

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA  
MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO  
SOSTENIBLE

**“COMPORTAMIENTO DE LOS BROMUROS DE *o*-  
IODOARILALQUENILO EN LAS REACCIONES  
DE ACOPLAMIENTO CRUZADO AUTOTÁNDEM  
CATALIZADAS POR PALADIO EN PRESENCIA  
DE N-TOSILHIDRAZONAS”**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*Ana Álvarez Montoya*

2018

# Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

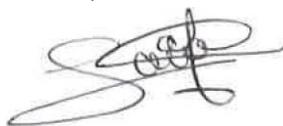
## Trabajo Fin de Máster

Curso 2018-2019

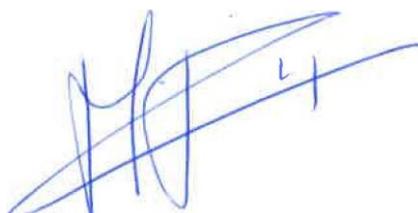
Dña Ana Álvarez Montoya, graduada en Química, ha realizado la Memoria titulada "Comportamiento de los bromuros de o-iodoarilalqueno en las reacciones de acoplamiento cruzado autotándem catalizadas por paladio en presencia de Ntosilhidrazonas" bajo la tutela de Dña. Carmen M Paz Cabal Naves, Profesora Titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y D. Carlos Alfonso Valdés Gómez, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Los tutores certifican que la citada Memoria ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección, autorizando su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible correspondiente al curso académico 2018-2019.

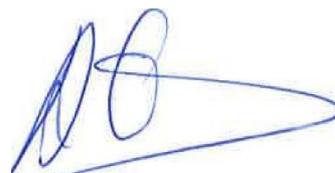
Oviedo, noviembre de 2018



Fdo.: Ana Álvarez Montoya



Paz Cabal Naves



Fdo.: Carlos Alfonso Valdés Gómez

# ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos.....	1
1. Introducción.....	3
1.1. Indenos.....	4
1.1.1. Generalidades de los indenos.....	4
1.1.2. Métodos generales de síntesis de indenos.....	5
1.1.3. Antecedentes en nuestro grupo de investigación.....	6
1.2. Pirazoles.....	11
1.2.1. Aspectos generales .....	11
1.2.2. Métodos generales de síntesis de pirazoles.....	12
1.2.3. Antecedentes en nuestro grupo de investigación.....	16
2. Discusión de resultados.....	19
2.1. Reacciones autotándem.....	20
2.1.1. Objetivos y consideraciones generales.....	20
2.1.2. Síntesis de los productos de partida.....	22
2.1.3. Optimización de las condiciones de reacción.....	23
2.2. Síntesis regioselectiva de pirazoles tetrasustituídos.....	28
2.2.1. Objetivos y consideraciones generales.....	28
2.2.2. Optimización de las condiciones de reacción.....	29
2.2.3. Generalización del proceso de síntesis regioselectivo de pirazoles tetrasustituídos.....	32
2.2.4. Consideraciones mecanísticas en la síntesis de pirazoles.....	33
3. Parte experimental.....	37
3.1. Aspectos generales.....	38
3.1.1. Condiciones de trabajo, disolventes y reactivos.....	38
3.1.2. Cromatografía.....	38
3.1.3. Técnicas instrumentales.....	39
3.2. Preparación de los productos de partida.....	40
3.2.1. Procedimiento para la síntesis de 2-iodobenzaldehído <b>1a</b> .....	40
3.2.2. Procedimiento general para la síntesis de los alquenal dibromados <b>2a-c</b> .....	41

3.2.3. Procedimiento general para la síntesis de los derivados acetilénicos <b>3a-c</b> .....	45
3.2.4. Procedimiento general para la preparación del azodicarboxilato de potasio.....	49
3.2.5. Procedimiento para la síntesis de los bromoalquenos <b>4a-c</b> .....	50
3.2.6. Procedimiento para la síntesis regioselectiva de pirazoles tetrasustituídos <b>11a-d</b> .....	54
4. Conclusiones.....	57
5. Espectros.....	59

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

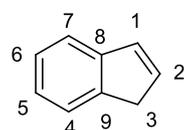
AcOEt	acetato de etilo
B-S	Bamford-Stevens
°C	grados centígrados
cat.	catalizador
d	doblete
dd	doble doblete
DCM	Diclorometano
DEPT	distorsionless enchancement by polarization transfer
Eq	equivalente/s
h	hora (s)
Hz	Hertzio (s)
J	constante de acoplamiento
m	multiplate
Me	metilo
mg	miligramo
ml	mlitro
mmol	milimol
M	molar
NOESY	nuclear overhauser enchancement spectroscopy
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Rf	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
T	temperatura
t	tiempo/triplete
t.a.	temperatura ambiente
TLC	Thin Layer Chromatography
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbipheny
$\delta$	desplazamiento químico

