

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Alquilación de azoles vía funcionalización

C(sp³)-H promovida por I(III)

Memoria de Trabajo Fin de Máster

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

Carmela Pérez Calleja

Dña. Carmela Pérez Calleja

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

PRESENTA

La Memoria de investigación titulada “Alquilación de azoles vía funcionalización C(sp³)-H promovida por I(III)”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Rubén Vicente Arroyo y D. Luis Ángel López García, quienes autorizan su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

Oviedo, a 13 de Junio de 2013.

Fdo. Carmela Pérez Calleja

Fdo. Rubén Vicente Arroyo

Fdo. Luis Ángel López García

Índice

Índice	1
Abreviaturas	3
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	7
1.1. Funcionalización de enlaces C–H	9
1.2. Reactivos de iodo hipervalente	13
1.3. Objetivo	18
CAPÍTULO 2: DISCUSIÓN Y RESULTADOS	23
2.1. Resultados preliminares	25
2.2. Optimización de las condiciones de reacción	27
2.3. Generalización de la reacción	34
2.4. Propuesta mecanística	45
2.5. Conclusiones	51
CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL	53
3.1. Condiciones generales	55
3.1.1. Condiciones generales de trabajo y disolventes	55
3.1.2. Técnicas instrumentales	56
3.2. Procedimiento experimental	57
3.2.1. Método A	57
3.2.2. Método B	57
3.3. Datos espectroscópicos	58
Bibliografía	69

Abreviaturas

Bn	Bencilo
Bu	Butilo
t-Bu	<i>tert</i> -Butilo
°C	Grados centígrados
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DTBP	di- <i>tert</i> -butil peróxido
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalente/s
Et	Etilo
h	Hora/s
FG	Grupo Funcional (Functional Group)
GC-MS	Cromatografía de gases masas
HFIP	Hexafluoroisopropanol
Hz	Hertzio/s
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
M	Molar
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MHz	Mega hertzios
min.	Minutos
mmol	Milimol
μW	Microondas
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida

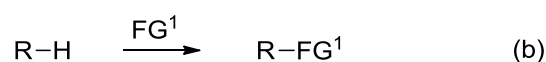
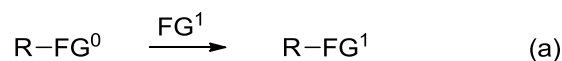
n.r.	No reacciona
Ph	Fenilo
PIDA	(diacetoxi)iodobenceno
PIFA	Bis(trifluoroacetoxi)iodobenceno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto	Rendimiento
T	Temperatura
t	tiempo
t.a.	temperatura ambiente
TBHP	<i>tert</i> -Butil hidroperóxido
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-oxilo
Tf	Trifluorometilsulfonilo
TFA	Trifluoroacetato
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
Ts	<i>p</i> -Toluenosulfonilo

CAPÍTULO 1:
Introducción

1.1. Funcionalización de enlaces C–H

La funcionalización selectiva de enlaces C–H constituye una de las áreas más notables de investigación en la actualidad de la química, tanto en industria como en investigación básica.¹ Este interés es particularmente relevante en química orgánica ya que el enlace C–H es el más abundante en los compuestos orgánicos.

Tradicionalmente, la introducción de grupos funcionales se realiza a partir de otros preexistentes en la molécula inicial, lo que se traduce en la necesidad de utilizar reactivos relativamente caros, no disponibles comercialmente, difíciles de preparar o que requieren varias etapas para su elaboración (Esquema 1.1 (a)). La funcionalización de enlaces C–H, que se representa de forma sencilla en el Esquema 1.1 (b), permite llevar a cabo la introducción de un nuevo grupo funcional de manera directa en una única operación sintética.



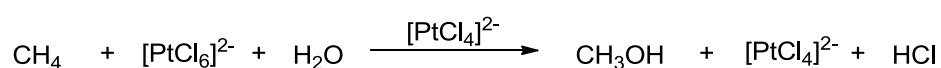
Esquema 1.1 Introducción de grupos funcionales: (a) mediante métodos que requieren la presencia de otros grupos funcionales, y (b) mediante funcionalización de un enlace C–H.

Esta transformación puede verse globalmente como una interconversión de grupos funcionales, a pesar de que el grupo C–H, prevalente en moléculas orgánicas, no suele ser considerado como un grupo funcional con utilidad sintética. El interés de esta estrategia sintética reside en la posibilidad de introducir complejidad en una molécula

¹ (a) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1976. (b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (c) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780. (d) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439. (e) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.

sencilla, con una disminución de su impacto medioambiental y económico, ya que no se necesitan reactivos elaborados, se disminuye el número de etapas sintéticas y se minimiza la generación de residuos y subproductos.

La funcionalización selectiva de enlaces C–H tiene gran relevancia desde un punto de vista meramente académico. La baja reactividad de este enlace a la hora de transformarlo mediante reacciones químicas constituye un reto científico. Por otra parte, las ventajas de estos procesos desde un punto de vista industrial son obvias ya que permiten transformar materias primas sencillas y baratas (generalmente derivados del petróleo) en productos con mayor valor añadido a través de un proceso global limpio y económico. De hecho, fue el deseo de transformar hidrocarburos en productos de más valor añadido como alcoholes, cetonas, etc., (metano en metanol, principalmente) lo que motivó el interés en la funcionalización C–H durante las últimas décadas.² En el Esquema 1.2 se muestra una de las primeras reacciones de transformación del metano en metanol en presencia de complejos de platino.³



Esquema 1.2 Transformación del metano en metanol mediada por Pt.

Sin embargo, existen varios problemas en la funcionalización de enlaces C–H debido a la naturaleza de los mismos. En primer lugar, hay pocos reactivos que permitan transformar enlaces C–H generando productos más estables termodinámicamente, siendo la mayoría de procesos endotérmicos. Así, generalmente, el producto final es

² (a) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2437. (b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

³ (a) L. A. Kushch, V. V. Lavrushko, Y. S. Misharin, A. P. Moravsky, *Nouv. J. Chim.* **1983**, *7*, 729.

más reactivo que el de partida, siendo necesario trabajar con cantidades estequiométricas de reactivos o en condiciones catalíticas de fuera del equilibrio. Además, la energía de disociación de los diferentes enlaces C–H de una molécula suelen ser similares, de manera que la discriminación para obtener reacciones selectivas es a menudo difícil, particularmente en el caso de enlaces C(sp³)–H.⁴ En la Tabla 1.1 se muestran algunos valores de energías de disociación del enlace C–H en alcanos.

Compuesto	ΔH° (kcal mol ⁻¹)
CH ₃ –H	105
C ₂ H ₅ –H	98
C ₃ H ₇ –H	98
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ –H	98
(CH ₃) ₂ CH–H	94.5
(CH ₃) ₃ C–H	93

Tabla 1.1 Energías de disociación de enlace C–H de alcanos representativos.⁵

El interés en esta área de investigación ha permitido realizar avances espectaculares de manera que en la actualidad es posible llevar a cabo reacciones de funcionalización de enlaces C–H con eficiencia y selectividad. En la Figura 1.1 se muestran ejemplos de compuestos con propiedades interesantes que han sido preparados utilizando la funcionalización C–H como estrategia sintética.

⁴ R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.

⁵ *Química orgánica*. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, Ediciones Omega, S.A.; 2. ed. **1995**.

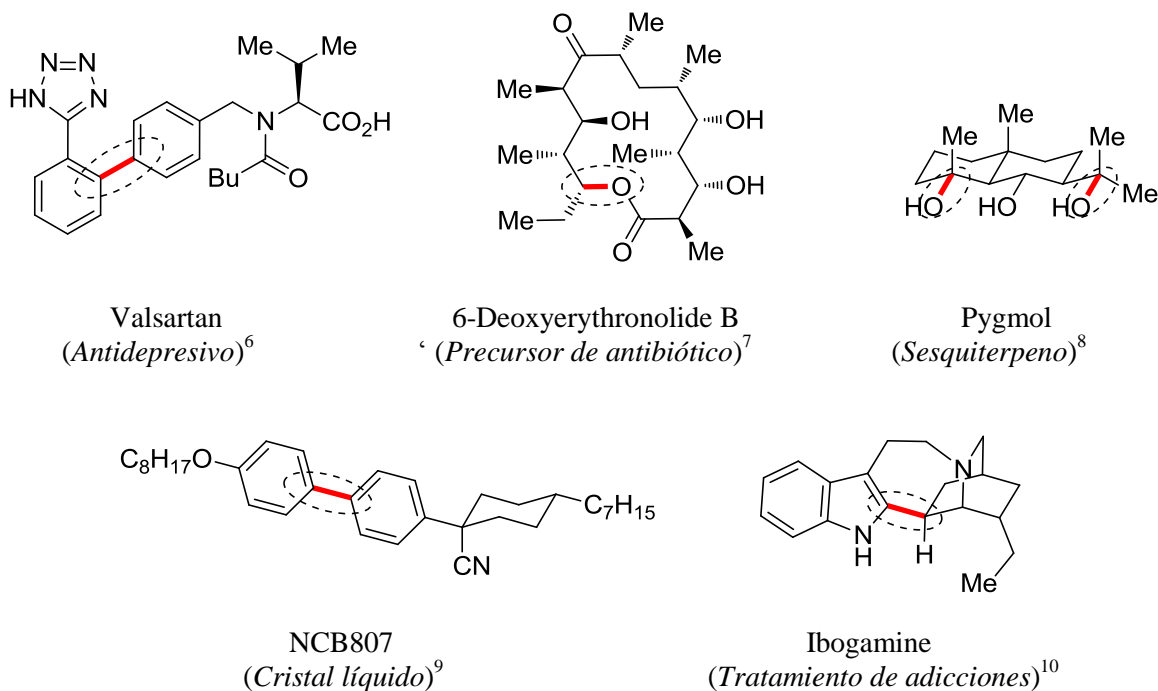


Figura 1.1 Ejemplos seleccionados de compuestos sintetizados utilizando la funcionalización C–H como estrategia sintética.

A pesar de estos notables avances, en muchas ocasiones, estas transformaciones presentan algunos inconvenientes. Generalmente, estos procesos se llevan a cabo en condiciones de reacción con una gran demanda energética, hacen uso de sistemas catalíticos complejos a partir de metales de transición de elevado coste y/o toxicidad con elevadas cargas de los mismos, o requieren utilizar otros grupos funcionales para dirigir la reacción selectivamente al enlace C–H deseado.

⁶ M. Seki, M. Nagahama, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 10198.

⁷ E. M. Stang, M. C. White, *Nature*, **2009**, 1, 547.

⁸ K. Chen, P. S. Baran, *Nature*, **2009**, 459, 824.

⁹ E. Poetsch, *Kontakte (Darmstadt)*, **1988**, 2, 15.

¹⁰ R. M. Cory, F. R. McLaren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 17, 587.

1.2. Reactivos de iodo hipervalente

Los compuestos orgánicos de iodo monovalente se han empleado en síntesis orgánica desde mediados del siglo XIX en transformaciones fundamentales de la química orgánica, como la alquilación de Hofmann de aminas o la síntesis de éteres.¹¹ En cambio, para los compuestos hipervalentes de iodo (III) y (V) (Figura 1.2), aunque conocidos desde finales del siglo XIX,¹² el estudio como reactivos de utilidad sintética se ha desarrollado prácticamente en los últimos 30 años. Dicho interés se evidencia con el gran número de revisiones aparecidas sobre este tipo de compuestos.¹³

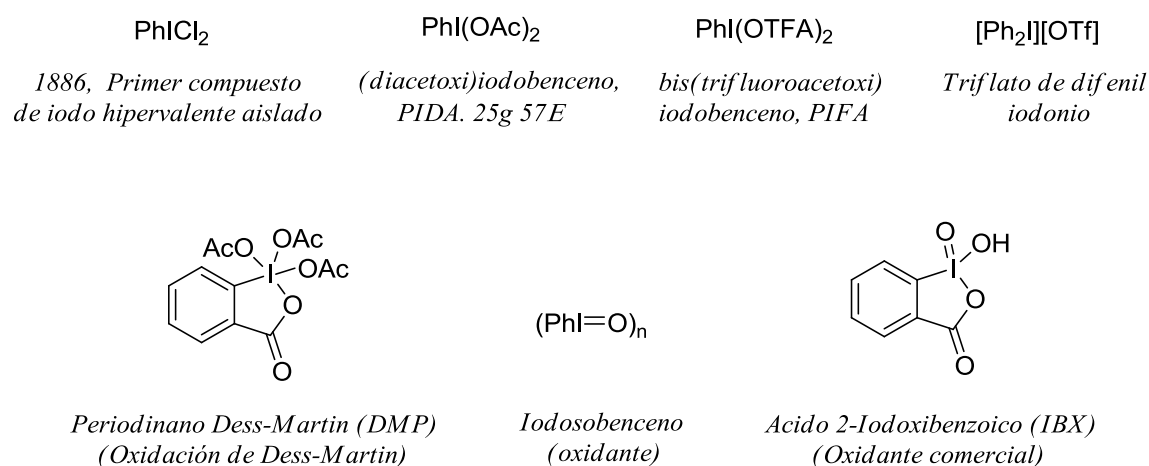


Figura 1.2 Ejemplos representativos de compuestos de iodo hipervalente.

El desarrollo de aplicaciones sintéticas basadas en los compuestos de iodo hipervalente, se debe a varios factores. Los compuestos de I(III) presentan propiedades químicas y reactividades similares a compuestos de Hg(II), Tl(III) y Pb(IV), pero carecen de la elevada toxicidad y problemas asociados a los mismos. Además, estos compuestos

¹¹ N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*; Pergamon Press: Oxford England, **1984**; 17, 925.

¹² El primer compuesto aislado de I(III) fue el Ph_2ICl_2 ; C. Willerodt, *J. Prakt. Chem.* **1886**, 33, 3494.

¹³ (a) P.J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123. (b) V. V. Zhdankin, P.J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523. (c) V. V. Zhdankin, P.J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.

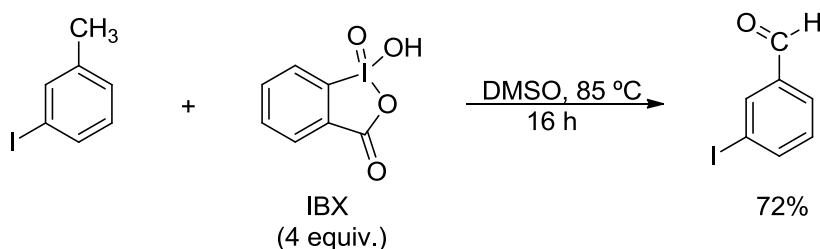
presentan una clara analogía con las transformaciones promovidas por metales de transición, tales como intercambio de ligandos, eliminación reductora y α - o β -eliminación, pudiendo comportarse como estos en algunos procesos. Por otro lado, gran parte de los compuestos polivalentes de iodo están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente. Cabe destacar, además, su elevada estabilidad frente al oxígeno y a la humedad y su baja toxicidad. En este sentido, el iodobenceno es el subproducto más habitual en las reacciones que implican la participación de compuestos de I(III) o I(V).

Las propiedades de los compuestos de iodo hipervalente y su similitud en el comportamiento químico con algunos metales de transición, hacen interesante la posibilidad de utilizarlos en lugar de estos en procesos que impliquen la funcionalización de enlaces C–H. Así, en los últimos años, además de los procesos clásicos de oxidaciones de enlaces C–H promovidos por iodo, se han desarrollado metodologías interesantes que permiten llevar a cabo dichas transformaciones. A continuación se recogen algunos ejemplos seleccionados.

