

Tesis Doctoral

***“Formación de Nuevos Enlaces C-C y C-S,
mediante Reacciones Catalizadas por
Cobre y por Transferencia Electrónica”***

Silvia M. Soria Castro

2015

**Instituto de Investigaciones en Físico-Química
de Córdoba**

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba



Universidad Nacional de Córdoba

2015

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

Directora

Dra. Alicia B. Peñéñory

Comisión de Tesis

Dra. Sandra E. Martín

Dra. María Rosa Mazzieri

Dra. Elizabeth L. Moyano

Evaluador Externo

Dr. Gabriel E. Radivoy

(UNS)

A mis padres

A mis hermanos y amigos

ÍNDICE GENERAL

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN.....	17

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. INTRODUCCIÓN	21
1.1.1. Reacciones Tándem.....	23
Definiciones y Clasificación de las Reacciones Tándem	24
1.1.2. Reacciones Catalizadas por Metales de Transición	25
1.1.2.1. Aplicación de la Catálisis con Cu en Síntesis Orgánica. Reacciones de Arilación.....	27
1.1.2.2. Generalidades de las Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu.....	30
1.1.3. Reacciones de Transferencia Electrónica	31
1.1.3.1. Mecanismos de las Reacciones de TE.....	32
1.1.3.2. Importancia de las Reacciones de TE en Síntesis Orgánica	33
1.1.4. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas	34
1.1.4.1. Descripción del Fenómeno	34
1.1.4.2. Aplicación de Microondas en Síntesis Orgánica.....	35
1.2. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS.....	36
1.3. REFERENCIAS	37

CAPÍTULO 2 FORMACIÓN DE ENLACES C-S POR REACCIONES DE ARILACIÓN CATALIZADAS POR Cu

2.1. INTRODUCCIÓN	43
2.1.1. Síntesis de Sulfuros de Arilo por Métodos Libres de Metales.....	43
2.1.2. Síntesis de Sulfuros de Arilo por Métodos que Involucren Metales	44
2.1.2.1. Formación de Enlaces C _{Ar} -S Catalizada por Cu	45
2.1.3. Tioésteres en Síntesis Orgánica.....	46
2.2. OBJETIVOS	48
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50

2.3.1. Formación de Enlaces C-S por Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu con Tioacetato de Potasio.....	51
2.3.1.1. Síntesis de Tioacetatos de Arilo.....	51
2.3.1.2. Síntesis de Sulfuros de Arilo	60
2.3.1.3. Síntesis de Heterociclos Azufrados.....	61
2.3.2. Formación de Enlaces C-S por Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu con Tiourea.....	64
2.3.2.1. Síntesis Directa de Sulfuros de Arilo.....	64
2.3.2.2. Síntesis de Heterociclos Azufrados.....	68
2.4. CONCLUSIONES.....	71
2.5. REFERENCIAS	72

CAPÍTULO 3 SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DERIVADOS DE 1,3-BENZOTIACINAS

3.1. INTRODUCCIÓN	77
3.1.1. Síntesis de Heterociclos por Métodos Catalizados por Cu	78
3.1.1.1. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu.....	78
3.1.1.2. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Alquenilación o Alquinilación Catalizadas por Cu	85
3.1.1.3. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Acoplamiento Descarboxilativo Catalizadas por Cu	88
3.1.2. Benzotiacinas.....	89
3.1.2.1. Importancia y Aplicaciones.....	89
3.1.2.2. Síntesis de Núcleos de Benzotiacinas	90
3.2. OBJETIVOS	95
3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	96
3.3.1. Diseño y Síntesis de Precursores	96
3.3.2. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Arilación Intermolecular Catalizadas por Cu	99
3.3.2.1. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de <i>o</i> -Iodobencilamida	99
3.3.2.2. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de <i>o</i> -Iodobencilimina	100
3.3.2.3. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de <i>o</i> -Iodobencilazida	107
3.4. CONCLUSIONES.....	110

3.5. REFERENCIAS	112
------------------------	-----

CAPÍTULO 4 ESTUDIO DEL MECANISMO DE LAS REACCIONES DE ARILACIÓN C-S CATALIZADAS POR CU

4.1. INTRODUCCIÓN	119
4.1.1. Estado de Oxidación del Catalizador de Cu Activo	119
4.1.2. Identidad del Complejo Catalíticamente Activo de Cu(I)	120
4.1.3. Propuestas Mecánísticas para la Activación del Halogenuro de Arilo	121
4.1.3.1. Adición Oxidativa del Intermediario de Cu(I) a ArX.....	122
4.1.3.2. Pasos de Transferencia Electrónica (TE) o Transferencia de Átomo de Halógeno (HAT).....	123
4.1.3.3. Metátesis de Enlace σ	125
4.1.3.4. Formación de un Complejo π del Intermediario de Cu(I) con ArX	126
4.1.4. Voltamperometría Cíclica	126
4.2. OBJETIVOS	127
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	129
4.3.1. Estudio de la Formación de Especies Activas de Cu(I) a partir de Precursores de Cu(II)	129
4.3.2. Estudio y Caracterización de los Complejos Involucrados al Inicio del Ciclo Catalítico.....	131
4.3.2.1. Caracterización Electroquímica de los Componentes del Sistema Catalítico..	131
4.3.2.2. Caracterización de los Complejos Cu/1,10-Fenantrolina	133
4.3.2.3. Reacción del Complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ en Tolueno/Acetonitrilo	134
4.3.3. Síntesis y Caracterización de un Pre-complejo Tipo L-Cu(I)-Nu	136
4.3.4. Evaluación de la Etapa de Activación del Halogenuro de Arilo	139
4.3.4.1. Evidencias Experimentales de las Vías de Activación del Enlace C-Halógeno.	140
4.3.4.2. Estudio Teórico de la Etapa de Activación del Enlace C-Halógeno	142
4.4. CONCLUSIONES.....	145
4.5. REFERENCIAS	147

CAPÍTULO 5 α -ARILACIÓN DE CETONAS Y AMIDAS MEDIANTE REACCIONES DE $S_{RN}1$ INDUCIDAS POR MICROONDAS

5.1. INTRODUCCIÓN	151
-------------------------	-----

5.1.1. Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$).....	151
5.1.1.1. Mecanismo de la Reacción de $S_{RN}1$	151
5.1.1.2. Evidencias Mecanísticas	153
5.1.2. α -Arlación de Cetonas por Reacciones de $S_{RN}1$	154
5.1.2.1. Síntesis de Compuestos Cíclicos mediante α -Arlación de Cetonas por $S_{RN}1$..	155
5.1.2.2. Importancia y Síntesis de 2-Fenil Acetofenonas	156
5.1.3. Aplicación de Microondas en Reacciones de $S_{RN}1$	157
5.2. OBJETIVOS	159
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	161
5.3.1. Reacciones de α -Arlación de Cetonas Inducidas por Microondas: Síntesis de Deoxibenzoínas	161
5.3.1.1. Evaluación de las Condiciones de Reacción	161
5.3.1.2. Comparación entre Calentamiento por Microondas y Calentamiento por Conducción.....	163
5.3.1.3. Evidencias Mecanísticas	163
5.3.1.4. Alcance Sintético de la Metodología Desarrollada.....	167
5.3.2. Reacciones de α -Arlación de Cetonas y Amidas Inducidas por Microondas: Síntesis <i>One-pot</i> de Heterociclos Nitrogenados.....	172
5.4. CONCLUSIONES.....	174
5.5. REFERENCIAS	175

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES GENERALES

6.1. CONCLUSIONES.....	181
------------------------	-----

CAPÍTULO 7 SECCIÓN EXPERIMENTAL

7.1. MÉTODOS GENERALES	189
7.1.1. Instrumental de Análisis y Caracterización de Compuestos.....	189
7.1.2. Métodos de Cuantificación.....	190
7.1.3. Materiales Generales.....	190
7.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 2.....	191
7.2.1. Reactivos Utilizados.....	191

7.2.2. Procedimientos Experimentales.....	191
7.2.2.1. Síntesis de Sustratos.....	191
7.2.2.2. Procedimiento General para la Síntesis de los Tioacetatos de Arilo (2a-j, 3, 4 y 5).....	192
7.2.2.3. Procedimiento General para la Síntesis <i>One-pot</i> de Sulfuros de Arilo.....	193
7.2.2.4. Síntesis de 3 <i>H</i> -Benzo[<i>c</i>][1,2]ditiol-3-ona (8).....	193
7.2.2.5. Síntesis de 2-Metilbenzotiazol (14).....	193
7.2.2.6. Procedimiento General para la Síntesis Directa de Sulfuros de Arilo con Tiourea.....	193
7.2.2.7. Síntesis de Tiantreno (24).....	194
7.2.3. Caracterización de Compuestos Aislados.....	194
7.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 3.....	195
7.3.1. Reactivos Utilizados.....	195
7.3.2. Procedimientos Experimentales.....	196
7.3.2.1. Síntesis de Sustratos.....	196
7.3.2.2. Procedimiento General para la Síntesis de 3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -benzo[1,3]tiacinas (37a-e).....	196
7.3.2.3. Procedimiento General para la Síntesis <i>One-pot</i> de 3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -benzo[1,3]tiacinas (37c, 37f-g).....	196
7.3.2.4. Procedimiento General para la Síntesis de 4 <i>H</i> -Benzo[1,3]tiacinas (35a-c).....	197
7.3.3. Caracterización de Compuestos Aislados.....	197
7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 4.....	205
7.4.1. Reactivos Utilizados.....	205
7.4.2. Procedimientos Experimentales.....	206
7.4.2.1. Síntesis del Pre-complejo Tipo L-Cu(I)-Nu.....	206
7.4.2.2. Procedimiento General para Reacciones de Arilación C-S Catalizadas por Cu(I): Síntesis de <i>S</i> -(2-(Aliloxi)fenil) tioacetato (4) y <i>S</i> -(4-Bromofenil) tioacetato (6).....	206
7.4.3. Procedimiento Computacional.....	206
7.4.4. Caracterización de Compuestos Aislados.....	207
7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 5.....	207
7.5.1. Reactivos Utilizados.....	207
7.5.2. Procedimientos Experimentales.....	208
7.5.2.1. Procedimiento General para la α -Arlación de Acetofenonas con Halogenuros de Arilo Inducida por MO en DMSO.....	208

7.5.2.2. Síntesis de 1,2-Difeniletanona (5a) a Escala Preparativa	208
7.5.2.3. Síntesis <i>One-pot</i> de 2-Fenilindol (24)	209
7.5.2.4. Síntesis de 3-Fenil-1-metilindolin-2-ona (14)	209
7.5.3. Caracterización de Compuestos Aislados	209
7.6. REFERENCIAS	211

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A

A	Aceptor de electrones
ArNu	Producto de sustitución
ArX	Halogenuro de arilo

B

Bn	Grupo bencilo
----	---------------

C

¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
c	cuatriplete
CG	Cromatografía Gaseosa
CG-EM	Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas

D

d	doblete
D	Donador de electrones
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DFT	Teoría de Funcional de Densidad
DIPEA	Etil di-isopropil amina (ⁱ Pr ₂ NEt)
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMEDA	Dimetiletilendiamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBN	di- <i>terc</i> -butilnitróxido
DTBP	Peróxido de di- <i>terc</i> -butilo

E

E ⁰	Potencial estándar
ec.	Ecuación
ECS	Electrodo de Calomel Saturado
EM-AR	Espectrometría de Masa de Alta Resolución
EM-MALDI	Espectrometría de Masa con ionización MALDI
E _p	Potencial de pico
EPR	Espectroscopía de Resonancia Paramagnética Electrónica

equiv.	Equivalentes
Et	Grupo etilo
EtOH	Etanol
F	
¹⁹ F-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Flúor 19
1,10-fen	1,10-Fenantrolina
F	Constante de Faraday
G	
GAE	Grupos aceptores de electrones
GDE	Grupos donadores de electrones
GS	Grupo Saliente
H	
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
HAT	Transferencia de Átomo de Halógeno
HMPA	Hexametilfosforamida
hν	Fotoestimulación
I	
ⁱ Pr	Grupo <i>iso</i> -propilo
L	
L	Ligando
LDA	Di-isopropil amiduro de litio
M	
m	multiplete
Me	Grupo metilo
MeCN	acetonitrilo
MO	Microondas
N	
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
Nu	Especie Nucleofílica
N.R.	No Reacciona
O	
[O]	Agente oxidante
P	
Pd(dba) ₂	Complejo de Pd(0) con dibencilideneacetona

PEG	Poli Etilenglicol
Ph	Grupo fenilo
PhMe	Tolueno
R	
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RX	Halogenuro de alquilo o arilo
S	
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
s	singlete
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
S _N Ar	Sustitución Nucleofílica Aromática
S _{RN} 1	Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular
T	
t	triplete
t.a.	Temperatura ambiente
tan δ	Tangente de pérdida dieléctrica
TBAF	Tetrafluorborato de tetrabutilamonio (ⁿ Bu ₄ NBF ₄)
^t Bu	Grupo <i>terc</i> -butilo
^t BuO ⁻	Anión <i>terc</i> -butóxido
TE	Transferencia Electrónica
TEA	Trietilamina
TED	Transferencia Electrónica Disociativa
TEF	Transferencia Electrónica Fotoinducida
TE-inter	Transferencia Electrónica Intermolecular
TE-intra	Transferencia Electrónica Intramolecular
TEMPO	Radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TM	Tamices Moleculares
TMEDA	Tetrametiletildiamina
U	
UV-Vis	Espectroscopía UltraVioleta-Visible
V	
VC	Voltamperometría Cíclica

vs.	Versus
X	
X	Halógeno
ΔG	Energía libre de Gibbs
ΔG^\ddagger	Energía libre de Gibbs de activación
ΔG°	Energía libre de Gibbs estándar
ϵ	Coeficiente de Extinción molar
ϵ'	Constante dieléctrica
ϵ''	Pérdida dieléctrica
λ	Longitud de Onda
λ_0	Energía de reorganización del solvente

RESUMEN

Este trabajo de Tesis estuvo enfocado al estudio de nuevas estrategias sintéticas que involucren tanto reacciones catalizadas por Cu, como procesos de sustitución nucleofílica por TE. Se hizo énfasis en la aplicación de estas reacciones a la formación de nuevas uniones C-C y C-S.

En el **Capítulo 2**, se informa un estudio de las reacciones de arilación catalizadas por Cu, aplicadas a la formación de nuevos enlaces C-S. Así, se desarrolla los resultados obtenidos en la síntesis de tioacetatos de arilo, por medio de una reacción de acoplamiento $C_{Ar}-S$ catalizada por sales de Cu, entre halogenuros de arilo y la sal de potasio del anión tioacetato. Luego, se exploró el empleo de los mismos como intermediarios para la obtención *one-pot* de diferentes compuestos azufrados, tales como: alquil-aril sulfuros, diaril sulfuros, disulfuros y heterociclos azufrados de cinco miembros.

También, se trabajó utilizando tiourea como nucleófilo de azufre en las reacciones de arilación $C_{Ar}-S$ catalizadas por Cu, empleando esta metodología para la formación directa de diaril sulfuros y heterociclos.

En el **Capítulo 3** se describe el desarrollo de una estrategia sintética que permite obtener heterociclos de seis miembros derivados del núcleo 1,3-benzotiacina, empleando las reacciones de arilación $C_{Ar}-S$ catalizadas por Cu. Como metodología se plantea reacciones tándem en cascada de acoplamiento intermolecular catalizado por Cu para la formación de enlaces $C_{Ar}-S$, seguidas de una reacción de ciclización polar. A su vez, se evalúa la eficiencia de un proceso *one-pot* acoplando la síntesis de los precursores, con las reacciones posteriores de introducción del átomo de azufre y cierre de anillo.

En el **Capítulo 4** se detalla la investigación realizada acerca del mecanismo de las reacciones de arilación C-S catalizadas por sales de Cu. Para tal fin, se examinó la formación, el estado de oxidación y la identidad de los complejos intermediarios involucrados, y se utilizaron, como herramientas de análisis, diferentes métodos electroquímicos y espectroscópicos.

En el **Capítulo 5**, se describe un estudio de reacciones de TE inducidas por irradiación de microondas. Específicamente, se desarrolló un procedimiento para llevar a cabo la α -arilación de aril metilcetonas, por medio de la sustitución de haloarenos, usando enolatos de cetonas como especies nucleofílicas, en un proceso de $S_{RN}1$ iniciado térmicamente. Asimismo, dicha metodología se aplicó a la formación *one-pot* de heterociclos de nitrógeno, por reacciones de $S_{RN}1$ intra- e intermoleculares.

Finalmente, en el **Capítulo 6** se discuten las conclusiones generales y en el **Capítulo 7** se informa en detalle los aspectos experimentales inherentes a todo el trabajo de Tesis realizado.

Capítulo 1:

Introducción General



1.1. INTRODUCCIÓN

La química orgánica es la disciplina científica que estudia la estructura, las propiedades, la síntesis y la reactividad de los compuestos químicos formados principalmente por carbono e hidrógeno. Estos compuestos pueden contener otros elementos generalmente en pequeñas cantidades tales como oxígeno, azufre, nitrógeno, halógenos, fósforo y silicio entre otros, los cuales son comúnmente denominados *heteroátomos*.

Dentro de la química orgánica una de las áreas de mayor interés y desarrollo la constituye la *síntesis orgánica*, la cual consiste en la construcción dirigida de moléculas orgánicas mediante reacciones químicas. En esta área los principales objetivos son el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas y la síntesis total de moléculas complejas.

El gran desarrollo que ha experimentado el área de la síntesis en el último siglo, ha permitido a la química orgánica contribuir en la mejora de la calidad de vida y el bienestar del hombre, ideando soluciones en diversos campos como la salud, la higiene y la preparación de nuevos materiales.

El requerimiento de la síntesis de moléculas de mayor complejidad se ha convertido en la motivación actual de los químicos sintéticos. Sin embargo, dado que la síntesis de moléculas orgánicas conlleva la existencia de numerosos factores tales como el número y tipo de constituyentes atómicos, el tamaño, la topología y el arreglo tridimensional; la construcción de una molécula específica a partir de un único paso de síntesis desde constituyentes atómicos o fragmentos simples es casi imposible aún para moléculas sencillas.^[1]

Por tanto, surge la necesidad de redefinir los parámetros de la síntesis orgánica considerándola como un proceso de construcción que requiere de múltiples etapas. En 1975, Hendrickson definió a la síntesis ideal como ...*“aquella en la cual se crean moléculas complejas, en una secuencia de reacciones que no involucran refuncionalización de intermediarios, conduciendo directamente a una molécula definida, no sólo en su esqueleto carbonado sino también en la correcta posición de los grupos funcionales”*.^[2]

Luego, en 1991, Trost introduce el concepto de *economía atómica* para evaluar la eficiencia de un proceso.^[3] Este concepto tiene en cuenta el número de átomos del reactivo que forma parte de la estructura final. Por tanto, la economía atómica se convierte, junto con el rendimiento y la selectividad (regio-, quimio- y enantioselectividad) en un objetivo primordial de los químicos sintéticos.

En los últimos años, el concepto de desarrollo sostenible ha sido aceptado ampliamente por la comunidad científica bajo los principios desarrollados por Anastas y Warner de la

denominada Química Verde.^[4] Se entiende por Química Verde “el diseño de compuestos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el empleo y formación de sustancias peligrosas”.^[5] Bajo esta premisa, el desarrollo de una síntesis eficiente debe tener en cuenta no solo la eficacia y selectividad de cada paso de síntesis, sino también la utilización de reactivos económicos y no tóxicos, la disminución de las etapas de purificación, la mínima generación de residuos, etc., ofreciendo alternativas de mayor compatibilidad ambiental. Es decir, se busca evitar la generación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y recursos.

A partir de la aplicación del concepto de desarrollo sostenible en síntesis, varias disciplinas o formas de trabajo experimental empleadas en química orgánica pueden dar lugar a productos o procesos químicos enmarcados en la Química Verde.

La catálisis, como una ruta sintética alternativa a los métodos estequiométricos clásicos, permite que las reacciones químicas ocurran de manera rápida y más selectiva, evitando en algunos casos la formación de subproductos no deseados y disminuyendo la generación de residuos. Hace un siglo, en la industria química no se empleaban catalizadores. Hoy, ninguna empresa petroquímica sería competitiva sin su uso. Así, el diseño de catalizadores selectivos es crucial para el futuro, ya que la mejora en la catálisis puede reducir el número de etapas en un proceso determinado y por lo tanto disminuir su impacto ambiental.^[4b]

La utilización de fuentes de energía alternativas para la activación de las reacciones, tal como microondas, ultrasonido e infrarrojo permite principalmente reducir los tiempos de reacción y el consumo de energía.^[5] Asimismo, estas alternativas de activación posibilitan disminuir o evitar la utilización de solventes resultando, en muchos casos, en reacciones más limpias.

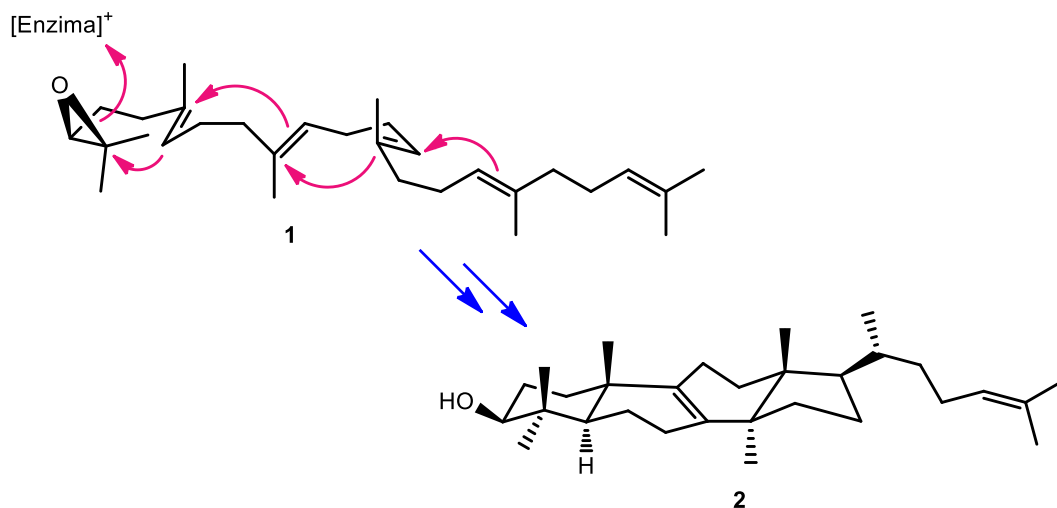
Finalmente, el empleo de procesos o reacciones en tándem presenta numerosos beneficios al evitar las etapas de purificación intermedias, disminuyendo el tiempo de trabajo y los desechos generados.^[6] Dentro de éstas, las reacciones multicomponente^{1[7]} constituyen un ejemplo de transformación ideal, ya que generan complejidad química de manera rápida, eficiente y con alta economía atómica, en una sola operación experimental.

¹ Las reacciones multicomponente son procesos en los que tres o más componentes reaccionan entre sí, bajo condiciones de reacción constantes, para generar un único producto el cual contiene fragmentos de todos los componentes.

1.1.1. REACCIONES TÁNDEM

Las reacciones secuenciales, las cuales permiten la incorporación de varias transformaciones distintas en una sola secuencia, son una de las más poderosas herramientas de síntesis en la química orgánica moderna. En comparación con los métodos sintéticos tradicionales en etapas, las transformaciones secuenciales poseen características únicas y ventajas significativas. En general, a partir de materiales de partida disponibles, de bajo costo y relativamente sencillos, es posible construir moléculas específicas de mayor complejidad por la combinación de varias transformaciones distintas en una sola secuencia.^[8]

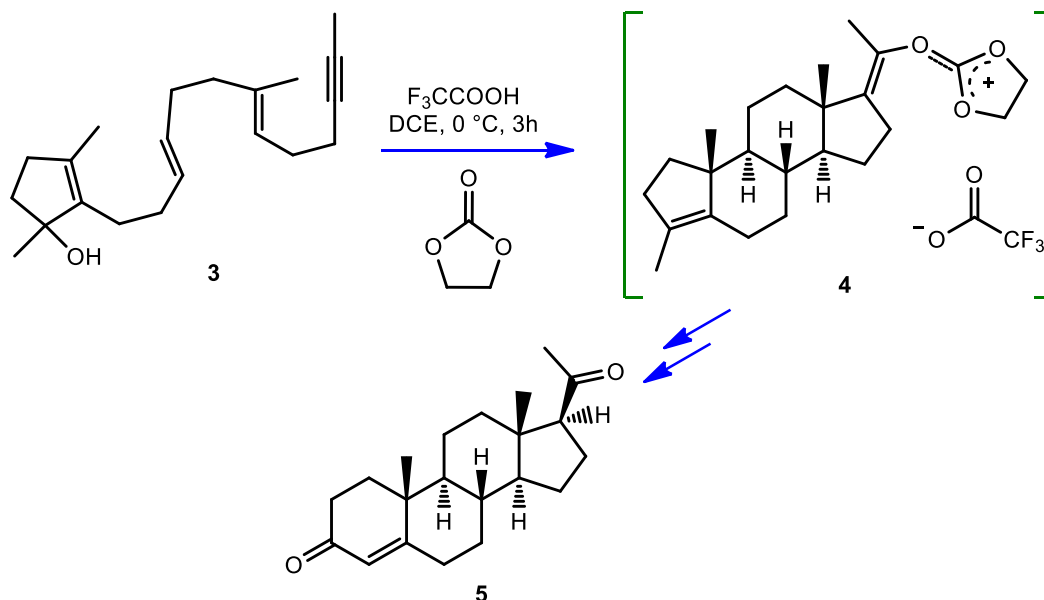
Es importante destacar que estas metodologías de tipo *one-pot*² simplifican la purificación de los productos, así como disminuyen el costo y el esfuerzo de síntesis. Asimismo, a menudo minimizan o evitan la formación de productos secundarios, lo que reduce los residuos y contribuye a la protección del medio ambiente. Este tipo de reacciones son comunes en la naturaleza y tienen lugar frecuentemente en las rutas enzimáticas, por ejemplo, en la biosíntesis de alcaloides, terpenos y esteroides. Un ejemplo destacado es la ciclización del óxido de escualeno (**1**) para producir lanolesterol (**2**), un precursor en la síntesis de esteroides (Esquema 1.1).^[9] En este caso, la primera reacción desencadena la secuencia de etapas siguientes, por lo que se suele decir *ciclización en cascada*. Durante el proceso, altamente selectivo, se forman cuatro enlaces C-C y seis centros estereogénicos.



Esquema 1.1 Biosíntesis de lanolesterol (**2**).

² El término *one-pot*, es utilizado para especificar que un compuesto es sometido a sucesivas reacciones químicas en un mismo recipiente de reacción, sin aislar los productos intermedios.

La biosíntesis del lanolesterol inspiró a Johnson a planificar con éxito la síntesis de la progesterona (**5**) a partir del sistema monocíclico poliinsaturado **3**.^[10] La primera etapa, una reacción catalizada por ácido trifluoroacético, supone la formación altamente estereoselectiva del intermediario tetracíclico **4**, el cual luego conduce a la progesterona (Esquema 1.2).



Esquema 1.2 Síntesis biomimética de progesterona (**5**).

Definiciones y Clasificación de las Reacciones Tándem

En esta Tesis Doctoral se ha utilizado el término de *reacción tándem* para denominar a los procesos secuenciales. La palabra inglesa “tandem” significa literalmente “uno detrás de otro”^[11] y se aplica a un tipo de vehículo cuyos elementos motrices están situados espacialmente uno a continuación de otro.

En cambio, otros autores prefieren nombrar estos procesos como *reacción dominó*.^[9] Una reacción dominó es un proceso que implica dos o más transformaciones que forman enlaces, que tienen lugar bajo las mismas condiciones de reacción sin añadir reactivos ni catalizadores adicionales, y en el que las reacciones siguientes resultan de la funcionalidad adquirida en el paso previo.

Tietze ha utilizado también el concepto de *reacción consecutiva* como un proceso en el que otro reactivo, aditivo o catalizador, se adiciona después de la primera transformación, pero sin aislar el primer producto formado y la nueva reacción conduce al producto final.^[12] En este caso las dos reacciones pueden realizarse bajo diferentes condiciones experimentales.

En este trabajo se eligió la definición de Denmark, quién sugiere el término de *tándem* para todas las reacciones que ocurren una detrás de otra, y utiliza las modificaciones de

cascada (o dominó), *consecutiva* y *secuencial* para especificar la manera en que suceden las reacciones.^[11] Bajo esta premisa, es posible distinguir tres categorías:

1. *Reacciones tándem en cascada*: las reacciones están intrínsecamente acopladas, es decir, cada etapa posterior sucede dado el cambio estructural aportado por la etapa anterior, bajo las mismas condiciones de reacción.
2. *Reacciones tándem consecutivas*: donde la primera reacción es necesaria pero no suficiente para que tenga lugar el proceso tándem, es decir, es necesario añadir otros reactivos o modificar las condiciones de reacción.
3. *Reacciones tándem secuenciales*: donde la segunda etapa requiere la adición de uno de los sustratos o reactivos de partida o bien un nuevo reactivo.

Las diferencias entre estas categorías resultan un tanto difusas, pero fueron desarrolladas para distinguir entre diferentes reacciones de cicloadición.

1.1.2. REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

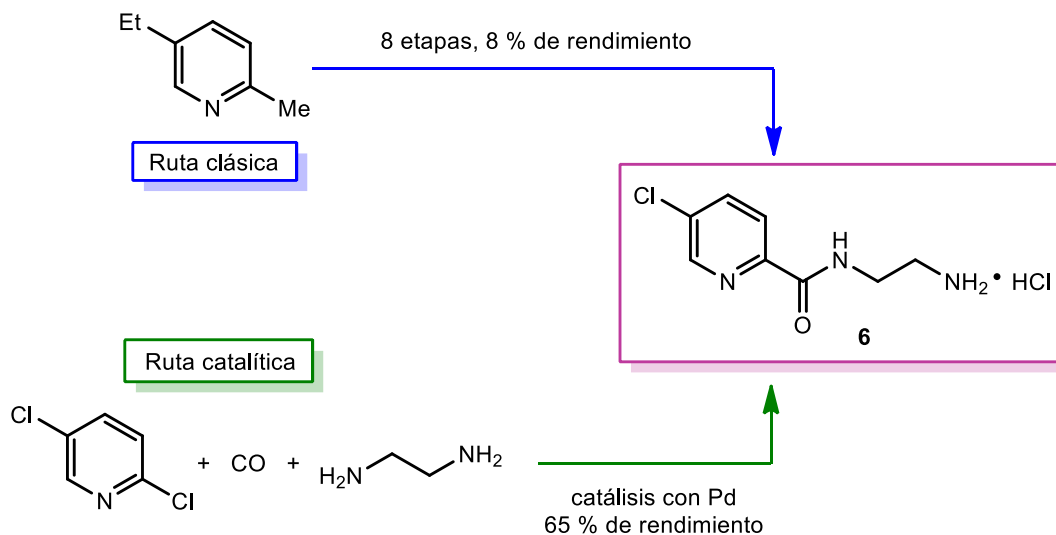
Los principales desechos generados durante la síntesis de moléculas orgánicas consisten en sales inorgánicas, en consecuencia del uso de reactivos inorgánicos en cantidades estequiométricas, como aditivos para activar sustratos.^[13]

Una alternativa a los clásicos métodos estequiométricos lo constituyen las metodologías catalíticas de activación. El uso de catalizadores presenta numerosas ventajas, entre las que se destaca el incremento en la selectividad de las reacciones, minimizando la cantidad de subproductos.^[13] En particular, la utilización de complejos de metales de transición como catalizadores en reacciones orgánicas se ha convertido en una de las estrategias más poderosas para alcanzar una alta selectividad con una consiguiente economía atómica.

Por otra parte, la correcta elección del metal de transición y el diseño de los ligandos auxiliares, provee la oportunidad de modular la reactividad por medio de las propiedades estéricas y electrónicas del catalizador. De este modo, los catalizadores de metales de transición son herramientas muy poderosas en el control de la quimio-, regio-, diastereo- y enantio-selectividad.^[14]

Dadas las múltiples ventajas que presenta, en las últimas décadas el empleo de catálisis con metales de transición se ha transformado en uno de los métodos sintéticos preferidos para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, reemplazando de esta manera a las metodologías tradicionales. Por ejemplo, en el proceso de síntesis del agente anti-parkinsoniano lazabemida; la amidocarbonilación de 2,5-dicloropiridina catalizada por Pd, reemplazó la síntesis original a partir de 5-etil-2-metil-piridina que involucraba ocho etapas,

con un rendimiento general de 8 % (Esquema 1.3). En cambio, la amidocarbonilación permite obtener el clorhidrato **6** en un 65 % de rendimiento en un solo paso, con un 100 % de eficiencia atómica.^[13a]



Esquema 1.3 Síntesis de lazabemida (**6**).

Dentro de las reacciones catalizadas por metales, aquellas que emplean Pd se encuentran entre las más difundidas. Estos métodos, presentan una gran diversidad de actividades catalíticas, son compatibles con diversos grupos funcionales y proveen resultados reproducibles.^[15] Por otra parte, en los últimos años un gran número de trabajos se ha enfocado al estudio de las reacciones de acoplamiento catalizadas por sales de Cu, como una alternativa eficiente, de gran versatilidad y bajo costo.^[16]

La versatilidad del Cu surge de la posibilidad de acceder a diferentes estados de oxidación (de 0 a +3), y a la capacidad para llevar a cabo tres procesos químicos diferentes: catálisis como ácido de Lewis, procesos de transferencia de un electrón y reacciones de transferencia de dos electrones.^[16] En la catálisis como ácido de Lewis, los iones Cu(I) y Cu(II) pueden actuar acercando diferentes fragmentos moleculares y facilitando la reacción entre ellos, ya que tienen afinidad por grupos funcionales polares y por los enlaces π .^[17] El ejemplo más conocido es la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu de un derivado azida que reacciona con un alquino para generar un anillo de 1,2,3-triazol, enmarcada en la conocida “química click”.^[18]

La participación del Cu en procesos de transferencia de un electrón [cupla Cu(I)/Cu(II)] es indispensable en los procesos biológicos. El proceso de respiración celular, por el cual un organismo extrae energía a partir de la glucosa, involucra enzimas de la membrana

mitocondrial que contienen Cu. Estas enzimas oxidan la glucosa y reducen el oxígeno a través de pasos de transferencia de un electrón.^[17]

Por último, como principal ejemplo de la participación del Cu en procesos de transferencia de dos electrones, se encuentra su rol como catalizador en reacciones de arilación de diversas especies nucleofílicas.^[19] Aunque el mecanismo por el cual transcurren estas reacciones se encuentre aún muy discutido, se cree podría involucrar la cupla Cu(I)/Cu(III). Este tópico será desarrollado en el Capítulo 4 de este trabajo de Tesis.

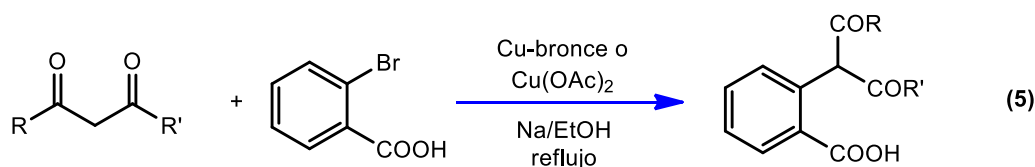
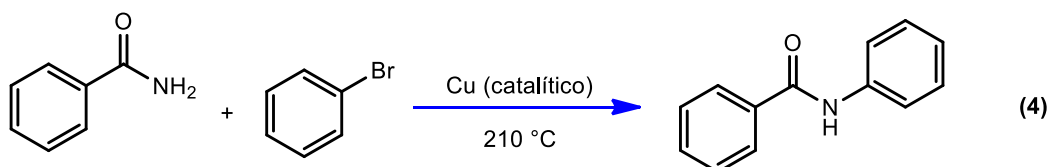
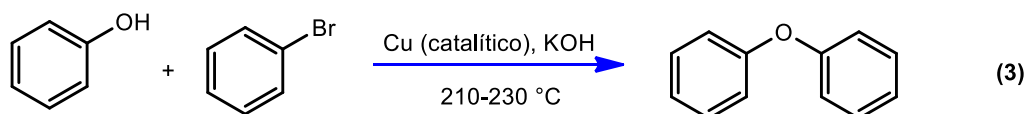
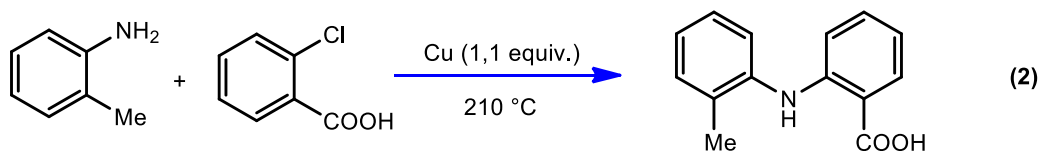
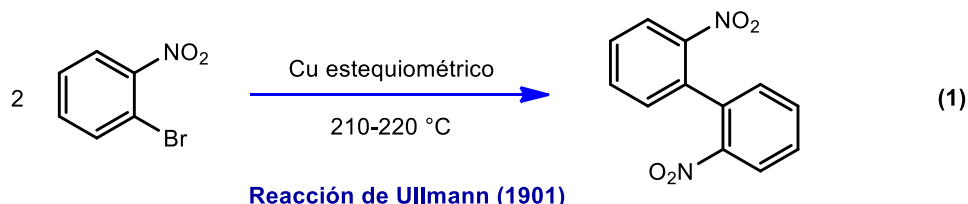
1.1.2.1. Aplicación de la Catálisis con Cu en Síntesis Orgánica. Reacciones de Arilación

Los primeros estudios de las reacciones catalizadas por Cu fueron realizados por Fritz Ullmann e Irma Goldberg. En 1901, Ullmann y colaboradores observaron que diferentes compuestos de Cu eran capaces de catalizar la formación de estructuras tipo biarilos mediante el acople de dos moléculas de halogenuros de arilo.^[20] La reacción de 1-bromo-2-nitrobenceno en presencia de cantidades estequiométricas de Cu en polvo, constituyó lo que hoy se conoce como “reacción de Ullmann clásica” (Esquema 1.4, ec. 1).

Pocos años después de este descubrimiento, la misma metodología fue aplicada por Ullmann para la síntesis de *N*-aril aminas (año 1903)^[21] y éteres (año 1905),^[22] por medio de la arilación de aminas y fenoles respectivamente (Esquema 1.4, ecs. 2 y 3). Estas reacciones son conocidas como “condensaciones de Ullmann”. Luego, en 1906 Goldberg reportó la primera síntesis de aril amidas catalizada por Cu,^[23] conocida hoy como “condensación de Ullmann-Goldberg” (Esquema 1.4, ec. 4). En 1929, William Hurtley informó la reacción de acople entre ácido *o*-bromobenzoico y compuestos β-dicarbonílicos mediada por Cu-bronce³ o Cu(OAc)₂ (Esquema 1.4, ec. 5).^[24] Por lo tanto, la arilación de compuestos metilénicos activados es conocida como “condensación de Ullmann-Hurtley”.

Las reacciones catalizadas por Cu son conocidas desde principios de 1900, y son ampliamente utilizadas en las industrias farmacéuticas, agroquímicas, de química fina y poliméricas.^[25] A pesar de ello, estas metodologías presentan diversas desventajas, las que incluyen la escasa solubilidad de las sales de Cu, y por tanto, la necesidad de cantidades estequiométricas o sobrestequiométricas del metal, las drásticas condiciones de reacción debido al empleo de temperaturas elevadas (>180 °C), el requerimiento de precursores que posean grupos aceptores de electrones (GAE) y la poca reproducibilidad de los resultados.^[25-26]

³ Aleación de cobre y estaño.



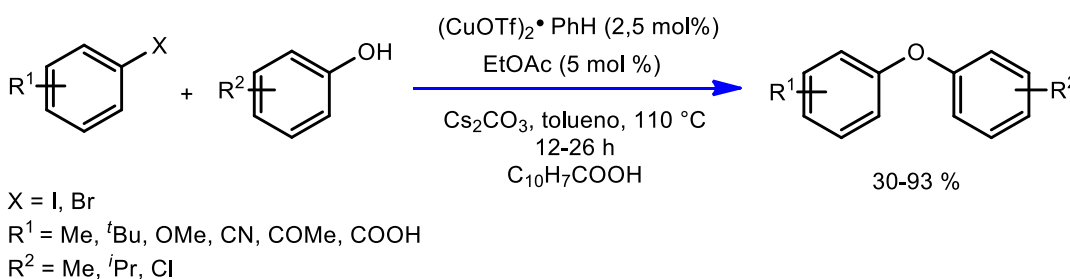
Esquema 1.4 Tipos de Reacciones de Ullmann.

Algunas décadas después del surgimiento de las primeras reacciones catalizadas con Cu, se realizaron distintas observaciones que indicaban que los protocolos originales podían ser mejorados. En 1964, Harold Weingarten notó que la presencia de una impureza en el solvente conducía a incrementar la velocidad de la reacción de acople entre bromobenceno y fenóxido de potasio. El análisis de la impureza reveló que se trataba de ésteres derivados del glicol. En consecuencia, Weingarten hipotetizó que dicho éster incrementaba la solubilidad del catalizador y con ello la velocidad de la reacción.^[27] Este es uno de los primeros trabajos en el que se propone el uso de aditivos orgánicos para mejorar la actividad catalítica del Cu.

En 1987, Paine realizó un importante aporte al proponer que la especie catalíticamente activa en las reacciones de Ullman era el catión soluble Cu(I).^[28] Más recientemente, a finales

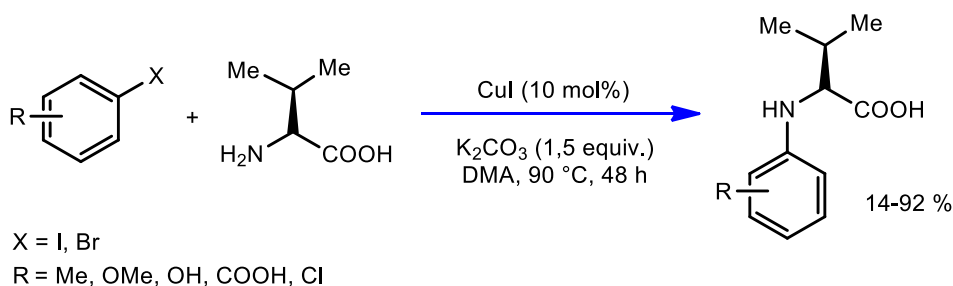
de la década del 90, se produjo una reactivación en la química del Cu. Varios grupos de investigación informaron diferentes protocolos de arilación, realizados en presencia de ligandos o aditivos y en condiciones de reacción más suaves que las utilizadas hasta ese momento.

Así, en 1997 Buchwald y colaboradores demostraron que la arilación de fenoles con halogenuros de arilo podía realizarse en tolueno a 110 °C, usando un complejo soluble de Cu(I), en cantidades catalíticas, además de ácido 1-naftoico y acetato de etilo como aditivos (Esquema 1.5).^[29]



Esquema 1.5 Reacción de arilación de fenoles con haloarenos catalizada por Cu.

Un año más tarde, Ma y colaboradores informaron que la reacción de *N*-arilación de aminoácidos ocurría más eficientemente cuando se utilizaba Cu en cantidades catalíticas en lugar de la cupla Pd/Cu (Esquema 1.6).^[30] Además, ocurría en condiciones más suaves que las utilizadas en las reacciones de Ullmann clásicas, y se propuso que las especies activas que intervenían en el mecanismo de reacción podrían ser complejos de Cu(I)/ α -aminoácido.



Esquema 1.6 *N*-arilación de aminoácidos catalizada por Cu.

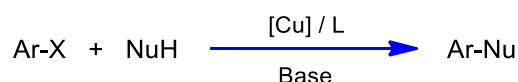
Poco tiempo después, Goodbrand y Hu llevaron a cabo la síntesis de triarilaminas catalizada por Cu. En este trabajo, se demostró el aumento en la velocidad de arilación de aminas, producido por la utilización de 1,10-fenantrolina como aditivo en la reacción catalizada.^[31]

Otros aportes importantes fueron realizados en 1998, por Chan, Evans y Lam, quienes de manera independiente desarrollaron protocolos para utilizar ácidos arilborónicos como

electrófilos en las reacciones de arilación.^[32] Estas reacciones catalizadas por Cu fueron eficientes en la arilación de nucleófilos heteroatómicos, a temperatura ambiente. Como consecuencia de estos trabajos destacados se dio un resurgimiento de la química del Cu y se sentaron las bases de lo que se conoce como “química post-Ullmann”, la cual involucra la utilización de cantidades catalíticas de Cu, el empleo de ligandos orgánicos y condiciones de reacción más suaves. A partir de allí, comenzaron a estudiarse nuevos sistemas de reacción con el objetivo de desarrollar sistemas catalíticos más eficientes. Finalmente, podemos afirmar que se continúa trabajando en el estudio de los alcances y limitaciones de la reacción, la síntesis de nuevos ligandos, el empleo de nanopartículas como fuente de Cu, la determinación de los mecanismos de reacción, entre otros, haciendo de la química post-Ullmann un área en constante evolución.

1.1.2.2. Generalidades de las Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu

Las reacciones de arilación catalizadas por Cu son metodologías robustas y versátiles, que pueden ser realizadas con el uso de ligandos sencillos y comercialmente accesibles, y son compatibles con una gran variedad de grupos funcionales (Esquema 1.7).



Esquema 1.7 Reacciones de arilación catalizadas por Cu.

En general, se observa que estas reacciones no son muy sensibles a la fuente del metal empleada, y en particular a su estado de oxidación. Precursores muy diferentes, tales como Cu en polvo o sales de Cu(I) han demostrado ser eficientes en estas transformaciones. Por otra parte, la elección del ligando, el solvente y la base parecen ser muy importantes, al igual que en las reacciones catalizadas por Pd.^[33] Los ligandos preferidos suelen ser quelantes, dativos y bidentados. Una variedad de combinaciones de heteroátomos donores como quelantes son posibles, siendo útiles tanto los ligandos bidentados en N,N-, O,O-, N,O- como fosfinas y carbenos (Figura 1.1).^[26]

En cuanto a las condiciones de reacción, las temperaturas requeridas son del rango de 80-120 °C. Esto excluye el empleo de solventes de bajo punto de ebullición. Los solventes más comúnmente utilizados son tolueno y dioxano, ambos apolares; aunque también se han usado solventes polares como DMF o NMP.

La elección de la base parece ser un parámetro bastante importante. Una de las más usadas es el carbonato de potasio, que en algunos casos se reemplaza por carbonato de cesio. Por otra parte, se propone que existiría una relación entre la velocidad de la desprotonación de nucleófilo y de su acople con el electrófilo, debiendo ser estas velocidades de magnitud comparables. Esta condición explicaría que las bases fuertes sean sólo eficientes si se adicionan lentamente a la mezcla de reacción.^[34]

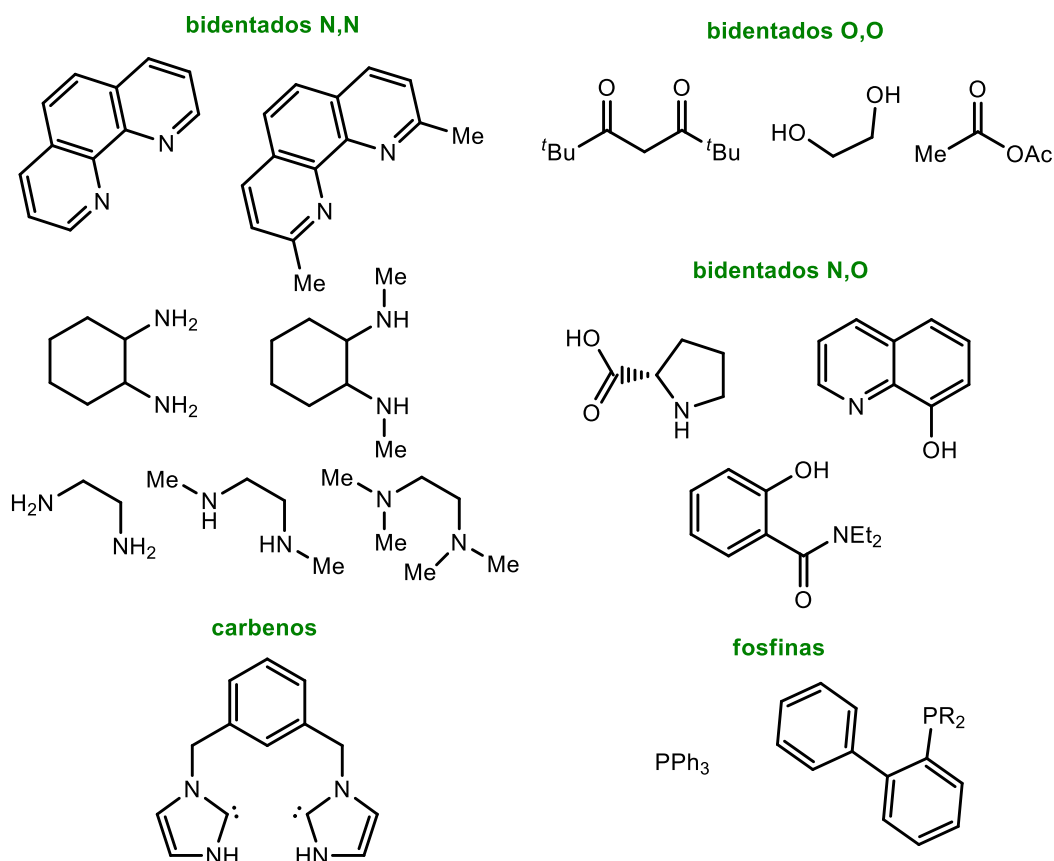


Figura 1.1 Ligandos bidentados comunes en reacciones catalizadas por Cu.

1.1.3. REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA

Las reacciones de transferencia electrónica (TE) se encuentran entre las más esenciales de todas las reacciones químicas. Estas transformaciones juegan un papel fundamental en muchas áreas como la síntesis orgánica, los procesos biológicos, las nuevas fuentes de energía, los dispositivos para almacenamiento de energía, los sensores amperométricos, entre otros.^[35]

Un proceso redox involucra la transferencia de electrones: la remoción de uno o más electrones de una especie es llamada oxidación, mientras que los procesos que involucran ganancia de electrones son de reducción. Las reacciones de TE son procesos redox, donde ocurre el movimiento de un electrón entre dos especies, un donador (D) y un aceptor (A) de

electrones.^[36] Estos procesos ocurren mediante un intercambio electrónico, a través del solapamiento de los orbitales moleculares frontera de las especies que reaccionan.^[37] Además, son más eficientes cuando el reactivo (sea donador o aceptor) se encuentra en estado electrónicamente excitado. La energía necesaria para dicha excitación puede ser térmica, en este caso se dice que es una TE espontánea; electroquímica, a través de electrones provenientes de electrodos; o por absorción de un fotón de luz por parte de los reactivos, en este caso se dice que es una TE fotoinducida (TEF).

Las reacciones de TE en moléculas orgánicas neutras, originan la formación de radicales iones. Cuando una molécula orgánica neutra cede un electrón a un aceptor apropiado, se oxida y origina un radical catión. En cambio, si adquiere un electrón de un donador, se reduce y genera un radical anión (Esquema 1.8).^[38]



Esquema 1.8 Procesos de TE: formación de radicales iones.

Los radicales iones difieren de la molécula de partida solamente en el número total de electrones, no se forman ni se rompen enlaces. Sin embargo, la conversión de una molécula neutra en un radical ión produce cambios significativos en su estructura y reactividad.^[38]

1.1.3.1. Mecanismos de las Reacciones de TE

En las reacciones de TE se pueden distinguir dos mecanismos: TE de *esfera externa* (“outer sphere”) y TE de *esfera interna* (“inner sphere”).^[36] El primer mecanismo opera entre centros redox, los cuales no poseen un átomo o conjunto de átomos en común. La interacción entre los orbitales electrónicos de los dos centros, en el estado de transición, es débil (< 20 kJ.mol⁻¹). Este es un evento en el cual intervienen dos especies no conectadas y un electrón es forzado a moverse a través del espacio desde una especie a otra, y se mantienen separadas una vez finalizada la etapa de transferencia.

Por su parte, el mecanismo de *esfera interna* se asignaba históricamente a la TE entre dos centros metálicos que comparten un ligando o un átomo en sus respectivas esferas de coordinación. Una definición más general involucra cualquier situación en la que la interacción entre los centros redox en el estado de transición es significativa (> 20 kJ.mol⁻¹).

Si se tiene en cuenta la entalpía del proceso, una TE de *esfera externa* es menos favorable que la de *esfera interna*, ya que la interacción a través del espacio de dos centros redox es más débil que la que se produce a través de un enlace, por el mecanismo de *esfera*

interna. Por otra parte, una TE de *esfera externa*, que involucra la participación de dos centros redox, es entrópicamente más favorable.

1.1.3.2. Importancia de las Reacciones de TE en Síntesis Orgánica

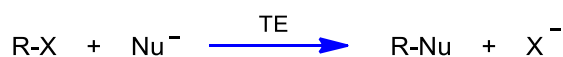
Las reacciones de TE son herramientas muy utilizadas en síntesis orgánica, debido a que presentan alta eficiencia y selectividad, mientras permiten el empleo de condiciones de reacción suaves y ambientalmente amigables.^[35]

Los radicales iónicos generados por una reacción de TE a partir de sustratos neutros, son intermediarios de relevancia, debido al carácter dual que estos presentan. Al tener un electrón desapareado tienen carácter radicalario y, por tanto, pueden reordenarse, fragmentarse, dar una nueva reacción de TE o reaccionar con otros radicales. Asimismo, al ser iones, son capaces de reaccionar con partículas de carga opuesta y de formar agregados iónicos.^[38]

Desde el punto de vista sintético, estas propiedades son fundamentales, ya que permiten la obtención de productos inaccesibles por otros mecanismos. Además, las reacciones de TE participan en numerosos eventos de interés biológico, por ejemplo en la fotosíntesis, esencial para la vida, y en las reacciones biológicas de metaloproteínas, tales como la hemoglobina. Por esta razón, el estudio de las reacciones de TE es de relevancia y ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas.

En la década de 1960, Kornblum y colaboradores^[39] y Russell y Danen^[40] realizaron un aporte muy importante a la química orgánica. Ellos propusieron, en forma independiente, un mecanismo de sustitución nucleofílica catalizada por TE. Posteriormente, Bunnett y Kim^[41] propusieron el nombre de Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ($S_{RN}1$) para este mecanismo.

Desde entonces, la reacción de $S_{RN}1$ ha demostrado ser de gran versatilidad e interés sintético, permitiendo la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo (Esquema 1.9). Esta reacción consiste en un proceso en cadena con etapas de TE, que involucra radicales y radicales aniones como intermediarios, y mediante el cual se obtienen productos de sustitución nucleofílica de una gran variedad de compuestos aromáticos y alifáticos.^[42]



Esquema 1.9 Reacciones de $S_{RN}1$.

1.1.4. SÍNTESIS ORGÁNICA ASISTIDA POR MICROONDAS

1.1.4.1. Descripción del Fenómeno

La radiación de microondas (MO) es un tipo de radiación electromagnética correspondiente al rango de frecuencia de 0,3 a 300 GHz, es decir, a longitudes de onda de 1 cm a 1 m. En el espectro electromagnético, se encuentra ubicada entre la zona del infrarrojo y la radiofrecuencia (Figura 1.2).^[43]

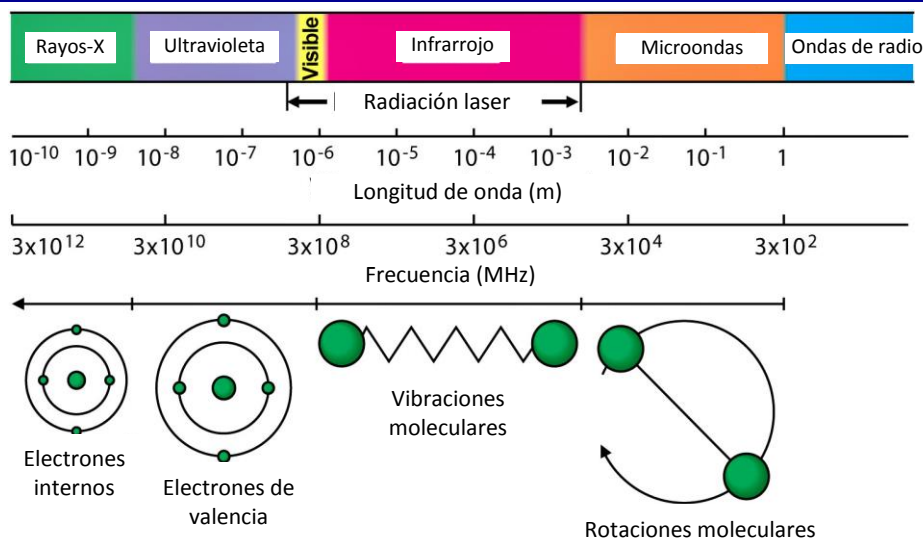


Figura 1.2 Espectro electromagnético.

A la frecuencia de MO se ven afectadas, principalmente, las rotaciones moleculares, ya que la energía de un fotón en esta zona (aproximadamente $0.15 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) no es lo suficientemente elevada para causar la ruptura de un enlace.^[44] En cambio, el efecto que provoca la utilización de este tipo de radiación, está dado por el calentamiento más eficiente de los materiales. Este fenómeno ocurre por un efecto de calentamiento dieléctrico,^[45] como consecuencia de la interacción con la componente eléctrica de la radiación de MO con las moléculas presentes en la mezcla de reacción. Por tanto, depende de la capacidad que posea el solvente o los reactivos de absorber la energía de MO, y puede ocurrir por dos mecanismos: *polarización dipolar* y *conducción iónica*.^[43]

El mecanismo de *polarización dipolar* está dado por la interacción de moléculas polares, con el campo eléctrico oscilante proveniente de la radiación de MO. El dipolo de la molécula se alinea con el campo eléctrico de la radiación. Pero, como el mismo es oscilante, la molécula debe realinearse constantemente. Durante este proceso, la energía se pierde como calor, debido a la agitación y fricción molecular. La cantidad de calor generada está directamente

relacionada con la polaridad de las moléculas y su capacidad de alinearse con el campo eléctrico.^[46]

El mecanismo de *conducción iónica* consiste en la interacción de partículas cargadas en la muestra, que bajo la influencia del campo electromagnético de las MO, oscilan y colisionan con moléculas vecinas. Las colisiones provocan agitación o movimiento, lo que disipa energía generando calor.^[43]

Por consiguiente, la eficiencia del calentamiento mediado por MO, depende del material utilizado y de sus propiedades dieléctricas, así como también de la presencia de partículas cargadas. La capacidad de una sustancia de convertir la energía de MO en calor, puede ser establecida con un parámetro denominado tangente de pérdida dieléctrica ($\tan \delta$) o factor de disipación.^[45] Este puede expresarse como $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$, donde ϵ'' es la pérdida dieléctrica y ϵ' es la constante dieléctrica.

De acuerdo al parámetro $\tan \delta$, la capacidad de absorber MO y transformarlas en calor, de los solventes utilizados en síntesis orgánica, pueden ser clasificada como: alta ($\tan \delta > 0,5$; por ejemplo, DMSO y metanol), media ($\tan \delta = 0,1-0,5$; por ejemplo, ácido acético, DMF y agua) y baja ($\tan \delta < 0,1$; por ejemplo, cloroformo, THF y tolueno).^[45]

1.1.4.2. Aplicación de Microondas en Síntesis Orgánica

Tradicionalmente, en síntesis orgánica, se emplea calentamiento por conducción utilizando una fuente de calor externa. Este método es lento e ineficiente, ya que depende de las corrientes de convección y de la conductividad de los materiales utilizados.^[43] Esto produce que, la temperatura del recipiente de reacción sea más elevada que la temperatura en el seno de la mezcla de reacción. Además, se producen gradientes de temperatura y zonas de supercalentamiento, donde puede ocurrir la descomposición de reactivos o productos.^[47]

En cambio, la radiación de MO atraviesa las paredes del recipiente de reacción y actúa de forma directa sobre las moléculas, lo que provoca un calentamiento uniforme de la mezcla de reacción.^[47] Asimismo, el calentamiento por MO puede producir “núcleos de ebullición”, los cuales aumentan la velocidad de calentamiento del solvente. Este fenómeno permite que, en muchos casos, los solventes puedan ser calentados hasta 100 °C por encima de su punto de ebullición normal.

El calentamiento rápido y eficiente que permite la utilización de la radiación de MO, se ve reflejado en un aumento en las velocidades de reacción, con la consecuente disminución del tiempo de las mismas, así como también, un incremento en la efectividad y selectividad observadas. Por las ventajas que la radiación de MO presenta, en la actualidad es ampliamente

utilizada como una fuente energética alternativa al calentamiento por conducción tradicional.^[48]

1.2. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS

En base a los conocimientos y antecedentes expuestos anteriormente, en el presente trabajo de tesis se planteó como *objetivo general* el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que involucren tanto reacciones catalizadas por sales de Cu, como procesos de sustitución nucleofílica por TE. Se hizo énfasis en la aplicación de estas reacciones a la síntesis de heterociclos que impliquen la formación de nuevas uniones C-C y C-S.

En particular, se buscó la utilización de estas reacciones en el desarrollo de alternativas sintéticas eficientes que involucren el uso de catalizadores; materiales de partida accesibles, de baja toxicidad y de menor costo; microondas como fuente de energía y adaptación a procedimientos *one-pot* que permitan disminuir las etapas de purificación.

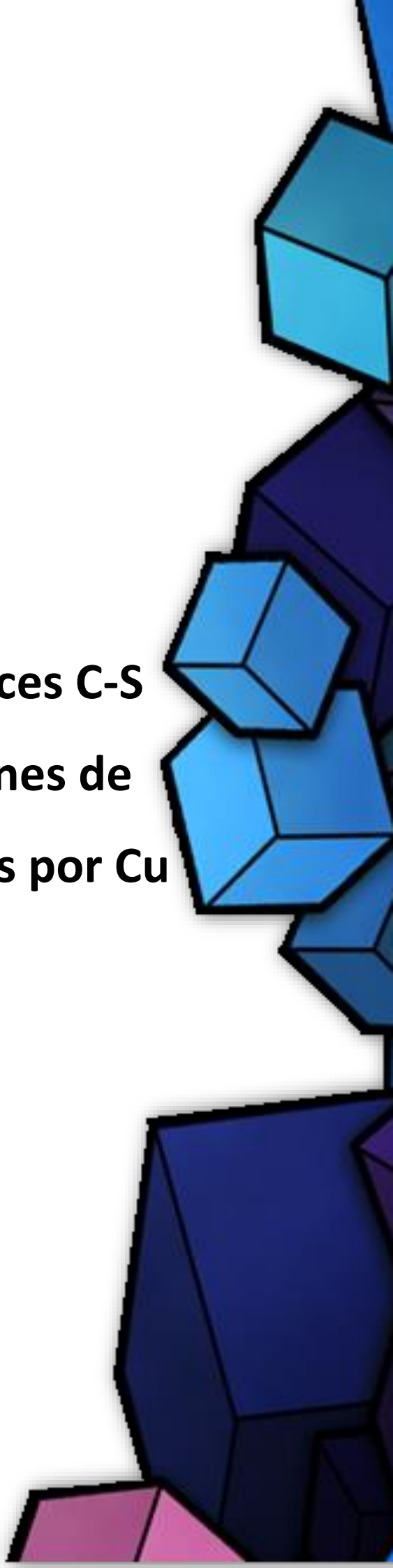
1.3. REFERENCIAS

- [1] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **1995**.
- [2] J. B. Hendrickson, *Systematic Synthesis Design. IV. Numerical Codification of Construction Reactions*, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800.
- [3] B. M. Trost, *The Atom Economy - a Search for Synthetic Efficiency*, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [4] a) P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1998**; b) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Green Chemistry: Science and Politics of Change*, *Science* **2002**, *297*, 807-810.
- [5] R. M. Ruvalcaba, J. G. Penieres Carrillo, A. Obaya Valdivia, B. Velasco Bejarano, A. Palma de la Cruz, B. Frontana Uribe, M. I. Nicolás Vásquez, Y. M. Vargas Rodríguez, J. O. Martínez, O. M. Hernández, L. B. Reyes Sánchez, M. G. Llano Lomas, M. A. Dosal Gómez, G. A. Arroyo Razo, M. O. Noguez Córdova, M. Y. Ríos Gómez, M. L. Morales Galicia, *Química Verde Experimental*, 1ra ed., Universidad Nacional Autónoma de México, México, **2011**.
- [6] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Cascade Reactions in Total Synthesis*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186.
- [7] R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis*, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131.
- [8] X. Zeng, *Recent Advances in Catalytic Sequential Reactions Involving Hydroelement Addition to Carbon-Carbon Multiple Bonds*, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6864-6900.
- [9] L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- [10] W. S. Johnson, *Biomimetic Polyene Cyclizations*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9-17.
- [11] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes*, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137-166.
- [12] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163.
- [13] a) R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) A. Moores, in *Handbook of Green Chemistry, Volume 1: Homogeneous Catalysis* (Ed.: R. H. Crabtree), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [14] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1*, 2da ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [15] J. F. Hartwig, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1*, Wiley-Interscience, New York, **2002**.
- [16] S. R. Chemler, P. H. Fuller, *Heterocycle Synthesis by Copper Facilitated Addition of Heteroatoms to Alkenes, Alkynes and Arenes*, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1153-1160.
- [17] T. G. Moga, *Counting on Copper*, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 334-334.
- [18] B. J. Adzima, Y. Tao, C. J. Kloxin, C. A. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Spatial and Temporal Control of the Alkyne-Azide Cycloaddition by Photoinitiated Cu(II) Reduction*, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 256-259.
- [19] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Copper in Cross-Coupling Reactions*, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337-2364.
- [20] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ueber Synthesen in der Biphenylreihe*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185.
- [21] F. Ullmann, *Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382-2384.

- [22] F. Ullmann, P. Sponagel, *Ueber die Phenylirung von Phenolen*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1905**, *38*, 2211-2212.
- [23] I. Goldberg, *Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1906**, *39*, 1691-1692.
- [24] W. R. H. Hurlley, *Replacement of Halogen in orthoBromo-Benzoic Acid*, J. Chem. Soc. **1929**, 1870-1873.
- [25] C. Sambigiio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: from Mechanistic Aspects to Modern Development*, Chem. Soc. Rev. **2014**, *43*, 3525-3550.
- [26] K. Kunz, U. Scholz, D. Ganzer, *Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling*, Synlett **2003**, 2428-2439.
- [27] H. Weingarten, *Mechanism of the Ullmann Condensation*, J. Org. Chem. **1964**, *29*, 3624-3626.
- [28] A. J. Paine, *Mechanisms and Models for Copper Mediated Nucleophilic Aromatic Substitution. 2. Single Catalytic Species from Three Different Oxidation States of Copper in an Ullmann Synthesis of Triarylamines*, J. Am. Chem. Soc. **1987**, *109*, 1496-1502.
- [29] J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *A General Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Ethers*, J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 10539-10540.
- [30] D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *Accelerating Effect Induced by the Structure of α -Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with α -Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8*, J. Am. Chem. Soc. **1998**, *120*, 12459-12467.
- [31] H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *Ligand-Accelerated Catalysis of the Ullmann Condensation: Application to Hole Conducting Triarylamines*, J. Org. Chem. **1999**, *64*, 670-674.
- [32] a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *New N- and O-arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate*, Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2933-2936; b) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine*, Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2937-2940; c) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation*, Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 2941-2944.
- [33] G. Evans, N. Blanchard, M. Toumi, *Copper-Mediated Coupling Reactions and their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis*, Chem. Rev. **2008**, *108*, 3054-3131.
- [34] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Diamine Ligands in Copper-Catalyzed Reactions*, Chem. Sci. **2010**, *1*, 13-31.
- [35] A. Houmam, *Electron Transfer Initiated Reactions: Bond Formation and Bond Dissociation*, Chem. Rev. **2008**, *108*, 2180-2237.
- [36] L. Ebersohn, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, **1987**.
- [37] N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. C. Scaiano, *Principles of Molecular Photochemistry - An Introduction*, University Science Books, California, **2009**.
- [38] Z. V. Todres, *Organic Ion Radicals: Chemistry and Applications*, Marcel Dekker, Inc., New York, **2003**.
- [39] N. Kornblum, R. E. Michel, R. C. Kerber, *Chain Reactions in Substitution Processes Which Proceed via Radical-Anion Intermediates*, J. Am. Chem. Soc. **1966**, *88*, 5662-5663.
- [40] G. A. Russell, W. C. Danen, *Coupling Reactions of the 2-Nitro-2-propyl Anion*, J. Am. Chem. Soc. **1966**, *88*, 5663-5665.
- [41] a) J. K. Kim, J. F. Bunnett, *Evidence for a Radical Mechanism of Aromatic "Nucleophilic" Substitution*, J. Am. Chem. Soc. **1970**, *92*, 7463-7464; b) J. K. Kim, J. F. Bunnett, *Alkali*

- Metal Promoted Aromatic "Nucleophilic" Substitution*, J. Am. Chem. Soc. **1970**, *92*, 7464-7466.
- [42] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Nucleophilic Substitution Reactions by Electron Transfer*, Chem. Rev. **2003**, *103*, 71-167.
- [43] B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC., **2002**.
- [44] R. T. McBurney, F. Portela-Cubillo, J. C. Walton, *Microwave Assisted Radical Organic Syntheses*, RSC Advances **2012**, *2*, 1264-1274.
- [45] J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *Silicon Carbide Passive Heating Elements in Microwave-Assisted Organic Synthesis*, J. Org. Chem. **2006**, *71*, 4651-4658.
- [46] L. Perreux, A. Loupy, *A Tentative Rationalization of Microwave Effects in Organic Synthesis According to the Reaction Medium, and Mechanistic Considerations*, Tetrahedron **2001**, *57*, 9199-9223.
- [47] P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Microwave Assisted Organic Synthesis—a Review*, Tetrahedron **2001**, *57*, 9225-9283.
- [48] R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Alternative Energy Input: Mechanochemical, Microwave and Ultrasound-Assisted Organic Synthesis*, Chem. Soc. Rev. **2012**, *41*, 1559-1584.