## **1. INTRODUCCIÓN**

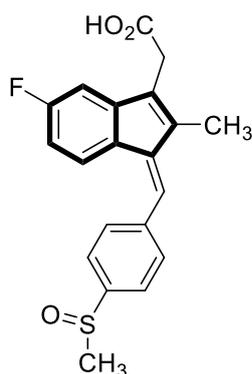
## 1.1 INDENOS

### 1.1.1 GENERALIDADES DE LOS INDENOS

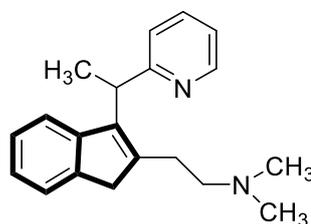
Los indenos son hidrocarburos aromáticos formados por un anillo de benceno fusionado a otro de ciclopenteno. El esqueleto del indeno es una unidad estructural presente en una gran variedad de productos naturales y farmacéuticos,<sup>1</sup> que han demostrado una amplia gama de actividades biológicas tales como antimicrobianas, antiinflamatorias, citotóxicas y antiproliferativas (**Figura I.1**).<sup>2</sup>



Indeno



Sulindac (antiinflamatorio)



Dimetindeno (antiprurítico)

**Figura I.1.** Ejemplos de fármacos que contienen el fragmento indeno.

En consecuencia, el esqueleto del indeno ha suscitado un elevado interés en la búsqueda y utilización de métodos sintéticos para su construcción. Entre estos métodos se encuentran la expansión del anillo de ciclopropanos adecuadamente sustituidos,<sup>3</sup> la

<sup>1</sup> J. W. Huffman, L. W. Padgett, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 1395-1411

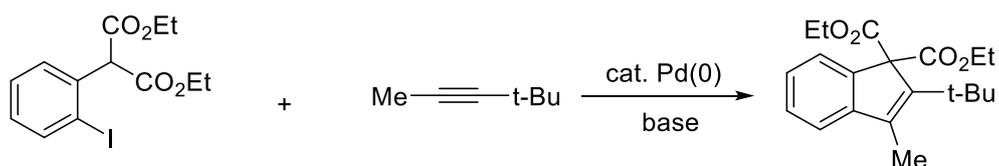
<sup>2</sup> S. Taktouk, J. B. Kraiem, H. Amri. *Med. Chem.*, **2015**, *4*, 100-104

<sup>3</sup> C. Li, Y. Zeng, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2956-2959.

alquilación tándem de Friedel Crafts,<sup>4</sup> cicloadiciones [3 + 2],<sup>5</sup> así como las ciclaciones por activación C-H en presencia de metales de transición.<sup>6,7</sup> Sin embargo, a pesar de que estos métodos clásicos son útiles para la síntesis de indenos simples, algunos de ellos no toleran variedad de grupos funcionales, emplean catalizadores de metales de transición caros, y en algunos casos las condiciones de reacción son bruscas.

### 1.1.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE INDENOS

Estos inconvenientes habrían llevado a Zhang y colaboradores, entre otros, a desarrollar una síntesis general de indenos empleando una reacción de anelación catalizada por paladio altamente regioselectiva. (**Esquema I.2**).<sup>8</sup> Esta síntesis tiene grandes ventajas sobre las reacciones de anelación tradicionales; por ejemplo, solo se emplean cantidades catalíticas de paladio, toleran un gran número de grupos funcionales orgánicos y el catalizador de paladio es estable al aire y a la humedad. En este caso, fueron los primeros en describir la síntesis de indenos a partir de una reacción de carboanelación de alquinos internos catalizada por paladio.



**Esquema I.2.** Síntesis de indenos por carboanelación de alquinos internos.

<sup>4</sup> H. Kheira, P. Li, J. Xu, J. Mol. Cat. A: Chem., **2014**, 391, 168-174.