1. Oxidaciones:

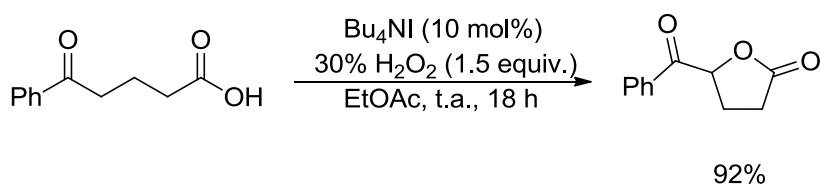
Los reactivos de I(III) y I(V) son especialmente adecuados en estas reacciones debido al alto estado de oxidación en el que se encuentra el iodo. En el Esquema 1.3 se recoge un ejemplo de oxidación de enlaces C–H bencílicos para obtener derivados de benzaldehído.¹⁴

¹⁴ K. C. Nicolau, T. Montagnon, P. S. Baran Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.



Esquema 1.3 Reacción de oxidación del 3-iodotolueno con IBX.

Inicialmente las reacciones de oxidación se llevaban a cabo con cantidades estequiométricas del reactivo de iodo,¹⁵ aunque se han desarrollado ejemplos como el que se muestra en el Esquema 1.4 en los que dichos reactivos se encuentran en cantidades catalíticas.¹⁶ En el ejemplo seleccionado se produce la oxidación de un enlace C–H en posición α con respecto a un grupo carbonilo.¹⁷ En esta reacción la especie oxidante, el hipiodito de tetrabutilamonio ($\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{IO}^-$), se genera *in situ* en presencia de peróxido de hidrógeno, a partir del ioduro de tetrabutilamonio.



Esquema 1.4 Formación de lactonas mediante oxidación catalítica con reactivos de iodo.

2. Formación enlaces C–I:

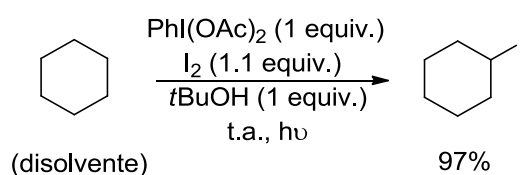
La funcionalización de hidrocarburos mediante la formación de un enlace C–I tiene gran relevancia sintética ya que permite preparar compuestos que pueden someterse a

¹⁵ (a) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5541. (b) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 71. (c) Y. Zhao, W.-L. Yim, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2011**, *16*, 4308.

¹⁶ M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376.

¹⁷ M. Uyanik, D. Suzuki, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331.

diversas transformaciones sintéticas posteriores.¹⁸ A continuación, en el Esquema 1.5, se presenta un ejemplo interesante de este tipo reactividad.¹⁹ En esta reacción se transforman cicloalcanos en sus correspondientes derivados iodados de forma limpia cuando son irradiados con luz visible. Bajo estas condiciones, relativamente suaves y en tiempos cortos, tiene lugar la formación de un nuevo enlace C–I.



Esquema 1.5 Iodación del ciclohexano.

3. Formación de enlaces C–N:

La abundancia de compuestos nitrogenados en medicamentos, fertilizantes, etc., hace de ellos un valioso objetivo sintético.²⁰

Además de procesos de formación de enlaces C–N vía funcionalización C–H catalizados por metales de transición,²¹ en los últimos años también se han desarrollado metodologías basadas en el uso de reactivos de iodo hipervalente. A continuación se presentan brevemente algunas de estas metodologías. En el Esquema 1.6 se muestra un ejemplo de una aminación alílica intermolecular directa que se lleva a cabo en condiciones suaves y ausencia de metal. En esta reacción se emplea un reactivo de I(III)

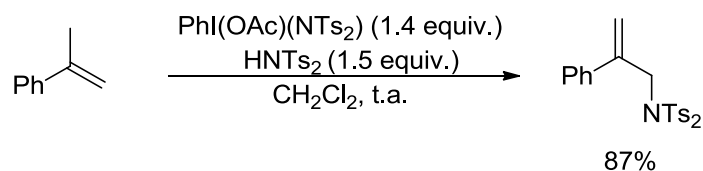
¹⁸ R. Benhida, P. Blanchar, J-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6849.

¹⁹ J. Barluenga, F. González-Bobes, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2556.

²⁰ (a) S. Bhattacharya, P. Chaudhuri, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 1762. (b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.

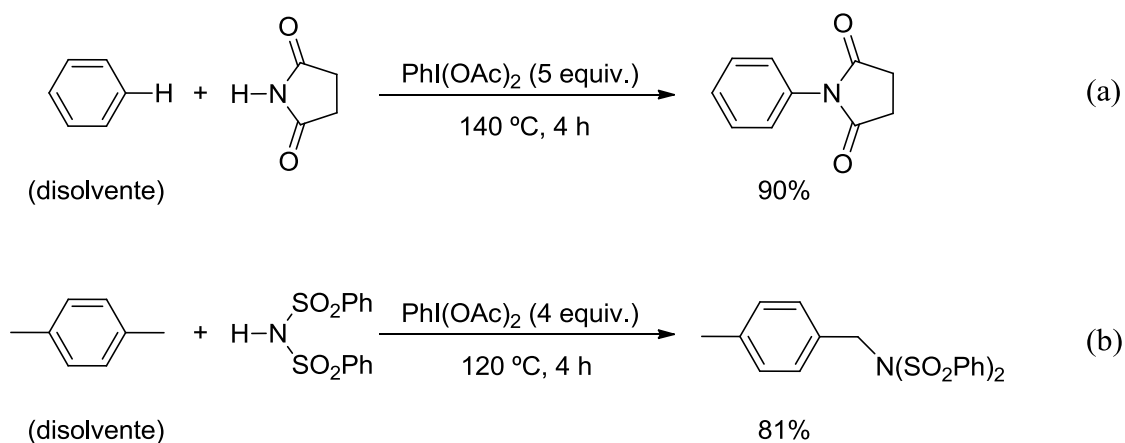
²¹ (a) Q. Tang, D. Xia, X. Jin, Q. Zhang, X.-Q. Sun, C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4628. (b) X. Li, L. He, H. Chen, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 3636.

que actúa como oxidante en la reacción y bistosilimida como fuente de nitrógeno para formar la amina.²²



Esquema 1.6 Aminación alílica promovida por I(III) en ausencia de metal.

Recientemente también se ha desarrollado una nueva metodología sintética libre de metal en la cual tiene lugar la formación de un enlace C–N a través de un proceso oxidativo intermolecular en arenos (Esquema 1.7 (a)).²³ En el mismo trabajo se describe la selectividad del proceso, en el que se logra un completo control de la quimioselectividad distinguiendo de forma eficiente entre enlaces C–H aromáticos y alifáticos (bencílicos) al variar la fuente de nitrógeno (Esquema 1.7 (b)).

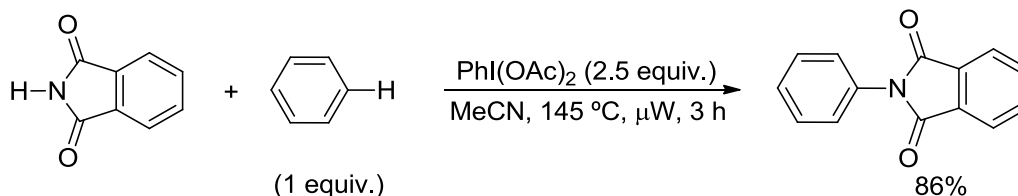


Esquema 1.7 Aminación selectiva de enlaces C–H aromáticos (a) y alifáticos (b) promovida por I(III).

²² J. A. Souto, D. Zian, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7242.

²³ H. J. Kin, S. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382.

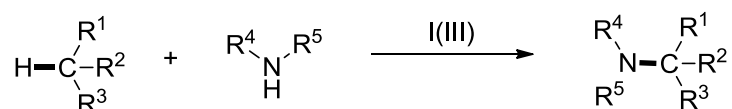
Por último, en el Esquema 1.8, se muestra un proceso libre de metal, mediado por I(III), en el que se obtienen anilinas sustituidas a partir de arenos sencillos y ftalimida. A diferencia de la metodología descrita en el Esquema 1.7, en este proceso no utilizan el areno como disolvente.²⁴



Esquema 1.8 Ejemplo de imidación del enlace C–H arílico en ausencia de metal.

1.3. Objetivo

El objetivo de esta Memoria se centra en el estudio de la reacción de formación de enlaces C–N mediante funcionalización de enlaces C(sp³)–H promovida por iodo (Esquema 1.9).



Esquema 1.9 Modelo de la reacción que se desarrollará en la Memoria.

En concreto, el trabajo consistirá en el desarrollo de una metodología para llevar a cabo el acoplamiento de azoles con fragmentos alquilo.

²⁴ A. A. Kantak, S. Potavathri, R. A. Barham, K. M. Romano, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19960.

Los derivados de azoles son compuestos de interés en diversas áreas de la química destacando en la agricultura o la farmacología en los que se utilizan como fungicidas o antifúngicos, respectivamente.²⁵ En la Figura 1.3 se muestran algunos ejemplos.

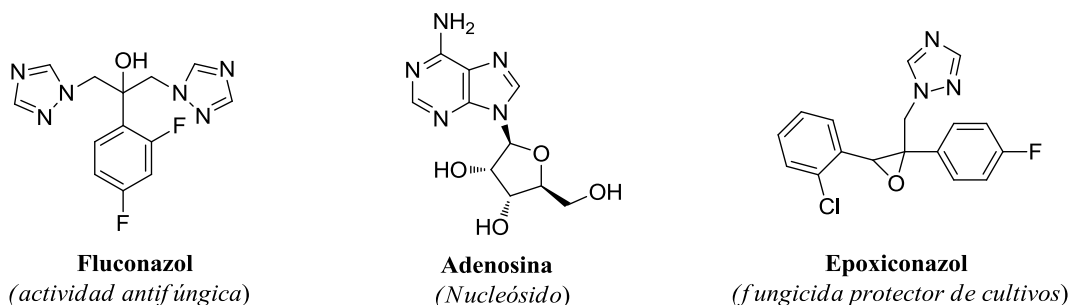


Figura 1.3 Ejemplos de derivados de azoles en con aplicaciones en agricultura o farmacia.

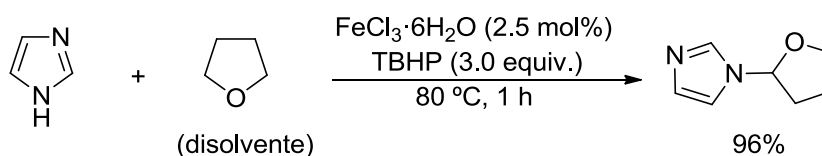
Tradicionalmente, la funcionalización de azoles se ha planteado como una secuencia de reacción de desprotonación seguida de sustitución nucleófila. Sin embargo, esta metodología presenta algunos inconvenientes. En primer lugar estas reacciones requieren de la utilización de bases fuertes, lo que puede limitar la aplicabilidad de la reacción por no ser compatibles con algunos grupos funcionales. Por otro lado, la polialquilación del producto da lugar a la formación de sales de amonio cuaternarias. Otras metodologías como las reacciones de adición a alquenos o sustituciones con alcoholes están limitadas a olefinas pobres o metanol y alcohol bencílico, respectivamente.

Recientemente, se ha descrito la funcionalización de azoles catalizada por hierro en la que se utilizaban éteres como agentes alquilantes.²⁶ En esta metodología, el uso del hidroperóxido de *tert*-butilo representa una gran desventaja, sobre todo desde el punto

²⁵ (a) C. Sheng, W. Zhang, H. Ji, M. Zhang, Y. Song, H. Xu, J. Zhu, Z. Miao, Q. Jiang, J. Yao, Y. Zhou, J. Zhu, J. Lu, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2512. (b) J. A. Zarn, B. J. Bruschiweiler, J. R. Schlatter, *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111*, 255. (c) D. J. Sheehan, C. A. Hitchcock, C. M. Sibley, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 40. (d) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*; Wiley: Chichester, U.K., **1997**. (e) J. A. Maertens, *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10* (Suppl. 1): 1.

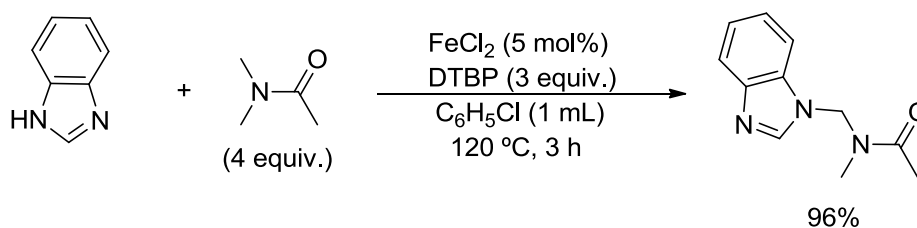
²⁶ S. Pan, J. Liu, H. Li, Z. Wang, X. Guo, Z. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1932.

de vista de su aplicación industrial, escalado, etc., por su potencial como explosivo (Esquema 1.10).²⁷



Esquema 1.10 N-Alquilación de azoles catalizada por hierro en presencia de peróxidos.

En el Esquema 1.11 se muestra un ejemplo, similar al visto en el Esquema 1.10, en el que como agente alquilante del azol se utilizan amidas en lugar de éteres. En este caso también es necesario un catalizador de hierro y peróxidos para que el acoplamiento tenga lugar.²⁸ Se propone que el mecanismo de esta reacción comienza con la descomposición del peróxido facilitada por el hierro y que se inicia así la secuencia de reacción.

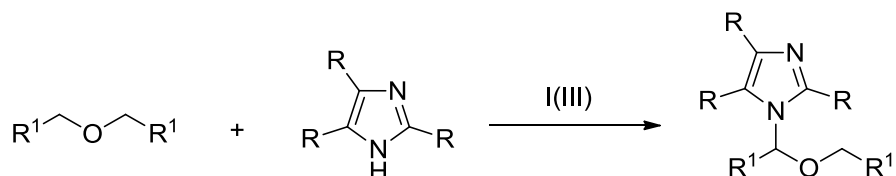


Esquema 1.11 N-Alquilación de azoles catalizada por hierro en presencia de peróxidos.

²⁷ El compuesto genera vapores que se acumulan incrementando la concentración y dando lugar a alto riesgo de explosión debido al bajo límite de explosividad del compuesto (MSDS Sigma Aldrich TBHP).

²⁸ (a) También se ha desarrollado un método de formación de enlace C–N entre azoles y amidas, véase: Q. Xia, W. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9366. (b) Alquilación directa de azoles en C2 con alcoholes y éteres libre de metal mediante TBHP, véase: T. He, L. Tu, L. Zhang, L. Wang, M. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5016. (c) Acilación de éteres con participación de TBHP como oxidante, véase: L. Chen, E. Shi, Z. Liu, S. Chen, W. Wei, H. Li, K. Xu, X. Wan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4085.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y la capacidad del I(III) para generar radicales,²⁹ se pensó que este reactivo podría sustituir tanto al peróxido como al metal para llevar a cabo la reacción en un proceso global libre de metal y peróxido (Esquema 1.12).³⁰



Esquema 1.12 Reacción en ausencia de catalizador metálico y ausencia de peróxidos.