Capítulo 2:
Formación de Enlaces C-S
mediante Reacciones de
Arilación Catalizadas por Cu



2.1. INTRODUCCIÓN

La formación de enlaces $C_{Ar}-S$ es una transformación esencial en síntesis orgánica. Esto se debe a que dichos enlaces forman parte de importantes compuestos en diferentes áreas: química, farmacia y ciencia de los materiales.^[1] Como ejemplo de ello, un gran número de fármacos conteniendo en su estructura sulfuros de arilo poseen aplicaciones para el tratamiento de enfermedades inflamatorias,^[1b] Alzheimer,^[2] cáncer^[3] y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^[4] (Figura 2.1).

Asimismo, los sulfuros de arilo son reactivos versátiles en química orgánica siendo precursores adecuados en la síntesis de heterociclos azufrados.

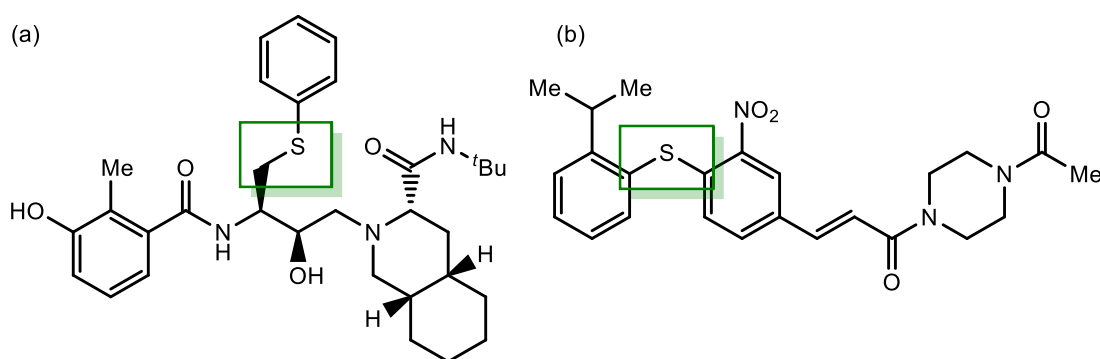


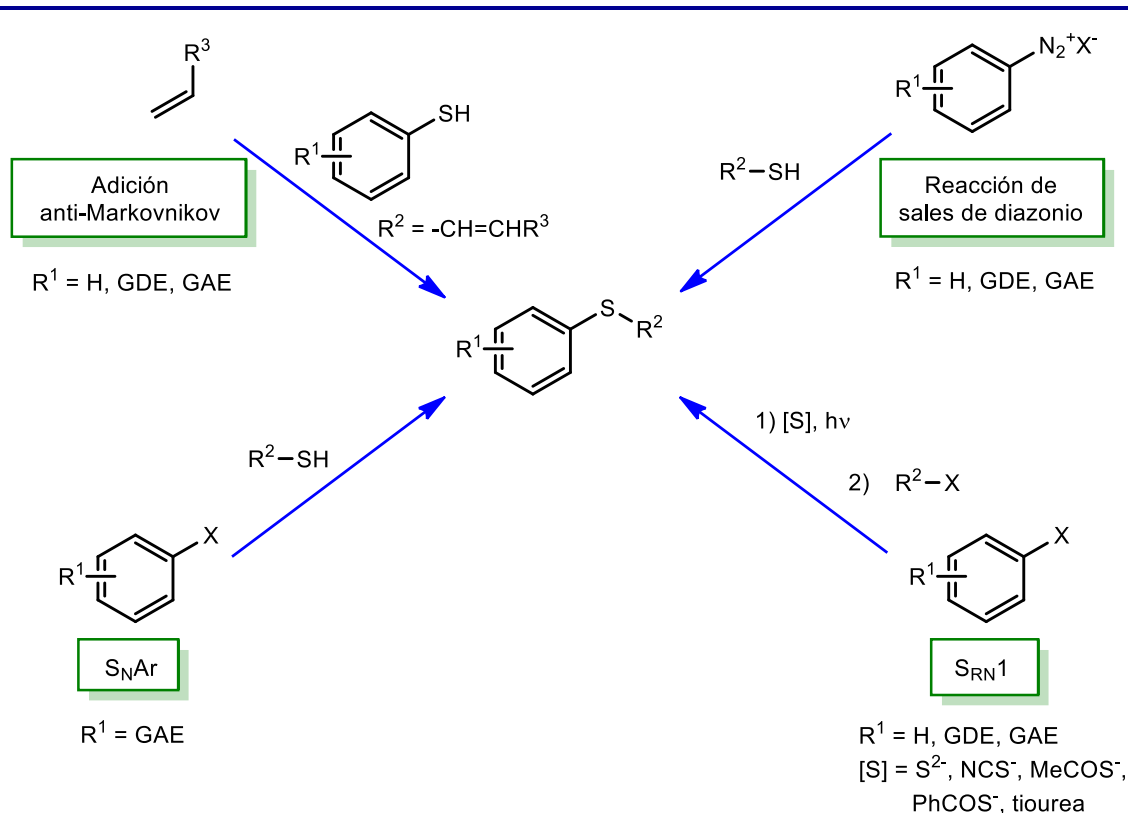
Figura 2.1

Compuestos bioactivos que contienen enlaces $C_{Ar}-S$. a) Nelfinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH. b) Agente antiinflamatorio.

2.1.1. SÍNTESIS DE SULFUROS DE ARILO POR MÉTODOS LIBRES DE METALES

Dentro de los métodos sintéticos no mediados por metales para la obtención de sulfuros de arilo (Esquema 2.1), se encuentra la adición anti-Markovnikov de aril tioles a alquenos; la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) con aniones HS^- y RS^- , de halogenuros de arilo activados con GAE y la reacción de sales de arildiazonio con aril tioles.^[5] Sin embargo, estos métodos requieren condiciones drásticas de reacción (como el empleo de ácidos o bases fuertes y temperaturas elevadas) y no son compatibles con una gran variedad de grupos funcionales presentes en el arilo.

En los últimos años, se ha descrito la reactividad de nucleófilos de azufre tales como los aniones de tiourea,^[6] tioacetato,^[7] tiobenzoato,^[8] $KSCN$ y Na_2S ,^[9] en reacciones de $S_{RN}1$ fotoinducida. Estas reacciones son un método para la síntesis en un solo paso de una gran variedad de sulfuros de arilo con moderados a buenos rendimientos.



Esquema 2.1 Síntesis de sulfuros de arilo por métodos libres de metales.

En una investigación más reciente, se han sintetizado diaril sulfuros asimétricos mediante la funcionalización de arenos con diaril disulfuros bajo condiciones oxidativas, empleando persulfato de potasio.^[10]

2.1.2. SÍNTESIS DE SULFUROS DE ARILO POR MÉTODOS QUE INVOLUCREN METALES

Dentro de los métodos clásicos que emplean metales, la síntesis de sulfuros de arilo también es posible por reducción de sulfóxidos y sulfonas, o por tratamiento de reactivos de Grignard u organolíticos con azufre elemental.^[5]

En las últimas décadas, el empleo de catálisis con metales de transición se ha convertido en uno de los métodos sintéticos preferidos para la formación de enlaces C-N, C-O y C-S. El éxito de estas metodologías se basa en el uso de condiciones suaves de reacción que las hacen compatibles con una gran variedad de grupos funcionales.

Sin embargo, la construcción selectiva de enlaces C-S con metales de transición, fue desarrollada en una etapa posterior respecto a los métodos de formación de otros enlaces C-heteroátomo. Esta demora fue debida a la pérdida en la capacidad catalítica de los

catalizadores metálicos, provocada por la fuerte capacidad coordinante de las especies de azufre empleadas como nucleófilos (RSH y R_2S_2) a dichos metales.^[11]

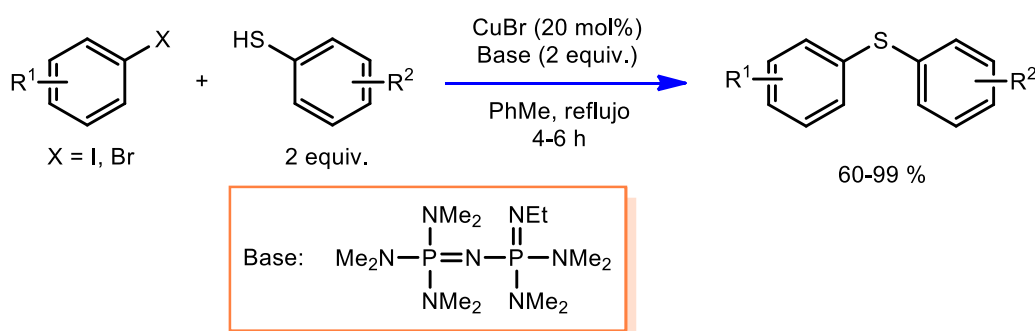
No obstante, las limitaciones en el uso de nucleófilos de azufre han sido superadas y, en los últimos años, se han desarrollado numerosos sistemas catalíticos para la formación eficiente de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$, vía reacciones de acoplamiento entre halogenuros de arilo y tioles o disulfuros. Se han empleado como catalizadores sales de Pd, Cu, Ni y Fe,^[11-12] siendo las más difundidas aquellas metodologías que emplean Pd.^[13]

En la actualidad, un gran número de trabajos se ha enfocado al estudio de las reacciones de acoplamiento mediadas con Fe o Cu, como una alternativa de menor costo y toxicidad en relación a los sistemas catalizados por Pd. En particular, la utilización de sales de Cu en la construcción de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$ ha resultado un método eficiente, ya que emplea ligandos sencillos, accesibles, económicos y estables al aire; y tolera una variedad de grupos funcionales.

2.1.2.1. Formación de Enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$ Catalizada por Cu

La primera aproximación referente a la formación de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$ catalizada por Cu, fue la reacción de iodoarenos no activados y ariltioles en hexametilfosforamida (HMPA).^[14] Como fuente de cobre se emplea la sal CuI, obteniéndose los correspondientes diarilsulfuros con buenos rendimientos. Sin embargo, esta metodología presenta numerosas desventajas, como el requerimiento de la sal de Cu en cantidades estequiométricas, la toxicidad de la HMPA y la presencia de una base fuerte como NaH.

Años más tarde, surgió la primera investigación sistemática de arilación de aril tioles con cantidades catalíticas de Cu(I) (Esquema 2.2).^[15] Durante la misma, se llevó a cabo la síntesis de diarilsulfuros, con el empleo de CuBr como catalizador y una base de tipo fosfaceno, la cual también actúa como ligando en la reacción. La principal desventaja de esta metodología radica en el uso de una base costosa.



Esquema 2.2 Síntesis de diaril sulfuros por catálisis con CuBr/fosfaceno.

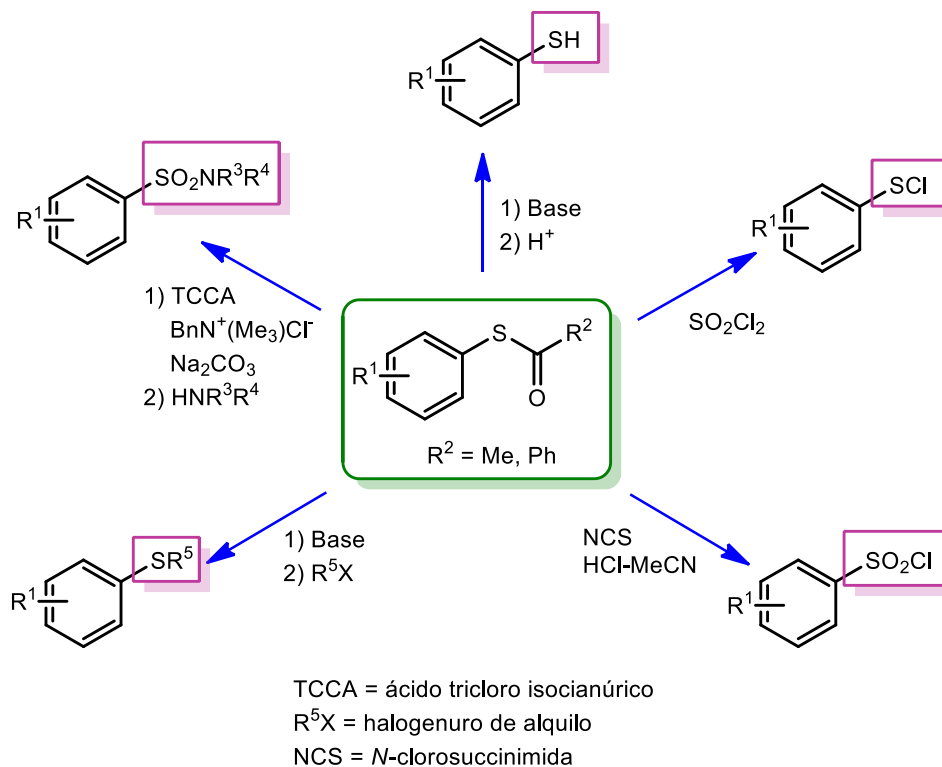
Dicho estudio fue el punto de partida para la aparición de numerosas metodologías de síntesis de diaril y alquilaril sulfuros por medio del acoplamiento de halogenuros de arilo con los correspondientes tioles. El éxito de estos métodos se basa en el empleo de menor carga de catalizador, bases económicas (como NaO^tBu o K_2CO_3) y ligandos estables.^[11] Posteriormente, el estudio de estos métodos condujo a extender las reacciones de acoplamiento con ArX , al empleo de diferentes nucleófilos o fuentes de azufre tales como diaril-disulfuros,^[16] RSO_2Na ,^[17] KSCN ,^[18] tiourea,^[19] tioacetamida,^[20] etil-tioxantato de potasio,^[21] $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ^[22] y azufre elemental.^[23]

Por otra parte, también se ha desarrollado la formación de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$ por el acoplamiento, catalizado por Cu , de ácidos arilborónicos con tioles,^[24] disulfuros,^[25] tioimidias,^[26] RSO_2Na ^[27] y etil-tioxantato de potasio.^[28]

2.1.3. TIOÉSTERES EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Los tioles han sido los compuestos más ampliamente utilizados como fuente de azufre para la construcción de enlaces C-S. Sin embargo, su manipulación es complicada debido, principalmente, al fuerte y desagradable olor que presentan. Esto a menudo imposibilita el empleo directo de tioles en procesos a gran escala. Dicha dificultad puede ser superada con la utilización de tioésteres de arilo (ArSCOR) como especies de azufre estables y fáciles de manipular. La sencilla remoción del grupo acilo, en condiciones suaves de reacción, y el acceso rápido *in situ* al correspondiente tiol, los convierte en intermediarios versátiles para la síntesis de una gran variedad de compuestos de azufre. De esta manera, a partir de tioésteres de arilo y en un solo paso de reacción, es posible obtener ariltioles (ArSH), cloruros de arilsulfenilos (ArSCL),^[29] cloruros de arilsulfonilos (ArSO_2Cl),^[30] sulfonamidas (ArSO_2NR_2)^[31] y alquilarilsulfuros (ArSR) (Esquema 2.3).

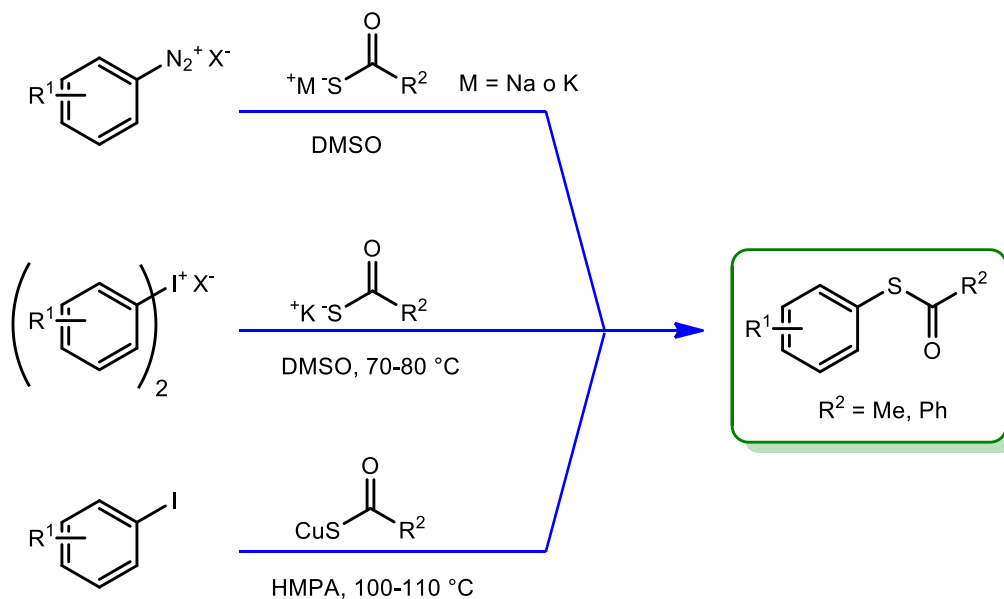
Tioacetatos y tiobenzoatos de arilo se han sintetizado por reacción de los aniones tioacetato (MeCOS^-) y tiobenzoato (PhCOS^-) con sales de arenodiazonio,^[32] o con sales de diariliodonio (Esquema 2.4).^[33] Otro procedimiento para sintetizar el correspondiente tiobenzoato de arilo ha sido por reacción de halogenuros de arilo con la sal de Cu del ácido tiobenzoico.^[34] Sin embargo, estos métodos requieren reactivos peligrosos, materiales de partida y solventes poco comunes, y producen solo rendimientos moderados del tioéster de arilo. Por tanto, no serían procedimientos convenientes para la preparación de dichos compuestos.



Esquema 2.3 Tioésteres de arilo como intermediarios de síntesis de derivados de azufre.

Recientemente se ha desarrollado la síntesis de tioacetatos de arilo, por una reacción de acoplamiento $C_{Ar}-S$ catalizada con diversos sistemas $Pd(0)/\text{ligando}$.^[35] Estas metodologías emplean halogenuros y triflatos de arilo (ArI , $ArBr$ y $ArOTf$) como fuentes de arilo y la sal de potasio del ácido tioacético, como nucleófilo. En general, como condiciones de reacción se utilizan tolueno, a temperatura de reflujo, por largos tiempos o 1,4-dioxano con calentamiento por microondas (MO) a alta temperatura y tiempos cortos.^[35]

Por otra parte, también se ha llevado a cabo la síntesis de tiobenzoatos de arilo por medio de una reacción de acoplamiento catalizada por Cu. En este caso, el acoplamiento ocurre entre iodoarenos (ArI) y ácido tiobenzoico, con el sistema $CuI/1,10\text{-fenantrolina}$ como catalizador, en tolueno.^[36] La desventaja de este método es la utilización de una base costosa como es la iPr_2NEt (DIPEA).

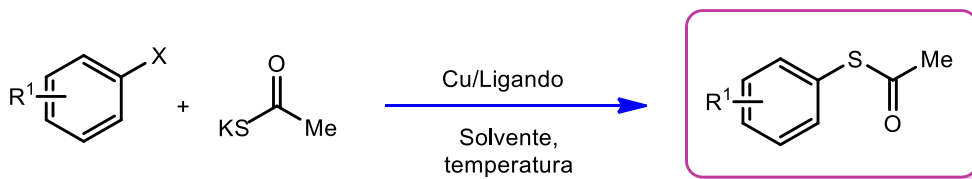


Esquema 2.4 Primeros métodos de síntesis de tioésteres de arilo.

2.2. OBJETIVOS

En base a los antecedentes existentes para la obtención de tioésteres de arilo y dada la versatilidad de los mismos como intermediarios sintéticos, consideramos de interés el desarrollo de una vía sintética alternativa de estos compuestos que involucre el uso de materiales de partida accesibles y de menor costo. En forma específica se desarrollaron los siguientes objetivos:

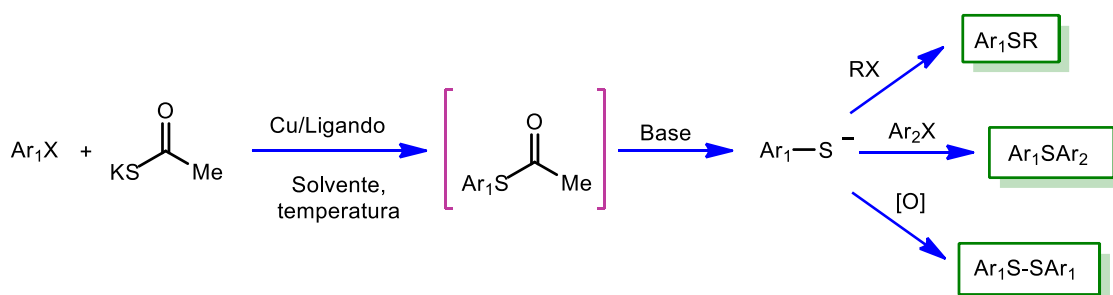
- ✓ Estudiar la síntesis de tioacetatos de arilo por medio de una reacción de acoplamiento $C_{Ar}-S$, catalizada por sales de Cu, entre halogenuros de arilo y la sal de potasio del anión tioacetato (KSCOMe) (Esquema 2.5). Estudiar el alcance sintético de la reacción, al evaluar el efecto de sustituyentes donadores y aceptores de electrones en el anillo aromático y del grupo saliente (X), sobre la reactividad de halogenuros de arilo, empleados como sustratos. También, evaluar la quimioselectividad de la reacción, en presencia de otros grupos funcionales como -OH y -NH₂. Además, explorar la reactividad de haloheteroarenos.



Esquema 2.5 Propuesta de síntesis de tioacetatos de arilo.

Luego de llevar a cabo el estudio y optimización de la obtención de tioacetatos de arilo por medio de la arilación $C_{Ar}-S$ catalizada por Cu, se propuso el empleo de los mismos como intermediarios para la obtención de diferentes compuestos azufrados.

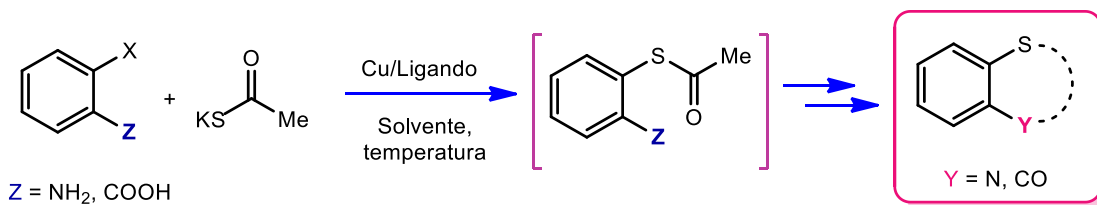
✓ Sintetizar alquilaril, diaril sulfuros y disulfuros por una metodología *one-pot* en tres pasos: en un primer paso realizar el acoplamiento C-S catalizado por Cu(I), luego, sin purificar el tioacetato de fenilo, hidrolizarlo mediante el agregado de base. Por último, hacer reaccionar el anión bencenotiolato formado, con halogenuros de alquilo o arilo, o someterlo a oxidación, para obtener los correspondientes sulfuros o disulfuros (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

Propuesta de síntesis de sulfuros y disulfuros de arilo a partir de tioacetatos de arilo.

✓ Emplear los tioacetatos de arilo como intermediarios en la síntesis de heterociclos que contienen azufre. Para ello, se propuso emplear como electrófilos halogenuros de arilo *orto*-sustituídos y por una reacción de acoplamiento con el nucleófilo de azufre, seguida de una reacción de cierre de anillo, obtener los correspondientes heterociclos (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

Propuesta sintética de heterociclos azufrados a partir de tioacetatos de arilo.

✓ Analizar el empleo de tiourea como nucleófilo de azufre en las reacciones de arilación $C_{Ar}-S$ catalizadas por Cu, para la formación *in situ* de aniones arenotiolato. Se planteó que, luego de ocurrir el acoplamiento C-S y mediante una hidrólisis básica, el producto primario origine dichos aniones en el medio de reacción.

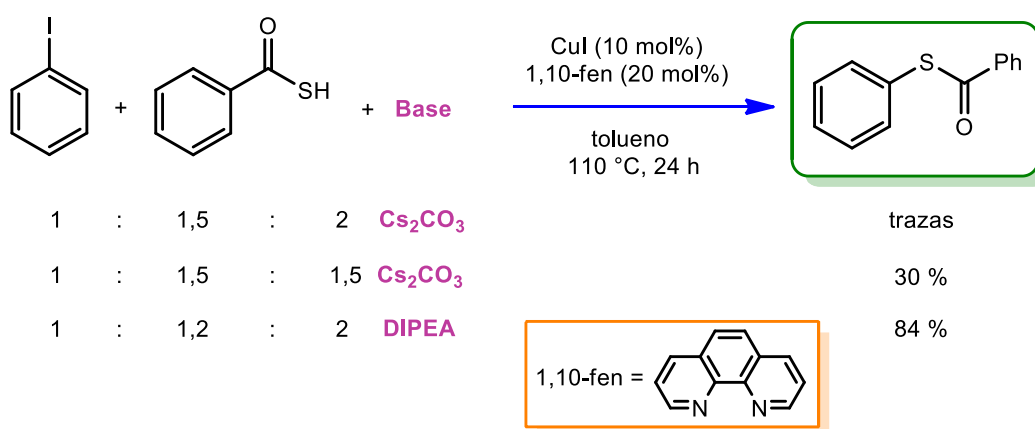
Cabe mencionar que, al momento de iniciar este trabajo, existía un único ejemplo del empleo de tiourea para la obtención de alquilaril sulfuros, mediante catálisis con Cu(I).^[19] Así,

se propuso el estudio de las reacciones de arilación de tiourea con halogenuros de arilo, aplicadas a la formación directa de diaril sulfuros y heterociclos.

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primera instancia, se ensayó la síntesis de tiobenzoato de fenilo a partir de la arilación catalizada por Cu del ácido tiobenzoico (PhCOSH) con iodobenceno, en las condiciones descritas previamente en literatura.^[36]

Se evaluó la importancia de la naturaleza y cantidad de la base utilizada para desprotonar el ácido tiobenzoico (Esquema 2.8). La metodología demostró ser sensible a ambas condiciones, dado que el producto primario formado en la reacción de arilación (tiobenzoato de fenilo), puede ser hidrolizado en presencia de bases. Así, cuando se utilizó Cs₂CO₃ en exceso con respecto a PhCOSH (relación 2:1,5, base:ácido tiobenzoico) se observaron sólo trazas del tioéster buscado junto con difenil sulfuro (Ph₂S). En cambio, cuando se empleó la misma base en cantidad estequiométrica, se logró aislar un 30 % de tioéster (PhSCOPh).



Esquema 2.8 Síntesis de tiobenzoato de fenilo.

Por otra parte, cuando se empleó la base nitrogenada DIPEA en una relación 2:1,2 (DIPEA:PhCOSH), se alcanzó un 84 % de rendimiento del producto buscado (porcentaje de producto determinado por CG, con el método de estándar interno). Estas condiciones corresponden a la metodología optimizada por Sawada.^[36]

Teniendo en cuenta que los mejores resultados eran obtenidos utilizando DIPEA, una base costosa; se buscó una estrategia alternativa para la obtención de tioésteres de arilo. Así, se consideró el uso de la sal tioacetato de potasio (**1**), la cual es un compuesto sólido, fácil de

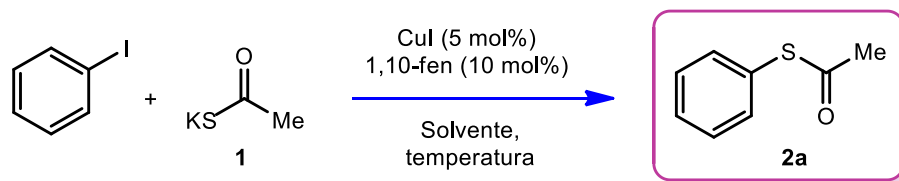
manipular y disponible comercialmente. La principal ventaja del uso de **1** como nucleófilo de azufre, consiste en evitar el agregado de base al medio, disminuyendo así la posible descomposición del producto (tioéster).

2.3.1. FORMACIÓN DE ENLACES C-S POR REACCIONES DE ARILACIÓN CATALIZADAS POR CU CON TIOACETATO DE POTASIO

2.3.1.1. Síntesis de Tioacetatos de Arilo

2.3.1.1.a. Evaluación de las Condiciones de Reacción

Inicialmente, se eligió como modelo de estudio la reacción de arilación de la sal de potasio del anión tioacetato (KSCOMe, **1**) con iodobenceno (Esquema 2.9). Se evaluaron diferentes condiciones de reacción (solvente, temperatura y tiempo) tomando como punto de partida el empleo de especies de Cu (I), el CuI, y un ligando bidentado de nitrógeno, la 1,10-fenantrolina.



Esquema 2.9 Síntesis de tioacetato de fenilo.

La Tabla 2.1 resume los resultados obtenidos al evaluar diferentes condiciones de reacción. El empleo de solventes como DMF, MeCN y DMSO no produjo el tioéster buscado (**2a**) o se obtuvo sólo en cantidades de trazas junto con Ph₂S y Ph₂S₂. Estos últimos serían el resultado de la formación del anión benzenotiolato en el medio de reacción (Tabla 2.1, entradas 1-3). Tampoco se observó reacción al emplear THF, incluso luego de 48 h de reflujo; en cambio, se obtuvo un bajo rendimiento del producto con el empleo de dioxano (Tabla 2.1, entradas 4 y 5). Finalmente, los mejores resultados se encontraron con un solvente apolar como tolueno, aislándose un 34 % de **2a** luego de 24 h, a 100 °C (Tabla 2.1, entrada 6).

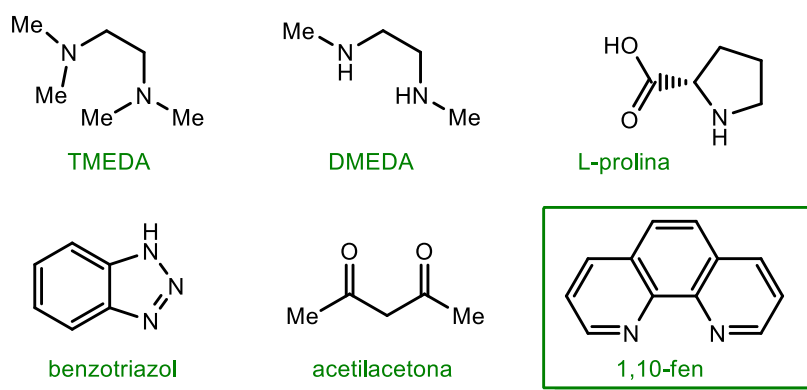
Además, se ensayó la reacción en ausencia de atmósfera inerte (N₂) y en ausencia de ligando. En ambos casos no se observó reacción, afirmando la importancia de ambas condiciones para el desarrollo de la misma (Tabla 2.1, entradas 8 y 9). El mayor rendimiento de producto se alcanzó con la utilización de 10 mol% de la sal de Cu(I) y 20 mol% de ligando (Tabla 2.1, entrada 7).

Tabla 2.1 Síntesis de tioacetato de fenilo: evaluación de las condiciones de reacción.

Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento de 2a (%) ^a
1	DMF	80	24	0
2	MeCN	80	39	<5 ^b
3	DMSO	100	24	<5 ^b
4	THF	67	48	0
5	1,4-dioxano	100	24	6
6	PhMe	100	24	34 ^c
7 ^d	PhMe	100	24	96
8 ^e	PhMe	100	24	0
9 ^f	PhMe	100	24	0

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (5 mol%, 0,025 mmol), 1,10-fenantrolina (10 mol%, 0,05 mmol), solvente (4 mL), atmósfera de N₂. ^a Rendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno. ^b Se observó la formación de Ph₂S y Ph₂S₂ como productos. ^c Rendimiento aislado. ^d CuI (10 mol%), 1,10-fenantrolina (20 mol%). ^e Sin atmósfera inerte. ^f En ausencia de 1,10-fenantrolina.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (tolueno, 100 °C, N₂, 24 h) se prosiguió a evaluar diferentes ligandos bidentados. Se los eligieron con diferentes propiedades estructurales y de coordinación, los cuales se han empleado en acoplamientos catalizados por Cu. Se ensayaron tetrametiletilendiamina (TMEDA), dimetiletilendiamina (DMEDA), L-prolina, NH-benzotriazol, acetilacetona y 1,10-fenantrolina (Figura 2.2). De los ligandos evaluados, sólo se obtuvo el tioéster **2a** cuando se utilizó 1,10-fenantrolina.

**Figura 2.2** Ligandos bidentados ensayados para la obtención de tioacetato de fenilo.

Posteriormente, se evaluó el efecto de la fuente de Cu en la reacción, ensayándose diferentes sales de Cu (I) y Cu (II) (Tabla 2.2). Los mejores resultados fueron obtenidos con el empleo de CuI, aunque CuCl e incluso CuCl₂·2H₂O mostraron similar actividad catalítica (Tabla 2.2, entradas 1-3). Por otra parte, las sales de Cu(II) con contraiones acetato y triflato fueron

menos efectivas, en comparación con la sal de contraíón cloruro (Tabla 2.2, entradas 3-5). En general, las fuentes de Cu(I) exhibieron la mayor actividad. Esto está de acuerdo con la propuesta de la participación de dichas especies en el inicio del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento.^[37]

Entrada	[Cu]	Rendimiento de 2a (%) ^a
1	CuI	96
2	CuCl	93
3	CuCl ₂ ·2H ₂ O	87
4	Cu(OAc) ₂	29
5	Cu(OTf) ₂	37
6	CuO	41
7	---	0

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), [Cu] (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno (4 mL), 100 °C, atmósfera de N₂, 24 h. ^a Rendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno.

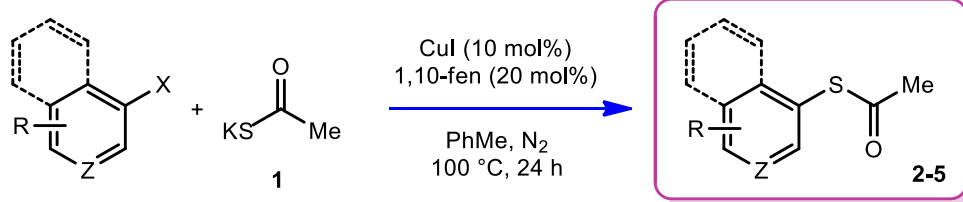
Por último, se llevó a cabo la reacción en ausencia de una fuente de Cu, no observándose producto alguno (Tabla 2.2, entrada 7). La ausencia de reacción confirmó la participación esencial de especies de Cu como catalizadores en la reacción de acoplamiento C_{Ar}-S.

Así, las mejores condiciones de reacción para la obtención del producto **2a** resultaron una relación iodobenceno:**1** (1:1,5) con la utilización de CuI/1,10-fenantrolina (10 y 20 mol%, respectivamente) como sistema catalítico, en tolueno y atmósfera de N₂ a 100 °C, por 24 h.

2.3.1.1.b. Alcance Sintético de la Metodología Desarrollada

Con el objetivo de evaluar el alcance sintético de la metodología desarrollada para la obtención de **2a**, se ensayaron distintos halogenuros de arilo como electrófilos en las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 2.1, entrada 7). Los resultados se resumen en la Tabla 2.3.

Los iodoarenos ensayados en la reacción de acoplamiento, condujeron al correspondiente tioéster con rendimientos buenos a muy buenos, tanto en el caso de poseer sustituyentes grupos donadores de electrones, GDE (Tabla 2.3, entradas 2-4, 8 y 9), como grupos aceptores de electrones, GAE (Tabla 2.3, entradas 5-7).

Tabla 2.3 Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con halogenuros de arilo.

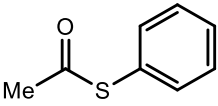
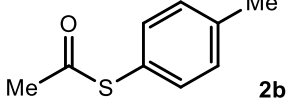
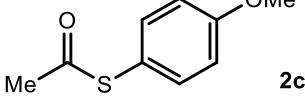
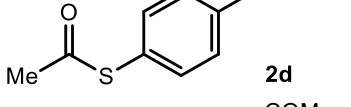
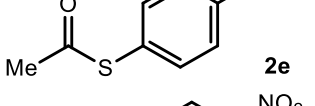
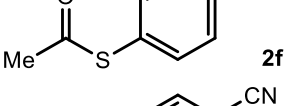
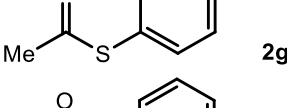
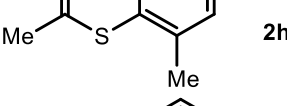
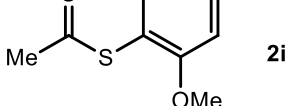
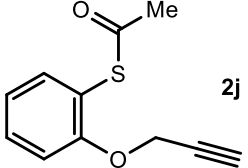
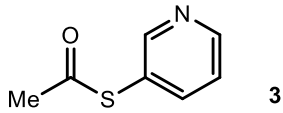
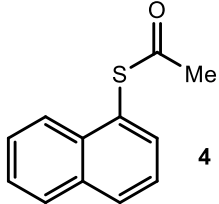
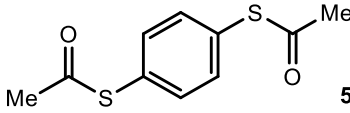
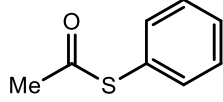
Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto	Porcentaje de producto ^a
1	C ₆ H ₅ I	 2a	80 (96)
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ I	 2b	84 (96)
3	<i>p</i> -(OMe)C ₆ H ₄ I	 2c	74 (94)
4	<i>p</i> -(NHCOMe)C ₆ H ₄ I	 2d	72
5	<i>p</i> -(COMe)C ₆ H ₄ I	 2e	89
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	 2f	73
7	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ I	 2g	(73)
8	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ I	 2h	71 (84)
9	<i>o</i> -(OMe)C ₆ H ₄ I	 2i	76
10	<i>o</i> -(OC ₃ H ₃)C ₆ H ₄ I	 2j	40

Tabla 2.3 Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con halogenuros de arilo. (continuación)

Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto	Porcentaje de producto ^a
11	3-C ₅ H ₄ NI		82
12	1-C ₁₀ H ₇ I		75
13 ^b	<i>p</i> -C ₆ H ₄ I		63
14	C ₆ H ₅ Br		0

Condiciones de reacción: ArX (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno (4 mL), 100 °C, 24 h. ^a Rendimiento de producto aislado, entre paréntesis rendimiento determinado por CG con el método de estándar interno. ^b Se utilizó una relación *p*-C₆H₄I₂:**1** de 1:2.

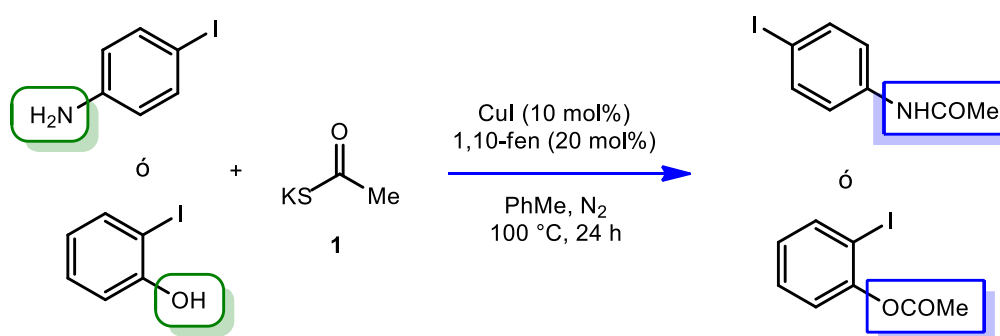
Por otra parte, se evaluaron los iodoarenos con grupos sustituyentes *p*-COMe, *p*-NO₂ y *p*-CN en ausencia del sistema catalítico CuI/1,10-fenantrolina. Luego de 24 h, en tolueno, a 100 °C, no se observó reacción con **1**, descartando un posible mecanismo S_NAr.

En sustratos con grupos sustituyentes en posición *orto* respecto al grupo saliente, no se observó diferencia significativa con sus isómeros de sustitución en posición *para* (Tabla 2.3, comparar entradas 2 y 3 con 8 y 9). Esto demostró que, el acoplamiento no es afectado significativamente por el impedimento estérico provocado por grupos metilo y metoxilo. En cambio, el porcentaje de reacción es menor cuando se encuentra un sustituyente más voluminoso en posición *orto*, como el sustrato **2j** (Tabla 2.3, entrada 10).

A su vez, la reacción se llevó a cabo con un sustrato heteroaromático (3-iodopiridina, Tabla 2.3, entrada 11) y con un sistema aromático extendido (2-iodonaftaleno, Tabla 2.3, entrada 12). Con ambos halogenuros de arilo se obtuvieron los correspondientes productos con buenos rendimientos. También, se evaluó la disustitución con 1,4-diiodobenceno, obteniéndose el producto de doble acoplamiento con **1** con buen rendimiento (Tabla 2.3, entrada 13).

El empleo de bromobenceno como electrófilo no produjo el tioéster buscado, recuperándose todo el sustrato sin reaccionar (Tabla 2.3, entrada 14). Por lo tanto, esta metodología de acoplamiento $C_{Ar}-S$ con **1** es quimioselectiva para iodoarenos.

Para continuar con la evaluación de la quimioselectividad de la reacción, se emplearon iodoarenos que contienen grupos sustituyentes $-OH$ y $-NH_2$. Luego de someter la 4-iodoanilina y el 2-iodofenol a las condiciones de acoplamiento, solamente se observaron productos provenientes de la acetilación sobre dichos grupos funcionales, con retención del halógeno (Esquema 2.10).



Esquema 2.10 Reacción de transferencia de grupo acilo a 4-iodoanilina y 2-iodofenol con **1**.

Debido a la efectiva competencia de la reacción de acetilación de los grupos $-OH$ y $-NH_2$ con la reacción de acoplamiento $C_{Ar}-S$, la metodología demostró no ser compatible con la presencia de dichos grupos, siendo necesaria su derivatización para obtener el tioacetato buscado (Tabla 2.3, entrada 3, 4, 9 y 10). Estas observaciones están de acuerdo con un trabajo informado en el año 2013, en el cual se emplean tioácidos para llevar a cabo la *N*-acilación de aminas mediada por $CuSO_4$ en condiciones suaves.^[38] Sin embargo, en el mencionado trabajo, al evaluar la reactividad de amino alcoholes, no fue posible la *O*-acilación, observándose reacción sólo en el grupo amino.

2.3.1.1.c. Síntesis de Tioacetatos de Arilo bajo Irradiación de Microondas

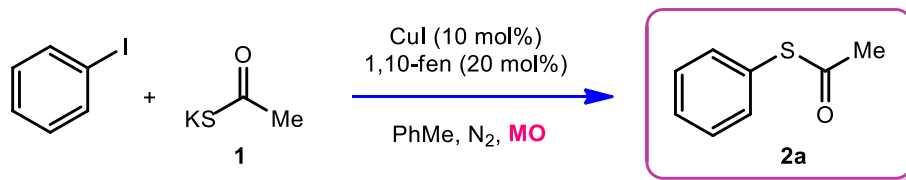
La utilización de microondas (MO) como una fuente energética alternativa al calentamiento convencional, ha sido aplicada exitosamente en diversos sistemas de catálisis.^[39] Esto se debe a que posibilita el incremento de las velocidades de las reacciones, así como su efectividad y selectividad. Por lo tanto, con la finalidad de mejorar la efectividad y los tiempos de reacción, se llevó a cabo el estudio de la síntesis de tioacetatos de arilo con irradiación de MO.

Para evaluar la metodología, nuevamente se tomó como modelo de estudio la reacción de arilación de **1** con iodobenceno (Esquema 2.9), utilizando las condiciones optimizadas para el sistema con calentamiento convencional (Tabla 2.1, entrada 7). En función de esto, se evaluaron diferentes parámetros como solvente, concentración, temperatura, potencia de irradiación y tiempo.

Se eligió trabajar en sistema cerrado, lo cual permite elevar la temperatura de reacción por encima del punto de ebullición normal del solvente empleado. Se evaluaron dos programas de irradiación en el equipo de MO empleado: un método de irradiación a temperatura fija (método dinámico) y uno de pulsos a potencia fija (método SPS, por sus siglas en inglés: *Solid Phase Peptide Synthesis*).

Tabla 2.4

Optimización de las condiciones de reacción con microondas: MÉTODO DINÁMICO.



Entrada	[PhI] (M)	Temperatura (°C)	Potencia máxima (W)	Tiempo (h)	Producto 2a (%) ^a
1	0,125	110	300	1	51
2 ^b	0,125	110	300	1,5	29
3	0,125	110	300	1,5	47
4	0,125	110	300	3	74
5	0,125	130	300	1	63
6	0,125	130	150	1	74
7	0,125	130	150	2	82
8	0,125	140	150	1	65
9	0,25	130	150	1	82
10	0,25	130	150	2	88 ^c
11	0,25	130	150	3	90 ^c
12	0,5	130	150	2	84 ^c

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno, atmósfera inerte. ^a Áreas relativas de producto determinado por CG. ^b Se utilizó como solvente tolueno:DMF (9:1). ^c Rendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno.

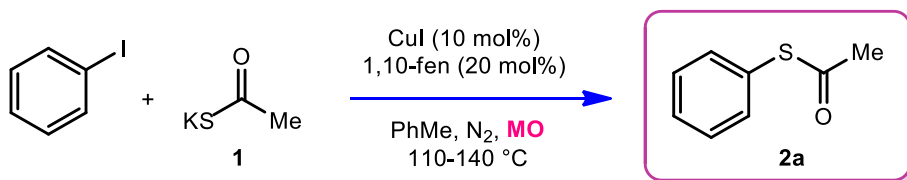
En primer lugar, se usó el método dinámico, que permite elegir una temperatura de trabajo, la que se alcanza por emisión de un pulso de alta potencia. Una vez alcanzada esta temperatura, la irradiación cesa. La temperatura se mantiene constante durante todo el

experimento, alternando etapas de irradiación con etapas sin irradiación. Se estudiaron diferentes temperaturas, potencias máximas del pulso de irradiación, concentraciones y tiempos de reacción. Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 2.4.

En general se observó que, trabajar a tiempos superiores a 2 h e irradiar a potencias elevadas no favorece la reacción de acoplamiento buscada. Tampoco se benefició la reacción con el empleo de un co-solvente polar, como DMF, con mejores propiedades para absorber la irradiación de MO. En cambio, la reacción se vio favorecida con un aumento en la concentración de los reactivos, respecto a la empleada en condiciones de calentamiento convencional. Esto puede deberse a que **1** puede comportarse como aceptor de MO por su característica de compuesto iónico.

Cabe destacar que, si bien es posible elegir la potencia máxima de irradiación, el método dinámico no trabaja a la misma potencia durante todo el experimento. Por este motivo, se decidió evaluar otras metodologías de calentamiento por MO, que permitieran irradiar a potencia fija. Así, se empleó el método SPS, el cual permite elegir el rango de temperatura en el cual se lleva a cabo el experimento y la potencia del reactor. El equipo realiza pulsos cortos de irradiación a la potencia escogida, a fin de mantener la temperatura de trabajo en el rango apropiado.

Tabla 2.5 Optimización de las condiciones de reacción con microondas: MÉTODO SPS.



Entrada	[PhI] (M)	Potencia (W)	Tiempo (h)	Producto 2a (%) ^a
1	0,125	50	1	30
2	0,125	40	1	62
3	0,25	30	1	78 ^b
4	0,25	25	1	80 ^b
5	0,25	25	2	92 ^b
6	0,25	25	3	86 ^b

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno, atmósfera inerte, temperatura entre 110 y 140 °C. ^a Áreas relativas de producto determinado por CG. ^b Rendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno.

En la Tabla 2.5 se resumen algunas de las condiciones ensayadas para el método SPS. Se observó que el empleo de potencias bajas favoreció la formación del producto **2a**. Utilizando

este método se obtuvieron excelentes rendimientos de **2a** luego de 2 h de reacción (Tabla 2.5, comparar entradas 1 a 5), no observándose mejoras con tiempos más prolongados.

Luego de explorar el sistema de MO, las condiciones elegidas resultaron: una relación PHI:1 igual a 1:1,5 la utilización de CuI/1,10-fenantrolina (10 y 20 mol%, respectivamente) como sistema catalítico, en tolueno y atmósfera inerte, irradiando por 2 h (Método SPS: potencia 25 W, temperatura 110-140 °C).

Posteriormente, se realizó un estudio comparativo de la metodología de calentamiento convencional (método A) respecto a la metodología de MO (método B) para la obtención de tioacetatos de arilo. Con este propósito, se escogieron diferentes halogenuros de arilo y se ensayaron en las condiciones optimizadas de MO. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.6.

Como pudo observarse, los porcentajes de productos obtenidos con el empleo de MO son similares a aquellos alcanzados con la metodología de calentamiento convencional, ya sea para iodoarenos que contienen GAE como GDE. Por otra parte, este nuevo método tampoco fue efectivo para la utilización de bromobenceno como electrófilo (Tabla 2.6, entrada 7).

Tabla 2.6

Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con halogenuros de arilo. Comparación de calentamiento convencional vs. calentamiento con microondas.

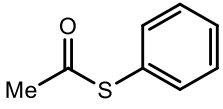
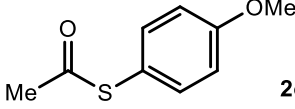
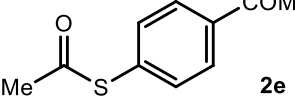
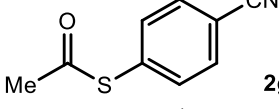
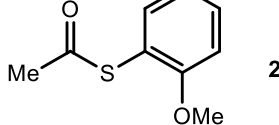
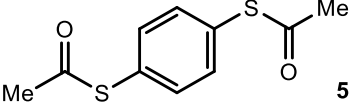
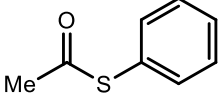
Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto	Porcentaje de producto ^a	
			Método A	Método B
1	C ₆ H ₅ I	 2a	80 (96)	77 (92)
2	<i>p</i> -(OMe)C ₆ H ₄ I	 2c	74 (94)	69 (74)
3	<i>p</i> -(COMe)C ₆ H ₄ I	 2e	89	69 (79)
4	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ I	 2g	(73)	58 (64)
5	<i>o</i> -(OMe)C ₆ H ₄ I	 2i	76	67 (75)

Tabla 2.6

Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con halogenuros de arilo. Comparación de calentamiento convencional vs. calentamiento con microondas. (continuación)

Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto	Porcentaje de producto ^a	
			Método A	Método B
6 ^b	<i>p</i> -IC ₆ H ₄ I		63	70 (99)
7	C ₆ H ₅ Br		0	0

Condiciones de reacción: ArX (0,5 mmol), **1** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), atmósfera inerte. Método A: tolueno (4 mL), 100 °C (calentamiento convencional), 24 h. Método B: tolueno (2 mL), irradiación de MO a 25 W, temperatura entre 110 y 140 °C, 2 h. ^a Rendimiento de producto aislado, entre paréntesis rendimiento determinado por CG con el método de estándar interno. ^b Se utilizó una relación *p*-IC₆H₄I:**1** igual a 1:2.

Por consiguiente, el empleo de irradiación de MO permitió una notable disminución del tiempo de reacción, afectando, solo de manera leve, a la efectividad de la misma.

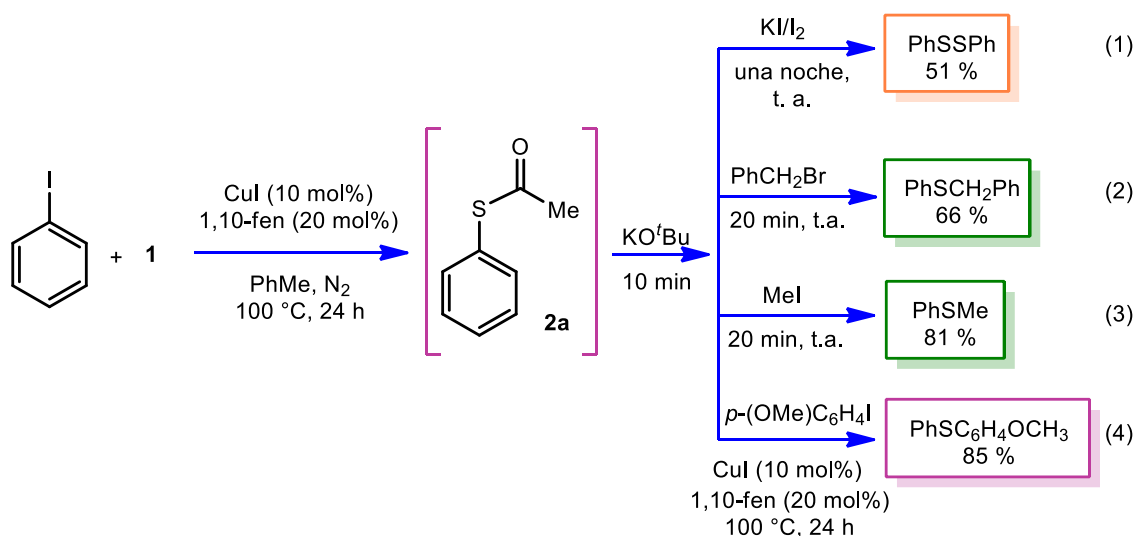
2.3.1.2. Síntesis de Sulfuros de Arilo

Con el objetivo de demostrar la utilidad, como intermediarios sintéticos, de los tioacetatos de arilo previamente obtenidos, se desarrolló la síntesis *one-pot* de alquil aril sulfuros (PhSMe y PhSCH₂Ph), diarildisulfuro (PhSSPh) y diarilsulfuros asimétricos por una metodología en tres pasos.

En una primera instancia, se realizó el acoplamiento para formar el enlace C_{Ar}-S catalizado por Cu(I) entre **1** y iodobenceno, según las condiciones optimizadas con calentamiento convencional. Luego, en el mismo medio de reacción, el tioacetato de fenilo producido en buen rendimiento, se hidrolizó mediante el agregado de 2 equivalentes de KO^tBu. En un tercer paso, el anión bencenotiolato formado se sometió a oxidación con KI/I₂ o se hizo reaccionar con halogenuros de alquilo y con 4-iodoanisol, obteniéndose los sulfuros aromáticos correspondientes (Esquema 2.11).

Es importante destacar que, para la obtención de diarilsulfuros asimétricos (Esquema 2.11, ec. 4), se requiere de una segunda reacción de acoplamiento C_{Ar}-S catalizada por Cu, donde el nucleófilo es el anión bencenotiolato, generado previamente. Así, luego de ensayar diversas condiciones de reacción (no presentadas acá), se concluyó que es necesario el agregado de una nueva carga de CuI/1,10-fenantrolina (10 mol%/20 mol%) para que ocurra el segundo acoplamiento C_{Ar}-S de manera efectiva. Este hecho pone de manifiesto un cierto

grado de desactivación del sistema catalítico una vez formado el tiolato, enfatizando la ventaja de emplear tioésteres como equivalente sintético de los respectivos tioles.

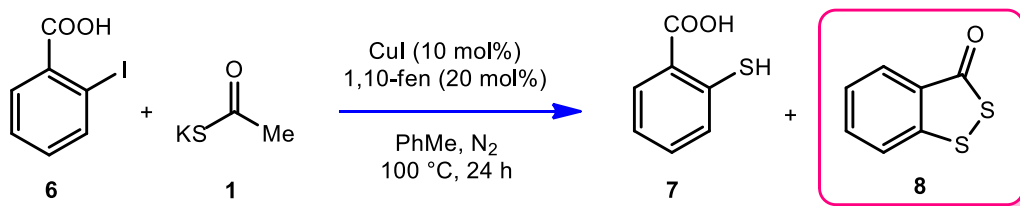


Esquema 2.11 Síntesis *one-pot* de sulfuros de arilo.

Aunque el empleo de tioacetato de posasio signifique menor eficiencia desde el punto de vista de la economía de átomo en relación al empleo de aril tioles, generados desde ArX y azufre, la principal ventaja es precisamente evitar la manipulación de tioles, sustancias de olor desagradable y en muchos casos sensibles al aire. De este modo, la metodología desarrollada permitió la obtención de una variedad de sulfuros de arilo en buenos rendimientos, a partir de materiales de partida accesibles y fáciles de manipular.

2.3.1.3. Síntesis de Heterociclos Azufrados

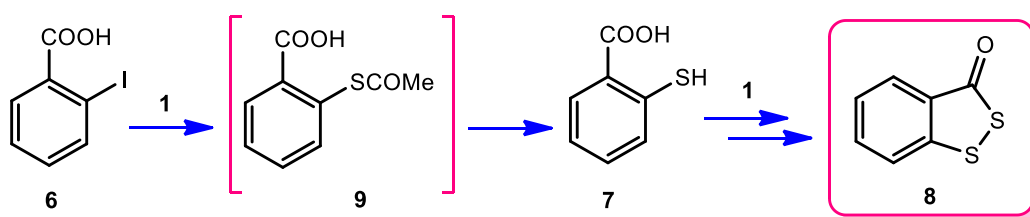
Para el estudio de la síntesis de heterociclos que contienen azufre, mediante la arilación de **1** con iodoarenos sustituidos con grupos apropiados en posición *orto*, se empleó como electrófilo el ácido 2-iodobenzoico (**6**) y se sometió a las condiciones de reacción con el anión **1**. Al trabajar con una relación de **6**:**1** igual a 1:1,5 se observó como productos una mezcla de ácido 2-mercaptobenzoico (**7**) y benzoditolona **8**, en 10 y 27 % de rendimiento, respectivamente (Esquema 2.12).



Esquema 2.12 Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con ácido 2-iodobenzoico.

Luego, se empleó una relación 1:2 de **6:1** y se logró obtener la benzoditolona **8** como único producto, en un 53 % de rendimiento aislado. Además, no se observó un incremento del rendimiento de **8** cuando se usó una relación 1:3 de **6:1**.

Para explicar los resultados, se propone que el ácido (2-tioacetil)benzoico (**9**), producto de sustitución primario de **6** con el anión de **1**, es inestable en las condiciones de reacción y fragmenta el enlace C-S, produciendo el derivado **7** (Esquema 2.13). Este sería un intermediario para la obtención del heterociclo final **8**.



Esquema 2.13 Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de **1** con ácido 2-iodobenzoico.

El heterociclo **8** es una forma reducida del reactivo de Beaucage, un conocido agente de transferencia de azufre usado en la síntesis de oligonucleótidos (Figura 2.3).^[40] En las metodologías previamente desarrolladas, el heterociclo **8** se obtuvo a partir de ácido 2-mercaptobenzoico por reacción con ácido tioacético en ácido sulfúrico concentrado como solvente a 50 °C.^[41] Así, esta nueva metodología sería una alternativa apropiada para la obtención de dicho precursor (**8**) de una manera sencilla, mediante la reacción de sustitución catalizada por Cu de ácido 2-iodobenzoico con **1**.

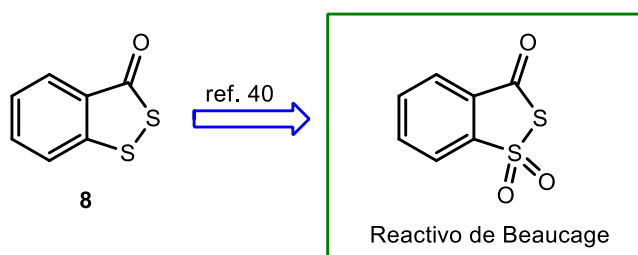
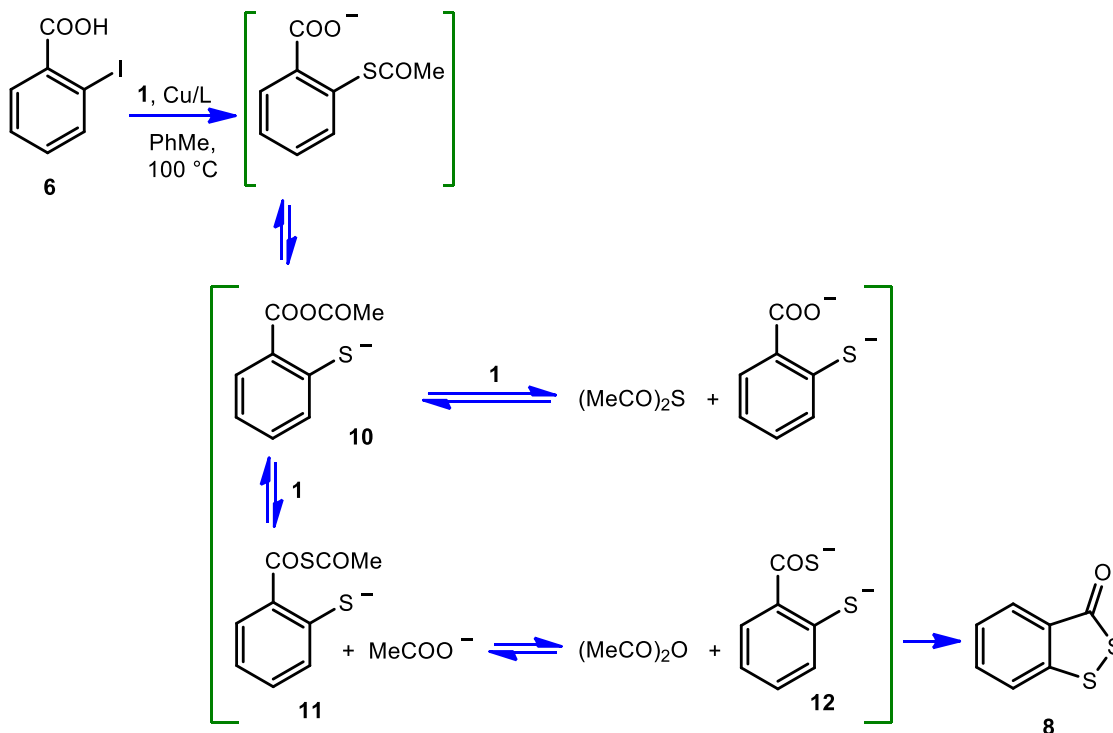


Figura 2.3 Benzoditolona **8** como precursor en la obtención del reactivo de Beaucage.

Un posible mecanismo para explicar la formación de **8** a partir de **6**, involucra una cascada de reacciones iniciada con la arilación catalizada de **1** con **6**, seguida de una serie de transferencias de acilo (Esquema 2.14). Luego de la primera reacción catalizada de formación de enlace C_{Ar}-S, se obtendría el tioéster **9**, el cual seguiría una serie de transferencias de acilo para dar lugar al tioanhídrido **11** y posteriormente, al compuesto **12**. La oxidación irreversible del derivado **12**, produce el heterociclo final **8**. El tiol libre **7**, puede ser generado a partir de una transferencia de acilo desde el derivado **10**.

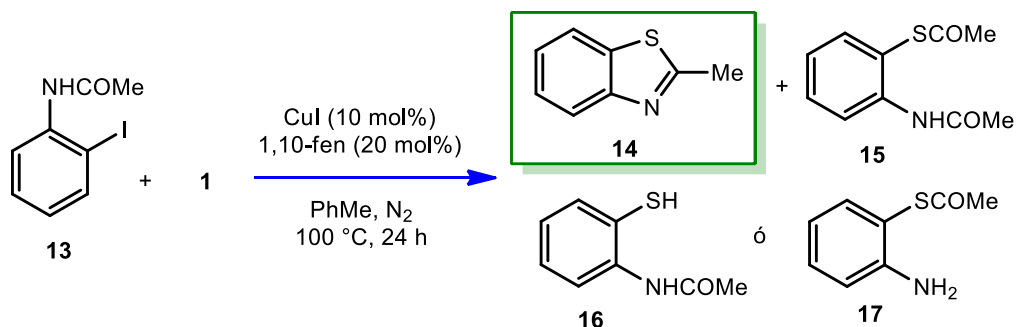


Esquema 2.14 Mecanismo propuesto para la síntesis del heterociclo benzoditiolona **8**.

Por último, se exploró la formación de heterociclos del tipo benzotiazol mediante el empleo de electrófilos derivados de 2-iodoanilina.

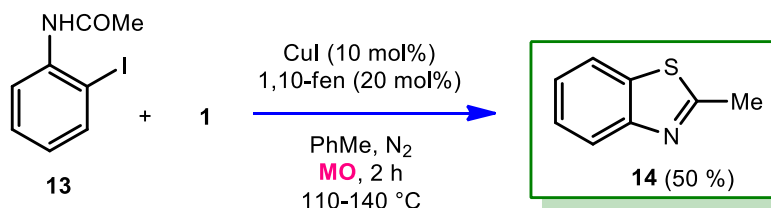
Sorpresivamente, cuando se llevó a cabo la arilación de **1** con 2-iodoanilina, sólo se observaron trazas de 2-metil-1,3-benzotiazol y ningún producto proveniente de la acetilación del grupo amino. Por ello, se decidió proteger el grupo amino mediante una acetilación, esperando obtener el benzotiazol buscado.

Luego de llevar a cabo la reacción de arilación catalizada por Cu con el sustrato **13**, bajo condiciones de calentamiento convencional, se observó una variedad de productos (Esquema 2.15). Además del 2-metil-1,3-benzotiazol (**14**) esperado, también pudieron detectarse por CG-EM el tioéster **15** proveniente de la primera reacción de acoplamiento C_{Ar}-S y los intermediarios no ciclados **16** ó **17**.



Esquema 2.15 Reacción de arilación de **1** con *N*-(2-iodofenil)acetamida (**13**) catalizada por Cu.

En última instancia, con el objetivo de acelerar la reacción de cierre de anillo, se sometió al sustrato **13** a las condiciones de reacción optimizadas con el empleo de MO, para la síntesis de tioacetatos de arilo. Al emplear esta metodología, se obtuvo el benzotiazol **14** como único producto, con un 50 % de rendimiento aislado (Esquema 2.16). Por otra parte, un incremento en la cantidad de **1**, respecto a **13** (de 1,5 a 3 equivalentes) no produjo un aumento significativo en el rendimiento de **14** (57 % aislado).



Esquema 2.16 Síntesis de 2-metil-1,3-benzotiazol (**14**) inducida por MO.

2.3.2. FORMACIÓN DE ENLACES C-S POR REACCIONES DE ARILACIÓN CATALIZADAS POR Cu CON TIOUREA

Como una segunda alternativa al uso de tioles, en la formación de sulfuros de arilo mediante reacciones de acoplamiento $C_{Ar}-S$ catalizadas por Cu, se propuso el empleo de tiourea como fuente de azufre.^[19] La misma es un compuesto sólido a temperatura ambiente, estable al aire, disponible comercialmente y fácil de manipular.

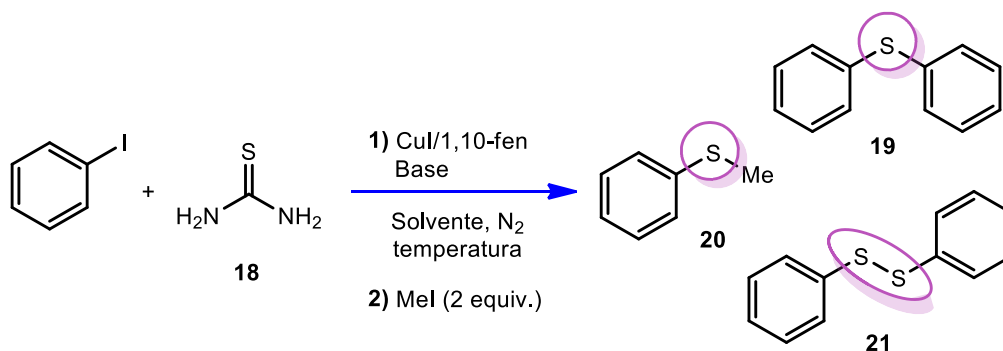
2.3.2.1. Síntesis Directa de Sulfuros de Arilo

Para la síntesis de sulfuros de arilo, se tomó como modelo de estudio la reacción de arilación de tiourea con iodobenceno y se ensayaron diferentes condiciones de reacción, tales

como diferentes solventes, temperaturas y modos de calentamiento (convencional y MO). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.7.

A modo de ejemplo, cuando la reacción se llevó a cabo bajo irradiación de MO, empleando un solvente polar (DMSO), una especie de Cu(I) (CuI) y un ligando bidentado de nitrógeno (1,10-fenantrolina) y, luego de transcurrido el tiempo de irradiación, se agregó yoduro de metilo al crudo de reacción, se observó la formación de varios productos (Tabla 2.7, entradas 6-8). En general, la reacción fue favorecida por el empleo de un solvente polar como DMSO y calentamiento por MO. A cortos tiempos de reacción se observó **20** como producto mayoritario, mientras que a tiempos más largos se favoreció la formación de **19** y **21**.

Tabla 2.7 Reacción de arilación catalizada por Cu(I) de tiourea (**18**) con iodobenceno.