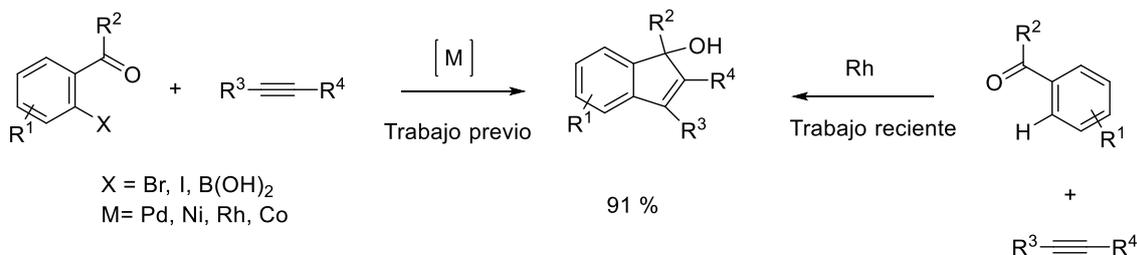
<sup>5</sup> E. J. Park, S. H. Kim, S. Chang. J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 17268-17269

<sup>6</sup> Y. Kuninobu, Y. Tokunaga, A. Kawata, K. Takai, Org. Lett., **2006**, 8, 2891-2893

<sup>7</sup> X. Shi, C. Li, Org. Lett., **2013**, 15, 1476-1479

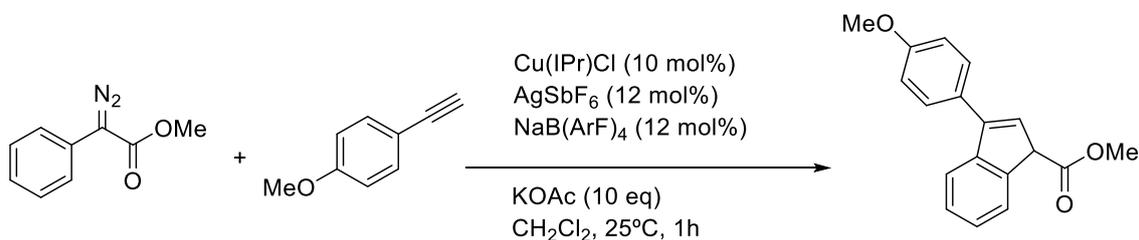
<sup>8</sup> D. Zhang, E. K. Yum, Z. Liu, R. C. Larock, Org. Lett., **2005**, 17, 4963-4966

Otro ejemplo de reacción catalítica regioselectiva con alquinos asimétricos es la postulada por Cheng *et al.* en la que se propone una activación C-H de  $\alpha$ -arilcetonas catalizada por rodio seguida de una carbociclación con un alquino para proporcionar derivados de indenos sustituidos con excelentes rendimientos. (**Esquema I.3**).<sup>9</sup>



**Esquema I.3.** Quelación C-H asistida catalizada por Rodio.

Chang *et al.* desarrollaron el primer ejemplo de cicloadición [3+2] catalizada por Cu entre alquinos terminales y  $\alpha$ -arildiazoésteres dando lugar la síntesis selectiva de derivados de indeno (**Esquema I.4**).<sup>5</sup>



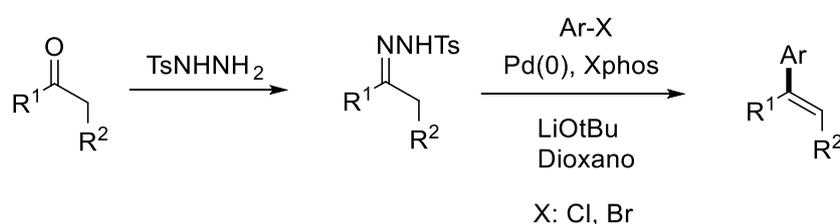
**Esquema I.4.** Síntesis de indenos por cicloadición [3+2].

### 1.1.3 ANTECEDENTES EN NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio están entre las transformaciones más potentes en la química sintética orgánica. La mayoría de los acoplamientos cruzados para la formación del enlace C-C catalizados por paladio se

<sup>9</sup> K. Muralirajan, K. Parthasarathy, C. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 4169-4172

dividen en dos categorías dependiendo de la naturaleza del componente nucleofílico: reacciones de tipo Heck, en las cuales el componente nucleofílico es un enlace C-C múltiple, y reacciones en las que el nucleófilo es un compuesto organometálico. Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo estudios en los últimos diez años dirigidos al desarrollo de reacciones en cascada catalizadas por Pd. Así, en el año 2007 se desarrolló una nueva reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd empleando tosilhidrazonas como componentes de acoplamiento nucleofílico para la obtención de alquenos polisustituídos. (**Esquema I.5**).<sup>10</sup>