En la primera parte de esta Memoria se buscará optimizar las condiciones de reacción, con el fin de establecer las más adecuadas, examinando las distintas sales de iodo(III) disponibles comercialmente, además de valorar distintos disolventes y condiciones de reacción. Con las condiciones óptimas se evaluará el alcance de la misma con respecto tanto a los azoles como a los éteres.

Por último se prestará especial atención a la preparación de compuestos de interés (Figura 1.4). En este sentido será evaluada la posibilidad de preparar análogos de nucleósidos con potencial interés en farmacología o bioquímica.

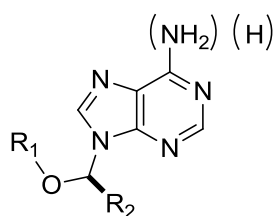


Figura 1.4 Derivados de nucleósidos.

²⁹ M. Ochiai, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3557.

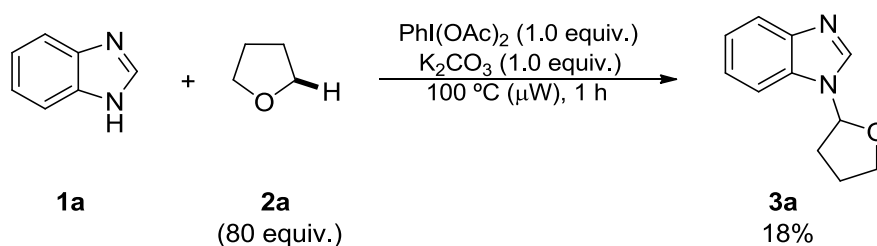
³⁰ Para un proceso relacionado en el que se lleva a cabo la formación de un enlace C–O, véase: A. N. French, J. Cole, T. Wirth, *Synlett* **2004**, 2291.

CAPÍTULO 2:
Discusión de resultados

2.1 Resultados preliminares

Para comenzar el estudio se eligió el 1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1a**) como compuesto nitrogenado derivado de azol. Asimismo, como sustratos alquilantes se escogieron el tolueno y el tetrahidrofurano (**2a**), ya que son sustratos que presentan enlaces C–H relativamente lábiles y que al ser reactivos comunes pueden usarse en grandes cantidades, tanto como reactivo como disolvente de la reacción. En cuanto al reactivo de iodo hipervalente, se seleccionó el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIDA), ya que es un compuesto comercialmente disponible de bajo coste. Además, se añadió al medio de reacción una base débil como el K_2CO_3 , ya que en procesos similares ha mostrado un efecto beneficioso.³¹

Mientras que el tolueno demostró ser inerte en diferentes condiciones de reacción,³² el uso de tetrahidrofurano en las condiciones indicadas en el Esquema 2.1, permitió el aislamiento del compuesto **3a** en un rendimiento bajo. La obtención de **3a** implica la funcionalización selectiva del enlace C–H en posición α con respecto al átomo de oxígeno de **2a** para la formación de un nuevo enlace C–N.



Esquema 2.1 Estudio preliminar, resultado inicial.

³¹ T. Sueda, S. Fukuda, M. Ochiai, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2387.

³² No se observó la formación de ningún producto que contuviese los dos reactivos, 1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1a**) y tolueno, o del reactivo iodo en un rango de temperaturas desde 25 hasta 140°C. Además se evaluaron otras condiciones de reacción en paralelo al estudio de la optimización para la reacción con **2a**. Sin embargo, en ningún caso se observó producto de formación de enlace C–N.

Los datos espectroscópicos de ^1H - y ^{13}C -RMN (CDCl_3) obtenidos de **3a** confirmaron la estructura propuesta.²⁶ En la Figura 2.1 se muestran los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN del compuesto **3a**.

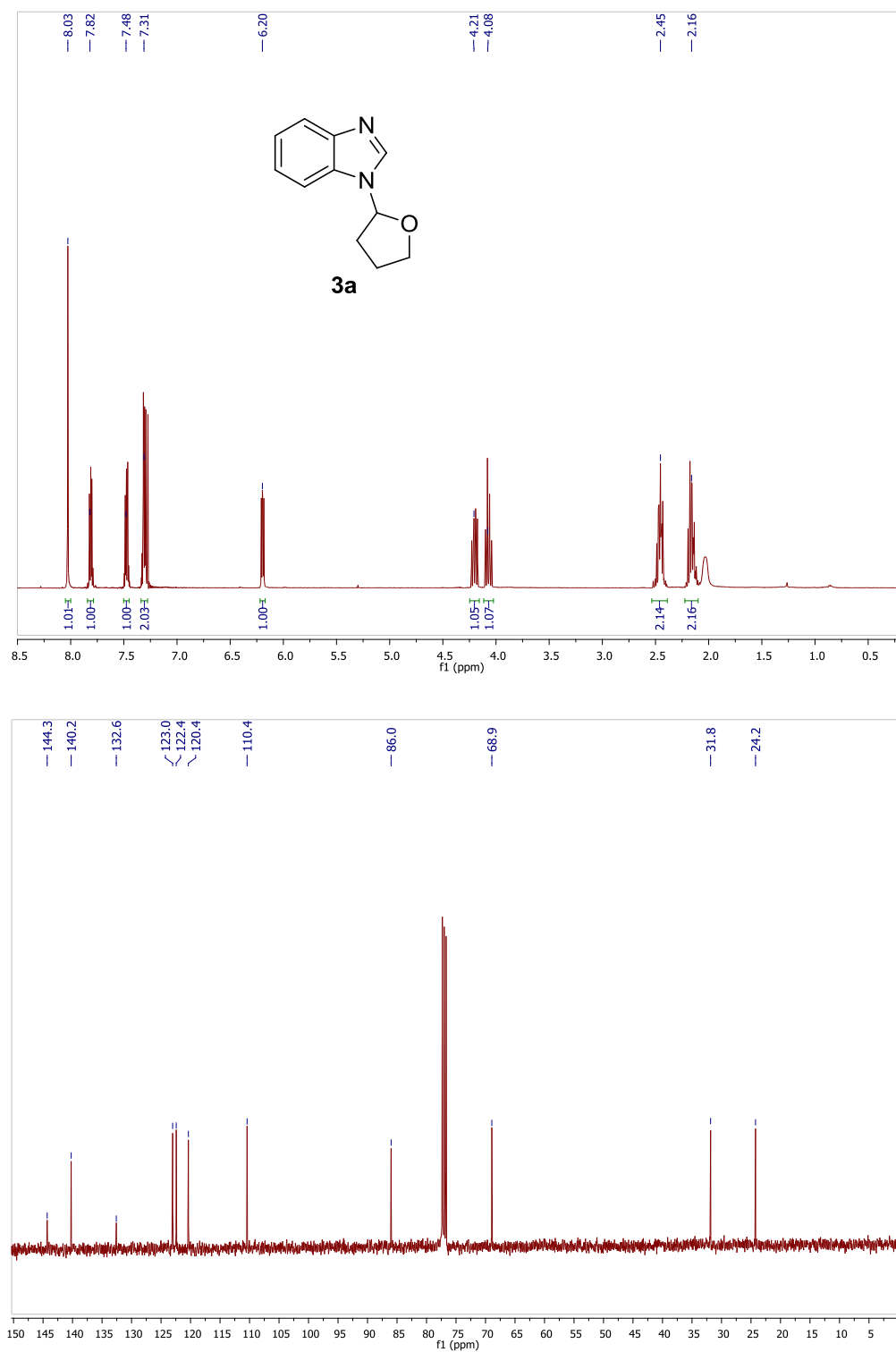


Figura 2.1 Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de **3a**.

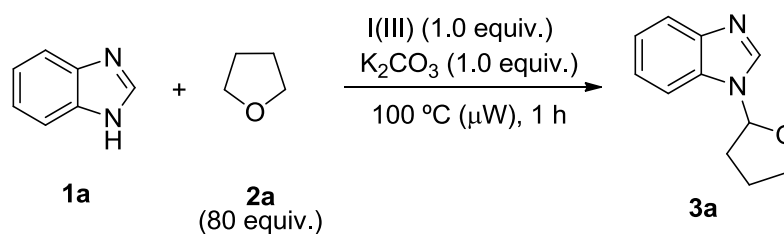
Cabe destacar en el espectro de ^1H las señales a 6.20 y 8.03 ppm que corresponden al H hemiacetálico y al H del anillo de imidazol, respectivamente. El carbono hemiacetálico se corresponde con la señal 86.0 ppm en el espectro de ^{13}C .

Sobre la base de este resultado se realizó un estudio de optimización de las condiciones de reacción con el objeto de obtener un rendimiento sintéticamente útil en la formación del compuesto **3a**.

2.2 Optimización de las condiciones de reacción

Atendiendo al resultado mostrado en el Esquema 2.1, se decidió evaluar en primer lugar el efecto de la fuente de iodo(III) utilizada. Los resultados se recogen en la tabla 2.1.

Tabla 2.1 Optimización: efecto del reactivo de iodo (III).



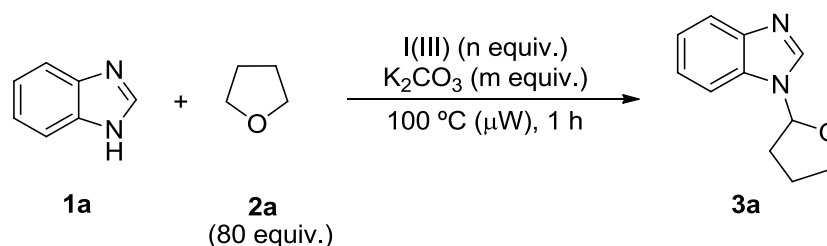
Entrada	I(III)	3a (%) ^a
1	PhI(OAc) ₂	18
2	PhI(OCOCF ₃) ₂	22
3	(PhIO) _n	n.r.
4	PhI(OPiv) ₂	n.r.
5	PhI(OH)(OTs)	5

^a Rendimiento del producto aislado tras purificación por cromatografía de columna.

Como puede observarse, sólo en el caso del $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (entrada 2) se observó la formación del compuesto **3a**, aunque con un rendimiento similar al obtenido anteriormente. El resto de reactivos de iodo utilizados no condujo a resultados satisfactorios. Este hecho podría deberse a la baja solubilidad de estos compuestos de iodo, en comparación con el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y el $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ que si son solubles en tetrahidrofurano.

A continuación, se modificaron otras variables de la reacción, como el efecto de K_2CO_3 , la estequiometría o la temperatura de reacción. Un resumen de los resultados más destacables se muestra en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2 Optimización: efecto de la estequiometría, K_2CO_3 y temperatura.



Entrada	I(III)	n	Base	M	3a(%) ^a
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1	K_2CO_3	1	18
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1	-	-	41
3	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	2	-	-	63
4	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	1	-	-	15
5	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$	2	-	-	<10
6 ^b	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1	-	-	n.r.
7 ^c	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	1	-	-	n.r.

^a Rendimiento del producto aislado tras purificación por cromatografía de columna. ^b Calefacción normal (70 °C, 24 h). ^c 25 °C, 24 h.

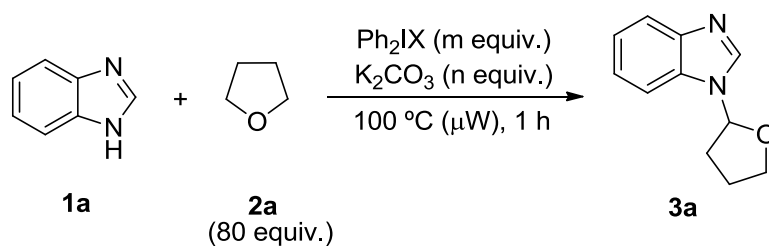
En primer lugar, cabe destacar el efecto negativo del K_2CO_3 , ya que cuando la reacción se llevó a cabo en su ausencia, el compuesto **3a** se obtiene con un rendimiento notablemente superior (41%, entrada 2). Asimismo, el aumento de la cantidad de $PhI(OAc)_2$ condujo al mejor resultado, permitiendo obtener **3a** con un rendimiento sintéticamente útil (63%, entrada 3). Sin embargo, pese a haber conducido a un mejor resultado anteriormente, cabe destacar que la utilización de $PhI(OCOCF_3)_2$ en estas nuevas condiciones, no dio lugar a la formación de **3a** con mejores rendimientos (entradas 4-5).³³ Por otra parte, condiciones de reacción más suaves (70 y 25 °C, entradas 6-7) demostraron ser no adecuadas para la formación de producto **3a**.

La utilización de otros compuestos de iodo hipervalente como los diaril- λ^3 -iodanos (de fórmula general Ar_2IX), denominados comúnmente como sales de diariliodonio, ha experimentado un auge reciente debido a su capacidad como agentes arilantes.³⁴ Sin embargo, también es conocida su capacidad para descomponer generando radicales.³⁵ Teniendo en cuenta este comportamiento químico, se estudió la posibilidad de que estos compuestos pudieran promover la reacción objeto de estudio. En la Tabla 2.3 se presentan los resultados más significativos de este estudio.

³³ Se llevaron a cabo experimentos por duplicado, incluyendo la utilización del compuesto de iodo recristalizado, sin resultados positivos.

³⁴ E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.

³⁵ Se han empleado sales de diariliodonio como iniciadores en reacciones de polimerización que implican la participación de radicales, véase por ejemplo: (a) R. B. Sandin, R. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2253. (b) J. V. Crivello, J. H. W. Lam, *Macromolecules*, **1977**, *10*, 1307. (c) D. D. Tanner, D. W. Reed, B. P. Setiloane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3917. (d) Y. Yagci, S. Jockusch, N. J. Turro, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 6245.

Tabla 2.3 Optimización: utilización de sales de diariliodonio como reactivo de I(III).

Entrada	Ph ₂ IX	m	n	3a(%) ^a
1	[Ph ₂ I][OTf]	1	1	50
2 ^b	[Ph ₂ I][OTf]	1	1	53
3 ^c	[Ph ₂ I][OTf]	1	1	50
4	[Ph ₂ I][OTf]	1	-	n.r.
5	[Ph ₂ I][OTf]	2	1	74
6	[Ph ₂ I][OTf]	2	2	69
7	[Ph ₂ I][OTf]	2	-	n.r.
8	[Ph ₂ I][Br]	2	1	28
9	[Ph ₂ I][OCOCF ₃]	2	1	20
10	[Ph ₂ I][BF ₄]	2	1	21
11	[Ph ₂ I][OTs]	2	1	80
12	[Ph ₂ I][OAc]	2	-	44
13 ^d	[Ph ₂ I][OTf]	2	1	25

^a Rendimiento del producto aislado tras purificación por cromatografía de columna. ^b t = 2 h. ^c T = 120 °C. ^d T = 25 °C; t = 24 h.

El estudio comenzó utilizando el reactivo de iodo [Ph₂I][OTf] (entradas 1-7). Bajo las condiciones inicialmente ensayadas (véase Esquema 2.1), el compuesto **3a** se obtuvo con un rendimiento aceptable tras purificación por cromatografía de columna (50%, entrada 1). La prolongación del tiempo de reacción o un ligero aumento de temperatura

(entradas 2-3) no tuvieron efectos significativos en cuanto al rendimiento. Sin embargo, hay que resaltar el efecto de la utilización del K_2CO_3 (entrada 4),³⁶ ya que su ausencia inhibe completamente la reacción, al contrario de lo observado en el caso de utilizar $PhI(OAc)_2$. Un aumento de la cantidad de reactivo de yodo (2.0 equivalentes, entrada 5) permitió mejorar los resultados, obteniéndose **3a** con un rendimiento del 74%. Modificaciones posteriores en cuanto a la cantidad de K_2CO_3 (entradas 6-7) no dieron lugar a mejoras en los resultados.