Entrada	Condiciones de Reacción	Productos (%) ^a			
		PhI	19	20	21
1	Cs ₂ CO ₃ , DME, 60 °C, 24 h	100	---	---	---
2	Cs ₂ CO ₃ , DME, 100 °C, 24 h	100	---	---	---
3	KO ^t Bu, DMSO, 50 °C, 24 h	100	---	---	---
4	KO ^t Bu, DMSO, 100 °C, 24 h	>95	---	<5	---
5	KO ^t Bu, DMF, 100 °C, 24 h	100	---	---	---
6	KO ^t Bu, DMSO, MO (SPS, 110-140 °C, 25 W), 30 min	48	---	52	---
7	KO ^t Bu, DMSO, MO (temp. fija 140 °C), 30 min	43	5	52	---
8	KO ^t Bu, DMSO, MO (temp. fija 140 °C), 1 h	12	26	---	50 ^b

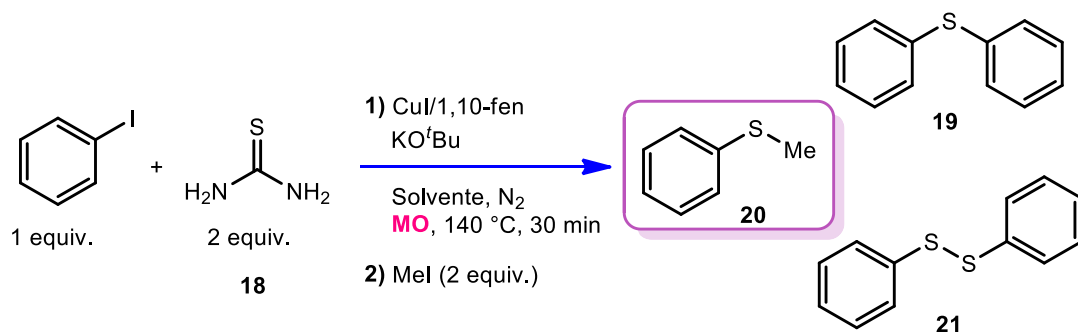
Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **18** (2 equiv., 1,0 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), base (2 equiv.), solvente (4 mL), atmósfera inerte. ^a Áreas relativas de producto determinado por CG. ^b También se observó PhSSMe (11 %).

Como paso siguiente, se decidió evaluar el efecto de las condiciones de reacción en la distribución de los productos formados. Así, con la finalidad de favorecer la formación del producto **20**, se comenzó el estudio ensayando diferentes solventes a altas temperaturas y tiempos cortos de reacción (Tabla 2.8).

En las condiciones ensayadas, la formación de **20** se vio favorecida con el empleo de solventes polares apróticos (Tabla 2.8, entrada 9). Asimismo, al trabajar en DMSO no se observó la formación de los otros dos productos (**19** y **21**), resultando dichas condiciones apropiadas para dirigir la formación de **20**.

Tabla 2.8

Ensayo de solventes para la obtención de **20** a partir de la reacción de arilación catalizada por Cu de tiourea (**18**) con PhI.



Entrada	Solvente	Productos (%)		
		19	20	21
1	DME	---	---	---
2 ^a	Tolueno	---	---	---
3	H ₂ O	---	---	---
4	Silica: H ₂ O (1 g:2 mL)	---	---	---
5	1,4-dioxano	<5	---	---
6	MeCN	---	<5	---
7	Etilenglicol	---	<5	---
8	PEG 300	<5	<5	---
9	DMSO	---	54 ^b	---
10	DMSO: H ₂ O (9:1)	---	12 ^b	---

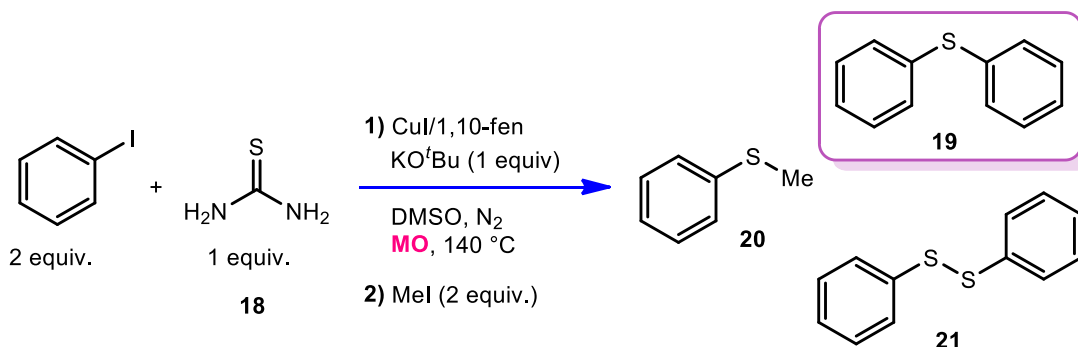
Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **18** (2 equiv., 1,0 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), KO^tBu (2 equiv.), solvente (4 mL), atmósfera inerte, 140 °C (MO), 30 min. Luego MeI (2 equiv.). ^a Con calentamiento convencional: 110 °C por 24 h. ^b Rendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno.

Luego, se buscaron condiciones de reacción que propicien la obtención de **19**. Por tanto, se trabajó con una relación 2:1:1 de iodobenceno:tiourea:base y se evaluaron diferentes concentraciones de sustrato (iodobenceno) y tiempos de reacción (Tabla 2.9).

El incremento en la concentración de sustrato y tiempos de reacción más largos favorecieron la formación del producto **19**. Sin embargo, en las condiciones de reacción ensayadas no fue posible obtener **19** como único producto ni conversión total, observándose siempre la formación de **21**.

Tabla 2.9

Ensayo de condiciones de reacción para la obtención de **19** a partir de la reacción de arilación catalizada por Cu de tiourea (**18**) con PhI.



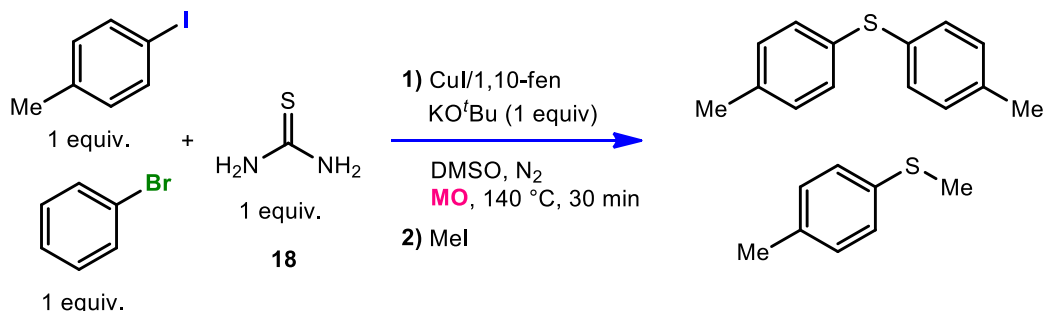
Entrada	Concentración de PhI (M)	Tiempo (h)	Productos (%) ^a			
			PhI	19	20	21
1	0,125	0,5	51	33	6	10
2	0,125	2	27	63	---	10
3	0,125	3	28	62	---	10
4	0,25	2	20	71	---	9

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), **18** (0,5 equiv., 0,25 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), KO^tBu (0,5 equiv.), DMSO, atmósfera inerte, 140 °C (MO). ^a Áreas relativas de producto determinado por CG.

Luego, se decidió evaluar la formación de **19** empleando bromobenceno como electrófilo. La reacción se llevó a cabo en las condiciones optimizadas para la obtención de **19** a partir de iodobenceno (Tabla 2.9, entrada 4), con bromobenceno. No se observó formación de ningún producto de tipo sulfuro de arilo. Por consiguiente, las condiciones ensayadas son quimioselectivas para la utilización de iodobenceno.

Dada la quimioselectividad observada, se buscó la síntesis de diaril sulfuros asimétricos con el empleo de cantidades equimolares de un iodoareno y un bromoareno de diferente estructura. En este caso, se esperaba que, luego de una primera reacción de arilación de tiourea con el ArI y la subsecuente hidrólisis de la especie intermediaria, ocurra la formación del correspondiente anión arenotiolato. Este anión sería más reactivo, que el anión de **18**, hacia una segunda arilación con el ArBr.

Cuando se colocaron cantidades equimolares de 4-iodotolueno y bromobenceno, en condiciones de arilación con tiourea, no se observó formación del diaril sulfuro asimétrico. En cambio, sólo se obtuvieron productos provenientes de la arilación de tiourea con el iodoareno (Esquema 2.17).



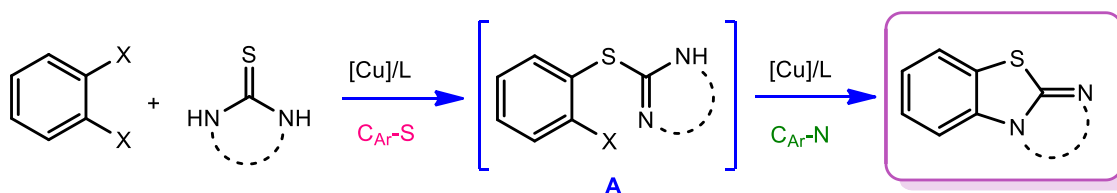
Esquema 2.17

Reacción de acoplamiento catalizada por Cu(I) de tiourea (**18**) con 4-iodotolueno y bromobenceno.

Al momento en que se desarrollaba el estudio de las reacciones de arilación de tiourea para la obtención de diaril sulfuros, fue informada una estrategia similar por Reddy y colaboradores.^[42] La misma permite la síntesis de diaril sulfuros simétricos mediante una reacción de acoplamiento entre iodoarenos y tiourea, catalizada por nanopartículas de Cu en DMSO y emplea Cs₂CO₃ como base. Debido a esto, no se continuó estudiando el alcance de esta metodología para la síntesis de ArSMe y ArSAr.

2.3.2.2. Síntesis de Heterociclos Azufrados

Luego de estudiar las condiciones de reacción para realizar la arilación de tiourea, se decidió aplicar las mismas a la síntesis de heterociclos que contienen azufre. Se planteó como estrategia, la doble sustitución catalizada por Cu de un *orto*-dihalo areno apropiado, con un nucleófilo bidentado como la tiourea (Esquema 2.18). En primer lugar, se propuso un acoplamiento C_{Ar}-S intermolecular, para formar un intermediario de tipo A, seguido de un acoplamiento C_{Ar}-N intramolecular para producir el cierre de anillo.



Esquema 2.18

Estrategia para la obtención de heterociclos por reacción de derivados de tiourea con *orto*-dihalo arenos.

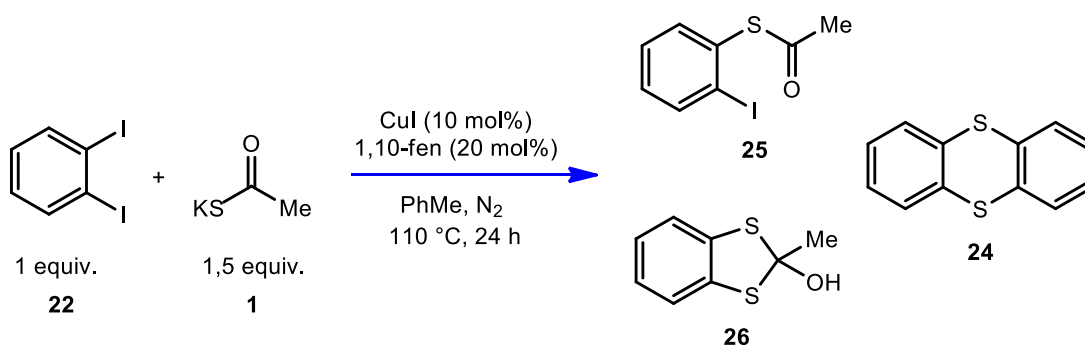
Se trabajó con *o*-diiodobenceno (**22**) y un derivado cíclico de tiourea (**23**). Cuando se llevó a cabo la reacción en una relación 1:1 (**22:23**), se obtuvo como único producto tiantreno (**24**) en un 25 % de rendimiento aislado (Esquema 2.19). En cambio, no se observó formación del heterociclo que contiene azufre y nitrógeno tal como se esperaba.

**Esquema 2.19**

Reacción de acoplamiento catalizada por Cu(I) de **23** con *o*-diiodobenceno (**22**).

Por lo tanto, el intermediario de tipo A que se formaría luego de la primera reacción de acoplamiento (Esquema 2.18), es inestable y fragmenta en el medio de reacción para dar lugar al correspondiente anión arenotiolato. Así, la estrategia elegida no sería la apropiada para la obtención de heterociclos que contienen azufre y nitrógeno, a partir de derivados de tiourea y en las condiciones ensayadas.

De manera comparativa, se ensayó esta metodología empleando tioacetato de potasio como nucleófilo bidentado. Cuando se llevó a cabo la reacción de arilación de **1** con **22**, si bien no se observó conversión completa de **22**, se obtuvieron tres productos principales en cantidades similares y apreciables (30-40 %). Estos productos fueron identificados por CG-EM (Esquema 2.20).

**Esquema 2.20**

Reacción de arilación catalizada por Cu de **1** con *o*-diiodobenceno (**22**).

De haber ocurrido la doble sustitución de **22** con **1** catalizada por Cu, se esperaría la formación de un heterociclo que contiene azufre y oxígeno. Es decir, primero una arilación C-S intermolecular para formar un intermediario tipo **25**, seguida de la arilación C-O intramolecular para producir el cierre de anillo. Dicho producto heterocíclico no fue observado, en cambio, se produjo nuevamente tiantreno (**24**) y un nuevo heterociclo **26**, indicando que la transferencia de acilo está favorecida.

Los resultados obtenidos señalan que tanto los nucleófilos derivados de tiourea como el anión tioacetato, no se comportan como nucleófilos bidentados en estas reacciones, predominando así los procesos de fragmentación o transferencia de acilo. En consecuencia, mediante la estrategia estudiada no fue posible lograr el objetivo inicialmente planteado de generación de heterociclos que contienen azufre y nitrógeno o azufre y oxígeno.

2.4. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología sintética simple para la obtención de tioacetatos de arilo mediante una reacción de arilación catalizada por una sal de Cu(I), del anión tioacetato de potasio con iodoarenos. Dicha metodología fue optimizada empleando iodobenceno como electrófilo y, luego, extendida a una variedad de iodoarenos con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica, demostrando su amplia versatilidad.

La reacción de arilación catalizada por Cu no resultó compatible con la presencia de grupos -NH₂ o -OH sobre el anillo aromático del sustrato, debido a una reacción competitiva de acetilación de los grupos mencionados. Por lo tanto, fue necesaria la previa protección o derivatización de dichos grupos, para obtener buenos rendimientos del tioacetato correspondiente.

Asimismo, se consiguió optimizar el tiempo de reacción con el empleo de irradiación de microondas, disminuyéndolo de 24 h en sistema convencional a sólo 2h en sistemas irradiados. Se observó una leve disminución de los rendimientos obtenidos respecto a la reacción realizada con calentamiento convencional.

Luego, se demostró la versatilidad de los tioacetatos de arilo obtenidos como intermediarios en la síntesis *one-pot* de heterociclos que contienen azufre y una variedad de sulfuros de arilo, con buenos rendimientos. La estrategia utilizada involucró una cascada de reacciones, iniciada por el acoplamiento C_{Ar}-S catalizado por Cu.

Se extendió el estudio de las reacciones de arilación C_{Ar}-S catalizadas por Cu, mediante el empleo de tiourea como nucleófilo de azufre. Luego de ocurrir el acoplamiento C_{Ar}-S, mediante una hidrólisis básica, el producto primario fragmenta en el medio de reacción, posibilitando la obtención *in situ* de aniones arenotiolato. Esta estrategia se utilizó para síntesis directa de sulfuros de arilo y heterociclos azufrados.

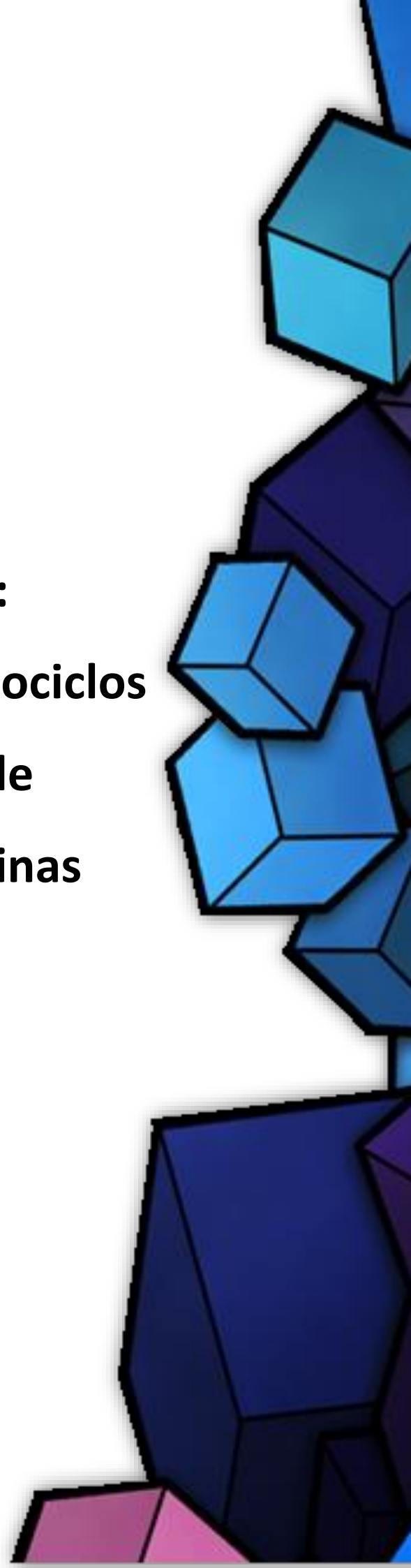
2.5. REFERENCIAS

- [1] a) H. Marom, Y. Popowski, S. Antonov, M. Gozin, *Toward the Development of the Direct and Selective Detection of Nitrates by a Bioinspired Mo–Cu System*, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5532-5535; b) G. Liu, J. R. Huth, E. T. Olejniczak, R. Mendoza, P. DeVries, S. Leitza, E. B. Reilly, G. F. Okasinski, S. W. Fesik, T. W. von Geldern, *Novel p-Arylthio Cinnamides as Antagonists of Leukocyte Function-Associated Antigen-1/Intracellular Adhesion Molecule-1 Interaction. 2. Mechanism of Inhibition and Structure-Based Improvement of Pharmaceutical Properties*, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1202-1210; c) N.-H. You, T. Higashihara, Y. Oishi, S. Ando, M. Ueda, *Highly Refractive Poly(phenylene thioether) Containing Triazine Unit*, *Macromolecules* **2010**, *43*, 4613-4615.
- [2] J. W. Clader, W. Billard, H. Binch Iii, L.-Y. Chen, G. Crosby Jr, R. A. Duffy, J. Ford, J. A. Kozlowski, J. E. Lachowicz, S. Li, C. Liu, S. W. McCombie, S. Vice, G. Zhou, W. J. Greenlee, *Muscarinic M2 Antagonists: Anthranilamide Derivatives with Exceptional Selectivity and in vivo Activity*, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 319-326.
- [3] a) G. De Martino, M. C. Edler, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Barbera, D. Barrow, R. I. Nicholson, G. Chiosis, A. Brancale, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *New Arylthioindoles: Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. 2. Structure–Activity Relationships and Molecular Modeling Studies*, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947-954; b) A. Gangjee, Y. Zeng, T. Talreja, J. J. McGuire, R. L. Kisliuk, S. F. Queener, *Design and Synthesis of Classical and Nonclassical 6-Arylthio-2,4-diamino-5-ethylpyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Antifolates*, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046-3053.
- [4] S. W. Kaldor, V. J. Kalish, J. F. Davies, B. V. Shetty, J. E. Fritz, K. Appelt, J. A. Burgess, K. M. Campanale, N. Y. Chirgadze, D. K. Clawson, B. A. Dressman, S. D. Hatch, D. A. Khalil, M. B. Kosa, P. P. Lubbehusen, M. A. Muesing, A. K. Patick, S. H. Reich, K. S. Su, J. H. Tatlock, *Viracept (Nelfinavir Mesylate, AG1343): A Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3979-3985.
- [5] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ta ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2007**.
- [6] J. E. Argüello, L. C. Schmidt, A. B. Peñeñory, *“One-Pot” Two-Step Synthesis of Aryl Sulfur Compounds by Photoinduced Reactions of Thiourea Anion with Aryl Halides*, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4133-4136.
- [7] L. C. Schmidt, V. Rey, A. B. Peñeñory, *Photoinduced Nucleophilic Substitution of Aryl Halides with Potassium Thioacetate – A One-Pot Approach to Aryl Methyl and Diaryl Sulfides*, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2210-2214.
- [8] L. C. Schmidt, J. E. Argüello, A. B. Peñeñory, *Nature of the Chain Propagation in the Photostimulated Reaction of 1-Bromonaphthalene with Sulfur-Centered Nucleophiles*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2936-2944.
- [9] J. E. Argüello, L. C. Schmidt, A. B. Peñeñory, *Reactivity of Sulfur Centered Nucleophiles in Photoinduced Reactions with 1-Bromonaphthalene*, *ARKIVOC* **2003**, *x*, 411-419.
- [10] C. D. Prasad, S. J. Balkrishna, A. Kumar, B. S. Bhakuni, K. Shrimali, S. Biswas, S. Kumar, *Transition-metal-free Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenides from Arenes and Diaryl Dichalcogenides*, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434-1443.
- [11] I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, *Transition-Metal-Catalyzed C-S, C-Se, and C-Te Bond Formation via Cross-Coupling and Atom-Economic Addition Reactions*, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636.
- [12] C. C. Eichman, J. P. Stambuli, *Transition Metal Catalyzed Synthesis of Aryl Sulfides*, *Molecules* **2011**, *16*, 590-608.

- [13] J. F. Hartwig, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol. 1, Wiley-Interscience, New York, **2002**.
- [14] H. Suzuki, H. Abe, A. Osuka, *Facile Substitution Reaction Between Nonactivated Aryl Iodides and Arenethiolates in the Presence of Copper(I) Iodide*, *Chem. Lett.* **1980**, 9, 1363-1364.
- [15] C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, E. Gómez-Bengoia, *Phosphazene Bases for the Preparation of Biaryl Thioethers from Aryl Iodides and Arenethiols*, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1283-1286.
- [16] a) N. Taniguchi, T. Onami, *Magnesium-Induced Copper-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Chalcogenide Compounds from Aryl Iodide via Cleavage of the Se-Se or S-S Bond*, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 915-920; b) S. Kumar, L. Engman, *Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Preparation of Diaryl Chalcogenides*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5400-5403.
- [17] W. Zhu, D. Ma, *Synthesis of Aryl Sulfones via L-Proline-Promoted CuI-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Sulfinic Acid Salts*, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2696-2700.
- [18] F. Ke, Y. Qu, Z. Jiang, Z. Li, D. Wu, X. Zhou, *An Efficient Copper-Catalyzed Carbon-Sulfur Bond Formation Protocol in Water*, *Org. Lett.* **2011**, 13, 454-457.
- [19] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Gholinejad, *One-Pot Thioetherification of Aryl Halides Using Thiourea and Alkyl Bromides Catalyzed by Copper(I) Iodide Free from Foul-Smelling Thiols in Wet Polyethylene Glycol (PEG 200)*, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 119-124.
- [20] C. Tao, A. Lv, N. Zhao, S. Yang, X. Liu, J. Zhou, W. Liu, J. Zhao, *Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers from Aryl Halides and Thioacetamide*, *Synlett* **2011**, 134-138.
- [21] V. K. Akkilagunta, R. R. Kakulapati, *Synthesis of Unsymmetrical Sulfides Using Ethyl Potassium Xanthogenate and Recyclable Copper Catalyst under Ligand-free Conditions*, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6819-6824.
- [22] Y. Li, C. Nie, H. Wang, X. Li, F. Verpoort, C. Duan, *A Highly Efficient Method for the Copper-Catalyzed Selective Synthesis of Diaryl Chalcogenides from Easily Available Chalcogen Sources*, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7331-7338.
- [23] Y. Jiang, Y. Qin, S. Xie, X. Zhang, J. Dong, D. Ma, *A General and Efficient Approach to Aryl Thiols: CuI-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Sulfur and Subsequent Reduction*, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5250-5253.
- [24] P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Copper-Mediated Cross-Coupling of Aryl Boronic Acids and Alkyl Thiols*, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2019-2022.
- [25] a) P.-S. Luo, F. Wang, J.-H. Li, R.-Y. Tang, P. Zhong, *Copper-Catalyzed Selective S-Arylation of 1,2-Bis(o-amino-1H-pyrazolyl) Disulfides with Arylboronic Acids*, *Synthesis* **2009**, 921-928; b) N. Taniguchi, *Aryl- or Alkylation of Diaryl Disulfides Using Organoboronic Acids and a Copper Catalyst*, *Synlett* **2006**, 1351-1354.
- [26] C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *A Mild, Nonbasic Synthesis of Thioethers. The Copper-Catalyzed Coupling of Boronic Acids with N-Thio(alkyl, aryl, heteroaryl)imides*, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4309-4312.
- [27] F. Huang, R. A. Batey, *Cross-Coupling of Organoboronic Acids and Sulfinic Salts using Catalytic Copper(II) Acetate and 1,10-Phenanthroline: Synthesis of Aryl and Alkenylsulfones*, *Tetrahedron* **2007**, 63, 7667-7672.
- [28] L. Wang, W.-Y. Zhou, S.-C. Chen, M.-Y. He, Q. Chen, *An Efficient Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of Diaryl Thioethers by Coupling of Arylboronic Acids with Potassium Ethyl Xanthogenate under Mild Conditions*, *Synlett* **2011**, 3041-3045.
- [29] S. Thea, G. Cevasco, *A Mild and Convenient Preparation of Sulfenyl Chlorides from Thiolacetates*, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2865-2866.

- [30] A. Nishiguchi, K. Maeda, S. Miki, *Sulfonyl Chloride Formation from Thiol Derivatives by N-Chlorosuccinimide Mediated Oxidation*, *Synthesis* **2006**, 4131-4134.
- [31] D. K. H. Ho, L. Chan, A. Hooper, P. E. Brennan, *A General and Mild Two-Step Procedure for the Synthesis of Aryl and Heteroaryl Sulfonamides from the Corresponding Iodides*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 820-823.
- [32] a) G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, M. Filiberti, *The Reaction Between Arenediazonium Tetrafluoroborates and Alkaline Thiocarboxylates in DMSO: A Convenient Access to Aryl Thioesters and other Aromatic Sulfur Derivatives*, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7411-7420; b) R. Liu, Y.-H. Li, J. Chang, Q. Xiao, H.-J. Zhu, *Rapid and Convenient Synthesis of S-Acetylenethiols by Non-aqueous Diazotization*, *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 3059-3064.
- [33] J.-Z. You, Z.-C. Chen, *Hypervalent Iodine in Synthesis. The Reaction Between Diaryliodonium Salts and Thiocarboxylic Acid Salts: A Convenient Method for the Synthesis of S-Aryl Thiocarboxylates*, *Synthesis* **1992**, 521-522.
- [34] A. Osuka, N. Ohmasa, Y. Uno, H. Suzuki, *A Convenient Synthesis of S-Aryl Thiobenzoates from Copper(I) Thiobenzoate and Aryl Iodides*, *Synthesis* **1983**, 68-69.
- [35] a) C. Lai, B. J. Backes, *Efficient Preparation of S-aryl Thioacetates from Aryl Halides and Potassium Thioacetate*, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3033-3037; b) A. van den Hoogenband, J. H. M. Lange, R. P. J. Bronger, A. R. Stoit, J. W. Terpstra, *A Simple, Base-Free Preparation of S-Aryl Thioacetates as Surrogates for Aryl Thiols*, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6877-6881; c) N. Park, K. Park, M. Jang, S. Lee, *One-Pot Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Aryl Sulfides by Pd-Catalyzed Couplings of Aryl Halides and Thioacetates*, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4371-4378.
- [36] N. Sawada, T. Itoh, N. Yasuda, *Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides and Thiobenzoic Acid*, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6595-6597.
- [37] C. Sambigioglio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: from Mechanistic Aspects to Modern Development*, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3525-3550.
- [38] S. M. Mali, R. D. Bhaire, H. N. Gopi, *Thioacids Mediated Selective and Mild N-Acylation of Amines*, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5550-5555.
- [39] a) M. C. Bagley, M. C. Dix, V. Fusillo, *Rapid Ullmann-Type Synthesis of Aryl Sulfides Using a Copper(I) Catalyst and Ligand under Microwave Irradiation*, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3661-3664; b) B. C. Ranu, A. Saha, R. Jana, *Microwave-Assisted Simple and Efficient Ligand Free Copper Nanoparticle Catalyzed Aryl-Sulfur Bond Formation*, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2690-2696.
- [40] J. Zheng, X. Liu, Q. Yuan, Y.-J. Shin, D. Sun, Y. Lu, *Thiol-Dependent DNA Cleavage by Aminomethylated Beaucage's Reagent*, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1293-1295.
- [41] R. P. Iyer, L. R. Phillips, W. Egan, J. B. Regan, S. L. Beaucage, *The Automated Synthesis of Sulfur-Containing Oligodeoxyribonucleotides Using 3H-1,2-Benzodithiol-3-one 1,1-Dioxide as a Sulfur-Transfer Reagent*, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4693-4699.
- [42] K. H. V. Reddy, V. P. Reddy, J. Shankar, B. Madhav, B. S. P. Anil Kumar, Y. V. D. Nageswar, *Copper Oxide Nanoparticles Catalyzed Synthesis of Aryl Sulfides via Cascade Reaction of Aryl Halides with Thiourea*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2679-2682.

Capítulo 3:
Síntesis de Heterociclos
Derivados de
1,3-Benzotiacinas



3.1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos presentan una gran diversidad estructural y muchos de ellos poseen sistemas anulares. Si el anillo está constituido por átomos de carbono y al menos otro elemento (heteroátomo), el compuesto se clasifica como *heterociclo*. En general, los elementos que acompañan al carbono en estos sistemas anulares son oxígeno, nitrógeno y azufre.

Alrededor del 90 % de las moléculas de origen natural poseen heterociclos en su estructura principal. Asimismo, algunos derivados heterocíclicos tienen amplias aplicaciones como productos farmacéuticos, agroquímicos, colorantes y en muchas otras áreas.^[1] Dada la importancia de estos compuestos, así como sus diversas aplicaciones, la síntesis de compuestos heterocíclicos se ha convertido en un importante desafío de la química orgánica moderna. Con tal fin, se han introducido con éxito numerosas metodologías sintéticas y, en particular, los métodos que involucran catalizadores de metales de transición constituyen un gran porcentaje de las mismas.^[2]

En los últimos años, el concepto de desarrollo sostenible ha sido aceptado ampliamente por la comunidad científica. Con la combinación de catalizadores de metales de transición y el concepto de desarrollo sostenible, el uso de sales de metales de menor costo y baja toxicidad como catalizadores ha atraído el interés de los químicos sintéticos.^[1]

Como ejemplos de metales económicos y disponibles, se pueden mencionar: zinc (Zn), hierro (Fe), cobre (Cu), cobalto (Co), manganeso (Mn) y níquel (Ni). Estos presentan numerosas ventajas: son de bajo costo, tienen baja toxicidad, son biocompatibles y ambientalmente benignos.

En particular, las actividades catalíticas de las sales de Cu son notables, incluso comparables a los de metales nobles tales como paladio (Pd), en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo por reacciones de acoplamiento. Además, la química del Cu es rica en posibilidades mecanísticas, ya que son accesibles varios estados de oxidación (de 0 a +3) y son posibles procesos de transferencia, tanto de uno como de dos electrones. Así, las sales de Cu pueden actuar como catalizadores en reacciones de acoplamiento, catalizadores ácidos de Lewis y agentes oxidantes.^[3] Por consiguiente, en la última década se han desarrollado numerosas metodologías, que involucran reacciones catalizadas por sales de Cu, con el propósito de sintetizar compuestos heterocíclicos.

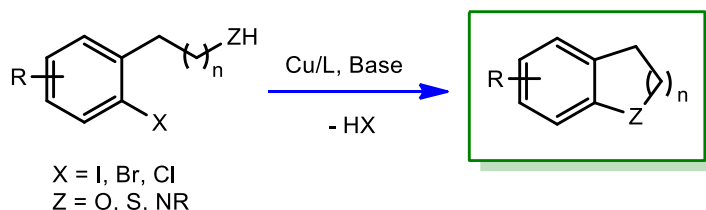
3.1.1. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS POR MÉTODOS CATALIZADOS POR CU

El método más empleado para la síntesis de heterociclos, con catálisis por Cu, involucra reacciones en tándem, donde la formación de un enlace C-Z (Z = C, N, O ó S) mediante un paso catalizado, sirve como etapa clave.^[4] A continuación se presentan algunos de los ejemplos más recientes de estas metodologías, clasificados de acuerdo al tipo de reacción que ocurre en la etapa catalizada.

3.1.1.1. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Arilación Catalizadas por Cu

Reacciones de Arilación Intramoleculares

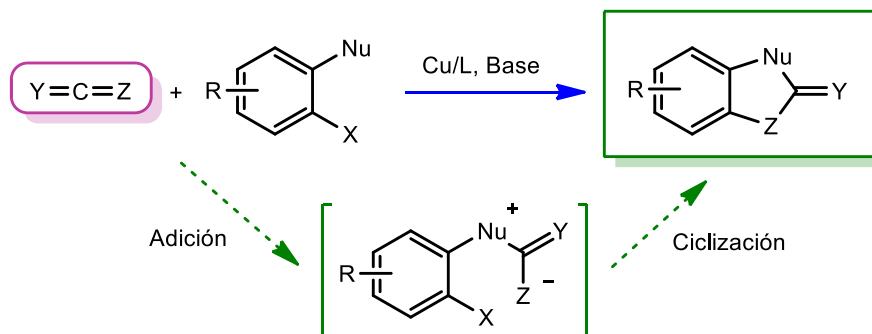
Las reacciones de arilación intramoleculares han sido algunas de las primeras estrategias desarrolladas para la síntesis de heterociclos. Esta aproximación tiene en cuenta un acoplamiento intramolecular entre un nucleófilo (Nu) y un enlace C_{Ar}-X que se encuentran en la misma molécula a una distancia apropiada para producir el cierre de anillo (Esquema 3.1).



Esquema 3.1 Síntesis de heterociclos por arilación intramolecular directa.

Sin embargo, estos métodos requieren de precursores que deben ser obtenidos mediante numerosos pasos de síntesis. Así, como una segunda aproximación surgieron las reacciones en tándem, donde en un primer paso se genera el precursor que luego da lugar a la reacción de ciclización por un acoplamiento intramolecular catalizado. Un ejemplo destacado de estas aproximaciones lo constituyen las reacciones tándem de adición/ciclización con heteroalenos,¹ donde la ciclización ocurre por una reacción de arilación intramolecular (Esquema 3.2). El centro de carbono del heteroaleno puede ser atacado por un nucleófilo. Luego, uno de sus heteroátomos reacciona como nucleófilo secundario en la reacción de ciclización catalizada por Cu.^[5]

¹ Heteroalenos: son moléculas que presentan dos dobles enlaces entre tres átomos (Y=C=Z), donde tanto Y como Z son heteroátomos.

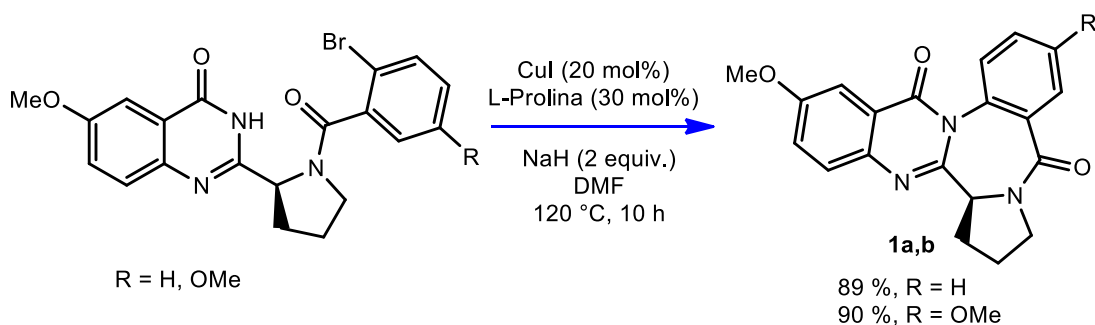


Esquema 3.2 Síntesis de heterociclos por adición/ciclización con heteroalenos.

Ejemplos de estos dos tipos de aproximaciones mostradas en los Esquemas 3.1 y 3.2, se describen a continuación.

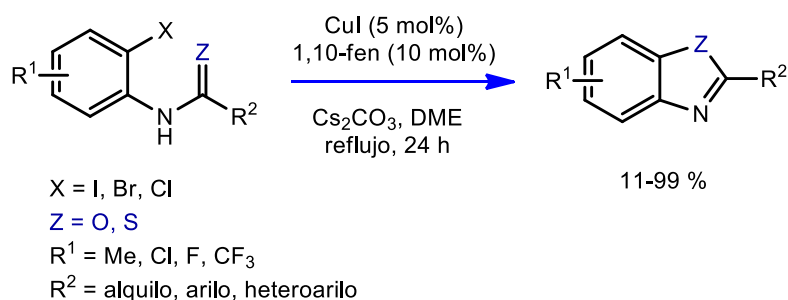
Arilación Intramolecular Directa

Se ha utilizado la arilación C-N intramolecular catalizada por Cu, para la obtención de los compuestos heterocíclicos **1** (Esquema 3.3), los cuales son productos naturales con actividad antifúngica, antitumoral y antibiótica.^[6]



Esquema 3.3 Síntesis de **1** por arilación C-N intramolecular.

También se ha llevado a cabo la síntesis de 1,3-benzoxazoles y 1,3-benzotiazoles sustituidos en posición 2, por medio de una reacción de arilación C-O o C-S intramolecular de *orto*-halobenzanilidas y *orto*-halotiobenzanilidas, respectivamente (Esquema 3.4).^[7]

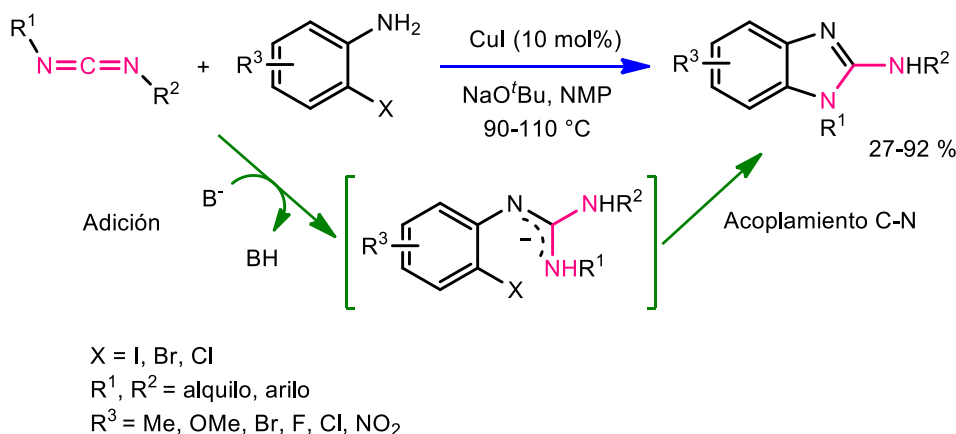


Esquema 3.4 Síntesis de 1,3-benzoxazoles y 1,3-benzotiazoles por reacciones de arilación intramolecular.

Un caso particular de construcción de heterociclos mediante reacciones de arilación intramolecular lo constituyen las reacciones de funcionalización C_{Ar} -H intramolecular. Mediante esta metodología se han obtenido benzimidazoles^[8] y benzoxazoles.^[9] A diferencia de los ejemplos anteriores en estas reacciones se emplea Cu(II) como catalizador y un oxidante (en el mejor caso podría ser oxígeno); y no se requiere de la presencia de un halógeno o pseudohalógeno sobre el anillo aromático como grupo saliente.

Procesos Tándem de Adición/Ciclización con Heteroalenos

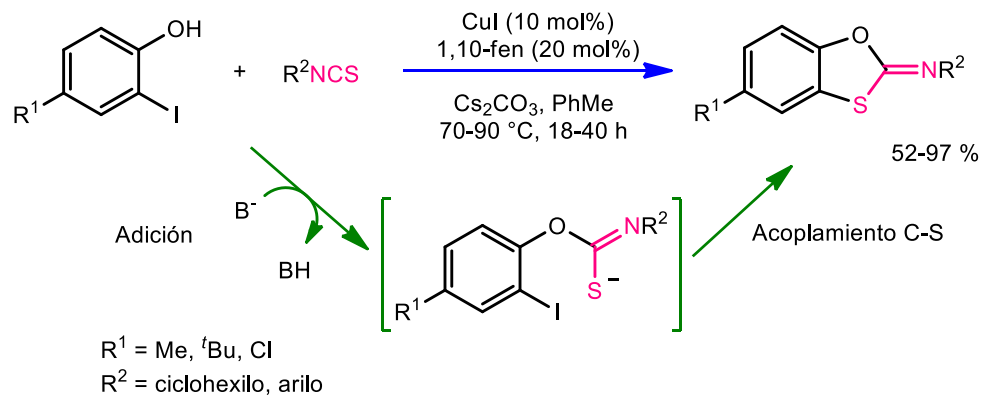
Como heteroalenos se han empleado carbodiimidas, para obtener 2-aminobenzimidazoles por medio de la reacción tándem con *o*-haloanilinas (Esquema 3.5).^[10] Tiene lugar un ataque nucleofílico de la anilina sobre el carbono deficiente en electrones de la carbodiimida y luego la ciclización por una arilación C-N intramolecular catalizada por la sal CuI. No se requiere del agregado de ligandos adicionales, pueden usarse tanto iodo- bromo- como cloro-anilinas y se observa buena regioselectividad cuando se utilizan carbodiimidas asimétricas.



Esquema 3.5

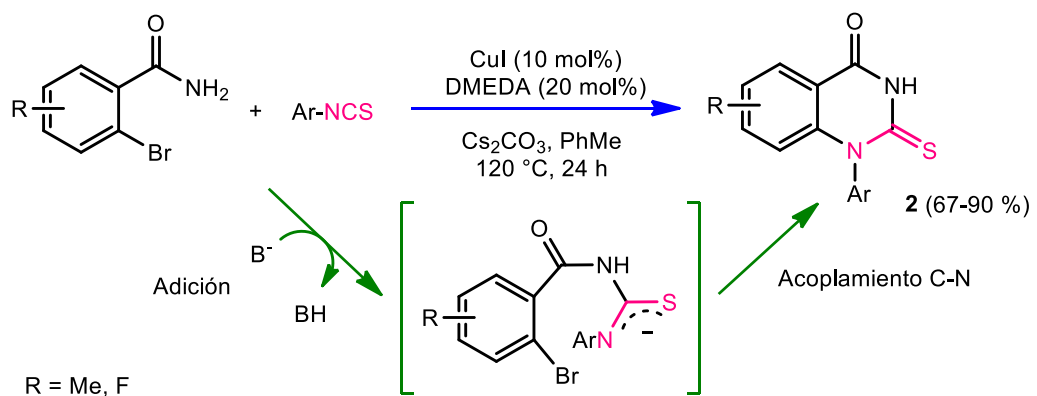
Síntesis de 2-amino-1,3-benzimidazoles por reacción tándem de adición/ciclización con carbodiimidas.

Otros heteroalenos empleados en estas reacciones tándem son los isotiocianatos (RNCS). Así, se desarrolló la síntesis de 2-iminobenzo-1,3-oxatíoles por reacción de *o*-iodofenol e isotiocianatos (Esquema 3.6).^[11] En este ejemplo, luego de la adición del heteroaleno ocurre el acoplamiento C-S catalizado, quedando el átomo de nitrógeno exocíclico.



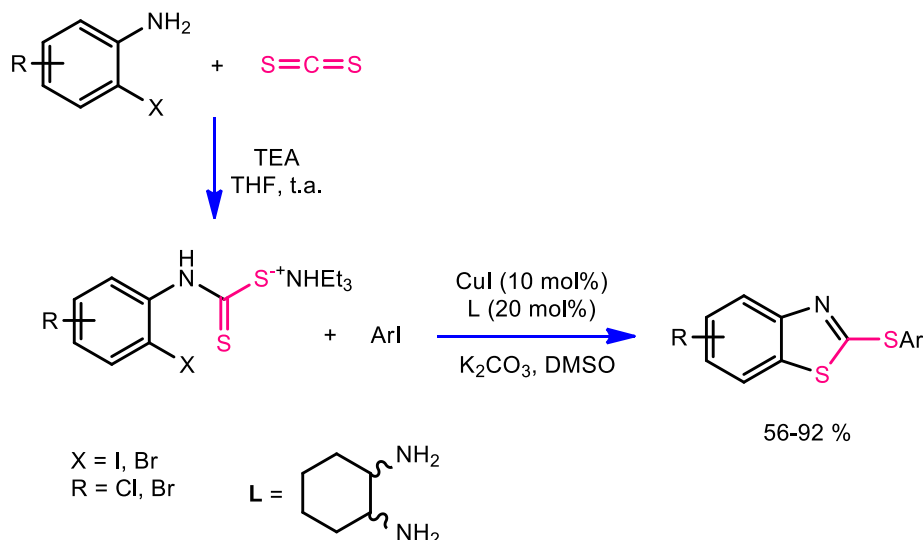
Esquema 3.6 Síntesis de 2-iminobenzo-1,3-oxatios por reacción tándem de adición/ciclización con isotiocyanatos.

Sin embargo, a partir de isotiocyanatos, no siempre ocurre el cierre de anillo por un acoplamiento C-S. Con un sistema catalítico muy similar al del Esquema 3.6, se logró realizar el acoplamiento C-N catalizado, quedando el átomo de azufre exocíclico (Esquema 3.7).^[12]



Esquema 3.7 Síntesis de **2** por reacción tándem de adición/ciclización con isotiocyanatos.

También, se ha desarrollado la síntesis de 2-ariltio-1,3-benzotiazoles por reacción de sulfuro de carbono (como heteroaleno) y trietilamina (TEA) con 2-haloanilinas (Esquema 3.8).^[13] En primer lugar, ocurre el ataque nucleofílico de la anilina al carbono del CS₂, luego el acoplamiento C-S intramolecular, posibilitando el cierre de anillo y, por último, un acoplamiento C-S intermolecular, para obtener los benzotiazoles 2-ariltio sustituidos.

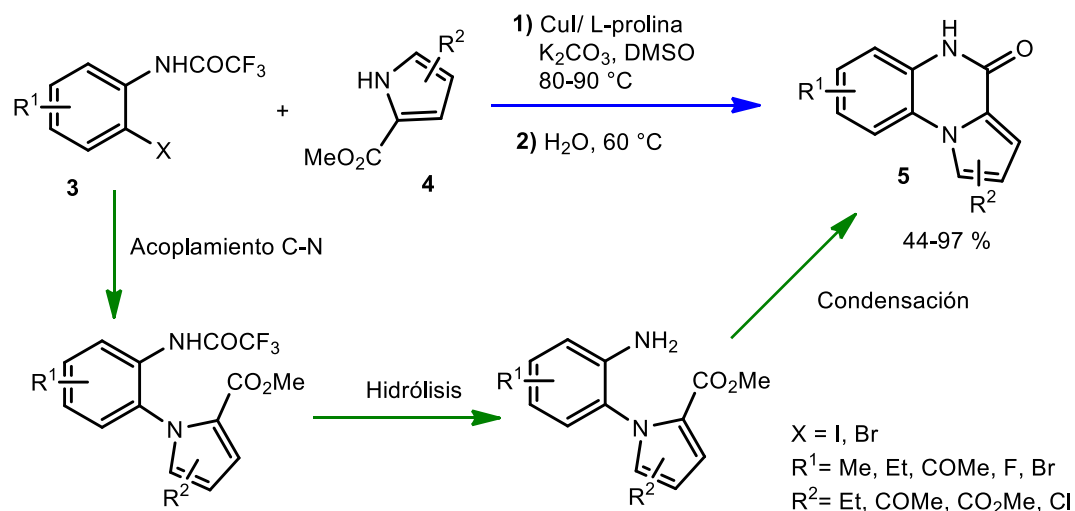
**Esquema 3.8**

Síntesis de 2-ariltio-1,3-benzotiazoles por reacción tándem de adición/ciclización con disulfuro de carbono.

Reacciones de Arilación Intermoleculares

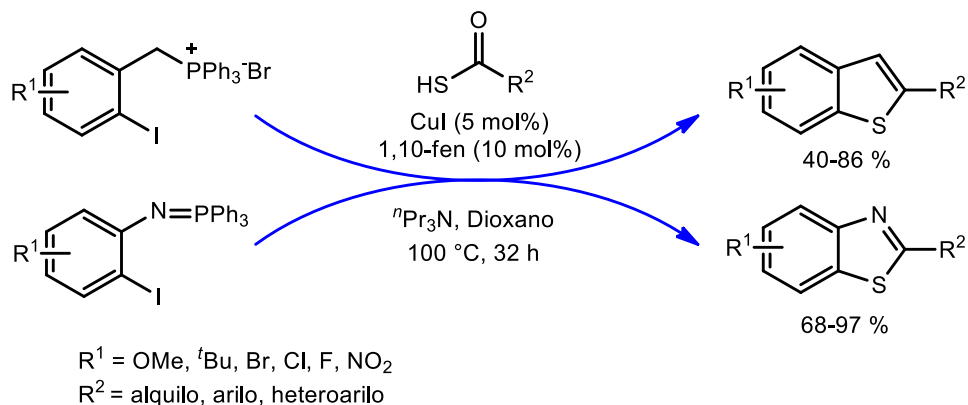
Las reacciones de arilación intermoleculares son de las aproximaciones más empleadas para la síntesis de heterociclos, mediante reacciones en tándem. En primer lugar, ocurre la reacción de arilación intermolecular catalizada por el metal de un nucleófilo de C, N, O ó S; luego, una reacción polar que permite obtener el heterociclo de interés.

Un ejemplo de síntesis de heterociclos iniciada por una reacción de arilación intermolecular, fue aplicada a la obtención de pirrolo[1,2a]quinoxalinas del tipo **5** (Esquema 3.9).^[14] En este caso, bajo condiciones de catálisis con CuI y asistencia de L-Prolina, ocurre inicialmente el acoplamiento C-N intermolecular entre 2-halotrifluoroacetanilidas (**3**) y pirrol-2-carboxilatos (**4**). Luego, le siguen una hidrólisis del intermediario formado y una condensación intramolecular para dar lugar a **5**.


Esquema 3.9

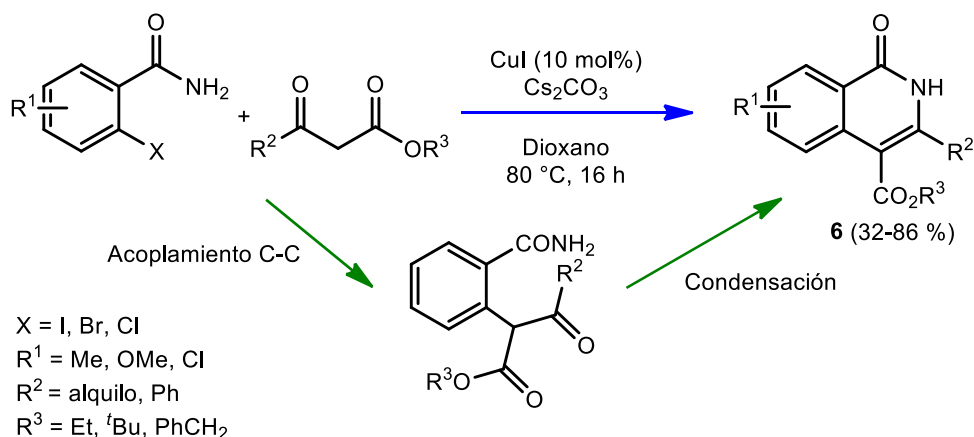
Síntesis de pirrolo[1,2a]quinoxalinas por reacción de arilación C-N intermolecular.

En un trabajo más reciente, se ha llevado a cabo la síntesis de benzotiofenos y 1,3-benzotiazoles por medio de una arilación C-S intermolecular de ácidos tiocarboxílicos (Esquema 3.10),^[15] seguida de una ciclización por una reacción de Wittig intramolecular.


Esquema 3.10

Síntesis de benzotiofenos y benzotiazoles por reacción de arilación C-S intermolecular.

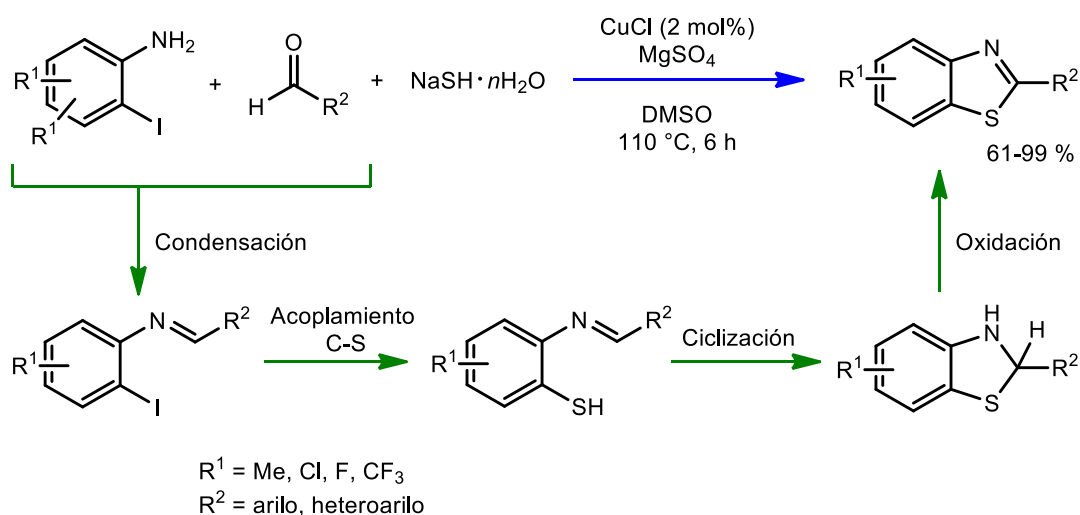
También se utilizan compuestos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos de carbono, para acceder a heterociclos por arilaciones intermoleculares. Así, se han sintetizado los derivados de isoquinolinona **6** por reacción de β-cetoésteres con *o*-halobenzamidas (Esquema 3.11).^[16]



Esquema 3.11 Síntesis de isoquinolinonas **6** por reacción de arilación C-C intermolecular.

Si bien los compuestos 1,3-dicarbonílicos son los nucleófilos de carbono más empleados, también pueden utilizarse compuestos que poseen grupos metilenos activados con GAE. Así, en estrategias similares se han empleado malononitrilo^[17] y β -cianoésteres,^[18] entre otros.

Una estrategia destacada, de este tipo de reacciones tándem, lo constituye la reacción multicomponente de o -iodoanilina, aldehídos y $\text{NaSH}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ para obtener 1,3-benzotiazoles (Esquema 3.12).^[19] Este proceso *one-pot* es iniciado por la formación de la imina mediante la condensación de o -iodoanilinas con aldehídos, luego ocurre el acoplamiento C-S intermolecular catalizado por Cu con $\text{NaSH}\cdot n\text{H}_2\text{O}$, dando lugar a un intermediario tiol. Por último, una ciclización seguida de una oxidación proporciona el correspondiente heterociclo.

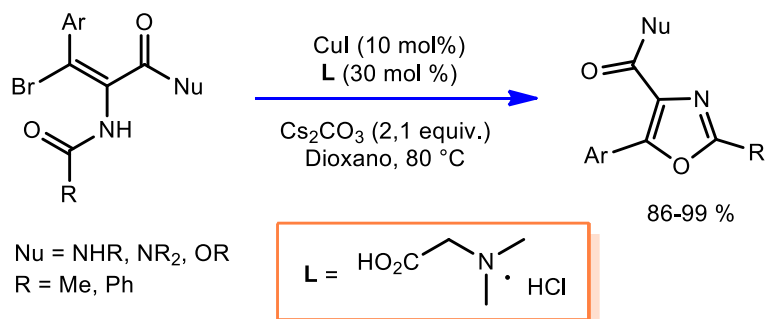


Esquema 3.12 Síntesis de benzotiazoles por reacción multicomponente.

3.1.1.2. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Alquenilación o Alquinilación Catalizadas por Cu

Reacciones de Alquenilación Intramolecular

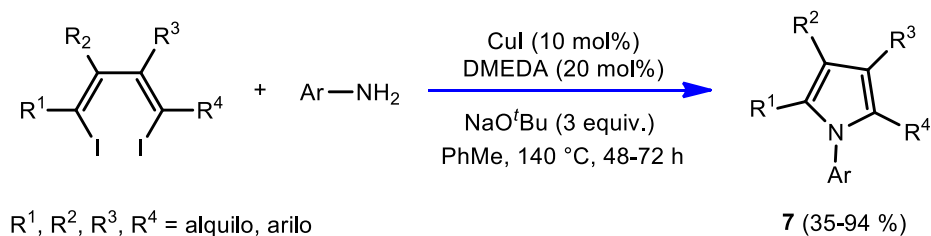
Las reacciones de alquenilación intramoleculares son poco utilizadas en la obtención de heterociclos, ya que por lo general, los precursores deben ser obtenidos mediante numerosos pasos de síntesis. Puede mencionarse como un ejemplo reciente de esta metodología, la síntesis de oxazoles polisustituidos a partir de la alquenilación intramolecular catalizada por Cu de *N*-acil-2-bromoenamidas (Esquema 3.13).^[20] El uso de un amino ácido como ligando auxiliar (clorhidrato de *N,N*-dimetilglicina) permitió obtener los correspondientes oxazoles en elevados rendimientos a temperatura moderada y en cortos tiempos de reacción (entre 1-4 h).



Esquema 3.13 Síntesis de oxazoles por reacción de alquenilación intramolecular.

Reacciones de Doble Alquenilación

Diferentes pirroles, pirazoles, indoles y tiofenos se han sintetizado por reacciones de doble alquenilación de los correspondientes nucleófilos, con 1,4-dihalo-1,3-dienos. La estrategia consta de dos reacciones de alquenilación en tándem, la primera intermolecular y la segunda intramolecular. Por ejemplo, una doble alquenilación de aminas aromáticas con (1*Z*,3*Z*)-1,4-diiodo-1,3-dienos permitió obtener los *N*-aril pirroles **7** (Esquema 3.14).^[21]

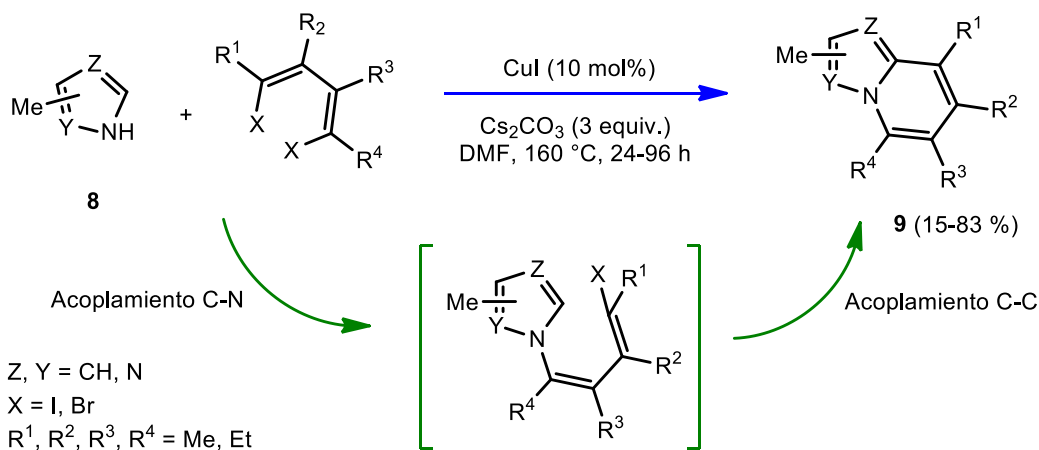


Esquema 3.14 Síntesis de pirroles por reacciones de doble alquenilación de aminas.

En la obtención de los *N*-aril pirroles **7**, fue clave el uso de NaO^tBu como base para desprotonar la amina, no siendo efectivas bases más débiles como Cs₂CO₃. Diversos 1,4-diiodo-1,3-dienos alquil- y aril-sustituidos se emplearon de manera eficiente en la reacción, mientras que alquil aminas no resultaron reactivas.

También, se ha utilizado esta estrategia para la síntesis de tiofenos di- tri- y tetrasustituidos mediante la doble alquenilación de K₂S con 1,4-diiodo-1,3-dienos.^[22] Este procedimiento fue exitoso incluso en ausencia de ligando auxiliar.

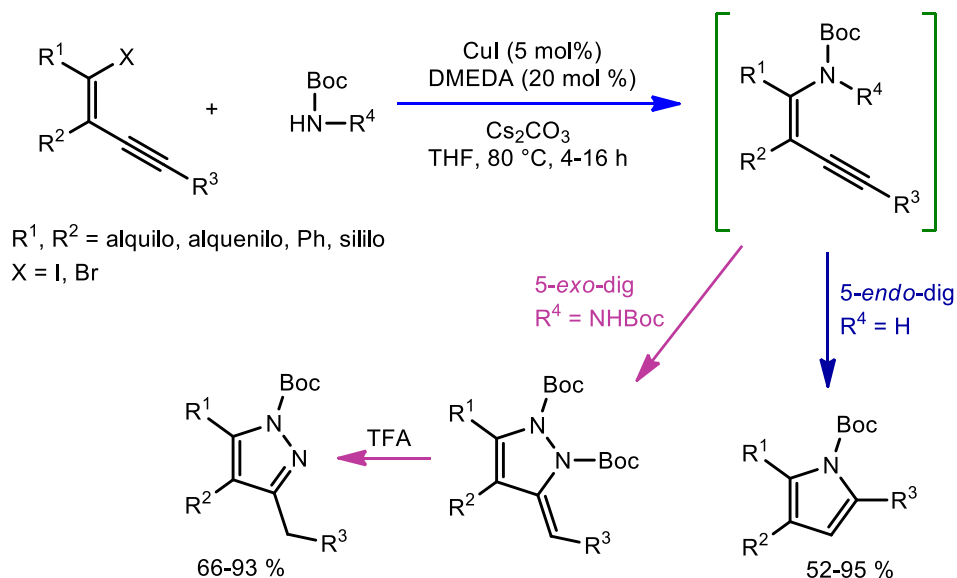
Mediante la doble alquenilación de azoles con dihalodienos se han obtenido heterociclos fusionados conteniendo nitrógenos como cabeza de puente. Por ejemplo, la síntesis de derivados de azolopiridinas **9** se alcanzó a partir de imidazoles y pirazoles (**8**) con 1,4-dihalo-1,3-dienos; mediante una reacción de alquenilación intermolecular de un enlace N-H, seguida de una alquenilación intramolecular sobre un enlace C_{Ar}-H (Esquema 3.15).^[23] En esta reacción tampoco se requirió el empleo de ligando auxiliar, indicando que los azoles (**8**) pueden también actuar como ligandos del metal.



Esquema 3.15 Síntesis de azolo piridinas por reacciones de doble alquenilación de aminas.

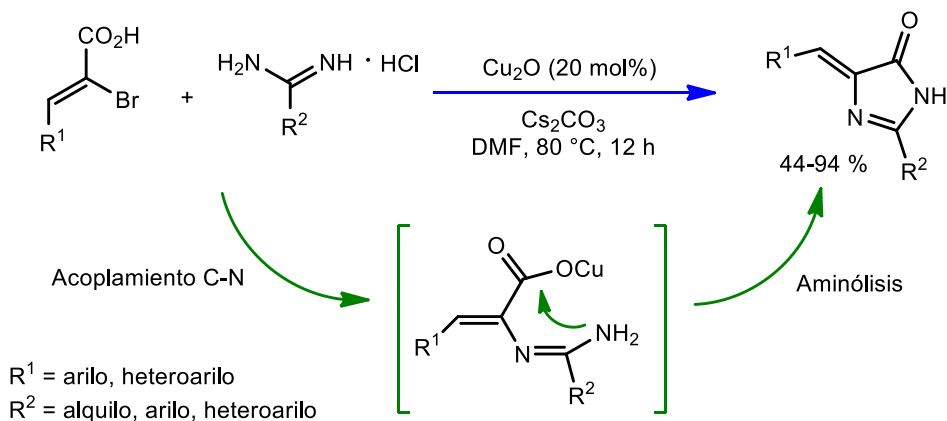
Reacciones Tándem de Alquenilación o Alquiniación/Ciclización

Uno de los primeros ejemplos de reacciones tándem de alquenilación/ciclización fue la síntesis de pirroles o pirazoles a partir de haloeninos y amidas (Esquema 3.16).^[24] Primero tiene lugar la reacción de alquenilación C-N intermolecular formando el intermediario enamida, el cual cicliza por una hidroamidación intramolecular produciendo los heterociclos de cinco miembros.


Esquema 3.16

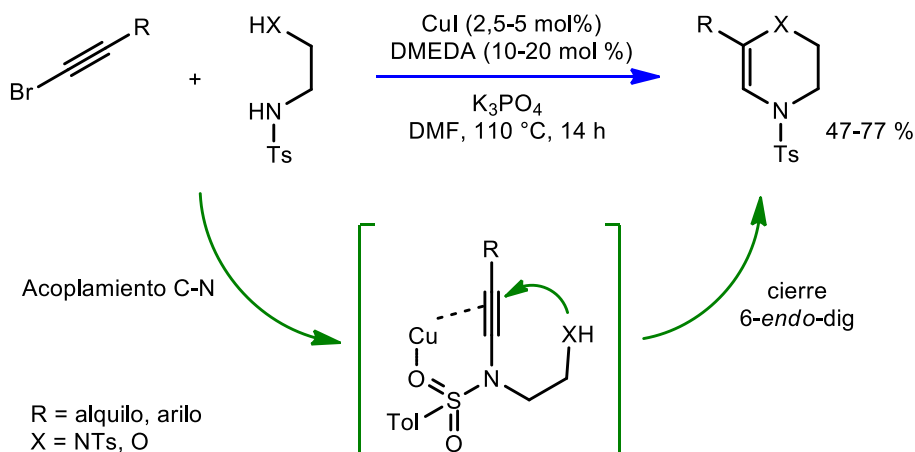
Síntesis de pirroles y pirazoles por reacciones tándem de alquenilación/ciclización de halo-eninos.

Otro ejemplo, es la síntesis de imidazolonas 2,4-disustituidas a partir de ácidos 2-bromoacrílicos y clorhidratos de imidinas (Esquema 3.17).^[25] Los autores proponen la formación de las imidazolonas mediante una reacción de alquenilación C-N intermolecular catalizada por Cu, seguida de una aminólisis intramolecular del ácido carboxílico. La reacción fue eficiente en presencia de Cu_2O y Cs_2CO_3 , sin el requerimiento de un ligando auxiliar.


Esquema 3.17

Síntesis de imidazolonas 2,4-disustituidas por reacciones tándem de alquenilación/ciclización.

Los halogenuros de alquenido pueden también reaccionar con nucleófilos de nitrógeno en presencia de especies de Cu. Luego, el triple enlace es reactivo hacia reacciones de adición que pueden dar lugar a un cierre de anillo. Por ejemplo, tetrahidropiperazinas y tetrahidromorfolinas se han obtenido vía la alquenilación de sulfonamidas con haloacetileno, seguida de un cierre de anillo 6-endo-dig (Esquema 3.18).^[26]

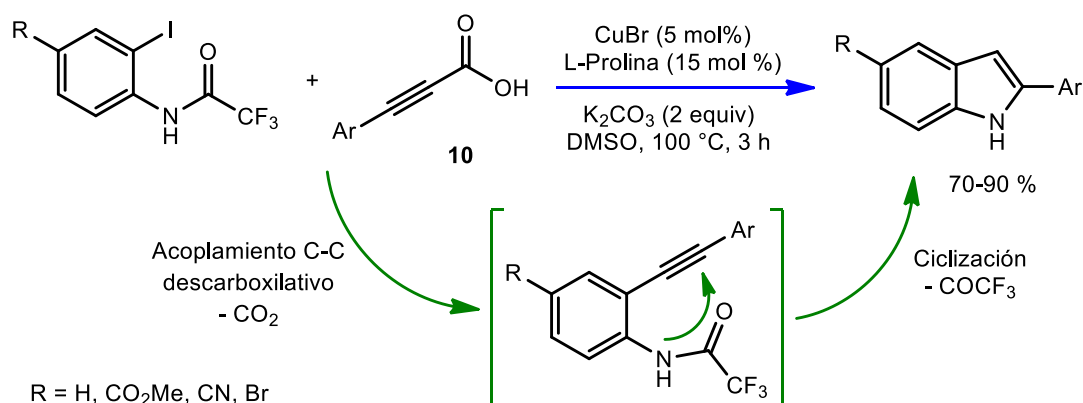
**Esquema 3.18**

Síntesis de tetrahidropiperazinas y tetrahidromorfolinas por reacciones tándem de alquilación/ciclización.

3.1.1.3. Síntesis de Heterociclos por Reacciones de Acoplamiento Descarboxilativo Catalizadas por Cu

Recientemente, las reacciones de acoplamiento descarboxilativo catalizadas por metales han surgido como métodos eficientes para la formación de enlaces C-C. En estas reacciones de acoplamiento, un grupo carboxilato actúa como grupo saliente generando dióxido de carbono como subproducto.^[27]

Los acoplamientos descarboxilativos también son empleados para iniciar la síntesis de heterociclos. Por ejemplo, se ha llevado a cabo la síntesis de 2-arilindoles por un proceso tándem de acoplamiento descarboxilativo/ciclización de ácidos aril-propíolicos (**10**) con 2-iodotrifluoroacetanilidas (Esquema 3.19).^[28]

**Esquema 3.19**

Síntesis de 2-arilindoles por reacciones de acoplamiento descarboxilativo.

