hizo reaccionar con **1** (1.0 eq) a reflujo en THF bajo catálisis de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mol %) (esquema 43). Tras 12 horas de reacción no se observó el producto de reacción **1d** tras estudiar la mezcla de reacción en cc. Esta reacción no ha sido descrita anteriormente y aunque no se puede determinar con exactitud las causas de que la reacción no haya transcurrido seguramente se deba a algún error cometido durante el procedimiento experimental.

Esquema 43. Síntesis de (E)-(4-hept-1-enil)acetofenona (**1d**).



Con el objetivo de comprobar la eficiencia de la reacción de acoplamiento cruzado de los organometálicos de indio (III) con electrófilos orgánicos, se planteó la realización de reacciones de acoplamiento múltiple sobre 1,3,5-tribromobenceno (**2**). Para ello se hizo reaccionar **2** (1.0 eq) con trifenilindio (1.3 eq) como nucleófilo<sup>45</sup> en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mol %) en THF (esquema 44). La reacción se realizó con cantidades prácticamente estequiométricas de Ph<sub>3</sub>In con el fin de comprobar que los tres grupos orgánicos son transferidos en la etapa de transmetalación. Después de 14 horas de reacción, se comprobó mediante ccf la desaparición del reactivo de partida y la formación de un producto de reacción mayoritario. Tras elaboración y purificación, el producto se aisló en un rendimiento bajo (35%) debido a la dificultad de la separación mediante cromatografía en columna a presión del producto de reacción **2a** y el bifenilo y otros subproductos. Sin embargo, esta reacción se encuentra publicada con un rendimiento del 97%.<sup>45</sup> La fracción de producto que se obtuvo, se encuentra pura y se identificó mediante espectroscopía RMN. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H muestra cuatro señales diferentes, correspondientes a los cuatro átomos de hidrógeno distintos que existen en la molécula pudiendo observarse un singlete a  $\delta_H$  7.79 ppm correspondiente al hidrógeno del benceno central, un doblete a  $\delta_H$  7.70 ppm, un triplete a 7.49 ppm así como un multiplete a  $\delta_H$  7.42-7.38 ppm correspondientes a los hidrógenos de los tres bencenos equivalentes.

Esquema 44. Síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno (**2a**).



Seguidamente, con el fin de estudiar la reactividad de los organometálicos de indio (III) sobre un núcleo de piridina, se estudió la reacción sobre 2,6-dibromopiridina (**3**) deficiente de carga, y además se estudió la selectividad del acoplamiento. La síntesis de piridinas con sustituyentes arílicos ha recibido mucha atención debido a su utilidad como quimiosensores fluorescentes y agentes quelatantes en química de la coordinación.<sup>46</sup>

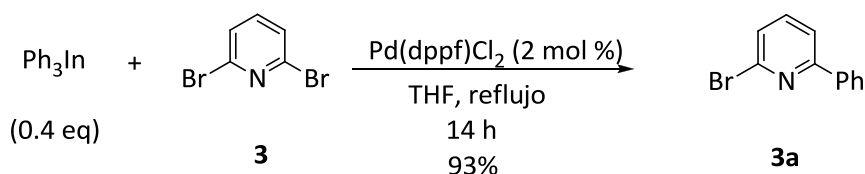
<sup>45</sup> Pena, M.A.; Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A.; *Chem. Commun.* **2002**, 3, 485.

<sup>46</sup> (a) Potts, K.T.; Horwitz, C. P.; Fessak, A.; Keshavarz-K., M.; Nash, E.; Toscano, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10444. (b) Lu, W.; Chan, M. C. W.; Cheung, K.-K.; Che, M. C. *Organometallics* **2001**, 20, 2477.

Con anterioridad se había descrito la reacción de diacoplamiento<sup>45</sup> de trifenilindio sobre 2,6-dibromopiridina (**3**), pero no se había estudiado la selectividad de la reacción empleando cantidades menores de reactivo triorganoíndico. Por este motivo se planteó la reacción de acoplamiento cruzado selectivo con objeto de realizar la sustitución de uno de los dos átomos de bromo por un grupo orgánico.

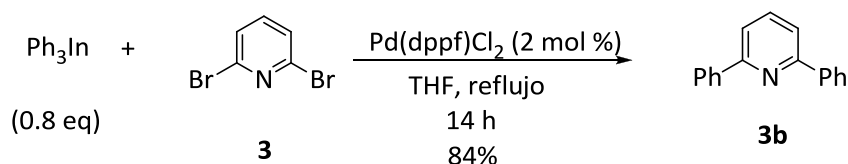
De esta manera, la reacción de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.4 eq) sobre **3** (1.0 eq) en presencia de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2 mol %) en THF proporcionó tras 14 horas de reacción, 2-bromo-6-fenilpiridina (**3a**) en un 93% de rendimiento (esquema 45). El producto de acoplamiento se identificó mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H donde se observan las señales de los 5 hidrógenos del grupo fenilo  $\delta_{\text{H}}$  7.50-7.35 ppm así como las señales correspondientes a los 3 hidrógenos de la piridina.

Esquema 45. Síntesis de 2-bromo-6-fenilpiridina (**3a**).



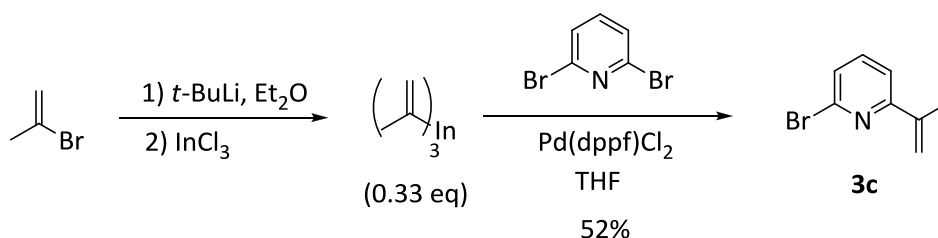
A continuación se realizó la reacción sobre 2,6-dibromopiridina con mayores cantidades de reactivo organometálico con el fin de realizar un acoplamiento múltiple. La reacción de **3** (1.0 eq) con  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.8 eq) en presencia de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2 mol %) en THF durante 14 horas proporcionó el producto de diacoplamiento 2,6-difenilpiridina (**3b**) en un rendimiento del 84% (esquema 46). Se trata de un sólido blanco con un punto de fusión: 72-75°C. El producto se identificó mediante espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H observándose las señales esperadas para los diez hidrógenos aromáticos de los dos grupos fenilo  $\delta_{\text{H}}$  7.56-7.42 ppm (m, 6H), 8.18 ppm (d, 4H). Además, puesto que la molécula de piridina es simétrica se observan un triplete a  $\delta_{\text{H}}$  7.83 ppm y un doblete a 7.72 ppm.

Esquema 46. Síntesis de 2,6-difenilpiridina (**3b**).



En este estudio también se planteó la realización de un acoplamiento selectivo sobre 2,6-dibromopiridina (**3**) empleando un reactivo organometálico alquénico. Por ello se eligió como reactivo organometálico tri(2-propenil)indio que se preparó por metalación de 2-bromopropeno (1.0 eq) con *t*-BuLi (2.0 eq) en Et<sub>2</sub>O a -78°C y a continuación se hizo reaccionar con InCl<sub>3</sub> (0.33 eq) a -78°C. Una vez preparado el organometálico de indio (III) (0.33 eq) se realizó la reacción sobre **3** (1.0 eq) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mol %) a reflujo en THF. Tras 14 horas de reacción se obtuvo un producto que se identificó mediante espectroscopía RMN-<sup>1</sup>H como el producto de monoacoplamiento **3c** en un rendimiento del 52% (esquema 47) y un subproducto que corresponde al producto de diacoplamiento. En el espectro de RMN del producto de reacción **3c**, se observó un triplete a 7.49 ppm correspondiente a los 3 hidrógenos de la piridina, dos singletes correspondientes a los dos hidrógenos del CH<sub>2</sub> δ<sub>H</sub> 5.93 y 5.32 ppm y un singlete correspondiente al CH<sub>3</sub> δ<sub>H</sub> 2.17 ppm.

Esquema 47. Síntesis de 2-bromo-6-(prop-1-en-2-il)piridina



El estudio realizado pone de manifiesto la versatilidad de los organometálicos de indio (III) a la hora de transferir grupos orgánicos de distinta naturaleza (*sp*, *sp*<sup>2</sup>, *sp*<sup>3</sup>) mediante reacciones de acoplamiento cruzado, la variedad de sustratos aromáticos y heteroaromáticos que participan reacciones de acoplamiento cruzado, así como la quimioselectividad de los organometálicos de indio (III).

Tras estos estudios iniciales, se planteó el segundo objetivo en el desarrollo del presente Trabajo de Fin de Grado: la realización de reacciones de acoplamiento cruzado sobre derivados halogenados de pirrol empleando organometálicos de indio (III) como nucleófilos.

### 3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado entre organometálicos de indio (III) y pirroles polihalogenados.

Un pirrol es un heterociclo aromático de cinco miembros con un átomo de nitrógeno con la fórmula  $C_4H_5N$ . El par de electrones solitario en el átomo de nitrógeno contribuye a la aromaticidad completando los 6 electrones del sistema  $\pi$  delocalizado. Es un sistema aromático  $\pi$ -excedente, al igual que furano y tiofeno, es más reactivo frente a reacciones de Sustitución Electrónica Aromática que el benceno.

En estos estudios comprobaremos cómo afecta a la reactividad en las reacciones de acoplamiento cruzado el hecho de que se trate de un sustrato  $\pi$ -excedente ya que, como se explicó anteriormente, la etapa de adición oxidante está controlada por factores estéricos y electrónicos.

La molécula de pirrol es la única molécula aromática que puede experimentar fácilmente reacciones de sustitución en las cinco posiciones, pero la obtención de un regioisómero determinado es complicado de controlar. Empleando la reacción de Suzuki-Miyaura, White y colaboradores realizaron una arilación regioselectiva de pirrol aplicada a la síntesis de "Lameranina Q dimetiléter" un intermedio en la síntesis de "Lukinol A".<sup>47</sup>

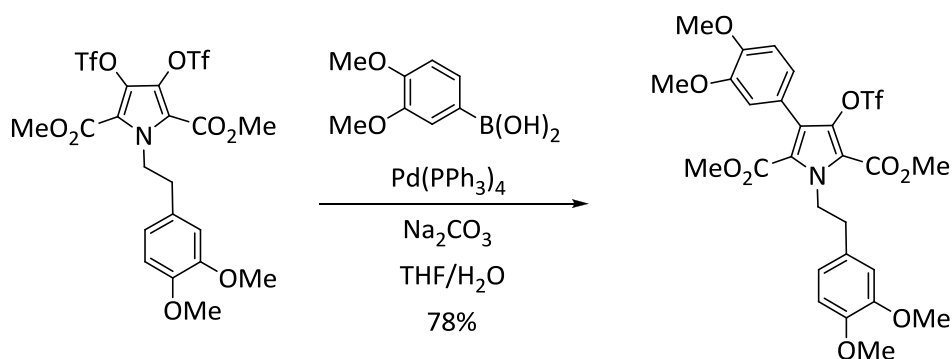
En comparación con derivados bencénicos, los ejemplos de reacción de acoplamiento cruzado sobre pirrol son escasos, y en la mayoría de los casos se emplean organometálicos de boro como nucleófilo. Así, Schröter, Stock y Bach<sup>48</sup> realizan un acoplamiento regioselectivo en un pirrol tetrasustituído empleando ácidos borónicos (esquema 48). Se obtiene el producto de monoacoplamiento debido al gran impedimento estérico ya que la introducción de un segundo grupo en el carbono 4 se ve desfavorecida por la voluminosidad del grupo arilo introducido en el carbono 3.

<sup>47</sup> Smith, J.A.; Ng, Sarah; White Jonathon *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2477

<sup>48</sup> Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2245



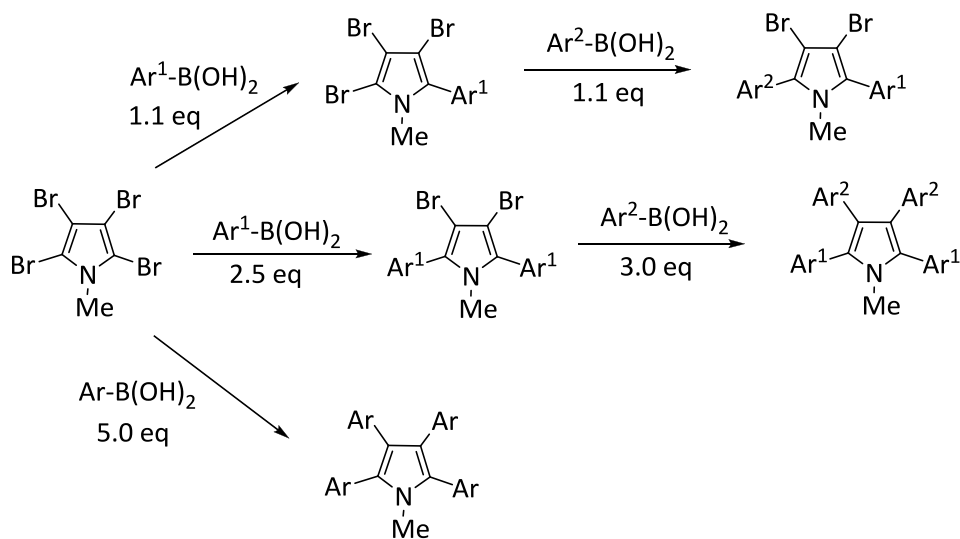
Esquema 48. Reacción de Suzuki de un ácido borónico arílico con un ditriflato.



Los estudios realizados por Langer y su grupo de investigación sobre reacciones de acoplamiento cruzado sobre N-metilpirroles polihalogenados también emplean la reacción de Suzuki-Miyaura para realizar las transformaciones. En 2008 mostraron que el grupo orgánico enlazado al átomo de nitrógeno era fundamental en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre tetrabromopirroles ya que sólo empleando N-metilpirrol se obtenía el producto deseado y empleando otros grupos protectores como bencil-, carbamato-, y sulfonilpirroles la reacción no tenía lugar.<sup>49</sup> Además, también mostraron que la reacción era selectiva en la posición 5, y de esta manera se descubrió un método de síntesis de 5-aryl-2,3,4-tribromo pirroles, 2,5,-diaryl-3,4-dibromopirroles y tetraarylpirroles basándose en las reacciones regioselectivas de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura sobre N-metiltetrabromopirrol (esquema 49).