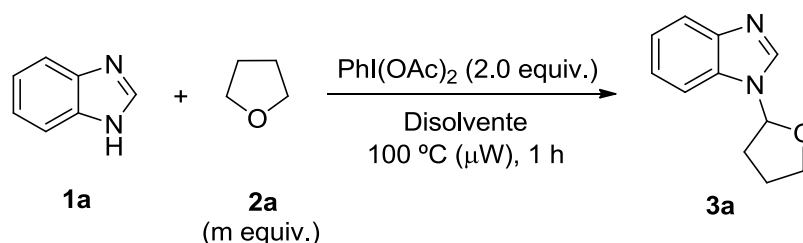
A continuación se evaluó la influencia del contraión utilizado en el reactivo de yodo (entradas 8-12). Como se indica en la Tabla 2.3, la utilización de $[Ph_2I][OTs]$ (entrada 11) permitió mejorar el rendimiento de la misma, obteniéndose **3a** con un rendimiento del 80%. Cabe mencionar que la reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, aunque el tiempo de reacción es más prolongado y el rendimiento notablemente inferior (entrada 13).

Se debe destacar que en ninguno de los casos ensayados se observó la transferencia de los grupos fenilo del reactivo de yodo al tetrahidrofurano (**2a**).³⁷

Pese a la disponibilidad y facilidad para recuperar el tetrahidrofurano (**2a**) utilizado en este estudio tanto como reactivo como disolvente, se evaluó el efecto de la disminución de su cantidad así como el uso de otros disolventes. Para ello, se disminuyó hasta un exceso de 20 equivalentes la cantidad de **2a** y se utilizó en presencia de disolventes representativos (Tabla 2.4).

³⁶ El empleo de otras bases más fuertes como NaOH o *t*-BuOK no dio lugar a la formación de **3a**, obteniéndose una mezcla de reacción compleja.

³⁷ La introducción de arenos mediante funcionalización de enlaces C–H del tetrahidrofurano u otros éteres es un proceso relevante, ya que existen pocas metodologías para llevar a cabo esta reacción. Para un ejemplo reciente, véase: D. Liu, C. Liu, H. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4453.

Tabla 2.4 Optimización: Efecto de la cantidad de **2a** y otros disolventes.

Entrada	m	Disolvente	T	3a(%) ^a
1 ^b	20	DCE	100	<5
2 ^b	20	DCE	150	26
3	20	HFIP	100	n.r.
4	20	HFIP	150	n.r.
5	20	MeCN	100	14
6	20	DMF	100	<5
7	20	Tolueno	100	n.r.
8	20	Ciclohexano	100	50
9	20	-	100	20

^a Rendimiento del producto aislado y purificado. ^b Se obtiene *N*-(2-cloroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (15-20%) como subproducto de reacción.

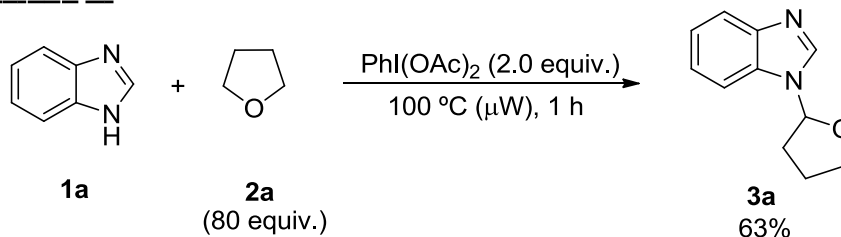
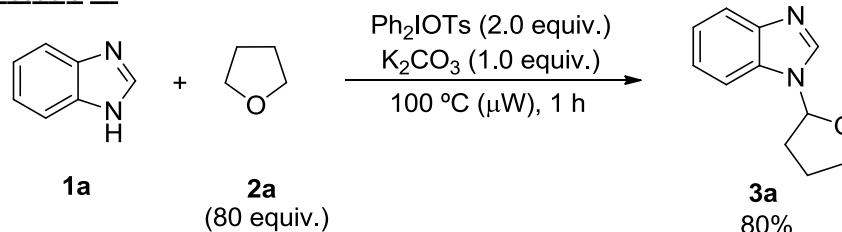
El uso del 1,2-dicloroetano (DCE) como disolvente (entradas 1-2) condujo a la formación de **3a** solamente en cantidades apreciables al llevar a cabo la reacción a 150 °C (26%, entrada 2). Además, en estas condiciones, **1a** reacciona competitivamente con el disolvente a través de una sustitución nucleófila que conduce a la formación de *N*-(2-cloroetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol. El uso de hexafluoroisopropanol (HFIP, entradas 3-4), comúnmente utilizado en reacciones que implican la participación de compuestos de yodo hipervalente,^{13c,38} no dio lugar en este caso a la formación de **3a**, recuperándose

³⁸ A. Jean, J. Cantat, D. Bérard, D. Bouchu, S. Canesi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2553.

el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ inalterado. Del mismo modo, otros disolventes polares como el acetonitrilo o la dimetilformamida (DMF) (entradas 5-6) tampoco dieron lugar a resultados positivos, recuperándose en ambos casos los reactivos de partida inalterados. La reacción tampoco tuvo lugar cuando se usó un disolvente menos polar como el tolueno (entrada 7). Sin embargo, el uso de ciclohexano permitió obtener **3a** con un rendimiento del 50% (entrada 8), ligeramente inferior al señalado en la Tabla 2.2 (método A). Asimismo, se realizó un experimento utilizando 20 equivalentes de **2a** en ausencia de disolvente (entrada 9). En estas condiciones, también se observó la formación de **3a**, aunque con bajo rendimiento (20%).

Por último, se evaluó el efecto que puede tener la presencia de agua de hidratación en el resultado final de la reacción. En primer lugar, se utilizaron benzoimidazol (**1a**) y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ previamente liofilizados. En las condiciones de reacción previamente optimizadas, esta modificación no supuso un cambio relevante en el rendimiento para la formación de **3a** (60% vs 63%, Tabla 2.2 entrada 3). En cambio, la adición de un ligero exceso de agua (12 μL , 2.0 equiv.) afecta de manera negativa, disminuyendo significativamente el rendimiento de la misma (40% vs 63%).

Sobre la base este estudio de optimización, pueden establecerse dos métodos adecuados para la obtención de **3a**, que se indican en el Esquema 2.2.

Método A:**Método B:****Esquema 2.2** Condiciones de reacción optimizadas.

A pesar de que la utilización de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ conduce a rendimientos inferiores con respecto al uso de $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTs}]$ o $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTf}]$, debe resaltarse que la utilización de este reactivo está justificada atendiendo a la disponibilidad y precio de ambos compuestos de iodo. Así, el precio del $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ es 1.28 €/mmol, mientras que el $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTf}]$ cuesta 55.70 €/mmol.³⁹ En el caso del $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTs}]$, al no ser comercialmente disponible es necesaria su preparación que, aunque sencilla, implica un coste más elevado que el de la utilización directa del PIDA.

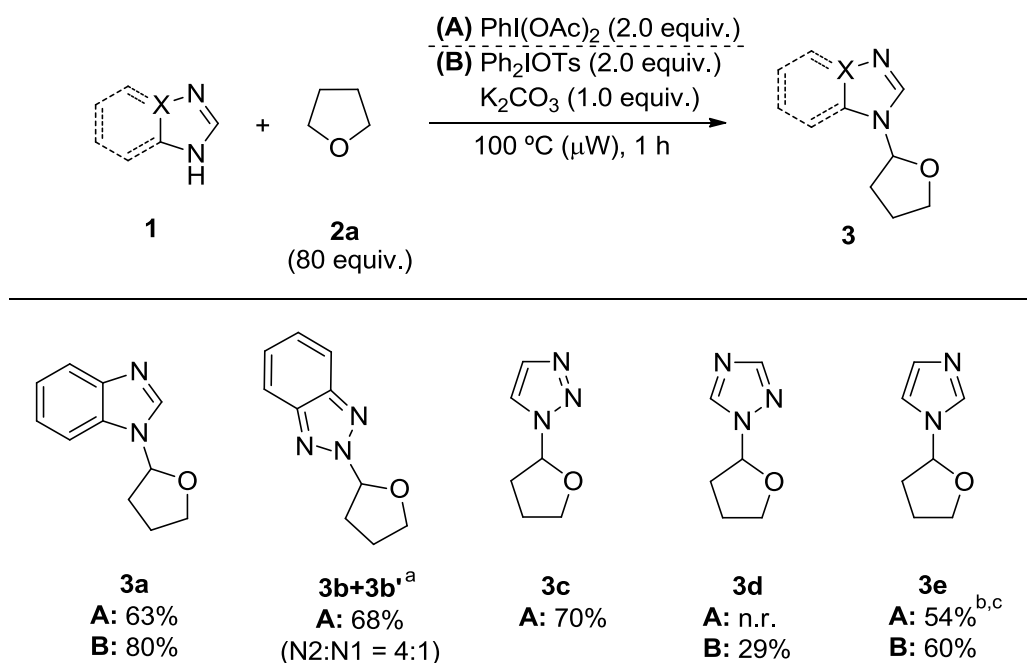
2.3 Generalización de la reacción

Utilizando las mejores condiciones de reacción determinadas en el proceso de optimización (Esquema 2.2), se continuó el estudio de la reacción evaluando la generalidad del proceso utilizando otros derivados de azoles y éteres.

³⁹ www.sigmaaldrich.com. (Mayo 2013).

En primer lugar se llevó a cabo la reacción con diferentes azoles, manteniendo el tetrahidrofurano (**2a**) como reactivo alquilante. Los resultados se muestran en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5 Generalización: Derivados de azoles.



^a La estructura de **3b'** corresponde al producto de alquilación en la posición N1. ^b Condiciones de reacción: T = 60°C (baño de aceite), t = 24 h. ^c Se observó la formación del producto de alquilación en diferentes posiciones del anillo de imidazol (¹H-RMN).

Como se indica, la utilización del método A, permitió obtener los productos de alquilación de derivados de 1,2,3-triazol **3b-c** con buenos rendimientos. En el caso del 1*H*-benzo[*d*]triazol, se obtuvieron dos productos de alquilación. La creación del nuevo enlace C–N se produjo de forma mayoritaria a través del N2 (**3b**, 54%), siendo el producto de alquilación en N1 minoritario (**3b'**, 14%).⁴⁰ La regioselectividad observada se estableció sobre la base del espectro de ¹H-RMN, en el que se observa simetría en los

⁴⁰ El compuesto **3b'** no pudo aislarse puro. Los rendimientos se estimaron mediante ¹H-RMN.

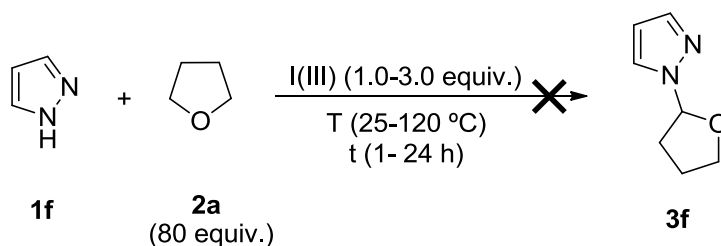
H-aromáticos del compuesto alquilado en la posición 2. Esta simetría sólo es posible en el caso de la estructura indicada. Sin embargo, la utilización de 1,2,3-triazol conduce a la formación exclusiva del producto de alquilación en la posición 1 del heteroareno (**3c**, 70%).

La reacción con el 1,2,4-triazol como heteroareno no condujo a resultados satisfactorios utilizando las condiciones de reacción estándar del método A, obteniéndose una mezcla de reacción compleja. Tampoco la utilización de unas condiciones de reacción menos drásticas (60-80 °C) dio lugar a la formación del producto deseado. Sin embargo, llevando a cabo la reacción bajo las condiciones del método B, fue posible obtener el producto deseado **3d**, aunque con un rendimiento moderado (29%).

También se observaron problemas en la alquilación del imidazol bajo las condiciones de reacción del método A, que conduce a una mezcla de diferentes productos de alquilación en varias posiciones con un rendimiento global bajo. Con objeto de mejorar este resultado se evaluaron diferentes condiciones más suaves. Así, cuando la reacción se llevó a cabo con calefacción convencional a 60 °C (24 h), se obtuvo el producto de alquilación deseado **3e** con un rendimiento aceptable (54%). Bajo estas condiciones se observó también la formación de otros productos derivados de la alquilación (<20%).⁴¹ De nuevo para este caso, se evaluó la reacción bajo las condiciones del método B. Con esta metodología, sin modificaciones adicionales, se obtuvo el compuesto **3e** con un rendimiento similar (60%), y además con total selectividad, no observándose otros regioisómeros.

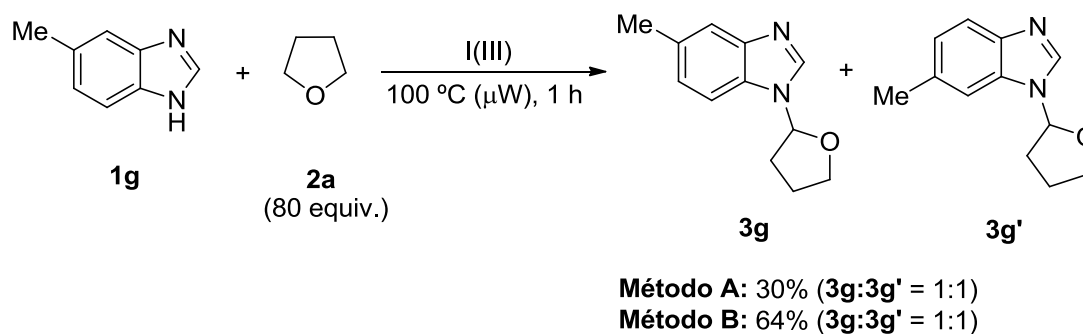
⁴¹ Se obtuvo una mezcla de varios productos de alquilación, cuya estructura no pudo determinarse mediante el análisis por RMN.

Cabe destacar, que este proceso de alquilación no consiguió aplicarse a un derivado de azol sencillo como *1H*-pirazol (Esquema 2.3). Bajo las condiciones optimizadas o ligeramente modificadas, no se observó la formación del producto deseado en ninguna de las condiciones ensayadas.



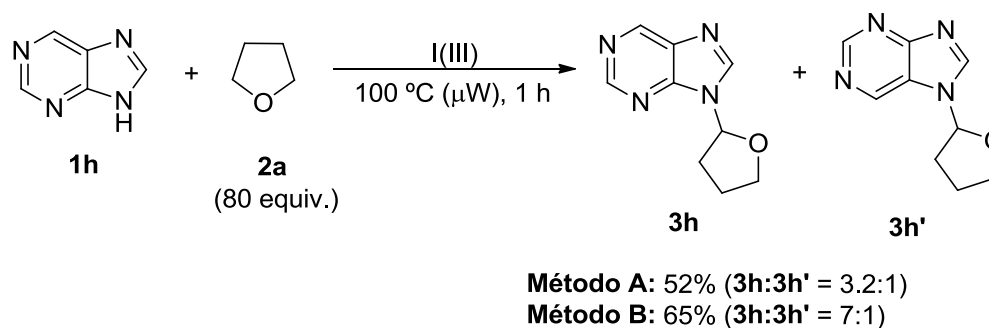
Esquema 2.3 Reacción con *1H*-pirazol.