**Esquema I.5.** Reacción de acoplamiento cruzado de tosilhidrazona catalizada por Pd.

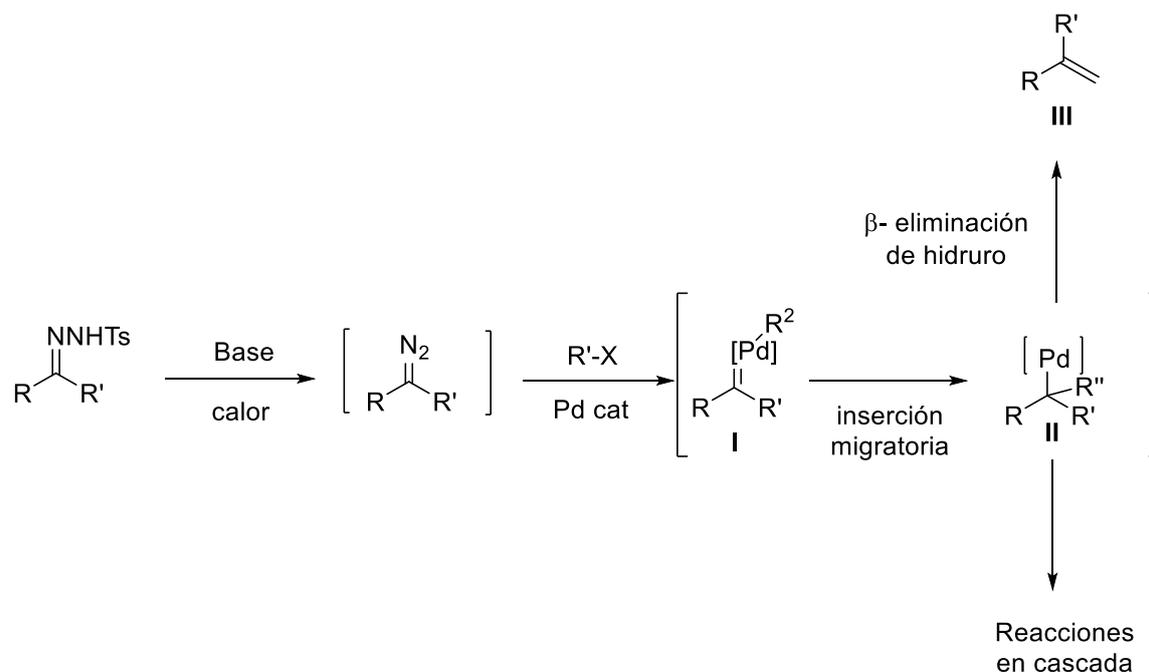
Desde este punto de vista, esta reacción presenta algunas propiedades muy útiles: la reacción transcurre sin la participación de un reactivo organometálico estequiométrico y, debido a que las tosilhidrazonas se preparan fácilmente a partir de compuestos carbonilo, esta metodología representa una forma sencilla de transformar compuestos carbonilos en reactivos para posteriores reacciones de acoplamiento cruzado.

El ciclo catalítico de estas transformaciones tiene como pasos característicos: 1) la formación del complejo Pd-carbeno **I** a través de la reacción de un complejo de Pd (**II**) con el diazocompuesto generado a partir de la tosilhidrazona, y 2) la inserción migratoria del ligando carbeno en el enlace Pd-C para dar el complejo de alquilpaladio **III**.

<sup>10</sup> a) J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5587-5590

b) J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 511-513

Finalmente, la  $\beta$ -eliminación de hidruro libera el producto de acoplamiento **III** y regenera el catalizador de Pd (0). (**Esquema I.6**).<sup>11</sup> Por otra parte, en el caso de que el sustrato no pueda dar lugar a una  $\beta$ -eliminación de hidruro, se podría dar una reacción en cascada aprovechando la reactividad del complejo alquilpaladio **II**.