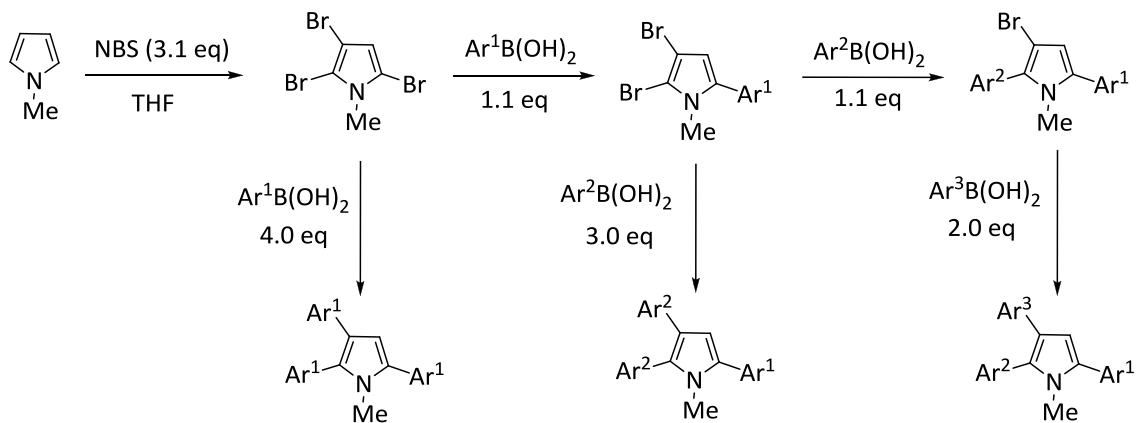
<sup>49</sup> Dang, T.T.; Ahmad, R.; Dang, T.T.; Reinkle, H.; Langer, P.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1698.

*Esquema 49.* Síntesis de tetraarilpirroles y 2,5-diaril-3,4-dibromopirroles empleando la reacción de Suzuki-Miyaura.



En 2011 se descubrió la primera reacción selectiva de Suzuki-Miyaura sobre 2,3,5-tribromo-N-metilpirroles, según la cantidad de ácidos arilborónicos empleados se obtuvieron 5-aril-2,3-dibromopirroles, 2,5-diaril-3-bromopirroles o 2,3,5-triarilpirroles (esquema 50).<sup>50</sup>

*Esquema 50.*

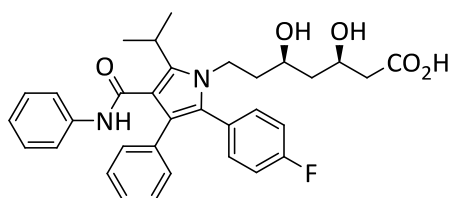


En los últimos años se ha demostrado que los heterociclos polihalogenados pueden ser funcionalizados regioselectivamente por reacciones de acoplamiento cruzado, mediante activación de un enlace carbono-halógeno, proceso controlado por propiedades electrónicas y estéricas.

<sup>50</sup> Toguem, S.-M.T.; Fatusning, O.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3732.

En este trabajo se plantea el estudio de la reactividad de los compuestos organometálicos de indio (III) en la reacción de acoplamiento cruzado bajo catálisis de paladio con pirroles polihalogenados. Los compuestos derivados de pirrol son de elevada importancia ya que numerosos productos naturales y de interés farmacológico tienen una estructura basada en un esqueleto central de pirrol. Un ejemplo puede ser la *Atorvastatina* (esquema 51). La *Atorvastatina* es un fármaco de la familia de las estatinas utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre y en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Como todas las estatinas, la *Atorvastatina* inhibe la HMG-CoA reductasa, una enzima que se encuentra en el tejido del hígado y que desempeña un papel importante en la producción de colesterol en el cuerpo.<sup>51</sup> A diferencia de otras estatinas como “*Simvastatina*” y “*Pravastatina*”, la *Atorvastatina* es un compuesto totalmente sintético.

Esquema 51. Atorvastatina.



Atorvastatina

Debido a la gran cantidad de compuestos que comparten este núcleo común,<sup>52</sup> y la gran aplicabilidad de los organometálicos de indio (III) a la hora de transferir grupos orgánicos de diversa naturaleza y su elevada eficiencia atómica, se plantea el estudio de la reactividad de los compuestos triorganoíndicos en reacciones de acoplamiento cruzado sobre derivados polihalogenados de pirrol, con el fin de estudiar y comprender la reactividad de este compuesto heteroaromático.

Las publicaciones existentes en las que se estudia la reacción de acoplamiento cruzado sobre derivados de pirrol, son escasas y en todas se emplean ácidos borónicos para realizar las transformaciones.<sup>53</sup> Esto es algo a resaltar ya que no hay publicaciones hasta la actualidad de reacciones de acoplamiento cruzado sobre derivados polihalogenados de pirrol empleando compuestos organometálicos de indio (III).

<sup>51</sup> <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a057.htm>

<sup>52</sup> Banwell, Martin G.; Goodwin, Thomas E.; Ng, Sarah; Smith Jason A.; Wong, David J. *EurJoc.* **2006**, 3043

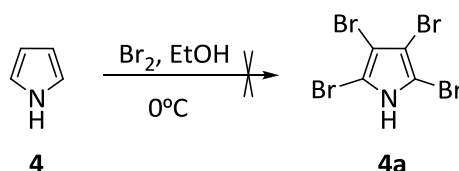
<sup>53</sup> Rosi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 345, 1187

### 3.2.1. Resultados y discusión.

A continuación se plantea el estudio de la reactividad de pirroles polihalogenados frente a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, empleando organometálicos de indio (III).

En primer lugar, empleando pirrol comercial se intentó realizar una tetrabromación sobre pirrol libre, para ello se hizo reaccionar pirrol (**4**), (1.0 eq) con Br<sub>2</sub> (5.0 eq) en etanol a 0°C durante 14 horas (esquema 52).<sup>54</sup> Aunque en la reacción se generó un producto de reacción único, su aislamiento no fue posible debido a su baja estabilidad. Referencias bibliográficas indican que la tri- o tetrabromación de pirrol libre es un proceso complicado debido a la oxidación del derivado, por lo que no es un buen método de síntesis de pirroles tri- o tetrabromados.<sup>55</sup>

Esquema 52. Síntesis de 2,3,4,5-tetrabromopirrol (**4a**).



Tras este resultado, decidimos abordar la bromación del pirrol con un grupo protector. Como grupo protector se eligió el grupo bencilo que podría ser eliminado fácilmente mediante condiciones suaves como la hidrogenación. De este modo, se hizo reaccionar pirrol comercial (**4**) (1.0 eq) con bromuro de bencilo (1.11 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (1.0 eq) a 0°C y a continuación se añadió una disolución de NaOH al 50% que reflujo 24 horas (esquema 53).<sup>56</sup> El producto obtenido (**4b**) se identificó mediante RMN-<sup>1</sup>H por las señales correspondientes a los 5 hidrógenos aromáticos del bencilo δ<sub>H</sub> 7.40-7.15 ppm, además se observa un singlete correspondiente al CH<sub>2</sub> del bencilo δ<sub>H</sub> 5.10 ppm y dos tripletes correspondientes a los CH del pirrol δ<sub>H</sub> 6.72 y 6.22 ppm. También fue caracterizado mediante espectroscopía RMN-<sup>13</sup>C pudiendo observarse el CH<sub>2</sub> del bencilo a δ<sub>C</sub> 53.3 ppm, así como los carbonos aromáticos del bencilo y los CH del pirrol a δ<sub>C</sub> 108.5 y 121.16 ppm. El producto se

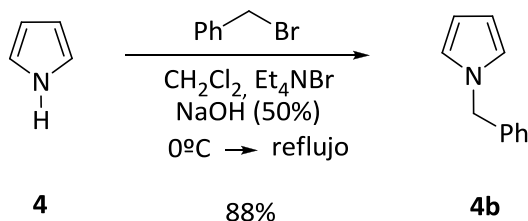
<sup>54</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; En *Organic Chemistry*, (2001) Oxford University Press, Pag. 1157

<sup>55</sup> Gilow, H.M.; Burton, E.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221.

<sup>56</sup> Choi, D.S.; Huang, S.; Huang, M.; Barnard, T.S.; Adams, R.D.; Seminario, J.M. Tour, J.M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2646.

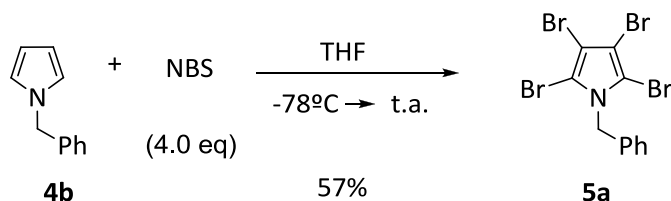
obtuvo en un rendimiento del 88% y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>56</sup>

Esquema 53. Síntesis de N-bencilpirrol (**4b**).



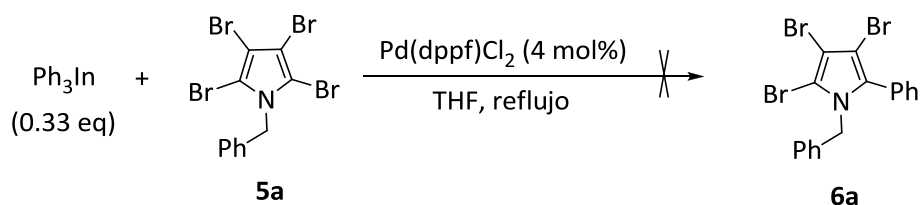
Una vez obtenido el pirrol protegido como N-bencilpirrol (**4b**) se planteó realizar una polihalogenación con la finalidad de realizar sucesivas reacciones de acoplamiento cruzado sobre este sustrato. Por ello la tetrabromación de N-bencilpirrol se realizó empleando NBS (4.0 eq) y N-bencilpirrol (1.0 eq) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  (esquema 54) y una vez terminada la adición se dejó alcanzar temperatura ambiente, dejándose en estas condiciones 12 horas.<sup>56</sup> Después de elaboración y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvo el producto de tetrabromación **5a** que se recristalizó en hexano. El producto se obtuvo en un rendimiento del 57% como un sólido blanco con punto de fusión  $111\text{-}113^{\circ}\text{C}$ . El espectro de RMN- $^1\text{H}$  muestra las señales correspondientes a los 5 hidrógenos aromáticos a  $\delta_{\text{H}}$  7.39-7.11 ppm así como la correspondiente al  $\text{CH}_2$  del bencilo a  $\delta_{\text{H}}$  5.31 ppm. Además, en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se pueden observar las señales correspondientes a los átomos de carbono enlazados al bromo a  $\delta_{\text{C}}$  103.70 y 101.99 ppm, así como el  $\text{CH}_2$  del bencilo  $\delta_{\text{C}}$  53.01 ppm y los carbonos aromáticos a  $\delta_{\text{C}}$  135.34-126.52 ppm. Además, se realizó el espectro de masas (*IE*) y se observó el pico correspondiente al ión molecular  $m/z$  472.7.

Esquema 54. Síntesis de N-bencil-2,3,4,5-tetrabromopirrol (**5a**).



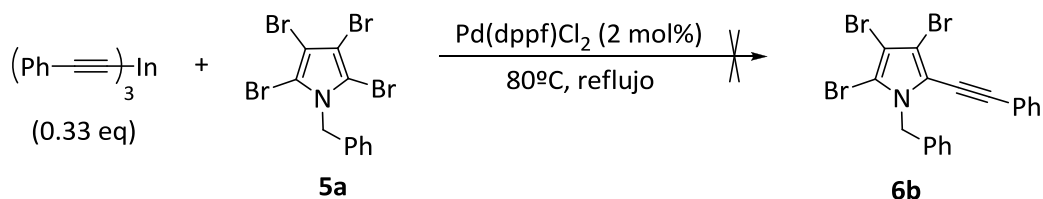
Sobre el pirrol tetrabromado (**5a**) se intentaron realizar reacciones de acoplamiento cruzado. En primer lugar se realizó la reacción empleando trifenilindio como nucleófilo. La reacción de trifenilindio (0.33 eq) con N-bencil-2,3,4,5-tetrabromopirrol (1.0 eq) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 mol %) (esquema 55) proporcionó tras 12 horas un producto que se identificó como una mezcla de de bifenilo (homocoupling) y producto de partida. Este resultado podría explicarse por factores estéricos y electrónicos. Por una parte, la elevada sustitución del pirrol dificulta la entrada de un grupo voluminoso como el fenilo y por otra parte, la riqueza electrónica del pirrol dificulta la etapa de adición oxidante al catalizador de paladio.

Esquema 55. Síntesis de N-bencil-2,3,4-tribromo-5-fenilpirrol (**6a**).



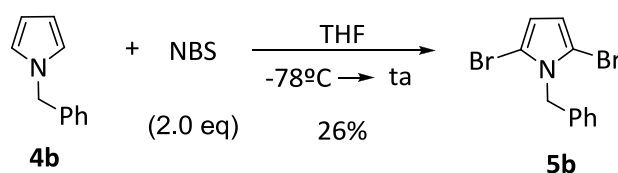
Tras este resultado negativo, se intentó llevar a cabo la reacción empleando un reactivo triorganoindio menos voluminoso, tri(feniletinil)indio. La reacción de tri(feniletinil)indio (0.33 eq) con **5a** (1.0 eq) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2 mol %) en THF durante 12 horas (esquema 56) tampoco proporcionó producto de reacción recuperándose el producto de partida inalterado.

Esquema 56. Síntesis de N-bencil-2,3,4-tribromo-5-(feniletinil)pirrol (**6b**).