Teniendo en cuenta la formación de diferentes isómeros en este proceso de alquilación que había sido observado en algunos casos (benzotriazol e imidazol), se evaluó con más detalle la selectividad del proceso. Para ello, se utilizó un derivado de benzoimidazol como el 5-metil-*1H*-benzo[*d*]imidazol (**1g**) que presenta también dos posiciones de alquilación diferenciables para la formación del enlace C–N (Esquema 2.4). Bajo las condiciones de reacción optimizadas, se obtuvo una mezcla equimolecular de regioisómeros **3g/3g'** (no separables mediante purificación por cromatografía de columna). De nuevo el rendimiento de esta transformación es mejor al utilizar el método B, obteniéndose en este caso un rendimiento global del 64%.



Esquema 2.4 Selectividad de la reacción con el derivado de azol **1g**.

Los compuestos preparados mediante esta metodología presentan una función tipo hemiacetal en su estructura (N–CR₂–O). Esta agrupación forma parte de moléculas de relevancia como los nucleósidos derivados de purina. Teniendo en cuenta esta analogía, se llevó a cabo la reacción de alquilación utilizando purina (**1h**) como derivado azol y tetrahidrofurano (**2a**) con los resultados que se muestran en el Esquema 2.5. Utilizando ambos métodos optimizados, se obtuvo el producto de alquilación deseado como una mezcla de regioisómeros **3h/3h'**. El método B proporciona mejores resultados tanto en rendimiento global (65% método B frente a 52% método A) como en regioselectividad (7:1 vs 3.2:1, respectivamente).⁴²



Esquema 2.5 Reacción de alquilación de purina (**1h**) con tetrahidrofurano (**2a**) promovida por I(III).

⁴² La purina existe en dos formas tautoméricas, 7H-purina y 9H-purina, que en disolución se encuentran en proporción equimolecular.

La purificación por cromatografía de columna permitió aislar de forma pura una parte del regioisómero mayoritario, cuya estructura se analizó mediante experimentos de NOE selectivo de RMN (Figura 2.2). La irradiación selectiva del hidrógeno correspondiente al anillo de imidazol (H8, 8.20 ppm) permite observar NOE con las señales correspondiente al H-hemiacetálico. En cambio, en la irradiación selectiva de los H correspondientes al anillo de pirimidina (principalmente H6 = 9.10 ppm) no se observó ninguna señal de acoplamiento a través del espacio. Asimismo, se irradió selectivamente el H hemiacetálico (6.35 ppm), observándose únicamente efecto sobre H8. Este estudio, aunque no totalmente concluyente, parece apoyar la estructura propuesta en la que el regioisómero mayoritario **3h** corresponde al producto de alquilación en la posición 9H. Cabe destacar que los desplazamientos químicos, tanto de ^1H - como de ^{13}C -RMN, coinciden con los de derivados de 2',3'-dideoxinucleosidos estructuralmente análogos.⁴³

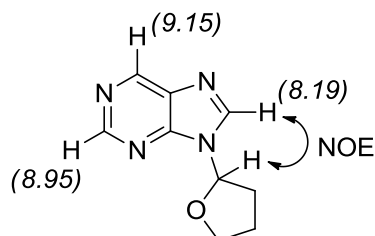


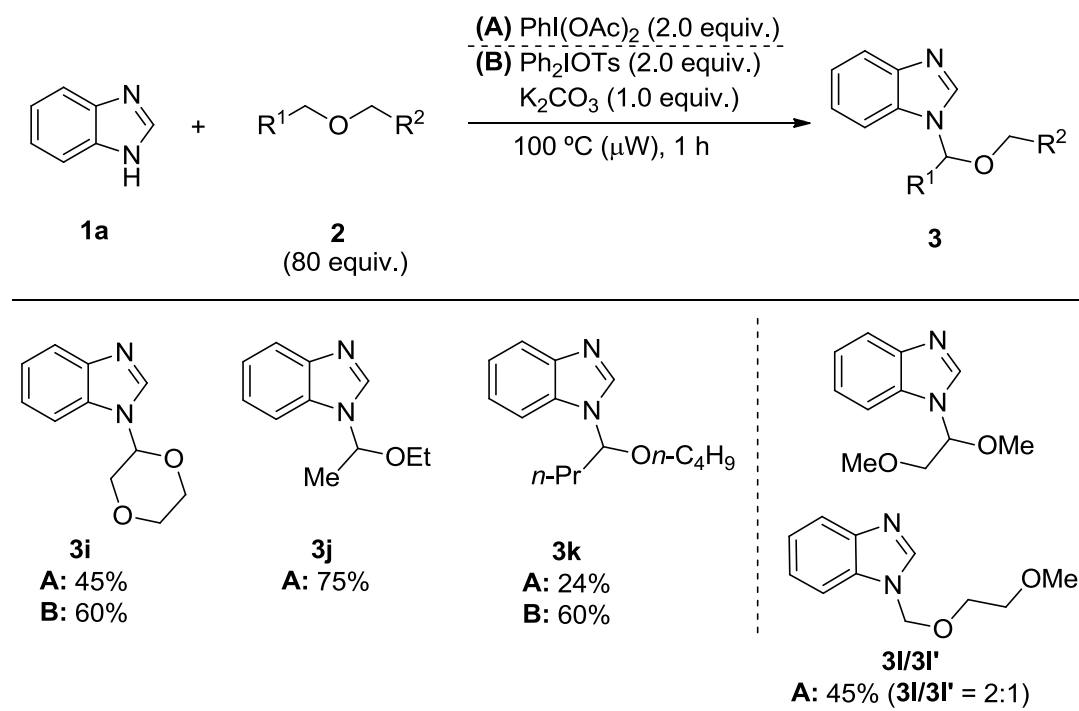
Figura 2.2 Asignación tentativa de la estructura del compuesto **3h**.

A continuación se procedió a evaluar la generalidad de la reacción modificando el agente alquilante utilizando diferentes éteres. Para este estudio se eligieron éteres comercialmente disponibles y de puntos de ebullición relativamente bajos que

⁴³ E. Lee-Ruff, F. de Xi, J. H. Qie, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1547.

permitiesen su eliminación (y eventual recuperación) mediante una simple destilación a vacío. Parte de estos resultados se recogen en la Tabla 2.6.

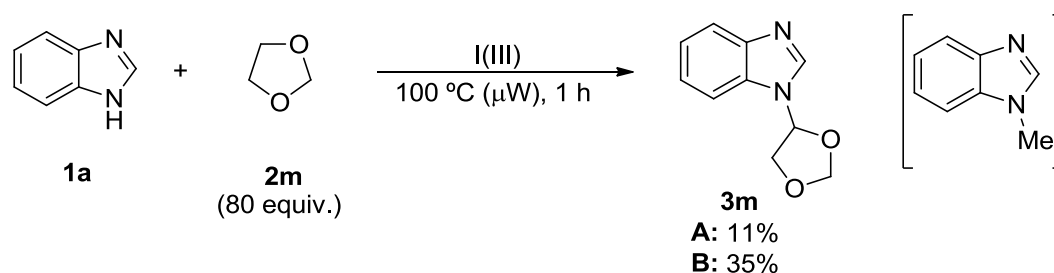
Tabla 2.6 Generalización: éteres.



Como se indica en la Tabla 2.6, la reacción de alquilación del benzoimidazol (**1a**) tiene lugar tanto con éteres cíclicos (1,4-dioxano), como acíclicos (dietil o dibutil éter), obteniéndose los compuestos **3i-k**, respectivamente, con buenos rendimientos. De nuevo, el método B conduce a una mejora en el resultado en el caso de utilizar 1,4-dioxano como agente alquilante. Este efecto se observa también en el caso de que la reacción se lleve a cabo utilizando dibutil éter, que conduce a la formación del correspondiente derivado de azol **3k** en un rendimiento del 60% (método B). Además, con el objetivo de evaluar la selectividad entre diferentes enlaces C(sp³)-H, se llevó a cabo la reacción utilizando 1,2-dimetoxietano. Este sustrato presenta dos tipos de

enlaces C–H en posición α con respecto al átomo de oxígeno. Bajo las condiciones de reacción del método A, se aislaron dos productos **3l** y **3l'** con un rendimiento global de 45% y selectividad 2:1. Los derivados **3l-3l'** son fácilmente separables por cromatografía de columna. De esta forma pudo establecerse la estructura de ambos compuestos que indican la formación favorable del regioisómero en el que se forma el enlace C–N en el grupo metileno (**3l**) frente al metilo (**3l'**).

Asimismo, se utilizó como éter el 1,3-dioxolano (**2m**), que también presenta diferentes posiciones reactivas (Esquema 2.6). Se evaluaron las dos condiciones de reacción habituales, obteniéndose en ambos casos el compuesto **3m** con bajo rendimiento, siendo el mejor resultado el obtenido con el método B (30%). Los experimentos de RMN indican que la funcionalización ocurre en la posición 4 del 1,3-dioxolano. En esta reacción se observa además la formación de un subproducto (aislado con un 15% de rendimiento) cuya estructura corresponde al producto de metilación formal del benzoimidazol (**1a**).⁴⁴

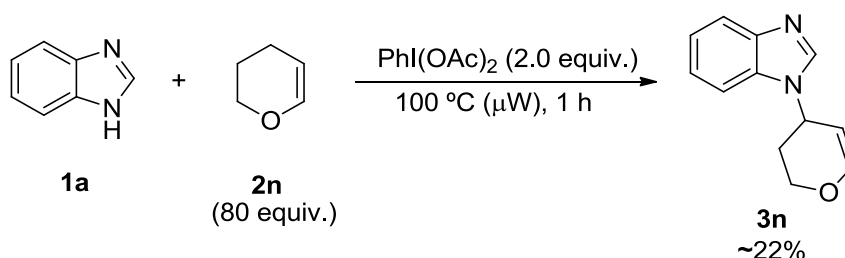


Esquema 2.6 Reacción de alquilación del benzoimidazol (**1a**) con 1,3-dioxolano (**2m**)

promovida por I(III).

⁴⁴ La fuente del grupo metilo para esta reacción debe ser el 1,3-dioxolano (**2m**), aunque el mecanismo para su formación no es evidente.

Cuando se utilizó el 3,4-dihidro-2*H*-pirano como agente alquilante, se observó una reactividad diferente (Esquema 2.7). En este caso, la formación del nuevo enlace C–N ocurre en el grupo metileno de la posición alílica en lugar del situado en α con respecto al átomo de oxígeno, dando lugar al compuesto **3n**.⁴⁵ Esta transformación transcurre con un bajo rendimiento (~22%, método A)⁴⁶ y el producto final es relativamente inestable, hecho que ha dificultado la obtención del mismo de forma pura.



Esquema 2.7 Reacción de alquilación del benzoimidazol (**1a**) con 3,4-dihidro-2*H*-pirano (**2n**) promovida por I(III).

En la Figura 2.3 se muestra el espectro ^1H -RMN del compuesto **3n** en el cuál se pueden observar las señales correspondientes a la olefina así como el CH_2 unido al oxígeno. Estas observaciones apoyan la estructura propuesta.

⁴⁵ Esta selectividad se ha observado también en reacciones de azidación de derivados de dehidropirano mediadas por yodo hipervalente, véase: A. Kirschning, S. Domann, G. Dräger, L. Rose, *Synlett* **1995**, 767.

⁴⁶ No se observa ningún producto de acoplamiento cuando esta transformación se realiza bajo las condiciones del método B.

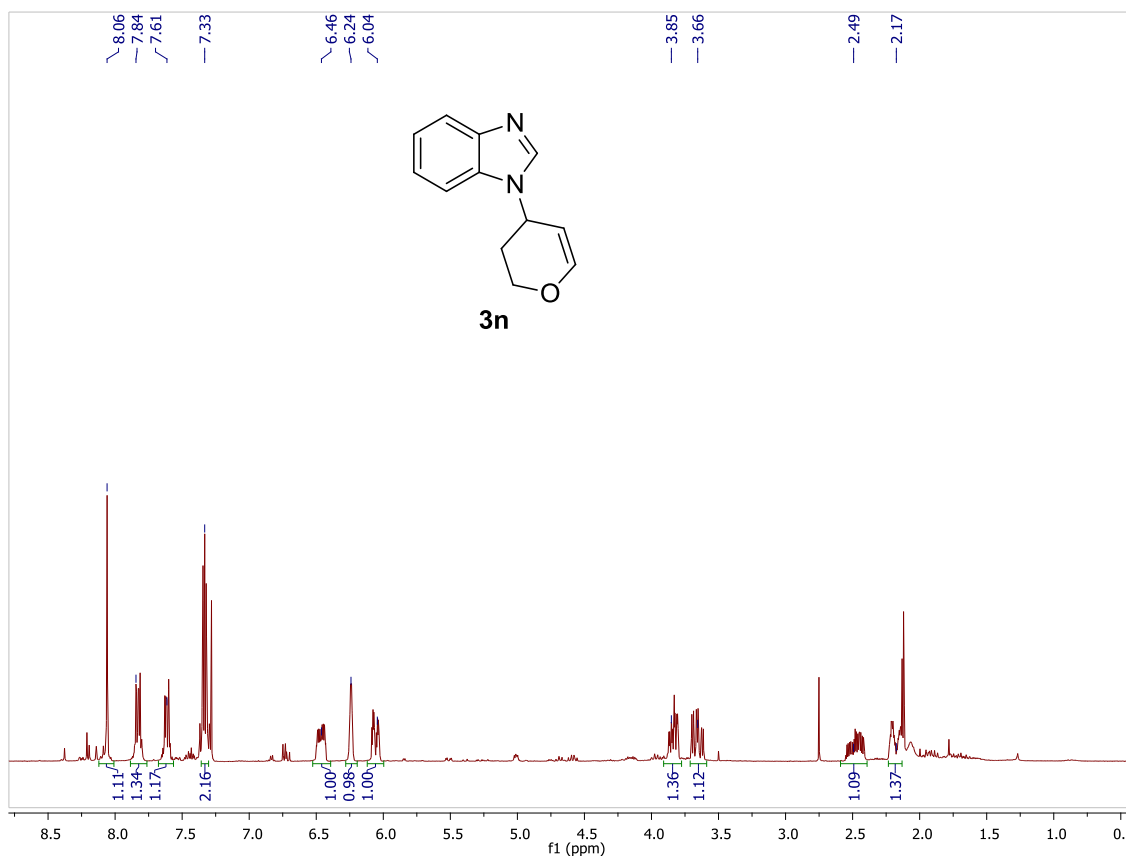


Figura 2.3 Espectro ^1H -RMN del compuesto **3n**.

Por último, se evaluaron otro tipo de agentes alquilantes que pudieran participar en reacciones de formación de enlace C–N a través de un proceso de funcionalización $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$. Así, se llevaron a cabo experimentos con diferentes sustratos como tolueno, difenilmetano, trietilamina, dimetilformamida, ciclohexeno o ciclohexano, entre otros, en presencia de benzoimidazol (**1a**) y reactivos de yodo hipervalente (Figura 2.4). Sin embargo, en ninguna de las condiciones ensayadas se observó la formación del producto de alquilación.