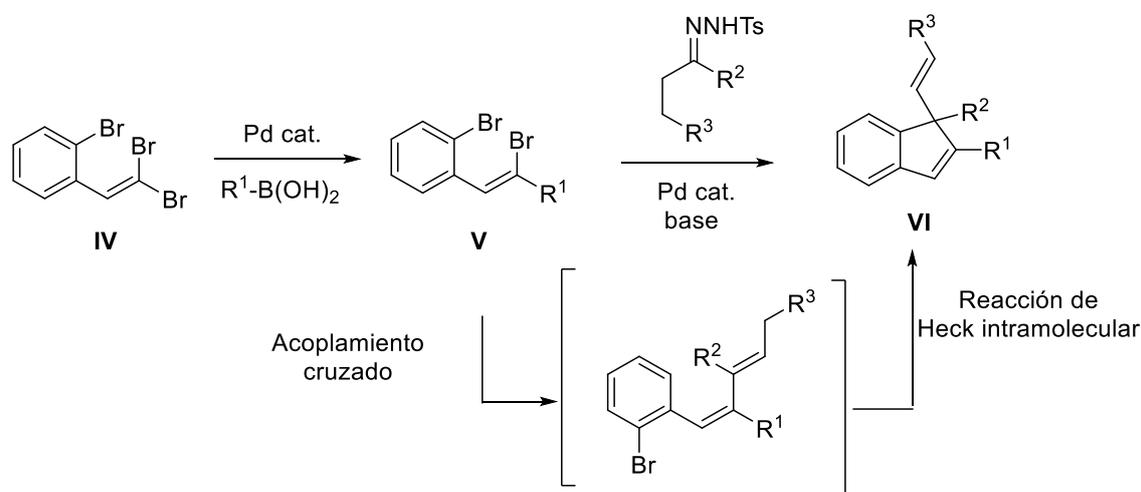
**Esquema I.6.** Mecanismo general del acoplamiento cruzado con tosilhidrazonas catalizados por Pd.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha centrado en el empleo de *N*-sulfonilhidrazonas para el desarrollo de reacciones en cascada orientadas a la síntesis de carbo- y heterociclos. Para explorar la utilidad sintética de esta metodología, se desarrolló recientemente un nuevo proceso auto-tándem empleando bromuros de *o*-bromoarilalquenilo (**V**) como productos de partida que han dado lugar a derivados de 1*H*-indenos (**VI**) de acuerdo con una secuencia en cascada de acoplamiento cruzado con *N*-tosilhidrazonas seguida de una reacción de Heck intramolecular. Así, se ha llevado a cabo

<sup>11</sup> M. Paraja, M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Chem. Commun.*; **2015**, 51, 16241-16243

la síntesis de indenos sustituidos (**VI**) que poseen un carbono estereogénico cuaternario.