Debido a la dificultad para realizar reacciones de acoplamiento cruzado sobre pirrol tetrabromado se planteó la realización de estas reacciones sobre un sustrato menos impedido estéricamente. Para ello se realizó la bromación selectiva del N-bencilpirrol, en las posiciones 2 y 5.<sup>56</sup> De esta manera, se hizo reaccionar N-bencilpirrol (**4b**) (1.0 eq) con NBS (2.0 eq) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  y una vez terminada la adición se dejó alcanzar temperatura ambiente (esquema 57).<sup>56</sup> El producto N-bencil-2,5-dibromopirrol (**5b**) se obtuvo en un 26% y se identificó por espectroscopía de RMN- $^1\text{H}$ . El rendimiento bajo es debido a la dificultad de la purificación mediante cromatografía en columna a presión, en la que solo una pequeña fracción se obtuvo pura. Cabe destacar la descomposición del producto al realizar el espectro en  $\text{CDCl}_3$  observándose varios picos inesperados en el RMN- $^1\text{H}$  y la aparición de varias manchas al realizar ccf del producto en dicho disolvente, por lo que se emplea  $\text{C}_6\text{D}_6$  como disolvente para realizar el espectro. Las señales obtenidas coinciden con las de la bibliografía, pudiéndose observar las señales de los hidrógenos aromáticos a  $\delta_{\text{H}}$  6.98-6.83 ppm, así como el singlete correspondiente a los dos átomos de hidrógeno del pirrol a  $\delta_{\text{H}}$  6.12 ppm y el singlete del  $\text{CH}_2$  del bencilo a  $\delta_{\text{H}}$  4.77 ppm.

Esquema 57. Síntesis de N-bencil-2,5-dibromopirrol (**5b**).

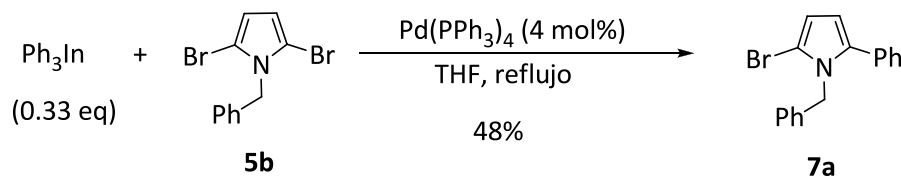


Una vez obtenido el N-bencil-2,5-dibromopirrol, se abordó su funcionalización mediante una reacción de acoplamiento cruzado empleando trifenilindio como nucleófilo. La reacción de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.33 eq) con **5b** (1.0 eq) en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4 mol %) en THF tras 14 horas (esquema 58) proporcionó el producto de acoplamiento cruzado **7a** en un 48% de rendimiento. El catalizador empleado en este caso fue  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  debido a que es el catalizador empleado en los estudios realizados por Langer.<sup>57</sup> En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se pueden observar las señales correspondientes a los 10 hidrógenos aromáticos a  $\delta_{\text{H}}$  7.48-6.82 ppm, así como el singlete correspondiente al  $\text{CH}_2$  del bencilo a  $\delta_{\text{H}}$  4.77 ppm. Además en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se observan las señales de los carbonos aromáticos a  $\delta_{\text{C}}$  136.66-126.11 ppm, así como el carbono bencílico a  $\delta_{\text{C}}$  49.84 ppm y los CH del pirrol a  $\delta_{\text{C}}$  112.29 ppm. Fue necesario emplear

<sup>57</sup> Dang, T.T.; Ahmad, R.; Dang, T.T.; Reinke, H.; Langer, P.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1698

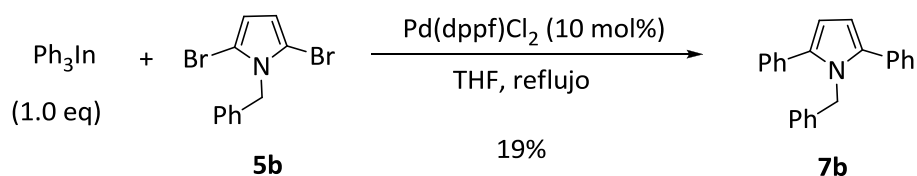
$C_6D_6$  como disolvente al observarse la descomposición del producto en  $CDCl_3$ . Se trata de un producto no sintetizado anteriormente.

Esquema 58. Síntesis de N-bencil-2-bromo-5-fenilpirrol (**7a**).



A continuación, se planteó la reacción de acoplamiento cruzado doble mediante reacción de  $Ph_3In$  (1.0 eq) con **5b** (1.0 eq) en presencia de  $Pd(dppf)Cl_2$  (10 mol%) en THF (esquema 59) durante 20 horas. Tras elaboración y purificación se obtuvieron 20 mg (19%) del producto de reacción **7b**, suficiente para realizar un espectro de  $RMN-^1H$  y comprobar que se trataba del producto de acoplamiento cruzado. Se observaron las señales correspondientes a los 15 hidrógenos aromáticos a  $\delta_H$  7.36-7.26 ppm (m), así como el singlete del  $CH_2$  del bencilo a  $\delta_H$  5.22 ppm y los CH del pirrol a  $\delta_H$  6.35 ppm. Las señales corresponden con la bibliografía<sup>58</sup> por lo que se esperaba que con mayores tiempos de reacción, o mediante un proceso de optimización se pudiera obtener el producto de acoplamiento cruzado en mayores cantidades.

Esquema 59. Síntesis de N-bencil-2,5-difenilpirrol (**7b**).



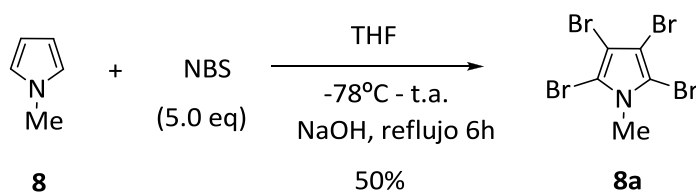
Ante estos resultados y viendo que las reacciones de acoplamiento cruzado si son efectivas al realizarlas sobre sustratos poco impedidos estéricamente, nos planteamos establecer relaciones de reactividad entre los organometálicos de indio (III) y los ácidos borónicos. Así, considerando que la reacción de  $PhB(OH)_2$  con 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol transcurre en buenos rendimientos, se estudió la reactividad de  $Ph_3In$ .<sup>57</sup>

<sup>58</sup> Alickmann, D.; Fröhlich, R.; Maulitz, A.H.; Würthwein, E.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1523.



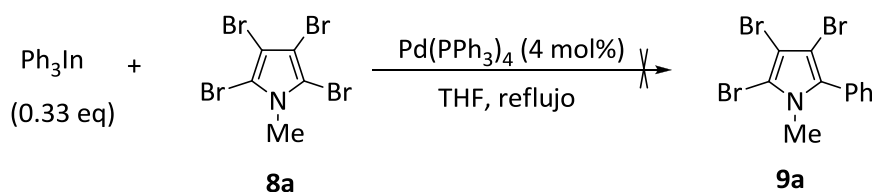
El primer paso fue obtener el 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol a partir de N-metilpirrol comercial (**8**) siguiendo un procedimiento experimental descrito<sup>57</sup>. La reacción de N-metilpirrol (1.0 eq) con NBS (5.0 eq) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  y finalizada la adición dejando alcanzar temperatura ambiente, seguida de reflujo con NaOH (sat) (50 ml) durante 6 horas, elaboración y purificación mediante recristalización en  $\text{CHCl}_3$ -MeOH 1:1, proporcionó el producto de reacción en un 50% de rendimiento (esquema 60). El producto obtenido, un sólido blanco en agujas con un punto de fusión de  $153$ - $155^{\circ}\text{C}$ , se identificó como el producto de tetrabromación (**8a**) mediante espectroscopía RMN y se puede observar la señal del  $\text{CH}_3$  en RMN- $^1\text{H}$  a  $\delta_{\text{H}}$  3.68 ppm, que coincide con la bibliografía<sup>57</sup>. Además, el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  proporciona la señal del  $\text{CH}_3$  a  $\delta_{\text{C}}$  36.96 ppm, así como las señales de los cuatro átomos de carbono del pirrol a  $\delta_{\text{C}}$  103.54 y 101.04 ppm.

Esquema 60. Síntesis de 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol (**8a**).

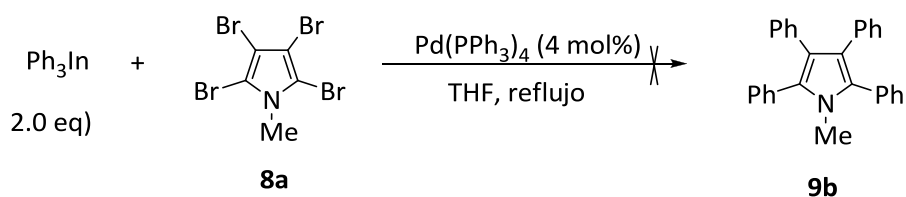


Tras la obtención del sustrato tetrabromado (**8a**) se intentaron realizar reacciones de acoplamiento cruzado sobre este derivado de pirrol.

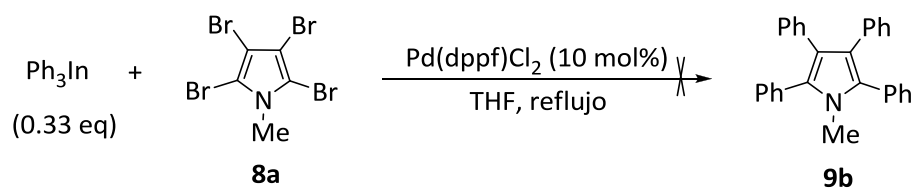
En primer lugar se realizó la reacción de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.33 eq) con **8a** (1.0 eq) en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4 mol %) a reflujo en THF durante 14 horas (esquema 61). Se empleó como catalizador  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  debido a que es el utilizado en la bibliografía. Al estudiar la mezcla de reacción mediante ccf parecía indicar que mayoritariamente quedaba producto de partida y se observó una mancha adicional, por lo que se decidió realizar una elaboración y analizar el crudo mediante espectroscopía RMN- $^1\text{H}$ . Esto confirmó que la reacción no había tenido lugar, pudiendo deberse al empleo de pequeñas cantidades de catalizador así como al breve tiempo de reacción (14 horas frente a las 96 de la bibliografía.)<sup>57</sup>

Esquema 61. Síntesis de 2,3,4-tribromo-5-fenil-N-metilpirrol (**9a**).

Simultáneamente a la realización de esta reacción, se intentó realizar un acoplamiento múltiple de trifenilindio, empleando 2.0 equivalentes del mismo. Se hizo reaccionar  $\text{Ph}_3\text{In}$  (2.0 eq) con **8a** (1.0 eq) en presencia de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (4 mol %) a reflujo en THF durante 14 horas (esquema 62). El producto obtenido, un sólido blanco, se identificó mediante espectroscopía RMN y se observó que se trataba de bifenilo, ya que no se observó el singlete característico del grupo  $\text{CH}_3$ . Además se identificaron las señales correspondientes al bifenilo en  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Esquema 62. Síntesis de 2,3,4,5-tetrafenil-N-metilpirrol (**9b**).

Ante estos resultados negativos, se planteó la realización de esta misma reacción empleando cantidades mayores de catalizador, ya que en la bibliografía se empleaba un 20 mol%, así como mayores tiempos de reacción. Para ello se hizo reaccionar  $\text{Ph}_3\text{In}$  (2.0 eq) con 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol (**8a**) (1.0 eq) en THF en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (10 mol%) durante 48 horas (esquema 63). Tras estudiar la mezcla de reacción por ccf no parecía observarse la presencia del producto de reacción, ya que solamente se observaba bifenilo y una pequeña mancha. Se elaboró y se realizó un espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  del crudo comprobándose que no había producto de reacción.

Esquema 63. Síntesis de 2,3,4,5-tetrafenil-N-metilpirrol (**9b**).

Por último, se realizaron unos experimentos con el fin de estudiar la influencia del disolvente y/o la temperatura en la reacción de acoplamiento sobre derivados polihalogenados de pirrol. Para ello, se realizaron dos experimentos paralelos empleando ácido fenilborónico como nucleófilo sobre 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol (**8a**). La primera reacción se realizó a reflujo en THF (80°C) y tras 20 horas a reflujo no se observó producto de reacción. La segunda reacción fue empleando la mezcla de disolventes descrita por Langer<sup>57</sup> DMF/tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1:1:1) a reflujo a 140°C durante 20 horas y se obtuvo el producto de acoplamiento en un 56% de rendimiento.

A la vista de estos resultados sería necesario estudiar la reactividad de los organometálicos de indio (III) en esta mezcla de disolventes para poder concluir si se pueden realizar estas transformaciones de manera eficiente empleando reactivos triorganoíndicos como nucleófilos o por el contrario el indio no es capaz de participar de manera eficiente en reacciones de acoplamiento cruzado sobre derivados halogenados de pirrol.



**4.**

**Parte experimental.**



#### 4.1. Condiciones generales de trabajo en el laboratorio.

Todo el material empleado para las reacciones se secó en una estufa a 120°C durante varias horas. Al retirarlo de la estufa se colocó rápidamente un séptum de goma y se estableció una corriente de argón con entrada y salida a través de una aguja. Una vez frío, se calentó con un mechero de alcohol para eliminar restos de humedad y se deja enfriar. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón y las temperaturas indicadas hacen referencia a las temperaturas del baño empleado.

Los disolventes empleados, THF y Et<sub>2</sub>O, se purificaron por destilación bajo argón antes de su uso se encuentran secos sobre sodio/benzofenona. Las disoluciones de PhLi (1.56M), *n*-BuLi (2.14M) y *t*-BuLi (1.7M) se emplearon como disoluciones en hexanos, de la marca comercial Aldrich y se valoraron por métodos conocidos antes de su uso. Salvo indicación contraria, todos los reactivos y disolventes son comerciales y se utilizaron sin purificación previa.

Las reacciones a baja temperatura se realizaron empleando una sonda de refrigeración Crycool-Immersion Cooler CC-100 de Neslab, mientras que para las reacciones a 0°C se emplearon baños de agua-hielo.

La cromatografía en columna se realizó utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh)<sup>59</sup>. Para la cromatografía en capa fina, se utilizó gel de sílice Merck 60 F254, visualizando las manchas bajo luz UV (254 nm) o por revelado tras inmersión de la capa fina en una disolución de ácido fosfomolibdico [6.05 g H<sub>3</sub>P(Mo<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O en 100 ml EtOH (95%)].

Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación de la Universidade da Coruña (SAI) y se registraron en un espectrómetro Bruker Advance 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C). Salvo indicación contraria se empleó como disolvente CDCl<sub>3</sub> empleándose como referencia interna las trazas de CHCl<sub>3</sub> que contiene el disolvente. Los desplazamientos químicos están en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz).

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

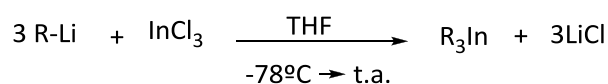
---

<sup>59</sup> Still, W.C.; Hahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

## 4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio (III).

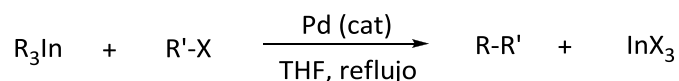
### 4.2.1. Condiciones generales de reacción.