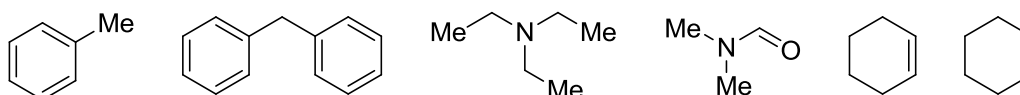
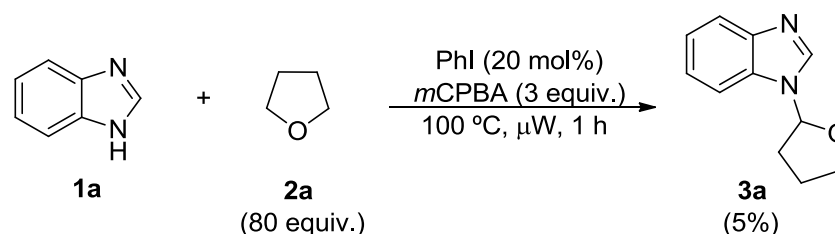


Figura 2.4 Sustratos evaluados que no dan lugar a reacción.

Asimismo, se realizó un experimento preliminar para evaluar la viabilidad de llevar a cabo esta reacción de forma catalítica (Esquema 2.8). En concreto, se utilizó el sistema PhI y *m*CPBA como oxidante.⁴⁷ En estas condiciones se observó la formación de **3a** en pequeñas cantidades.



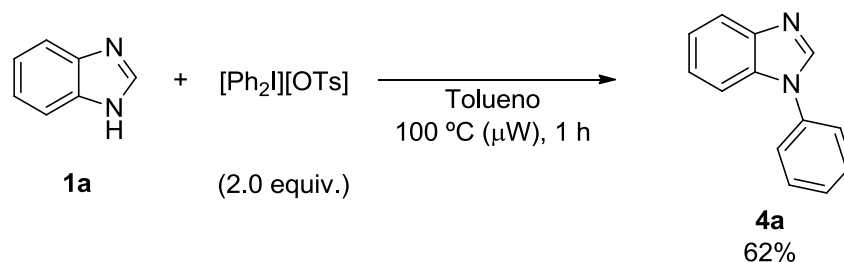
Esquema 2.8 Reacción de alquilación catalizada por iodobenceno utilizando *m*CPBA como oxidante.

Aunque el rendimiento es bajo este resultado permite aventurar que variando las condiciones de reacción la transformación catalizada por I(III) podría llevarse a cabo.

Pese a que no constituye un objeto de estudio de esta Memoria, cabe destacar que cuando se llevó a cabo la reacción del 1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1a**) en tolueno como disolvente y en presencia de [Ph₂I][OTs] y K₂CO₃, se obtuvo el producto de arilación del benzoimidazol **4a** con buen rendimiento (Esquema 2.9). La utilización de derivados de diaril iodanos como agente arilante en procesos que transcurren en ausencia de catalizador es objeto de estudio en la actualidad.⁴⁸ Este resultado constituye un ejemplo interesante de arilaciones de heterociclos para formar enlace C–N.⁴⁹

⁴⁷ (a) S. K. Alla, R. K. Kumar, P. Sadhu, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334. (b) Y. Ishiwata, H. Togo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5354.

⁴⁸ (a) R. J. Phipps, Li. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773. (b) S. Castro, J. J. Fernández, R. Vicente, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9089. (c) T. B. Petersen, R. Khan, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462. (d) L. Ackermann, M. Dell'Acqua, S.



Esquema 2.9 Reacción de arilación del benzoimidazol (**1a**).

2.4 Propuesta mecanística

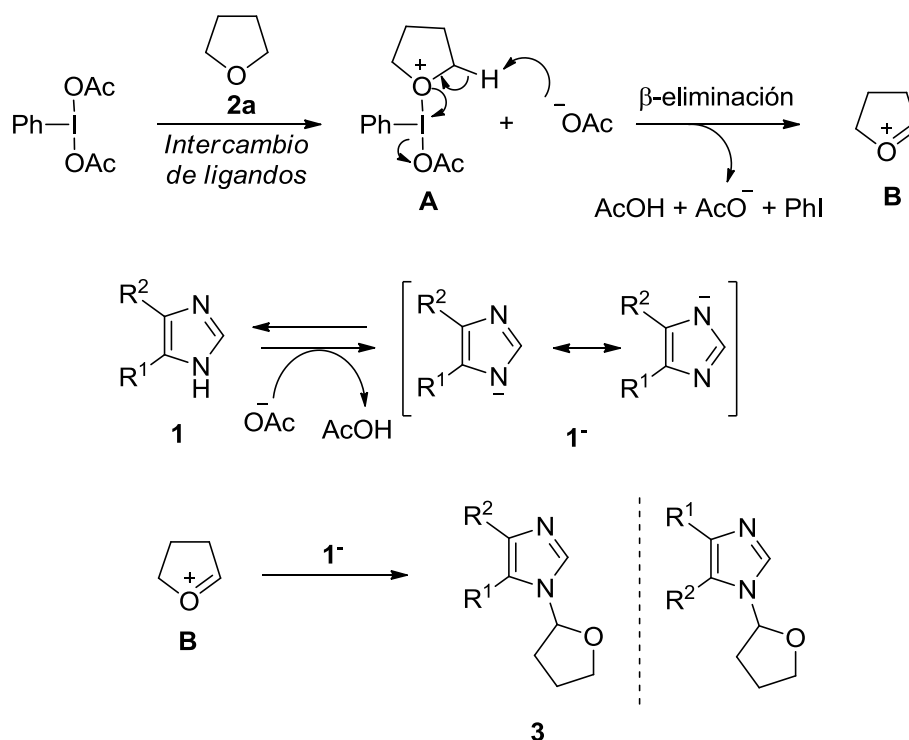
Aunque es necesario un estudio más detallado del mecanismo, atendiendo a los resultados obtenidos y a las propuestas que se recogen en la bibliografía en procesos análogos,¹³ a continuación se discuten algunas propuestas para el mecanismo de la formación de los compuestos **3**. Una de las posibilidades implica un mecanismo catiónico, cuando se utiliza $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como reactivo de yodo hipervalente, se muestra en el Esquema 2.10. La reacción comenzaría con un intercambio de ligandos con el tetrahidrofurano (**2a**), que se encuentra en exceso, para generar el intermedio **A**. Después de una reacción de β -eliminación se liberaría el catión oxonio **B** (junto con PhI , que se detecta en el crudo de reacción).⁵⁰ Un ataque nucleófilo del azol conduciría al producto final. Debido a que reacciones con sustratos que presentan átomos de N no equivalentes se obtiene una mezcla de productos (véase Esquema 2.4 y 2.5), el ataque nucleófilo podría ocurrir a partir de azol-1-uro, que podría formarse mediante la desprotonación del azol con el acetato generado, a la temperatura de reacción.⁵¹

Fenner, R. Vicente, R. Sandmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2358. (e) M. A. Carroll, R. A. Wood, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11349.

⁴⁹ Para una reacción análoga catalizada por cobalto, véase: L. Wang, Z.-C. Chen, *J. Chem. Research (S)* **2000**, 367.

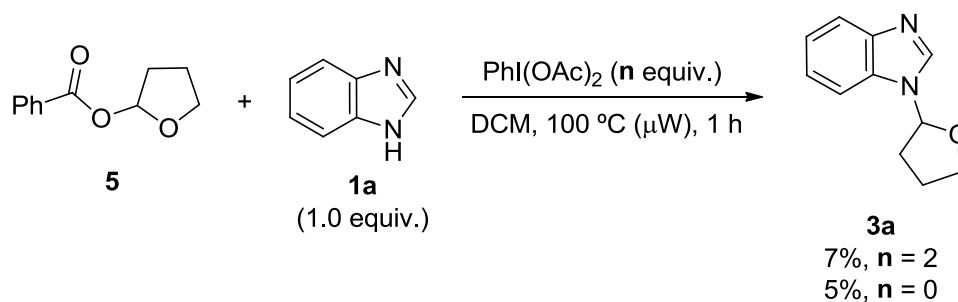
⁵⁰ H. Tohma, M. Egi, M. Ohtsubo, H. Watanabe, S. Takizawa, Y. Kita, *Chem. Comm.* **1998**, 173

⁵¹ Valores de pKa a 25 °C del imidazol y del ácido acético son 14.5 y 4.8, respectivamente.



Esquema 2.10 Propuesta para la formación de los compuestos **3** mediante un mecanismo iónico.

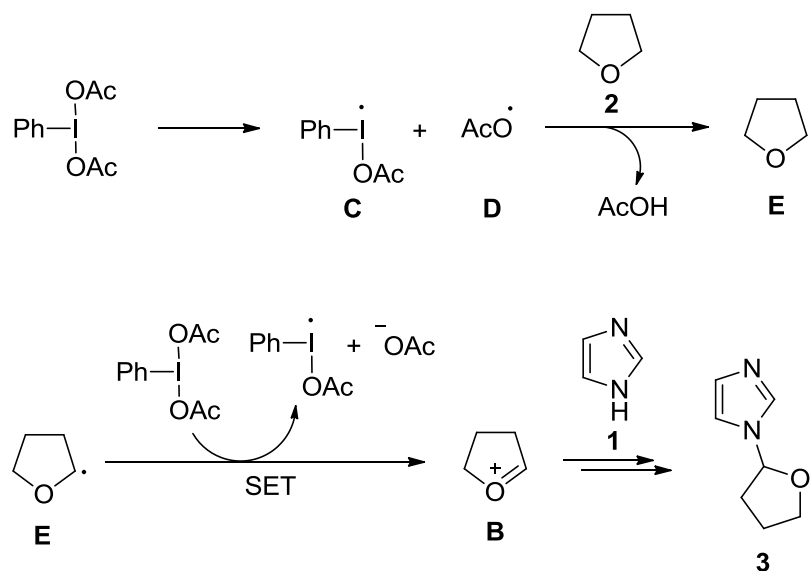
Se evaluó la posibilidad de que los aniones acetato generados pudieran atacar a la especie **B**, y una posterior sustitución nucleófila con el azol condujese al producto final **3**. Para ello, se preparó el compuesto **5**,⁵² análogo al posible intermedio. Sin embargo, en condiciones de reacción similares, sólo se observó la formación de **3** en cantidades pequeñas (Esquema 2.11). Este resultado sugiere que un intermedio como **5** no participa en la reacción.



Esquema 2.11 Reacción con el acetal **5**.

⁵² L. Chen, E. Shi, Z. Liu, S. Chen, W. Wei, H. Li, K. Xu, X. Wan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4085.

Por otra parte, la reacción también podría transcurrir mediante un mecanismo radicalario,^{29,30} como el que se indica en el Esquema 2.12. En este caso, la reacción comenzaría con la ruptura homolítica del reactivo de yodo hipervalente para generar las especies radicales **C** y **D**. Este proceso permitiría la abstracción de un H·, que conduce al radical **E**. Un proceso de transferencia de un electrón (SET), con otra molécula de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ o la especie **C** daría lugar a la formación del catión oxonio **B**.⁵³ De manera análoga a la descrita anteriormente se produciría la reacción con el fragmento azol, obteniéndose el producto de acoplamiento **3**.

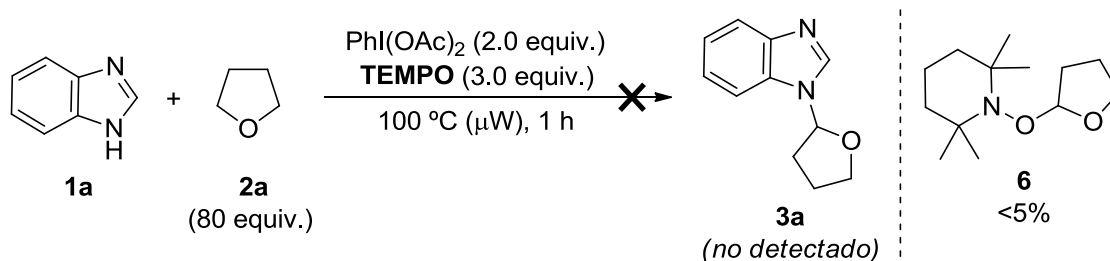


Esquema 2.12 Propuesta para la formación de los compuestos **3** mediante un mecanismo radicalario (se ha omitido la formación de regioisómeros).

Un método habitual para determinar la participación de especies radicalarias en el mecanismo de una reacción consiste en añadir un agente capaz de atrapar dichas especies. Por tanto, en un experimento preliminar se llevó a cabo la reacción modelo en

⁵³ La participación del $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en el proceso SET podría explicar la necesidad de utilizar dicho reactivo en exceso. Por otra parte, se ha descrito la descomposición del radical **D** en los fragmentos CO_2 y radical metilo, de manera que al tener lugar este proceso competitivo se requiera un exceso de la fuente de yodo. Véase L. Horner, B. Anders, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2470.

las condiciones habituales y en presencia de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-oxilo) (Esquema 2.13). En estas condiciones se inhibe la formación del producto **3a**, resultado que parece indicar la participación de radicales. En el crudo de reacción se observa la formación, aunque en pequeña cantidad (<5%) de la especie **6**, que provendría de la captura de la especie radical **E**.⁵⁴



Esquema 2.13 Reacción en presencia de TEMPO.

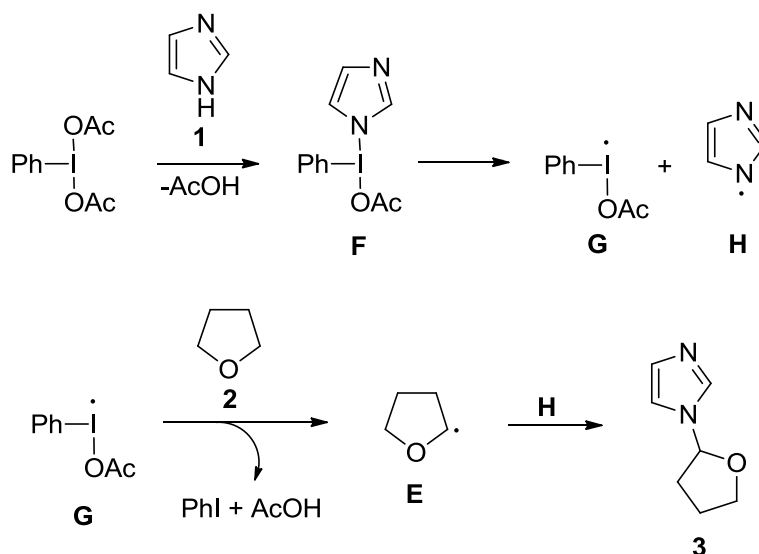
Teniendo en cuenta que la formación del compuesto **6** ocurre con un rendimiento bajo, podría considerarse la participación de otras especies radicales. En el Esquema 2.14, se recoge una propuesta alternativa, que implica la reacción de intercambio de ligandos con el azol en lugar del tetrahidrofurano (**2a**), generando una nueva especie de yodo(III) **F**.⁵⁵ A continuación se produciría la ruptura homolítica del enlace I–N,⁵⁶ para generar las especies **G** y **H**. Tras un proceso de abstracción de $\text{H}\cdot$ (que da lugar a la formación de PhI y ácido acético) se generaría **E**. Finalmente, el acoplamiento de las dos especies radicales generaría el producto final **3**. Este mecanismo permite explicar la formación

⁵⁴ Se compararon los desplazamientos químicos del crudo de reacción con los del compuesto **5**, cuyos datos espectroscópicos aparecen en: Referencia 26.