3.1.2. BENZOTIACINAS

3.1.2.1. Importancia y Aplicaciones

Las benzotiacinas son compuestos con un sistema bicíclico que contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo de seis miembros con dos heteroátomos, azufre y nitrógeno (Figura 3.1).

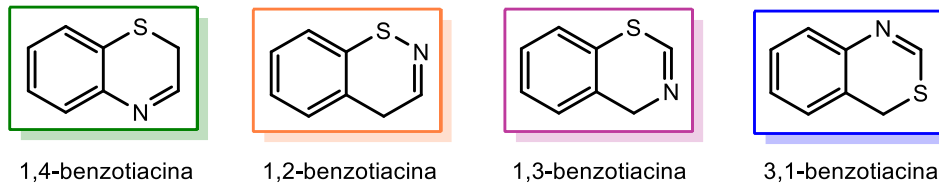


Figura 3.1 Ejemplos de isómeros del núcleo tiacina.

Diferentes isómeros del núcleo tiacina forman parte de compuestos que presentan actividad biológica y farmacéutica. En particular, los derivados de 1,4-benzotiacinas son conocidos por mostrar diversas actividades biológicas *in vivo* e *in vitro*, tales como antibacterianos,^[29] antidiabéticos,^[30] antiarrítmicos,^[31] antitumorales,^[32] y se utilizan en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema nervioso.^[33] En la Figura 3.2 se muestran algunos de estos derivados.

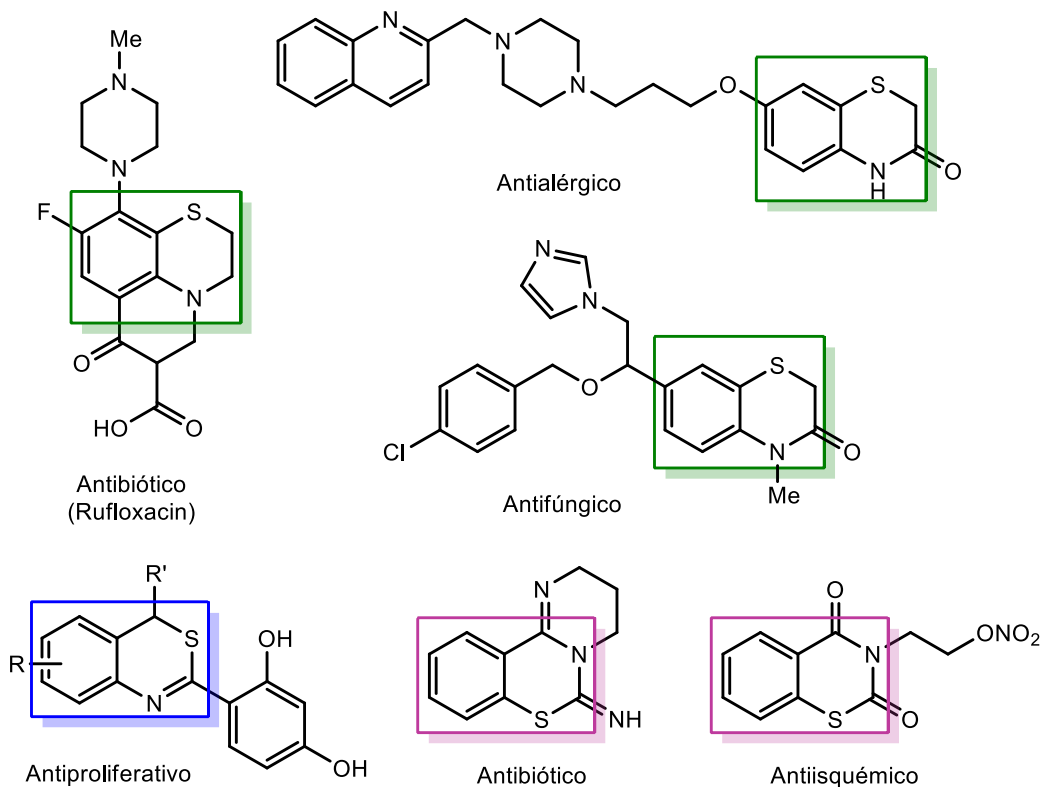


Figura 3.2 Derivados de benzotiacinas con actividad biológica y farmacéutica.

Por otra parte, los derivados de 3,1-benzotiacinas presentan actividad como antiproliferativos y antifúngicos;^[34] y los derivados 1,3-benzotiacinas han sido probados como antibióticos^[35] y como antiisquémicos para el tratamiento de enfermedades cardíacas e hipertensión.^[36]

Entre los diferentes isómeros, los derivados de 1,4 benzotiacinas han sido los más estudiados por sus numerosas actividades y aplicaciones, a diferencia de los otros isómeros del núcleo tiacina, que han recibido menor atención. Como consecuencia todavía se conoce poco sobre la química y la actividad biológica de los derivados de 1,3- y 3,1-benzotiacinas.

3.1.2.2. Síntesis de Núcleos de Benzotiacinas

En bibliografía se encuentran descriptos numerosos métodos de síntesis para obtener los diferentes núcleos de benzotiacina. A continuación se detallan brevemente las metodologías desarrolladas para la obtención de 1,3-benzotiacinas y derivados de las mismas, dado que son el objeto de estudio de este Capítulo.

Síntesis de 1,3-Benzotiacinas y Derivados

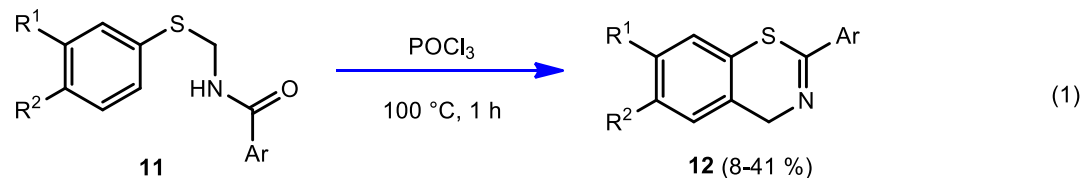
La preparación de derivados de 1,3-benzotiacinas requiere usualmente de numerosos pasos de síntesis. Se ha informado la obtención de los derivados **12** por medio de la reacción de cierre de anillo de *N*-(ariltiometil)-benzamidas (**11**) con cloruro de fosforilo (Esquema 3.20, ec. 1).^[37] La ciclización ocurre por medio de un rearrreglo intramolecular catalizado por ácido.

Las triazolo-4*H*-1,3-benzotiacinas (**14**) se han obtenido por medio de la fotociclización intramolecular de 1,2,4-triazolo-3-tionas (**13**) (Esquema 3.20, ec. 2).^[38] Se emplea una elevada concentración de base (NaOH) para favorecer la formación del anión tioamida, que luego produce una sustitución intramolecular fotoinducida del halógeno presente en la porción *N*-bencílica. Los rendimientos obtenidos son moderados, debido a la formación de un subproducto 1,2,4-triazolo proveniente de la desulfurización del anillo.

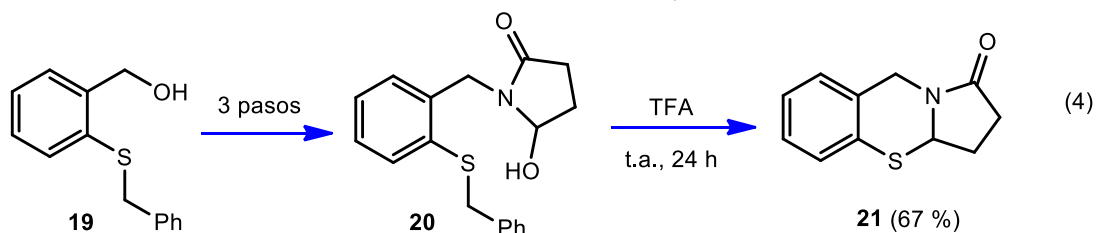
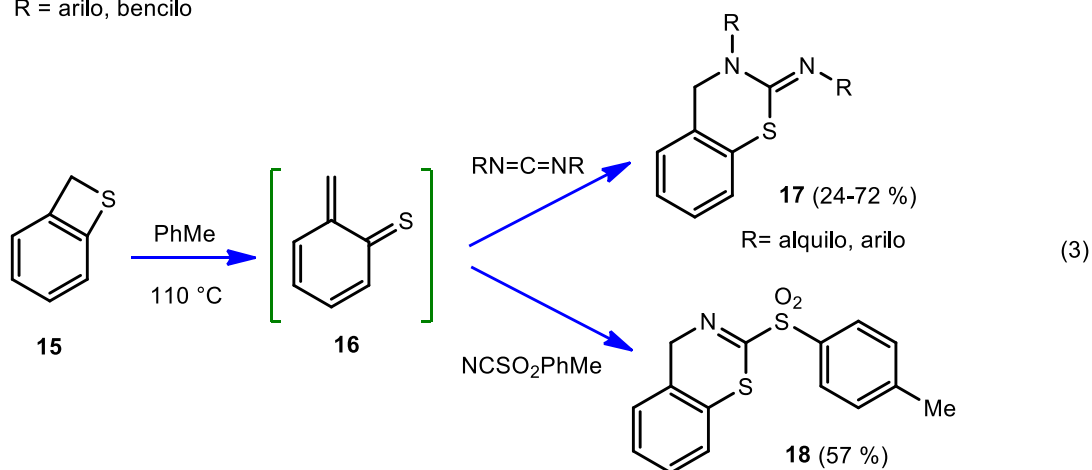
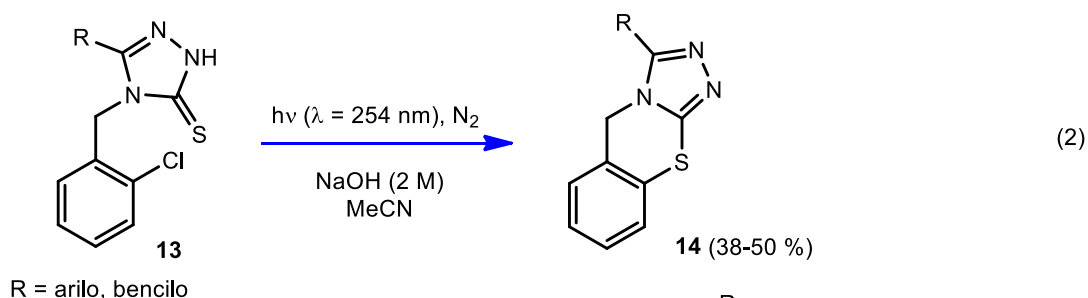
Mediante un proceso en tándem iniciado por la pirólisis de **15** y seguido de una reacción de cicloadición hetero-Diels-Alder [8+2] con carbidiimidias o tosil-nitrilos, se obtuvieron los derivados **17** y **18** de 4*H*-1,3-benzotiacinas (Esquema 3.20, ec. 3).^[39] El compuesto **15** sufre una apertura de anillo térmica dando lugar a **16**, el cual posteriormente participa de reacciones de cicloadición [8+2], para dar el heterociclo de interés.

A partir de *o*-(tiobencil)bencil alcohol (**19**) y a través de cuatro pasos de síntesis, es posible la preparación de pirrolo[1,3]benzotiacinas (**21**) (Esquema 3.20, ec. 4).^[40] Una vez

alcanzado el intermediario **20**, la ciclización transcurre por una α -amidoalquilación intramolecular donde el átomo de azufre actúa como nucleófilo posibilitando la pérdida de un catión bencilo estable.



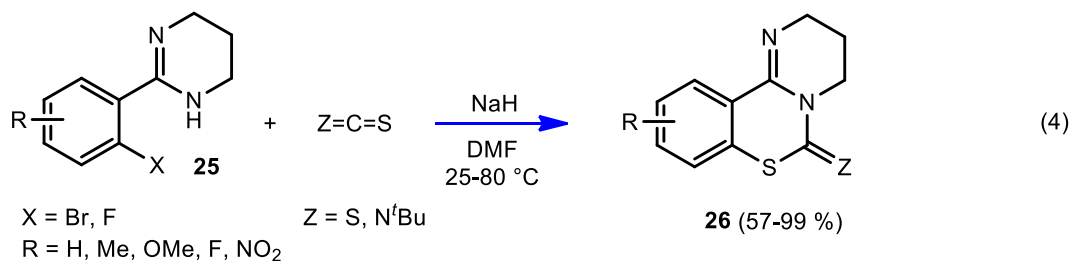
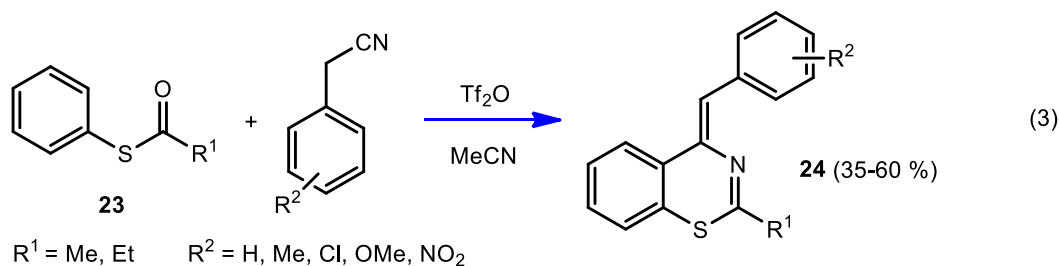
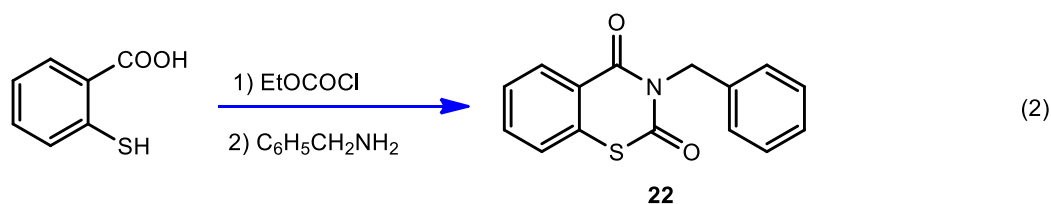
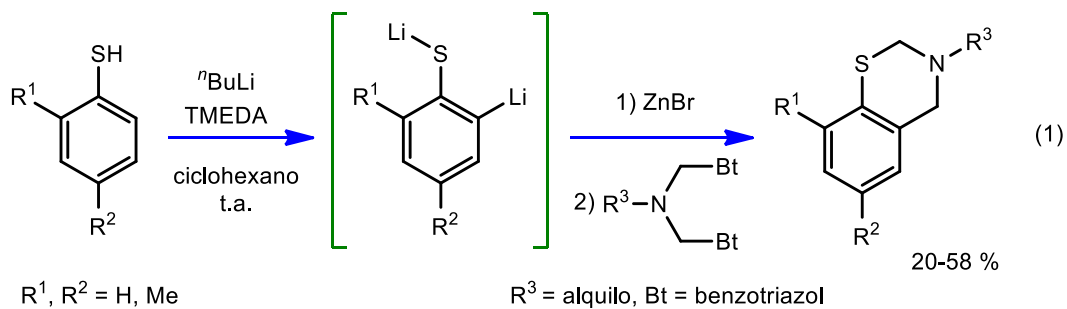
$\text{R}^1 = \text{H, OEt}$ $\text{R}^2 = \text{Me, OEt}$



Esquema 3.20 Síntesis de 1,3-benzotiacinas.

Si bien los métodos anteriores conllevan múltiples etapas sintéticas, también existen ejemplos de preparación de derivados de benzotiacinas a partir de reactivos sencillos. Por ejemplo, a partir de tiofenoles por medio de una di-litiación y posterior reacción con *N,N*-bis[(benzotriazol-1-il)-metil]aminas se obtienen derivados con sustitución en el nitrógeno del heterociclo (Esquema 3.21, ec. 1).^[41] Los compuestos *N,N*-bis[(benzotriazol-1-il)-metil]aminas

actúan como dielectrófilos al reaccionar con los 1,3-dianiones generados por di-litiación de tiofenoles sustituidos.



Esquema 3.21 Síntesis de 4H-1,3-benzotiacinas.

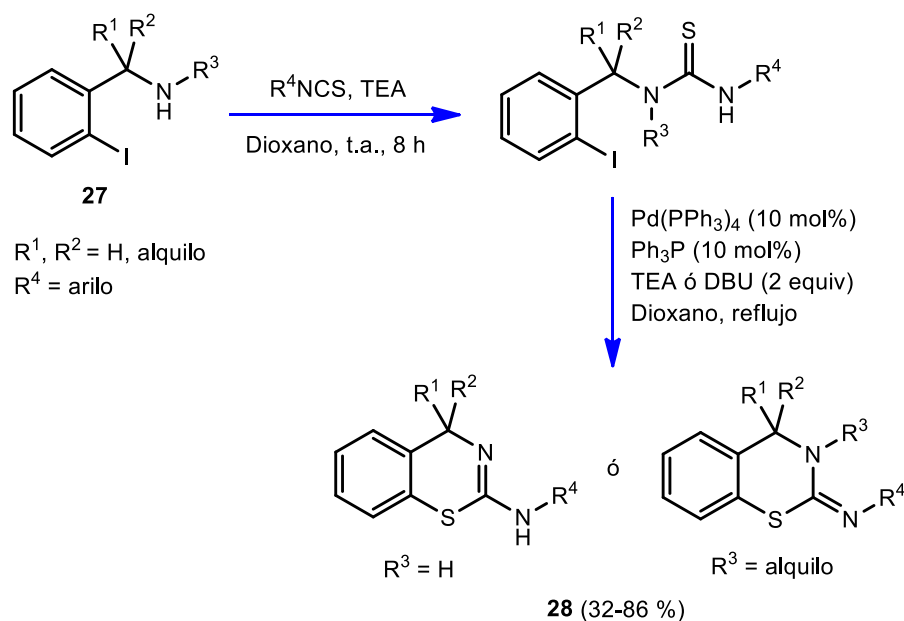
También, se sintetizaron 1,3-benzotiacinas a partir de ácido tiosalicílico; el cual por tratamiento con cloroformiato de etilo y bencilamina da lugar al derivado **22** (Esquema 3.21, ec. 2). Por reacción de tioésteres de fenilo (**23**) con nitrilos bencílicos y en presencia de anhídrido tríflico se obtienen los derivados sustituidos en las posiciones 2 y 4 (Esquema 3.21, ec. 3).^[42] Se propone que los tioésteres reaccionan con anhídrido tríflico para formar una especie catiónica, la cual puede ser atacada nucleofílicamente por la molécula de nitrilo. Por último, se da el cierre de anillo por una sustitución aromática intramolecular, obteniéndose los derivados **24** en rendimientos moderados (35-60 %).

Además, fue descrita la formación de compuestos tricíclicos derivados de 1,3-benzotiacinas (**26**) por el tratamiento de 2-(2-haloaril)tetrahidropirimidinas (**25**) con NaH y un heteroaleno como disulfuro de carbono o isotiocianatos (Esquema 3.21, ec. 4).^[43] El proceso involucra la formación *in situ* de un intermediario tipo tiourea que luego da lugar a una reacción de S_NAr intramolecular del halógeno presente en la molécula.

Síntesis de 1,3-Benzotiacinas Mediante Reacciones Catalizadas por Metales de Transición

El empleo de la catálisis por metales de transición también ha sido utilizado en la síntesis de 1,3-benzotiacinas. Cabe mencionar dos ejemplos en los que se emplea Pd como catalizador.

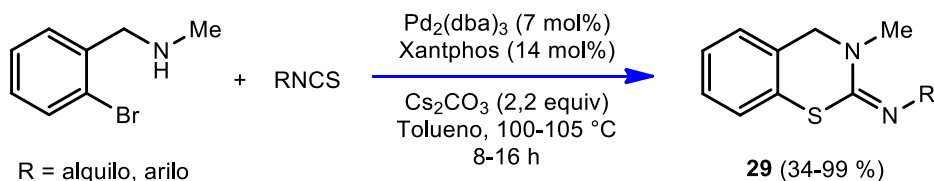
El primer trabajo, del año 2008, se refiere a la síntesis en dos pasos de 4*H*-1,3-benzotiacinas (**28**), a partir de derivados de 2-iodo-*N*-metil-bencilaminas (**27**) e isotiocianatos con sustituyentes aromáticos (Esquema 3.22).^[44] El paso clave de esta aproximación se basa en la ciclización intramolecular catalizada por Pd entre un *o*-haloareno y la función tiourea. Este intermediario se obtiene previamente por la condensación de la amina bencílica con el isotiocianato.



Esquema 3.22 Síntesis de 4*H*-1,3-benzotiacinas por catálisis con Pd.

Como una alternativa más eficiente a esta metodología, surgió en el 2012 una nueva aproximación de tipo *one-pot*. En este caso los derivados de 4*H*-1,3-benzotiacinas (**29**) se obtienen a partir de 2-bromo-*N*-metilbencilamina y diferentes alquil- o arilisotiocianatos (Esquema 3.23).^[45] Nuevamente, ocurre la formación *in situ* de un intermediario tiourea, que

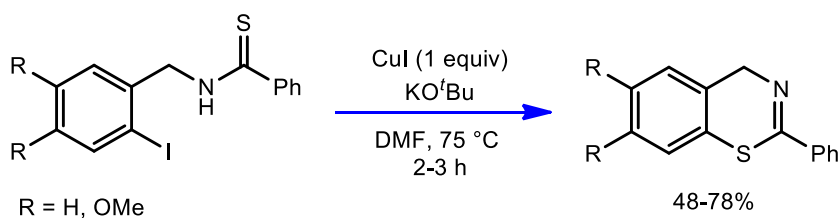
luego por medio de una reacción de arilación C-S intramolecular catalizada por Pd, da lugar a los heterociclos buscados. A diferencia del ejemplo previo, esta metodología permite el uso eficiente de alquilisotiocianatos en lugar de sus análogos aril sustituidos.



Esquema 3.23 Síntesis *one-pot* de 4H-1,3-benzotiacinas por catálisis con Pd.

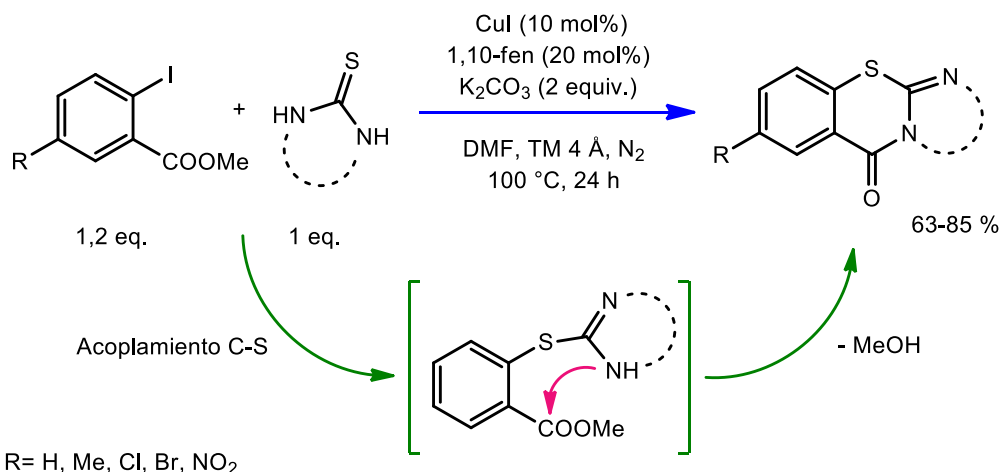
En cuanto al empleo de Cu como catalizador para la obtención de derivados de benzotiacinas, existen diversos estudios que desarrollan aproximaciones para la síntesis de 1,4-benzotiacinas;^[46] sin embargo, existen escasos ejemplos de su utilización para conseguir los isómeros 1,3-benzotiacinas.

En el primer estudio del año 1984, se sintetizaron dos derivados de 1,3-benzotiacinas a partir de una arilación C-S intramolecular de *o*-iodotiobenzanilidas (Esquema 3.24).^[47] Sin embargo, es importante aclarar que el trabajo tiene como objetivo principal el estudio mecanístico de estas reacciones y no su aplicación sintética. Además, no se emplea un ligando auxiliar y se observan bajos rendimientos cuando se emplea Cu en cantidades catalíticas.



Esquema 3.24 Síntesis de 4H-1,3-benzotiacinas por catálisis con Cu.

Un ejemplo más reciente fue informado en 2012 para la síntesis de derivados tipo 1,3-benzotiacinonas.^[48] En este trabajo, los heterociclos son obtenidos por medio de una reacción de arilación C-S intermolecular catalizada por Cu(I), de ésteres derivados de ácido *o*-iodobenzoico con derivados de tiourea cíclicos como especie nucleofílica, seguida de una reacción de amidación intramolecular (Esquema 3.25).

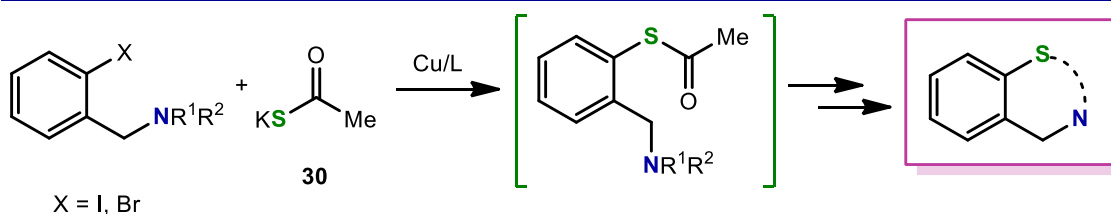


Esquema 3.25 Síntesis de aza[2,1-*b*][1,3]-benzotiacinonas por catálisis con Cu.

3.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta la menor atención que ha recibido la síntesis de los derivados de 1,3-benzotiacinas catalizada por metales de transición, respecto de otros isómeros del núcleo tiacina y, dado sus potenciales aplicaciones en diversas áreas, resulta importante profundizar en el estudio de la obtención de dichos núcleos. Fue del interés de este trabajo, el desarrollo de una estrategia sintética que permitiera obtener heterociclos derivados del núcleo 1,3-benzotiacina, empleando reacciones de catálisis por Cu, ya que existen escasos antecedentes de metodologías con fines sintéticos que involucren dichas reacciones.

Para acceder a los heterociclos de interés se planteó como metodología una cascada de reacciones iniciada por un acoplamiento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-S}$ intermolecular catalizado por Cu, con KSCOMe como especie nucleofílica. Dicho acoplamiento sería seguido por una reacción de ciclización, con el sustituyente adecuadamente ubicado en posición *orto* al grupo saliente (GS), de forma tal de acceder a ciclos de 6 miembros (Esquema 3.26).



Esquema 3.26 Propuesta sintética para acceder a 4H-1,3-benzotiacinonas por catálisis con Cu.

De manera específica se plantearon los siguientes objetivos:

✓ En primera instancia, sintetizar los precursores adecuados. Dichos precursores deben contener un sustituyente halógeno que actúe como GS en la reacción de arilación catalizada por Cu. Además debían poseer un sustituyente que comprenda una funcionalidad nitrogenada, susceptible de una reacción de ciclización y que se encuentre a la distancia adecuada, para dar lugar a anillos de seis miembros.

✓ Luego, utilizar los precursores obtenidos en las reacciones de arilación intermolecular catalizadas por Cu, con KSCOMe como fuente de azufre. Se planteó iniciar el estudio de las condiciones de reacción con el empleo de un sustrato modelo. Posteriormente, evaluar los alcances y limitaciones de la metodología, mediante su aplicación a otros precursores.

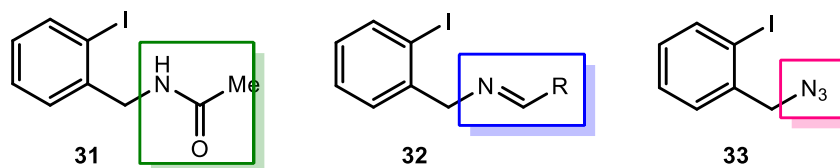
✓ Por último, desarrollar un proceso *one-pot*, acoplando la síntesis de los precursores con las reacciones posteriores de introducción del centro de azufre y el cierre de anillo. De esta manera, evaluar la síntesis de los heterociclos de interés, por reacciones tándem en cascada o tándem consecutivas, a partir de materiales comerciales, sin la necesidad de pasos intermedios de purificación.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.3.1. DISEÑO Y SÍNTESIS DE PRECURSORES

En un etapa previa, se trabajó en la obtención de tioacetatos de arilo y se buscó emplearlos como intermediarios, para acceder a heterociclos que contienen azufre y nitrógeno de cinco miembros (ver Capítulo 2). Durante este estudio se concluyó que la introducción del grupo tioéster, por medio de catálisis por Cu, es solo posible cuando el GS es iodo. Por otra parte, no es factible realizar la reacción catalizada en presencia de un sustituyente amino (NH₂) sin llevar a cabo la protección del mismo.

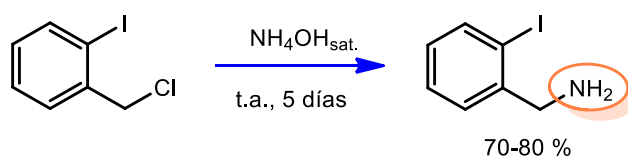
Considerando estos antecedentes, se planificó la síntesis de los precursores. Los mismos deben ser iodo arenos con un sustituyente nitrogenado en posición bencílica, de menor nucleofilicidad que una amina libre. Así, se propusieron tres estructuras diferentes como candidatas para acceder a los derivados de 1,3-benzotiacinas (Figura 3.3).



R = alquilo, arilo, heteroarilo

Figura 3.3 Precusores para acceder a derivados de 4*H*-1,3-benzotiacinas.

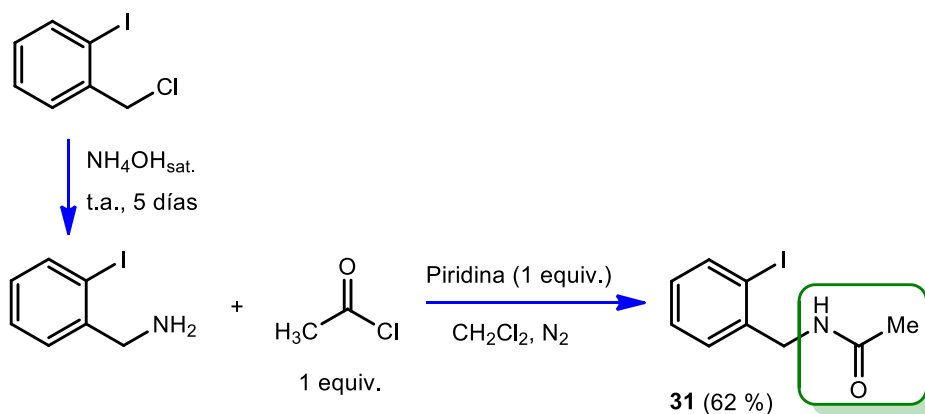
Para acceder a los precursores de tipo bencilamida (**31**) y bencilimina (**32**) fue necesario contar con la correspondiente 2-iodobencilamina, la cual no es comercial. Esta amina fue sintetizada a partir de cloruro de 2-iodobencilo, por reacción con solución acuosa saturada de NH_4OH durante cinco días (Esquema 3.27).^[49]



Esquema 3.27 Síntesis de 2-iodobencilamina a partir de cloruro de 2-iodobencilo.

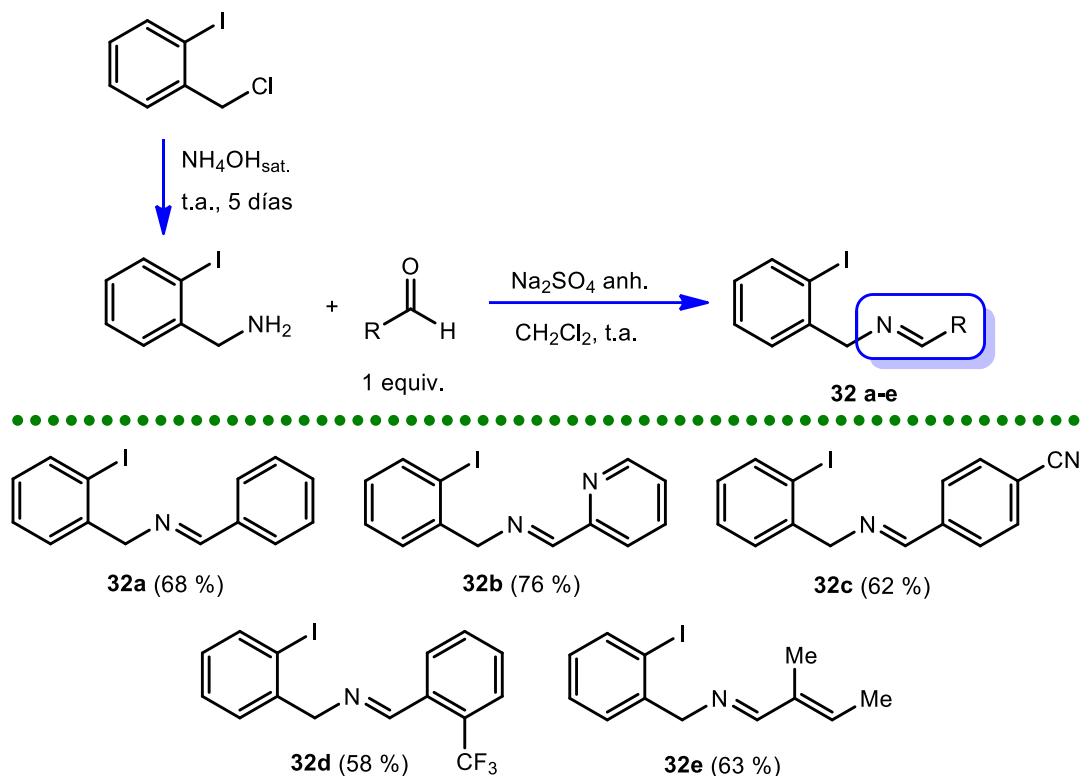
Para ser caracterizada, se llevó a cabo la purificación de la amina obtenida mediante cromatografía en columna. Durante esta etapa, se observó su baja estabilidad al aire, por lo que se decidió no almacenarla sino emplearla inmediatamente, luego de una extracción ácido-base.

Posteriormente, se procedió a la obtención de un derivado amida (**31**). Para ello, la 2-iodobencilamina, sintetizada previamente, se hizo reaccionar con cloruro de acetilo en presencia de piridina (Esquema 3.28). Luego de la purificación por columna cromatográfica, se obtuvo un 62 % de rendimiento global de **31**, a partir del cloruro de 2-iodobencilo.



Esquema 3.28 Síntesis de la amida bencílica **31a**.

A continuación, se trabajó en la obtención de los derivados de imina (**32**). Siguiendo las metodologías informadas,^[50] las iminas se sintetizaron por la reacción de condensación de 2-iodobencilamina con diversos aldehídos. La reacción se llevó a cabo en diclorometano, en presencia de Na₂SO₄ anhidro (Esquema 3.29).

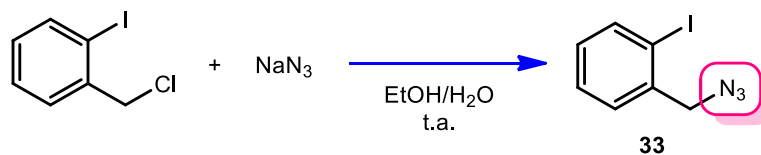


Esquema 3.29 Síntesis de los derivados 2-iodobencilimina **32**.

Las iminas **32a-e** se obtuvieron con buenos rendimientos aislados, luego de la purificación por destilación a presión reducida del aldehído remanente. Dichas iminas no pudieron ser purificadas por cromatografía en columna, dada su inestabilidad al contacto con la sílica gel.

También, se exploró la síntesis de los derivados imina provenientes de aldehídos aromáticos con GDE como sustituyentes, tales como 4-dimetilaminobenzalaldehído y 4-anisilbenzalaldehído. En dichos casos, el porcentaje de conversión observado fue bajo, lo cual dificultó su purificación; no pudiéndose obtener las iminas correspondientes en cantidad adecuada.

Por último, se desarrolló la síntesis del precursor azida (**33**) partiendo de cloruro de 2-iodobencilo. Por una reacción de sustitución nucleofílica, del átomo de cloro con azida de sodio (NaN₃) en una mezcla de etanol/agua, se obtuvo **33** de forma cuantitativa (Esquema 3.30).



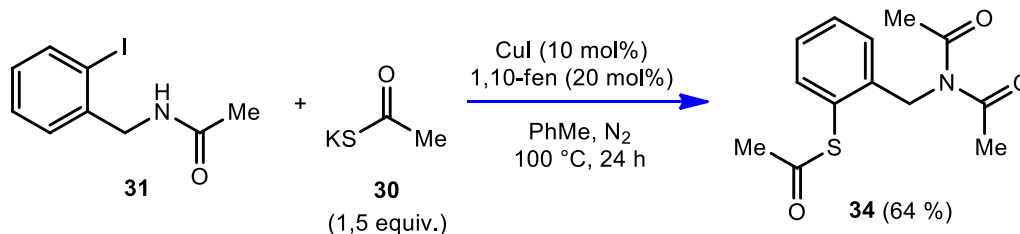
Esquema 3.30 Síntesis del derivado 2-iodobencilazida **33**.

3.3.2. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS POR REACCIONES DE ARILACIÓN INTERMOLECULAR CATALIZADAS POR Cu

3.3.2.1. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de *o*-Iodobencilamida

En primera instancia, se exploró la formación de heterociclos del tipo 1,3-benzotiacina mediante el empleo del derivado de *o*-iodobencilamida **31** como electrófilo, en la reacción de arilación intermolecular con tioacetato de potasio (**30**).

Así, se sometió el derivado **31** a las condiciones de acoplamiento catalizado con el anión de **30**, optimizadas previamente (ver Tabla 2.1, entrada 7). Luego de llevar a cabo la reacción de arilación, en condiciones de calentamiento convencional, se observó la formación de **34** como único producto en un 64 % de rendimiento aislado (Esquema 3.31).

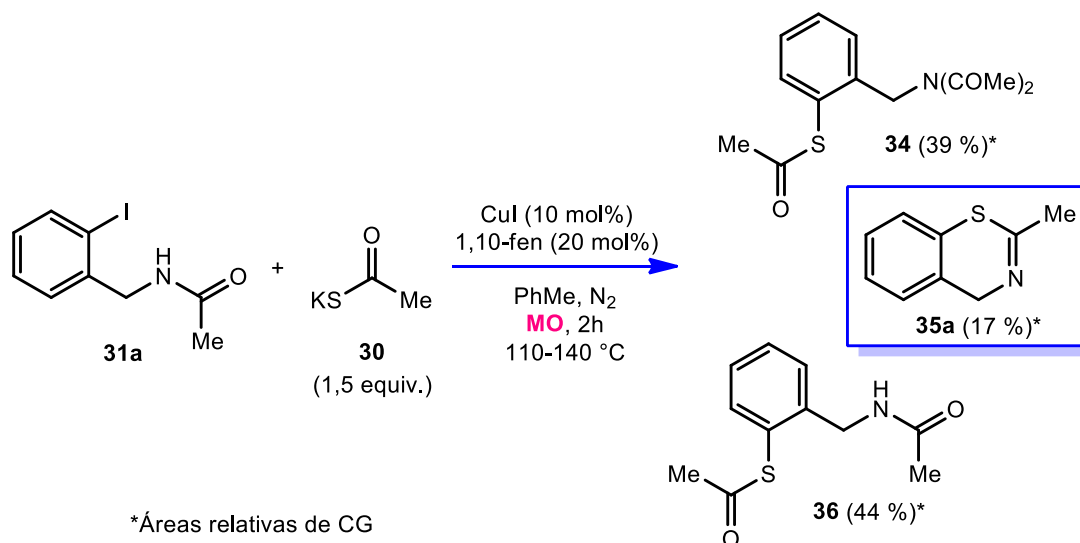


Esquema 3.31 Reacción de arilación catalizada por Cu de **30** con **31**.

Durante la reacción de arilación, también ocurrió una nueva acetilación del grupo amida, impidiendo una posible reacción de ciclización posterior.

Por otra parte, se ensayó el sustrato **31** en las condiciones de acoplamiento optimizadas con el empleo de MO (Tabla 2.5, entrada 5). De esta manera, se buscó disminuir el tiempo de reacción, favoreciendo la formación de otros productos intermedios. Bajo esta metodología, se observaron tres productos que fueron detectados e identificados por CG-EM (Esquema 3.32).

Por lo tanto, el empleo de MO permitió observar la formación del producto heterocíclico **35a** derivado de 1,3-benzotiacina, aunque en bajo rendimiento. No obstante, sigue obteniéndose el producto **34** y, además, se detectó otro producto abierto **36** proveniente de la reacción de acoplamiento $C_{Ar}-S$.



Esquema 3.32 Reacción de arilación catalizada por Cu de **30** con **31** inducida por MO.

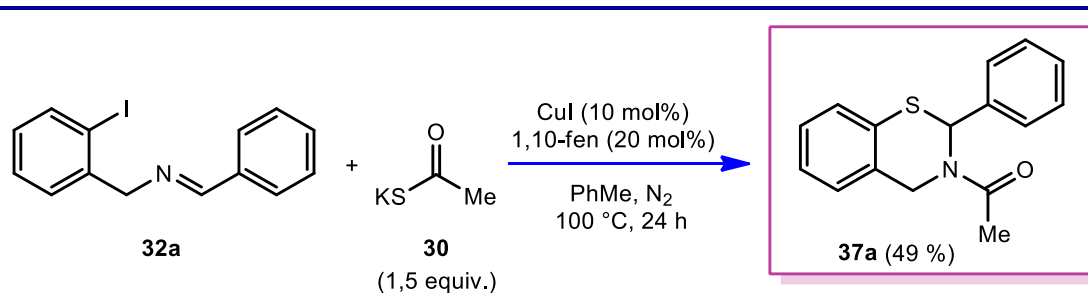
En consecuencia, la estrategia elegida para acceder a heterociclos derivados de 1,3-benzotiacinas, a partir del derivado *o*-iodobencilamida (**31**) no sería apropiada. Esto se debe a que el átomo de nitrógeno, en la funcionalidad bencilamida, aún se encuentra activado hacia la reacción de acetilación con **30**.

3.3.2.2. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de *o*-Iodobencilimina

3.3.2.2.a. Evaluación de las Condiciones de Reacción

Inicialmente, se exploró la formación de heterociclos del tipo 1,3-benzotiacina, mediante el empleo del derivado de *o*-iodobencilimina **32a** como electrófilo modelo, en la reacción de arilación intermolecular de tioacetato de potasio (**30**).

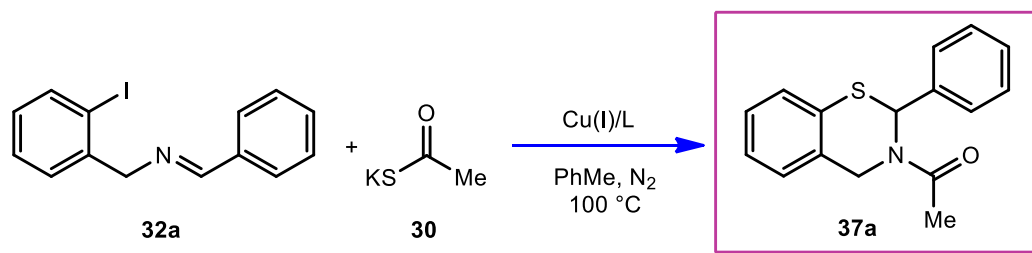
Cuando se llevó a cabo la reacción catalizada por CuI/1,10-fen del anión proveniente de **30** con la imina **32a**, en las condiciones optimizadas previamente, se originó el heterociclo 3,4-dihidro-2-fenil-2*H*-benzo[1,3]tiacina (**37a**), cuya estructura fue establecida por RMN de ¹H y ¹³C (Esquema 3.33). Es decir, luego de la reacción de arilación intermolecular, catalizada por Cu, para acceder al tioéster intermediario, el mismo pudo dar lugar a una reacción de ciclización posterior. Asimismo, sorpresivamente, durante esta reacción, ocurrió la protección del átomo de nitrógeno del heterociclo, evitando la oxidación posterior, para formar un derivado 2-fenil-4*H*-benzo[1,3]tiacina.



Esquema 3.33 Reacción de arilación catalizada por Cu de **30** con **32a**.

Se eligió la reacción del sustrato **32a** como modelo, para llevar a cabo algunas pruebas. Con el objetivo de mejorar la conversión, se decidió prolongar el tiempo de reacción a 48 h, observándose un aumento en el porcentaje de producto aislado del 72 % (Tabla 3.1, entrada 2).

Tabla 3.1 Reacción de acoplamiento catalizada por Cu de **32a** con **30**.



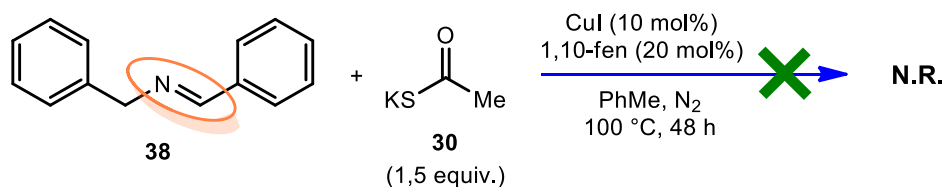
Entrada	Cu/L	Tiempo (h)	Porcentaje de Producto 37a ^a
1	CuI/1,10-fen (10/20 mol%)	24	49 (61)
2	CuI/1,10-fen (10/20 mol%)	48	72 (89)
3	1,10-fen (20 mol%)	24	0
4	CuI (10 mol%)	24	(19)

Condiciones de reacción: **32a** (0,5 mmol), **30** (1,5 equiv., 0,75 mmol), tolueno (4 mL), 100 °C, tiempo.
^a Rendimiento de producto aislado y, entre paréntesis, determinado por CG con el método de estándar interno.

También, se buscó establecer la importancia de la presencia del sistema Cu/L para la formación del enlace C_{Ar}-S. Se determinó que la formación de dicho enlace no ocurre en ausencia de Cu(I) (Tabla 3.1, entrada 3) y, sin ligando, procede en baja conversión de sustrato (Tabla 3.1, entrada 4), indicando que la primera etapa requiere de la catálisis por Cu. Estos resultados estarían de acuerdo con que, la primera etapa, involucraría la formación de un intermediario tipo tioéster.

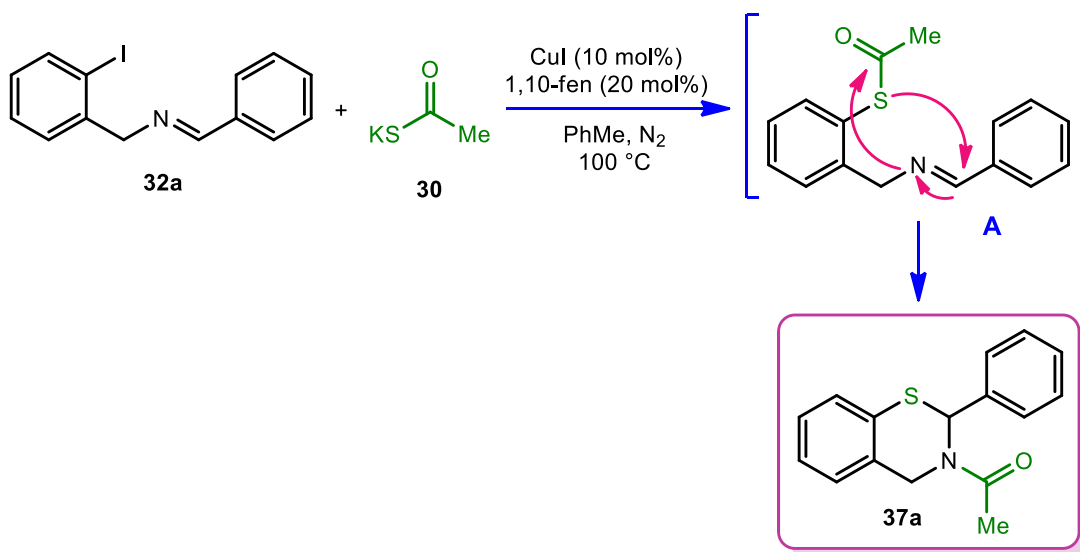
Dado que el producto de la reacción se encuentra *N*-acilado, se buscó determinar la susceptibilidad de la función imina a una posible reacción de acetilación, previa en presencia

de Cu/1,10-fen. Para ello, se preparó una imina (**38**) análoga a **32a**, sin el átomo de iodo como GS (Esquema 3.34). Luego de 48 h de reacción de **38** con **30**, no se observó producto alguno y se recuperó la imina sin reaccionar. De esta manera, se descarta una reacción directa de **30** con la funcionalidad imina.



Esquema 3.34 Reacción de arilación catalizada por Cu de **30** con **38**.

En base a los resultados anteriores, se propone como primera etapa la formación catalizada por Cu de un intermediario tioéster **A** (Esquema 3.35). Luego, podría ocurrir la reacción de cierre de anillo de manera concertada con la transferencia del grupo acilo, desde el átomo de azufre del tioéster, al átomo de nitrógeno de la imina.

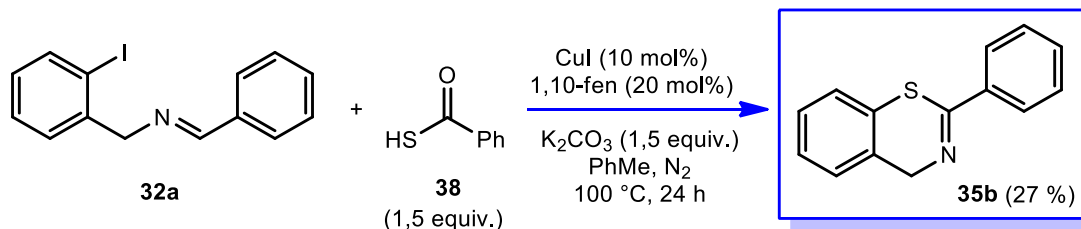


Esquema 3.35 Vía de reacción propuesta para la formación de **37a** a partir de **32a**.

Cabe aclarar que no se observó ningún intermediario (por CG-EM), al trabajar a menores tiempos de reacción, lo cual sustenta la propuesta de un mecanismo concertado de formación de anillo.

Posteriormente, se ensayó una reacción similar sobre el sustrato **32a**, empleando ácido tiobenzoico (**38**) como nucleófilo de azufre. Dado que se empleó el ácido y no la sal del mismo, fue necesario el agregado de una base para desprotonarlo. Se utilizó K₂CO₃ en cantidad equimolar al ácido tiobenzoico (Esquema 3.36). Luego de 24 h de reacción, se obtuvo el

heterociclo **35b** en un 27 % de rendimiento aislado y como producto mayoritario. Es decir, no se produjo el heterociclo *N*-acilado análogo a **37a**. Esto podría deberse a una migración más lenta de un grupo benzoilo (más voluminoso) en relación a un grupo acetilo.



Esquema 3.36 Reacción de arilación catalizada por Cu de ácido tiobenzoico con **32a**.

3.3.2.2.b. Alcance Sintético de la Metodología Desarrollada

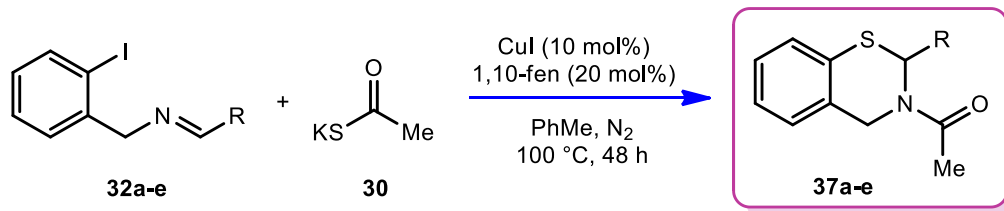
Con el objetivo de evaluar el alcance sintético de la metodología desarrollada para la obtención de **37a**, se ensayaron como sustratos las iminas previamente sintetizadas, en las mejores condiciones (Tabla 3.1, entrada 2). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.2.

Como puede observarse, las benciliminas que contenían como sustituyentes GAE, condujeron al correspondiente heterociclo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]tiacina (**37**) con muy buenos rendimientos (Tabla 3.2, entradas 2 y 4). Además, la posición relativa de los átomos de nitrógeno en la imina **32b**, presenta gran similitud con ligandos empleados eficientemente en reacciones catalizadas por Cu.^[51] Por ello, se ensayó la reacción de acoplamiento catalizado, en ausencia de ligando auxiliar 1,10-fenantrolina, y se obtuvo un rendimiento moderado del producto **37b** (Tabla 3.2, entrada 3). Por consiguiente, el mismo sustrato **32b**, actuaría coordinando al metal.

Un caso excepcional lo constituyó la imina **32d**, la cual posee un sustituyente aceptor de electrones voluminoso (grupo trifluorometilo) en posición *orto* respecto a la funcionalidad imina. A partir de la misma, se obtuvo el heterociclo **37d** con sólo un 23 % de rendimiento aislado (Tabla 3.2, entrada 5). Esto indicaría un gran efecto estérico de dicho grupo en la reacción de ciclización.

Asimismo, la reacción pudo ser llevada a cabo eficientemente sobre la imina **32e** proveniente de un aldehído alquílico. El empleo de dicha imina en la reacción, produjo el heterociclo buscado con muy buen rendimiento aislado (Tabla 3.2, entrada 6).

Estos ejemplos demostraron que es posible un proceso en tándem, acoplando la reacción de arilación C-S catalizada por Cu con una reacción de ciclización, para la obtención de derivados de dihidro-1,3-benzotiacinas.

Tabla 3.2 Reacción de acoplamiento catalizada por Cu de **32a-e** con **30**.

Entrada	Bencilimina (32)	Producto (37)	Porcentaje de producto ^a
1			72 (89)
2			78
3 ^b			46
4			86
5			23
6			79

Condiciones de reacción: **32** (0,5 mmol), **30** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno (4 mL), 100 °C, 48 h. ^a Rendimiento de producto aislado y determinado por CG con el método de estándar interno (entre paréntesis). ^b En ausencia de 1,10-fenantrolina.

Por otra parte, no fue posible evaluar iminas que posean como sustituyentes GDE, dado que las mismas no pudieron ser obtenidas y purificadas adecuadamente. Por ello, surgió la

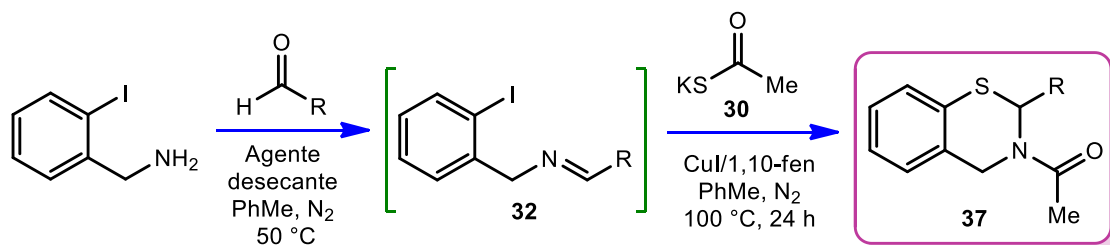
necesidad de desarrollar una metodología de tipo *one-pot*, que acoplara la reacción de formación de las iminas con la reacción de arilación catalizada por Cu.

3.3.2.2.c. Desarrollo de una Metodología *One-pot*

El desarrollo de una metodología de tipo *one-pot* para la obtención de los heterociclos **37** a partir de 2-iodobencilamina, conlleva la formación *in situ* de las iminas **32**, evitando la etapa de purificación de las mismas.

Para acoplar la reacción de obtención de las iminas con la reacción catalizada, es necesario tener en cuenta diversos factores. En primer lugar, ambas reacciones deben poder ocurrir en el mismo solvente. A su vez, la obtención de iminas se ve favorecida con el empleo de un agente que elimine el agua, generada durante la reacción de condensación. Por otra parte, sí la 2-iodobencilamina y **30** se colocan al mismo tiempo, ocurrirá la acetilación de la amina, evitando reacciones posteriores.

Por lo tanto, se propuso realizar la síntesis de la imina, a partir de la 2-iodobencilamina y el aldehído correspondiente, en tolueno y en presencia de un agente desecante. Luego de formada dicha imina, en una segunda etapa, adicionar los reactivos necesarios para la reacción de catálisis (Esquema 3.37).



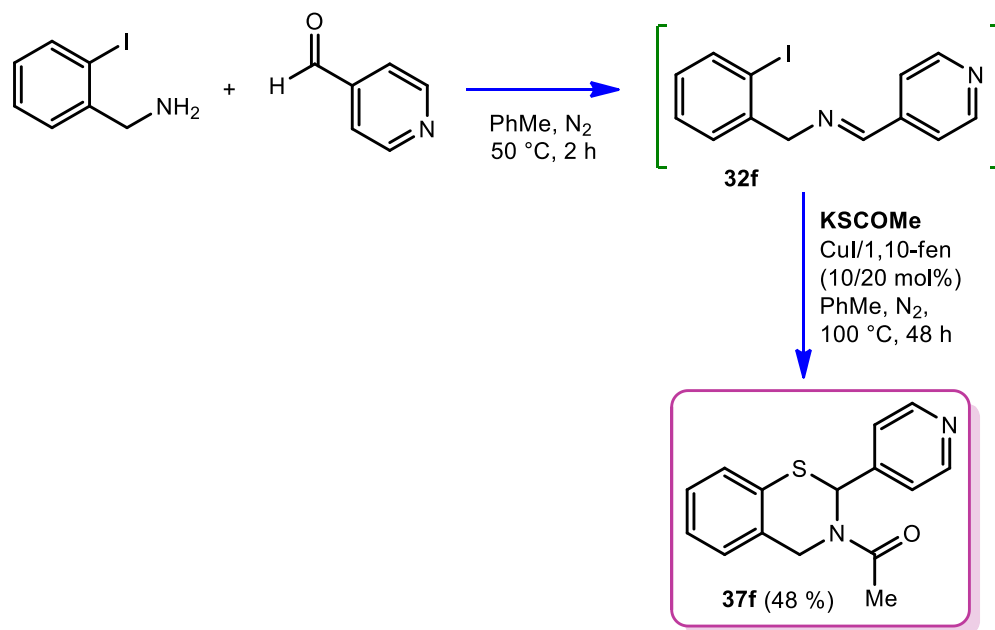
Esquema 3.37

Propuesta para la obtención *one-pot* de heterociclos **37** a partir de 2-iodobencilamina.

Para iniciar el estudio, se eligió el 4-piridincarboxaldehído y se evaluaron dos agentes desecantes, Na₂SO₄ anhidro y tamices moleculares de 4 Å (previamente activados). En ambos casos, luego de 2 h en tolueno a 50 °C se observó, por cromatografía en placa delgada, la completa formación de la imina. Por consiguiente, se agregó el anión tioacetato de potasio junto con los reactivos necesarios para la etapa de catálisis y se elevó la temperatura a 100 °C. Luego de 24 h de reacción, no se logró obtener el heterociclo **37**, observándose sólo la imina correspondiente.

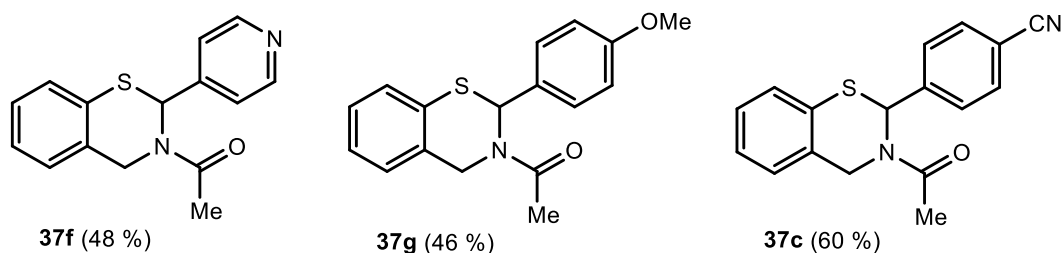
Dado que la etapa de arilación, catalizada por Cu, no estaba ocurriendo en presencia de los agentes desecantes, se decidió no incorporar los mismos. Cuando la síntesis de la imina fue

ensayada sin agentes desecantes, la reacción posterior fue posible y se obtuvo el heterociclo **37f** con un 48 % de producto puro, luego de 48 h (Esquema 3.38). Además, junto con el heterociclo, se observó la presencia de imina **32f** sin reaccionar.



Esquema 3.38 Obtención *one-pot* del heterociclo **37f** a partir de 2-iodobencilamina.

Luego, se evaluó la reactividad por el procedimiento descrito, de un aldehído aromático que posee un GDE como el 4-anisaldehído. Después de 48 h de reacción, se obtuvo el heterociclo **37g** en un 46 % de rendimiento aislado (Figura 3.4). Este ejemplo demostró la eficiente aplicación de la metodología desarrollada en iminas con sustituyentes dadores de electrones.



Condiciones de reacción: 2-iodobencilamina (0,5 mmol), aldehído (0,5 mmol), tolueno (4 mL), 50 °C. Luego, **30** (1,5 equiv., 0,75 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), tolueno, 100 °C, 48 h. Rendimiento de producto aislado.

Figura 3.4 Derivados de 1,3-benzotiazinas obtenidos de manera *one-pot* a partir de 2-iodobencilamina.

Con el objeto de comparar la metodología *one-pot* con la metodología en etapas, desarrollada inicialmente, se ensayó el 4-cianobenzaldehído que da lugar a la imina **32c**. La

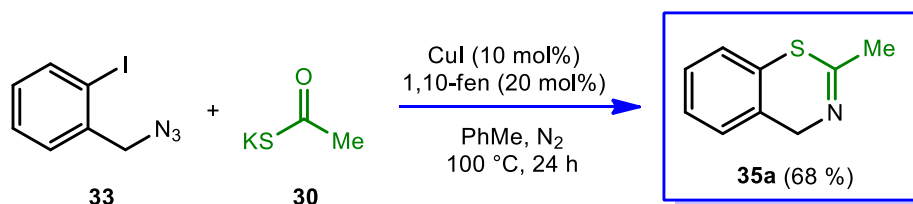
metodología *one-pot* produjo un 60 % de rendimiento aislado del heterociclo **37c**, a partir de 2-iodobencilamina. Si bien el porcentaje obtenido del heterociclo buscado es inferior por esta estrategia, implica una reacción más y se evita un paso de purificación intermedio. Por lo tanto, este rendimiento es comparable al obtenido por la metodología en etapas para la síntesis de **37c**, partiendo de la bencilamina y el 4-cianobenzaldehído (primera etapa: imina **32c** se obtuvo con un 62 % de rendimiento; segunda etapa: **37c** se obtuvo con un 86 % de rendimiento).

Por consiguiente, la estrategia *one-pot* resulta muy eficiente, ya que involucra un proceso en tándem, de tres reacciones consecutivas (condensación para formar una imina, acoplamiento $C_{Ar}-S$ catalizado por Cu y ciclización) conduciendo a novedosos heterociclos de tipo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]tiacina (**37**) sustituidos en posición 2, con buenos rendimientos aislados.

3.3.2.3. Reacciones de Arilación Intermolecular con Derivados de *o*-Iodobencilazida

Como una última aproximación a la obtención de heterociclos derivados de 1,3-benzotiacinas, se estudió la reacción de arilación intermolecular de tioacetato de potasio (**30**) con 1-(azidometil)-2-iodobenceno (**33**).

Cuando se colocó la azida **33** junto con **30**, en condiciones de catálisis por Cu, luego de 24 h la reacción dio lugar al heterociclo 2-metil-4*H*-benzo[*e*][1,3]tiacina (**35a**) con buen rendimiento aislado (Esquema 3.39). En este caso, se obtuvo un derivado de 4*H*-1,3-benzotiacina sustituido en posición 2. Dicho sustituyente proviene del nucleófilo de azufre empleado en la reacción de arilación.



Esquema 3.39 Obtención del heterociclo **35a** a partir de 1-(azidometil)-2-iodobenceno (**33**).

Luego, se evaluaron otros nucleófilos de azufre, disponibles comercialmente (Tabla 3.3). Cuando se ensayó ácido tiobenzoico (**38**) fue necesario el agregado de K₂CO₃ (1,5 equiv.) para formar el anión del mismo. A partir de la reacción con **38**, se logró obtener el derivado **35b**, el

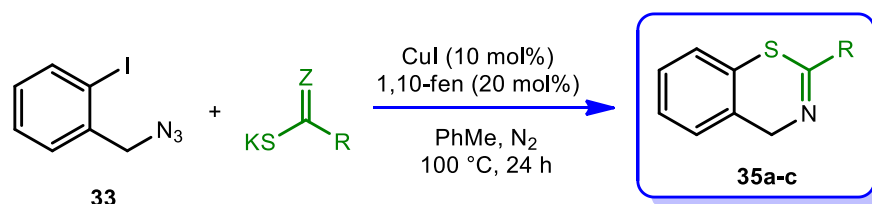
cual posee un sustituyente fenilo en posición 2. El rendimiento observado de dicho producto fue comparable al del producto **35a**, obtenido a partir del anión del ácido tioacético.

También se ensayó el anión etil-tioxantato de potasio (**39**) como nucleófilo. Este condujo al derivado **35c**, con un sustituyente *O*-etilo en posición 2. Sin embargo, el anión **39** mostró menor reactividad, respecto de los otros aniones en las condiciones ensayadas, ya que luego de 24 h se obtuvo sólo un 36 % de **35c**, quedando gran cantidad de la azida **33** sin reaccionar. Además, se evaluó extender el tiempo de reacción a 48 h, no observando cambios significativos en el porcentaje de conversión de **33**.

Esta observación experimental estaría de acuerdo con un trabajo reportado previamente, en el cual se llevó a cabo la arilación de **39** con iodoarenos. Para este sistema, la mayor reactividad de **39** fue observada con el uso de un solvente polar (DMF) y un ligando binaftilamina;^[52] condiciones muy diferentes a las ensayadas en el acoplamiento con **33**.

Tabla 3.3

Reacción de acoplamiento catalizada por Cu de **33** con diferentes nucleófilos de azufre.



Entrada	Nucleófilo de azufre	Producto (35)	Rendimiento de producto (%) ^a
1	<chem>KS-C(=O)-Me</chem> 30	<chem>C1=CC=C(C=C1)CN=C(S1)C</chem> 35a	68
2 ^b	<chem>HS-C(=O)-Ph / K2CO3</chem> 38	<chem>C1=CC=C(C=C1)CN=C(S1)C2=CC=CC=C2</chem> 35b	60
3	<chem>KS-C(=O)-OCC</chem> 39	<chem>C1=CC=C(C=C1)CN=C(S1)OCC</chem> 35c	36

Condiciones de reacción: **33** (0,25 mmol), nucleófilo de azufre (1,5 equiv., 0,375 mmol), CuI (10 mol%, 0,025 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,05 mmol), tolueno (2 mL), 100 °C, 24 h. ^a Rendimiento de producto aislado. ^b Se agregaron 1,5 equivalentes de K₂CO₃.

En base a los resultados antes expuestos, la estrategia tándem propuesta a partir de 1-(azidometil)-2-iodobenceno (**33**), resultó una alternativa eficiente para la obtención de

derivados de 4*H*-1,3-benzotiacinas. Por otra parte, a diferencia de la metodología anterior, que involucra iminas y produce los derivados reducidos (3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]tiacina) de los heterociclos buscados, la presente metodología da lugar a los derivados análogos oxidados.

3.4. CONCLUSIONES

Se planteó el desarrollo de un proceso de tipo *tándem* para la obtención de derivados del núcleo 1,3-benzotiacina, donde el paso clave involucra una reacción de arilación C-S catalizada por Cu(I).

En primera instancia, a partir de halogenuros de 2-iodobencilo se sintetizaron tres precursores con diferentes funcionalidades de nitrógeno, que luego fueron ensayados como sustratos en reacciones de arilación intermolecular del anión tioacetato catalizadas por Cu.

Cuando en la posición bencílica se ubicó una función amida, durante la reacción de arilación con tioacetato de potasio, se observó la acetilación del átomo de nitrógeno. Dicha reacción impidió una etapa de ciclización posterior, resultando una estrategia poco adecuada para acceder a los heterociclos buscados.

En cambio, cuando se colocó una función imina en posición bencílica, fue posible obtener heterociclos del tipo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]tiacina (**37**) mediante un proceso *tándem* en cascada. Este proceso es iniciado por la reacción de arilación intermolecular catalizada por Cu con KSCOMe originando un intermediario tioéster, que luego conduce a una reacción de ciclización, dando lugar al núcleo heterocíclico. A su vez, durante la reacción de ciclización ocurrió la protección del átomo de nitrógeno del heterociclo, evitando la oxidación posterior del mismo.

Una vez evaluada esta estrategia, se desarrolló una metodología de tipo *one-pot*, acoplando la reacción de formación *in situ* de los precursores iminas con el proceso de síntesis de heterociclos. De este modo, se consiguió una estrategia sencilla y eficiente que involucra un proceso *tándem* de tres reacciones consecutivas: condensación entre la amina bencílica y un aldehído, para formar el precursor imina; acoplamiento C_{Ar}-S catalizado por Cu con KSCOMe; y ciclización, para alcanzar heterociclos de tipo 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,3]tiacina.

Por otra parte, cuando el precursor empleado contenía una función azida, luego de la reacción de arilación catalizada con KSCOMe fue factible una reacción de cierre de anillo y se produjo el heterociclo 2-metil-4*H*-benzo[e][1,3]tiacina (**35a**). Luego, por medio de la reacción de acoplamiento catalizada con diferentes nucleófilos de azufre tales como tiobenzoato y etil-tioxantato, se alcanzaron distintos derivados de 4*H*-1,3-benzotiacinas.

En resumen, se consiguieron dos alternativas sintéticas para la obtención *one-pot* de heterociclos del tipo 3,4-dihidro-1,3-benzotiacinas y 1,3-benzotiacinas, mediante una metodología de reacciones *tándem*. Dicha estrategia permite obtener selectivamente los

diferentes heterociclos a partir de precursores adecuados, derivados de halogenuros de 2-iodobencilo.