- **Preparación de compuestos organometálicos de indio:**



En un balón se añadieron  $\text{InCl}_3$  (100 mg, 0.33 eq) que se calentó con mechero de alcohol y bajo argón y una vez frío se disolvió en THF (5 mL). A continuación se introdujo en un baño de acetona a  $-78^\circ\text{C}$  y transcurridos 10 minutos se añadió R-Li lentamente (1.0 eq). Se dejó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y otros 30 a temperatura ambiente. La disolución de  $\text{R}_3\text{In}$  se utilizó inmediatamente después de su preparación.

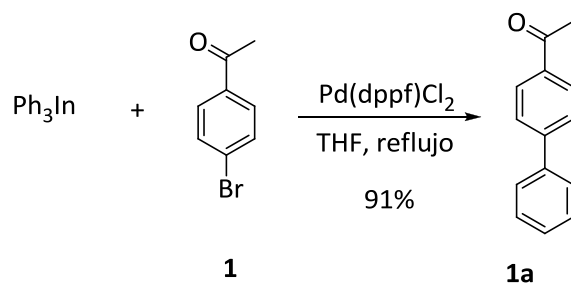
- **Reacciones de acoplamiento cruzado:**



En un tubo Schlenk se añadieron el electrófilo (100 mg, 1.00 eq) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (0.04 eq) y se disolvieron en THF (3-5 mL). A continuación la disolución de  $\text{R}_3\text{In}$  se adicionó vía cánula sobre la mezcla anterior, se selló herméticamente y se calentó a reflujo a  $80^\circ\text{C}$  durante 12-14 horas. Tras comprobar que se consumió todo el producto de partida mediante cromatografía en capa fina, se detuvo la reacción añadiendo unas gotas de metanol. Seguidamente se evaporó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el crudo resultante en acetato de etilo (20 mL) y se virió en un embudo de decantación sobre HCl 5% (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x15 mL) y a continuación la fase orgánica se lavó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  (15ml) y NaCl saturada(15 mL). A continuación se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna a presión y tras concentrar y secar a vacío, se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado.



4.2.2. Síntesis de 4-fenilacetofenona (**1a**).

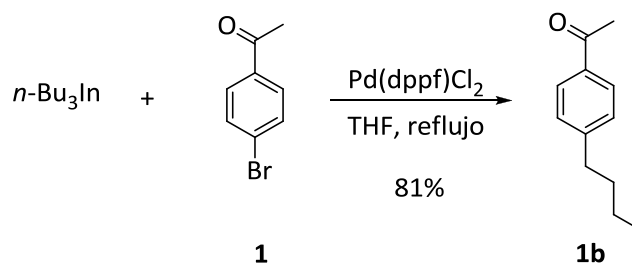


Siguiendo el procedimiento general, se preparó trifenilindio por reacción de  $\text{InCl}_3$  (88.47 mg, 0.4 mmol) con 1.2 mmol de PhLi (1.56 M, 0.77 mL) en 4 mL de THF a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción sobre 4-bromoacetofenona (1 mmol, 199.05 mg) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (16.33 mg, 0.02 mmol) a  $80^\circ\text{C}$  durante 10-12 horas, proporcionó el producto de acoplamiento cruzado que tras elaboración, se purificó mediante cromatografía en columna a presión (10-90% AcOEt/Hexano) obteniéndose 179 mg de un sólido blanquecino ligeramente amarillento (91%).<sup>43</sup>

CCF (10-90% AcOEt/hexano): 0.28

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.65 (s, 3H), 7.35-7.50 (m, 3 H), 7.66-7.72 (m, 4), 8.04 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H) ppm.

#### 4.2.3. Síntesis de 4-butilacetofenona (**1b**).

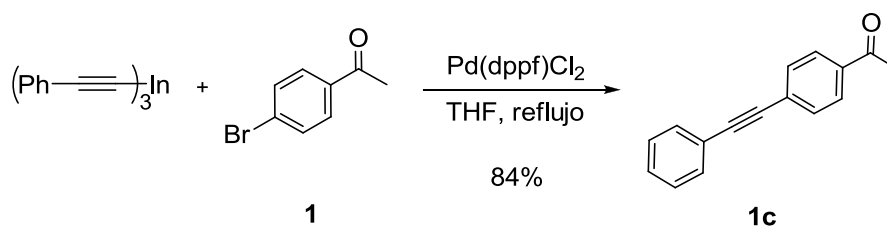


De acuerdo con el procedimiento general, se preparó tributilindio por reacción de  $n\text{-BuLi}$  (0.56 mL, 1.2 mmol) con  $\text{InCl}_3$  (88.47 mg, 0.4 mmol) en THF (5 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . A continuación, la reacción de tributilindio con 4-bromoacetofenona (199.05 mg, 1 mmol) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (16.33 mg, 0.02 mmol) en THF (3 mL) a  $80^\circ\text{C}$  durante 14 horas, proporcionó tras elaboración y purificación mediante cromatografía en columna a presión (10-90% AcOEt/Hexano) 143 mg (81%) del producto **1b** como un aceite ligeramente amarillento.<sup>43</sup>

**CCF** (10-90% AcOEt/Hexano): 0.34

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.51-1.67 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.66 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) ppm.

#### 4.2.4. Síntesis de 4-(2-feniletinil)acetofenona (1c).



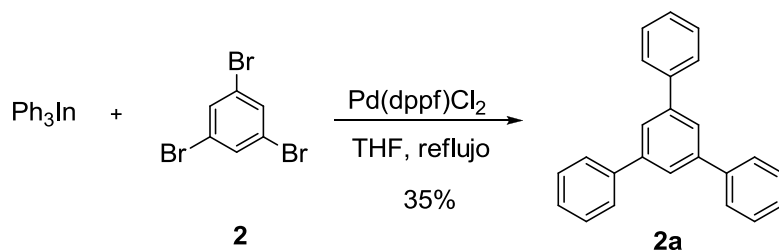
Siguiendo el procedimiento experimental, fenilacetinillitio se preparó por reacción de fenilacetileno (0.140 ml, 1.2 mmol) con *n*-BuLi (0.56 ml, 1.2 mmol) en THF (2 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  y tras 15 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y 15 minutos a temperatura ambiente, se trasvasó vía cánula sobre una disolución de  $\text{InCl}_3$  (88.47 mg, 0.4 mmol) en THF (4 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  para obtener tri(fenilacetinil)indio. La reacción de tri(fenilacetinil)indio con 4-bromoacetofenona (199.05 mg, 1 mmol) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (16.33 mg, 0.02 mmol) en THF (4 mL) a  $80^\circ\text{C}$  durante 12-14 horas proporcionó el producto de acoplamiento cruzado tras elaboración y purificación mediante cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano), obteniéndose 186 mg (84%) de producto sólido de color marrón anaranjado.<sup>43</sup>

**CCF** (10-90% AcOEt/Hexano): 0.33

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.63 (s, 3H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 88.6 (C), 92.7 (C), 122.7 (C), 128.3 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.8 (CH), 131.7 (2xCH), 131.7 (2xCH), 136.8 (C), 198.5 (C) ppm.

4.2.5. Síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno (**2a**).

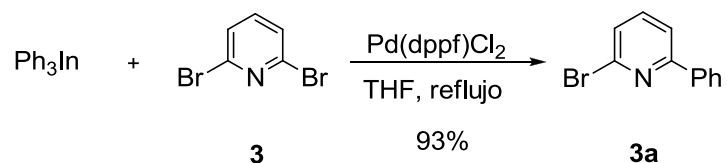


Siguiendo el procedimiento general, se preparó trifenílindio por reacción de  $\text{InCl}_3$  (283.63 mg 1.3 mmol) con  $\text{PhLi}$  (2.5 ml, 3.9 mmol) en THF (15 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción de trifenílindio con 1,3,5-tribromobenceno (311.78 mg, 1 mmol) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32.66 mg, 0.04 mmol) en THF (7 mL) a  $80^\circ\text{C}$  durante 18 horas proporcionó, después de elaboración y purificación mediante cromatografía en columna a presión (Hexano), 152 mg (35%) del producto de tri-acoplamiento **2a** como un sólido blanco.<sup>45</sup>

CCF (10-90% AcOEt/Hexano): 0.67

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.49 (m, 9H), 7.70-7.76 (m, 6H), 7.79 (s, 3H) ppm.

**4.2.6. Síntesis de 2-bromo,6-fenilpiridina (3a).**

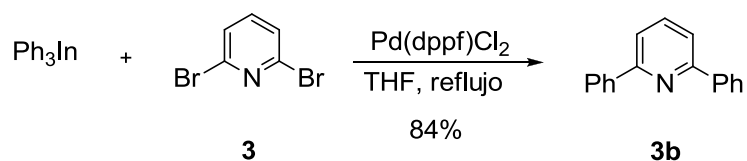


Se hizo reaccionar 3.45 mL de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.116 M) con 2,6-dibromopiridina (236.5 mg, 1 mmol) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32.66 mg, 0.02 mmol) en THF (2 mL) a  $80^\circ\text{C}$  durante 14 horas. Tras purificación por cromatografía en columna a presión (Hexano) se obtuvieron 218.3 mg (93%) del producto de mono-acoplamiento como un sólido en escamas de color amarillento-blanquecino.

**CCF** (5-95% AcOEt/Hexano): 0.44

**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.50 (m, 5H), 7.73 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H) ppm.

**4.2.7. Síntesis de 2,6-difenilpiridina (3b).**

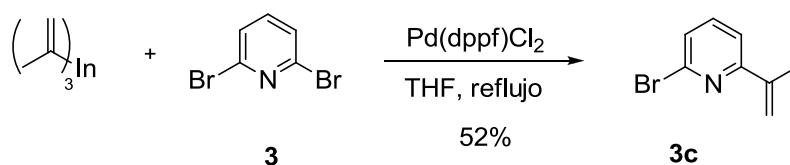


De acuerdo con el procedimiento experimental general, se hizo reaccionar 6.9 mL de  $\text{Ph}_3\text{In}$  (0.116 M) con 2,6-dibromopiridina (236.89 mg, 1mmol) en presencia de  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32.66 mg, 0.02 mmol) en THF (2 mL) a 80°C. Tras purificación por cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano) se obtuvieron 195 mg (84%) del producto **3b** como un sólido blanco, p.f. 72-75 °C.<sup>45</sup>

**CCF** (5:95 AcOEt/Hexano): 0.5

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.56 (m, 6H), 7.72 (d J= 0.96, 2H), 7.81-7.84 (dd, J= 1.67, 6.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J= 8 Hz, 4H) ppm.

**4.2.8. Síntesis de 2-bromo-6-(2-propenil)piridina (3c).**

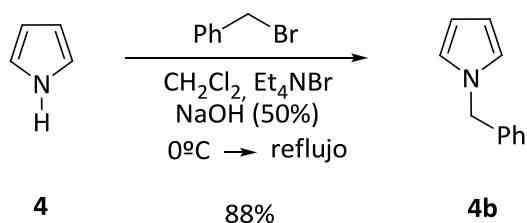


Siguiendo el procedimiento general, se preparó tri(2-propenil)indio por reacción de 2-bromopropeno (90 $\mu$ L, 1.0 mmol) con *t*-BuLi (1.2 mL, 2.0 mmol) en Et<sub>2</sub>O (3 mL) a -78°C a continuación se trasvasó vía cánula sobre una disolución de InCl<sub>3</sub> (73.0 mg, 0.33 mmol) en THF (6 ml) a -78°C. La reacción de tri(2-propenil)indio con 2,6-dibromopiridina (238.9 mg, 1.0 mmol) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32.6 mg 0.04 mmol) en THF (2 mL) a 80°C durante 20 horas proporcionó, tras purificación mediante cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano) 103 mg (52%) del producto de acoplamiento cruzado como un líquido transparente e incoloro.

**CCF** (5:95% AcOEt/Hexano): 0.36

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.17 (s, 3H), 5.32 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.49 (t, J= 7.7 Hz, 1H) ppm.

**4.2.9. Síntesis de N-bencilpirrol (4b).**



De acuerdo con la bibliografía, a una disolución de Et<sub>4</sub>NBr (6.33 g, 33.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) provista de refrigerante y enfriada a 0°C se añadió de manera sucesiva pirrol (2.10 mL, 30.2 mmol) y bromuro de bencilo (4.0 mL, 33.6 mmol). A continuación se añadió a través del refrigerante 30 ml de una disolución NaOH al 50% y se calentó a 80°C dejándose a reflujo durante 24 horas. Seguidamente, se añadieron 20 ml de agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se realizaron lavados con HCl al 10% (50 ml), agua (50 ml) y disolución de NaCl saturada (50 ml). Tras concentrar se purificó mediante cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano), obteniéndose 4.18 g (88%) del producto **4b** como un aceite amarillo.<sup>56</sup>

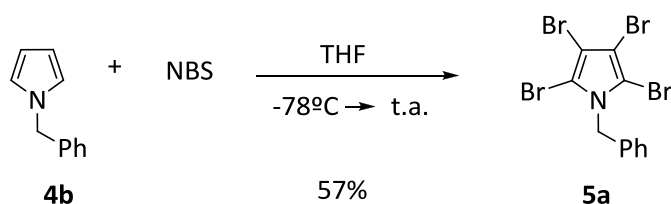
CCF (10-90% AcOEt/Hexano): 0.3

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.10 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.15 (d, J= 5.8 Hz, 2H), 7.40-7.27 (m, 4H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 53.3 (CH<sub>2</sub>), 108.5 (2xCH), 121.2 (2xCH), 127.0 (2xCH), 127.8 (CH), 128.7 (2xCH), 138.2 (C) ppm.



**4.2.10. Síntesis de N-bencil-2,3,4,5-tetrabromopirrol (5a).**



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito, se disolvió N-bencilpirrol (0.854 g, 5.43 mmol) en THF (20 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Por otro lado, se disolvió NBS (3.886 g, 21.72 mmol) en THF (30 ml) y se trasvasó vía cánula sobre la disolución de N-bencilpirrol y se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente se concentró y disolvió en hexano, se filtró para eliminar el precipitado de la succinimida y se purificó mediante cromatografía en columna a presión (10-90% AcOEt/Hexano). Se obtuvo un producto impuro de color anaranjado que se purificó mediante recristalización en hexano, obteniéndose 1.465 g (57%) de un sólido en cristales blancos brillantes, p.f.  $111-113^{\circ}\text{C}$ .<sup>56</sup>

CCF (10-90% AcOEt/Hexano): 0.71

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.31 (s, 2H), 7.11 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H) ppm.