(Esquema I.7).<sup>12</sup>



**Esquema I.7.** Diseño del proceso auto-tándem para la síntesis de 1*H*-indenos 1,1-disustituídos.

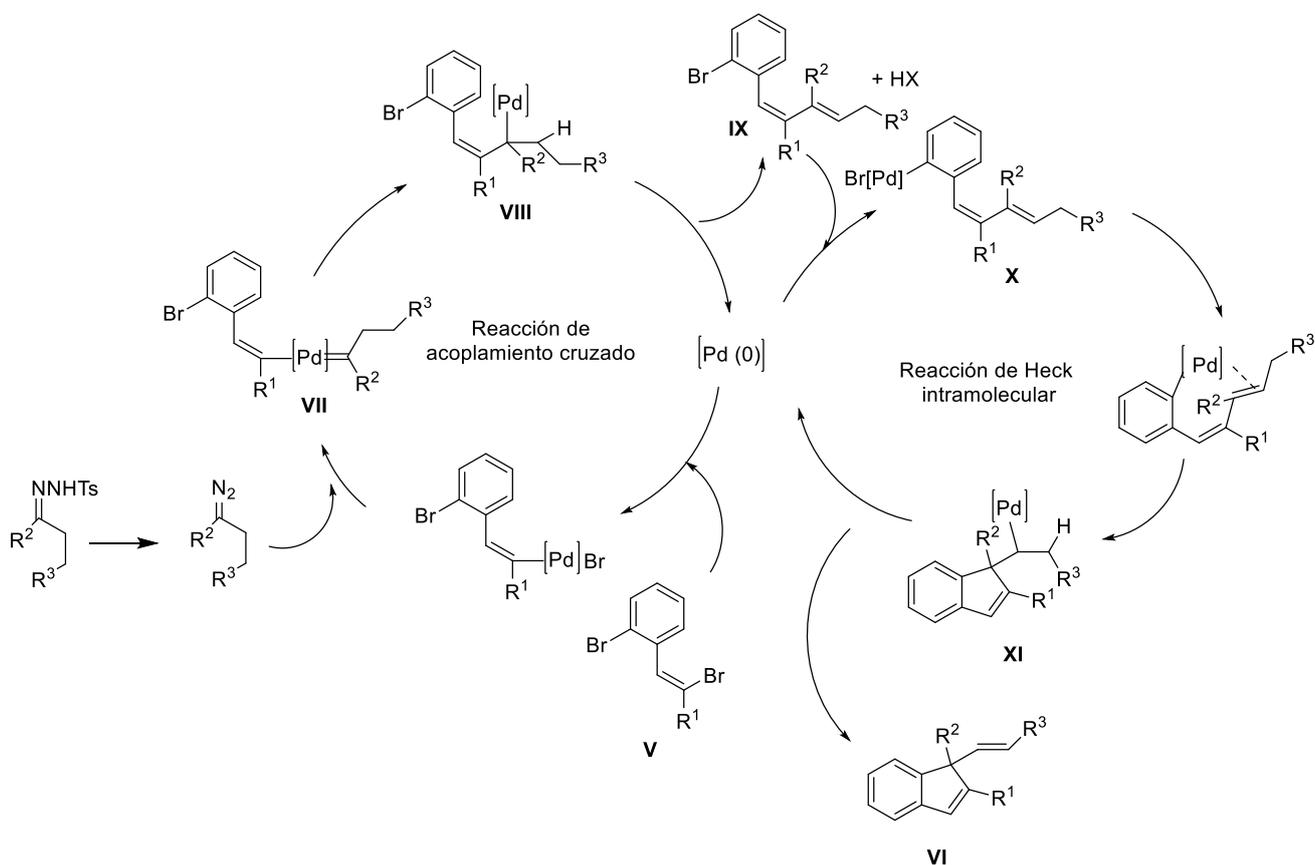
En primer lugar, el bromuro de alquenilo **V** se obtiene por reacción de Suzuki a partir del correspondiente derivado tribromado **IV**.<sup>13</sup> A continuación, la reacción de acoplamiento con la *N*-tosilhidrazona podría ocurrir tanto con el bromuro de alquenilo como con el bromuro de arilo ya que ambos intermedios darían lugar al mismo producto final. Sin embargo, es de esperar que la adición oxidante del catalizador de Pd (0) sea más rápida para los bromuros de alquenilo que para los bromuros de arilo.<sup>14</sup> Por esto, el mecanismo propuesto incluye un primer ciclo catalítico que implica: 1) la adición oxidativa y formación del complejo de Pd-carbeno **VII**, 2) una inserción migratoria resultando en la formación del intermedio **VIII** y 3) la  $\beta$ -eliminación de hidruro que libera ambos dieno **IX** y catalizador de Pd (0). Posterior a esto, el dieno **IX** entra en un segundo ciclo catalítico

<sup>12</sup> R. Barroso, M. Paraja, M. P. Cabal, C. Valdés, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4086-4089

<sup>13</sup> W. Shen, *Synlett.*, **2000**, 737

<sup>14</sup> J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2276

a través de una adición oxidativa del bromuro de arilo para generar **X**. Por último, una carbopaladición *5-exo-trig* conduce al intermedio **XI** que seguido de una segunda  $\beta$ -eliminación de hidruro da lugar al indeno **VI**. (**Esquema I.8**).<sup>12</sup>



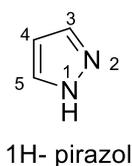
**Esquema I.8.** Mecanismo propuesto para la reacción auto-tándem catalizada por paladio.

La ampliación de esta metodología junto con la preparación de diferentes compuestos dibromados de partida, ha permitido introducir una gran variedad de sustituyentes en la síntesis de derivados de indenos.

## 1.2 PIRAZOLES

### 1.2.1 ASPECTOS GENERALES

El pirazol es un compuesto orgánico heterocíclico que consiste en un anillo aromático simple de tres átomos de carbono y dos de nitrógeno en posiciones adyacentes. (**Figura I.9**).