⁵⁵ Este intercambio de ligandos ha sido descrito para diferentes compuestos nitrogenados como azidas o tosil amidas. Para un ejemplo véase: V. V. Zhdankin, M. McSherry, B. Mismash, J. T. Bolz, J. K. Woodward, R. M. Arbit, S. Erickson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 21.

⁵⁶ V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5192.

de regioisómeros como resultado de la deslocalización en la especie radical **H**.⁵⁷ Sin embargo, no se han observado productos de homoacoplamiento de ambos radicales.



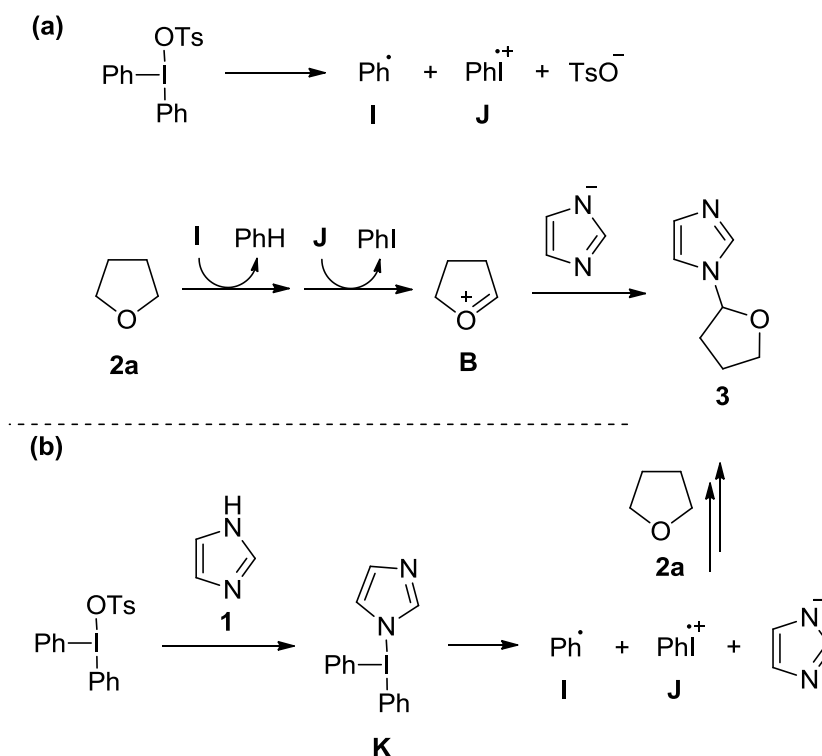
Esquema 2.14 Propuesta para la formación de los compuestos **3** mediante un mecanismo radicalario (se ha omitido la formación de regioisómeros).

En el caso de utilizar $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTs}]$ como fuente de yodo(III), se proponen dos mecanismos para explicar la formación de **3**. De acuerdo con la bibliografía,³⁵ la descomposición térmica del compuesto de yodo(III), generaría tosilato y las especies **I** y **J** (Esquema 2.15, (a)). Una abstracción de $\text{H}\cdot$ (**I**), seguida de una transferencia de electrón (**J**) conduciría a la formación del catión oxonio **B**. Finalmente, el ataque nucleófilo del derivado de azol daría lugar al producto final. Teniendo en cuenta que con el método **B** también se obtiene mezclas de regioisómeros, es posible que se necesite una base relativamente más fuerte como el K_2CO_3 (frente al tosilato),⁵⁸ para que se produzca la reacción. Alternativamente, se podría producir una reacción de

⁵⁷ Alternativamente, **H** podría participar en un proceso SET para dar lugar al anión imidazolinio **1**⁻ y al catión oxonio **B** que conduciría al producto final.

⁵⁸ Valores de pKa a 25 °C del ácido para toluensulfónico (TsOH) y del bicarbonato de potasio (HKCO_3) son -2.8 y 10.3 respectivamente.

intercambio de ligandos con el derivado de azol,⁵⁹ para generar una nueva especie de yodo(III) **K** (Esquema 2.15, (b)). La descomposición da lugar de nuevo a las especies **I** y **J**, junto con el anión derivado del azol. Una misma secuencia de abstracción de H·, transferencia de un electrón y ataque nucleófilo conduciría al producto de reacción **3**.



Esquema 2.15 Propuestas para el mecanismo de formación de **3** utilizando Ph₂IOTs.

⁵⁹ La reacción de intercambio de ligandos por el tetrahydrofurano (**2a**) y posterior β-eliminación, de manera análoga a la descrita en el Esquema 2.9 (mecanismo catiónico) conduciría a la formación de una especie tipo Ph·.

2.5. Conclusiones

A lo largo de esta Memoria se ha desarrollado un método sintético sencillo que permite llevar a cabo la alquilación de azoles mediante un proceso de funcionalización de enlaces C–H utilizando éteres como agente alquilante. Esta reacción se lleva a cabo utilizando una fuente de iodo hipervalente, lo que permite la creación de enlaces C–N en un proceso libre de metal (y de oxidantes como peróxidos).

Dentro de un contexto de química sostenible, los estudios desarrollados aportan un método económico y con bajo impacto medioambiental de síntesis, ya que las especies de iodo, y en concreto las utilizadas en esta Memoria, son productos de baja toxicidad y baratos.

Se proponen dos métodos que proporcionan los productos de interés con rendimientos similares. Aunque el método B, en el que se emplea tosilato de difeniliodonio, da lugar al producto en rendimientos superiores, el método A presenta la ventaja del bajo coste del compuesto de iodo utilizado, el diacetato de iodobenceno. Los rendimientos obtenidos son moderados o buenos y la versatilidad del método permite sintetizar productos variando tanto el fragmento azol como el fragmento éter.

De acuerdo con lo descrito hasta el momento en la bibliografía, los resultados experimentales, y de acuerdo con los experimentos preliminares, la reacción podría transcurrir mediante un mecanismo radicalario (si bien no puede descartarse un mecanismo iónico). Como objetivos inmediatos se plantea el desarrollo de una versión catalítica y un estudio del mecanismo más detallado.

CAPÍTULO 3:
Parte experimental

3.1 Condiciones generales

3.1.1 Condiciones generales de trabajo y disolventes

Todas las reacciones de esta memoria se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte de argón empleando técnicas de Schlenk y microondas estándar. El material de vidrio se secó y evacuó antes de su utilización.

El tetrahidrofurano se secó y destiló desde una mezcla con sodio y benzofenona como indicativo de sequedad.⁶⁰ El resto de los disolventes utilizados en las reacciones se secaron y desoxigenaron empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv[®] inmediatamente antes de ser utilizados. Los disolventes empleados en cromatografía de columna se adquirieron con el grado de pureza analítico y se utilizaron sin purificación previa.

Los azoles y derivados de iodo hipervalente se adquirieron de diferentes casas comerciales y se usaron sin purificación previa salvo en el caso del diacetato iodobenceno (PIDA) que se recristalizó en una disolución de ácido acético antes de su utilización.

Los éteres utilizados fueron destilados bajo las condiciones apropiadas descritas para cada uno de ellos.⁸⁰

Las fracciones orgánicas de los procesos de extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro.

La cromatografía de capa fina (TLC) se efectuó en placas de aluminio con un recubrimiento de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄. Éstas se revelaron mediante

⁶⁰ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press, **1980**.

exposición a la luz ultravioleta y sumergiéndolas en disoluciones colorantes, generalmente en vainillina, con posterior calentamiento. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh).

3.1.2 Técnicas instrumentales

Los espectros ^1H -RMN (300 y 400 MHz) y ^{13}C -RMN (75 y 100MHz) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AV-400, a temperatura ambiente y en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos, δ , están expresados en partes por millón, ppm, utilizando como referencia el tetrametilsilano en el caso de los espectros de ^1H -RMN (^1H , 0.0 ppm) y la señal residual del CDCl_3 (^{13}C , 77.0 ppm) para el ^{13}C -RMN. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de dichas señales son las siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de dobletes), dtd (doble triplete de dobletes), dddd (doble doblete de doblete de dobletes), m (multiplete). La multiplicidad de las señales de ^{13}C se determinó mediante experimentos de tipo DEPT135.

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en el equipo Biotage Initiator 2.5.

Los espectros de masas se realizaron en los espectrómetros Agilent 6520Q-TOF y Finnigan Mat95.

3.2 Procedimiento experimental

3.2.1 Método A:

En un vial de microondas se introducen 0.3 mmol del derivado azol y 0.6 mmol (2.0 equiv.) de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Se sella el vial y se somete a vacío durante 5 minutos.

A continuación se llena el vial con argón y se introducen entre 2-3mL del éter (20-25 mmoles, 80 equiv.) que se utilizará a su vez como reactivo y como disolvente. En un equipo de microondas se programa la reacción a 100°C durante una hora.

Una vez finalizada se filtra por celita el crudo de la reacción arrastrando con diclorometano, se elimina el disolvente y el residuo resultante se purifica por columna cromatográfica de sílica con una mezcla CH_2Cl_2 :MeOH 15:1.

3.2.1 Método B:

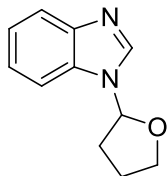
En un vial de microondas se introducen 0.3 mmol del derivado azol, 0.6 mmol (2.0 equiv.) de $[\text{Ph}_2\text{I}][\text{OTs}]$ y 0.3 mmol de K_2CO_3 (1 equiv.) Se sella el vial y se somete a vacío durante 5 minutos.

A continuación se llena el vial con argón y se introducen entre 2-3mL del éter (20-25 mmoles, 80equiv.) que se utilizará a su vez como reactivo y como disolvente. En un equipo de microondas se programa la reacción a 100°C durante una hora.

Una vez finalizada se filtra por celita el crudo de la reacción arrastrando con diclorometano, se elimina el disolvente y el residuo resultante se purifica por columna cromatográfica de sílica con una mezcla CH_2Cl_2 :MeOH 15:1.

3.3 Datos espectroscópicos

N-(2-tetrahidrofuranil)-1H-benzo[d]imidazol (3a)



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 63%

Método B: 80%

Fórmula molecular: C₁₁H₁₂N₂O

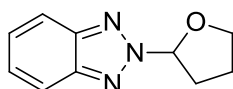
EMAR (IE): 188.2258 (calculada)

188.2261 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 6.18 (dd, *J*=5.6, 4.1 Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.3 (C), 140.2 (CH), 132.6 (C), 123.0 (CH), 122.4 (CH), 120.4 (CH), 110.4 (CH), 86.0 (CH), 68.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 24.2 (CH₂).

2-(2-tetrahidrofuranil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (3b)



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 54%

Fórmula molecular: C₁₀H₁₁N₃O

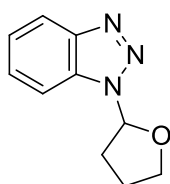
EMAR (IE): 189.2138 (calculada)

189.2140 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.93-7.87 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.62 (dd, *J*=6.4, 2.3 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.3 (2x C), 126.6 (2x CH), 118.5 (2x CH), 94.2 (CH), 70.3 (CH₂), 32.3 (CH₂), 24.3 (CH₂).

1-(2-tetrahidrofuranil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (**3b'**)



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 14%

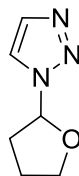
Fórmula molecular: C₁₀H₁₁N₃O

EMAR (IE): 189.2138 (calculada)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.07 (dt, *J*=8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J*=8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J*=8.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=6.7, 2.5 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H).

El resto de señales están solapadas con las del compuesto **3b** y no se pueden identificar con claridad, ya que el compuesto **3b'** no se consiguió aislar de manera completamente pura.

1-(2-tetrahidrofuranil)-2H-1,2,3-triazol (3c)



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 70%

Fórmula molecular: C₆H₉N₃O

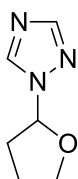
EMAR (IE): 139.1552 (calculada)

139.1555 (experimental)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.21 (dd, *J*=6.6, 2.0 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.41 (dtd, *J*=13.6, 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 133.7(CH), 122.1 (CH), 89.5 (CH), 69.6 (CH₂), 32.2 (CH₂), 23.8 (CH₂).

1-(2-tetrahidrofuranil)-1H-1,2,4-triazol (3d)



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: n.r.

Método B: 29%

Fórmula molecular: C₆H₉N₃O

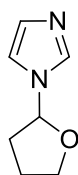
EMAR (IE): 139.1552 (calculada)

139.1556 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.17 (dd, *J*=7.1, 2.4 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 152.2(CH), 142.2 (CH), 88.8 (CH), 69.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 23.9 (CH_2).

***N*-(2-tetrahidrofuranil)-1*H*-imidazol (3e)**⁶¹



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 54%

Método B: 60%

Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

EMAR (IE): 138.1671 (calculada)

138.1675 (experimental)

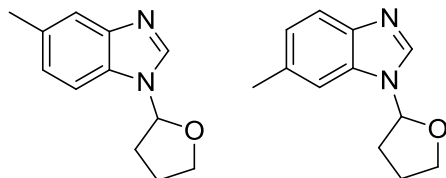
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.88 (dd, $J=6.5$, 2.9 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 135.3 (CH), 129.8 (CH), 116.3 (CH), 86.7 (CH), 68.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 24.2 (CH_2).

⁶¹ Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los que se recogen en la bibliografía. Véase referencia 26.

5-metil-1-(2-tetrahidrofuranil)-1H-benzo[d]imidazol (3g) y

6-metil-1-(2-tetrahidrofuranil)-1H-benzo[d]imidazol (3g')



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 30% (1:1)

Método B: 64% (1:1)

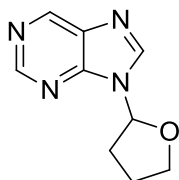
Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₂O

Las señales de los espectros son de la mezcla 1:1 de isómeros:

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.15 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.06 (dd, *J*=4.0, 1.5 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-4.41 (m, 4H), 2.19-2.11 (m, 4H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 140.3 (CH), 39.8 (CH), 133.1 (C), 132.2 (C), 124.6 (CH), 124.1 (CH), 120.1 (CH), 119.9 (CH), 110.4 (CH), 110.0 (CH), 86.1 (CH), 85.9 (CH), 68.9 (CH₂), 68.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 24.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.5 (CH₃).

9-(2-tetrahidrofuranil)-9H-purina (3h)



Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento:

Método A: 40%

Método B: 57%

Fórmula molecular: C₉H₁₀N₄O

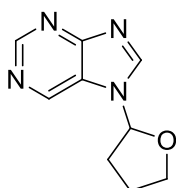
EMAR (IE): 190.0855 (calculada)

190.0858 (experimental)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.36 (dd, *J*=6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H).

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 152.5 (CH), 150.6 (C), 148.6 (CH), 143.4 (CH), 134.8 (C), 86.0 (CH), 69.8 (CH₂), 32.3 (CH₂), 24.3 (CH₂).

7-(2-tetrahidrofuranil)-9H-purina (3h')



Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento:

Método A: 14%

Método B: 8%

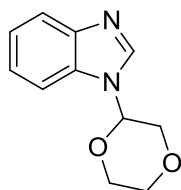
Fórmula molecular: C₉H₁₀N₄O

EMAR (IE): 190.0855 (calculada)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.18 (dd, *J*=6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 2H), 2.27-2.02 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 2H).