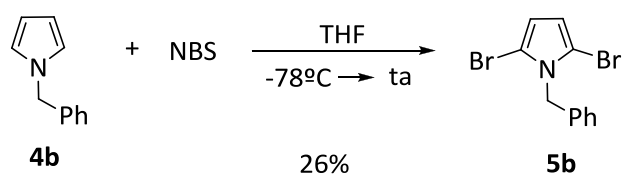
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  53.0 (CH<sub>2</sub>), 102.0 (2xC), 103.7 (2xC), 126.5 (2xCH), 128.0 (CH), 128.9 (2XCH), 135.3 (C) ppm.

IR (ATR): 2921.32, 2851.00 cm<sup>-1</sup>.

EM (IE) *m/z* (%): 486.7 (*M*<sup>+</sup>, 17), 381.7 (*M*<sup>+</sup>- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 15.28)

EMAR (IE): *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>1</sub>Br<sub>4</sub> 468.7307; encontrado 468.7311.

**4.2.11. Síntesis de N-bencil-2,5-dibromopirrol (5b).**



Siguiendo un procedimiento experimental descrito, se disolvió N-bencilpirrol (0.824 mg, 5.24 mmol) en THF (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Por otro lado, se disolvió N-bromosuccinimida (NBS) (1.866g, 10.48 mmol) en THF (30 ml) y se adicionó vía cánula sobre la disolución de N-bencilpirrol, dejándose alcanzar temperatura ambiente y dejándose 12 horas en estas condiciones. A continuación se disolvió en hexano, se filtró para eliminar la succinimida y se purificó mediante cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano). Se aisló un producto impuro que se purificó mediante recristalización en hexano, obteniéndose 436.7 mg (26%) del producto dibromado.<sup>56</sup>

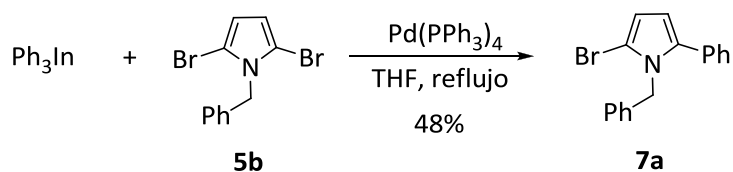
**CCF** (Hexano): 0.33

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  4.77 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.83 (d, J= 6.5 Hz, 2H), 6.98 (m, 3H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  49.8 (CH<sub>2</sub>), 101.4 (2xC), 112.3 (2xCH), 126.1 (2xCH), 127.2 (CH), 128.5 (2xCH), 136.6 (C).

**IR** (ATR): 3125.27, 2933.12, 1688.78, 1586.92, 1495.89 cm<sup>-1</sup>.

**4.2.12. Síntesis de N-bencil-2-bromo-5-fenilpirrol (7a).**



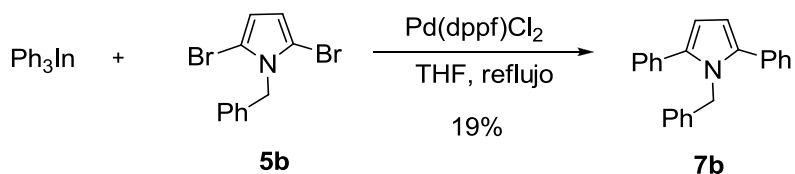
Siguiendo el procedimiento general se preparó trifenilindio por reacción de  $\text{InCl}_3$  (23.2 mg, 0.105 mmol) en THF (3 mL) con  $\text{PhLi}$  (260  $\mu\text{L}$ , 0.317 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción de trifenilindio con N-bencil-2,5-dibromopirrol (100 mg, 0.317 mmol) en presencia de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (15.03 mg, 0.013 mmol) en THF (3 mL) durante 18 horas, proporcionó tras elaboración y purificación mediante cromatografía en columna a presión (10-90%  $\text{Et}_2\text{O/Hexano}$ ) 47.9 mg (48%) del producto de acoplamiento cruzado como un sólido blanco.

**CCF** (10-90%  $\text{AcOEt/Hexano}$ ): 0.42

**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.77 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 6.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 6.94-7.03 (m, 3H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H) ppm.

**RMN- $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  101 (C), 112.3 (2xCH), 126.1 (2xCH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.7 (2xCH), 136.7 (2xC), 141.4 (C) ppm.

**4.2.13. Síntesis de N-bencil-2,5-difenilpirrol (7b).**

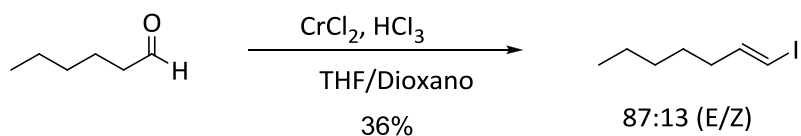


Siguiendo el procedimiento general se preparó trifenilindio por reacción de InCl<sub>3</sub> (76.53 mg, 0.346 mmol) en THF (5 mL) con PhLi (1.1 ml, 1.038 mmol) a -78°C. La reacción de trifenilindio con N-bencil-2,5-dibromopirrol (109 mg, 0.346 mmol) en presencia de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28.26 mg, 0.0346 mmol), en THF (2 mL) durante 20 horas proporcionó, tras elaboración y purificación mediante cromatografía en columna a presión (5-95% AcOEt/Hexano) 20 mg (19%) del producto de reacción **7b** como un sólido blanco.<sup>58</sup>

CCF (Hexano): 0.18

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.22 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 15 H) ppm.

**4.2.14. Síntesis de (E)-1-yodohept-(1)-eno (9a).**

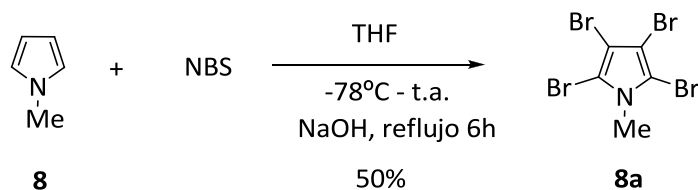


Siguiendo un procedimiento experimental descrito, se disolvió  $\text{CrCl}_2$  (2.640 g, 21.48 mmol) en THF (15 mL) y dioxano (25 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . Por otro lado, se disolvió yodoformo (5.64 g, 14.32 mmol) en dioxano (20 mL) y se añadió hexanal (0.86 ml, 7.16 mmol), la mezcla se trasvasó vía cánula sobre la disolución de  $\text{CrCl}_2$  y se dejó a  $0^\circ\text{C}$ . Tras 14 horas, se vertió sobre agua (60 ml) y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , la fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x60 mL) y la fase orgánica resultante se lavó con una disolución de  $\text{NaCl}$  saturada (50 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna a presión (hexano) y tras concentrar se obtuvieron 0.586 g (36%) del yodoalqueno como un aceite transparente con ligero tono morado.<sup>44</sup>

**CCF** (10-90%  $\text{AcOEt}$ / $\text{Hexano}$ ): 0.57

**RMN- $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (t,  $J= 6.8$  Hz, 3H), 1.22-1.46 (m, 6H), 2.05 (d q,  $J= 1.4, 7.2$ Hz, 2H) , 5.97 (dt,  $J= 1.4, 14.3$  Hz, 1H), 6.51 (dt,  $J= 7.2$  Hz, 1H) ppm.

**4.2.15. Síntesis de 2,3,4,5-tetrabromo-N-metilpirrol (8a).**



Siguiendo un procedimiento experimental, se disolvió N-metilpirrol (0.457 g, 5.63 mmol) en THF (30 mL) a -78°C. Por otro lado, se disolvió NBS (5.01 g, 28.15 mmol) en THF (50 mL) y se trasvasó vía cánula sobre la disolución de N-metilpirrol. Se dejó alcanzar temperatura ambiente progresivamente y a continuación se añadió hexano y se eliminó el THF a presión reducida. Al concentrar se observó la aparición de un precipitado correspondiente a la succinimida que se elimina mediante filtración a vacío y se añade una disolución de NaOH saturada que se refluje 6 horas. Seguidamente se separaron las dos fases, se extrajo la fase acuosa con Et<sub>2</sub>O (3x15 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, filtró y concentró. El sólido obtenido se purificó mediante recristalización, en una mezcla de cloroformo-metanol 1:1 y se guardó a -18°C. Transcurridas 12 horas se filtró el producto obtenido y se lavó con pentano obteniéndose 556 mg (50%) del producto **8a** como un sólido en finas agujas blancas p.f. 153-155°C.<sup>57</sup>

CCF (10:90 AcOEt/Hexano): 0.46

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.68 (s, 3H) ppm.

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 37.0 (CH<sub>3</sub>), 101.0 (2xC), 103.5 (2xC) ppm.

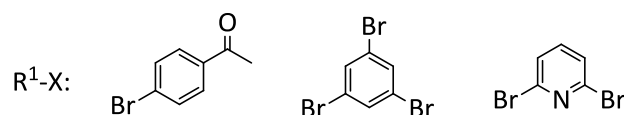
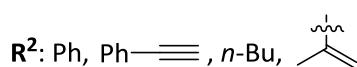
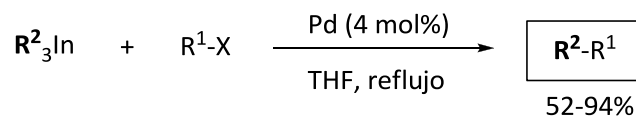
**5.**

**Conclusiones.**

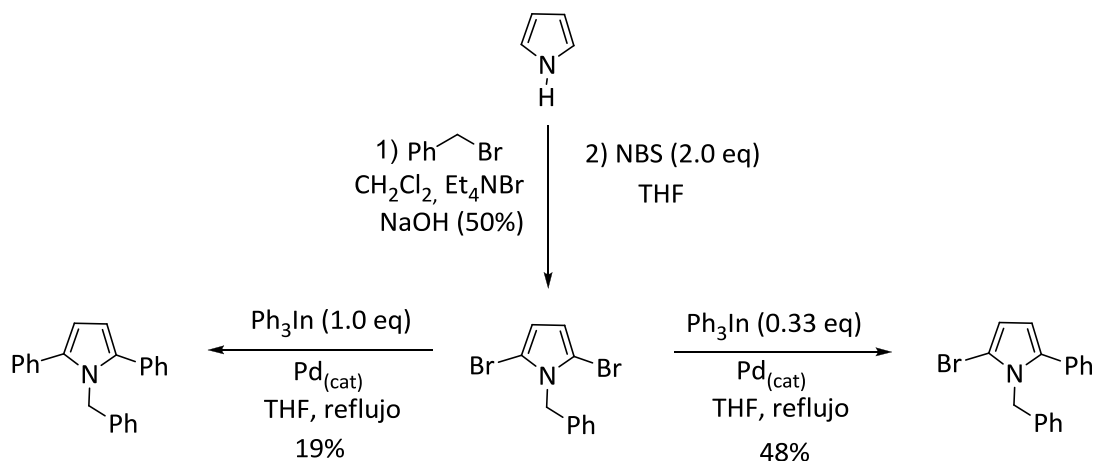




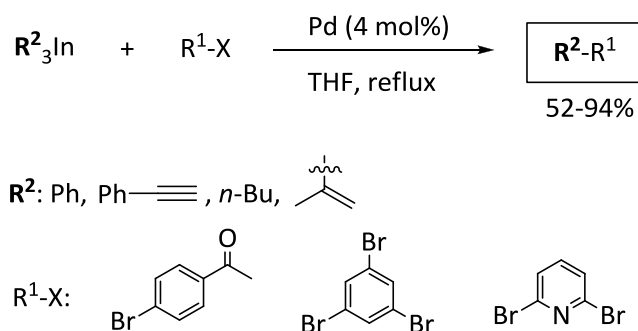
En este Trabajo de Fin de Grado se estudió la versatilidad sintética de la reacción de acoplamiento cruzado empleando compuestos organometálicos de indio (III) de distinta naturaleza electrónica ( $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ ) sobre derivados aromáticos halogenados. Se realizaron reacciones de acoplamiento sencillo, múltiple y selectivo sobre sustratos aromáticos y heteroaromáticos con buenos resultados. De esta manera, se comprobó la aplicabilidad de los compuestos organometálicos de indio (III) al efectuarse las reacciones con una elevada selectividad y altos rendimientos.



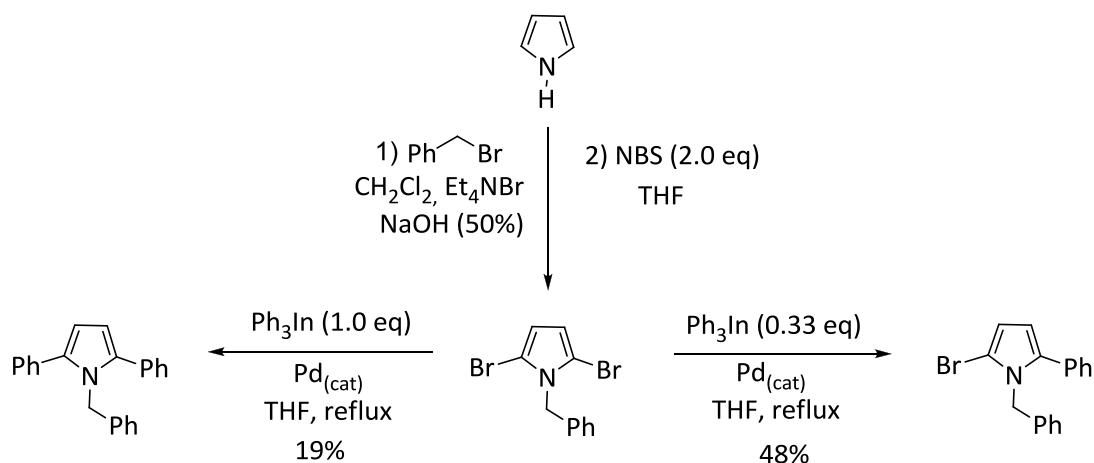
Seguidamente, se estudió la reactividad de los compuestos organometálicos de indio (III) en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio sobre derivados polihalogenados de pirrol. Se estudiaron reacciones sobre sustratos tetrahalogenados y dihalogenados empleando diferentes grupos protectores y los resultados parecen indicar que los organometálicos de indio (III) sí participan en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre la molécula de pirrol aunque en bajos rendimientos y sobre sustratos poco impedidos estéricamente. Sería necesario realizar un proceso de optimización para encontrar las condiciones adecuadas para que estas transformaciones tengan lugar de manera efectiva.