3.5. REFERENCIAS

- [1] X.-F. Wu, M. Beller, *Economic Synthesis of Heterocycles: Zinc, Iron, Copper, Cobalt, Manganese and Nickel Catalysts*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2014**.
- [2] a) D. M. D'Souza, T. J. J. Muller, *Multi-Component Syntheses of Heterocycles by Transition-Metal Catalysis*, Chem. Soc. Rev. **2007**, 36, 1095-1108; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Heterocyclic Synthesis*, Chem. Rev. **2004**, 104, 2127-2198; c) D. Yang, H. Fu, in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, 1ra ed. (Eds.: G. Evano, N. Blanchard), John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [3] S. R. Chemler, P. H. Fuller, *Heterocycle Synthesis by Copper Facilitated Addition of Heteroatoms to Alkenes, Alkynes and Arenes*, Chem. Soc. Rev. **2007**, 36, 1153-1160.
- [4] Y. Liu, J.-P. Wan, *Tandem Reactions Initiated by Copper-Catalyzed Cross-Coupling: A New Strategy Towards Heterocycle Synthesis*, Org. Biomol. Chem. **2011**, 9, 6873-6894.
- [5] F. Wang, P. Zhao, C. Xi, *Copper-Catalyzed Domino Reaction of Heteroallenes Towards Benzo-Heterocycle Compounds*, Heterocycles **2012**, 84, 209-221.
- [6] U. A. Kshirsagar, N. P. Argade, *Copper-Catalyzed Intramolecular N-Arylation of Quinazolinones: Facile Convergent Approach to (-)-Circumdatins H and J*, Org. Lett. **2010**, 12, 3716-3719.
- [7] G. Evindar, R. A. Batey, *Parallel Synthesis of a Library of Benzoxazoles and Benzothiazoles Using Ligand-Accelerated Copper-Catalyzed Cyclizations of ortho-Halobenzanilides*, J. Org. Chem. **2006**, 71, 1802-1808.
- [8] G. Brasche, S. L. Buchwald, *C-H Functionalization/C-N Bond Formation: Copper-Catalyzed Synthesis of Benzimidazoles from Amidines*, Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 1932-1934.
- [9] S. Ueda, H. Nagasawa, *Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles by Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative C-O Coupling of Benzanilides*, Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 6411-6413.
- [10] F. Wang, S. Cai, Q. Liao, C. Xi, *A Protocol to 2-Aminobenzimidazoles via Copper-Catalyzed Cascade Addition and Cyclization of o-Haloanilines and Carbodiimides*, J. Org. Chem. **2011**, 76, 3174-3180.
- [11] X. Lv, Y. Liu, W. Qian, W. Bao, *Copper(I)-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2-Iminobenzo-1,3-oxathioles from ortho-Iodophenols and Isothiocyanates*, Adv. Synth. Catal. **2008**, 350, 2507-2512.
- [12] F. Wang, P. Zhao, C. Xi, *Copper-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2-Thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones from ortho-Bromobenzamides and Isothiocyanates*, Tetrahedron Lett. **2011**, 52, 231-235.
- [13] S. Murru, H. Ghosh, S. K. Sahoo, B. K. Patel, *Intra- and Intermolecular C-S Bond Formation Using a Single Catalytic System: First Direct Access to Arylthiobenzothiazoles*, Org. Lett. **2009**, 11, 4254-4257.
- [14] Q. Yuan, D. Ma, *A One-Pot Coupling/Hydrolysis/Condensation Process to Pyrrolo[1,2-a]quinoxaline*, J. Org. Chem. **2008**, 73, 5159-5162.
- [15] H. Yu, M. Zhang, Y. Li, *Copper-Catalyzed Synthesis of Benzo[b]thiophenes and Benzothiazoles Using Thiocarboxylic Acids as a Coupling Partner*, J. Org. Chem. **2013**, 78, 8898-8903.
- [16] F. Wang, H. Liu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *An Efficient One-Pot Copper-Catalyzed Approach to Isoquinolin-1(2H)-one Derivatives*, Org. Lett. **2009**, 11, 2469-2472.
- [17] M. Jiang, J. Li, F. Wang, Y. Zhao, F. Zhao, X. Dong, W. Zhao, *A Facile Copper-Catalyzed One-Pot Domino Synthesis of 5,12-Dihydroindolo[2,1-b]quinazolines*, Org. Lett. **2012**, 14, 1420-1423.

- [18] a) J. Lu, H. Fu, *Copper-Catalyzed Cascade Synthesis of Alkyl 6-Aminobenzimidazo[2,1-a]isoquinoline-5-carboxylates*, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4600-4605; b) R. Adepu, A. Rajitha, D. Ahuja, A. K. Sharma, B. Ramudu, R. Kapavarapu, K. V. Parsa, M. Pal, *A Direct Access to Bioactive Fused N-Heterocyclic Acetic Acid Derivatives*, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2514-2518.
- [19] N. Park, Y. Heo, M. R. Kumar, Y. Kim, K. H. Song, S. Lee, *Synthesis of Benzothiazoles through Copper-Catalyzed One-Pot Three-Component Reactions with Use of Sodium Hydrosulfide as a Sulfur Surrogate*, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1984-1993.
- [20] B. Liu, Y. Zhang, G. Huang, X. Zhang, P. Niu, J. Wu, W. Yu, J. Chang, *A Concise Approach to Polysubstituted Oxazoles from N-Acyl-2-bromo Enamides via a Copper(I)/Amino Acid-Catalyzed Intramolecular C-O Bond Formation*, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3912-3923.
- [21] Q. Liao, L. Zhang, F. Wang, S. Li, C. Xi, *Copper-Catalyzed Double N-Vinylation of Aromatic Amines: An Efficient Synthesis of Various Substituted N-Arylpyrroles*, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5426-5431.
- [22] W. You, X. Yan, Q. Liao, C. Xi, *Cu-Catalyzed Double S-Alkenylation of Potassium Sulfide: A Highly Efficient Method for the Synthesis of Various Thiophenes*, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3930-3933.
- [23] Q. Liao, L. Zhang, S. Li, C. Xi, *Domino N-H/C-H Bond Activation: Copper-Catalyzed Synthesis of Nitrogen-Bridgehead Heterocycles Using Azoles and 1,4-Dihalo-1,3-dienes*, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 228-231.
- [24] R. Martín, M. Rodríguez Rivero, S. L. Buchwald, *Domino Cu-Catalyzed C-N Coupling/Hydroamidation: A Highly Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7079-7082.
- [25] X. Gong, H. Yang, H. Liu, Y. Jiang, Y. Zhao, H. Fu, *Simple and Efficient Copper-Catalyzed Approach to 2,4-Disubstituted Imidazolones*, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3128-3131.
- [26] Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, *Copper-Catalyzed 1,2-Double Amination of 1-Halo-1-alkynes. Concise Synthesis of Protected Tetrahydropyrazines and Related Heterocyclic Compounds*, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1820-1821.
- [27] N. Rodriguez, L. J. Goossen, *Decarboxylative coupling reactions: a modern strategy for C-C-bond formation*, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030-5048.
- [28] T. Ponpandian, S. Muthusubramanian, *Copper Catalysed Domino Decarboxylative Cross Coupling-Cyclisation Reactions: Synthesis of 2-Arylindoles*, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4248-4252.
- [29] F. Schiaffella, A. Macchiarulo, L. Milanese, A. Vecchiarelli, G. Costantino, D. Pietrella, R. Fringuelli, *Design, Synthesis, and Microbiological Evaluation of New Candida albicans CYP51 Inhibitors*, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7658-7666.
- [30] H. Tawada, Y. Sugiyama, H. Ikeda, Y. Yamamoto, K. Meguro, *Studies on Antidiabetic Agents. IX. : A New Aldose Reductase Inhibitor, AD-5467, and Related 1, 4-Benzoxazine and 1, 4-Benzothiazine Derivatives : Synthesis and Biological Activity*, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1238-1245.
- [31] Y. Matsumoto, R. Tsuzuki, A. Matsuhisa, T. Yoden, Y. Yamagiwa, I. Yanagisawa, T. Shibamura, H. Nohira, *Novel Potassium Channel Openers. Part 4: Transformation of the 1,4-Benzoxazine Skeleton into 1,4-Benzothiazine, 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline, 1,2,3,4-Tetrahydroquinoxaline, Indoline, and 1,5-Benzoxazepine*, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 393-404.
- [32] S. A. Coughlin, D. W. Danz, R. G. Robinson, K. M. Klingbeil, M. P. Wentland, T. H. Corbett, W. R. Waud, L. A. Zwellig, E. Altschuler, E. Bales, J. B. Rake, *Mechanism of Action and Antitumor Activity of (S)-10-(2,6-Dimethyl-4-pyridinyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyridol [1,2,3-de]-[1,4]benzothiazine-6-carboxylic Acid (WIN 58161)*, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *50*, 111-122.

- [33] K. Okuyama, S. Kiuchi, M. Okamoto, H. Narita, Y. Kudo, *T-477, a Novel Ca²⁺- and Na⁺ Channel Blocker, Prevents Veratridine-Induced Neuronal Injury*, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *398*, 209-216.
- [34] J. Matysiak, *Synthesis, Antiproliferative and Antifungal Activities of Some 2-(2,4-Dihydroxyphenyl)-4H-3,1-benzothiazines*, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2613-2619.
- [35] M. R. Birck, T. P. Holler, R. W. Woodard, *Identification of a Slow Tight-Binding Inhibitor of 3-Deoxy-d-manno-octulosonic Acid 8-Phosphate Synthase*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9334-9335.
- [36] F. Benedini, G. Bertolini, F. Ferrario, R. Guindani, A. Sala, *New Organic Nitrates. I. Synthesis of 1,3-Benzoxazine-2,4-dione, 1,3-Benzoxazine-2-thion-4-one, 1,3-Benzothiazine-2,4-dione and Quinazoline-2,4-dione Derivatives*, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1589-1592.
- [37] L. Fodor, G. Bernáth, J. Sinkkonen, K. Pihlaja, *Synthesis and Structural Characterisation of 4H-1,3-Benzothiazine Derivatives*, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 927-931.
- [38] a) A. Senthilvelan, V. T. Ramakrishnan, *A New Base-Mediated Photocyclization to 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3-(4H)-benzothiazines via 1,2,4-Triazole-3-thiones*, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5119-5121; b) A. Senthilvelan, D. Thirumalai, V. T. Ramakrishnan, *Photochemical Synthesis of Triazolo[3,4-b]-1,3(4H)-benzothiazines: A Detailed Mechanistic Study on Photocyclization/Photodesulfurisation of Triazole-3-thiones*, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 851-860.
- [39] a) D. Gröschl, H.-P. Niedermann, H. Meier, *Cycloadditionen von 2H-Benzo[b]thiet und Verbindungen mit kumulierten Doppelbindungen*, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 955-958; b) M. Schmidt, H. Meier, S. A. Saleh, *Cycloaddition of Benzothiete and Electron-Deficient Nitriles*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 573-575.
- [40] N. Hucher, A. Daich, P. Netchitailo, B. Decroix, *Newly Intramolecular α -Amidoalkylation Cyclisation: Use of the N-Acyliminium Ion with a Sulfur Atom as a Nucleophile*, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3363-3366.
- [41] A. R. Katritzky, Y.-J. Xu, R. Jain, *A Novel Dilithiation Approach to 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzothiazines, 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzoxazines, and 2,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzothiazepines*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234-8236.
- [42] A. Herrera, R. Martínez-Alvarez, P. Ramiro, A. Sánchez, R. Torres, *Stereoselective One-Pot Synthesis of Substituted (4Z)-2-Alkyl-4-benzylidene-4H-1,3-benzothiazines*, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4545-4547.
- [43] T. Mizuhara, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Efficient Synthesis of Pyrimido[1,2-c][1,3]benzothiazin-6-imines and Related Tricyclic Heterocycles by S_NAr-Type C-S, C-N, or C-O Bond Formation with Heterocumulenes*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 265-268.
- [44] D. Orain, A.-C. Blumstein, E. Tasdelen, S. Haessig, *A Novel Intramolecular Palladium-Mediated Cyclization for the Synthesis of Substituted 2-(Aryl- or Benzylamino)-4H-1,3-Benzothiazines*, *Synlett* **2008**, 2433-2436.
- [45] F. Lach, *One-Pot Thiourea Formation-Palladium-Catalyzed Cyclization Sequence to 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzothiazine-2-imines from 2-Halo N-Methylbenzylamine – Scope and Limitations*, *Synlett* **2012**, *23*, 2639-2642.
- [46] a) D. Chen, Z. J. Wang, W. Bao, *Copper-Catalyzed Cascade Syntheses of 2H-Benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-ones and Quinoxalin-2(1H)-ones through Capturing S and N Atom Respectively from AcSH and TsNH₂*, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5768-5771; b) F. Melkonyan, A. Topolyan, A. Karchava, M. Yurovskaya, *A General Synthesis of N-Substituted 1,4-Benzoxazine- and 1,4-Benzothiazine-2-carboxylates via Copper-Catalyzed Intramolecular Amination of Arylbromides*, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6826-6832; c) W.-S. Huang, R. Xu, R. Dodd, W. C. Shakespeare, *Facile Synthesis of 1,4-Benzothiazin-3-ones from Cu-Catalyzed Coupling of 2-Iodoanilines and 2-Mercaptoacetate*, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5214-5216.

- [47] W. R. Bowman, H. Heaney, P. H. G. Smith, *Copper(I) Catalysed Aromatic Nucleophilic Substitution: A Mechanistic and Synthetic Comparison with the $S_{RN}1$ Reaction*, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5821-5824.
- [48] D. Chen, J. Wu, J. Yang, L. Huang, Y. Xiang, W. Bao, *Cascade Syntheses of Aza[2,1-b][1,3]-benzothiazinone Heteropolycyclic Compounds from Cyclic Thiourea Catalyzed by Cu(I)*, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7104-7107.
- [49] I. Kato, M. Higashimoto, O. Tamura, H. Ishibashi, *Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7983-7989.
- [50] W. Van Brabant, M. Vanwalleghem, M. D'Hoogh, N. De Kimpe, *Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetid-2-ones as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams*, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7083-7086.
- [51] a) A. Ouali, J.-F. Spindler, H.-J. Cristau, M. Taillefer, *Mild Conditions for Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Phenols and Aryl Iodides and Bromides*, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 499-505; b) H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Highly Efficient and Mild Copper-Catalyzed N- and C-Arylations with Aryl Bromides and Iodides*, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607-5622; c) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Nitrogen Ligands in Copper-Catalyzed Arylation of Phenols: Structure/Activity Relationships and Applications*, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1906-1916.
- [52] D. J. C. Prasad, G. Sekar, *Cu-Catalyzed One-Pot Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Thioethers by Coupling of Aryl Halides Using a Thiol Precursor*, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1008-1011.

Capítulo 4:
Estudio del Mecanismo de
las Reacciones de Arilación
C-S Catalizadas por Cu



4.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha tenido un gran impulso el desarrollo de reacciones de acoplamiento catalizadas por Cu para generar enlaces C-C y C-heteroátomo, como una alternativa a los costosos protocolos que involucran otros metales, tales como Pd. Sin embargo, a diferencia de las reacciones catalizadas por Pd cuyos mecanismos han sido ampliamente estudiados y, en algunos casos, es bien conocido, en las reacciones catalizadas por Cu, aún no está bien establecido.

Aunque se han propuesto muchas vías mecanísticas para los acoplamientos catalizados por Cu, los datos experimentales y computacionales no convergen en un único mecanismo. Varios aspectos clave son aún objeto de estudio, tales como la identidad y estado de oxidación del catalizador de Cu activo o el modo de activación del halogenuro de arilo.

4.1.1. ESTADO DE OXIDACIÓN DEL CATALIZADOR DE Cu ACTIVO

Si bien los estados de oxidación +1 y +2 son los más comunes, el Cu puede encontrarse en una gama de estados de oxidación, tales como Cu(0), Cu(I), Cu(II), Cu(III) y Cu(IV). Además, sus iones pueden formar complejos produciendo una variedad de compuestos de coordinación.^[1]

Por otra parte, el Cu(I) es inestable en solución acuosa, de acuerdo con los potenciales de oxidación informados ($\text{Cu}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{Cu}$, $E^0 = 0,52 \text{ V}$; $\text{Cu}^{2+} + \text{e}^- \rightarrow \text{Cu}^+$, $E^0 = 0,162 \text{ V}$), conduciendo a un equilibrio de desproporción: $2\text{Cu(I)} \rightleftharpoons \text{Cu(0)} + \text{Cu(II)}$. Sin embargo, las estabilidades relativas de Cu (I) y Cu (II) en solución dependen fuertemente de la naturaleza de sus aniones, de los ligandos y del solvente en el cual se encuentren.^[1] Estos aspectos dificultan establecer claramente un estado de oxidación único implicado en las reacciones de acoplamiento de tipo Ullmann-Goldberg.

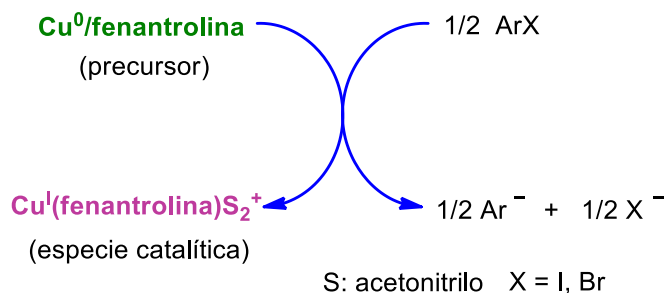
Precusores de Cu, en tres estados de oxidación diferentes (0, I y II) se han empleado de manera eficiente en reacciones de arilación tipo Ullmann-Goldberg. Esto sugirió que, durante la reacción, una especie común podía ser formada desde las distintas fuentes de Cu.^[2] Dado que las sales de Cu(I) presentaban las reactividades más elevadas, se propuso que estas especies serían las involucradas al inicio del ciclo catalítico. Así, los precursores de Cu(0) y Cu(II) generarían *in situ* especies activas de Cu(I) por procesos de oxidación o reducción química, respectivamente.^[3]

En 1964, Weingarten estudió la formación de difenil éter, a partir de bromobenceno y fenóxido de potasio, con sales de Cu(II).^[4] Mediante la espectroscopia de resonancia

paramagnética de electrón (EPR), demostró la reducción de CuBr_2 a CuBr en presencia de los aniones fenóxido.

Posteriormente, en el año 1987, Paine investigó la formación de triarilaminas por medio de una reacción de acoplamiento $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$ catalizada por Cu en tres estados de oxidación.^[5] Propuso que las especies de Cu(II) podían generar Cu(I) por reducción con el nucleófilo empleado (Ph_2NH). Esto fue avalado por la observación de la oxidación del nucleófilo a tetrafenilhidrazina. Por otra parte, por medio de microscopía electrónica de barrido (SEM) y difracción de rayos-X de polvo, mostró que las partículas de Cu(0) utilizadas poseían una capa de Cu_2O en la superficie. Por lo tanto, propuso que por coordinación con las aminas presentes en la reacción, el Cu_2O podía ser solubilizado produciendo las especies activas de Cu(I) .

En investigaciones más recientes, se demostró que un complejo electrogenerado de $\text{Cu(0)}/1,10\text{-fenantrolina}$ puede ser oxidado *in situ* por reacción con halogenuros de arilo (empleados como electrófilos en las reacciones de arilación) para formar un complejo de $\text{Cu(I)}/1,10\text{-fenantrolina}$ y el anión arilo correspondiente (Esquema 4.1).^[6]



Esquema 4.1

Generación de complejo catalizador activo de Cu(I) a partir de un precursor de Cu(0) .

Poco tiempo después, también se pudo monitorear la reducción de precursores de Cu(II) coordinados a $1,10\text{-fenantrolina}$ por acción de alcoholes o aminas en presencia de una base, para generar las especies de Cu(I) catalíticamente activas.^[7] Para seguir la conversión de Cu(II) a Cu(I) se utilizó espectrofotometría de absorción UV-Visible, y se trabajó en condiciones experimentales similares a las empleadas en las reacciones de acoplamiento tipo Ullmann.

4.1.2. IDENTIDAD DEL COMPLEJO CATALÍTICAMENTE ACTIVO DE Cu(I)

Diversos estudios mecanísticos están de acuerdo en que el primer paso del ciclo catalítico sería la coordinación del nucleófilo al centro metálico, el cual se encuentra acomplejado y estabilizado por el ligando utilizado.^[3] De esta manera, se propone la formación

de complejos de tipo Ligando-Cu^I-Nucleófilo (L-Cu^I-Nu) como especies activas participantes de la reacción.

Una aproximación para llevar a cabo el estudio de la identidad de los posibles complejos formados, consiste en la síntesis y evaluación de complejos de Cu(I) de tipo L-Cu^I-Nu, estables y bien definidos. Por ejemplo, en el estudio de la arilación de anilina con iodotolueno empleando 1,10-fenantrolina como ligando auxiliar, se sintetizaron diferentes complejos de Cu(I) que contenían solo el ligando, sólo el nucleófilo o la combinación de ambos.^[8] Se encontró que solo eran reactivos aquellos que poseen tanto el ligando como el nucleófilo coordinados al metal.

Asimismo, mediante estudios de RMN y experimentos de conductividad, se determinó que estos complejos existen en solución como dos especies en equilibrio: una especie dimérica iónica ($[L_2-Cu^I][Cu^I-Nu_2]$) y una especie neutra (L-Cu^I-Nu).^[9] El equilibrio entre ambas especies estaría fuertemente influenciado por el solvente utilizado (Esquema 4.2). A pesar de ello, la especie neutra tri-coordinada sería el intermediario activo en las reacciones de acoplamiento con halogenuros de arilo.



Esquema 4.2 Influencia del solvente en complejos de Ligando-Cu(I)-Nucleófilo.

Por otra parte, también se abordó esta temática mediante estudios computacionales. Así, por métodos de teoría de funcional de densidad (DFT) se calculó la concentración de diferentes complejos de Cu(I) en solución (tolueno como solvente), para la reacción de arilación con bromobenceno de acetamida catalizada por Cu; y se demostró que el complejo L-Cu^I-amidato (L-Cu^I-NHAc) sería el mayoritario en la mezcla de reacción.^[10]

4.1.3. PROPUESTAS MECANÍSTICAS PARA LA ACTIVACIÓN DEL HALOGENURO DE ARILO

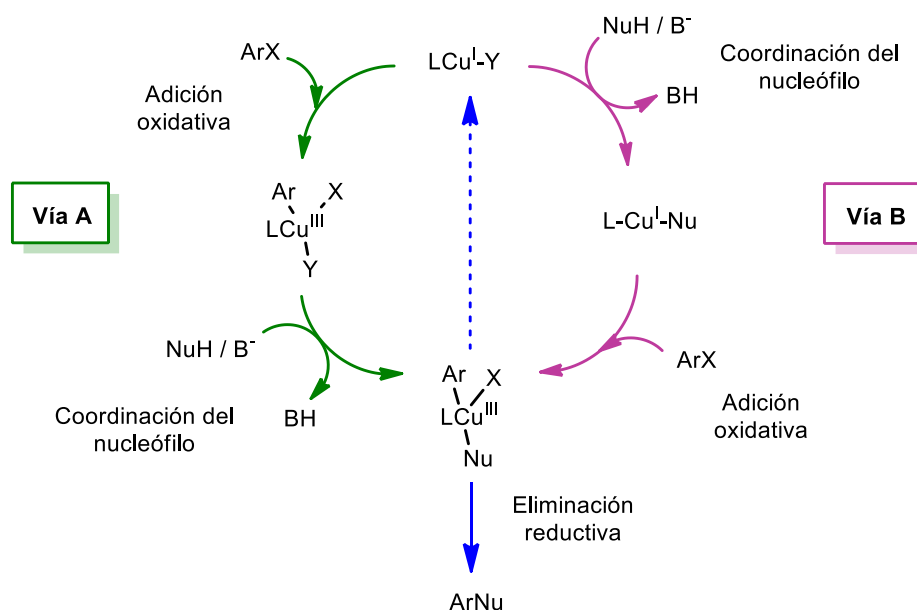
La reactividad de los halogenuros de arilo, en reacciones de acoplamiento (I > Br > Cl) es opuesta a la observada en reacciones de S_NAr clásicas. Esto da cuenta de que el metal se encuentra involucrado en la activación del halogenuro de arilo.

Si bien numerosos estudios proponen la formación inicial de un complejo $L-Cu^I-Nu$, no existe consenso acerca del mecanismo que tiene lugar para la activación del halogenuro de arilo. Las principales propuestas mecanísticas para dicho paso son:^[1]

- ✓ Adición oxidativa del complejo intermediario de $Cu(I)$ al ArX ;
- ✓ Pasos de transferencia electrónica (TE) o transferencia de átomo de halógeno (HAT);
- ✓ Metátesis de enlace σ ;
- ✓ Formación de un complejo π del intermediario de $Cu(I)$ con ArX .

4.1.3.1. Adición Oxidativa del Intermediario de $Cu(I)$ a ArX

Dentro de los mecanismos propuestos, el de adición oxidativa es uno de los más aceptados. Dicho mecanismo involucra como paso clave, la adición oxidativa al electrófilo (ArX) por parte de la especie catalíticamente activa de $Cu(I)$, con la subsecuente formación de una especie intermediaria de $Cu(III)$. Finalmente, tiene lugar una etapa de eliminación reductiva, en la cual se forma el producto de sustitución ($ArNu$) y se regenera la especie de $Cu(I)$, que puede ingresar nuevamente al ciclo catalítico (Esquema 4.3).^[3]



Esquema 4.3 Activación del halogenuro de arilo por adición oxidativa del intermediario de $Cu(I)$.

Se ha propuesto que, la etapa de adición oxidativa puede ocurrir tanto antes (Esquema 4.3, Vía A), como después (Esquema 4.3, Vía B) del paso de coordinación del nucleófilo al

centro metálico. Sin embargo, los estudios existentes sobre complejos L-Cu^I-Nu, sostienen a la vía B como la más probable.^[3]

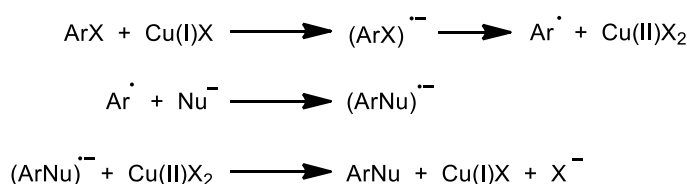
A pesar de ser uno de los mecanismos más propuestos, hasta el momento no se ha podido detectar un complejo intermediario de Cu(III) en las condiciones de reacción catalizada. Como una alternativa, se han logrado sintetizar y caracterizar complejos macrocíclicos de Cu(III), donde el metal se encuentra pentacoordinado. Estos complejos, basados en ligandos triazamacrocíclicos, permitieron la estabilización del Cu en un estado de oxidación elevado.^[11]

Los complejos de Cu(III) sintetizados fueron utilizados en reacciones de intercambio de halógeno,^[12] así como también en reacciones de sustitución con nucleófilos de nitrógeno^[13] y oxígeno.^[14] Su utilización permitió observar, de manera directa, un paso de eliminación reductiva,^[15] avalando esta propuesta mecanística.

Por otra parte, el mecanismo de adición oxidativa ha sido propuesto a partir de estudios computacionales con métodos de DFT sobre diversos sistemas. Por ejemplo, para la reacción de arilación a partir de complejos L-Cu^I-amidato (L: ligando tipo diamina) con bromobenceno, mediante DFT se propuso una vía de adición oxidativa/eliminación reductiva y la formación de un complejo de Cu(III) con el metal pentacoordinado.^[10] La etapa de adición oxidativa resultó ser el paso determinante de la velocidad.

4.1.3.2. Pasos de Transferencia Electrónica (TE) o Transferencia de Átomo de Halógeno (HAT)

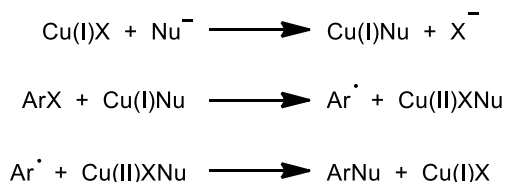
Se ha propuesto que especies de Cu(I) serían capaces de participar en procesos de TE, donando un electrón al electrófilo (ArX). De este modo, se produciría el correspondiente radical anión (ArX)^{•-} y especies de Cu(II). Luego, el radical anión fragmentaría, dando lugar al radical arilo que acoplaría con el nucleófilo. Mediante una nueva transferencia electrónica a la especie de Cu(II), se formaría el producto de sustitución y se regeneraría la especie de Cu(I); a través de un mecanismo tipo S_{RN}1 (Esquema 4.4).^[2]



Esquema 4.4 Activación del halogenuro de arilo por un mecanismo de TE tipo S_{RN}1.

Esta propuesta involucra una transferencia electrónica de esfera externa, donde el iniciador (Cu(I)) no se encuentra coordinado al halogenuro de arilo y sólo es transferido un

electrón. Asimismo, se ha sugerido un mecanismo donde el radical arilo se formaría por transferencia de un átomo de halógeno neutro del halogenuro de arilo a la especie de Cu(I). Así, el proceso de TE ocurriría simultáneamente con la ruptura del enlace C-X, conduciendo a la formación directa de radicales arilo (Esquema 4.5). Este mecanismo es llamado de transferencia de átomo de halógeno o de transferencia electrónica de esfera interna.^[2]

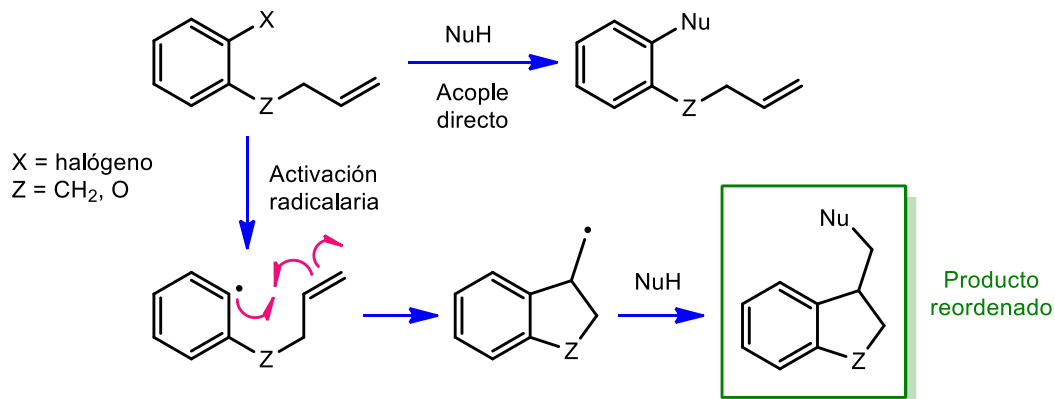


Esquema 4.5 Activación del halogenuro de arilo por un mecanismo de HAT.

Hasta el momento, no se ha obtenido evidencia experimental sólida que demuestre que en las reacciones de arilación catalizadas por Cu, participen radicales arilo como intermediarios. Sin embargo, la formación de radicales arilo ha sido propuesta en sistemas en los que se han observado productos de reducción del sustrato (sustrato deshalogenado).^[16]

También, se ha sugerido este tipo de mecanismo a partir de la evidencia obtenida luego de la utilización de atrapadores de radicales. Por ejemplo, en la reacción de arilación de aminas con bromoarenos, empleando un complejo de aminoarenotiolato-Cu(I), se observó una disminución en la velocidad de la reacción cuando se agregaron atrapadores de radicales.^[1]

Por otra parte, estos mecanismos han sido descartados con el uso de moléculas prueba llamadas “*radical clock*”, denominación que proviene de su empleo en las determinaciones de velocidades de reacciones radicalarias. Estos experimentos constan del empleo de un sustrato (ArX) que, de formarse radicales durante la reacción, puede sufrir un reordenamiento (por ejemplo, por una reacción rápida de cierre 5-*exo*-trig) previo a la reacción de sustitución con el nucleófilo (Esquema 4.6). El empleo de esta prueba ha dado resultados negativos para la mayoría de los sistemas.^[8, 9b, 17] En un informe reciente, se pudo detectar una pequeña cantidad de producto reordenado, demostrando la participación de una vía radicalaria;^[18] en reacciones con fluoruro como especie nucleofílica.

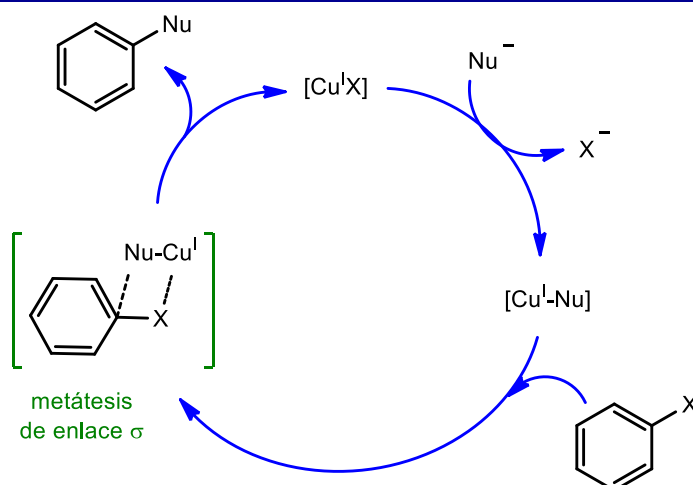


Esquema 4.6 Experimentos de "radical clock".

4.1.3.3. Metátesis de Enlace σ

La propuesta mecanística de metátesis de enlace σ , propone la activación del halogenuro de arilo mediante la formación de un intermediario de cuatro centros entre el electrófilo y el catalizador de Cu(I). El metal no cambia su estado de oxidación durante la reacción, sino que forma un complejo sigma con el par de electrones libre del halógeno, lo cual induce la polarización del enlace C-X y facilita el ataque nucleofílico.^[3]

En primer lugar, ocurre la coordinación del nucleófilo al centro metálico, para formar una especie Cu^I-Nu que actúa como especie catalítica en la reacción. Esta especie se coordina al halogenuro de arilo, formando un intermediario de cuatro centros, en el cual la coordinación es orientada por las cargas parciales positiva sobre el Cu y negativa sobre el halógeno. De este modo, ocurre la polarización del enlace C-X, creando una carga positiva parcial sobre el carbono *ipso* y asistiendo la sustitución por parte del nucleófilo (Esquema 4.7).



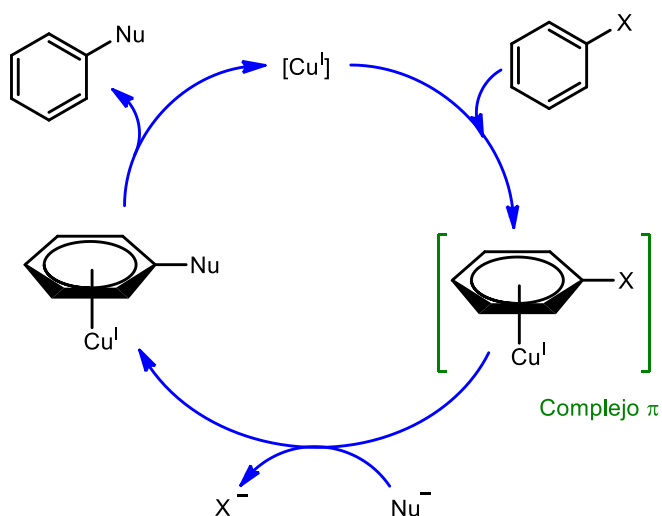
Esquema 4.7 Activación del halogenuro de arilo por un mecanismo de metátesis σ .

La activación por metátesis fue propuesta en el año 1964, por Bacon y Hill, para la reacción de sustitución de halogenuros de arilo con sales cuprosas de diferentes nucleófilos.^[19] También, fue sugerido este mecanismo para la sustitución con el ión de la ftalimida en 1973.^[20] No obstante, en investigaciones más recientes, la posible participación de un intermediario de cuatro miembros se encuentra desestimada.

4.1.3.4. Formación de un Complejo π del Intermediario de Cu(I) con ArX

La activación por formación de un complejo π , plantea una interacción de las especies de Cu(I) con los electrones π del anillo aromático del electrófilo, promoviendo la polarización del enlace C-X. El complejo π resultante, facilita la sustitución del halógeno por el nucleófilo en el anillo aromático, mientras el Cu no cambia su estado de oxidación (Esquema 4.8).^[1]

Aunque existen pocas evidencias que respalden este mecanismo, fue propuesto por Weingarten, en 1964, basado en las reactividades relativas observadas para diferentes halogenuros de arilo.^[4, 21] Las velocidades de reacción relativas encontradas en experimentos de competencia eran similares a las observadas en la S_NAr clásica. Sin embargo, no existen investigaciones más recientes que propongan esta vía mecanística.



Esquema 4.8 Activación del halogenuro de arilo por formación de un complejo π .

4.1.4. VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA

La voltamperometría cíclica (VC) es una técnica ampliamente utilizada para obtener información de reacciones electroquímicas que ocurren en la interface electrodo/solución. La importancia de la VC radica en su capacidad de proporcionar información sobre la termodinámica de procesos redox, así como la cinética de reacciones de TE de manera simple y

eficaz. Esta metodología también permite la localización rápida de los potenciales redox de la especie electroactiva y una evaluación del efecto del medio en el proceso redox.^[22]

La técnica consiste en perturbar el sistema, variando el potencial de un electrodo estacionario pequeño, colocado en una disolución no agitada. El potencial varía desde un valor inicial hasta un valor final, a una velocidad de barrido constante; y luego retorna al potencial inicial, a la misma velocidad de barrido. De esta manera, la perturbación en el potencial posee una forma triangular (Figura 4.1, A).^[22]

La medida experimental consiste en registrar la corriente que circula por el sistema, en función del potencial aplicado. Este perfil de corriente vs. potencial se denomina voltamperograma cíclico (Figura 4.1, B).^[23] El programa de potencial puede ser aplicado en forma repetitiva y, mediante el registro de una serie de voltamperogramas cíclicos, es posible seguir la evolución del sistema.

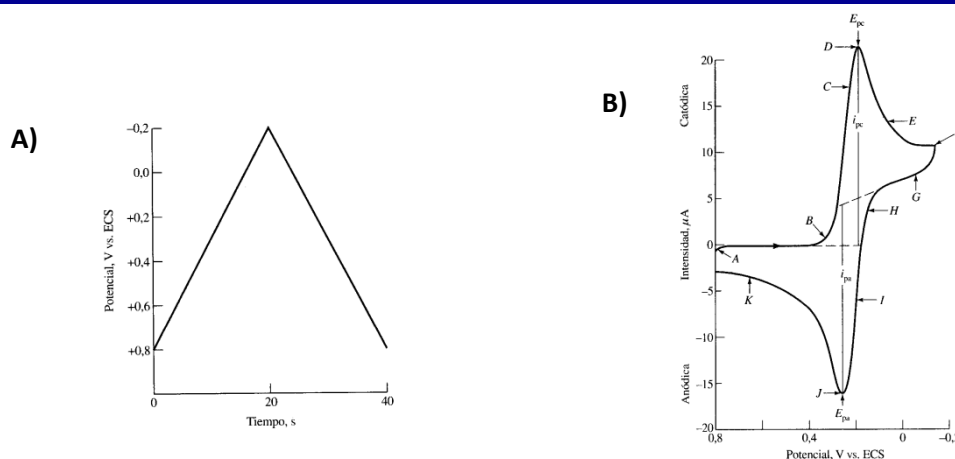


Figura 4.1 A) Programa de potencial en la técnica de VC. B) Voltamperograma cíclico.

Asimismo, utilizando como variables la velocidad de barrido y los potenciales inicial y final es posible identificar procesos de oxidación/reducción y de adsorción/desorción; y determinar si estos son reversibles o irreversibles y si ocurren en una o varias etapas.

4.2. OBJETIVOS

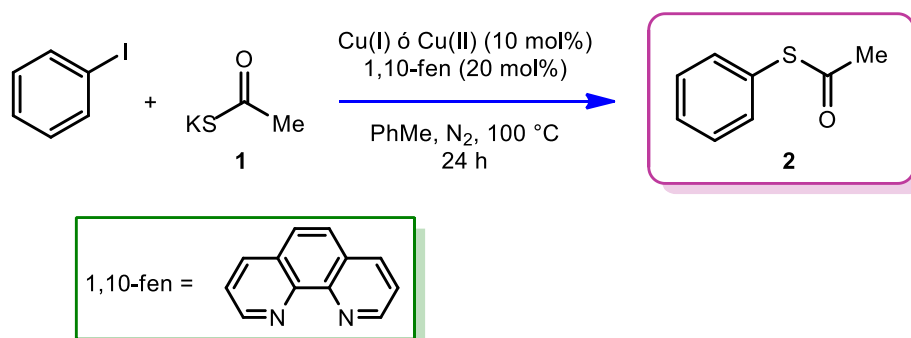
A pesar de los numerosos estudios mecanísticos sobre las reacciones de arilación catalizadas por Cu, aún no existe certeza de la existencia de un único mecanismo operante.^[3] Por el contrario, se cree que el mecanismo involucrado podría depender de la naturaleza del ArX (electrófilo), del ligando y del nucleófilo.

Por otra parte, la mayoría de los estudios realizados sobre el mecanismo se han desarrollado sobre nucleófilos de oxígeno y nitrógeno, mientras que hay escasa información sobre especies nucleofílicas de azufre. Por consiguiente, se planteó estudiar el rol del Cu y los intermediarios involucrados en el mecanismo de las reacciones de arilación con nucleófilos de azufre.

Para ello, se eligió como reacción modelo el acoplamiento de iodobenceno con el anión tioacetato de potasio catalizado por especies de Cu(I) o Cu(II), en presencia de 1,10-fenantrolina como ligando (Esquema 4.9). Los alcances y limitaciones de esta reacción fueron discutidos en el Capítulo 2 de este trabajo de Tesis.

Para desarrollar el objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- ✓ En primer lugar, estudiar la formación de especies catalíticas activas de Cu, al inicio del ciclo catalítico. De esta manera, se buscó evaluar el estado de oxidación del metal y la identidad de los complejos formados. Como herramientas de estudio, se utilizaron métodos electroquímicos, como VC, y espectroscópicos, como espectrofotometría de absorción UV-Visible.



Esquema 4.9 Reacción de arilación catalizada por Cu de **1** con iodobenceno.

- ✓ A su vez, se planteó llevar a cabo la síntesis y caracterización de un complejo de tipo L-Cu(I)-Nu (1,10-fen-Cu(I)-SCOMe), como posible participante del ciclo catalítico.

- ✓ Por último, se propuso realizar un estudio teórico computacional de las posibles vías de activación del enlace C-halógeno en el ciclo catalítico.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1. ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE ESPECIES ACTIVAS DE Cu(I) A PARTIR DE PRECURSORES DE Cu(II)

Se ha observado que, la formación de enlaces C-O y C-N, catalizadas por especies de Cu(II) son más lentas que las catalizadas por Cu(I), lo cual sugiere que tiene lugar una reacción previa en la que el precursor de Cu(II) libera lentamente el catalizador activo de Cu(I).^[2] A su vez, se ha demostrado mediante espectrofotometría de absorción UV-Visible, que precursores de Cu(II) coordinados a 1,10-fenantrolina, pueden ser reducidos *in situ* por acción de alcoholes o aminas, en presencia de una base, para generar las especies de Cu(I) activas.^[7]

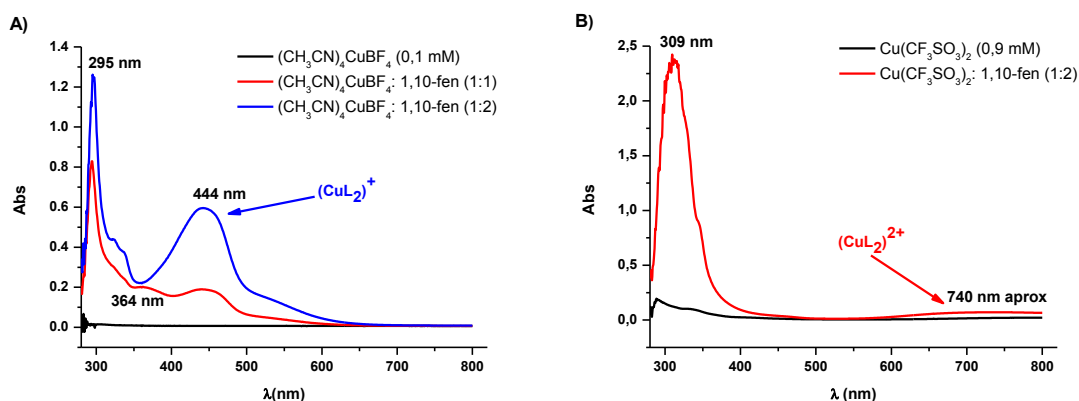
Sin embargo, en el caso de la formación del enlace C-S, aún no se ha probado la liberación de especies activas de Cu(I) desde precursores de Cu(II) bajo condiciones experimentales. Por ello, se buscó monitorear la conversión Cu(II)/Cu(I) en condiciones de reacción, mediada por un nucleófilo de azufre. En primer lugar, se eligió para tal fin un método electroquímico como la voltamperometría cíclica.

El ligando auxiliar empleado en la reacción modelo, 1,10-fenantrolina, puede acomplejar tanto especies de Cu(I) como de Cu(II). Cuando se inició el estudio de VC sobre un complejo de $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ se observaron señales correspondientes a especies de Cu(I), antes incluso de realizar el agregado de la especie nucleofílica de azufre. Con el fin de profundizar más esta observación, se realizaron numerosos ensayos y se determinó que el electrolito soportado utilizado en los experimentos de VC, para garantizar el correcto transporte de iones ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, TBAF), era capaz de iniciar la reducción del complejo de Cu(II). Por lo tanto, esta técnica no resultó útil para el fin buscado.

Por consiguiente, se decidió utilizar la técnica de espectrofotometría de absorción UV-Visible como herramienta para seguir la conversión Cu(II)/Cu(I) en condiciones de reacción, mediada por un nucleófilo de azufre. Inicialmente, se llevó a cabo la caracterización de estos complejos por espectrofotometría de absorción UV-Visible (Figura 4.2).

La adición de dos equivalentes de 1,10-fenantrolina a una solución de la sal de Cu(I) ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$) dio lugar al complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ (ó CuL_2^+) que exhibió una banda de absorción característica a $\lambda_{\text{max}} = 444 \text{ nm}$ (Figura 4.2, A). En cambio, la solución de la sal de Cu(II) ($\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$) con dos equivalentes del ligando mostró una banda ancha de absorción a $\lambda_{\text{max}} = 740 \text{ nm}$, correspondiente al complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ (ó CuL_2^{2+}) (Figura 4.2, B). Los valores experimentales de las bandas de absorción observadas para los complejos de Cu(I) y Cu(II) con

1,10-fenantrolina en tolueno:acetonitrilo (85:15), están en concordancia con los valores reportados previamente en DMF.^[7]



A) Solución de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (0,1 mM, en PhMe:MeCN, 85:15) con 1,10-fenantrolina (1 y 2 equiv.).
B) Solución de $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (0,9 mM, en PhMe:MeCN, 85:15) con 1,10-fenantrolina (2 equiv.).

Figura 4.2 Espectros UV-Vis de los complejos de Cu(I) y Cu(II) con 1,10-fenantrolina.

Luego de realizar la caracterización de los complejos CuL_2 se evaluó la transformación $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$ mediada por el nucleófilo. Con ese objetivo, se adicionó la especie nucleofílica KSCOMe (**1**) al complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ previamente formado, y se estudió el sistema en el tiempo (Figura 4.3).

Ante el agregado de **1**, se observó la desaparición de la banda de absorción del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ y la aparición de una señal a $\lambda = 444$ nm. Esta señal se corresponde a la banda de absorción característica del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$, lo que indicó la transformación $\text{Cu}(\text{II})/\text{Cu}(\text{I})$.

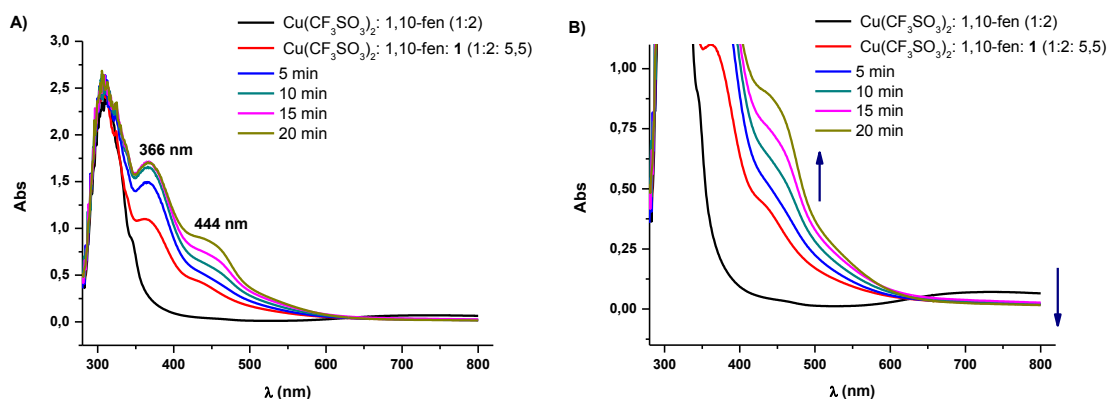


Figura 4.3

Espectro UV-Vis del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ (0,9 mM, en PhMe:MeCN, 85:15), y luego del agregado de **1** (5 mM, 5,5 equiv.). **A)** rango de absorbancia de 0-3,0 unidades. **B)** rango de absorbancia de 0-1,0 unidades.

Asimismo, es importante notar que la adición del nucleófilo al complejo de Cu(II) condujo a la rápida formación de un intermediario, el cual presenta una banda de absorción a $\lambda_{\max} = 366$ nm. Dicha banda a $\lambda_{\max} = 366$ nm podría corresponder al complejo $[S_2-Cu(I)-Nu]$ (ver Figura 4.2, A) o a un complejo $[Nu-Cu(I)-L]$ (con $L = 1,10$ -fen y $S =$ acetonitrilo).

Posteriormente, la transformación Cu(II)/Cu(I) fue seguida por 2 h y se cuantificó el complejo de Cu(I) formado a $\lambda = 444$ nm (Figura 4.4). El valor de ϵ del complejo $[Cu(1,10\text{-fen})_2]^+$ calculado experimentalmente fue de $6300 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$. Así, luego de 2 h se observó la formación de un 41 % del complejo de Cu(I). Este experimento fue repetido utilizando una concentración inicial diferente del complejo $[Cu(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ (0,7 mM), y se obtuvieron resultados similares.

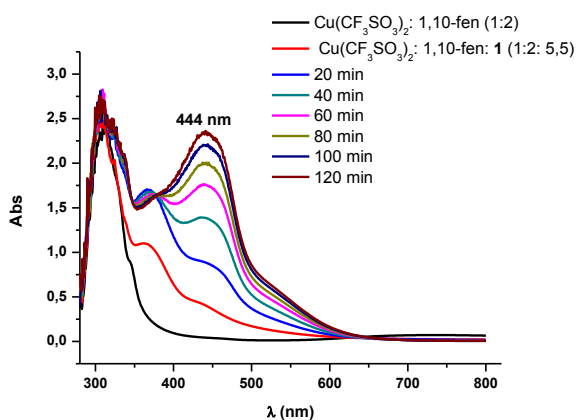


Figura 4.4

Espectro UV-Vis del complejo $[Cu(1,10\text{-fen})_2]^{2+}$ (0,9 mM, en PhMe:MeCN, 85:15), y luego del agregado de **1** (5 mM, 5,5 equiv.).

Por lo tanto, quedó evidenciada, por primera vez, la reducción *in situ* mediada por un nucleófilo de azufre, de un precursor de Cu(II) coordinado a 1,10-fenantrolina, para producir especies catalíticamente activas de Cu(I). Si bien los resultados son similares a los ya reportados con alcoholes y aminas,^[7] la velocidad de conversión Cu(II)/Cu(I) observada es menor con el empleo del nucleófilo de azufre, tioacetato de potasio.

4.3.2. ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS INVOLUCRADOS AL INICIO DEL CICLO CATALÍTICO

4.3.2.1. Caracterización Electroquímica de los Componentes del Sistema Catalítico

Para estudiar los complejos involucrados al inicio del ciclo catalítico, en primer lugar, se realizó la caracterización electroquímica de cada uno de los componentes del sistema catalítico, de manera separada: fuente de Cu ($Cu(MeCN)_4BF_4$), ligando auxiliar (1,10-fenantrolina), electrófilo (iodobenceno) y nucleófilo (KSCOMe, **1**) (Figura 4.5).

Todos los estudios de VC fueron realizados en una mezcla de tolueno:acetonitrilo (85:15) como solvente, en presencia de tetrafluorborato de tetrabutilamonio ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, TBAF) como electrolito soporte, en concentración 0,1 M. No fue posible la utilización de tolueno neto como solvente, debido a la necesidad de solubilizar las especies iónicas presentes, como TBAF, la sal de Cu y **1**. La velocidad de barrido empleada fue de $0,1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$.

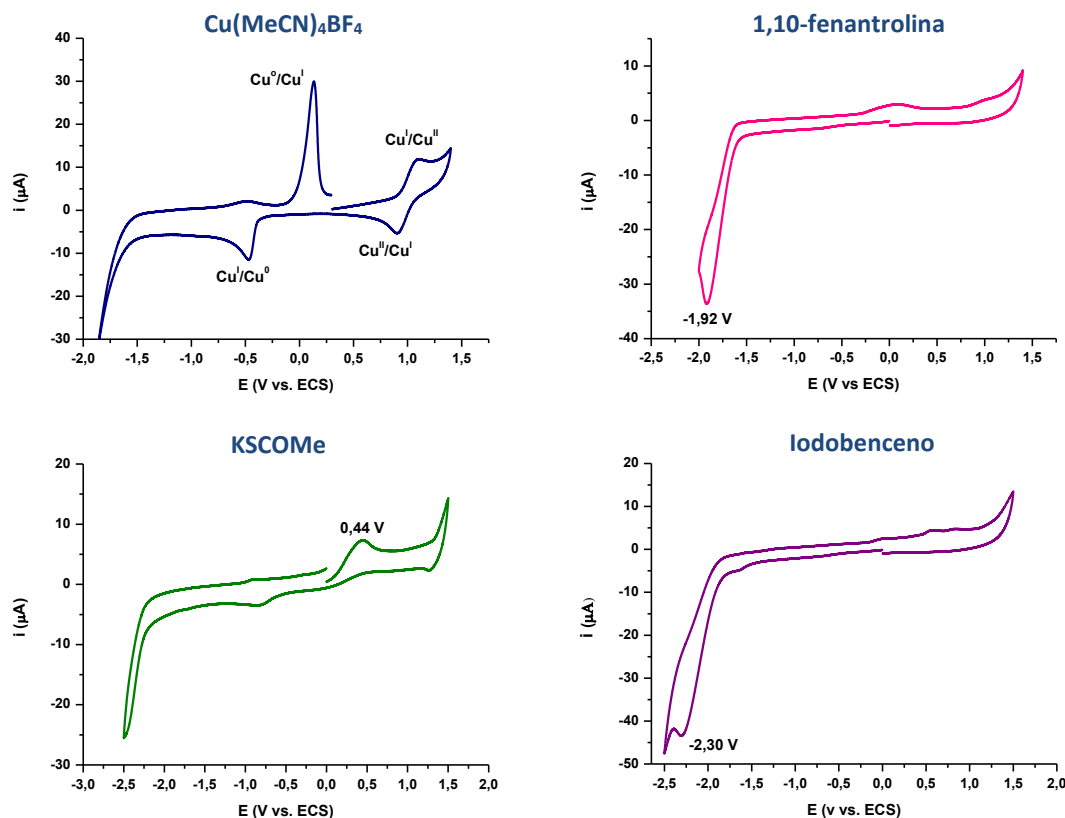


Figura 4.5 Caracterización electroquímica de los componentes del sistema catalítico.

El voltamperograma cíclico de la sal de Cu(I) exhibió un pico de oxidación reversible ($E_p = 1,09 \text{ V vs. ECS}$) correspondiente a la cupla redox Cu(I)/Cu(II). El pico de reducción a $E_p = -0,47 \text{ V vs. ECS}$ se debe a la formación de Cu(0), el cual es adsorbido en la superficie del electrodo. Por último, la señal a $E_p = 0,13 \text{ V vs. ECS}$ corresponde a la oxidación de Cu(0) a Cu(I).

El voltamperograma cíclico del ligando 1,10-fenantrolina mostró un pico de reducción irreversible a un potencial $E_p = -1,92 \text{ V vs. ECS}$. En el caso del nucleófilo **1**, su voltamperograma cíclico manifestó una señal de oxidación irreversible a un potencial $E_p = 0,44 \text{ V vs. ECS}$. Por último, el voltamperograma cíclico del electrófilo mostró una señal de reducción irreversible a un potencial de $E_p = -2,30 \text{ V vs. ECS}$.

4.3.2.2. Caracterización de los Complejos Cu/1,10-Fenantrolina

Se conoce que el ligando 1,10-fenantrolina forma complejos con el catión Cu(I) (ecs. 1 y 2).^[6, 24] Por lo tanto, el segundo paso consistió en la caracterización electroquímica de estos complejos en PhMe:MeCN.



S: MeCN ; 20°C ; L: 1,10-fenantrolina

Se realizó la VC de los complejos de Cu(I) con 1 y 2 equivalentes de ligando (Figura 4.6). Al agregar un equivalente de 1,10-fenantrolina, respecto del catión Cu(I), pudo observarse la aparición de dos nuevas señales de oxidación a $E_p = 0,47$ y $0,63$ V vs. ECS (Figura 4.6, A). Sin embargo, aún pudo observarse la onda de oxidación correspondiente al catión Cu(I) libre (o solvatado $[\text{Cu}^+\text{S}_4]$). Esto es debido a que, a pesar del gran valor de la constante de equilibrio para el ingreso del primer ligando, en el medio hay presente un mayor número de moléculas de solvente.

Al adicionar un segundo equivalente de ligando (Figura 4.6, B), desapareció la señal del Cu(I) libre y apareció una única onda de oxidación a $E_p = 0,33$ V vs. ECS, que correspondería al complejo Cu(I)L₂. Estos cambios observados en los potenciales de oxidación, indicarían que los complejos Cu(I)/1,10-fenantrolina son más fácilmente oxidables que el catión Cu(I) libre.

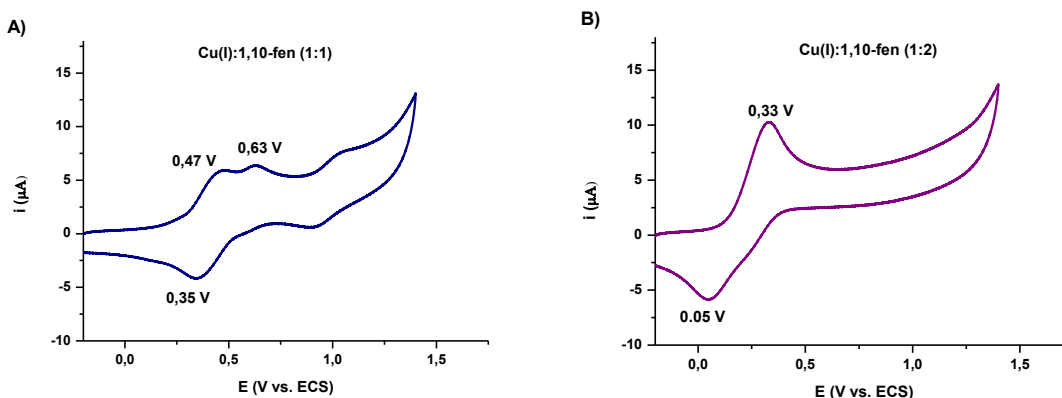


Figura 4.6

VC de una solución de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (1 mM, en PhMe:MeCN/TBAF) con 1,10-fenantrolina (1 equivalente, A y 2 equivalentes, B).

Los complejos Cu(I)/1,10-fenantrolina fueron paralelamente caracterizados por espectroscopía UV-Vis (Figura 4.2, A). Cuando se empleó 1 equivalente de 1,10-fenantrolina, se pudieron observar dos bandas de absorción (a $\lambda = 364$ y 444 nm). Dichas bandas corresponderían a dos complejos diferentes: Cu(I)L₁ y Cu(I)L₂. En cambio, cuando se agregó un

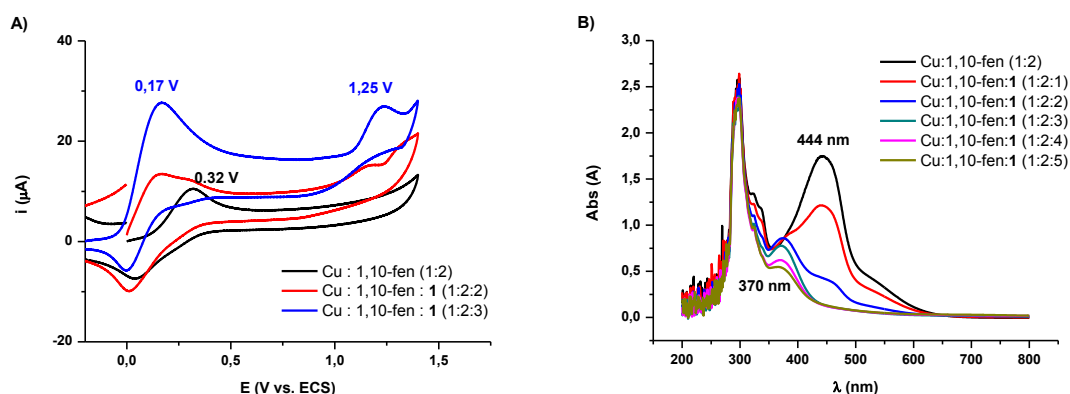
segundo equivalente de ligando solo se observó una banda a $\lambda = 444$ nm, debida al complejo $\text{Cu(I)}\text{L}_2$.

4.3.2.3. Reacción del Complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ en Tolueno/Acetonitrilo

Una vez caracterizado el complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ se estudió el comportamiento del mismo en presencia de diferentes cantidades del nucleófilo (KSCOMe) (Figura 4.7). Al agregar 2 ó 3 equivalentes de Nu, en la voltametría cíclica pudo observarse la aparición de dos nuevas ondas de oxidación a $E_p = 0,17$ y $1,25$ V vs. ECS (Figura 4.7, A). Esta una nueva señal de oxidación a $E_p = 0,17$ V vs. ECS podría indicar la formación de un nuevo complejo, con el nucleófilo como participante ($\text{L}_n\text{-Cu(I)-Nu}$).

Estas observaciones fueron confirmadas por espectrofotometría de absorción UV-Vis (Figura 4.7, B). Cuando el nucleófilo fue adicionado al complejo $\text{Cu(I)}\text{L}_2$, la intensidad de la banda de absorción a $\lambda = 444$ nm disminuyó y apareció una nueva banda a $\lambda = 370$ nm, aproximadamente.

Por consiguiente, el complejo $\text{Cu(I)}\text{L}_2$ no estaría presente en las condiciones de reacción, donde el nucleófilo se encuentra en un gran exceso respecto del sistema $\text{Cu(I)}/1,10\text{-fenantrolina}$. En cambio, en estadios iniciales del ciclo catalítico, podría formarse un complejo $\text{L}_n\text{-Cu(I)-Nu}$, resultante de la coordinación del Nu al centro metálico, previamente estabilizado con el ligando auxiliar.

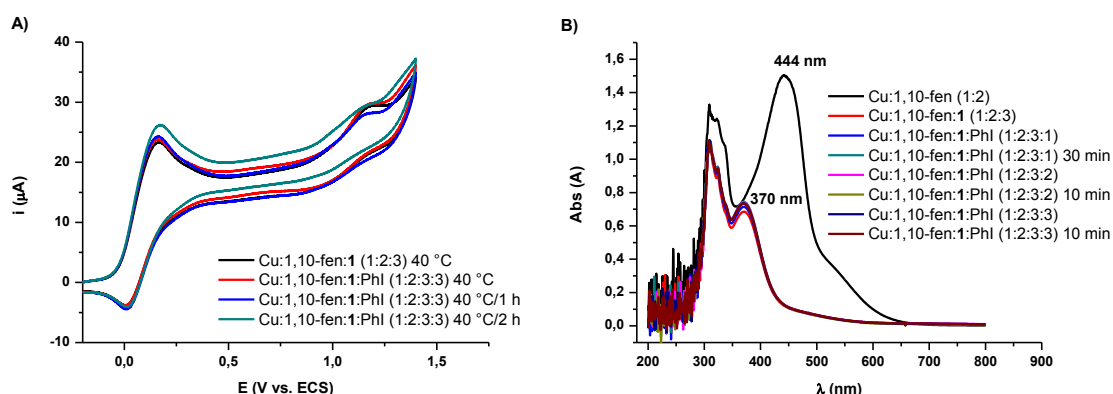


A) VC del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ (1 mM, en PhMe:MeCN/TBAF), y luego del agregado de **1**. **B)** Espectro UV-vis del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ (0,2 mM, en PhMe:MeCN), y luego del agregado de **1**.

Figura 4.7 Reacción del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ ante el agregado de **1**.

El próximo paso consistió en evaluar el agregado del electrófilo (iodobenceno) al nuevo complejo ($\text{L}_n\text{-Cu(I)-Nu}$) (Figura 4.8). Durante estos experimentos fue necesario elevar la

temperatura del medio, de forma de aumentar la solubilidad del nucleófilo en el solvente tolueno/MeCN.

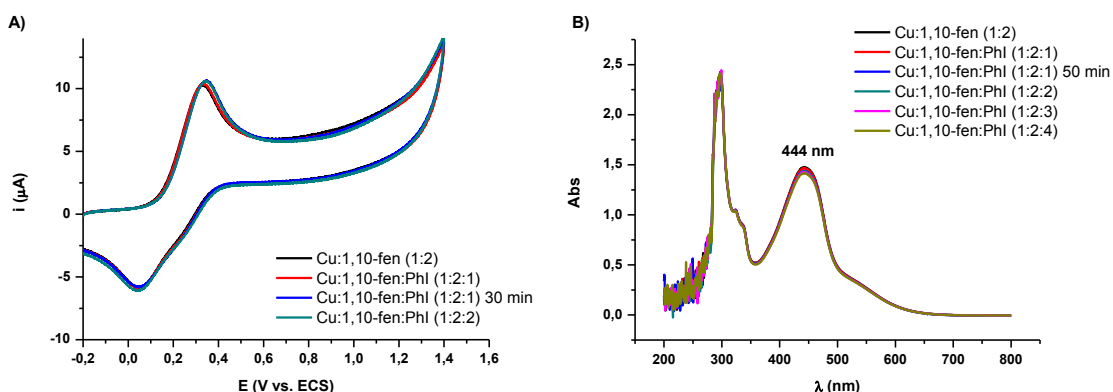


A) VC del complejo $[L_n\text{-Cu(I)-Nu}]$ (1 mM, en PhMe:MeCN/TBAF), y luego del agregado de PhI a 40 °C. **B)** Espectro UV-vis del complejo $[L_n\text{-Cu(I)-Nu}]$ (0,2 mM, en PhMe:MeCN), y luego del agregado de PhI.

Figura 4.8 Reacción del complejo $[L_n\text{-Cu(I)-Nu}]$ ante el agregado de iodobenceno.

Como puede observarse a partir de los ensayos de voltamperometría cíclica (Figura 4.8, A), el agregado de iodobenceno no produjo cambios en la señal de oxidación del complejo $[L_n\text{-Cu(I)-Nu}]$. Por espectrofotometría UV-Vis, se observaron resultados similares (Figura 4.8, B).

Por otra parte, se estudió el comportamiento del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ en presencia del electrófilo (PhI). Cuando se agregó iodobenceno (en 1 y 2 equiv.) no se observó ninguna modificación, ni señal nueva en la VC del complejo (Figura 4.9, A). Tampoco se detectaron cambios por espectrofotometría UV-Vis (Figura 4.9, B). Es decir, en las condiciones ensayadas no pudo observarse la reacción del electrófilo de manera directa sobre el complejo $\text{Cu(I)}\text{L}_2$.



A) VC del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ (1 mM, en PhMe:MeCN/TBAF), y luego del agregado de PhI. **B)** Espectro UV-vis del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ (0,2 mM, en PhMe:MeCN), y luego del agregado de PhI.

Figura 4.9 Reacción del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ ante el agregado de iodobenceno.

Por último, se preparó una solución de la sal de Cu(I) y se le adicionó el nucleófilo, para evaluar la posible formación de complejos tipo Cu(I)Nu_n . Mediante voltamperometría cíclica se observó una nueva señal de oxidación a $E_p = 0,65 \text{ V vs. ECS}$, junto con las señales correspondientes a Cu(I) y **1** (Figura 4.10). Esta nueva señal, podría indicar la formación de un complejo entre el metal y el nucleófilo, en ausencia del ligando.

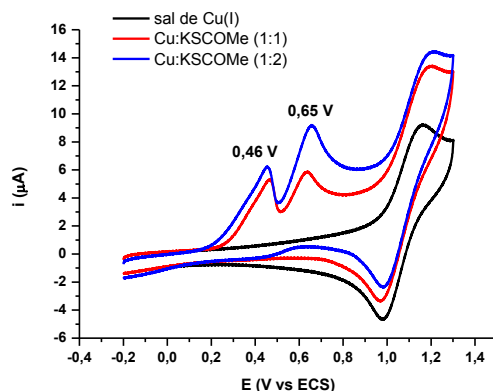


Figura 4.10

VC de una solución de $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (1 mM, en $\text{PhMe}:\text{MeCN}/\text{TBAF}$), y luego de adicionar 1 y 2 equivalentes de **1**.