**Figura I.9.** Estructura general del pirazol.

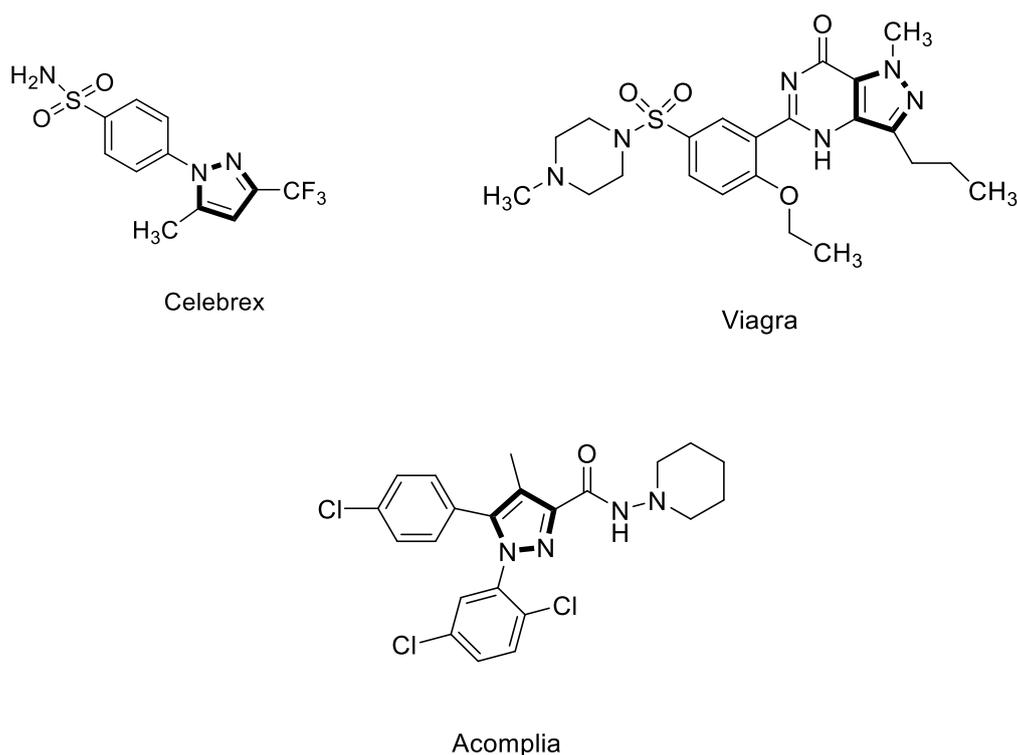
Un elevado número de derivados de pirazol han mostrado poseer propiedades medicinales como antivirales<sup>15</sup>, antiinflamatorios<sup>16</sup>, antibacterianos<sup>17</sup>, y anticancerígenos.<sup>18</sup> El esqueleto del pirazol constituye la base estructural de importantes fármacos tales como Viagra, Celebrex y Acomplia. (**Figura I.10**).

<sup>15</sup> J. S. Farsen, M. A. Zahran, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *Monatsh. Chem.*, **1999**, *130*, 1167-1174

<sup>16</sup> A. K. Tewari; A. Mishra. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 715-718

<sup>17</sup> E. V. Pimenova; E. V. Voronina, *Pharm. Chem. J.*, **2001**, *35*, 602-604

<sup>18</sup> H. J. Park; K. Lee; S. J. Park; B. Ahn, J-C. Lee, H.Y. Cho, K-I. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3307-3312



**Figura I.10.** Ejemplos de fármacos que contienen el fragmento del pirazol.

### 1.2.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRAZOLES

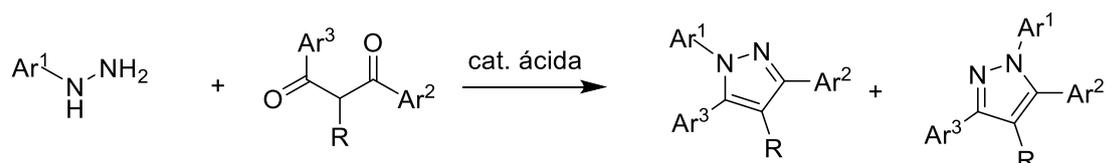
Los derivados de pirazol han sido empleados frecuentemente como ligandos en muchas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.<sup>19</sup> Por ello, se han dedicado continuos esfuerzos en el desarrollo de métodos generales y eficaces para la síntesis de esta clase de compuestos.

En ese contexto, se ha estudiado de forma extensiva la síntesis de pirazoles multifuncionalizados. Las estrategias más establecidas para la síntesis de esta clase de compuestos pueden agruparse principalmente en dos tipos de reacciones: 1) La reacción de doble condensación entre los compuestos 1,3-dicarbonilo con hidracina o derivados de hidracina y 2) la cicloadición 1,3-dipolar de diazoalcanos o nitrilimas con olefinas o

<sup>19</sup> O. Ivashchuk, V. I. Sorokin, *Lett. Org. Chem.*, **2009**, 6, 57-59