Indium organometallics are useful reagents in palladium-catalyzed cross-coupling reactions. They are able to transfer organic groups of different electronic nature ( $sp$ ,  $sp^2$ ,  $sp^3$ ) to the organic electrophile and their use allows the synthesis of a set of organic compounds with molecular diversity. Additionally multiple and selective cross-coupling reactions can be performed using different organic electrophiles such as halobenzenes or halopyridines. Overall the reactions proceed efficiently in high yield with a high selectivity transferring the three organic groups attached to indium.



The first examples of cross-coupling reactions of indium organometallics with halopyrrols have been described. Although the coupling products are obtained in lower yields, an experimental optimization should improve these results.

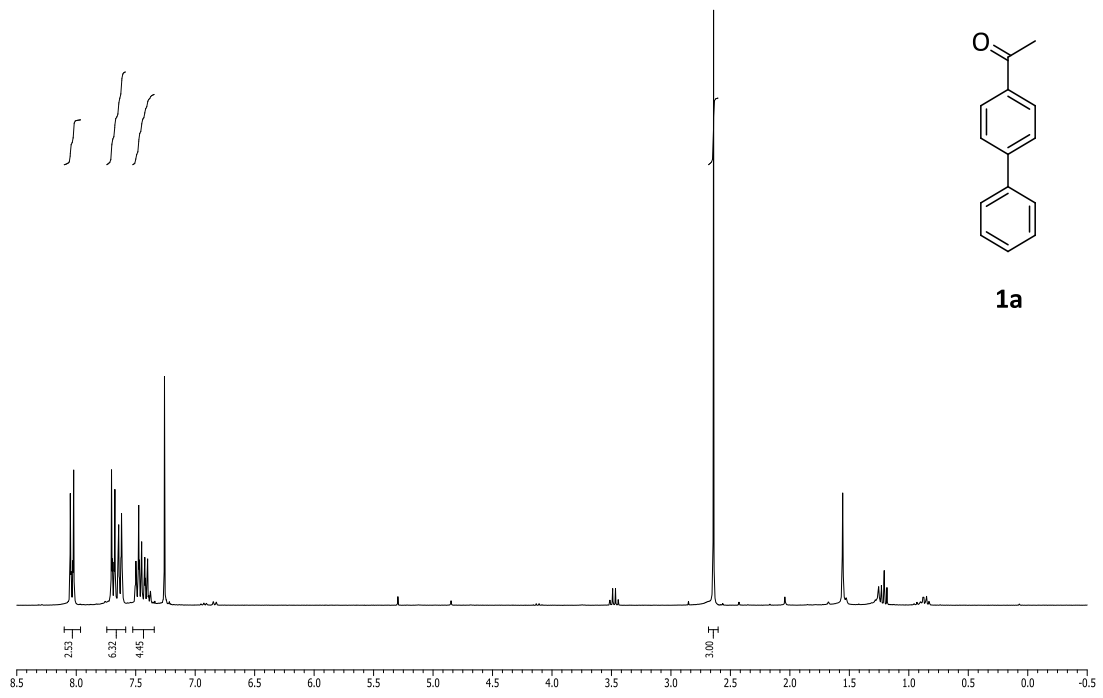


**6.**

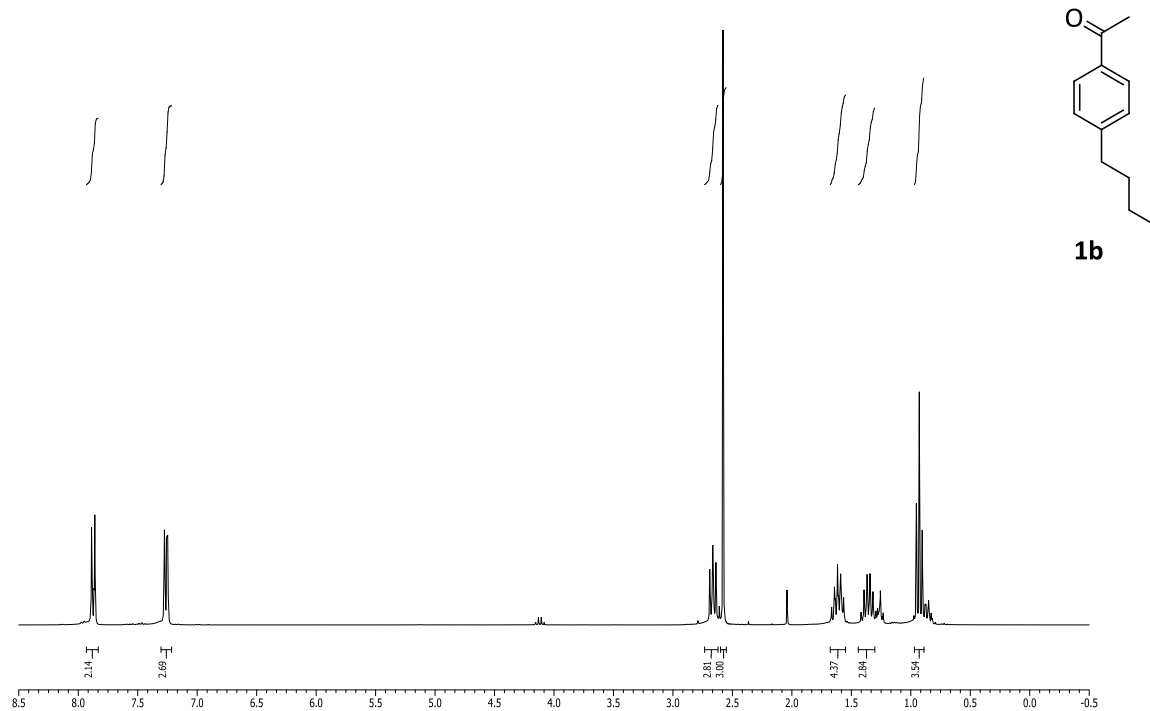
**Espectros.**



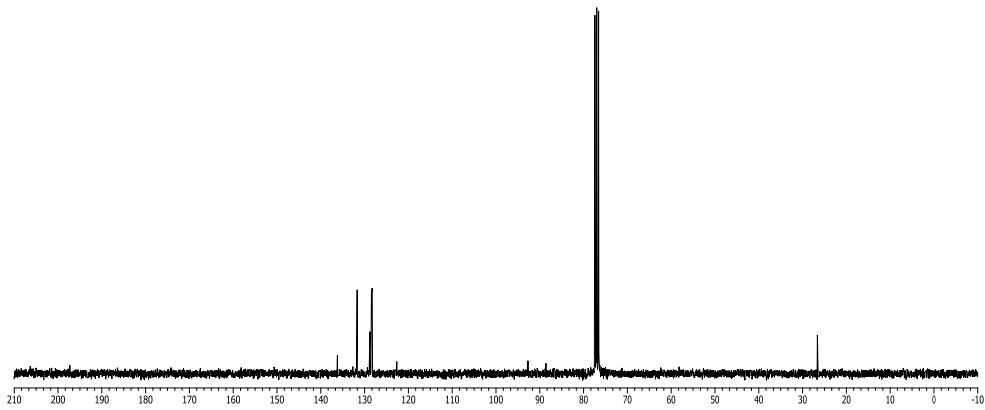
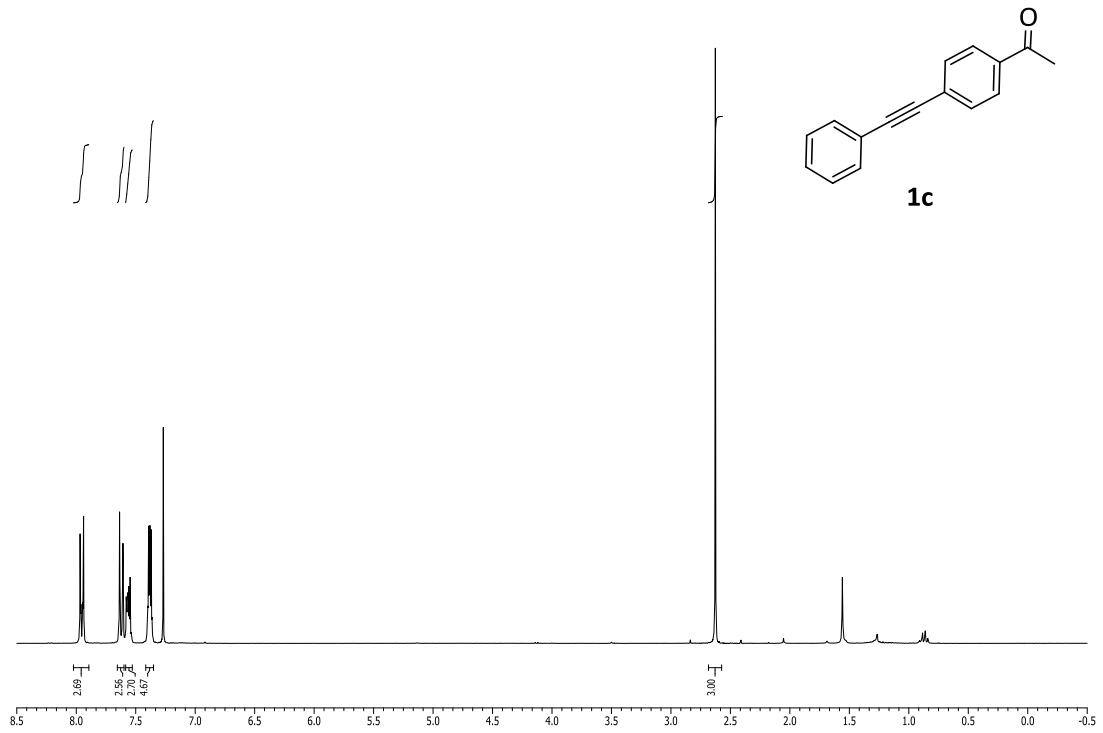
Espectros



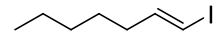
# Espectros



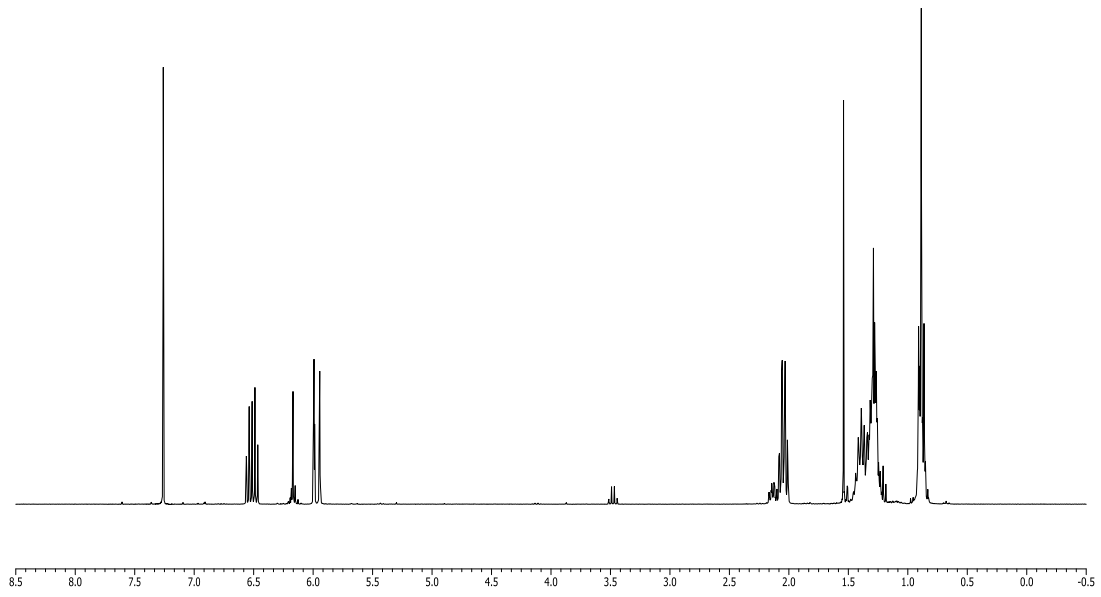
Espectros



Espectros

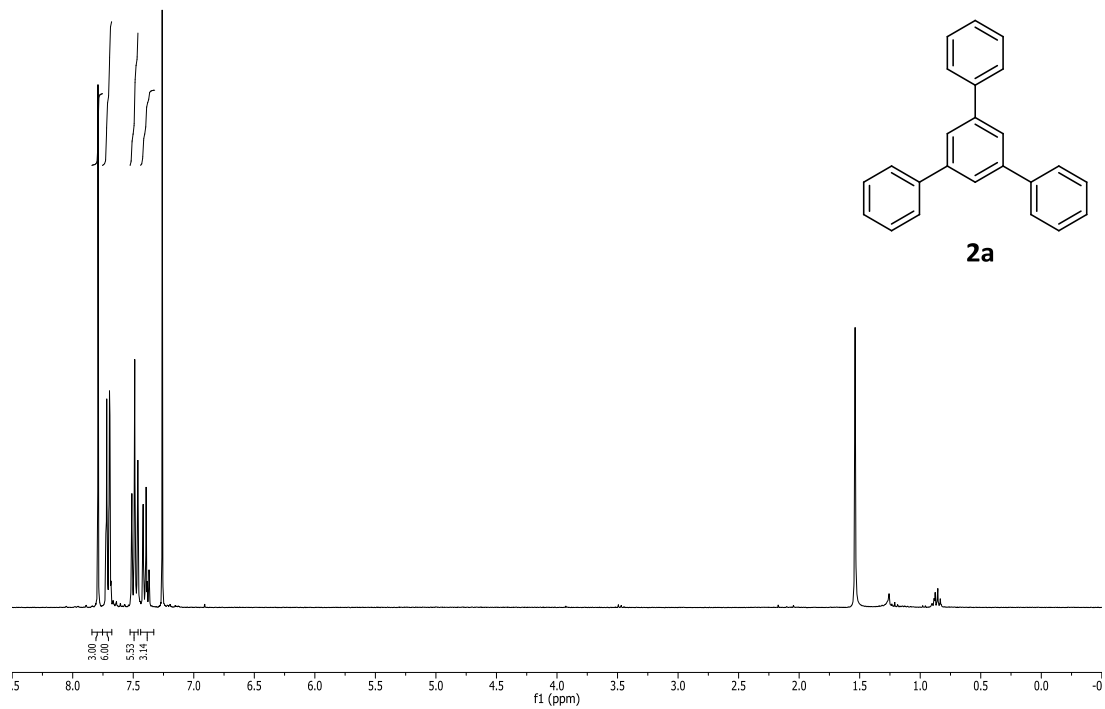


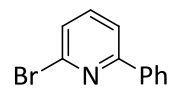
87:13 (E/Z)