No se pudo realizar el espectro de ^{13}C por no tener cantidad suficiente ni el producto aislado completamente puro.

***N*-[2-(1,4-dioxanil)]-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3i)**



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 45%

Método B: 60%

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

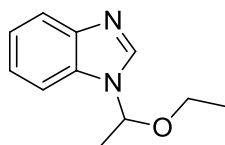
EMAR (IE): 204.2252 (calculada)

204.2256 (experimental)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 5.69 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 2.92-3.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 143.6 (C), 141.6 (CH), 133.2 (C), 123.8 (CH), 122.8 (CH), 120.4 (CH), 110.6 (CH), 78.5 (CH), 68.1 (CH_2), 66.4 (CH_2), 63.4 (CH_2).

***N*-(1-etoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3j) ⁶¹**



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

Método A: 75%

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

EMAR (IE): 190.2417 (calculada)

190.2420 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.68 (q, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.61-3.41(m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 1.80 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.18 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.1 (C), 141.0 (CH), 137.5 (C), 123.2 (CH), 122.5 (CH), 120.5 (CH), 111.0 (CH), 83.2 (CH), 64.1 (CH₂), 22.2 (CH₃), 14.8 (CH₃).

***N*-(1-butoxibutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3*k*)** ⁶¹

Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento:

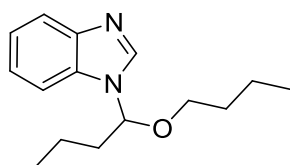
Método A: 24%

Método B: 60%

Fórmula molecular: C₁₅H₂₂N₂O

EMAR (IE): 246.3480 (calculada)

246.3483 (experimental)



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 5.42 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.45-1.19 (m, 4H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 0.85 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.3 (C), 141.4 (CH), 132.7 (C), 123.0 (CH), 122.4 (CH), 120.5 (CH), 111.1 (CH), 87.1 (CH), 68.6 (CH₂), 37.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 19.2 (CH₂), 18.4 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.6 (CH₃).

***N*-(1,2-dimetoxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**3l**)**

Aspecto: Aceite amarillento

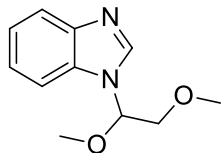
Rendimiento:

Método A: 31%

Fórmula molecular: C₁₁H₁₄N₂O₂

EMAR (IE): 206.2411 (calculada)

206.2415 (experimental)



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 5.52 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J*=10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J*=10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.2 (C), 141.8 (CH), 132.7 (C), 123.3 (CH), 122.7 (CH), 120.6 (CH), 110.8 (CH), 86.8 (CH), 73.2 (CH₂), 59.6 (CH₃), 56.6 (CH₃).

***N*-(2-metoxietoxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**3l'**)**

Aspecto: Aceite amarillento

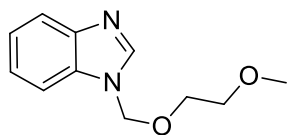
Rendimiento:

Método A: 14%

Fórmula molecular: C₁₁H₁₄N₂O₂

EMAR (IE): 206.2411 (calculada)

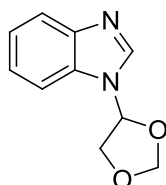
206.2416 (experimental)



¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.1 (C), 143.1 (CH), 133.6 (C), 123.6 (CH), 122.8 (CH), 120.4 (CH), 110.3 (CH), 75.0 (CH₂), 71.7 (CH₂), 67.7 (CH₂), 59.1 (CH₃).

***N*-(1,3-dioxolan-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3*m*)**



Aspecto: Aceite incoloro

Rendimiento:

Método A: 11%

Método B: 35%

Fórmula molecular: C₁₀H₁₀N₂O₂

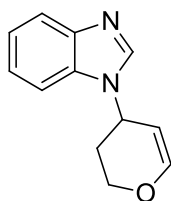
EMAR (IE): 190.1986 (calculada)

190.1989 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.28 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.47 (dd, *J*=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J*=9.6, 5.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.2 (C), 141.3 (CH), 132.1 (C), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 120.7 (CH), 110.2 (CH), 96.5 (CH₂), 81.4 (CH), 69.5 (CH₂).

***N*-(3,4-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (3*n*)**



Aspecto: Aceite anaranjado

Rendimiento:

Método A: 22%

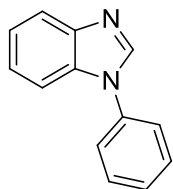
Fórmula molecular: C₁₂H₁₂N₂O

EMAR (IE): 200.2365 (calculada)

200.2369 (experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.50-6.43 (m, 1H), 6.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.06 (dtd, *J*=10.1, 2.8, 2.7, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (dddd, *J*=11.8, 6.0, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd, *J*=11.8, 10.2, 3.7 Hz, 1H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H).

***N*-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (*4a*)**⁶²



Aspecto: Aceite amarillento

Rendimiento: 62%

Fórmula molecular: C₁₃H₁₀N₂

EMAR (IE): 194.2319 (calculada)

194.2322(experimental)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.64-7.46 (m, 6H), 7.40-7.33 (m, 2H).

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃): δ 144.5 (C), 142.7 (CH), 136.8 (C), 134.1 (C), 130.5 (2 x CH), 128.5 (CH), 124.5 (2 x CH), 124.1 (CH), 123.2 (CH), 121.0 (CH), 110.9 (CH).

⁶² Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los que se recogen en la bibliografía. Véase: L.-H. Zou, J. Reball, J. Mottweiler, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11307.

Bibliografía

- [1] (a) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1976. (b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (c) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780. (d) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439. (e) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [2] (a) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2437. (b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
- [3] (a) L. A. Kushch, V. V. Lavrushko, Y. S. Misharin, A. P. Moravsky, *Nouv. J. Chim.* **1983**, *7*, 729. (b) L. A. Kushch, V. V. Lavrushko, Y. S. Misharin, A. P. Moravskii, A. E. Shilov, *Nouveau Journal de Chimie* **1983**, *7*, 729.
- [4] R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
- [5] *Química orgánica*. K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Ediciones Omega, S.A.*; 2. ed. **1995**.
- [6] M. Seki, M. Nagahama, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 10198.
- [7] E. M. Stang, M. C. White, *Nature*, **2009**, *1*, 547.
- [8] K. Chen, P. S. Baran, *Nature*, **2009**, *459*, 824.
- [9] E. Poetsch, *Kontakte (Darmstadt)*, **1988**, *2*, 15.
- [10] R. M. Cory, F. R. McLaren, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *17*, 587.
- [11] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements*; Pergamon Press: Oxford England, **1984**; *17*, 925.
- [12] El primer compuesto aislado de I(III) fue el Ph₂ICl₂; C. Willeroth, *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 3494.

- [13] (a) P.J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123. (b) V. V. Zhdankin, P.J. Stang, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (c) V. V. Zhdankin, P.J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- [14] K. C. Nicolau, T. Montagnon, P. S. Baran Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- [15] (a) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5541. (b) M. Ochiai, D. Kajishima, T. Sueda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 71. (c) Y. Zhao, W.-L. Yim, C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2011**, *16*, 4308.
- [16] M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376.
- [17] M. Uyanik, D. Suzuki, T. Yasui, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331.
- [18] R. Benhida, P. Blanchar, J-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849.
- [19] J. Barluenga, F. González-Bobes, J. M. González, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2556.
- [20] (a) S. Bhattacharya, P. Chaudhuri, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 1762. (b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [21] (a) Q. Tang, D. Xia, X. Jin, Q. Zhang, X.-Q. Sun, C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4628. (b) X. Li, L. He, H. Chen, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.
- [22] J. A. Souto, D. Zian, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7242.
- [23] H. J. Kin, S. Kim, S. H. Cho, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382.
- [24] A. A. Kantak, S. Potavathri, R. A. Barham, K. M. Romano, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19960.
- [25] (a) C. Sheng, W. Zhang, H. Ji, M. Zhang, Y. Song, H. Xu, J. Zhu, Z. Miao, Q. Jiang, J. Yao, Y. Zhou, J. Zhu, J. Lu, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2512. (b) J. A.

- Zarn, B. J. Bruschweiler, J. R. Schlatter, *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111*, 255. (c) D. J. Sheehan, C. A. Hitchcock, C. M. Sibley, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 40. (d) A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*; Wiley: Chichester, U.K., **1997**. (e) J. A. Maertens, *Clin. Microbiol. Infect.* **2004**, *10* (Suppl. 1): 1.
- [26] S. Pan, J. Liu, H. Li, Z. Wang, X. Guo, Z. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1932.
- [27] El compuesto genera vapores que se acumulan incrementando la concentración y dando lugar a alto riesgo de explosión debido al bajo límite de explosividad del compuesto (MSDS Sigma Aldrich TBHP).
- [28] (a) También se ha desarrollado un método de formación de enlace C–N entre azoles y amidas, véase: Q. Xia, W. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9366. (b) Alquilación directa de azoles en C2 con alcoholes y éteres libre de metal mediante TBHP, véase: T. He, L. Tu, L. Zhang, L. Wang, M. Wang, *Org. Lett.* **2011** *13*, 5016. (c) Acilación de éteres con participación de TBHP como oxidante, véase: L. Chen, E. Shi, Z. Liu, S. Chen, W. Wei, H. Li, K. Xu, X. Wan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4085.
- [29] M. Ochiai, T. Sueda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3557.
- [30] Para un proceso relacionado en el que se lleva a cabo la formación de un enlace C–O, véase: A. N. French, J. Cole, T. Wirth, *Synlett* **2004**, 2291.
- [31] T. Sueda, S. Fukuda, M. Ochiai, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2387.
- [32] No se observó la formación de ningún producto que contuviese los dos reactivos, 1*H*-benzo[*d*]imidazol (**1a**) y tolueno, o del reactivo yodo en un rango de temperaturas desde 25 hasta 140°C. Además se evaluaron otras condiciones de reacción en paralelo al estudio de la optimización para la reacción con **2a**. Sin embargo, en ningún caso se observó producto de formación de enlace C–N.

- [33] Se llevaron a cabo experimentos por duplicado, incluyendo la utilización del compuesto de iodo recristalizado, sin resultados positivos.
- [34] E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052.
- [35] Se han empleado sales de diariliodonio como iniciadores en reacciones de polimerización que implican la participación de radicales, véase por ejemplo: (a) R. B. Sandin, R. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2253. (b) J. V. Crivello, J. H. W. Lam, *Macromolecules*, **1977**, *10*, 1307. (c) D. D. Tanner, D. W. Reed, B. P. Setiloane, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3917. (d) Y. Yagci, S. Jockusch, N. J. Turro, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 6245.
- [36] El empleo de otras bases más fuertes como NaOH o *t*-BuOK no dio lugar a la formación de **3a**, obteniéndose una mezcla de reacción compleja.
- [37] La introducción de arenos mediante funcionalización de enlaces C–H del tetrahidrofurano u otros éteres es un proceso relevante, ya que existen pocas metodologías para llevar a cabo esta reacción. Para un ejemplo reciente, véase: D. Liu, C. Liu, H. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4453.
- [38] A. Jean, J. Cantat, D. Bérard, D. Bouchu, S. Canesi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2553.
- [39] www.sigmaaldrich.com. (Mayo 2013).
- [40] La estructura del producto **3b'** ha podido ser confirmada por RMN y el rendimiento se estimó con la relación entre señales del espectro de ^1H ya que el producto no se pudo aislar completamente puro.
- [41] El rendimiento ha sido estimado a partir del espectro de ^1H ya que los productos no se pudieron aislar completamente puros.
- [42] La purina existe en dos formas tautoméricas, *7H*-purina y *9H*-purina, que en disolución se encuentran en proporción equimolecular.
- [43] E. Lee-Ruff, F. de Xi, J. H. Qie, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1547.

- [44] La fuente del grupo metilo para esta reacción debe ser el 1,3-dioxolano (**2m**), aunque el mecanismo para su formación no es evidente.
- [45] Esta selectividad se ha observado también en reacciones de azidación de derivados de dehidropirano mediadas por yodo hipervalente, véase: A. Kirschning, S. Domann, G. Dräger, L. Rose, *Synlett* **1995**, 767.
- [46] No se observa ningún producto de acoplamiento cuando esta transformación se realiza bajo las condiciones del método B.
- [47] (a) S. K. Alla, R. K. Kumar, P. Sadhu, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1334. (b) Y. Ishiwata, H. Togo, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5354.
- [48] (a) R. J. Phipps, Li. McMurray, S. Ritter, H. A. Duong, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773. (b) S. Castro, J. J. Fernández, R. Vicente, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9089. (c) T. B. Petersen, R. Khan, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462. (d) L. Ackermann, M. Dell'Acqua, S. Fenner, R. Vicente, R. Sandmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2358. (e) M. A. Carroll, R. A. Wood, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11349.
- [49] Para una reacción análoga catalizada por cobalto, véase: L. Wang, Z.-C. Chen, *J. Chem. Research (S)* **2000**, 367.
- [50] H. Tohma, M. Egi, M. Ohtsubo, H. Watanabe, S. Takizawa, Y. Kita, *Chem. Comm.* **1998**, 173
- [51] Valores de pKa a 25 °C del imidazol y del ácido acético son 14.5 y 4.8 respectivamente.
- [52] L. Chen, E. Shi, Z. Liu, S. Chen, W. Wei, H. Li, K. Xu, X. Wan, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4085.
- [53] La participación del $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en el proceso SET podría explicar la necesidad de utilizar dicho reactivo en exceso. Por otra parte, se ha descrito la descomposición

- del radical D en los fragmentos CO₂ y radical metilo, de manera al tener lugar este proceso competitivo se requiera un exceso de la fuente de yodo. Véase L. Horner, B. Anders, *Chemische Berichte* **1962**, 95, 2470.
- [54] Se compararon los desplazamientos químicos del crudo de reacción con los del compuesto **5**, cuyos datos espectroscópicos aparecen en: Referencia 26.
- [55] Este intercambio de ligandos ha sido descrito para diferentes compuestos nitrogenados como azidas o tosil amidas. Para un ejemplo véase: V. V. Zhdankin, M. McSherry, B. Mismash, J. T. Bolz, J. K. Woodward, R. M. Arbit, S. Erickson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 21.
- [56] V. V. Zhdankin, A. P. Krasutsky, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, J. K. Woodward, B. Mismash, J. T. Bolz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5192.
- [57] Alternativamente, **H** podría participar en un proceso SET para dar lugar al anión imidazolinio **1**⁻ y al catión oxonio **B** que conduciría al producto final.
- [58] Valores de pKa a 25 °C del ácido para toluensulfónico (TsOH) y del bicarbonato de potasio (HKCO₃) son -2.8 y 10.3 respectivamente.
- [59] La reacción de intercambio de ligandos por el tetrahidrofurano (**2a**) y posterior β-eliminación, de manera análoga a la descrita en el Esquema 2.9 (mecanismo catiónico) conduciría a la formación de una especie tipo Ph⁻.
- [60] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed. Pergamon Press, **1980**.
- [61] Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los que se recogen en la bibliografía. Véase referencia 26.
- [62] Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los que se recogen en la bibliografía. Véase: L.-H. Zou, J. Reball, J. Mottweiler, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11307.