Luego, cuando se agregaron 2 equivalentes del ligando a la mezcla 1:1 de $\text{Cu(I)}:\text{Nu}$, se observó la aparición de una señal de oxidación a $E_p = 0,17 \text{ V vs. ECS}$, correspondiente al complejo $\text{L}_n\text{-Cu(I)-Nu}$ detectado y caracterizado previamente. La observación de esta señal podría deberse a la existencia de un equilibrio entre los complejos Cu(I)Nu_n y $\text{L}_n\text{-Cu(I)-Nu}$ en el medio de reacción.

Para comprobar la existencia de dicho equilibrio, se llevó a cabo la reacción modelo realizando el agregado de la fuente de Cu, el ligando y el nucleófilo (**1**), en diferentes ordenes (Cu(I) , Nu, L; Nu, Cu(I) , L; etc). Luego de 24 h de reacción a $100 \text{ }^\circ\text{C}$, no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de producto (**2**) formado. Es decir que, si bien en el medio de reacción pueden formarse diferentes complejos, éstos se encuentran en equilibrio, dando lugar a un intermediario común, que es catalíticamente activo.

4.3.3. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN PRE-COMPLEJO TIPO L-Cu(I)-Nu

Numerosos autores sugieren que un pre-complejo tipo L-Cu(I)-Nu estaría involucrado en el ciclo catalítico de las reacciones de arilación catalizada por Cu.^[3] A su vez, mediante el estudio electroquímico de los complejos formados, pudimos observar la efectiva coordinación del Nu al centro metálico previamente estabilizado con el ligando auxiliar.

Con el objetivo de profundizar la investigación de la formación de la especie L-Cu(I)-Nu y su identidad, nos propusimos sintetizar un complejo de estequiometría (1:1:1) formado entre la sal de Cu(I), el ligando 1,10-fenantrolina y el nucleófilo **1**.

Se evaluaron diferentes métodos de síntesis, informados en investigaciones previas. El más exitoso fue a partir de $[\text{CuO}^t\text{Bu}]_4$ (preparado *in situ* por reacción de LiO^tBu y CuCl),^[25] 1,10-fenantrolina y ácido tioacético, en THF como solvente, a temperatura ambiente.^[17b] Después de seguir los procedimientos sintéticos informados, se obtuvieron 39 mg de un sólido rojo oscuro. Este producto se caracterizó mediante ^1H -RMN, voltamperometría cíclica y espectrometría de masa con ionización MALDI (EM-MALDI).

Como se observó a partir de los espectros de ^1H -RMN del complejo sintetizado (Figura 4.11), las señales correspondientes a la 1,10-fenantrolina y al grupo metilo del ácido tioacético, se ven desplazadas y ensanchadas respecto a los compuestos puros. Estos cambios indicarían que, tanto el ligando como el nucleófilo se encuentran acomplejados al metal.

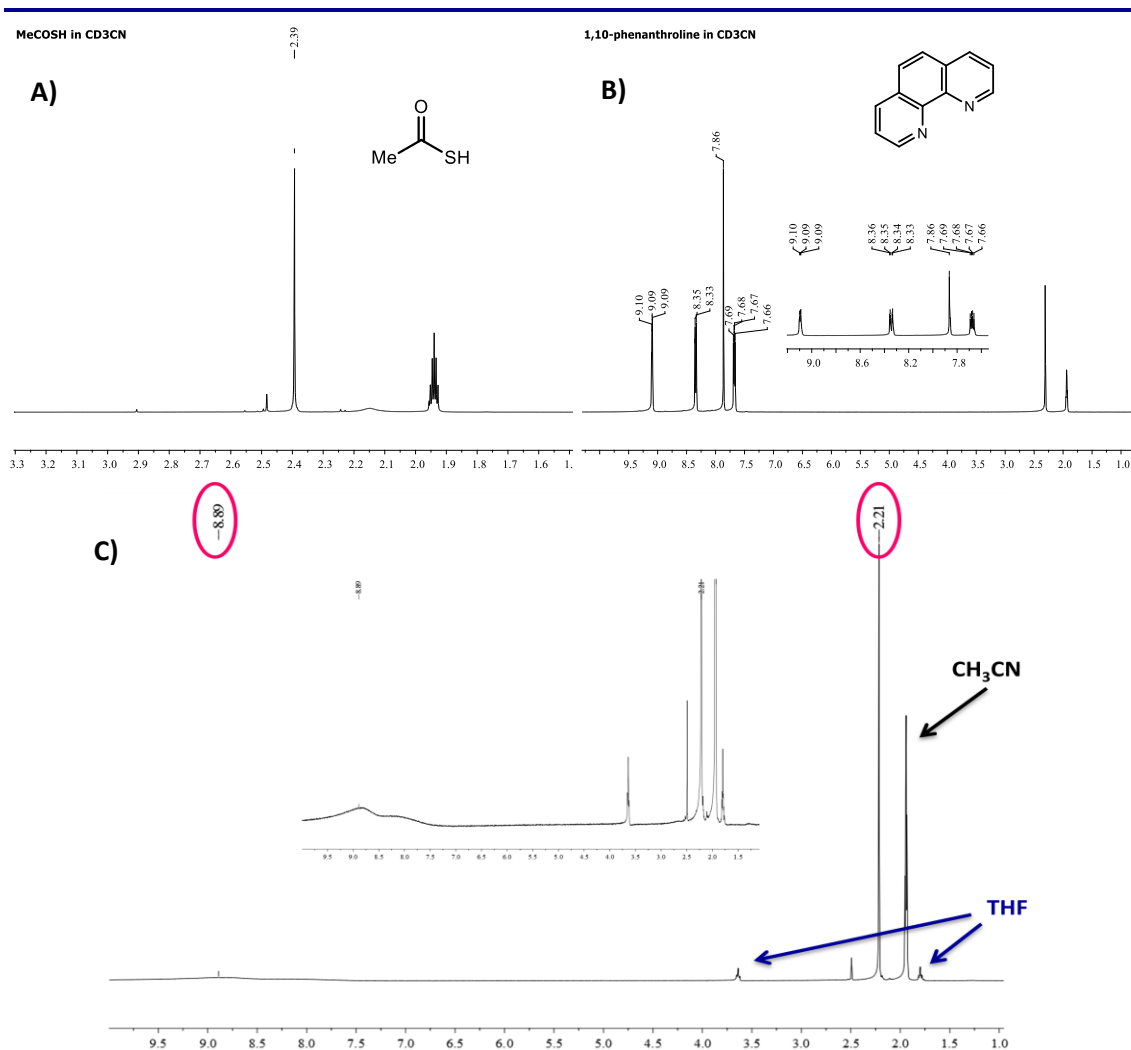


Figura 4.11

Espectros de ^1H -RMN en CD_3CN , de: A) ácido tioacético; B) 1,10-fenantrolina; C) compuesto sintetizado.

Sin embargo, si se tratara de un único complejo en el cual el metal se encontrara como catión Cu(I), no debería observarse un ensanchamiento en las señales ya que dicho catión es diamagnético. Los cambios observados en la señales podrían deberse a la presencia de Cu(II), paramagnético o al rápido equilibrio entre varios complejos presentes en el crudo.

Cabe aclarar que, el compuesto sintetizado fue poco soluble en el solvente CD_3CN , lo cual produce señales de intensidad baja en el espectro de ^1H -RMN. Para aumentar la solubilidad del compuesto, se utilizó DMSO- d_6 como solvente para el experimento de RMN (Figura 4.12). Sin embargo, en este caso no fue posible observar la señal del grupo metilo del Nu, ya que se superpone con la señal residual de los grupos metilo del solvente empleado.

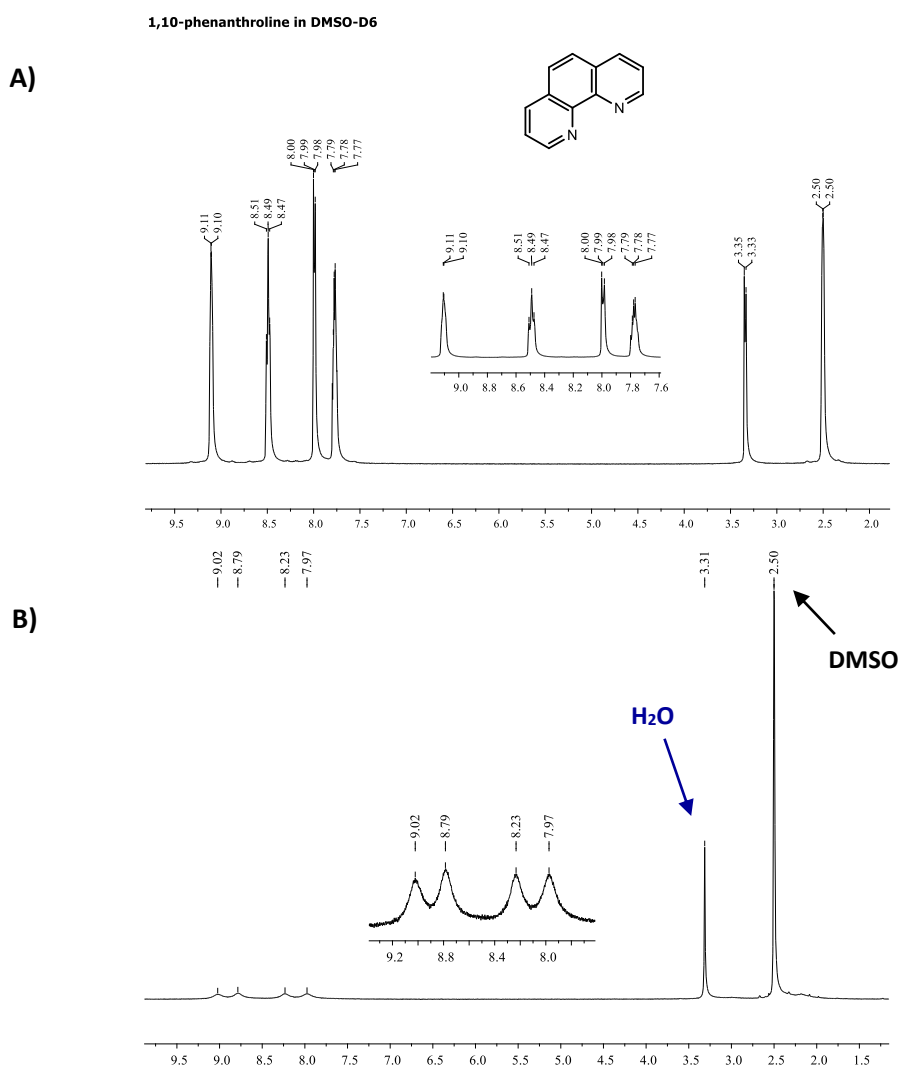


Figura 4.12

Espectros de RMN de ^1H en DMSO- D_6 , de: A) 1,10-fenantrolina; B) compuesto sintetizado.

Asimismo, se llevó a cabo la caracterización electroquímica del complejo sintetizado por voltamperometría cíclica (Figura 4.13). En el voltamperograma se observaron dos señales de oxidación a potencial $E_p = 0,14$ y $1,20$ V vs. ECS. La aparición de la señal a un potencial de 138

oxidación bajo, diferente a la señal del Cu libre o solvatado por el solvente (acetonitrilo), podría indicar la formación de un nuevo complejo, con el ligando y el nucleófilo coordinados al centro metálico. Estos resultados concuerdan con el comportamiento observado al hacer reaccionar *in situ* el complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ con el nucleófilo **1** (ver Figura 4.7, A). Sin embargo, como se determinó anteriormente, en presencia del electrolito soporte, no es posible asegurar el estado de oxidación del centro metálico.

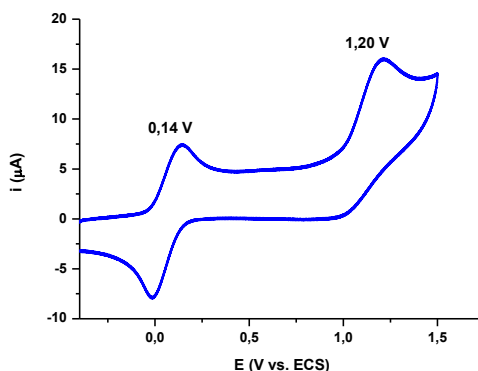


Figura 4.13

VC de una solución del complejo sintetizado (6,4 mg, en 10 mL de PhMe:MeCN/TBAF).

De acuerdo al procedimiento sintético empleado, podrían haberse obtenido complejos de estequiometría (1:1:1) (1,10-fen:Cu(I):1) con diferentes estructuras: monomérica, dimérica, etc. Según fue informado previamente, cuando se utilizó tiofenol o *p*-tolil tiofenol como nucleófilos, se obtuvieron complejos diméricos neutros.^[17b]

Para evaluar el peso molecular y, por consiguiente, la posible estructura, el complejo sintetizado fue analizado por espectrometría EM-MALDI. Sin embargo, del análisis realizado no pudo confirmarse el peso molecular del complejo, ya que la muestra no presentó el grado de pureza adecuado.

4.3.4. EVALUACIÓN DE LA ETAPA DE ACTIVACIÓN DEL HALOGENURO DE ARILO

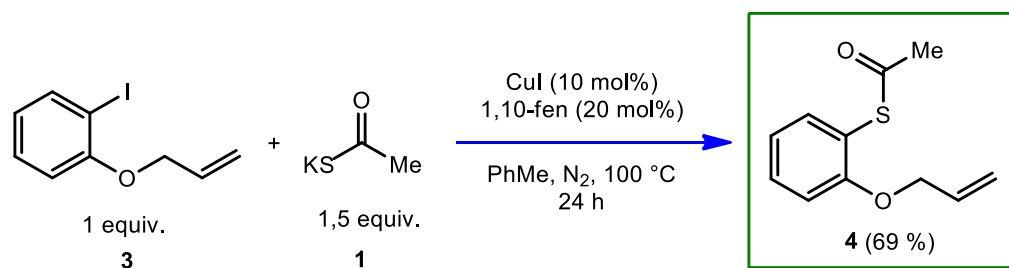
Si bien nuestros resultados concordarían con la formación y participación de un pre-complejo $L_n\text{-Cu(I)-Nu}$, la etapa de activación de halogenuro de arilo podría ocurrir por diferentes procesos, tales como: HAT, TE, adición oxidativa/eliminación reductiva, metátesis σ o acomplejamiento π .

4.3.4.1. Evidencias Experimentales de las Vías de Activación del Enlace C-Halógeno

Durante los estudios electroquímicos, no fue posible observar reacción entre el complejo $L_n\text{-Cu(I)-Nu}$ (generado *in situ*) y el electrófilo (PhI), en las condiciones ensayadas. Esto puede deberse a que el paso de activación del enlace C-X posee una energía de activación elevada, siendo la etapa determinante de la velocidad en el mecanismo. Cabe aclarar que, estas reacciones ocurren a 100 °C y luego de 24 h en tolueno como solvente.

Si bien las diferentes vías mecanísticas propuestas pueden diferenciarse a partir de los estados de oxidación involucrados del metal, es difícil establecer con exactitud el estado de oxidación del Cu en las condiciones experimentales. Sin embargo, se han desarrollado experimentos que permitieron evidenciar la naturaleza de los intermediarios involucrados en la etapa de activación. Por ejemplo, se han utilizado diversas pruebas para evaluar la presencia de intermediarios radicalarios.

De este modo, se realizó un experimento empleando una molécula prueba o “*radical clock*”, aplicado al sistema modelo. Como electrófilo se empleó 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**3**) y se dejó reaccionar por 24 h en condiciones de catálisis (Esquema 4.10). Si se formaron radicales durante la reacción, el electrófilo daría lugar a una reacción rápida de cierre 5-*exo-trig*, observando luego, productos reordenados (ver Esquema 4.6).



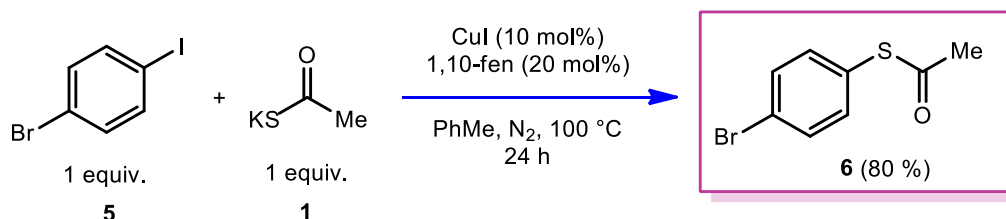
Esquema 4.10 Reacción de arilación catalizada por Cu de **1** con 2-aliloxi-iodobenceno (**3**).

El empleo de la molécula prueba, **3**, dio resultados negativos, ya que solo se observó formación del producto **4** en un 69 % de rendimiento aislado. Es decir, un producto proveniente de la sustitución directa del electrófilo (sin reordenar).

Otro ensayo realizado como prueba de la existencia o no de intermediarios radicalarios, consistió en la utilización de 1-bromo-4-iodobenceno (**5**) como electrófilo. Del uso de bromobenceno como sustrato, en la reacción de arilación de **1** (ver capítulo 2, Tabla 2.3, entrada 14), se sabe que el enlace $C_{Ar}\text{-Br}$ no es activado de manera directa en las condiciones experimentales de catálisis por Cu. Sin embargo, si ocurriera la activación del enlace $C_{Ar}\text{-I}$ en **5**

por procesos de TE o de HAT, se generaría un radical arilo y, luego del acoplamiento con el Nu, un radical anión. Una vez formado, dicho radical anión podría dar lugar a una TE intramolecular ó intermolecular. Si la TE ocurre de manera intramolecular, se produciría la activación del enlace C_{Ar}-Br y se observaría un producto de disustitución con el Nu.

Cuando se realizó el ensayo empleando **5** como electrófilo, solo se observó producto de monosustitución, con retención del átomo de bromo (**6**) en un 80 % de rendimiento (determinado por áreas relativas de CG respecto a **5**) (Esquema 4.11). Es decir, no ocurrió la activación del enlace C_{Ar}-Br, descartando la formación de radicales durante la activación del enlace C_{Ar}-I.

**Esquema 4.11**

Reacción de arilación catalizada por Cu de **1** con 1-bromo-4-iodobenceno (**5**).

Por otra parte, si la etapa de activación del enlace C-X procede por un paso de TE, la misma debería ocurrir desde el complejo inicial L_n-Cu(I)-Nu al electrófilo Ar-X. Si se analizan los potenciales experimentales medidos para la oxidación del complejo (1,10-fen)-Cu(I)-SCOMe (E_p = 0,17 V vs. ECS) y la reducción de PhI (E_p = -2,30 V vs. ECS) en tolueno/acetonitrilo; el potencial de la reacción global sería un valor negativo (ΔE = -2,13 V vs. ECS). La energía libre de Gibbs asociada al proceso de TE puede calcularse según la ecuación 3:

$$\Delta G = -nF\Delta E \quad (3)$$

donde *F* es la constante de Faraday¹ y *n* es el número de moles de electrones asociados con el proceso de oxidación/reducción.^[23]

Un valor de potencial negativo y de valor absoluto grande en una reacción redox, indicaría que la misma no ocurre de manera espontánea y tiene asociado un cambio en la energía libre de Gibbs positivo (proceso endergónico). Por consiguiente, la transferencia de un electrón desde el complejo L_n-Cu(I)-Nu al electrófilo, no se encuentra termodinámicamente favorecida, siendo menos probable.

¹ La constante de Faraday (*F*) tiene un valor de 96485 C.mol⁻¹ y corresponde a la carga de un mol de electrones.

En resumen, a partir de las evidencias experimentales podría descartarse la formación y participación de radicales libres durante la activación del enlace $C_{Ar}-I$.

4.3.4.2. Estudio Teórico de la Etapa de Activación del Enlace C-Halógeno

Dada la dificultad para evaluar la etapa de activación del halogenuro de arilo por técnicas experimentales, son cada vez más empleados los métodos de DFT en el desarrollo de estudios teóricos de todas las posibles vías mecanísticas. Estos estudios consisten en calcular la energía de activación para cada uno de los posibles mecanismos, a partir de un complejo precursor común. Luego, se comparan y se considera como la vía más probable, aquella que presente una barrera de activación menor (más favorable cinéticamente).

Existen numerosos estudios mecanísticos por DFT realizados para reacciones de arilación con halogenuros de arilo, de Nu conteniendo nitrógeno y oxígeno, catalizadas por Cu. En general, como resultado de estos estudios, la vía más probable de activación del enlace $C_{Ar}-X$ para la arilación C-N es la adición oxidativa,^[8, 10] mientras que para la arilación C-O lo es la transferencia de átomo de halógeno.^[26]

En un trabajo reciente, se ha llevado a cabo el estudio teórico del mecanismo de la reacción de arilación de tiofenol con halogenuros de arilo catalizada por Cu(I).^[27] Se utilizó 1,10-fenantrolina como ligando modelo y tolueno como solvente. Luego de evaluar la estabilidad de diferentes complejos de Cu(I) intermediarios en tolueno, se propuso como estructura del catalizador activo aquella que posee al centro metálico (Cu(I)), coordinado a una molécula de 1,10-fenantrolina y a una molécula de Nu (tiofenol). A partir de este complejo, se calcularon las barreras de activación (como energías libres de activación, ΔG^\ddagger) para la posible activación del halogenuro de arilo mediante procesos de adición oxidativa, metátesis σ , TE y HAT. De este modo, se determinó que la transferencia de átomo de halógeno era la vía mecanística más probable cinéticamente, por presentar la barrera de activación menor.

Basados en estos estudios, nos propusimos calcular las barreras de activación sobre las posibles vías de activación del enlace C-halógeno, en la reacción modelo anteriormente descrita (Esquema 4.9). Se tomó como estructura de partida, al complejo de Cu(I) que posee coordinadas una molécula de ligando y una molécula de Nu (complejo L-Cu(I)-Nu). Dicha estructura fue minimizada teniendo en cuenta la teoría de DFT con el funcional PBE0 al nivel LanLD2Z, para los átomos de Cu y I, y 6-31G* para el resto de los átomos (Figura 4.14). Luego, se calcularon las energías libres de activación necesarias para alcanzar los estados de transición de las vías mecanísticas planteadas: adición oxidativa, HAT y metátesis σ .

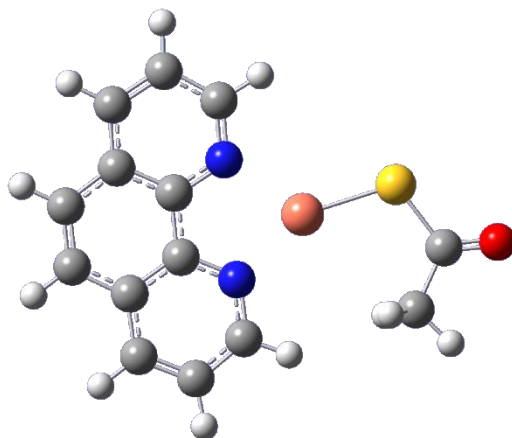


Figura 4.14 Estructura optimizada del complejo L-Cu(I)-Nu.

Para una etapa de adición oxidativa la barrera fue de $\Delta G^\ddagger = 32 \text{ kcal.mol}^{-1}$, mientras que para la vía HAT fue de $\Delta G^\ddagger = 34,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Por su parte, en la tercera vía, la metátesis de enlace σ no fue posible localizar el estado de transición y, por tanto, no pudo calcularse la energía de activación correspondiente (ΔG^\ddagger). Sin embargo, de los cálculos previos realizados en un sistema relacionado en el cual se emplea tiofenol como Nu, se concluyó que este mecanismo posee una barrera de activación significativamente superior a las barreras calculadas de las vías de adición oxidativa y HAT.^[27] Por tanto, este mecanismo podría ser excluido para las reacciones de arilación C-S.

La barrera de activación correspondiente a un paso de TE no fue calculada por DFT, ya que pudo ser determinada a partir de datos experimentales. En este caso, la transferencia electrónica debe ocurrir entre el complejo de Cu(I) y iodobenceno, conduciendo a un intermediario de Cu(II) y un radical anión $\text{PhI}^{\bullet-}$. La barrera de activación pudo ser calculada aplicando la ecuación de Marcus (ec. 4):

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda_0}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda_0} \right)^2 \quad (4)$$

Donde ΔG^0 corresponde a la energía libre de Gibbs estándar y se calculó a partir de la ecuación 3, con los potenciales medidos experimentalmente para la reducción de PhI y la oxidación del complejo de Cu(I) en tolueno/acetonitrilo. Por otra parte, el parámetro λ_0 corresponde a la energía de reorganización del solvente y fue utilizado como $\lambda_0 = 4,2 \text{ eV}$.^[28] De la aplicación de la ecuación de Marcus surge que la barrera de activación para una posible TE desde el centro metálico al electrófilo es $\Delta G^\ddagger = 57,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

A continuación, se resumen los resultados obtenidos para las barreras de activación de las posibles vías mecanísticas (Figura 4.15). De este estudio, resulta más razonable proponer como vía de activación del halogenuro de arilo, el mecanismo de adición oxidativa. Este

mecanismo involucraría la ruptura del enlace C_{Ar}-I y la formación de un complejo intermediario de Cu(III).

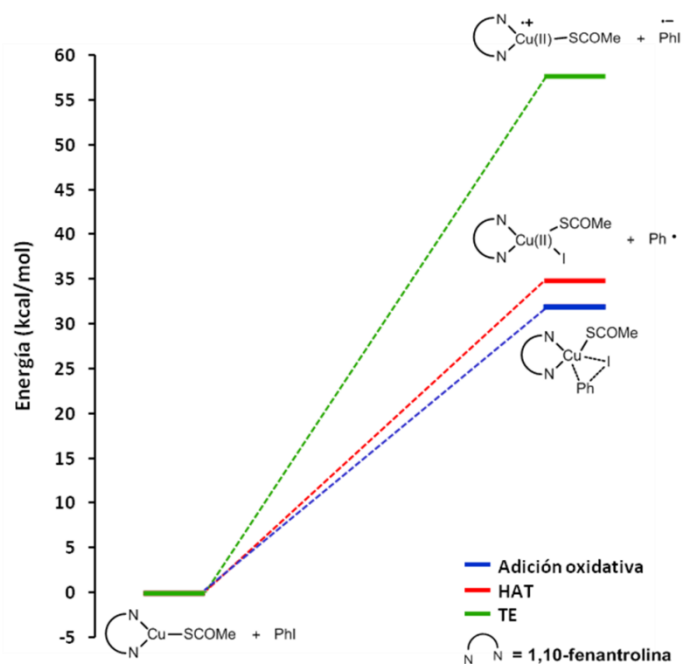


Figura 4.15

Barreras de activación para los posibles mecanismos de activación del halogenuro de arilo.

4.4. CONCLUSIONES

Se inició el estudio mecanístico de las reacciones de arilación C-S catalizada por Cu. Para ello se tomó como modelo la reacción de arilación del anión tioacetato de potasio con iodobenceno catalizada por especies de Cu(I), en presencia de 1,10-fenantrolina como ligando.

En primer lugar, se estudió la reducción *in situ* de precursores de Cu(II) coordinados a 1,10-fenantrolina, para generar especies catalíticamente activas de Cu(I). Dicho proceso pudo ser evidenciado y estudiado mediante espectrofotometría de absorción UV-Vis.

En la segunda parte, se llevó a cabo el estudio de los intermediarios involucrados al inicio del ciclo catalítico de la reacción de arilación C-S, catalizada por Cu. Mediante métodos electroquímicos, pudo observarse que el catión Cu(I), involucrado en estas reacciones, es más fácilmente oxidado en presencia del ligando 1,10-fenantrolina que en ausencia del mismo. Así, el complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ tendría mejores características para participar en un ciclo catalítico que requiera cambios en el estado de oxidación del metal.

Luego, se evaluó el comportamiento del complejo $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2]^+$ en presencia tanto del nucleófilo, como del electrófilo. El agregado de nucleófilo al complejo Cu(I)L₂ dio lugar a la formación de una nueva especie (L_n-Cu(I)-Nu) con un menor potencial de oxidación. Por consiguiente, al inicio del ciclo catalítico podría ocurrir la coordinación del Nu al centro metálico previamente estabilizado con el ligando auxiliar y formarse un complejo tipo L-Cu(I)-Nu.

Por otra parte, en las condiciones ensayadas durante los estudios electroquímicos, no fue posible observar reacción entre el complejo Cu(I)L₂ ni del complejo L_n-Cu(I)-Nu (generado *in situ*) y el electrófilo (PhI). Estos resultados sustentan la afirmación de que el paso de activación del enlace C-X requiere una energía elevada, siendo la etapa determinante de la velocidad en el mecanismo.

También, se trabajó en la síntesis y caracterización de un complejo tipo L-Cu(I)-Nu, con el fin de evaluar su participación en el mecanismo de la reacción de arilación. Sin embargo, no se obtuvieron resultados concluyentes respecto a la estructura e identidad del mismo.

Se realizaron algunas reacciones con sustratos prueba en busca de evidenciar la presencia de intermediarios radicalarios. Los resultados de dichas pruebas fueron negativos, con lo cual podría descartarse la formación de radicales durante la activación del enlace C_{Ar}-I.

Por último, se utilizaron métodos de DFT para calcular las barreras de energía de los posibles mecanismos de activación del enlace C_{Ar}-halógeno. De este estudio, resultó que la

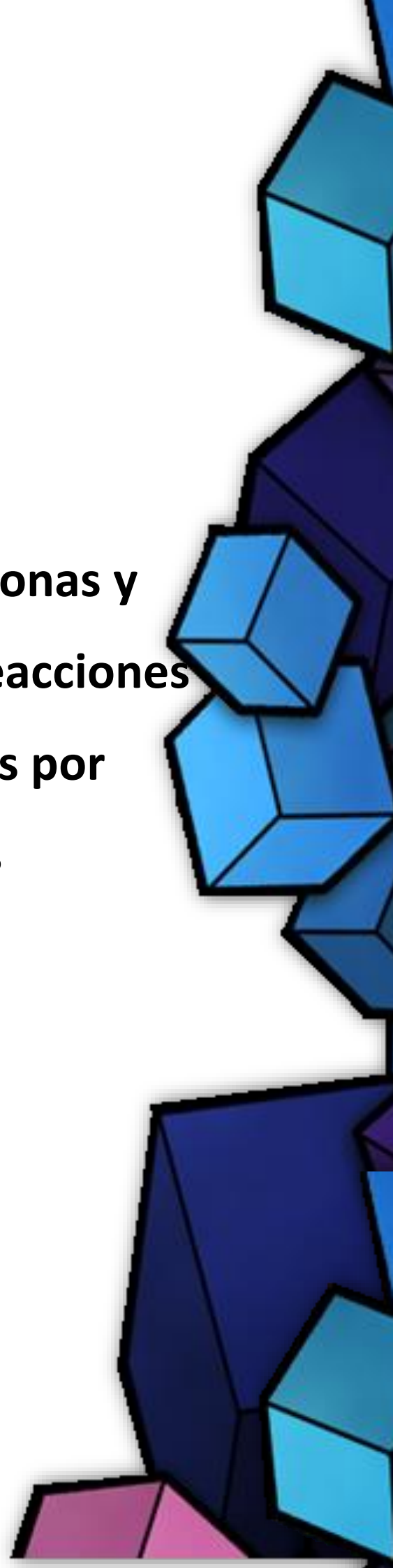
activación mediante la adición oxidativa del complejo de L-Cu(I)-Nu al enlace C_{Ar}-I presenta un valor de ΔG^\ddagger más bajo que el resto de las vías, sugiriendo que esta vía sería la más favorecida.

4.5. REFERENCIAS

- [1] E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. de Vries, *The Mechanism of the Modified Ullmann Reaction*, Dalton Trans. **2010**, 39, 10338-10351.
- [2] C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: from Mechanistic Aspects to Modern Development*, Chem. Soc. Rev. **2014**, 43, 3525-3550.
- [3] A. Casitas, X. Ribas, in *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, 1ra ed. (Eds.: G. Evano, N. Blanchard), John Wiley & Sons, Inc., **2014**.
- [4] H. Weingarten, *Mechanism of the Ullmann Condensation*, J. Org. Chem. **1964**, 29, 3624-3626.
- [5] A. J. Paine, *Mechanisms and Models for Copper Mediated Nucleophilic Aromatic Substitution. 2. Single Catalytic Species from Three Different Oxidation States of Copper in an Ullmann Synthesis of Triarylaminos*, J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 1496-1502.
- [6] M. Mansour, R. Giacomazzi, A. Ouali, M. Taillefer, A. Jutand, *Activation of Aryl Halides by Cu⁰/1,10-Phenanthroline: Cu⁰ as Precursor of Cu^I Catalyst in Cross-Coupling Reactions*, Chem. Commun. **2008**, 6051-6053.
- [7] G. Franc, A. Jutand, *On the Origin of Copper(I) Catalysts from Copper(II) Precursors in C-N and C-O Cross-Couplings*, Dalton Trans. **2010**, 39, 7873-7875.
- [8] R. Giri, J. F. Hartwig, *Cu(I)-Amido Complexes in the Ullmann Reaction: Reactions of Cu(I)-Amido Complexes with Iodoarenes with and without Autocatalysis by CuI*, J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 15860-15863.
- [9] a) J. W. Tye, Z. Weng, A. M. Johns, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides*, J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 9971-9983; b) J. W. Tye, Z. Weng, R. Giri, J. F. Hartwig, *Copper(I) Phenoxide Complexes in the Etherification of Aryl Halides*, Angew. Chem., Int. Ed. **2010**, 49, 2185-2189.
- [10] S.-L. Zhang, L. Liu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Theoretical Study on Copper(I)-Catalyzed Cross-Coupling between Aryl Halides and Amides*, Organometallics **2007**, 26, 4546-4554.
- [11] a) H. Furuta, H. Maeda, A. Osuka, *Doubly N-Confused Porphyrin: A New Complexing Agent Capable of Stabilizing Higher Oxidation States*, J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 803-807; b) X. Ribas, D. A. Jackson, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, R. Xifra, B. Hedman, K. O. Hodgson, A. Llobet, T. D. P. Stack, *Aryl C-H Activation by Cu^{II} To Form an Organometallic Aryl-Cu^{III} Species: A Novel Twist on Copper Disproportionation*, Angew. Chem., Int. Ed. **2002**, 41, 2991-2994; c) R. Xifra, X. Ribas, A. Llobet, A. Poater, M. Duran, M. Solà, T. D. P. Stack, J. Benet-Buchholz, B. Donnadieu, J. Mahía, T. Parella, *Fine-Tuning the Electronic Properties of Highly Stable Organometallic Cu^{III} Complexes Containing Monoanionic Macrocyclic Ligands*, Chem. Eur. J. **2005**, 11, 5146-5156.
- [12] A. Casitas, M. Canta, M. Solà, M. Costas, X. Ribas, *Nucleophilic Aryl Fluorination and Aryl Halide Exchange Mediated by a Cu^I/Cu^{III} Catalytic Cycle*, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 19386-19392.
- [13] L. M. Huffman, S. S. Stahl, *Carbon-Nitrogen Bond Formation Involving Well-Defined Aryl-Copper(III) Complexes*, J. Am. Chem. Soc. **2008**, 130, 9196-9197.
- [14] L. M. Huffman, A. Casitas, M. Font, M. Canta, M. Costas, X. Ribas, S. S. Stahl, *Observation and Mechanistic Study of Facile C-O Bond Formation between a Well-Defined Aryl-Copper(III) Complex and Oxygen Nucleophiles*, Chem. Eur. J. **2011**, 17, 10643-10650.
- [15] A. Casitas, A. E. King, T. Parella, M. Costas, S. S. Stahl, X. Ribas, *Direct Observation of Cu^I/Cu^{III} Redox Steps Relevant to Ullmann-Type Coupling Reactions*, Chem. Sci. **2010**, 1, 326-330.

- [16] S. Arai, M. Hida, T. Yamagishi, *The Ullmann Condensation Reaction of Haloanthraquinone Derivatives with Amines in Aprotic Solvents. III. The Formation and Role of Copper(II) Species in the Condensation with 2-Aminoethanol by Copper(I) Catalyst*, Bull. Chem. Soc. Jpn **1978**, *51*, 277-282.
- [17] a) W. R. Bowman, H. Heaney, P. H. G. Smith, *Copper(I) Catalysed Aromatic Nucleophilic Substitution: A Mechanistic and Synthetic Comparison with the $S_{RN}1$ Reaction*, Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 5821-5824; b) C. Chen, Z. Weng, J. F. Hartwig, *Synthesis of Copper(I) Thiolate Complexes in the Thioetherification of Aryl Halides*, Organometallics **2012**, *31*, 8031-8037.
- [18] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Copper-Mediated Fluorination of Aryl Iodides*, J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 10795-10798.
- [19] R. G. R. Bacon, H. A. O. Hill, *Metal Ions and Complexes in Organic Reactions. Part I. Substitution Reactions Between Aryl Halides and Cuprous Salts in Organic Solvents*, J. Chem. Soc. **1964**, 1097-1107.
- [20] R. G. R. Bacon, A. Karim, *Metal Ions and Complexes in Organic Reactions. Part XV. Copper-Catalysed Substitutions of Aryl Halides by Phthalimide Ion*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 272-278.
- [21] H. Weingarten, *Ullmann Condensation*, J. Org. Chem. **1964**, *29*, 977-978.
- [22] J. Wang, *Analytical Electrochemistry*, Third ed., John Wiley and Sons, Inc., **2006**.
- [23] D. A. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman, *Principios de Análisis Instrumental*, 5ta ed., Mc Graw Hill, **2001**.
- [24] M. Meyer, A.-M. Albrecht-Gary, C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *π - π Stacking-Induced Cooperativity in Copper(I) Complexes with Phenanthroline Ligands*, Inorg. Chem. **1999**, *38*, 2279-2287.
- [25] a) T. Tsuda, T. Hashimoto, T. Saegusa, *Cuprous tert-Butoxide. New and Useful Metalation Reagent*, J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 658-659; b) T. H. Lemmen, G. V. Goeden, J. C. Huffman, R. L. Geerts, K. G. Caulton, *Alcohol Elimination Chemistry of Tetrakis(tert-butoxocopper)*, Inorg. Chem. **1990**, *29*, 3680-3685.
- [26] S. Zhang, Z. Zhu, Y. Ding, *Proposal for Halogen Atom Transfer Mechanism for Ullmann O-arylation of Phenols with Aryl Halides*, Dalton Trans. **2012**, *41*, 13832-13840.
- [27] S.-L. Zhang, H.-J. Fan, *Theoretical Study on Copper-Catalyzed S-Arylation of Thiophenols with Aryl Halides: Evidence Supporting the LCu(I)-SPh Active Catalyst and Halogen Atom Transfer Mechanism*, Organometallics **2013**, *32*, 4944-4951.
- [28] L. Pause, M. Robert, J.-M. Savéant, *Can Single-Electron Transfer Break an Aromatic Carbon-Heteroatom Bond in One Step? A Novel Example of Transition between Stepwise and Concerted Mechanisms in the Reduction of Aromatic Iodides*, J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 7158-7159.

Capítulo 5:
 α -Arlación de Cetonas y
Amidas mediante Reacciones
de S_{RN}1 Inducidas por
Microondas



5.1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las reacciones radicalarias son ampliamente utilizadas en síntesis orgánica, ya que permiten la formación de enlaces C-C de manera eficaz en condiciones suaves de reacción.^[1] Dentro de estas, las reacciones de sustitución radicalaria nucleofílica unimolecular ($S_{RN}1$), que involucran pasos de TE, y tienen como intermediarios a radicales y radicales aniones, representan una metodología útil para reemplazar un grupo saliente adecuado, por un nucleófilo en posición *ipso*.^[2]

5.1.1. SUSTITUCIÓN RADICALARIA NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR ($S_{RN}1$)

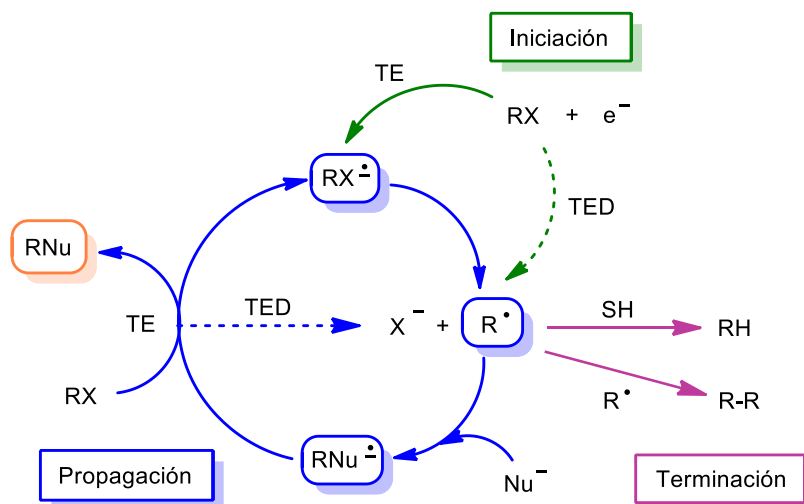
La reacción de $S_{RN}1$ es de gran interés sintético ya que permite llevar a cabo reacciones de sustitución empleando precursores que no reaccionan o lo hacen muy lentamente, mediante otros mecanismos.^[2a] Además, es una herramienta muy versátil debido a la gran variedad de sustratos y nucleófilos que participan de estas reacciones. Pueden utilizarse nucleófilos de carbono (carbaniones) o nucleófilos centrados en nitrógeno, estaño, fósforo, arsénico, antimonio, azufre, selenio y telurio, y posibilitan la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo.

En cuanto a los sustratos, los más utilizados son halogenuros derivados de compuestos alifáticos que poseen GAE, halogenuros cabeza de puente, sustratos aromáticos y heteroaromáticos, halogenuros de vinilo y sustratos perfluorados, entre otros.

Es posible además, que tanto el sustrato como el nucleófilo formen parte de una misma molécula y tengan la disposición adecuada para que se produzca la reacción de $S_{RN}1$. Esto permite obtener compuestos cíclicos mediante reacciones intramoleculares. Otra estrategia para la obtención de compuestos cíclicos mediante reacciones de $S_{RN}1$, lo constituye la ocurrencia de procesos en tándem tales como: reacción de $S_{RN}1$ intermolecular/ciclización polar, ciclización radicalaria/reacción de $S_{RN}1$ ó reacción de $S_{RN}1$ intermolecular/reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

5.1.1.1. Mecanismo de la Reacción de $S_{RN}1$

El mecanismo de la reacción de $S_{RN}1$ es un proceso en cadena que comprende tres etapas bien definidas: **iniciación**, **propagación** y **terminación** (Esquema 5.1).^[2a]



Esquema 5.1 Mecanismo de la reacción de $S_{RN}1$.

En la etapa de iniciación, el sustrato recibe un electrón desde una fuente adecuada para formar el radical anión del mismo. Luego, en la etapa de propagación el radical anión formado fragmenta para dar un radical y el anión del grupo saliente. Esto ocurre en sustratos aromáticos donde la TE es en etapas. En cambio, en sistemas que no poseen orbitales moleculares π^* de baja energía capaces de estabilizar el radical anión intermediario, la TE al sustrato y la fragmentación se producen simultáneamente, dando lugar a lo que se conoce como transferencia electrónica disociativa (TED).^[3] Esto es común en sustratos alifáticos.

Posteriormente, el radical del sustrato (R^\bullet) se acopla con el nucleófilo presente en el medio para formar el radical anión del producto de sustitución ($RNu^{\bullet-}$), el cual por una nueva TE al sustrato (RX) genera el producto de sustitución buscado (RNu) y los intermediarios necesarios para continuar con el ciclo de propagación. La suma de las etapas de propagación da como resultado una sustitución nucleofílica neta.

Los electrones necesarios, para la etapa de **iniciación**, pueden ser provistos por diversas fuentes: de la disolución de metales alcalinos en amoníaco líquido o de amalgama de sodio (Na(Hg)); de cátodos (electroquímicamente); de sales inorgánicas como Fe(II) o Sml_2 ; a partir del mismo nucleófilo excitado térmicamente (iniciación espontánea), o por acción de la luz (fotoestimulación), sonicación o por microondas (MO).

La iniciación espontánea o térmica, es una vía accesible en un número limitado de sistemas. Depende de la relación existente entre la afinidad electrónica del sustrato y el potencial de oxidación del nucleófilo. Para que la TE ocurra de manera espontánea, se necesitan sustratos que sean muy buenos aceptores de electrones y nucleófilos muy buenos

dadores de electrones. Existen ejemplos de esta iniciación tanto en sustratos alquílicos^[4] como aromáticos.^[5]

Las reacciones de **terminación** son todas aquellas que compiten con las etapas de propagación, consumiendo los radicales o radicales aniones intermediarios. Dependen del sustrato, del nucleófilo y de las condiciones experimentales. Como etapas de terminación, se pueden mencionar la abstracción de hidrógeno desde el solvente por parte del radical intermediario R^{\bullet} , el acoplamiento radical-radical de la misma especie, así como la fragmentación del radical anión intermediario del producto de sustitución ($RNu^{\bullet-}$) en especies radicalarias más estables ó que no son reactivas en el ciclo de propagación.

Como la $S_{RN}1$ es un mecanismo en cadena, la reactividad global depende de la eficiencia de las etapas de iniciación, propagación y terminación. Para que el proceso sea eficiente, la etapa de iniciación puede ser lenta y no poseer muchos eventos, mientras que el ciclo de propagación sea rápido y eficiente en la formación de la cadena.^[6]

5.1.1.2. Evidencias Mecanísticas

Cualquier reacción que consuma alguno de los intermediarios formados o impida su formación, puede detener el proceso de la reacción. Este principio es utilizado como evidencia del mecanismo de reacción.

La presencia de radicales se puede evidenciar mediante la inhibición del ciclo de propagación, utilizando atrapadores de radicales como son el di-*terc*-butilnitróxido (DTBN), el 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) ó el radical galvinoxilo (Figura 5.1).^[2a]

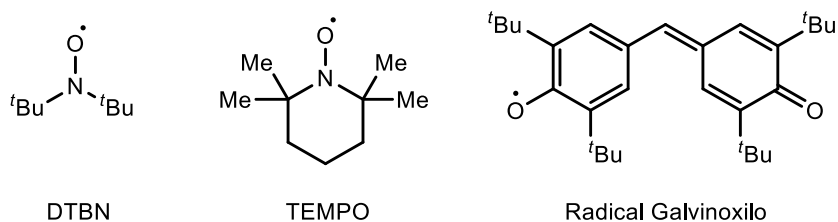


Figura 5.1 Compuestos comúnmente utilizados como atrapadores de radicales.

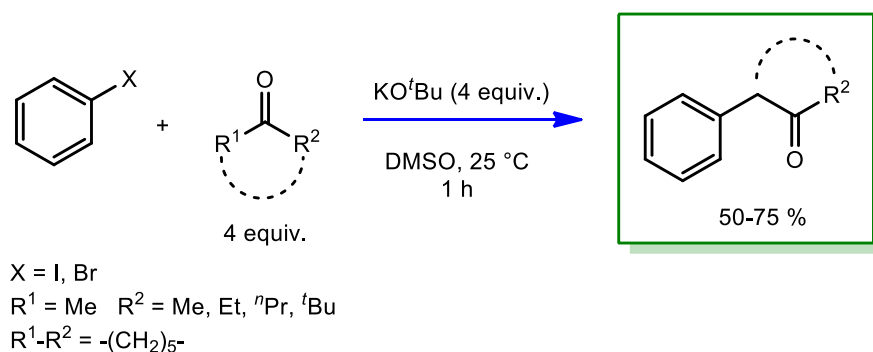
Otra manera de evidenciar la existencia de radicales en el medio de reacción, puede ser por reordenamiento de los mismos o por reacciones de cierre o apertura de anillos. También, la existencia de productos de dimerización es indicativo de la presencia de radicales.^[2a]

Por otra parte, la ocurrencia de eventos de TE puede evidenciarse mediante el empleo de especies con alta afinidad electrónica como *o*-, *m*- ó *p*-dinitrobenzenos, las cuales interrumpen etapas de TE, causando una inhibición en la iniciación o en la propagación.

5.1.2. α -ARILACIÓN DE CETONAS POR REACCIONES DE $S_{RN}1$

La α -arilación de cetonas, tanto alifáticas como aromáticas, ha sido posible en forma eficiente por un mecanismo de $S_{RN}1$. Como sustratos o electrófilos en la reacción con aniones enolatos de cetonas, se han empleado halogenuros de arilo (ArX), diaril sulfuros ($ArSAr'$) y ArN_2S^tBu .^[2a]

Para llevar a cabo estas reacciones, las condiciones más empleadas tienen en cuenta la iniciación por fotoestimulación en DMSO o en NH_3 líquido. Sin embargo, existen algunos sistemas en los cuales es factible la iniciación espontánea o térmica. Por ejemplo, enolatos de cetonas alifáticas pueden reaccionar con halogenuros de arilo, en DMSO a 25 °C (Esquema 5.2),^[7] con moderados a buenos rendimientos del producto de sustitución, luego de 1 h de reacción.



Esquema 5.2

α -Arlación de cetonas alifáticas por reacciones de $S_{RN}1$ con iniciación térmica.

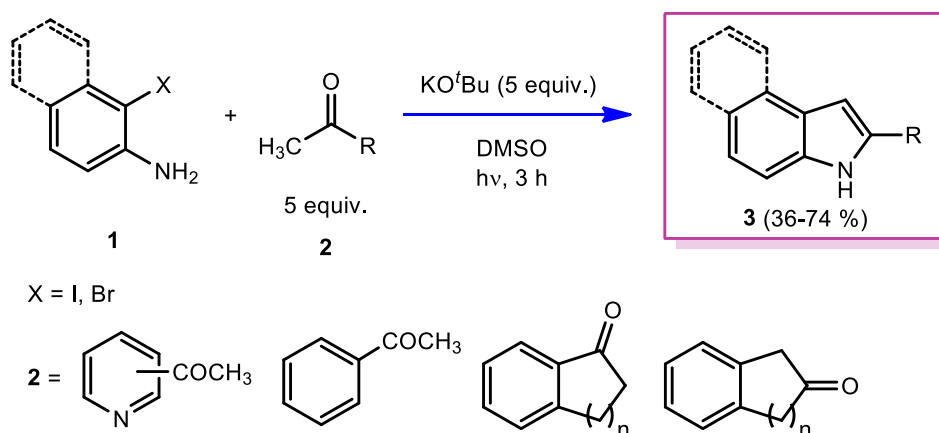
En estos sistemas, la iniciación térmica ocurre por una TE espontánea, desde el anión enolato de cetona al halogenuro de arilo. Por otra parte, se conoce que a mayor valor de pK_a de las cetonas, mayor es la capacidad dadora de electrones (aumenta el potencial de ionización) de su base conjugada y mayor es la probabilidad de una TE espontánea. Esto explica que, la metodología no sea eficiente al aplicarse a un enolato de cetona aromática, como es la acetofenona ($pK_a = 19,8$ en DMSO).^[7b]

Asimismo, se reportó la iniciación espontánea en NH_3 líquido, al estudiar la sustitución de compuestos haloheteroaromáticos como 2-cloropirazina y 3-cloropiridazina.^[8] Otro sustrato con el que se observó iniciación espontánea fue la 2-cloroquinoxalina,^[9] para la cual se demostró que, el mecanismo de $S_{RN}1$ provee la única ruta de sustitución en posición *ipso* con aniones enolatos de cetonas alifáticas. Sin embargo, durante estas reacciones, también se observaron productos provenientes de una vía competitiva de sustitución nucleofílica, por adición aniónica/eliminación.

5.1.2.1. Síntesis de Compuestos Cíclicos mediante α -Arlación de Cetonas por $S_{RN}1$

La α -arilación de cetonas por un mecanismo de $S_{RN}1$ ha sido también aplicada con éxito a la síntesis de compuestos cíclicos. Una de las estrategias desarrolladas, consiste en un proceso en tándem involucrando la reacción de arilación por medio de una $S_{RN}1$ intermolecular, seguida de una ciclización. Esta última ocurre mediante una reacción polar por ataque de un sustituyente ubicado en forma adecuada con respecto al grupo recientemente incorporado a la molécula.

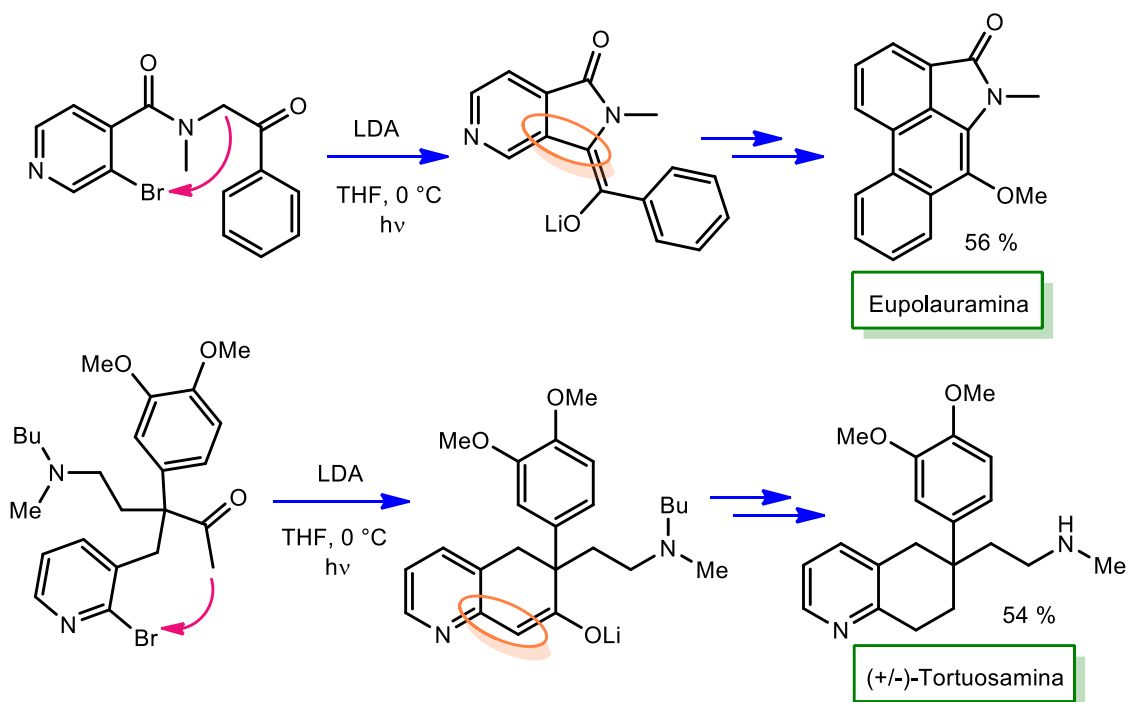
Un ejemplo de esta estrategia, lo constituye la síntesis de indoles sustituidos en posición 2 (**3**), a partir de *o*-haloanilinas y enolatos de metil-arilcetonas (**2**) (Esquema 5.3).^[10]



Esquema 5.3

Síntesis de indoles mediante α -arilación intermolecular de cetonas por $S_{RN}1$ fotoestimulada.

Otra vía para la obtención de compuestos cíclicos, es mediante reacciones de $S_{RN}1$ intramoleculares, donde el centro nucleofílico se encuentra en la misma molécula que el carbono que posee el grupo saliente. Las reacciones intramoleculares de α -arilación de cetonas se han estudiado en forma amplia para la síntesis de heterociclos fusionados.^[11] Esta metodología también ha sido aplicada, de manera eficiente, como paso clave en la síntesis de importantes productos naturales, como los alcaloides Eupolauramina^[12] y (\pm)-Tortuosamina^[13] (Esquema 5.4).



Esquema 5.4 Síntesis de Eupolauramina y (\pm)-Tortuosamina.

Por otra parte, carbaniones derivados de amidas se han utilizado en reacciones de arilación mediante $S_{RN}1$ intramolecular, para la obtención de compuestos cíclicos que contienen núcleos de isoquinolinonas y succinimidias,^[14] entre otros.

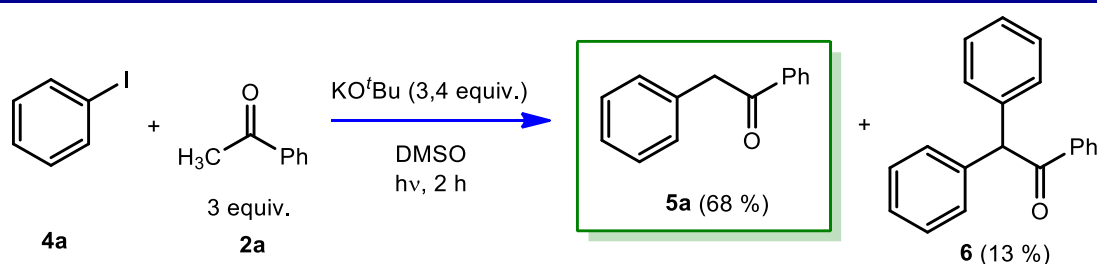
5.1.2.2. Importancia y Síntesis de 2-Fenil Acetofenonas

Resulta de gran interés la obtención de 2-fenilacetofenonas, también conocidas como deoxibenzoínas, ya que dicha estructura forma parte de compuestos que presentan actividad biológica y farmacéutica. Algunos derivados de deoxibenzoínas son conocidos como agentes antiinflamatorios,^[15] anticonvulsivos,^[16] analgésicos^[17] y antimicrobianos.^[18]

Dada sus importantes aplicaciones, una variedad de aproximaciones han sido desarrolladas para la síntesis de derivados de deoxibenzoínas. Entre las estrategias más recientes, se encuentran las reacciones de sustitución de halogenuros o pseudohalogenuros de arilo con enolatos de cetona, catalizadas por metales de transición.^[19] Entre estas reacciones, el mayor desarrollo se ha realizado empleando Pd como catalizador. En general, el sistema catalítico consiste en la combinación de Pd(OAc)₂ o Pd(0) (como Pd(dba)₂) con un ligando fosfina.^[20]

Asimismo, existe un ejemplo de síntesis de α -aril cetonas mediante sustitución de halogenuros de arilo catalizada por Cu(I). Esta metodología es sólo eficiente con sustratos que poseen grupos metilenos activados por dos GAE, tales como compuestos dicarbonílicos.^[21]

Como otra aproximación, la estructura de la 2-fenil acetofenona y derivados, puede también ser obtenida a través de una reacción de α -arilación de acetofenonas, por un mecanismo de $S_{RN}1$. Como se mencionó previamente, al trabajar con enolatos de cetonas aromáticas, es menos factible la iniciación por TE espontánea. Por lo tanto, se ha llevado a cabo la α -arilación del enolato de acetofenona con halogenuros de arilo, iniciada por fotoestimulación en NH_3 líquido^[22] y en DMSO (Esquema 5.5).^[23]



Esquema 5.5 α -Arlación de acetofenona por reacción de $S_{RN}1$ fotoestimulada en DMSO.

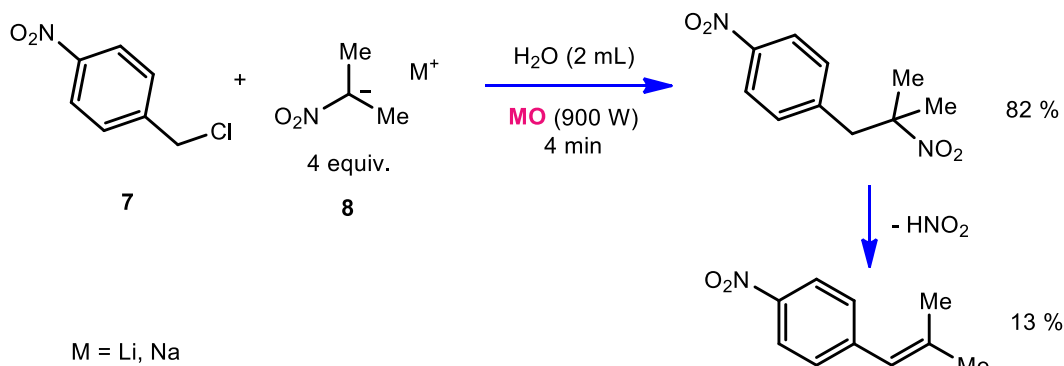
Como una alternativa al empleo de halogenuros de arilo, también se ha informado la utilización de arilazosulfuros (como ArN_2S^tBu) como electrófilos en la arilación de enolatos de acetofenona.^[5b] La reacción de arilación pudo ser realizada en DMSO, a temperatura ambiente. En este sistema, es factible la TE espontánea del anión enolato al sustrato, debido al potencial de reducción más favorable de ArN_2S^tBu , en relación a ArX .

Como puede observarse, si bien es posible la arilación directa de acetofenona por reacciones de $S_{RN}1$ espontáneas, es necesaria la síntesis de sustratos del tipo ArN_2S^tBu . Por otra parte, el empleo de iodoarenos comerciales como sustratos requiere de fotoestimulación y/o manipulación de solventes poco prácticos como NH_3 líquido. Por consiguiente, resulta interesante el desarrollo de un procedimiento sencillo para la obtención de 2-fenil acetofenonas, a partir de sustratos comerciales.

5.1.3. APLICACIÓN DE MICROONDAS EN REACCIONES DE $S_{RN}1$

En la actualidad y, dadas las múltiples ventajas que presenta, la radiación de MO es ampliamente utilizada como una fuente energética alternativa al calentamiento por conducción tradicional.^[24] Sin embargo, existen pocos ejemplos de reacciones de $S_{RN}1$ inducidas por irradiación de MO. El primer reporte, del año 1999, estudió la sustitución de

cloruro de *p*-nitrobencilo (**7**) con el anión del 2-nitropropano (**8**) bajo irradiación de MO, por un mecanismo de $S_{RN}1$ (Esquema 5.6).^[25] Los mejores rendimientos de reacción fueron obtenidos con el uso de agua como solvente, en sólo 4 min de irradiación.

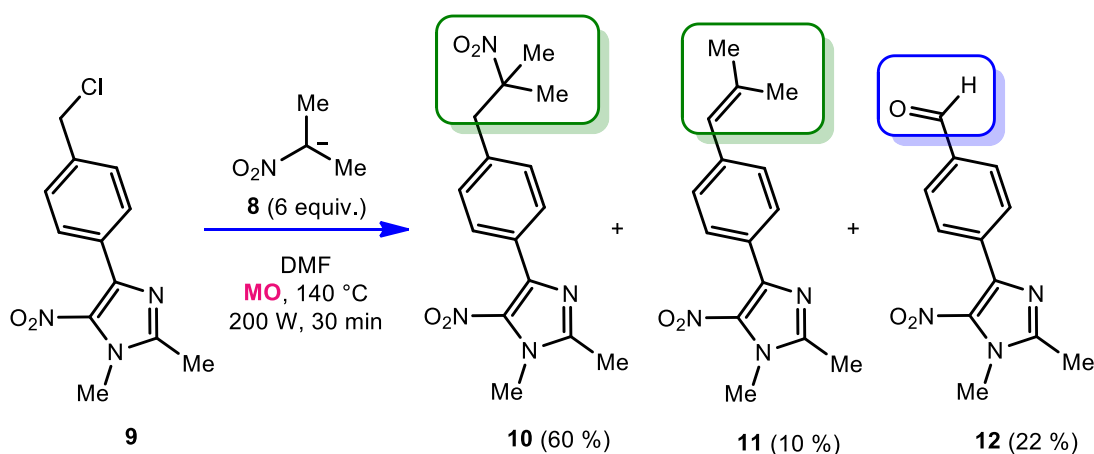


Esquema 5.6

Sustitución de cloruro de *p*-nitrobencilo con el anión **8** por reacción de $S_{RN}1$ inducida por MO.

Este primer estudio fue realizado empleando un equipo de MO doméstico, el cual no permitía un adecuado control de las condiciones de reacción y, por tanto, los experimentos eran poco reproducibles. Posteriormente, el mismo grupo de trabajo continuó el estudio de este sistema utilizando reactores de MO para síntesis orgánica. De este modo, consiguieron aplicar esta reacción a la síntesis de derivados de quinazolininas con potencial actividad anticancerígena.^[26] Se observaron muy buenos rendimientos de la reacción de $S_{RN}1$, en cortos tiempos de reacción, demostrando la eficacia y reproducibilidad del sistema de MO empleado.

Más recientemente, se llevó a cabo el estudio de la reacción de sustitución de **9** con el anión del 2-nitropropano (Esquema 5.7).^[27] En este sistema, el grupo clorometileno puede dar sustitución mediante dos mecanismos: por S_N2 , observándose el producto de alquilación sobre el átomo de oxígeno de **8** (producto **12**); o por $S_{RN}1$, observándose productos de alquilación sobre el átomo de carbono de **8** (productos **10** y **11**). Se realizaron experimentos comparativos de calentamiento por MO respecto a calentamiento convencional, y demostraron la existencia de un efecto térmico, el cual favoreció la reacción de $S_{RN}1$ respecto de la S_N2 , es decir, favoreció la TE.



Esquema 5.7 Sustitución de **9** con el anión **8** por reacción de $S_{RN}1$ inducida por MO.

5.2. OBJETIVOS

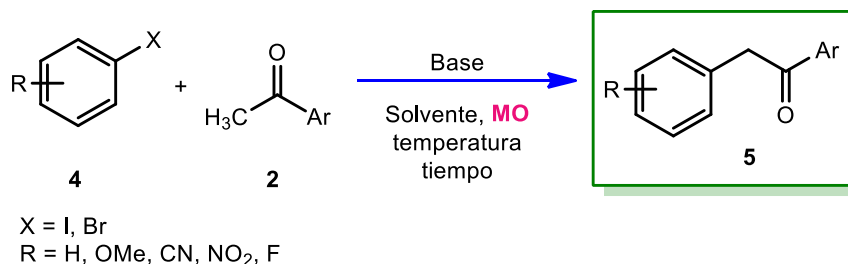
En base a los antecedentes existentes para la obtención de derivados de deoxibenzoínas y, dada sus importantes aplicaciones en química biológica y farmacéutica, resultó interesante el desarrollo de un procedimiento sencillo para acceder a estos núcleos, a partir de sustratos comerciales y fáciles de manipular.

Dentro de las estrategias sintéticas desarrolladas, se destaca por su simpleza la α -arilación directa de acetofenonas por un mecanismo de $S_{RN}1$. En esta metodología es posible el empleo de haloarenos comerciales como sustratos, pero la TE inicial no ocurre de manera espontánea y, en general, requiere de fotoestimulación.

Por otra parte, en las últimas décadas, ha tenido un gran impulso la utilización de MO como una fuente energética alternativa a la tradicional. Esto se debe a las numerosas ventajas que la irradiación de MO ha demostrado.

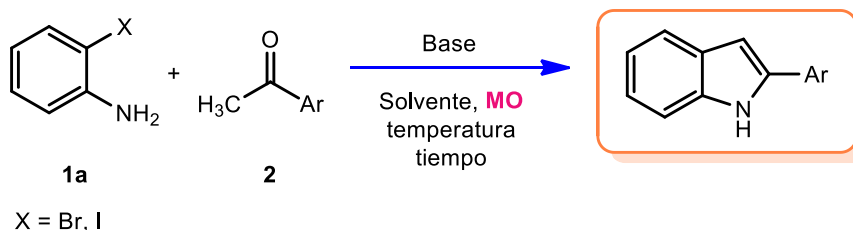
Bajo estas premisas se propusieron los siguientes objetivos:

- ✓ Desarrollar un nuevo procedimiento para llevar a cabo la α -arilación de aril metilcetonas inducida por irradiación con MO. Esta reacción procedería mediante la sustitución de haloarenos, usando el enolato de la cetona como especie nucleofílica, en un proceso de $S_{RN}1$, iniciado térmicamente (Esquema 5.8). El empleo de MO como fuente de energía, permitiría disminuir los tiempos de reacción, así como también un mejor control de las condiciones empleadas (temperatura, presión y potencia de irradiación).



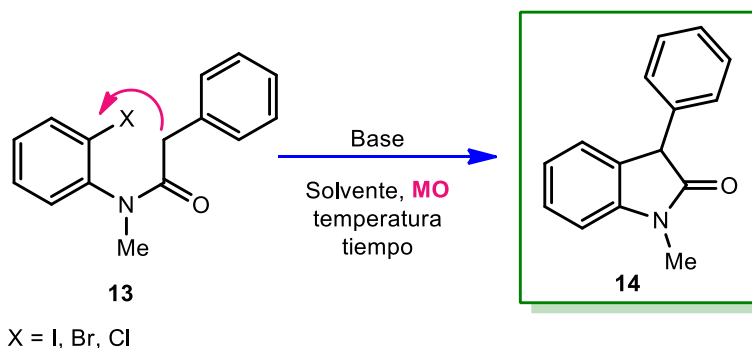
Esquema 5.8 α-Arilación de acetofenonas (**2**) por reacción de S_{RN}1 inducidas por MO.

✓ Asimismo, aplicar la metodología de α-arylación de cetonas, inducida por MO, a la formación *one-pot* de heterociclos, mediante dos estrategias diferentes. Por un lado, reacciones en tándem: una reacción de S_{RN}1 intermolecular seguida de un cierre de anillo polar. Mediante esta estrategia, evaluar la síntesis de indoles mediante la reacción de *o*-haloanilina con carbaniones derivados de cetonas aromáticas (Esquema 5.9).



Esquema 5.9 Síntesis *one-pot* de indoles.

Como segunda estrategia, se planteó estudiar la formación de heterociclos mediante reacciones de S_{RN}1 intramoleculares. De este modo, las condiciones ensayadas para la α-arylación de acetofenonas, se aplicaron a la formación de heterociclos tipo indolinona (**14**), promoviendo la ciclización intramolecular de *N*-(2-halofenil)fenilacetamidas (**13**) (Esquema 5.10).