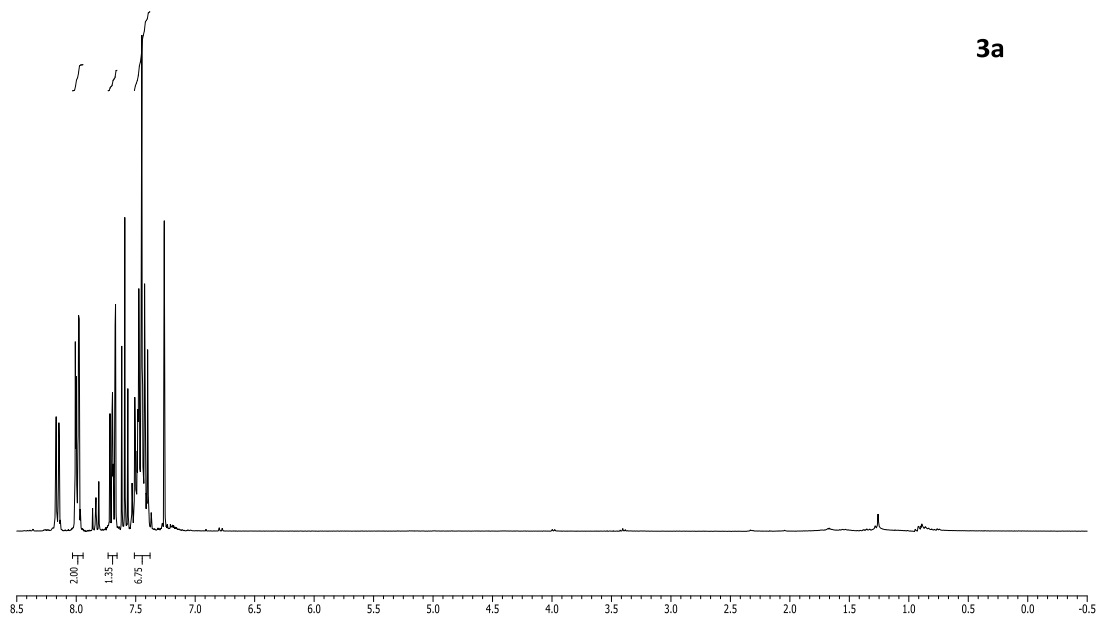


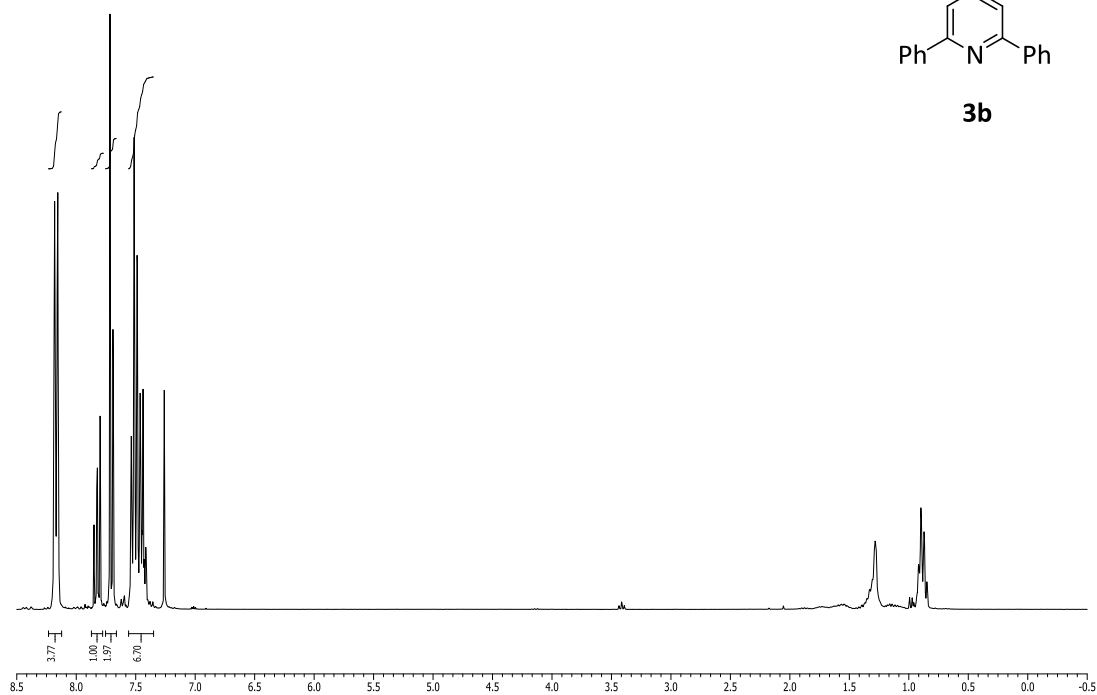
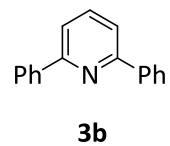
Espectros



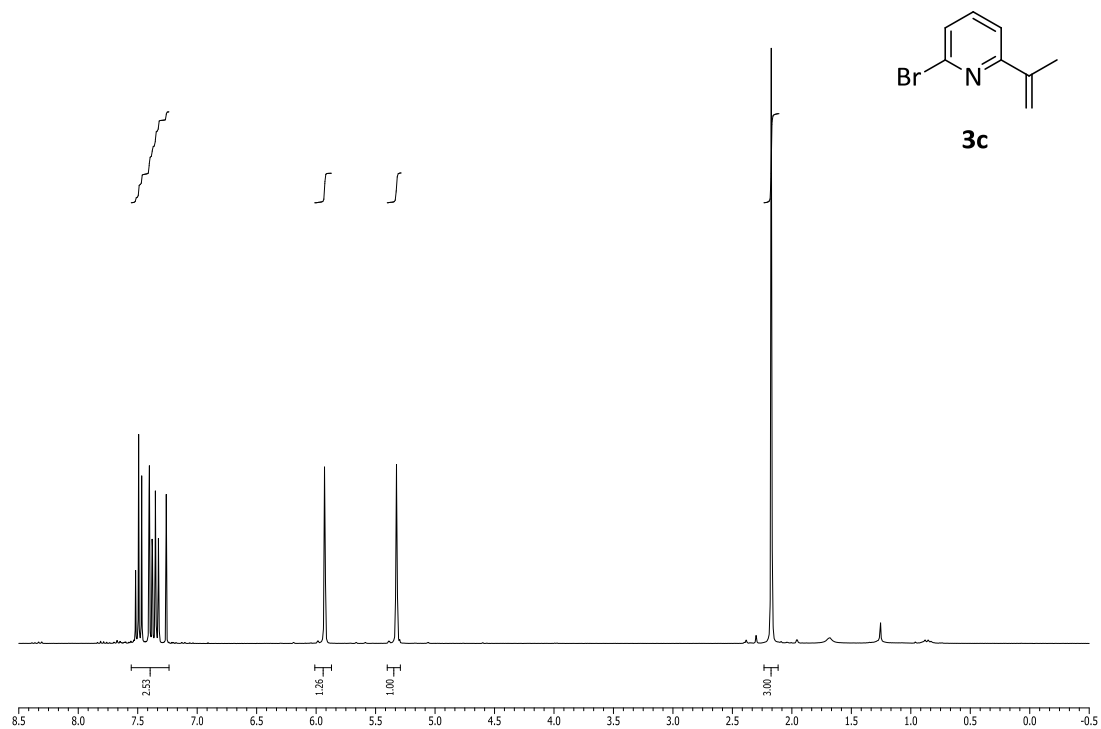


**3a**

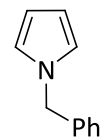




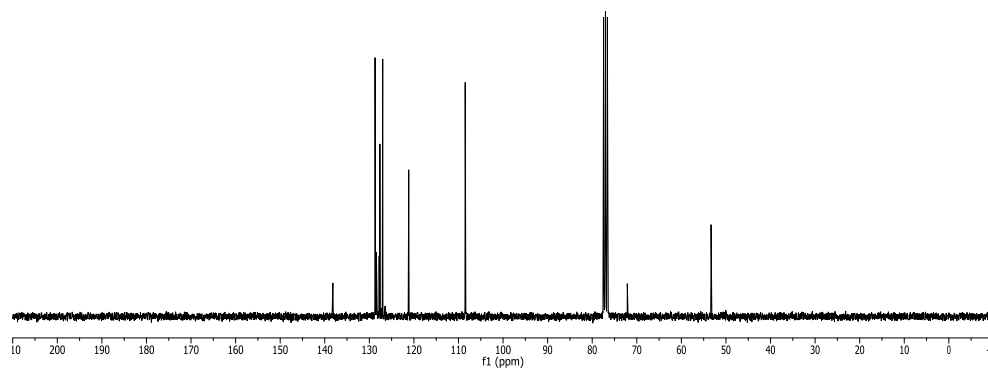
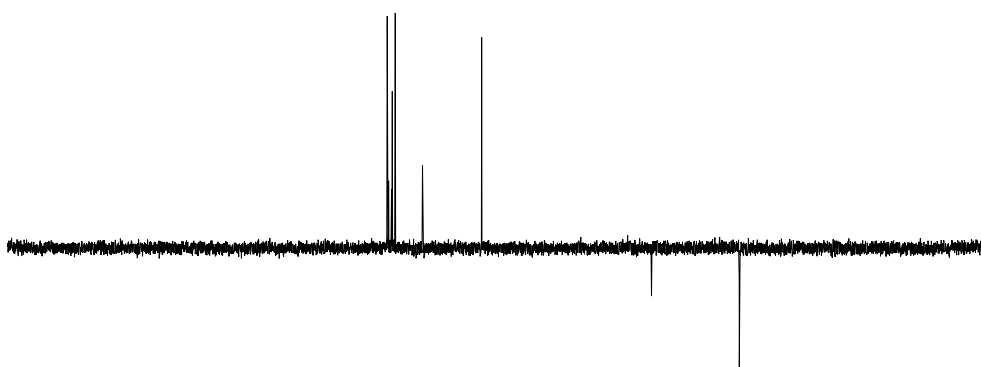
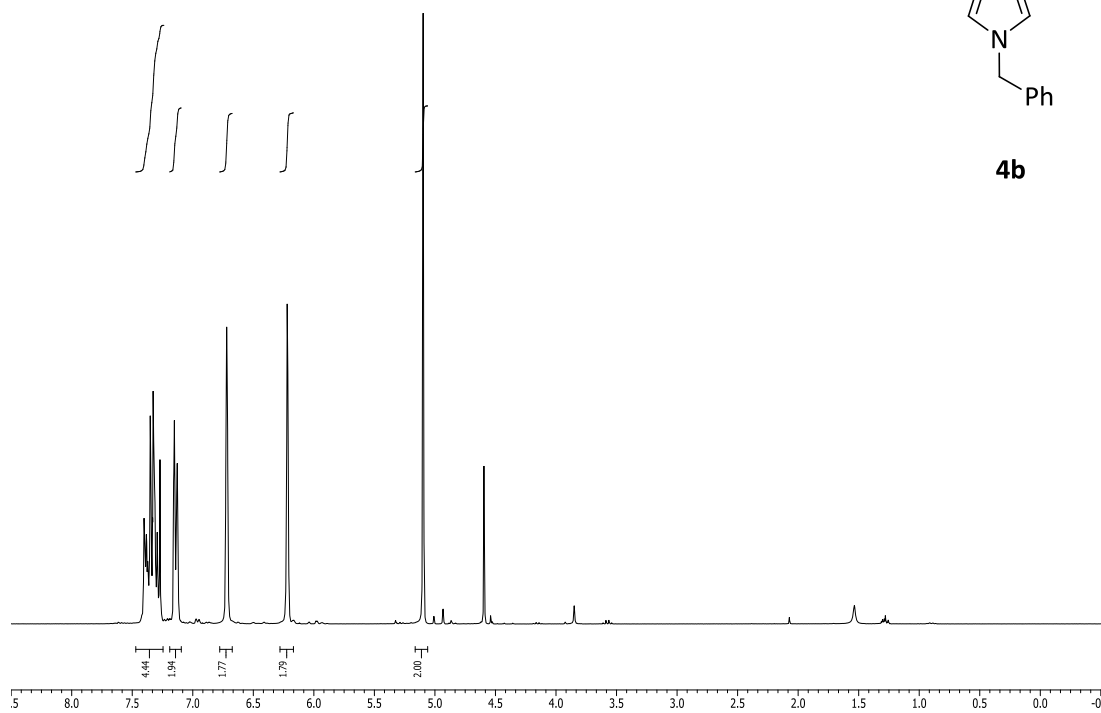
Espectros



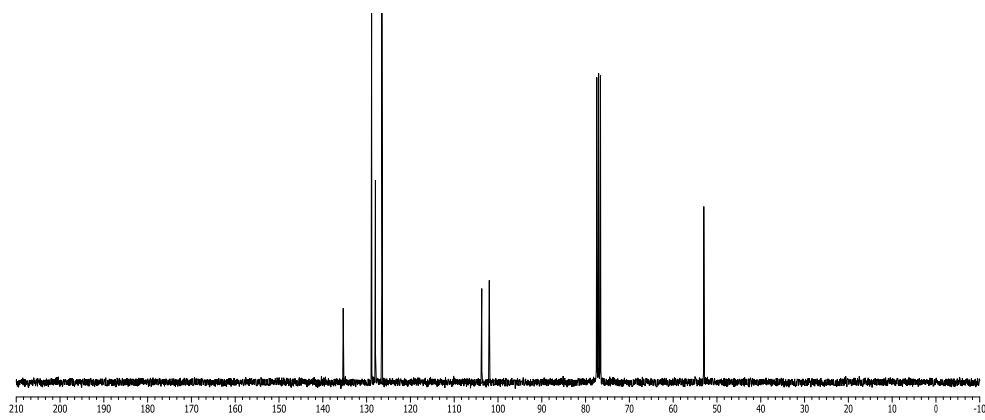
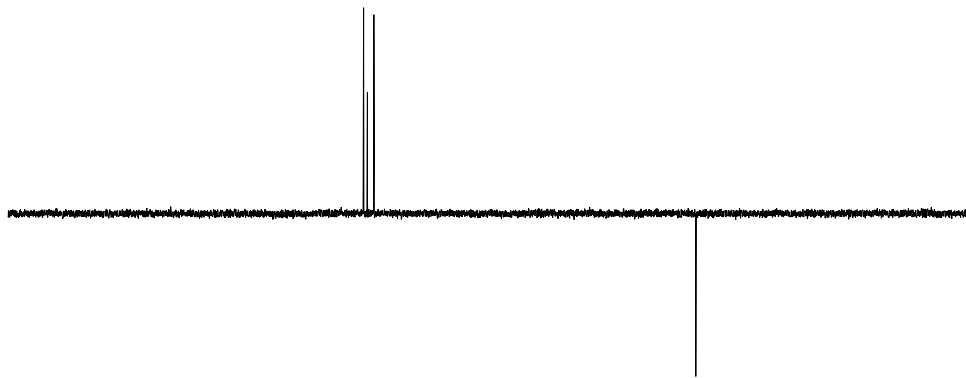
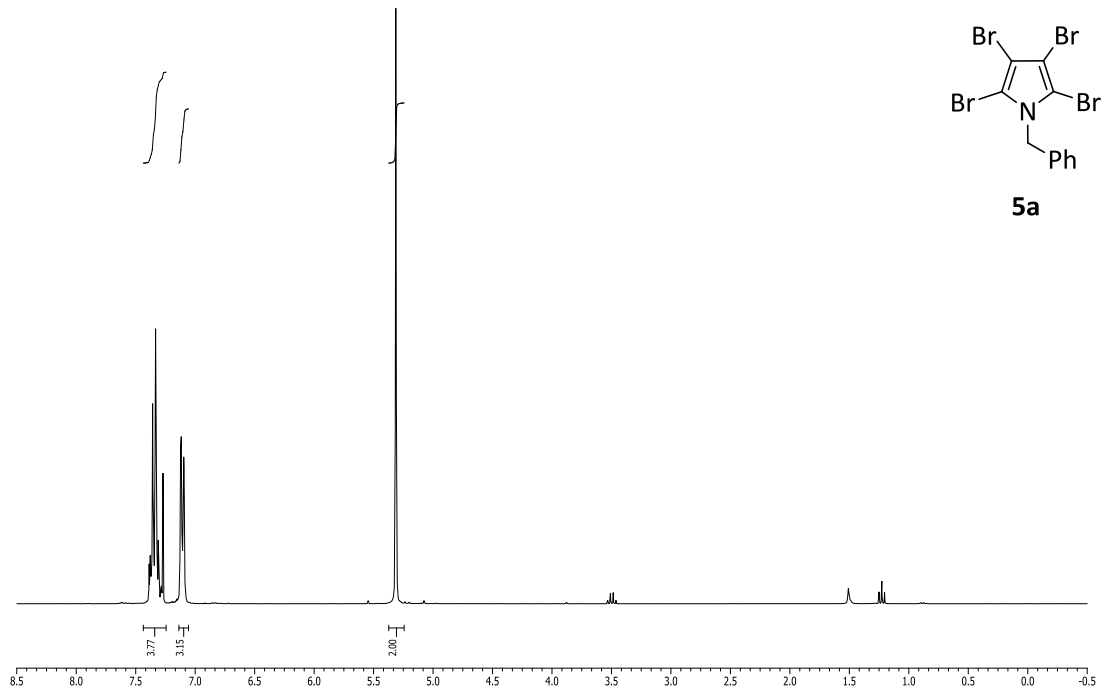
# Espectros



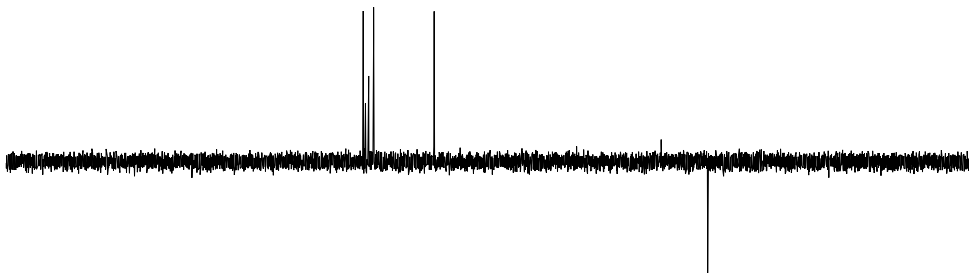
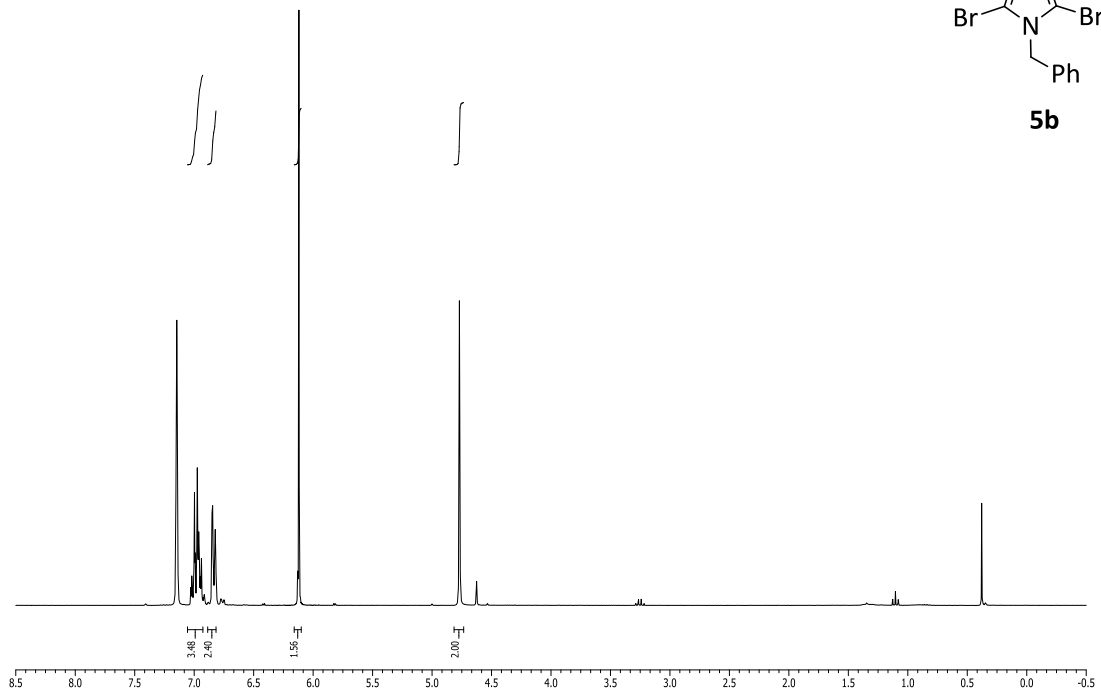
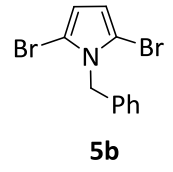
**4b**



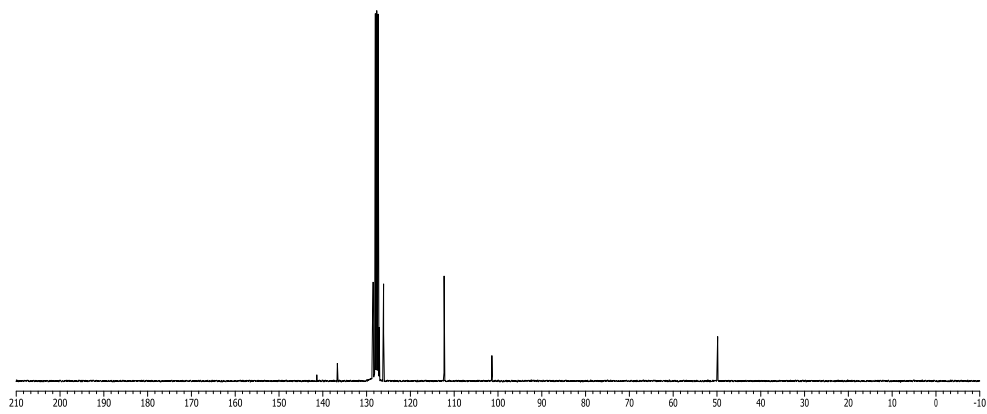
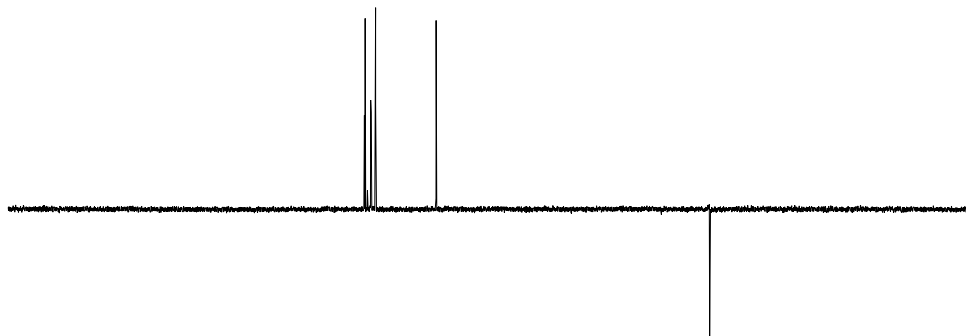
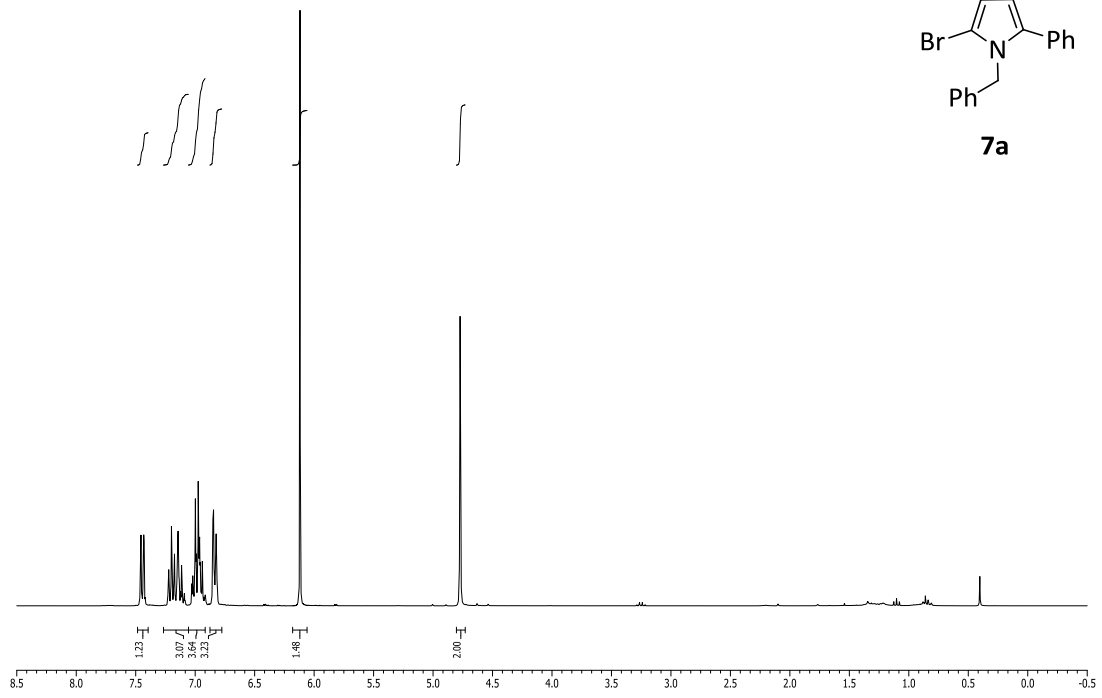
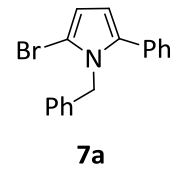
# Espectros



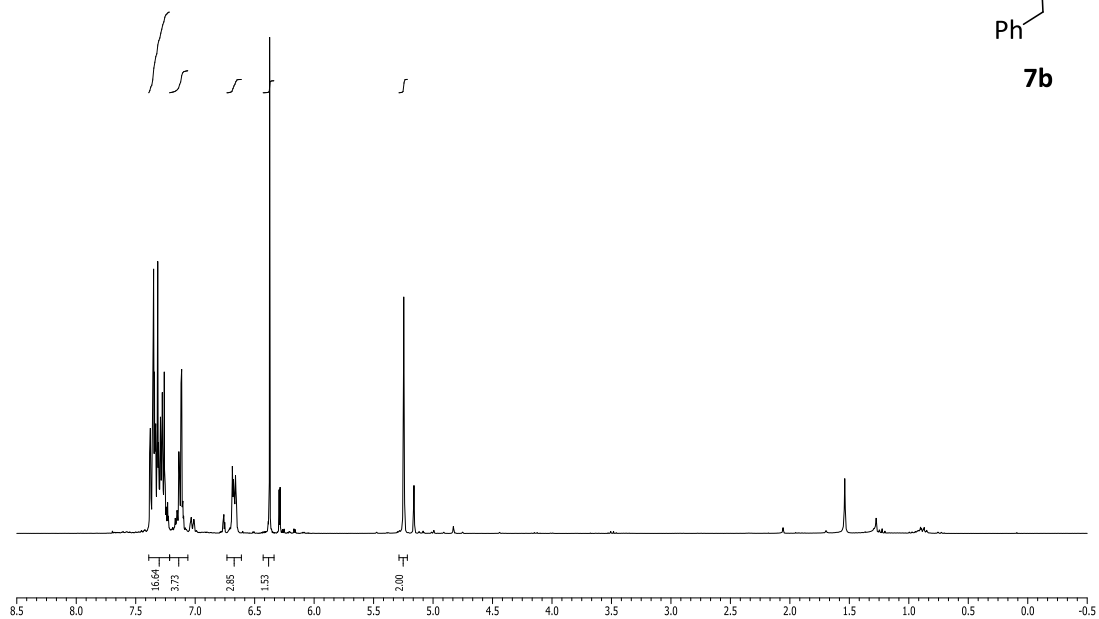
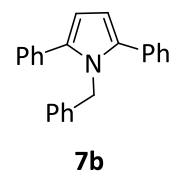
Espectros



Espectros







Espectros