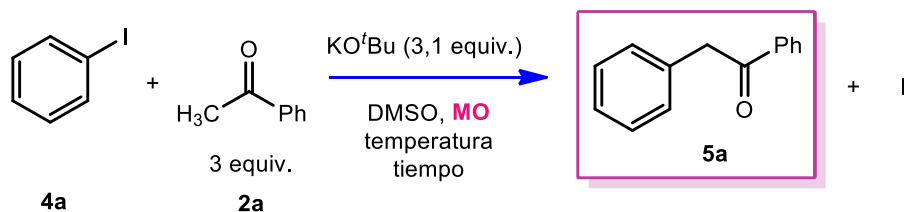
Esquema 5.10 Propuesta sintética para la obtención de indolinonas por reacción de S_{RN}1 intramolecular inducida por MO.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1. REACCIONES DE α -ARILACIÓN DE CETONAS INDUCIDAS POR MICROONDAS: SÍNTESIS DE DEOXIBENZOÍNAS

5.3.1.1. Evaluación de las Condiciones de Reacción

En primer lugar, se buscó evaluar la efectividad de la irradiación de MO como método de calentamiento para producir iniciación térmica, como una alternativa a la fotoestimulación. Se tomó como modelo de estudio la reacción de α -arilación del anión enolato de acetofenona (generado *in situ* con KO^tBu) con iodobenceno (**4a**) (Esquema 5.11). Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, empleando DMSO como solvente y variando temperatura, tiempo y potencia de irradiación (Tabla 5.1).



Esquema 5.11 Reacción de α -arilación de acetofenona inducida por MO en DMSO.

Como fue informado previamente, la reacción de **4a** con el anión enolato de **2a**, luego de ser calentada a 25 °C por 60 min, en DMSO como solvente, dio lugar a trazas del producto de α -arilación **5a** (detectado por CG).^[7b] A partir de este antecedente se decidió evaluar la reacción entre iodobenceno (**4a**) y el anión de **2a** bajo irradiación de MO en sistema cerrado durante 10 min a diferentes temperaturas, empleando un método a temperatura fija (método dinámico). Cuando se calentó a 40 °C por 10 min, se observaron sólo trazas del producto de sustitución buscado (Tabla 5.1, entrada 1). En cambio, cuando la temperatura se elevó a 50 ó 60 °C se obtuvo un rendimiento moderado del producto **5a**, junto con trazas del producto de diarilación **6** (Tabla 5.1, entradas 2 y 3).

Continuando el estudio de la reacción a 10 min, los mejores resultados se observaron al trabajar a 70 °C en DMSO. A esta temperatura, se obtuvo el producto de sustitución **5a** en un 55 % de rendimiento cuantificado por RMN de 1H , con una conversión del 78 % determinada a partir de la titulación potenciométrica de iones yoduro (Tabla 5.1, entrada 4). Luego se llevo a cabo la reacción a menores tiempos (5 min), observándose porcentajes similares de producto (Tabla 5.1, entrada 5), aunque aún se observe por CG PhI sin reaccionar.

También se ensayó el efecto de incrementar el tiempo de reacción (30 min) y la temperatura (100 °C). En ambos casos, no se consiguió elevar el porcentaje del producto de sustitución **5a** (Tabla 5.1, entradas 6 y 7), y se observó un incremento en el porcentaje de deshalogenación determinado por cuantificación de los iones ioduros. Este aumento se atribuye a la formación de benceno, sin embargo, no se logró detectar dicho producto de reducción.

Tabla 5.1 Evaluación de las condiciones de reacción: α -arilación de acetofenona.

Entrada	X	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento de 5a (%) ^a	X ⁻ (%) ^b
1	I	40	10	trazas	n.c.
2	I	50	10	34	n.c.
3	I	60	10	45 ^c	n.c.
4	I	70	10	55 ^c	78
5	I	70	5	49 ^c	70
6	I	70	30	54 ^c	72
7	I	100	10	58 ^c	92
8 ^d	I	70	10	7	<10
9 ^e	I	70	10	8	<10
10	Br	70	10	trazas	4

Condiciones de reacción: PhX (0,5 mmol), **2a** (3 equiv., 1,5 mmol), KO^tBu (3,1 equiv., 1,55 mmol) en DMSO (2 mL), calentamiento por irradiación de MO bajo atmósfera de N₂. ^a Rendimiento de producto cuantificado por RMN con el método de estándar interno. ^b Determinado por titulación potenciométrica con AgNO₃. n.c.: no cuantificado. ^c Se observó formación de trazas (< 4 %) del producto de diarilación (**6**). ^d Con DMF como solvente. ^e Con acetonitrilo como solvente.

Por otra parte, se realizó un ensayo de estabilidad del producto **5a** en las condiciones de reacción. Luego de someter **5a** a calentamiento por MO, a 70 °C por 10 min, no se detectaron productos de descomposición térmica por CG-EM, y se recuperó **5a** en un 84 % de rendimiento aislado.

Asimismo, se evaluó la utilización de otros solventes en la reacción de α -arilación: DMF y acetonitrilo. Ninguno de los solventes probados mostró ser eficiente en la reacción (Tabla 5.1, entradas 8 y 9). Por el contrario, el producto principal observado en ambos casos fue el proveniente de la autocondensación de la acetofenona promovida en medio básico.

Por último, bromobenceno fue ensayado como electrófilo en la reacción de α -arilación del enolato de **2a**. Luego de 10 min de irradiación a 70 °C, se observó un bajo porcentaje de conversión (< 5 %) y trazas del producto de sustitución (Tabla 5.1, entrada 10). Al incrementar la temperatura desde 70 °C a 100 ó 140 °C, se obtuvieron resultados similares.

En resumen, las mejores condiciones para la obtención del producto de α -arilación de acetofenona fueron: una relación **4a:2a:KO^tBu** igual a (1:3:3,1) en DMSO como solvente y atmósfera de N₂, con calentamiento por irradiación de MO a 70 °C durante 10 min.

5.3.1.2. Comparación entre Calentamiento por Microondas y Calentamiento por Conducción

Con el objetivo de comparar el efecto del calentamiento por MO, con respecto al calentamiento por conducción convencional, en la reacción de α -arilación, se llevó a cabo la reacción de iodobenceno con el enolato de **2a** a 70 °C empleando como fuente de calentamiento un baño de aceite precalentado a esa temperatura por 10 min. Para imitar las condiciones de reacción, optimizadas con el empleo de MO, se trabajó en un tubo sellado a las mismas concentraciones y relaciones de reactivos.

Al finalizar los 10 min de reacción, se obtuvo sólo un 10 % del producto de sustitución **5a** cuantificado por CG. El incremento del tiempo de reacción a 60 min, no mostró una mejora sustancial en el porcentaje de **5a** (17 %).

Por otra parte, también se ensayó la reacción de α -arilación, bajo irradiación de MO en sistema abierto (a presión atmosférica) y se obtuvo un rendimiento del producto **5a** comparable al obtenido en sistema cerrado, en el cual se alcanza una presión de 1,7 atm aproximadamente (Tabla 5.1, entrada 4). Por lo tanto, la reacción procede más rápidamente bajo irradiación de MO, tanto en sistema cerrado como abierto, indicando que las condiciones de presión superior a la atmosférica, no serían necesarias para acelerar la reacción. Por razones de seguridad se eligió continuar trabajando con sistema cerrado, ya que permite un mejor control de las condiciones de reacción.

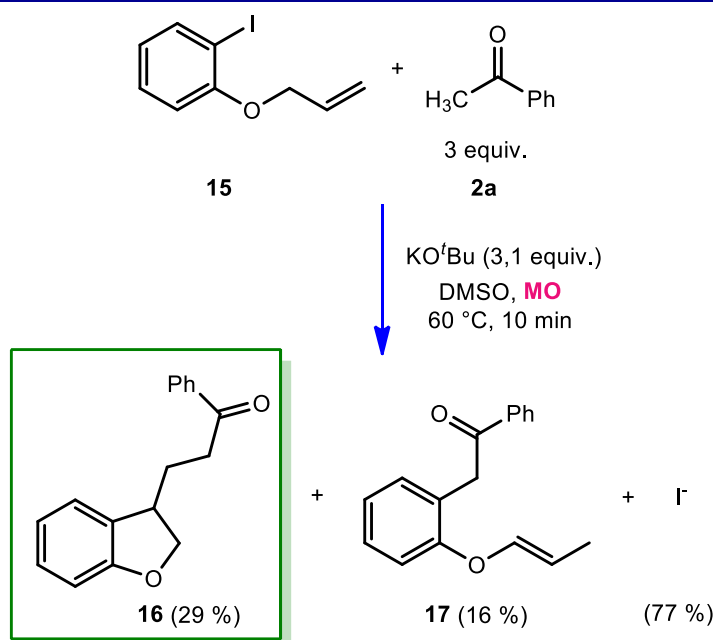
En base a estos experimentos, se pudo inferir que el efecto acelerador de la irradiación de MO podría deberse a la formación de “núcleos de ebullición” o “puntos de supercalentamiento” en el solvente de reacción. El solvente DMSO empleado, posee una alta capacidad de absorber MO y transformarlas en calor ($\tan \delta = 0,82$),^[28] lo que posibilitaría acceder a estas zonas de supercalentamiento, provocando un calentamiento más rápido y eficiente.

5.3.1.3. Evidencias Mecanísticas

Para evaluar el mecanismo involucrado, se diseñaron y realizaron varios experimentos. En primera instancia, para probar la existencia de radicales arilo como intermediarios de la

reacción se utilizó como sustrato 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**15**) como “*radical clock*” (Esquema 5.12). Si se forman radicales durante la reacción, el electrófilo puede dar lugar a un reordenamiento (por una reacción rápida de cierre 5-*exo-trig*) previo a la reacción de sustitución con el nucleófilo; observando luego, los productos reordenados (ver Esquema 4.6).

En experimentos previos, se observó la isomerización rápida del doble enlace de **15**, promovida en condiciones básicas.^[29] Dicha isomerización previene la reacción de cierre de anillo. Para disminuir la isomerización, se trabajó a menor temperatura (60 °C). De esta forma, la reacción de **15** con el anión enolato de **2a**, en una relación 1:3, luego de 10 min de irradiación con MO a 60 °C, produjo un 29 % del producto reordenado (**16**) y un 16 % del producto de sustitución directa, con isomerización del doble enlace (**17**). Esto resultó una prueba positiva de la presencia de radicales arilo como intermediarios en la reacción inducida por MO.



Esquema 5.12

Reacción de α -arilación de acetofenona con 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**15**) inducida por MO en DMSO.

La formación del producto **16**, involucra la formación de un radical arilo y su ciclización mediante un cierre 5-*exo-trig*, seguida de la adición al enolato de **2a**. Por otra parte, el producto **17** se forma por acople directo del radical arilo de **15** con el anión de **2a**, seguido de una TE e isomerización del doble enlace. Dicha isomerización podría ocurrir de manera previa al paso de TE, dando lugar a **17**. Sin embargo, si esta isomerización fuera muy rápida evitaría la ciclización 5-*exo-trig*, previniendo la formación de **16**.^[29] Este efecto fue observado al llevar a

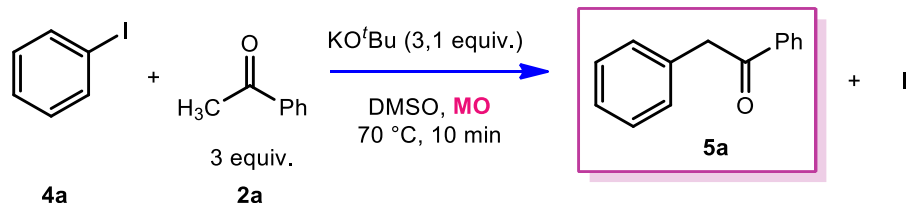
cabo la reacción entre **15** y el enolato de **2a** a 80 °C, obteniendo únicamente el producto **17** en un 45 % de rendimiento.

Asimismo, se realizó un ensayo de estabilidad térmica del iodobenceno en las condiciones de reacción. Luego de 10 min de irradiación a 70 °C en DMSO, no se detectó formación de benceno, ni tampoco de iones ioduros (Tabla 5.2, entrada 1). Este experimento avaló la estabilidad térmica de **4a**, descartando una posible iniciación radicalaria por ruptura homolítica del enlace $C_{Ar}-I$.

Además, se llevó a cabo la reacción de α -arilación en presencia de 10 mol% de *m*-dinitrobenzoceno. Este último es una especie fuertemente aceptora de electrones, que podría interferir, inhibiendo las etapas de TE. En este ensayo, se observó una disminución del porcentaje de producto **5a** obtenido (14 %), así como también una disminución en el porcentaje de conversión (21 %) (Tabla 5.2, entrada 2). De esta forma, se probó la participación de etapas de TE.

Tabla 5.2

Ensayos mecanísticos de la reacción de α -arilación de acetofenona con iodobenceno.



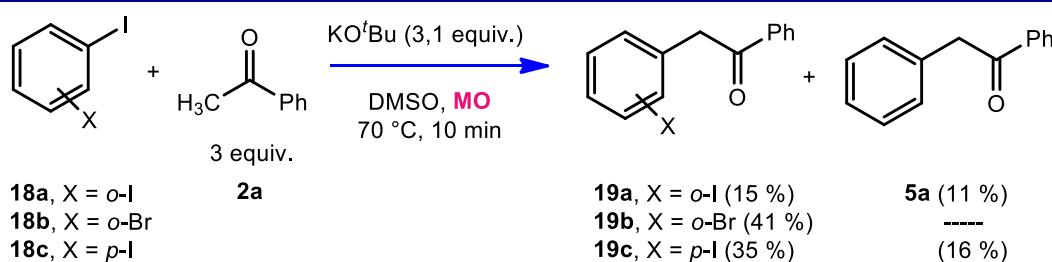
Entrada	Observaciones	Rendimiento de 5a (%) ^a	I^- (%) ^b
1	En ausencia del anión enolato de 2a	--	--
2	Con 10 mol% de <i>m</i> -dinitrobenzoceno	14	21
3	Con KO^tBu como base y nucleófilo	-- ^c	80

Condiciones de reacción: PhX (0,5 mmol), **2a** (3 equiv., 1,5 mmol), KO^tBu (3,1 equiv., 1,55 mmol) en DMSO (2 mL), calentamiento por irradiación de MO bajo atmósfera de N_2 . ^a Rendimiento de producto cuantificado por RMN con el método de estándar interno. ^b Determinado por titulación potenciométrica con $AgNO_3$, previo agregado de tiosulfato de sodio para reducir la posible formación de I_2 . ^c Se observó formación de PhO^tBu en un 4 % cuantificado por RMN de 1H con el método de estándar interno.

Estos experimentos sugieren que la reacción procede por un mecanismo de $S_{RN}1$, iniciado térmicamente, con radicales y radicales aniones como intermediarios. La iniciación puede ocurrir por una TE desde el nucleófilo al iodobenceno, para generar radicales fenilo y I^- por una TED.^[30] En este caso, el aumento en la temperatura o en la energía de la irradiación de MO aplicada, proveería la energía necesaria para la TE inicial del nucleófilo al halogenuro de arilo. Por otra parte, el pequeño exceso del anión $^tBuO^-$ podría actuar también como donador de

electrones^[31] en un mecanismo de *entrainment*.¹ Esto fue confirmado al realizar la reacción de **4a** con KO^tBu en ausencia de acetofenona (Tabla 5.2, entrada 3), en la cual se observó un alto porcentaje de iniciación (80 % de aniones I⁻) luego de 10 min de irradiación.

Por otra parte, también se evaluó la reactividad de dihalobencenos como sustratos en la α -arilación de acetofenona bajo irradiación de MO, y los resultados se compararon con las reacciones iniciadas por fotoestimulación. Las reacciones realizadas con irradiación de MO de *o*-haloiodobencenos con el anión de **2a** dan productos de monosustitución con retención del segundo halógeno (**19a** y **19b**) y, en el caso de *o*-diiodobenceno, también producto de monosustitución con reducción del segundo halógeno (**5a**) (Esquema 5.13).



Esquema 5.13

Reacción de α -arilación de acetofenona con *o*-halo-iodobencenos (**18a** y **b**) y *p*-diiodobenceno (**18c**) inducida por MO en DMSO.

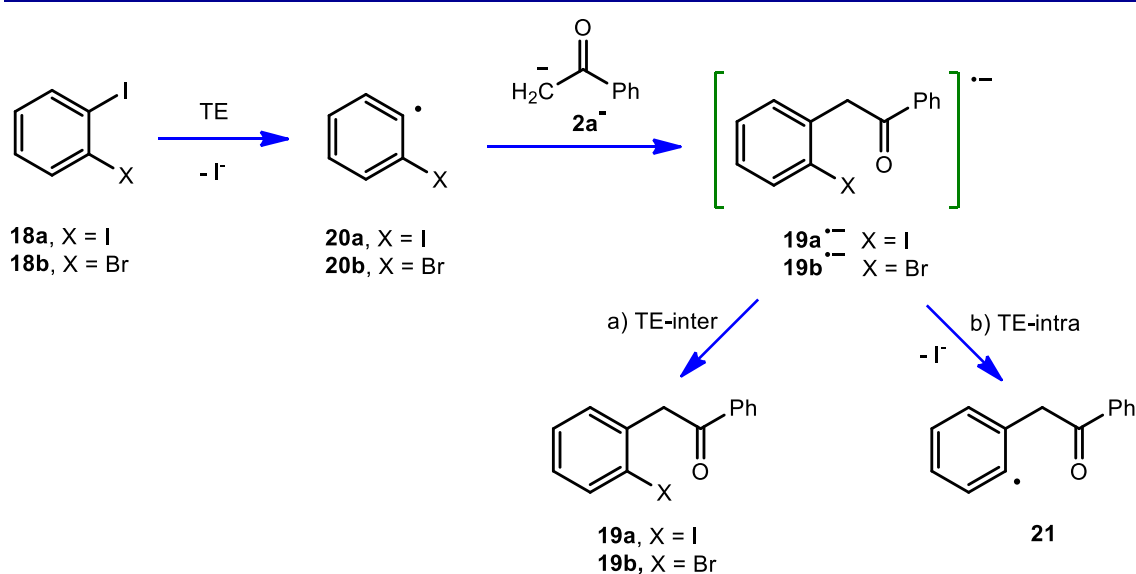
La reacción de *p*-diiodobenceno (**18c**) con el anión de **2a** generó, nuevamente, el derivado mono-sustituido con retención de iodo (**19c**) y el producto mono-sustituido con reducción (**5a**). Sin embargo, pudo detectarse por CG-EM trazas del derivado *p*-disustituido.

En un trabajo previo, se obtuvieron resultados similares en las reacciones fotoestimuladas de los sustratos dihalogenados **18a** y **18b** con el anión de **2a**.^[32] La concordancia en los resultados observados, bajo fotoestimulación e irradiación de MO, avalarían que ambos sistemas transcurren mediante el mismo mecanismo de S_{RN}1. En el Esquema 5.14 se muestran las etapas de iniciación y de propagación, para la reacción del anión de acetofenona con *o*-haloiodobencenos (**18a** y **b**) por un mecanismo de S_{RN}1.

Luego de la TE inicial, el radical anión del sustrato fragmenta en el anión yoduro y el radical **20**. Posteriormente, este radical acopla con el nucleófilo (anión de **2a**) conduciendo a los radicales aniones **19^{•-}**, los cuales pueden dar lugar a una TE intermolecular a otra molécula

¹ Algunos nucleófilos no son capaces de realizar la TE al sustrato por los métodos de estimulación descriptos, sin embargo son muy reactivos en el ciclo de propagación. En estos casos es posible el uso de un segundo Nu² que sea más eficiente en la etapa de iniciación, pero que acople muy lento. El Nu² agregado en pequeñas cantidades actúa como catalizador, iniciando la TE al sustrato. Este proceso se conoce como mecanismo de *entrainment*.

de sustrato generando los productos monosustituídos con retención halógeno, **19** (Esquema 5.14, vía a), o una TE intramolecular produciendo la fragmentación del enlace C-X y el radical **21** (Esquema 5.14, vía b). La distribución de espín desapareado, en los radicales aniones **19^{•-}**, se encuentra localizada en el sistema π de la región benzoilo, la cual está separada del sistema *o*-halofenilo por un átomo de carbono sp^3 . Por lo tanto, la TE intramolecular está sólo favorecida cuando el segundo halógeno es también yodo, formando luego de la fragmentación C-X, el radical **21**.



Esquema 5.14

Reacción de α -arilación de acetofenona con *o*-halo-iodobencenos (**18a** y **b**) por un mecanismo de $S_{RN}1$ en DMSO.

Finalmente, a pesar de la formación del radical **21**, no se observó el producto de disustitución al trabajar con **18a**. Este hecho podría atribuirse a un bajo exceso del anión de acetofenona presente en el medio de reacción, ya que la disustitución ha sido observada en trabajos anteriores, para aniones enolatos de cetonas bajo fotoestimulación en NH_3 líquido.^[33] Por otra parte, las dificultades en el segundo acople, también podrían atribuirse a factores estéricos, ya que pudieron detectarse trazas del producto de disustitución al trabajar con *p*-diiodobenceno (**18c**) tanto bajo irradiación de MO, como por fotoestimulación.

5.3.1.4. Alcance Sintético de la Metodología Desarrollada

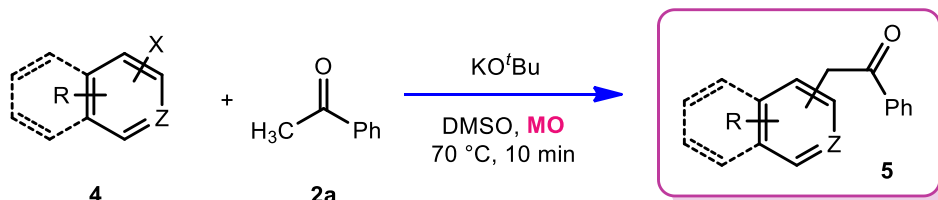
Con el objetivo de evaluar el alcance sintético de la metodología desarrollada para la α -arilación de **2a**, por irradiación de MO, se ensayaron distintos halogenuros de arilo como

electrófilos, en las condiciones de reacción optimizadas. Los resultados se resumen en la Tabla 5.3.

En general, los iodoarenos ensayados en la reacción de α -arilación de **2a** condujeron al producto de sustitución en rendimientos de moderados a buenos, tanto en el caso de contener como sustituyentes GDE como GAE (Tabla 5.3, entradas 2 a 4). Sorpresivamente, utilizando 4-iodobenzonitrilo (**4b**) se obtuvo el producto monoarilado de **2a** en un 46 % de rendimiento. La α -arilación de **2a** con **4b** no había sido conseguida previamente en condiciones de $S_{RN}1$ con fotoestimulación. Tampoco pudo llevarse a cabo dicha reacción de arilación mediante catálisis por Pd, ya que en lugar de formarse el producto **5b**, ocurrió la condensación del enolato de la acetofenona con el nitrilo del sustrato.^[34]

Tabla 5.3

Reacción de α -arilación de acetofenona (**2a**) con halogenuros de arilo inducida por MO en DMSO.



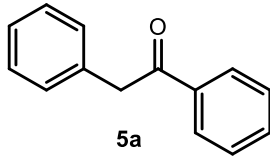
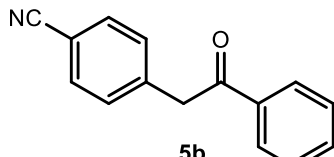
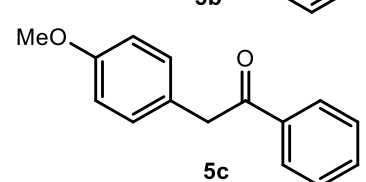
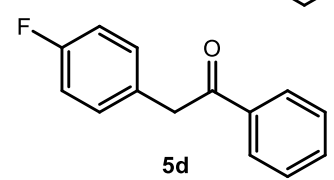
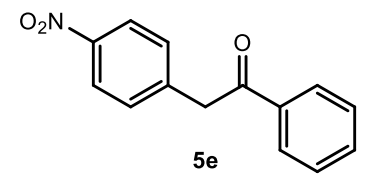
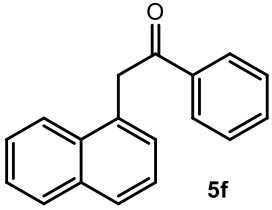
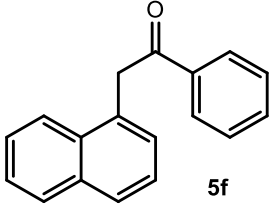
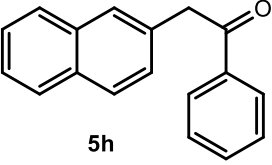
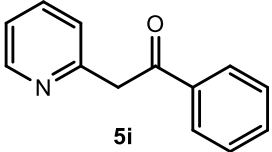
Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto 5	Rendimiento de producto (%) ^a
1	PhI (4a)	 5a	55 (53) ^b
2	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ I (4b)	 5b	46
3	<i>p</i> -(OMe)C ₆ H ₄ I (4c)	 5c	54
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄ I (4d)	 5d	57
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I (4e)	 5e	19

Tabla 5.3

Reacción de α -arilación de acetofenona (**2a**) con halogenuros de arilo inducida por MO en DMSO (continuación).

Entrada	Halogenuro de Arilo	Producto 5	Rendimiento de producto (%) ^a
6	1-C ₁₀ H ₇ I (4f)	 5f	59
7	1-C ₁₀ H ₇ Br (4g)	 5f	55
8	2-C ₁₀ H ₇ Br (4h)	 5h	35
9	2-C ₅ H ₄ Ni (4i)	 5i	44

Condiciones de reacción: ArX (0,5 mmol), **2a** (3 equiv., 1,5 mmol), KO^tBu (3,1 equiv., 1,55 mmol) en DMSO (2 mL), calentamiento por irradiación de MO a 70 °C por 10 min, bajo atmósfera de N₂.
^a Rendimiento de producto cuantificado por RMN de ¹H con el método de estándar interno. ^b Rendimiento de producto aislado de una reacción a escala preparativa: PhI (2,5 mmol), **2a** (7,5 mmol), KO^tBu (7,75 mmol) en 10 mL de DMSO.

Asimismo, se conoce que la velocidad de fragmentación de los radicales aniones de halogenuros de arilo, sustituidos con grupos -NO₂ es lenta. Dicha velocidad, determinada por métodos electroquímicos^[35] o por radiólisis de pulso,^[36] es del rango de 10⁻³ a 10² s⁻¹. Como consecuencia, estos nitro-derivados no son sustratos apropiados para reacciones de $S_{RN}1$ iniciadas electroquímicamente o con fotoestimulación. Por lo tanto, es de destacar la obtención de un 19 % del producto de α -arilación con el derivado **4e**, con la utilización de MO (Tabla 5.3, entrada 5). Sin embargo, no puede descartarse un mecanismo de S_NAr clásica.

A su vez, la reacción de α -arilación de **2a** se aplicó a sustratos con sistemas aromáticos extendidos (Tabla 5.3, entradas 6 a 8) y a un sustrato heteroaromático (2-iodopiridina, Tabla 5.3, entrada 9). En todos los casos se obtuvieron los correspondientes productos de sustitución, con rendimientos moderados.

En base a los resultados obtenidos, se pudo observar que la ventaja del empleo de irradiación de MO radica en la notable disminución del tiempo de reacción a sólo 10 min, además de la disminución en la formación del producto de diarilación (sólo se observa en trazas), con respecto a la reacción fotoestimulada.

Por otra parte, para continuar estudiando los alcances de la metodología desarrollada, se ensayaron diferentes aniones enolatos de acetofenonas *p*-sustituidas en la reacción de sustitución de iodobenceno (Tabla 5.4).

La presencia de un GDE como el grupo metilo en el anión de **2j**, produjo un rendimiento comparable del producto de sustitución, al obtenido con el anión de la acetofenona (Tabla 5.4, entradas 1 y 2). Estos resultados concuerdan con lo esperado para una reacción iniciada por medio de TE.

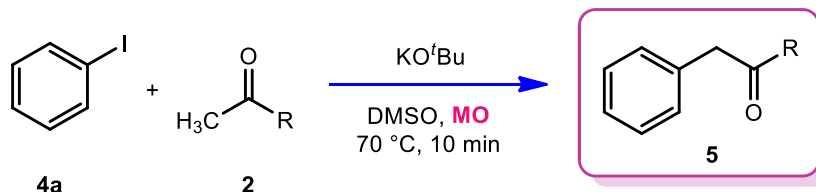
En el caso de la cetona **2k**, el grupo amino también es desprotonado en el medio de reacción y se observa una disminución en el porcentaje obtenido del producto de α -arilación (Tabla 5.4, entrada 3).

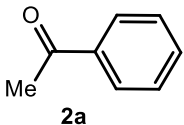
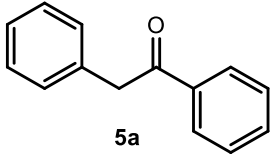
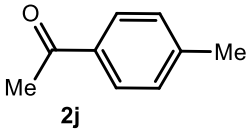
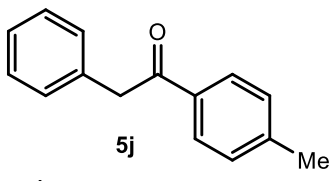
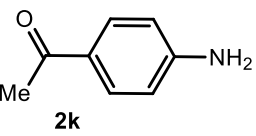
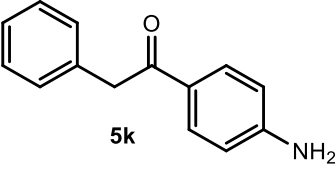
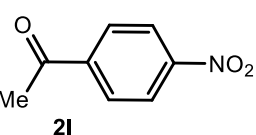
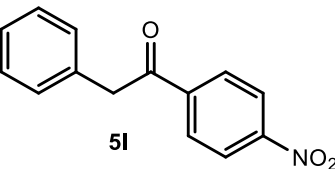
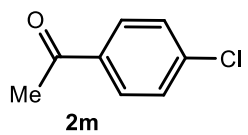
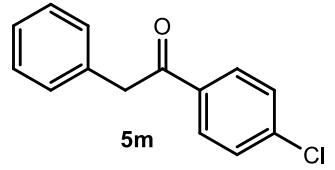
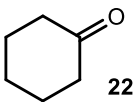
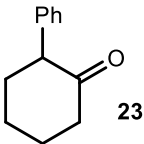
La presencia de GAE como $-\text{NO}_2$ ó $-\text{Cl}$ en el anión enolato evita ó produce una fuerte inhibición de las etapas de TE. Como resultado, el producto de sustitución esperado no se observa ó sólo se encuentra en muy baja cantidad (Tabla 5.4, entradas 4 y 5). A su vez, durante la reacción de α -arilación del anión enolato de **2m**, se originó un 7 % del producto **5a** (Tabla 5.4, entrada 5). Este resultado respalda la participación de una especie radical anión de **5m** como intermediario reactivo.

También, se evaluó la utilización del anión enolato de la ciclohexanona (**22**) como nucleófilo en la sustitución de PhI bajo irradiación de MO. Luego de llevar a cabo la reacción a 70 °C por 10 min, se alcanzó sólo un 10 % del producto de α -arilación (**23**) quedando gran cantidad de PhI sin reaccionar (Tabla 5.4, entrada 6). Posteriormente, se evaluó incrementar la temperatura para mejorar el rendimiento de **23**, no observándose buenos resultados al trabajar a 100 °C. Estos resultados fueron inesperados, ya que la α -arilación de ciclohexanona con PhI había sido reportada anteriormente con éxito mediante iniciación térmica a 25 °C en DMSO.^[7b] Por último, se intentó reproducir este procedimiento y, luego de 60 min a 25 °C, no se observó reacción del anión enolato de **22** con PhI.

Tabla 5.4

Reacción de α-arilación de cetonas con iodobenceno inducida por MO en DMSO.



Entrada	Cetona	Producto	Rendimiento de producto (%) ^a
1	 2a	 5a	55 (53) ^b
2	 2j	 5j	40
3	 2k	 5k	34
4	 2l	 5l	0
5	 2m	 5m	14 ^c
6	 22	 23	10

Condiciones de reacción: PhI (0,5 mmol), cetona (3 equiv., 1,5 mmol), KO^tBu (3,1 equiv., 1,55 mmol) en DMSO (2 mL), calentamiento por irradiación de MO a 70 °C por 10 min, bajo atmósfera de N₂. ^a Rendimiento de producto cuantificado por RMN con el método de estándar interno. ^b Rendimiento de producto aislado de una reacción a escala preparativa: PhI (2,5 mmol), 2a (7,5 mmol), KO^tBu (7,75 mmol) en 10 mL de DMSO. ^c Se observó formación de 5a en un 7 % de rendimiento.

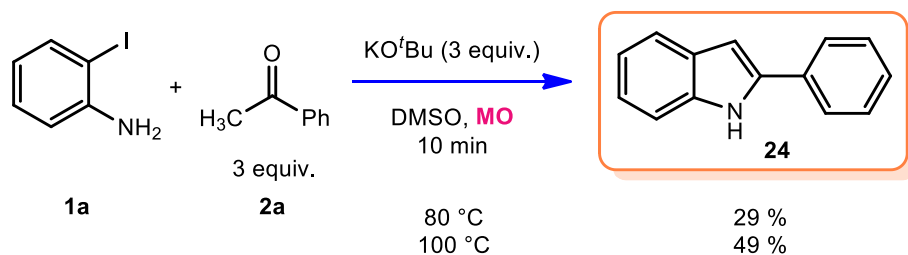
En resumen, el método desarrollado con irradiación de MO, es un procedimiento simple, que permite trabajar a cortos tiempos de reacción (10 min) y es compatible con una variedad de grupos funcionales presentes en el electrófilo. Sin embargo, a diferencia de los procedimientos iniciados por fotoestimulación, al emplear MO los porcentajes de los

productos de sustitución obtenidos no superan el 60 %, como consecuencia de la reacción de reducción competitiva.

5.3.2. REACCIONES DE α -ARILACIÓN DE CETONAS Y AMIDAS INDUCIDAS POR MICROONDAS: SÍNTESIS *ONE-POT* DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

Se conoce que las reacciones de $S_{RN}1$ iniciadas por fotoestimulación, constituyen una alternativa eficiente para la síntesis de heterociclos. Por tanto, se exploró la síntesis de heterociclos nitrogenados mediante dos aproximaciones: 1) una reacción de $S_{RN}1$ intermolecular, seguida de un cierre anillo polar, y 2) una reacción de $S_{RN}1$ intramolecular.

Inicialmente, se estudió la síntesis *one-pot* de derivados de indoles (**24**), mediante un proceso *tándem* de dos reacciones consecutivas: la sustitución nucleofílica intermolecular de *o*-iodoanilina con el anión enolato de **2a** inducida por MO seguida de una ciclización por una reacción de condensación (Esquema 5.15).

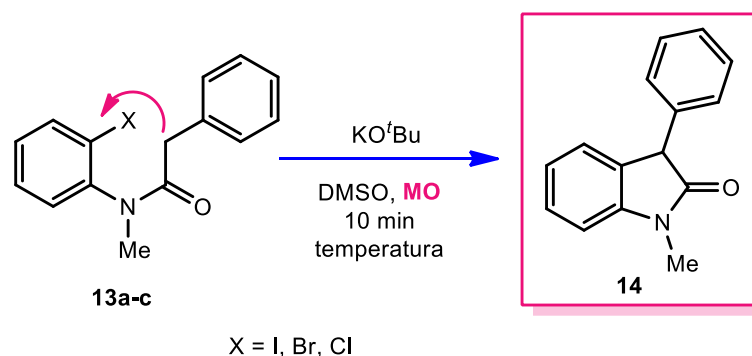


Esquema 5.15 Síntesis *one-pot* de 2-fenilindol (**24**).

El heterociclo buscado fue obtenido en un 29 % de rendimiento aislado, cuando la reacción se realizó irradiando por 10 min a 80 °C. Para mejorar el porcentaje de producto formado se ensayó incrementar la temperatura a 100 °C, pudiendo observarse mejores resultados. Así, se alcanzó un 49 % de rendimiento aislado de **24**, valor que concuerda con los obtenidos previamente en reacciones de $S_{RN}1$ intermolecular inducidas por MO (ver Tabla 5.3).

Como segunda estrategia, se estudió la formación de heterociclos derivados de indolinona (**14**) mediante la ciclización intramolecular de *N*-(2-halofenil)fenilacetamidas (**13**), por una reacción de $S_{RN}1$ inducida por MO (Esquema 5.16).

En este sistema, se evaluó el efecto de la temperatura y el grupo saliente. La reacción del derivado **13a** con X = I a 70 °C, produjo un 90 % del heterociclo buscado (**14**), junto con un 10 % del producto reducido *N*-metil-*N*,2-difenilacetamida (Tabla 5.5, entrada 1). En cambio, se obtuvo un rendimiento cuantitativo cuando se elevó la temperatura de reacción a 100 °C (Tabla 5.5, entrada 2).



Esquema 5.16

Síntesis de 3-fenil-1-metilindolin-2-ona (**14**) por reacción de ciclización intramolecular inducida por MO.

Con el derivado bromado **13b**, el incremento de la temperatura de reacción a 100 °C condujo a un 80 % de rendimiento del producto de sustitución (Tabla 5.5, entrada 4). Mientras que con el derivado clorado **13c** fue necesario elevar la temperatura a 130 °C para observar sólo un 14 % de rendimiento del producto **14** (Tabla 5.5, entradas 5 y 6).

Tabla 5.5

Síntesis de 3-fenil-1-metilindolin-2-ona (**14**) por reacción de ciclización intramolecular de **13a-c** inducida por MO.

Entrada	Sustrato 13	X	Temperatura (°C)	Rendimiento de 14 (%) ^a
1	13a	I	70	90 ^b
2	13a	I	100	100
3	13b	Br	70	30
4	13b	Br	100	80
5	13c	Cl	100	0
6	13c	Cl	130	14

Condiciones de reacción: **13** (0,5 mmol) y KO^tBu (1,0 mmol) en DMSO (2 mL), calentamiento por irradiación de MO, 10 min, bajo atmósfera de N₂. ^aRendimiento de producto determinado por CG con el método de estándar interno. ^b Se observó formación de un 10 % de *N*-metil-*N*,2-difenilacetamida (producto de reducción).

Como resultado, el orden de reactividad observado según el GS fue I > Br > Cl. Dicho orden está de acuerdo al potencial de reducción conocido de los halogenuros de arilo y, por tanto, con su capacidad para participar como aceptores de electrones en la etapa de iniciación. A su vez, la reactividad concuerda con la constante de velocidad promedio para la fragmentación de los radicales aniones intermediarios, formados a partir de dichos halogenuros de arilo luego de la TE inicial.^[2]

5.4. CONCLUSIONES

En los últimos años, el uso de reactores de MO con fines sintéticos, ha provisto de una alternativa eficiente, rápida y segura, al empleo de calentamiento por conducción tradicional. Bajo esta premisa, se desarrolló una metodología que permitió la formación de nuevos enlaces C-C por medio de la α -arilación de cetonas aromáticas y acetamidas, a través de reacciones de $S_{RN}1$, inducidas térmicamente por irradiación de MO. Es válido destacar que este trabajo constituyó el primer estudio de reacciones de $S_{RN}1$ inducidas por MO, en sistemas aromáticos.

En comparación con los procedimientos iniciados por fotoestimulación, la reacción inducida por MO presenta diversas ventajas: es un procedimiento simple, permite trabajar a cortos tiempos de reacción (10 min de irradiación) y es compatible con una variedad de grupos funcionales presentes en el electrófilo, tales como $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$. Asimismo, la inducción por MO permitió inhibir la formación del producto de diarilación, el cual sólo se observó en trazas.

Por otra parte, la principal desventaja de la metodología iniciada por MO, radica en el elevado porcentaje de la reacción de reducción competitiva que ocurre en los procesos intermoleculares. Como consecuencia de dicha reducción, los porcentajes de los productos de sustitución obtenidos no superan el 60 %.

Como resultado, este procedimiento se aplicó a la síntesis de 2-aril-1-fenil-etanonas (**5**) o deoxibenzoínas, por reacción de α -arilación del anión enolato de acetofenonas (**2**) con diferentes haloarenos (**4**). Por último, se adaptó la metodología a la síntesis *one-pot* de heterociclos que contienen nitrógeno como 3-fenil-1-metilindolin-2-ona (**14**) y 2-fenilindol (**24**) por reacciones de $S_{RN}1$ intra e intermoleculares, respectivamente.

5.5. REFERENCIAS

- [1] a) P. Renaud, M. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 1 y 2*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) R. A. Rossi, A. B. Peñéñory, *Strategies in Synthetic Radical Organic Chemistry. Recent Advances on Cyclization and $S_{RN}1$ Reactions*, *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 121-158.
- [2] a) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Nucleophilic Substitution Reactions by Electron Transfer*, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-167; b) A. B. Peñéñory, J. E. Argüello, in *Handbook of Synthetic Photochemistry* (Eds.: A. Albini, M. Fagnoni), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, pp. 319-346.
- [3] J. M. Savéant, *Dissociative Electron Transfer. New Tests of the Theory in the Electrochemical and Homogeneous Reduction of Alkyl Halides*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10595-10602.
- [4] a) G. F. Smith, H. G. Kuivila, R. Simon, L. Sultan, *Electron-Transfer, Halogen-Metal Exchange, and Direct Processes in Formal Nucleophilic Substitutions on Alkyl Halides by Trimethyltinsodium*, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 833-839; b) E. C. Ashby, R. DePriest, *Evidence for Inversion of Configuration in Reactions Involving Radical Processes*, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6144-6146; c) E. C. Ashby, W. Y. Su, T. N. Pham, *Evidence for Electron Transfer in the Reaction of (Trimethylstannyl)sodium with Primary Alkyl Halides*, *Organometallics* **1985**, *4*, 1493-1501.
- [5] a) G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, M. Filiberti, *The Reactivity of Sulfur Nucleophiles towards Arenediazonium Tetrafluoroborates in Aprotic Solvents: Synthesis of S-aryl Thioacetates*, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4185-4188; b) C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tavani, *Behaviour of Arylazo tert-Butyl Sulfides with Ketone Enolates. Competition between $S_{RN}1$ α -Arylation and Azocoupling Reactions*, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 325-334; c) C. Dell'Erba, M. Novi, G. Petrillo, C. Tavani, *α -Arylation vs. α -Arylhydrazoneylation of Alkyl Aryl Ketones with Arylazo tert-Butyl Sulfides*, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 235-242.
- [6] J. E. Argüello, A. B. Peñéñory, R. A. Rossi, *Quantum Yields of the Initiation Step and Chain Propagation Turnovers in $S_{RN}1$ Reactions: Photostimulated Reaction of 1-Iodo-2-methyl-2-phenyl Propane with Carbanions in DMSO*, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7175-7182.
- [7] a) R. G. Scamehorn, J. F. Bunnett, *Dark Reactions of Halobenzenes with Pinacolone Enolate Ion. Evidence for a Thermally Induced Aromatic $S_{RN}1$ Reaction*, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1449-1457; b) R. G. Scamehorn, J. M. Hardacre, J. M. Lukanich, L. R. Sharpe, *Thermally Initiated $S_{RN}1$ Reactions of Ketone Enolates with Iodobenzene in Dimethyl Sulfoxide. Relative Reactivities of Enolate Ions with Phenyl Radical*, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881-4883.
- [8] D. R. Carver, A. P. Komin, J. S. Hubbard, J. F. Wolfe, *$S_{RN}1$ Mechanism in Heteroaromatic Nucleophilic Substitution. Reactions Involving Halogenated Pyrimidines, Pyridazines, and Pyrazines*, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 294-299.
- [9] D. R. Carver, J. S. Hubbard, J. F. Wolfe, *$S_{RN}1$ Mechanism in Heteroaromatic Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Chloroquinoxaline and 4-Chloroquinazolines with Ketone Enolates*, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1036-1040.
- [10] S. M. Barolo, A. E. Lukach, R. A. Rossi, *Syntheses of 2-Substituted Indoles and Fused Indoles by Photostimulated Reactions of o-Iodoanilines with Carbanions by the $S_{RN}1$ Mechanism*, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2807-2811.
- [11] J. F. Guastavino, R. A. Rossi, *Synthesis of Benzo-Fused Heterocycles by Intramolecular Alpha-Arylation of Ketone Enolate Anions*, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 460-472.

- [12] R. R. Goehring, *An Exceptionally Brief Synthesis of Eupolauramine*, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6045-6048.
- [13] R. R. Goehring, *A Short Synthesis of (±)-Tortuosamine*, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8145-8146.
- [14] a) S. A. Dandekar, S. N. Greenwood, T. D. Greenwood, S. Mabic, J. S. Merola, J. M. Tanko, J. F. Wolfe, *Synthesis of Succinimido[3,4-b]indane and 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-1,5-methano-3-benzazocine-2,4-dione by Sequential Alkylation and Intramolecular Arylation of Enolates Derived from N,N,N'N'-Tetramethylbutanediamides and N,N,N'N'-Tetramethylpentanediamides*, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1543-1553; b) M. D. Roydhouse, J. C. Walton, *Formation of a Tetracyclic Isoquinoline Derivative by Rearrangement of a [(Bromophenyl)butyryl]oxazolidinone*, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1059-1063.
- [15] a) H.-Q. Li, Y. Luo, P.-C. Lv, L. Shi, C.-H. Liu, H.-L. Zhu, *Design and Synthesis of Novel Deoxybenzoin Derivatives as FabH Inhibitors and Anti-Inflammatory Agents*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2025-2028; b) R. Olivera, R. SanMartin, F. Churruca, E. Domínguez, *Revisiting the Ullmann–Ether Reaction: A Concise and Amenable Synthesis of Novel Dibenzoxepino[4,5-d]pyrazoles by Intramolecular Etheration of 4,5-(o,o'-Halohydroxy)arylpyrazoles*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7215-7225.
- [16] M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, I. Tellitu, *Sequential Palladium-Catalysed C- and N-Arylation Reactions as a Practical and General Protocol for the Synthesis of the First Series of Oxcarbazepine Analogues*, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 690-702.
- [17] C. R. Addinall, R. T. Major, *Narcotine and Hydrastine. A Study of the Mechanism of their Conversion into Narceine, Methylhydrasteine and their Derivatives*, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2153-2163.
- [18] H.-Q. Li, J.-Y. Xue, L. Shi, S.-Y. Gui, H.-L. Zhu, *Synthesis, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Deoxybenzoin Derivatives from Genistein*, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 662-667.
- [19] F. Bellina, R. Rossi, *Transition Metal-Catalyzed Direct Arylation of Substrates with Activated sp³-Hybridized C–H Bonds and Some of Their Synthetic Equivalents with Aryl Halides and Pseudohalides*, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146.
- [20] a) B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *Palladium-Catalyzed Direct α -Arylation of Ketones. Rate Acceleration by Sterically Hindered Chelating Ligands and Reductive Elimination from a Transition Metal Enolate Complex*, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383; b) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *Simple, Highly Active Palladium Catalysts for Ketone and Malonate Arylation: Dissecting the Importance of Chelation and Steric Hindrance*, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478; c) A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Progress in the Palladium-Catalyzed α -Arylation of Ketones with Chloroarenes*, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209-217.
- [21] C. He, S. Guo, L. Huang, A. Lei, *Copper Catalyzed Arylation/C–C Bond Activation: An Approach toward α -Aryl Ketones*, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8273-8275.
- [22] M. F. Semmelhack, T. Bargar, *Photostimulated Nucleophilic Aromatic Substitution for Halides with Carbon Nucleophiles. Preparative and Mechanistic Aspects*, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7765-7774.
- [23] G. L. Borosky, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Differences in Reactivity of Stabilized Carbanions with Haloarenes in the Initiation and Propagation Steps of the S_{RN}1 Mechanism in DMSO*, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 247-252.
- [24] R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Alternative Energy Input: Mechanochemical, Microwave and Ultrasound-Assisted Organic Synthesis*, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559-1584.
- [25] P. Vanelle, A. Gellis, M. Kaafarani, J. Maldonado, M. P. Crozet, *Fast electron transfer C-alkylation of 2-nitropropane anion under microwave irradiation*, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4343-4346.

- [26] a) Y. Kabri, A. Gellis, P. Vanelle, *Microwave-Assisted Synthesis in Aqueous Medium of New Quinazoline Derivatives as Anticancer Agent Precursors*, *Green Chem.* **2009**, *11*, 201-208; b) Y. Kabri, P. Verhaeghe, A. Gellis, P. Vanelle, *Regioselective Suzuki-Miyaura Reaction: Application to the Microwave-promoted Synthesis of 4,7-Diarylquinazolines*, *Molecules* **2010**, *15*, 2949-2961.
- [27] L. Zink, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle, *Long Distance- $S_{RN}1$ in Nitroimidazole Series Favored by Temperature*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6991-6996.
- [28] M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry*, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727.
- [29] S. E. Vaillard, A. Postigo, R. A. Rossi, *Syntheses of 3-Substituted 2,3-Dihydrobenzofuranes, 1,2-Dihydronaphtho(2,1-b)furanes, and 2,3-Dihydro-1H-indoles by Tandem Ring Closure- $S_{RN}1$ Reactions*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8500-8506.
- [30] a) C. Costentin, P. Hapiot, M. Médebielle, J.-M. Savéant, *"Thermal" $S_{RN}1$ Reactions: How Do They Work? Novel Evidence that the Driving Force Controls the Transition between Stepwise and Concerted Mechanisms in Dissociative Electron Transfers*, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4451-4460; b) C. Costentin, P. Hapiot, M. Médebielle, J.-M. Savéant, *Investigation of Dissociative Electron Transfer Mechanisms and Reactivity Patterns through Kinetic Amplification by a Chain Process*, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5623-5635.
- [31] L. C. Schmidt, J. E. Argüello, A. B. Peñeñory, *Nature of the Chain Propagation in the Photostimulated Reaction of 1-Bromonaphthalene with Sulfur-Centered Nucleophiles*, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2936-2944.
- [32] M. T. Baumgartner, L. B. Jiménez, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Reactions of *o*-Iodoalobenzenes with Carbanions of Aromatic Ketones. Synthesis of 1-Aryl-2-(*o*-halophenyl)ethanones*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1092-1097.
- [33] J. F. Bunnett, P. Singh, *$S_{RN}1$ Reactions of *o*-Dibromobenzene with Ketone Enolate Ion*, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5022-5025.
- [34] S. M. Crawford, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Palladium-Catalyzed Mono- α -Arylation of Carbonyl-Containing Compounds with Aryl Halides using DalPhos Ligands*, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6042-6050.
- [35] R. G. Compton, R. A. W. Dryfe, J. C. Eklund, S. D. Page, J. Hirst, L. Nei, G. W. J. Fleet, K. Y. Hsia, D. Bethell, L. J. Martingale, *Photoelectrochemical Reduction of meta-Halonitrobenzenes and Related Species*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1673-1677.
- [36] M. Meot-Ner, P. Neta, R. K. Norris, K. Wilson, *Temperature Effects on Rates of Dehalogenation of Aromatic Anion Radicals*, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 168-173.

Capítulo 6:

Conclusiones Generales



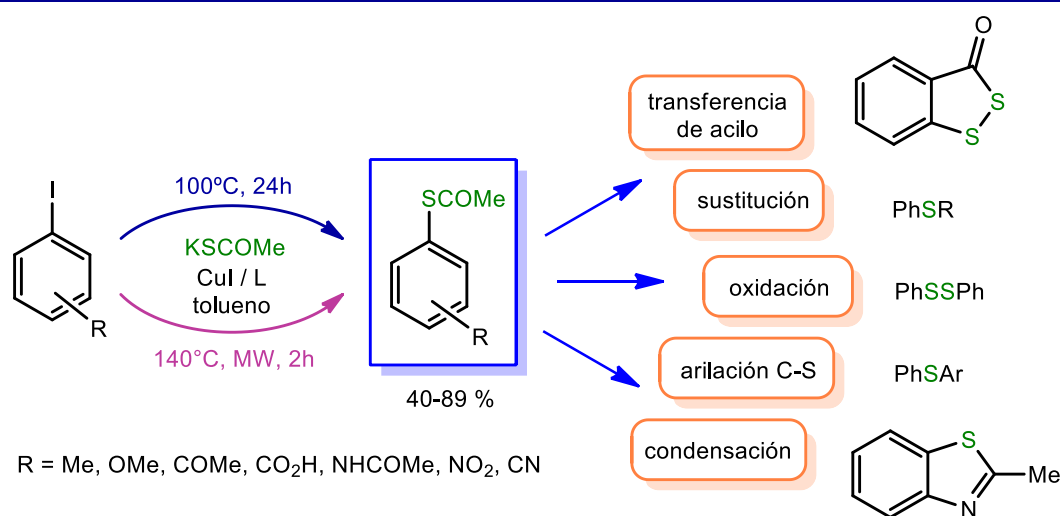
6.1. CONCLUSIONES

En este trabajo de tesis se estudiaron diversas transformaciones de la química orgánica, que involucraron reacciones catalizadas, ya sea por metales de transición o por procesos de TE. Bajo esta premisa, se desarrollaron nuevas metodologías sintéticas para la formación de enlaces $C_{Ar}-S$ y $C_{Ar}-C$ que permiten la funcionalización de sistemas aromáticos.

Asimismo, se logró desarrollar metodologías para la obtención de heterociclos interesantes, algunos de estructuras conocidas y otros de estructuras novedosas. Estas estrategias constituyen un importante aporte a la síntesis de heterociclos.

A su vez, pudo estudiarse el mecanismo de las reacciones de arilación C-S catalizadas por Cu, lo que permitió comprender mejor dicho sistema de reacción así como aportar a los conocimientos previamente establecidos en esta área.

✓ Se desarrolló una metodología sintética simple para la obtención de tioacetatos de arilo mediante una reacción de arilación C-S catalizada por una sal de Cu(I). Se optimizaron las condiciones experimentales de reacción y se encontró un sistema catalítico eficiente, con la utilización de un nucleófilo de azufre comercialmente accesible y fácil de manipular, como lo es la sal tioacetato de potasio (Esquema 6.1). Se estudió de manera sistemática el alcance sintético de la metodología. Asimismo, se evaluó el empleo de calentamiento por MO en comparación al calentamiento convencional, lográndose disminuir notablemente el tiempo de reacción en las reacciones inducidas por MO.



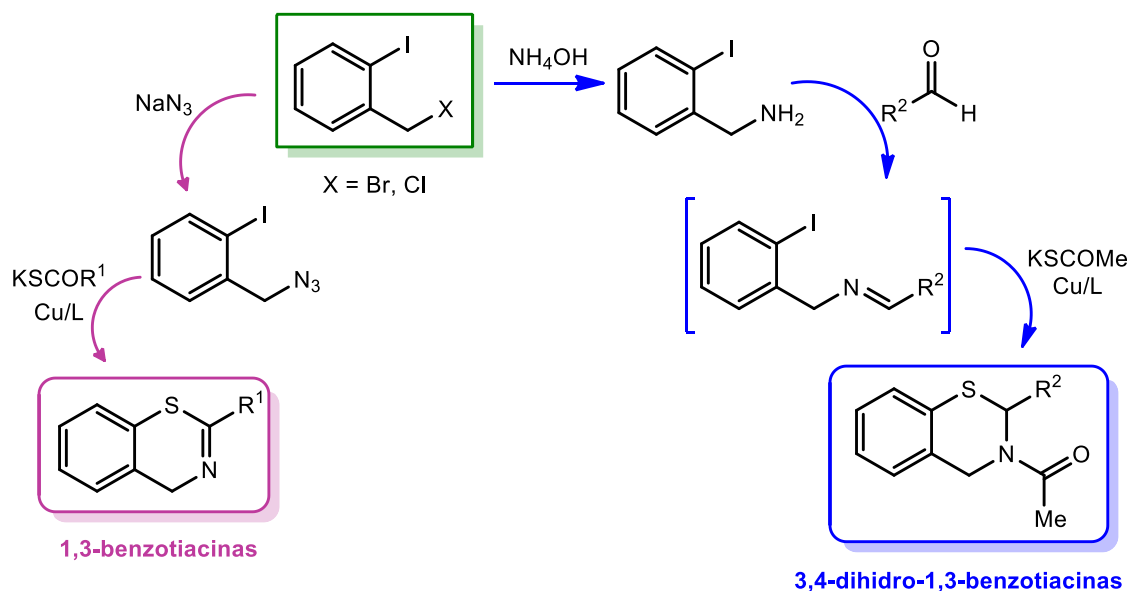
Esquema 6.1

Síntesis de tioacetatos de arilo y su utilización como intermediarios sintéticos.

Además, se demostró la versatilidad de los tioacetatos de arilo obtenidos como intermediarios en la síntesis *one-pot* tanto de heterociclos que contienen azufre, como de una variedad de sulfuros de arilo en buenos rendimientos. La estrategia utilizada involucró reacciones tándem secuenciales, acoplando la arilación $C_{Ar}-S$ catalizada por Cu a reacciones de sustitución, condensación, oxidación o un nuevo acople $C_{Ar}-S$ catalizado (Esquema 6.1).

Por otra parte, se extendió el estudio de las reacciones de arilación $C_{Ar}-S$ catalizadas por Cu mediante el empleo de tiourea como nucleófilo de azufre. Esta reacción se aplicó a la síntesis directa de sulfuros de arilo y heterociclos azufrados.

✓ Se consiguieron dos alternativas sintéticas para la obtención de heterociclos azufrados de seis miembros, derivados del núcleo 1,3-benzotiacina (Esquema 6.2). Estos heterociclos, del tipo 3,4-dihidro-1,3-benzotiacinas y 1,3-benzotiacinas, se obtuvieron mediante una metodología de reacciones tándem de arilación $C_{Ar}-S$ intermolecular, catalizada por Cu, seguida de una reacción de ciclización polar. También, en el caso de las 3,4-dihidro-1,3-benzotiacinas, se desarrolló una metodología de tipo *one-pot* acoplando la reacción de formación *in situ* de los precursores con el proceso de síntesis de heterociclos. A su vez, las estrategias empleadas resultaron ser eficientes y de gran versatilidad, ya que permitieron obtener selectivamente los diferentes heterociclos, a partir del empleo de precursores adecuados, derivados de halogenuros de 2-iodobencilo.

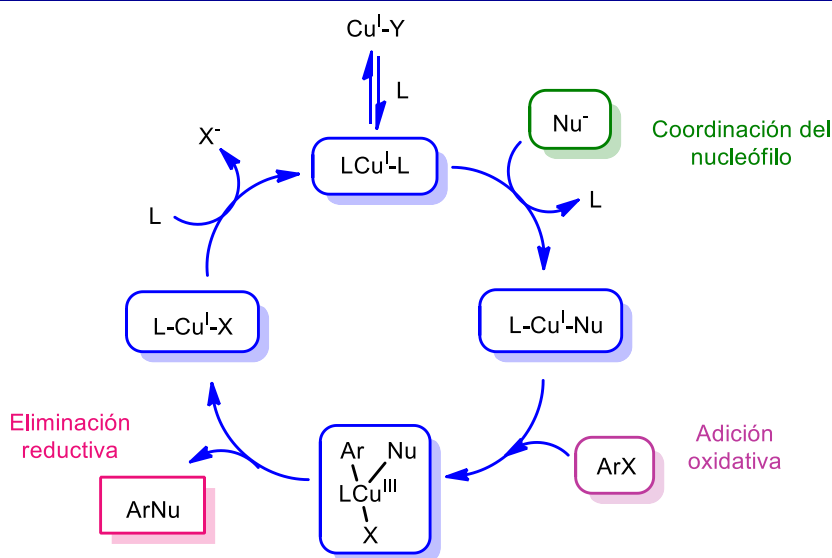


Esquema 6.2

Síntesis de 3,4-dihidro-1,3-benzotiacinas y 1,3-benzotiacinas a partir de derivados de halogenuros de 2-iodobencilo.

✓ Se realizó un estudio mecanístico de las reacciones de arilación C-S catalizadas por sales de Cu. Se tomó como modelo de estudio la reacción entre iodobenceno y el anión tioacetato de potasio, y se emplearon diferentes técnicas de análisis, tanto espectroscópicas como electroquímicas. De este modo, se consiguió monitorear la formación de especies activas de Cu(I) a partir de la reducción *in situ* de precursores de Cu(II) ligados a 1,10-fenantrolina, producida por acción del nucleófilo de la reacción. Además, se estudiaron los intermediarios involucrados, al inicio del ciclo catalítico, de la reacción de arilación. Como resultado, pudieron observarse y caracterizarse los complejos Cu(I)L y Cu(I)L₂, y evidenciarse la coordinación de la especie nucleofílica al centro metálico previamente estabilizado con el ligando auxiliar (Esquema 6.3).

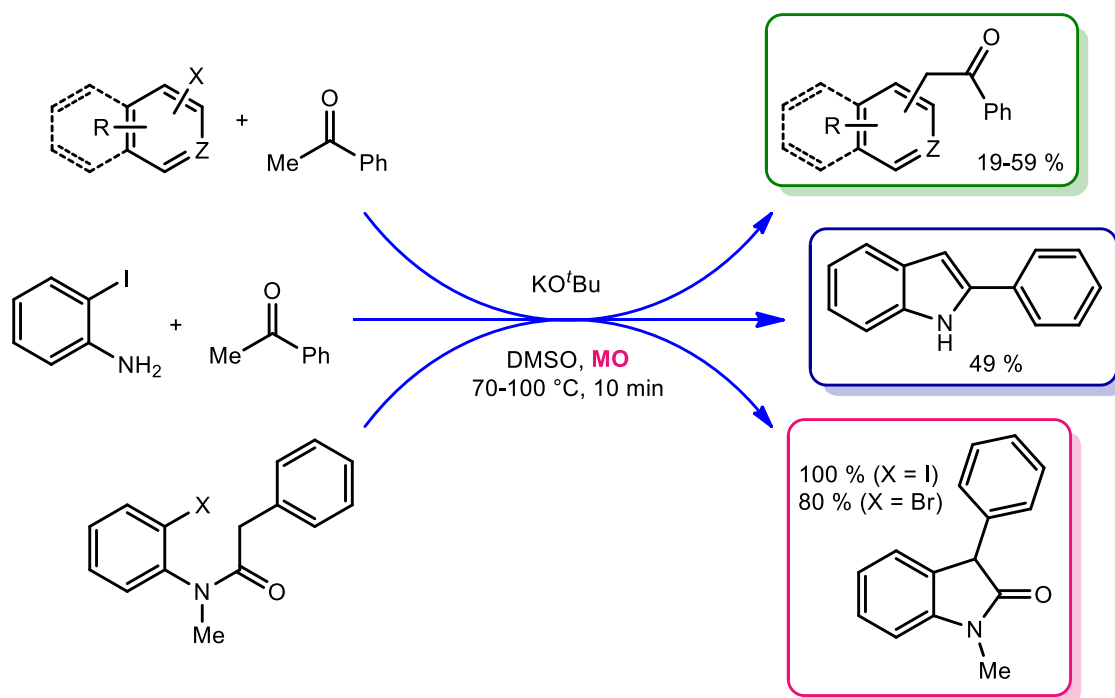
Se utilizaron métodos computacionales de DFT para calcular las barreras de energía de los posibles mecanismos de activación del enlace C_{Ar}-X. Los cálculos indicaron que la activación mediante una vía de adición oxidativa sería la vía más probable (Esquema 6.3).



Esquema 6.3 Propuesta mecanística para la reacción de arilación C-S catalizada por Cu, de tioacetato de potasio con iodobenceno.

✓ Se desarrolló una metodología que permitió la formación de nuevos enlaces C-C por medio de la α -arilación de cetonas aromáticas y acetamidas, a través de reacciones de S_{RN}1 inducidas térmicamente por irradiación de MO (Esquema 6.4). Esta estrategia resultó ser una alternativa sintética eficiente, rápida y segura para acceder a 2-aril-1-fenil-etanonas o deoxibenzoínas, con una variedad de grupos sustituyentes. Asimismo, dicha metodología se adaptó a la formación *one-pot* de heterociclos que contienen nitrógeno como 3-fenil-1-metilindolin-2-ona y 2-fenilindol por reacciones de S_{RN}1 intra e intermoleculares,

respectivamente. Este trabajo constituyó el primer estudio de reacciones de $S_{RN}1$, inducidas por MO, en sistemas aromáticos.



Esquema 6.4

α -Arlación de cetonas aromáticas y acetamidas por reacciones de $S_{RN}1$ inducidas térmicamente por irradiación de MO.

En base a los resultados previamente expuestos, se puede concluir que en este trabajo de Tesis se han desarrollado diferentes alternativas sintéticas, que constituyen herramientas de gran utilidad en la construcción de moléculas orgánicas complejas. Se ha demostrado la versatilidad de las reacciones de arilación catalizadas por Cu para acceder a nuevos enlaces C-S, como así también de los procesos de TE inducidos por irradiación de MO en la formación de enlaces C-C.

Este trabajo de Tesis Doctoral dio lugar a las siguientes publicaciones:

- **“Potassium Thioacetate”**. Silvia M. Soria-Castro. *Synlett* **2012**, 23, 2997-2998.
- **“Efficient Cu-Catalyzed Base-Free C–S Coupling under Conventional and Microwave Heating. A Simple Access to S-heterocycles and Sulfides”**. Silvia M. Soria-Castro, Alicia B. Peñeñory. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 467-475.
- **“An Expedient Route to Heterocycles through α -Arylation of Ketones and Arylamides by Microwave Induced Thermal $S_{RN}1$ Reactions”**. Silvia M. Soria-Castro, Daniel A. Caminos, Alicia B. Peñeñory. *RSC Adv.* **2014**, 4, 17490-17497.

Capítulo 7:
Sección Experimental



7.1. MÉTODOS GENERALES

7.1.1. INSTRUMENTAL DE ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS

El análisis de los compuestos sintetizados se realizaron por Cromatografía Gaseosa (CG) empleando un cromatógrafo Hewlett Packard HP-6890, equipado con detector de ionización de llama y columna capilar de 30m x 0,32mm x 0,25 μ m de espesor de film.

Los análisis de Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con una fuente de ionización electrónica de 70eV, equipado con una columna capilar VF-5ms (5 % fenil, 95 % dimetilpolimetilpolisiloxano) de 30m x 0,32mm x 0,25 μ m de espesor de film.

Los espectros de Masas de Alta Resolución (EM-AR) fueron registrados en un espectrómetro de masa GCT Premier orthogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF), con ionización por impacto electrónico (70 eV) y detección en modo positivo.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H , 100 MHz en ^{13}C y 377 MHz en ^{19}F , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3), acetonitrilo deuterado (CD_3CN) o DMSO deuterado (DMSO-d_6) como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) fueron expresados en ppm, relativos a tetrametilsilano ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) y las constantes de acoplamiento (J) se expresaron en Hertz (Hz).

Todas las mediciones electroquímicas se realizaron a temperatura ambiente con un Potenciostato/Galvanostato Autolab conectado a una computadora donde se registraron las curvas de potencial vs. corriente.^[1] Se empleó una celda electroquímica convencional de tres electrodos, con compartimentos separados para el electrodo de trabajo (Carbono vítreo), el de referencia (ECS) y el contraelectrodo (lámina de Pt). Se utilizó como electrolito soporte tetrafluorborato de tetrabutilamonio (0,1 M). La solución fue exhaustivamente desoxigenada por medio de burbujeo con argón durante 10 minutos, aproximadamente, antes de cada experimento. El pulido del electrodo se realizó en un pulidor rotatorio y con pasta de diamante de 6, 3 y 1 μ m de grano. Luego, el electrodo se enjuaga con alcohol y se limpia por inmersión en alcohol y con ultrasonido.

Los espectros de UV-Vis fueron registrados en un equipo de espectroscopía UV-Vis dispersivo y con un arreglo de diodo Multispec-1501 Shimadzu. Las mediciones se realizaron utilizando celdas de cuarzo de 1x1x4 cm^3 .

Las reacciones con irradiación de microondas fueron realizadas en un reactor CEM Focused Microwave Synthesis System, modelo Discover equipado con un sensor infrarrojo para

la medición de temperatura, control directo de presión y un sistema de refrigeración por aire comprimido.

Los puntos de fusión se determinaron empleando un fusiómetro Büchi 510, con calentamiento de aceite y se informan sin corrección.

Para las purificaciones por microdestilación al vacío se utilizó un equipo Kugelrohr modelo Büchi GKR-51.

7.1.2. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN

Las cuantificaciones de las reacciones se realizaron por CG o por $^1\text{H-RMN}$, utilizando el método de estándar interno.^[2] A tal fin, se emplearon muestras auténticas, ya sean comerciales o previamente aisladas, para la determinación de los tiempos de retención y factores de respuesta en CG.

El procedimiento de cuantificación por estándar interno en CG consiste en el agregado de una cantidad exactamente conocida de un compuesto estándar o patrón a cada muestra o crudo de reacción. Luego, la relación de las áreas del analito y del patrón interno, sirve como parámetro analítico y permite calcular la concentración desconocida del analito.

Los iones halogenuro de las fases acuosas de las reacciones de $S_{RN}1$ (Capítulo 5) fueron determinados potenciométricamente, empleando una solución estándar de AgNO_3 . El electrodo selectivo para halogenuros utilizado fue de plata-sulfuro y el pHmetro empleado, un equipo modelo Orion 420A.

7.1.3. MATERIALES GENERALES

Los solventes orgánicos, éter etílico, éter de petróleo, pentano, diclorometano, acetona y acetato de etilo fueron purificados por destilación fraccionada y se utilizó agua Mili-Q en todas las extracciones.

Los solventes de reacción tolueno, THF y dioxano fueron destilados sobre Na/benzofenona y almacenados bajo atmósfera de nitrógeno. La DMF fue destilada a presión reducida y almacenada bajo atmósfera de nitrógeno. DMSO, MeCN y DME empleados como solventes en las reacciones fueron de alta pureza (>99,9 %) y previamente secados con tamices moleculares (4 Å).

Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin previa purificación: sodio metálico, sulfato de sodio anhidro, cloruro de calcio anhidro, *tert*-butóxido

de potasio, nitrato de amonio, tiosulfato de sodio, ácido clorhídrico, piridina, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron utilizando sílica gel (0,063-0,200 nm) como fase estacionaria. En la cromatografía radial en capa delgada se utilizaron placas de 1 y 2 mm de espesor, preparadas con sílica gel 60 PF254 con sulfato de calcio y se utilizó un cromatotrón modelo 7924 T, Harrison Research.

7.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 2

7.2.1. REACTIVOS UTILIZADOS

Los materiales carbonato de cesio, DIPEA, ioduro de Cu(I), cloruro de Cu(I), cloruro de Cu(II) dihidratado, acetato de Cu(II), triflato de Cu(II), óxido de Cu(II), 1,10-fenantrolina, tetrametiletilendiamina (TMEDA), dimetiletilendiamina (DMEDA), L-prolina, benzotriazol, acetilacetona, ácido tiobenzoico, tioacetato de potasio, tiourea, imidazolidin-2-tiona, iodobenceno, bromobenceno, 4-iodotolueno, 2-iodotolueno, 4-iodoanisol, 2-iodoanisol, *N*-(4-iodofenil)acetamida, 1-(4-iodofenil)ethanona, 4-iodobenzonitrilo, 3-iodopiridina, 1-iodonaftaleno, 1,4-diiodobenceno, 1,2-diiodobenceno, 4-iodoanilina, 2-iodoanilina, 2-iodofenol, ácido 2-iodobenzoico, ioduro de potasio, iodo (I₂), bromuro de bencilo, ioduro de metilo, etilenglicol y PEG 300 fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa.

El 4-iodonitrobenceno se sintetizó a partir de 4-nitroanilina siguiendo métodos descritos en bibliografía.^[3] El compuesto 1-iodo-2-(prop-2-in-1-iloxi)benceno fue sintetizado a partir de tosilato de propargilo y el 2-iodofenol mediante procedimientos estándar.^[4] El compuesto tosilato de propargilo fue previamente sintetizado por métodos reportados.^[5]

7.2.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.2.2.1. Síntesis de Sustratos

Síntesis de *N*-(2-iodofenil)acetamida. En un balón provisto con agitación magnética y entrada de nitrógeno, se colocó un volumen de CH₂Cl₂ (1 mL de solvente cada 1 mmol de reactivo), y se agregaron cantidades equivalentes de 2-iodoanilina y piridina. El balón se colocó en un baño de hielo y, una vez enfriado el medio de reacción, se adicionó el cloruro de acetilo en cantidad equivalente, en pequeñas alícuotas, durante un período de 30 min.

La reacción se dejó con agitación, sobre el baño de hielo, durante 1 h. Al finalizar se la extrajo con 3 alícuotas de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2 alícuotas de una solución acuosa de HCl al 20 % (V/V) y 1 alícuota de agua; se secó con NaSO_4 anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de éter de petróleo/éter etílico de polaridad creciente.

7.2.2.2. Procedimiento General para la Síntesis de los Tioacetatos de Arilo (2a-j, 3, 4 y 5)

Método A (calentamiento convencional): un tubo de Schlenk de dos bocas de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 4 mL de tolueno los cuales fueron desgasificados por sonicación y corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Luego, bajo atmósfera de N_2 se adicionaron ArX (0,5 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol) y finalmente KSCOMe (1,5 equiv., 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. Luego, se dejó llegar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregó al crudo éter etílico (20 mL) y agua (20 mL), agitando la mezcla. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con 2 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre NaSO_4 anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM. Los productos fueron aislados por cromatografía en columna o cromatografía radial, o fueron cuantificados por CG, con el método de estándar interno.

Método B (calentamiento con MO): un tubo de vidrio de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 2 mL de tolueno los cuales fueron desgasificados por sonicación y corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Luego, bajo atmósfera de N_2 se adicionaron ArX (0,5 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol) y finalmente KSCOMe (1,5 equiv., 0,75 mmol). El tubo se cerró con una tapa de teflón específica para realizar reacciones de MO a presión, y se calentó en el equipo de MO a 110-140 °C por 2 h (potencia fija: 25 W), usando el método SPS. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente por acción del aire comprimido. El crudo de reacción fue procesado de la misma manera que la descrita para el Método A.

7.2.2.3. Procedimiento General para la Síntesis *One-pot* de Sulfuros de Arilo

Para la síntesis *one-pot* de alquil aril sulfuros (PhSMe y PhSCH₂Ph) y diarildisulfuro (PhSSPh), las reacciones se efectuaron con el procedimiento mencionado en el Método A (Sección 7.2.2.2). En este caso, luego de 24 h de reacción a 100 °C, se agregó KO^tBu (1 mmol, 2 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Transcurrido ese tiempo, se adicionó el halogenuro de alquilo (0,75 mmol, 1,5 equiv.) o KI/I₂ (1,5 mmol/0,51 mmol, 3/1,02 equiv.) y se continuó agitando por 20 min o 24 h, respectivamente. El crudo de reacción fue procesado de la misma manera que la descrita para el Método A.

Para la síntesis de diarilsulfuros asimétricos, luego de la hidrólisis del tioéster con KO^tBu, fue requerido un segundo agregado de CuI/1,10-fenantrolina (10 y 20 mol%, respectivamente), junto con la adición de el nuevo halogenuro de arilo ArI (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante 24 h. El crudo de reacción fue procesado de la misma manera que la descrita para el Método A (Sección 7.2.2.2).

7.2.2.4. Síntesis de 3*H*-Benzo[*c*][1,2]ditiol-3-ona (8)

El producto fue obtenido por la reacción entre ácido 2-iodobenzoico (**6**) y KSCOMe (**1**) en una relación 1:2 siguiendo el procedimiento mencionado en el Método A (Sección 7.2.2.2). El producto de reacción fue aislado por cromatografía en columna (fase estacionaria: sílica gel, fase móvil: éter de petróleo/éter etílico, 95/5) en un 53 % de rendimiento.

7.2.2.5. Síntesis de 2-Metilbenzotiazol (14)

El producto fue obtenido por la reacción entre *N*-(2-iodofenil)acetamida (**13**) y KSCOMe (**1**) en una relación 1:1,5 siguiendo el procedimiento mencionado en el Método B (Sección 7.2.2.2). El producto de reacción fue aislado por cromatografía en columna (fase estacionaria: sílica gel, fase móvil: éter de petróleo/éter etílico, 95/5) en un 50 % de rendimiento.

7.2.2.6. Procedimiento General para la Síntesis Directa de Sulfuros de Arilo con Tiourea

Síntesis de fenil metil sulfuro (20): un tubo de vidrio de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 4 mL de DMSO los cuales fueron desgasificados por agitación y vacío durante 15 minutos. Luego, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron PhI (0,5 mmol), tiourea (2 equiv., 1,0 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1

mmol), KO^tBu (2 equiv.). El tubo se cerró con una tapa de teflón específica para realizar reacciones de MO a presión, y se calentó en el equipo de MO a 140 °C por 30 min (temperatura fija). Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente por acción del aire comprimido. La reacción fue frenada con el agregado de CH₃I en exceso (2 equiv.) y agua Mili-Q en exceso. La fase acuosa se extrajo con 3 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron, se extrajeron dos veces con agua y luego se secaron sobre NaSO₄ anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM y se cuantificó por CG con el agregado de un estándar interno.

Síntesis de difenilsulfuro (19): un tubo de vidrio de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionó DMSO (2 mL) el cual fue desgasificado por agitación y vacío durante 15 minutos. Luego, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron PhI (0,5 mmol), tiourea (0,5 equiv., 0,25 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol), KO^tBu (0,5 equiv.). El tubo se cerró con una tapa de teflón específica para realizar reacciones de MO a presión, y se calentó en el equipo de MO a 140 °C por 2 h (temperatura fija). Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente por acción del aire comprimido. La reacción fue frenada con el agregado de CH₃I en exceso (2 equiv.) y agua Mili-Q en exceso. La fase acuosa se extrajo con 3 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron, se extrajeron dos veces con agua y luego se secaron sobre NaSO₄ anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM y se cuantificó por CG con el agregado de un estándar interno.

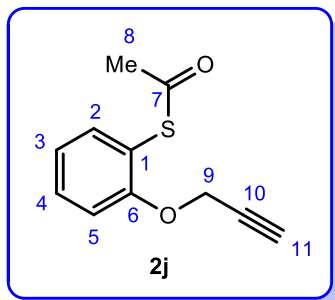
7.2.2.7. Síntesis de Tiantreno (24)

El producto fue obtenido por la reacción entre imidazolidin-2-tiona (**23**) y 1,2-diiodobenceno (**22**) en una relación 1:1, con el agregado de KO^tBu (1 equiv.), siguiendo el procedimiento mencionado para la síntesis de fenil metil sulfuro (**20**) (Sección 7.2.2.6). El producto de reacción fue aislado por cromatografía en columna en un 25 % de rendimiento.

7.2.3. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS AISLADOS

La identificación de todos los productos fue realizada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y por CG-EM. Los siguientes compuestos son conocidos y sus señales están en acuerdo con los datos previamente informados en la literatura: 1-iodo-2-(prop-2-in-1-iloxi)benceno,^[6] S-fenil tioacetato (**2a**),^[7] S-fenil tiobenzoato,^[8] S-*p*-tolil tioacetato (**2b**),^[7] S-(4-metoxifenil) tioacetato (**2c**),^[9] S-(4-acetamidofenil) tioacetato (**2d**),^[10] S-(4-acetilfenil) tioacetato (**2e**),^[11] S-(4-nitrofenil)

tioacetato (**2f**),^[12] *S*-(4-cianofenil) tioacetato (**2g**),^[13] *S*-*o*-tolil tioacetato (**2h**),^[14] *S*-(2-metoxifenil) tioacetato (**2i**),^[15] *S*-piridin-3-il tioacetato (**3**),^[16] *S*-naftalen-1-il tioacetato (**4**),^[17] *S,S'*-1,4-fenilen ditionioacetato (**5**),^[18] *N*-(4-iodofenil)acetamida,^[19] 2-iodofenil acetato,^[20] difenil disulfuro,^[21] bencil fenil sulfuro,^[22] fenil metil sulfuro (**20**),^[23] 4-metoxifenil fenil sulfuro,^[24] 3*H*-Benzo[*c*][1,2]ditiol-3-ona (**8**),^[25] ácido 2-mercaptobenzoico (**7**),^[26] 2-metilbenzotiazol (**14**),^[27] difenilsulfuro (**19**),^[24] tiantreno (**24**).^[28]



S-(2-(Prop-2-in-1-iloxi)fenil) tioacetato (2j).

El compuesto **2j** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante cromatografía radial en capa delgada, utilizando éter de petróleo/éter etílico como mezcla de solventes. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,44 – 7,41 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 8,8; 1,1 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H, H₂₋₉), 2,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-11), 2,41 (s, 3H, H₃₋₈). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 193,4 (C, CO-7); 157,3 (C, C-6); 136,9; 131,5; 122,1; 117,2 (C, C-1); 113,4; 78,1 (C, C-10); 76,0 (CH, C-11); 56,7 (CH₂, C-9); 30,1 (CH₃, C-8). **CG-EM (m/z)** 207 (M⁺ +1, 7), 206 (M⁺, 8), 165 (15), 164 (100), 163 (59), 147 (10), 135 (11), 131 (53), 125 (47), 97 (34), 96 (16), 91 (18), 70 (23), 69 (15), 43 (95).

7.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 3

7.3.1. REACTIVOS UTILIZADOS

Los materiales cloruro de 2-iodobencilo, cloruro de acetilo, 2-piridincarboxaldehído, 4-piridincarboxaldehído, 4-ciano-benzaldehído, 2-trifluorometil-benzaldehído, 2-metilbut-2-enaldehído, 4-anisalaldehído, azida de sodio, etanol, ioduro de Cu(I), 1,10-fenantrolina, ácido tiobenzoico, tioacetato de potasio, etil-tioxantato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de bencilo, tamices moleculares de 4 Å, fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa. El benzaldehído fue adquirido comercialmente, y se destiló antes de su utilización.

La 2-iodobencilamina se obtuvo a partir de cloruro de 2-iodobencilo por reacción con solución saturada de NH₄OH, siguiendo métodos descriptos en bibliografía.^[29] La *N*-(2-iodobencil)acetamida (**31**) se sintetizó a partir de la 2-iodobencilamina y el cloruro de ácido correspondiente, siguiendo el protocolo descripto anteriormente (Sección 7.2.2.1). Las iminas

32a-e y **38** se sintetizaron por la reacción de condensación de 2-iodobencilamina con diversos aldehídos, siguiendo metodologías reportadas.^[30]

7.3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.3.2.1. Síntesis de Sustratos

Síntesis de 1-(Azidometil)-2-iodobenceno (33). En un balón, con vigorosa agitación magnética, se colocó 1 mL de etanol y 1,25 mmol de bromuro o cloruro de 2-iodobencilo. Por otra parte se disolvieron 1,25 mmol de NaN_3 en 1 mL de agua y se adicionó lentamente a la solución de bromuro de bencilo. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se agregó agua y se extrajo con 3 alícuotas de 20 mL de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre NaSO_4 anhidro y filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida en un evaporador rotatorio y se obtuvo el producto puro.

7.3.2.2. Procedimiento General para la Síntesis de 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,3]tiacinas (37a-e)

Un tubo de Schlenk de dos bocas de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 4 mL de tolueno los cuales fueron desgasificados por sonicación y corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Luego, bajo atmósfera de N_2 se adicionaron la imina **32** (0,5 mmol), CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol) y finalmente KSCOMe (1,5 equiv., 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. Luego se dejó llegar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agregó al crudo éter etílico (20 mL) y agua (20 mL), agitando la mezcla. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con 2 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre NaSO_4 anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM. Los productos fueron aislados por cromatografía en columna o fueron cuantificados por CG con el método de estándar interno.

7.3.2.3. Procedimiento General para la Síntesis *One-pot* de 3,4-Dihidro-2H-benzo[1,3]tiacinas (37c, 37f-g)

Un tubo de Schlenk de dos bocas de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío.

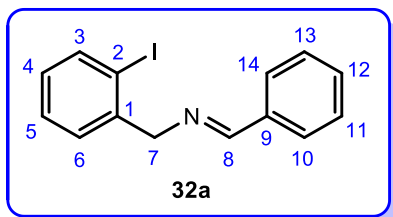
Una vez frío, se adicionaron 4 mL de tolueno los cuales fueron desgasificados por sonicación y corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Luego, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron la 2-iodobencilamina (0,5 mmol) y el aldehído (1 equiv., 0,5 mmol) y se dejó reaccionando a 50 °C durante 2 h. Pasado ese tiempo, se agregó CuI (10 mol%, 0,05 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,1 mmol) y finalmente KSCOMe (1,5 equiv., 0,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. Luego, se dejó llegar a temperatura ambiente y se agregó al crudo éter etílico (20 mL) y agua (20 mL), agitando la mezcla. La fase orgánica fue separada y la fracción acuosa se extrajo con 2 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre NaSO₄ anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM. Los productos fueron aislados por cromatografía en columna.

7.3.2.4. Procedimiento General para la Síntesis de 4*H*-Benzo[1,3]tiacinas (35a-c)

Un tubo de Schlenk de dos bocas de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 4 mL de tolueno los cuales fueron desgasificados por sonicación y corriente de nitrógeno durante 20 minutos. Luego, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron 1-(azidometil)-2-iodobenceno (**33**) (0,25 mmol), CuI (10 mol%, 0,025 mmol), 1,10-fenantrolina (20 mol%, 0,05 mmol) y finalmente el nucleófilo de azufre (**30**, **38** o **39**) (1,5 equiv., 0,375 mmol). En el caso de utilizar ácido tiobenzoico (**38**) como nucleófilo, fue necesario agregar 1,5 equivalentes de K₂CO₃. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. Luego se dejó llegar el crudo de reacción a temperatura ambiente y se le agregó éter etílico (20 mL) y agua (20 mL), agitando la mezcla. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa se extrajo con 2 alícuotas de 20 mL de éter etílico. Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre NaSO₄ anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM. Los productos fueron aislados por cromatografía en columna.

7.3.3. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS AISLADOS

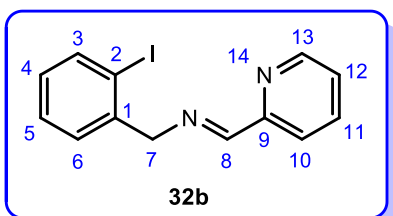
La identificación de todos los productos fue realizada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y por CG-EM. Los siguientes compuestos son conocidos y sus señales están en acuerdo con los datos previamente informados en la literatura: *N*-(2-iodobencil)acetamida (**31a**),^[31] bencilidene bencil amina (**38**),^[32] 2-Iodobencilazida (**33**),^[31] 2-fenil-4*H*-1,3-benzotiacina (**35b**).^[33]



N-Benciliden-1-(2-iodofenil)metanamina (32a).

El compuesto **32a** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante microdestilación al vacío. $^1\text{H-RMN}$

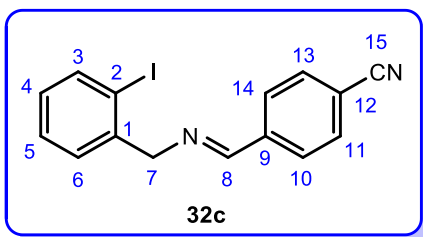
(CDCl_3): $\delta = 8,44$ (s, 1H, H-8), 7,87 (dd, $J = 7,9$; 1,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,81 (m, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 4H), 7,35 (td, $J = 7,6$; 1,1 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 4,84 (s, 2H, H₂-7). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 163,0$ (CH, C-8); 141,8 (C, C-1); 139,2; 136,1 (C, C-9); 131,0; 129,3; 128,7; 128,7; 128,4; 128,3; 99,3 (C, C-2); 68,9 (CH₂, C-7). **CG-EM (m/z)** 322 ($\text{M}^+ + 1$, 10), 321 (M^+ , 74), 320 (69), 218 (11), 217 (100), 194 (26), 165 (14), 117 (20), 91 (57), 90 (74), 89 (54), 65 (13), 63 (19), 51 (13).



1-(2-iodofenil)-N-((piridin-2-il)metilen)metanamina (32b).

El compuesto **32b** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante microdestilación al vacío. $^1\text{H-RMN}$

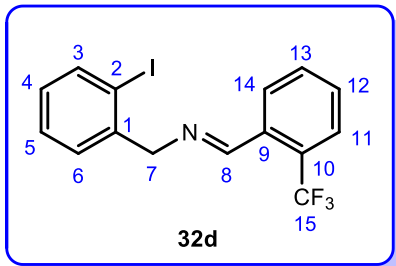
(CDCl_3): $\delta = 8,66$ (ddd, $J = 4,9$; 1,7; 0,9 Hz, 1H, H-13), 8,51 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-8), 8,10 (dt, $J = 7,9$; 1,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,9$, 1,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H, H-10), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 4,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, H₂-7). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 163,7$ (CH, C-8); 154,5 (C, C-9); 149,5 (CH, C-13); 141,2 (C, C-1); 139,7 (C, C-2); 139,4; 136,6 (CH, C-10); 129,6; 128,9; 128,4; 124,9; 121,4; 68,6 (CH₂, C-7). **CG-EM (m/z)** 322 (M^+ , 3), 321 (8), 320 (100), 193 (43), 192 (80), 166 (18), 165 (10), 103 (11), 83 (15), 76 (11), 64 (13), 63 (16), 50 (9).



4-(((2-iodobencil)imino)metil)benzonitrilo (32c).

El compuesto **32c** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante microdestilación al vacío. $^1\text{H-RMN}$

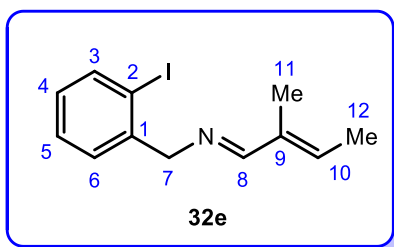
(CDCl_3): $\delta = 8,45$ (t, $J = 1,4$ Hz, 1H, H-8), 7,91 – 7,86 (m, 3H, H-10 H-14 y H-3), 7,72 (dt, $J = 6,6$; 1,8 Hz, 2H, H-11 y H-13), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 4,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H, H₂-7). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 160,8$ (CH, C-8); 141,0 (C, C-1); 139,9 (C, C-9); 139,4 (CH, C-3); 132,5 (CH, C-11 y C-13); 129,4; 129,0; 128,7 (CH, C-10 y C-14); 128,5; 118,5 (C, CN-15); 114,2 (C, C-12); 99,3 (C, C-2); 68,9 (CH₂, C-7). **CG-EM (m/z)** 346 (M^+ , 38), 345 (16), 218 (16), 217 (100), 142 (9), 91 (29), 90 (56), 89 (34), 63 (14), 51 (8).



1-(2-Iodofenil)-N-(2-(trifluorometil)benciliden)metanamina (32d).

El compuesto **32d** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante microdestilación al vacío. $^1\text{H-RMN}$

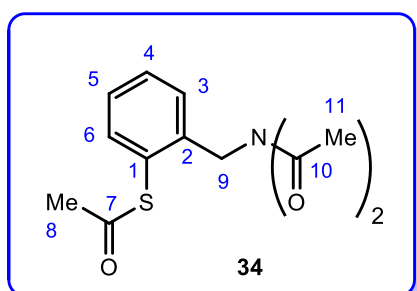
(CDCl_3): $\delta = 8,82$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-8), $8,33$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), $7,88$ (dd, $J = 7,9; 1,0$ Hz, 1H), $7,71$ (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), $7,61$ (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,53$ (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), $7,40 - 7,33$ (m, 2H), $6,99$ (td, $J = 7,8; 2,1$ Hz, 1H), $4,90$ (d, $J = 1,1$ Hz, 2H, H₂-7). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 159,2$ (C, C-8); $141,3$ (C, C-1); $139,4$; $134,2$ (C, C-9); $132,0$; $130,3$; $129,4$; $128,9$; $128,5$; $128,4$; $125,5$; $125,6$ (C, C-10); $122,8$ (C, C-15); $99,3$ (C, C-2); $69,2$ (C, C-7). **CG-EM (m/z)** 389 (M^+ , 32), 387 (13), 218 (17), 217 (100), 185 (6), 91 (58), 90 (59), 89 (40), 63 (11), 51 (5).



1-(2-Iodofenil)-N-(2-metilbut-2-en-1-iliden)metanamina (32e).

El compuesto **32e** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante microdestilación al vacío. $^1\text{H-RMN}$

(CDCl_3): $\delta = 7,94$ (s, 1H, H-8), $7,83$ (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), $7,32$ (dd, $J = 4,9; 0,8$ Hz, 2H), $6,95$ (qd, $J = 8,0; 4,0$ Hz, 1H), $6,04 - 5,99$ (m, 1H, H-10), $4,66$ (s, 2H, H₂-7), $1,92$ (dd, $J = 1,08; 1,12$ Hz, 3H, H₃-11), $1,87$ (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, H₃-12). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 167,6$ (CH, C-8); $142,4$ (C, C-1); $139,2$; $137,3$ (CH, C-10); $137,1$ (C, C-9); $129,2$; $128,6$; $128,4$; $99,3$ (C, C-2); $68,6$ (CH₂, C-7); $14,4$ (CH₃, C-12); $11,4$ (CH₃, C-11). **CG-EM (m/z)** 300 ($\text{M}^+ + 1$, 13), 299 (M^+ , 93), 284 (75), 218 (11), 217 (100), 157 (18), 156 (14), 144 (10), 117 (10), 116 (10), 96 (13), 91 (40), 90 (76), 89 (64), 82 (60), 65 (14), 63 (21), 41 (23).

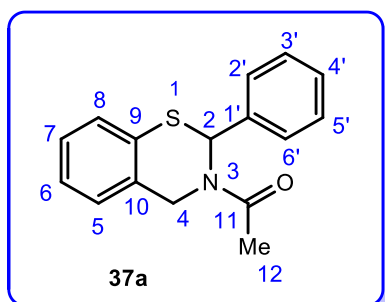


S-(2-((N-Acetilacetamido)metil)fenil) tioacetato (34).

El compuesto **34** fue aislado como un sólido amarillo y purificado mediante cromatografía radial en capa delgada, utilizando éter de petróleo/éter etílico como mezcla de solventes. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,44 - 7,40$ (m,

2H), $7,33 - 7,28$ (m, 1H), $7,06 - 7,04$ (m, 1H), $4,98$ (s, 2H, H₂-9), $2,46$ (s, 3H, H₃-8), $2,39$ (s, 6H,

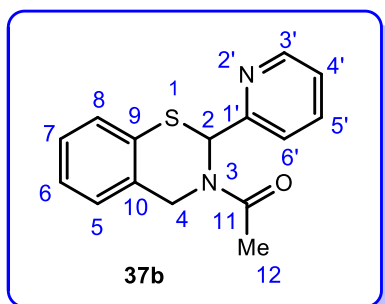
H₃-11). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 193,3 (C, CO-7); 173,6 (C, CO-10); 140,2 (C, C-2); 136,6; 130,9; 128,0; 125,7 (C, C-1); 125,5; 46,2 (CH₂, C-9); 30,3 (CH₃, C-8); 26,3 (CH₃, C-11). EM-AR [M+ H⁺] calculado para C₁₃H₁₅NO₃S 266,0845; encontrado 266,0850.



1-(2-Fenil-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37a).

El compuesto **37a** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando éter de petróleo/éter etílico como mezcla de

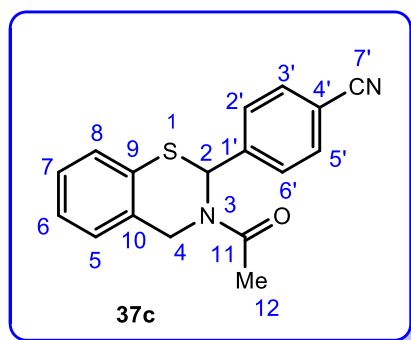
solventes. ¹H-RMN (CDCl₃): mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,7 (mayoritario:minoritario) δ = 7,46 – 7,04 (m, 19H, H aromáticos y H-2 isómero mayoritario), 6,19 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 5,18 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,54 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,29 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 4,25 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 2,22 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario), 2,15 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario). ¹³C-RMN (CDCl₃): mezcla de isómeros rotacionales: δ = 169,9 (C, CO-11, isómero minoritario) ; 169,5 (C, CO-11, isómero mayoritario); 139,1 (C, C-1', isómero minoritario); 138,8 (C, C-1', isómero mayoritario); 134,3 (C, C-10, isómero minoritario); 132,5 (C, C-10, isómero mayoritario); 131,2 (C, C-9); 128,8 (CH, C-5); 128,6; 128,3; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,6 (CH, C-6 y C-7); 127,0; 126,5 (CH, C-2' y C-6', iso. mayoritario); 126,4; 125,2 (CH, C-2' y C-6', iso. minoritario); 61,1 (CH, C-2, isómero minoritario); 56,0 (CH, C-2, isómero mayoritario); 45,6 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 43,3 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 22,3 (CH₃, C-12, isómero minoritario); 22,1 (CH₃, C-12, isómero mayoritario). CG-EM (*m/z*) 270 (M⁺ +1, 8), 269 (M⁺, 44), 226 (58), 211 (30), 210 (71), 294 (22), 166 (18), 136 (49), 124 (17), 123 (33), 122 (48), 121 (100), 104 (28), 91 (53), 78 (35), 77 (41), 51 (20), 45 (33), 43 (79). EM-AR [M+ H⁺] calculado para C₁₆H₁₅NOS 270,0947; encontrado 270,0966.



1-(2-(Piridin-2-il)-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37b).

El compuesto **37b** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna,

utilizando éter de petróleo/éter etílico como mezcla de solventes. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,8 (mayoritario:minoritario) $\delta = 8,57$ (t, $J = 3,9$ Hz, 2H, H-3', iso. mayoritario y minoritario), 7,58 (dtd, $J = 9,3; 7,8; 1,7$ Hz, 2H, H-5', iso. mayoritario y minoritario), 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-6', isómero mayoritario), 7,28 – 7,12 (m, 11H, H-5 a H-8), 7,06 (s, 1H, H-2, isómero mayoritario), 6,26 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 5,03 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,65 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 4,43 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 2,26 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario), 2,13 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 170,2$ (C, CO-11, isómero minoritario); 170,1 (C, CO-11, isómero mayoritario); 158,4 (C, C-1', isómero minoritario); 158,0 (C, C-1', isómero mayoritario); 149,8 (CH, C-3', iso. minoritario); 149,5 (CH, C-3', iso. mayoritario); 136,9 (CH, C-5', isómero minoritario); 136,7 (CH, C-5', isómero mayoritario); 134,9 (C, C-10, isómero minoritario); 133,3 (C, C-10, isómero mayoritario); 132,6 (C, C-9, isómero mayoritario); 131,1 (C, C-9, isómero minoritario); 128,5; 128,5; 128,1; 127,9; 127,8; 126,8; 126,6; 125,7; 123,0 (CH, C-4', isómero minoritario); 122,7 (CH, C-4', isómero mayoritario); 121,3 (CH, C-6', isómero mayoritario); 120,3 (CH, C-6', isómero minoritario); 62,3 (CH, C-2, isómero minoritario); 57,7 (CH, C-2, isómero mayoritario); 47,4 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 44,0 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 22,3 (CH₃, C-12, isómero minoritario); 22,2 (CH₃, C-12, isómero mayoritario). **CG-EM (m/z)** 270 (M⁺, 4), 237 (6), 227 (33), 212 (28), 211 (100), 210 (13), 195 (10), 167 (8), 150 (12), 123 (30), 122 (14), 121 (39), 93 (37), 92 (21), 79 (12), 78 (21), 77 (18), 65 (15), 63 (10), 45 (11).

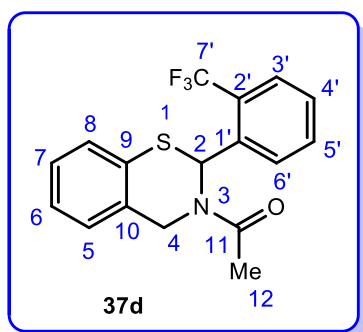


4-(3-Acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]tiacin-2-il) benzonitrilo (37c).

El compuesto **37c** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando éter de petróleo/éter etílico como

mezcla de solventes. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,4 (mayoritario:minoritario) $\delta = 7,49$ (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-2' y H-6', isómero mayoritario) señal superpuesta; 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-3' y H-5', isómero minoritario) señal superpuesta, 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-3' y H-5', isómero mayoritario), 7,33

(d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-2' y H-6', isómero minoritario), 7,20 – 7,05 (m, 8H, H-5 a H-8), 6,96 (s, 1H, H-2, isómero mayoritario), 6,13 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 4,89 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,55 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,39 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 4,28 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 2,20 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario), 2,07 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 170,4$ (C, CO-11, isómero minoritario); 169,9 (C, CO-11, isómero mayoritario); 144,7 (C, C-1', isómero minoritario); 144,6 (C, C-1', isómero mayoritario); 132,9; 132,5; 132,4 (CH, C-2' y C-6', isómero mayoritario); 132,1; 131,6; 129,9; 128,8; 128,7 (CH); 128,5 (CH); 128,1; 128,1 (CH, C-3' y C-5', isómero minoritario); 128,0 (CH, C-3' y C-5', isómero mayoritario); 127,2 (CH, C-5, isómero mayoritario); 127,1 (CH, C-2' y C-6', isómero minoritario); 126,2 (CH); 118,5 (C, CN-7'); 112,2 (C, C-4', isómero minoritario); 111,9 (C, C-4', isómero mayoritario); 60,8 (CH, C-2, isómero minoritario); 56,3 (CH, C-2, isómero mayoritario); 46,6 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 44,0 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 22,2 (CH₃, C-12, isómero minoritario); 22,1 (CH₃, C-12, isómero mayoritario). **CG-EM (m/z)** 294 (M⁺, 30), 265 (9), 217 (19), 128 (100), 189 (13), 91 (42), 65 (7).

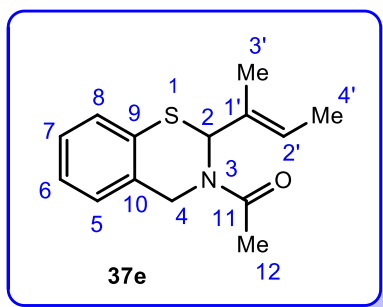


1-(2-(2-(Trifluorometil)fenil)-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37d).

El compuesto **37d** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando éter de petróleo/éter etílico como mezcla de solventes. **¹H-**

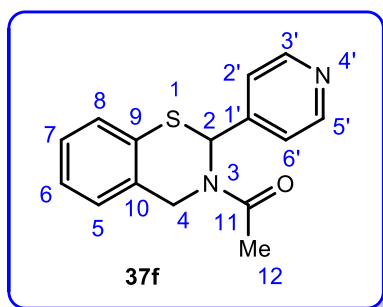
RMN (CDCl₃): mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,8 (mayoritario:minoritario) $\delta = 7,69 - 7,66$ (m, 2H, H-3'), 7,38 – 7,19 (m, 14H, H aromáticos), 7,09 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 6,39 (s, 1H, H-2, isómero mayoritario), 4,96 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,77 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 4,62 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,47 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 2,20 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario), 1,97 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario). **¹⁹F-RMN (CDCl₃)**: $\delta = -58,3$ (isómero mayoritario), $-59,2$ (isómero minoritario). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 170,7$ (C, CO-11, isómero mayoritario); 169,6 (C, CO-11, isómero minoritario); 139,1 (C, C-1', isómero mayoritario); 138,4 (C, C-1', isómero minoritario); 136,7; 133,4; 132,7; 132,2; 131,7; 131,5; 129,3; 128,9; 128,8; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 127,7; 127,7; 127,6; 127,4; 127,0; 127,0; 126,9; 126,8; 126,7; 126,2; 124,2

(CF₃, C-7'); 57,6 (CH, C-2, isómero mayoritario); 55,1 (CH, C-2, isómero minoritario); 47,3 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 45,3 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 22,5 (CH₃, C-12, isómero mayoritario); 22,3 (CH₃, C-12, isómero minoritario). **CG-EM (m/z)** 338 (M⁺+1, 17), 337 (M⁺, 15), 295 (11), 294 (69), 280 (11), 279 (12), 278 (23), 166 (18), 159 (12), 145 (11), 136 (55), 134 (19), 124 (21), 123 (47), 122 (79), 121 (100), 78 (37), 77 (27), 45 (33).



1-(2-(But-2-en-2-il)-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37e).

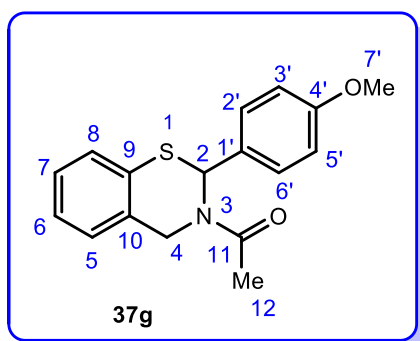
El compuesto **37e** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía radial, utilizando pentano/éter etílico como mezcla de solventes. **¹H-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:1 $\delta = 7,25 - 7,08$ (m, 8H, H aromáticos H-5 a H-8), 6,34 (s, 1H, H-2), 5,75 - 5,68 (m, 1H, H-2'), 5,50 - 5,45 (m, 1H, H-2'), 5,39 (s, 1H, H-2), 4,97 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-4a), 4,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-4a), 4,32 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H-4b), 4,26 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H, H-4b), 2,18 (s, 3H, H₃-12), 2,13 (s, 3H, H₃-12), 1,69 (s, 3H, H₃-3'), 1,66 (s, 3H, H₃-3'), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H₃-4'), 1,54 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H₃-4'). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 170,0$ (C, CO-12); 169,7 (C, CO-12); 134,9 (C, C-10); 133,2 (C, C-10); 131,9 (C, C-9); 131,8 (C, C-9); 131,6 (C, C-1'); 131,5 (C, C-1'); 128,4; 128,1; 127,9; 127,7; 127,7; 126,7; 126,1; 124,9; 124,8 (CH, C-2'); 124,4 (CH, C-2'); 64,3 (CH, C-2); 59,2 (CH, C-2); 46,0 (CH₂, C-4); 43,7 (CH₂, C-4); 22,1 (CH₃, C-12); 22,0 (CH₃, C-12); 13,7 (CH₃, C-3'); 13,5 (CH₃, C-3' junto con C-4'); 13,5 (CH₃, C-4'). **CG-EM (m/z)** 248 (M⁺+1, 29), 247 (M⁺, 45), 232 (33), 218 (88), 214 (21), 205 (20), 204 (65), 190 (50), 188 (23), 173 (29), 172 (25), 150 (19), 149 (20), 148 (21), 123 (42), 122 (43), 121 (70), 96 (15), 82 (32), 78 (25), 55 (19), 54 (23), 53 (31), 51 (30), 45 (25), 43 (100), 41 (27).



1-(2-(Piridin-4-il)-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37f).

El compuesto **37f** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando CH₂Cl₂/acetato de etilo como mezcla de solventes. **¹H-RMN (CDCl₃)**: mezcla de

isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,4 (mayoritario:minoritario) $\delta = 8,53$ (d, $J = 4,6$ Hz, 2H, H-3' y H-5'), 8,52 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H, H-3' y H-5'), 7,29 – 7,10 (m, 10H, H-2' H-6' y H-5 a H-8), 7,02 (s, 1H, H-2, isómero mayoritario), 6,14 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 4,96 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,62 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 4,35 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 2,29 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario), 2,16 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 169,9$ (C, CO-11, isómero mayoritario); 169,9 (C, CO-11, isómero minoritario); 150,2 (CH, C-3' y C-5', isómero minoritario); 150,0 (CH, C-3' y C-5', isómero mayoritario); 148,4 (C, C-1', isómero minoritario); 148,3 (C, C-1', isómero mayoritario); 134,1 (C, C-10); 131,8 (C, C-9, isómero mayoritario); 131,4 (C, C-9, isómero minoritario); 129,9 (C, C-10); 128,8; 128,7; 128,4; 128,1; 127,2; 127,0; 126,1; 125,8; 122,1 (CH, C-2' y C-6', isómero mayoritario); 121,2 (CH, C-2' y C-6', isómero minoritario); 60,2 (CH, C-2, isómero minoritario); 55,5 (CH, C-2, isómero mayoritario); 46,5 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 44,0 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 22,2 (CH₃, C-12, isómero minoritario); 22,1 (CH₃, C-12, isómero mayoritario). **CG-EM (m/z)** 270 (M⁺, 27), 227 (100), 212 (33), 211 (29), 196 (18), 195 (26), 175 (16), 168 (15), 149 (16), 148 (20), 147 (19), 136 (21), 124 (40), 123 (53), 122 (35), 117 (26), 93 (65), 82 (20), 78 (38), 77 (36), 73 (30), 51 (25), 45 (41), 43 (71).

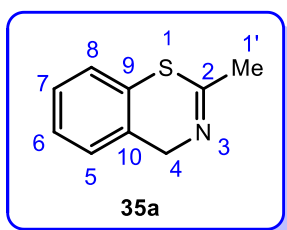


1-(2-(4-Metoxifenil)-2H-benzo[e][1,3]tiacin-3(4H)-il)etanona (37g).

El compuesto **37g** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando CH₂Cl₂/acetato de etilo como mezcla

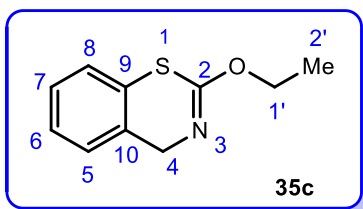
de solventes. **¹H-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales con respecto al enlace *N*-acetilo, en relación 1:0,7 (mayoritario:minoritario) $\delta = 7,38$ (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2' y H-6', isómero mayoritario), 7,32 – 7,03 (m, 9H, H-5 a H-8 y H-2' y H-6'), 7,11 (s, 1H, H-2, isómero mayoritario); 6,84 – 6,81 (m, 4H, H-5' y H-3'), 6,15 (s, 1H, H-2, isómero minoritario), 5,19 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero minoritario), 4,51 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H₂-4a, isómero mayoritario), 4,27 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero mayoritario), 4,22 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H, H₂-4b, isómero minoritario), 3,77 (s, 6H, H₃-7'), 2,20 (s, 3H, H₃-12, isómero mayoritario), 2,16 (s, 3H, H₃-12, isómero minoritario). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: mezcla de isómeros rotacionales: $\delta = 169,8$ (C, CO-11,

isómero minoritario); 169,4 (C, CO-11, isómero mayoritario); 159,5 (C, C-4', isómero minoritario); 159,4 (C, C-4', isómero mayoritario); 134,2; 132,7; 131,4; 131,2; 131,0; 130,9; 128,9 (CH, C-2' y C-6'); 128,2; 128,1; 128,0; 127,8; 127,7; 126,9; 126,2; 125,1; 114,3; 114,1 (CH, C-3' y C-5', isómero minoritario); 113,9 (CH, C-3' y C-5', isómero mayoritario); 60,8 (CH, C-2, isómero minoritario); 55,5 (CH, C-2, isómero mayoritario); 55,3 (CH₃, C-7'); 45,4 (CH₂, C-4, isómero mayoritario); 43,1 (CH₂, C-4, isómero minoritario); 22,2 (CH₃, C-12, isómero minoritario); 22,1 (CH₃, C-12, isómero mayoritario). **CG-EM (m/z)** 299 (M⁺, 29), 256 (30), 241 (15), 240 (67), 225 (10), 166 (15), 148 (23), 136 (31), 134 (33), 124 (11), 123 (23), 122 (31), 121 (100), 91 (11), 78 (18), 77 (24), 51 (8), 45 (16), 43 (40).



2-Metil-4H-benzo[e][1,3]tiacina (35a).

El compuesto **35a** fue aislado como un sólido amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando pentano/éter etílico como mezcla de solventes. **¹H-RMN (CDCl₃)**: $\delta = 7,51 - 7,44$ (m, 3H), $7,42 - 7,36$ (m, 1H), 4,43 (s, 2H, H₂-4), 2,46 (s, 3H, H₃-1'). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: $\delta = 193,2$ (C, C-2); 138,9 (C, C-9); 136,8; 130,6; 129,8; 129,1; 127,3 (C, C-10); 53,0 (CH₂, C-4); 30,3 (CH₃, C-1'). **CG-EM (m/z)** 163 (M⁺, 37), 123 (10), 122 (88), 121 (100), 78 (30), 77 (12), 69 (10), 51 (5), 45 (6).



2-Etoxi-4H-benzo[e][1,3]tiacina (35c).

El compuesto **35c** fue aislado como un líquido oleoso amarillo y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando pentano/CH₂Cl₂ como mezcla de solventes. **¹H-RMN (CDCl₃)**: $\delta = 7,28 - 7,21$ (m, 4H), 4,55 (s, 2H, H₂, H-4), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H, H₂, H-1'), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H₃, H-2'). **¹³C-RMN (CDCl₃)**: $\delta = 159,5$ (C, C-2); 131,8; 130,9; 127,4; 127,0; 126,8; 126,7; 64,6 (CH₂, C-1'); 53,0 (CH₂, C-4); 14,4 (CH₃, C-2').

7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 4

7.4.1. REACTIVOS UTILIZADOS

Los materiales triflato de Cu(II) (Cu(CF₃SO₃)₂), Cu(CH₃CN)₄BF₄, ioduro de Cu(I), cloruro de Cu(I), 1,10-fenantrolina, tioacetato de potasio, iodobenceno, tetrafluorborato de

tetrabutylamonio ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, TBAF), ácido tioacético, *tert*-butóxido de litio (LiO^tBu), *n*-pentano, 1-bromo-4-iodobenceno, 2-iodofenol, bromuro de alilo, fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa.

El 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**3**) se obtuvo a partir de 2-iodofenol por reacción con bromuro de alilo, siguiendo métodos descritos en bibliografía.^[34]

7.4.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.4.2.1. Síntesis del Pre-complejo Tipo L-Cu(I)-Nu

Para la obtención del pre-complejo se llevó a cabo la preparación *in situ* de $[\text{CuO}^t\text{Bu}]_4$ por reacción de LiO^tBu y CuCl en THF como solvente, en atmósfera de argón.^[35] Luego, se filtró el crudo de reacción y se continuó con el sobrenadante. A continuación se agregó la 1,10-fenantrolina (1 equiv.) disuelta en THF y se dejó agitando a temperatura ambiente por 30 min bajo atmósfera de argón. Se adicionó el ácido tioacético (1 equiv.) disuelto en THF y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Finalizado ese tiempo, se agregó *n*-pentano en exceso para precipitar el complejo, el cual fue recuperado por filtración a presión reducida.^[36]

7.4.2.2. Procedimiento General para Reacciones de Arilación C-S Catalizadas por Cu(I): Síntesis de S-(2-(Aliloxi)fenil) tioacetato (**4**) y S-(4-Bromofenil) tioacetato (**6**)

Para la síntesis de S-(2-(aliloxi)fenil) tioacetato (**4**) y S-(4-bromofenil) tioacetato (**6**) se siguió el procedimiento descrito en la Sección 7.2.2.2.

7.4.3. PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL

Todos los cálculos se llevaron a cabo empleando el paquete Gaussian 09. Se caracterizaron los puntos estacionarios mediante el cálculo de frecuencias obtenidas a partir de la matriz Hessiana.

Las estructuras se optimizaron empleando métodos de DFT, en particular el funcional PBE0, usando el set de bases 6-31G* para los átomos de H, C, N, O y S y LanLD2Z para los átomos de Cu y I.

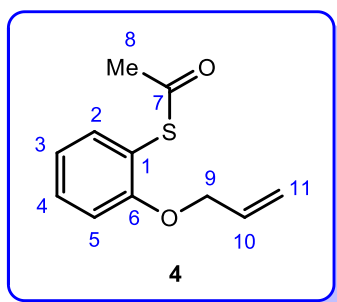
En una primera etapa, las estructuras fueron caracterizadas en fase gaseosa y luego, las energías fueron calculadas incluyendo el efecto del solvente. Una de las posibles descripciones del efecto del solvente resulta de considerarlo como un medio continuo y polarizable con una constante dieléctrica ϵ , con el soluto colocado convenientemente en una cavidad vacante en el

seno del solvente. Esta descripción de la fase condensada se basa en el modelo Continuum Polarized Model de Tomasi según su implementación en Gaussian 09.^[37]

La caracterización de puntos estacionarios en la superficie de energía potencial, se realizó mediante el análisis normal con los criterios habituales: cuando el cálculo de la matriz Hessiana arroja todos los autovalores positivos, estamos ante un mínimo en la superficie; mientras que, cuando posee un único autovalor negativo se trata de un estado de transición.

7.4.4. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS AISLADOS

La identificación de todos los productos fue realizada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y por CG-EM. El compuesto 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**3**) es conocido y sus señales están en acuerdo con los datos previamente informados en la literatura.^[34]



S-(2-(Aliloxi)fenil) tioacetato (**4**).

El compuesto **4** fue aislado como un líquido oleoso y purificado mediante cromatografía en columna, utilizando pentano/CH₂Cl₂ como mezcla de solventes. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,01 (ddt, , J = 17,2; 10,5; 4,9 Hz, 1H, H-10), 5,41 (ddd, J = 17,2; 3,3; 1,6 Hz, 1H), 5,27 (ddd, J = 10,5; 2,9; 1,5 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 4,9; 1,6 Hz, 2H, H₂-9), 2,40 (s, 3H, H₃-8). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 193,5 (C, CO-7); 158,2 (C, C-6); 136,6; 132,8; 131,5; 121,3; 117,40; 116,9 (C, C-1); 113,1; 69,4 (CH₂, C-9); 30,0 (CH₃, C-8). CG-EM (m/z) 208 (M⁺, 14), 167 (11), 166 (100), 165 (8), 151 (25), 137 (44), 133 (15), 125 (52), 119 (8), 97 (33), 96 (13), 70 (10), 69 (10), 43 (56), 41 (25).

7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 5

7.5.1. REACTIVOS UTILIZADOS

Los materiales acetofenona, iodobenceno, bromobenceno, 2-iodofenol, bromuro de alilo, nitrato de plata, *m*-dinitrobenceno, *o*-diiodobenceno, *o*-dibromobenceno, *p*-diiodobenceno, 4-iodobenzonitrilo, 4-iodoanisol, 4-fluor-1-iodobenceno, 1-iodonaftaleno, 1-bromonaftaleno, 2-bromonaftaleno, 2-iodopiridina, 2-iodoanilina, 2-bromoanilina, 2-cloroanilina, 1-(*p*-tolil)etanona, 1-(*p*-aminofenil)etanona, 1-(*p*-nitrofenil)etanona, 1-(*p*-

clorofenil)etanona, ciclohexanona, fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin purificación previa.

El 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**15**) se obtuvo a partir de 2-iodofenol por reacción con bromuro de alilo, siguiendo métodos descritos en bibliografía.^[34] Las *N*-(2-halofenil)fenilacetamidas (**13a-c**) se sintetizaron mediante procedimientos descritos anteriormente (Sección 7.2.2.1) por reacción de las 2-haloanilinas con el cloruro de ácido correspondiente en CH₂Cl₂ y en presencia de piridina. Una vez obtenidas las amidas, fueron *N*-metiladas utilizando 1,2 equivalentes de KO^tBu como base y yoduro de metilo en DMSO.

7.5.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

7.5.2.1. Procedimiento General para la α -Arlación de Acetofenonas con Halogenuros de Arilo Inducida por MO en DMSO

Un tubo de vidrio de 10 mL de capacidad, equipado con agitación magnética y con entrada de nitrógeno, fue previamente secado con pistola de calor y vacío. Una vez frío, se adicionaron 2 mL de DMSO los cuales fueron desgasificados por agitación y vacío durante 10 minutos. Luego, bajo atmósfera de N₂ se adicionaron KO^tBu (3,1 equiv., 1,55 mmol), acetofenona (3 equiv., 1,5 mmol) y el halogenuro de arilo (1 equiv., 0,5 mmol). El tubo se cerró con una tapa de teflón específica para realizar reacciones de MO a presión, y se calentó en el equipo de MO a 70 °C por 10 min (temperatura fija). Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente por acción del aire comprimido y se finalizó con el agregado de NH₄NO₃ y agua Mili-Q en exceso. La fase acuosa se extrajo con 3 alícuotas de 20 mL de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se juntaron, se extrajeron dos veces con agua y luego se secaron sobre NaSO₄ o CaCl₂ anhidro y filtraron. El crudo de reacción se analizó por CG y CG-EM y se cuantificó por RMN con el agregado de un estándar interno.

7.5.2.2. Síntesis de 1,2-Difeniletanona (5a) a Escala Preparativa

La reacción fue realizada siguiendo el procedimiento experimental especificado en la Sección 7.5.2.1, empleando acetofenona (7.5 mmol), KO^tBu (7.75 mmol), y iodobenceno (2.5 mmol) en 10 mL de DMSO. Luego de procesar el crudo de reacción de la manera descrita, el mismo fue purificado por columna cromatográfica corta con *n*-pentano/éter etílico (90/10) como fase móvil. Posteriormente, el residuo recuperado de la columna fue destilado a presión reducida (en un kugelrohr) para eliminar la acetofenona remanente. Por último, una

recristalización con *n*-hexano permitió obtener la 1,2-difeniletanona (**5a**) en 53 % de rendimiento (260 mg). Punto de fusión: 53-55 °C.

7.5.2.3. Síntesis *One-pot* de 2-Fenilindol (**24**)

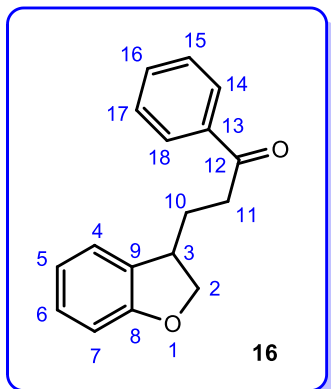
La reacción fue realizada siguiendo el procedimiento experimental especificado en la Sección 7.5.2.1, empleando acetofenona (1,5 mmol), KO^tBu (1,55 mmol), y 2-iodoanilina (0,5 mmol) en 2 mL de DMSO y se calentó a 100 °C por 10 min. Luego de procesar el crudo de reacción de la manera descrita, el mismo fue purificado por cromatografía radial con éter de petróleo/éter etílico (95/5) como fase móvil, obteniéndose el 2-fenilindol (**24**) en 49 % de rendimiento.

7.5.2.4. Síntesis de 3-Fenil-1-metilindolin-2-ona (**14**)

La reacción fue realizada siguiendo el procedimiento experimental especificado en la Sección 7.5.2.1, empleando 0,5 mmol de la *N*-(2-halofenil)fenilacetamidas (**13a-c**) elegida y KO^tBu (1,0 mmol) en 2 mL de DMSO. El crudo de reacción se calentó a la temperatura indicada en la Tabla 5.5, durante 10 min. Luego de procesar el crudo de reacción de la manera descrita, se analizó por CG y CG-EM y se cuantificó por CG con el agregado de un estándar interno.

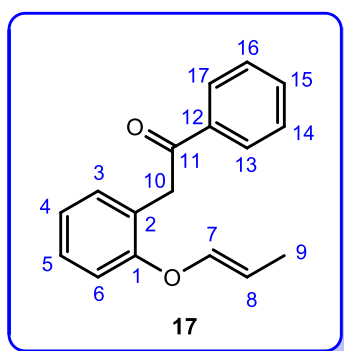
7.5.3. CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS AISLADOS

La identificación de todos los productos fue realizada por ¹H-RMN, ¹³C-RMN y por CG-EM. Los siguientes compuestos son conocidos y sus señales están en acuerdo con los datos previamente informados en la literatura: 1-(aliloxi)-2-iodobenceno (**15**),^[34] 1,2-difeniletanona (**5a**),^[38] 4-(2-oxo-2-feniletil)benzonitrilo (**5b**),^[39] 2-(4-metoxifenil)-1-feniletanona (**5c**),^[40] 2-(4-fluorofenil)-1-feniletanona (**5d**),^[40] 2-(4-nitrofenil)-1-feniletanona (**5e**),^[41] 2-(naftalen-1-il)-1-feniletanona (**5f**),^[40] 2-(naftalen-2-il)-1-feniletanona (**5h**),^[42] 1-fenil-2-(piridin-2-il)etanona (**5i**),^[43] 1-(4-metilfenil)-2-feniletanona (**5j**),^[40] 1-(4-aminofenil)-2-feniletanona (**5k**),^[44] 1-(4-clorofenil)-2-feniletanona (**5m**),^[45] 2-(2-iodofenil)-1-feniletanona (**19a**),^[46] 2-(2-bromofenil)-1-feniletanona (**19b**),^[47] 2-(4-iodofenil)-1-feniletanona (**19c**),^[46] 2-fenilciclohexanona (**23**),^[48] 1-metil-3-fenilindolin-2-ona (**14**),^[49] 2-fenil-1*H*-indole (**24**).^[41]



3-(2,3-Dihydrobenzofuran-3-il)-1-fenilpropan-1-ona (16).

El compuesto **16** fue aislado como un sólido amarillo y purificado mediante cromatografía radial en capa delgada, utilizando éter de petróleo/éter etílico (8/2) como mezcla de solventes. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,94\text{--}7,92$ (m, 2H), 7,57 (tt, $J = 7,3$; 1,3 Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz; 2H), 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J = 7,4$; 1 Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H, H₂-2a), 4,28 (dd, $J = 8,9$; 5,8 Hz, 1H, H₂-2b), 3,61-3,54 (m, 1H, H-3), 3,11-2,95 (m, 2H, H₂-11), 2,24-2,16 (m, 1H, H₂-10a), 2,11-2,02 (m, 1H, H₂-10b). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 199,5$ (C, CO-12); 160,0 (C, C-8); 136,8 (C, C-13); 133,2; 130,1 (C, C-9); 128,7 (CH, C-14 y C-18); 128,4; 128,0 (CH, C-15 y C-17); 124,5; 120,5; 109,7; 76,5 (CH₂, C-2); 41,1 (CH, C-3); 35,3 (CH₂, C-11); 28,9 (CH₂, C-10). **EM-AR (ESI)** [$\text{M} + \text{Na}^+$] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 275.1043, encontrado 275.1056.



1-Fenil-2-(2-(propen-1-iloxi)-1-feniletanona (17).

El compuesto **17** fue aislado como un sólido marrón claro y purificado mediante cromatografía radial en capa delgada, utilizando éter de petróleo/éter etílico (8/2) como mezcla de solventes. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,08\text{--}8,06$ (m, 2H), 7,56 (tt, $J = 7,0$; 1,0 Hz, 1H), 7,56 (tt, $J = 7,0$; 1,0 Hz), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27- 7,23 (m, 2H), 7,02 (td, $J = 7,5$; 1 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,0$; 1,0 Hz, 1H), 6,34 (dc, $J = 6,0$; 1,7 Hz, 1H, H-7), 4,85 (cd, $J = 6,8$; 6,0 Hz, 1H, H-8), 4,35 (s, 2H, H₂-10), 1,60 (dd, $J = 6,8$; 1,7 Hz, 3H, H₃-9). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 197,7$ (C, CO-11); 155,2 (C, C-1); 140,9 (CH, C-7); 136,9 (C, C-12); 133,0; 131,3; 128,6; 128,5; 124,5 (C, C-2); 122,6; 114,8; 107,6 (CH, C-8); 39,9 (CH₂, C-10); 9,3 (CH₃, C-9). **EM-AR (ESI)** [$\text{M} + \text{Na}^+$] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 275.1043, encontrado 275.1047.

7.6. REFERENCIAS

- [1] J.-M. Savéant, *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry: an Electrochemical Approach to Electron Transfer Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2006**.
- [2] D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, S. R. Crouch, *Fundamentos de Química Analítica*, 8va. Edición, Madrid **2005**, 979.
- [3] B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *VOGEL's Textbook of Practical Organic Chemistry* 5ta ed., Longman Scientific & Technical England **1989**.
- [4] Z. Shen, Z. Ni, S. Mo, J. Wang, Y. Zhu, *Palladium-Catalyzed Intramolecular Decarboxylative Coupling of Arene Carboxylic Acids/Esters with Aryl Bromides*, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4859-4865.
- [5] R. Srinivasan, M. Uttamchandani, S. Q. Yao, *Rapid Assembly and in Situ Screening of Bidentate Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases*, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 713-716.
- [6] R. Lhermet, M. Ahmad, C. Fressigné, B. Silvi, M. Durandetti, J. Maddaluno, *Carbolithiation of Chloro-Substituted Alkynes: A New Access to Vinyl Carbenoids*, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10249-10254.
- [7] R. H. Qiu, X. H. Xu, Y. H. Li, L. L. Shao, G. P. Zhang, D. L. An, *Air-Stable, Cationic, Lewis Acid, Titanocene Perfluorooctanesulfonate-Catalyzed Reductive Cleavage of S-S Bond by Zinc and Its Application in Synthesis of Thioesters*, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3309-3314.
- [8] J.-Z. You, Z.-C. Chen, *Hypervalent Iodine in Synthesis; 5. The Reaction Between Diaryliodonium Salts and Thiocarboxylic Acid Salts: A Convenient Method for the Synthesis of S-Aryl Thiocarboxylates*, *Synthesis* **1992**, 521-522.
- [9] J. Lubkoll, H. Wennemers, *Mimicry of Polyketide Synthases—Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Malonic Acid Half-Thioesters to Nitroolefins*, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841-6844.
- [10] A. J. Collings, K. J. Morgan, *Studies in Heterocyclic Chemistry: The Formation of Benzothiazoles from N,S-Diacyl o-aminothiophenols*, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2167-2175.
- [11] C. G. Overberger, A. Lebovits, *Preparation of p-Vinylphenyl Thioacetate, 1 its Polymers, Copolymers and Hydrolysis Products. Water-soluble Copolymers Containing Sulfhydryl Groups*, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4792-4797.
- [12] W. Dan, H. Deng, J. Chen, M. Liu, J. Ding, H. Wu, *A New Odorless One-Pot Synthesis of Thioesters and Selenoesters Promoted by Rongalite®*, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7384-7388.
- [13] M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, *An Improved, General Procedure to S-Aryl Thiol Esters: A New Synthetic Application of Dry Arenediazonium o-Benzenedisulfonimides*, *Synthesis* **2003**, 1225-1230.
- [14] R. Liu, Y.-H. Li, J. Chang, Q. Xiao, H.-J. Zhu, *Rapid and Convenient Synthesis of S-Acetylarene thiols by Non-Aqueous Diazotization*, *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 3059-3064.
- [15] G. Zhou, J. M. Yost, D. M. Coltart, *A Direct Aldol Addition of Simple Thioesters Employing Soft Enolization*, *Synthesis* **2007**, 478-482.
- [16] C. Lai, B. J. Backes, *Efficient Preparation of S-Aryl Thioacetates from Aryl Halides and Potassium Thioacetate*, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3033-3037.
- [17] G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, M. Filiberti, *The Reaction Between Arenediazonium Tetrafluoroborates and Alkaline Thiocarboxylates in DMSO: A Convenient Access to Aryl Thioesters and other Aromatic Sulfur Derivatives*, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7411-7420.
- [18] B. S. Kim, S. H. Choi, X. Y. Zhu, C. D. Frisbie, *Molecular Tunnel Junctions Based on π -Conjugated Oligoacene Thiols and Dithiols between Ag, Au, and Pt Contacts: Effect of*

- Surface Linking Group and Metal Work Function*, J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 19864-19877.
- [19] S. Xu, H.-H. Chen, J.-J. Dai, H.-J. Xu, *Copper-Promoted Reductive Coupling of Aryl Iodides with 1,1,1-Trifluoro-2-iodoethane*, Org. Lett. **2014**, *16*, 2306-2309.
- [20] O. S. Morozov, A. V. Lunchev, A. A. Bush, A. A. Tukov, A. F. Asachenko, V. N. Khrustalev, S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov, M. S. Nechaev, *Expanded-Ring N-Heterocyclic Carbenes Efficiently Stabilize Gold(I) Cations, Leading to High Activity in π -Acid-Catalyzed Cyclizations*, Chem. Eur. J. **2014**, *20*, 6162-6170.
- [21] R.-H. Zhu, X.-X. Shi, *Synthesis of Diaryl Disulfides via Mild Reduction of Arylsulfinates with Hydrazine Monohydrate in DMSO*, Synth. Commun. **2011**, *42*, 1108-1114.
- [22] X.-S. Zhang, Q.-L. Zhu, Y.-F. Zhang, Y.-B. Li, Z.-J. Shi, *Controllable Mono-/Dialkenylation of Benzyl Thioethers through Rh-Catalyzed Aryl C-H Activation*, Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 11898-11903.
- [23] S. C. A. Sousa, J. R. Bernardo, M. Wolff, B. Machura, A. C. Fernandes, *Oxo-Rhenium(V) Complexes Containing Heterocyclic Ligands as Catalysts for the Reduction of Sulfoxides*, Eur. J. Org. Chem. **2014**, 1855-1859.
- [24] A. Kumar, B. S. Bhakuni, C. D. Prasad, S. Kumar, S. Kumar, *Potassium tert-Butoxide-Mediated Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Ethers, Sulfides and Selenides from Aryl Bromides*, Tetrahedron **2013**, *69*, 5383-5392.
- [25] S. Palazzo, L. I. Giannola, M. Neri, *Synthesis of 5H-[1,2]-Benzisothiazolo[2,3-a]quinazolin-5-one*, J. Heterocycl. Chem. **1975**, *12*, 1077-1078.
- [26] H.-J. Xu, Y.-F. Liang, Z.-Y. Cai, H.-X. Qi, C.-Y. Yang, Y.-S. Feng, *CuI-Nanoparticles-Catalyzed Selective Synthesis of Phenols, Anilines, and Thiophenols from Aryl Halides in Aqueous Solution*, J. Org. Chem. **2011**, *76*, 2296-2300.
- [27] J. Liu, Q. Gui, Z. Yang, Z. Tan, R. Guo, J.-C. Shi, *Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles from 1-Iodo-2-nitrobenzenes by a Copper-Catalyzed One-Pot Three-Component Reaction*, Synthesis **2013**, *45*, 943-951.
- [28] C. Tao, A. Lv, N. Zhao, S. Yang, X. Liu, J. Zhou, W. Liu, J. Zhao, *Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Thioethers from Aryl Halides and Thioacetamide*, Synlett **2011**, 134-138.
- [29] I. Kato, M. Higashimoto, O. Tamura, H. Ishibashi, *Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides*, J. Org. Chem. **2003**, *68*, 7983-7989.
- [30] W. Van Brabandt, M. Vanwalleghem, M. D'Hoogh, N. De Kimpe, *Asymmetric Synthesis of 1-(2- and 3-Haloalkyl)azetidines as Precursors for Novel Piperazine, Morpholine, and 1,4-Diazepane Annulated Beta-Lactams*, J. Org. Chem. **2006**, *71*, 7083-7086.
- [31] K. Hiroya, R. Jouka, M. Kameda, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Cyclization Reactions of 2-Alkynylbenzyl Alcohol and 2-Alkynylbenzylamine Derivatives Promoted by Tetrabutylammonium Fluoride*, Tetrahedron **2001**, *57*, 9697-9710.
- [32] L. G. Marinescu, C. M. Pedersen, M. Bols, *Safe Radical Azidonation using Polystyrene Supported Diazidoiodate(I)*, Tetrahedron **2005**, *61*, 123-127.
- [33] W. R. Bowman, H. Heaney, B. M. Jordan, *Oxidation During Reductive Cyclisations using Bu_3SnH* , Tetrahedron **1991**, *47*, 10119-10128.
- [34] G. Boisvert, R. Giasson, *Induction of Radical Cyclizations with the 10-Methyl-9,10-dihydroacridine / $NaBH_4$ Photocatalytic System*, Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 6587-6590.
- [35] a) T. Tsuda, T. Hashimoto, T. Saegusa, *Cuprous tert-Butoxide. New and Useful Metalation Reagent*, J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 658-659; b) T. H. Lemmen, G. V. Goeden, J. C. Huffman, R. L. Geerts, K. G. Caulton, *Alcohol Elimination Chemistry of Tetrakis(tert-butoxocopper)*, Inorg. Chem. **1990**, *29*, 3680-3685.
- [36] C. Chen, Z. Weng, J. F. Hartwig, *Synthesis of Copper(I) Thiolate Complexes in the Thioetherification of Aryl Halides*, Organometallics **2012**, *31*, 8031-8037.

- [37] a) S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects*, J. Chem. Phys. **1981**, 55, 117-129; b) S. Miertus, J. Tomasi, *Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes*, J. Chem. Phys. **1982**, 65, 239-245; c) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model*, J. Chem. Phys. Lett. **1996**, 255, 327-335.
- [38] J.-C. Hsieh, Y.-C. Chen, A.-Y. Cheng, H.-C. Tseng, *Nickel-Catalyzed Intermolecular Insertion of Aryl Iodides to Nitriles: A Novel Method to Synthesize Arylketones*, Org. Lett. **2012**, 14, 1282-1285.
- [39] H.-Y. Wang, D. S. Mueller, R. M. Sachwani, R. Kapadia, H. N. Londino, L. L. Anderson, *Regioselective Synthesis of 2,3,4- or 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles via [3,3] or [1,3] Rearrangements of O-Vinyl Oximes*, J. Org. Chem. **2011**, 76, 3203-3221.
- [40] K. Huang, G. Li, W.-P. Huang, D.-G. Yu, Z.-J. Shi, *Arylation of α -Pivaloxyl Ketones with Arylboronic Reagents via Ni-Catalyzed sp^3 C-O Activation*, Chem. Commun. **2011**, 47, 7224-7226.
- [41] T. Hering, D. P. Hari, B. König, *Visible-Light-Mediated α -Arylation of Enol Acetates Using Aryl Diazonium Salts*, J. Org. Chem. **2012**, 77, 10347-10352.
- [42] W. J. Ang, L.-C. Lo, Y. Lam, *Expedient Carbonylation of Aryl Halides in Aqueous or Neat Condition*, Tetrahedron **2014**, 70, 8545-8558.
- [43] M. A. Nazareno, R. A. Rossi, *Sml_2 Catalyzed $S_{RN}1$ Reactions of Haloarenes with Acetophenone Enolate Ions in DMSO*, Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 5185-5188.
- [44] I. Ivanov, S. Nikolova, S. Statkova-Abeghe, *Efficient One-Pot Friedel-Crafts Acylation of Benzene and its Derivatives with Unprotected Aminocarboxylic Acids in Polyphosphoric Acid*, Synth. Commun. **2006**, 36, 1405-1411.
- [45] Z.-L. Shen, X.-P. Xu, S.-J. Ji, *Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5,6-Triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and Mechanistic Study*, J. Org. Chem. **2010**, 75, 1162-1167.
- [46] M. T. Baumgartner, L. B. Jiménez, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *Reactions of o-Iodohalobenzenes with Carbanions of Aromatic Ketones. Synthesis of 1-Aryl-2-(o-halophenyl)ethanones*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **2002**, 1092-1097.
- [47] L. Ackermann, L. T. Kaspar, *$TiCl_4$ -Catalyzed Indirect Anti-Markovnikov Hydration of Alkynes: Application to the Synthesis of Benzo[b]furans*, J. Org. Chem. **2007**, 72, 6149-6153.
- [48] L. Li, P. Cai, Q. Guo, S. Xue, *Et_2Zn -Mediated Rearrangement of Bromohydrins*, J. Org. Chem. **2008**, 73, 3516-3522.
- [49] L. Wang, Y. Su, X. Xu, W. Zhang, *A Comparison of the Photosensitized Rearrangement and the Lewis-Acid-Catalyzed Rearrangement of Spirooxindole Epoxides*, Eur. J. Org. Chem. **2012**, 6606-6611.