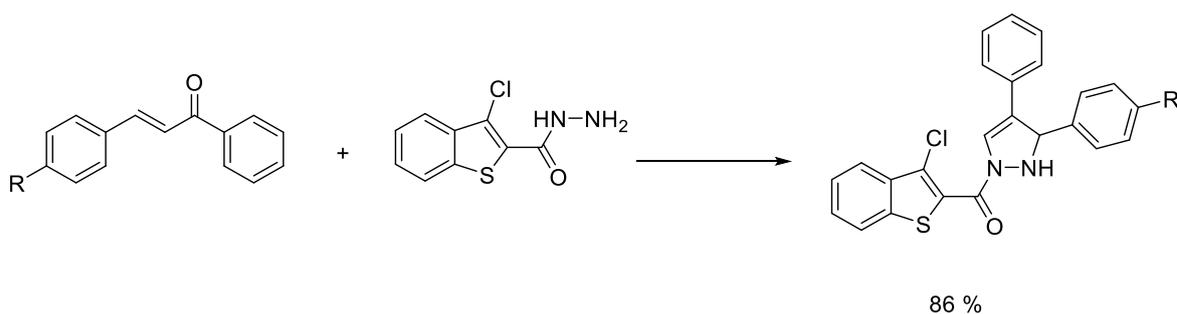
alquinos; La primera síntesis de pirazoles fue llevada a cabo por Knorr *et al.* en el año 1883.

Se sintetizaron triarilpirazoles por condensación de derivados de hidracina con 1,3-dicetonas. (**Esquema I.11**).<sup>20</sup>



**Esquema I.11.** Primer método de síntesis de pirazoles

Cabe destacar que la reacción de Knorr sufre un gran inconveniente: la falta de regioselectividad. Sin embargo, las modificaciones de este método reemplazando las 1,3-dicetonas por cetonas olefínicas o acetilénicas permiten generalmente un mejor control de la regioselectividad. Así, por ejemplo, Kumara *et al.*<sup>21</sup> utilizaron de forma efectiva el potencial sintético de las chalconas para la preparación de diversos pirazoles biológicamente activos. (**Esquema I.12**).

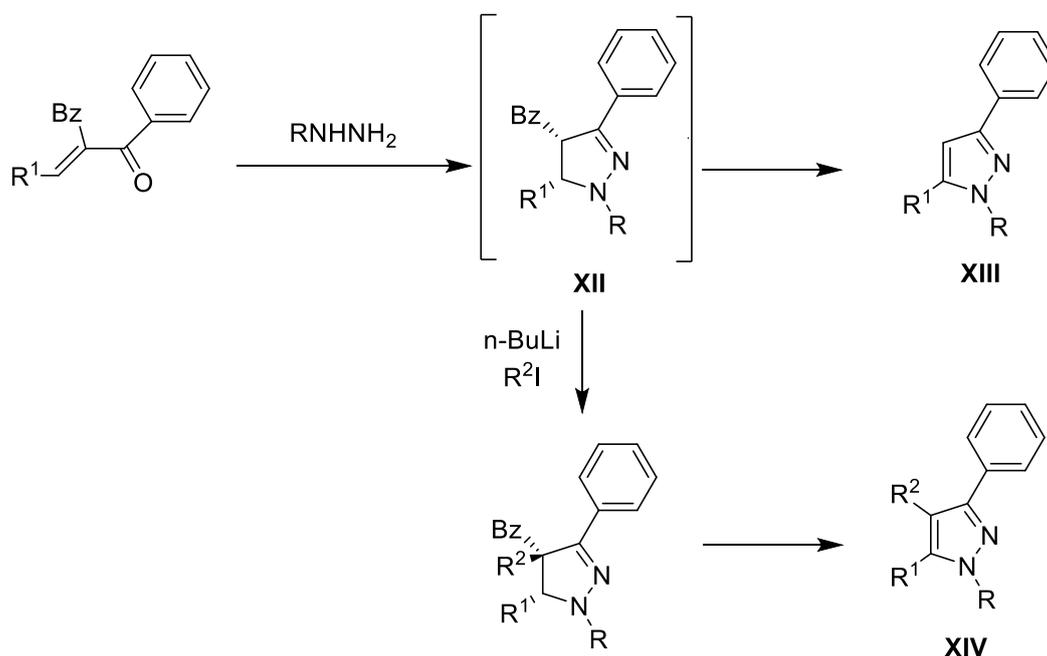


**Esquema I.12.** Síntesis regioselectiva de pirazoles biológicamente activos.

<sup>20</sup> L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2597–2599

<sup>21</sup> T. H. S. Kumara, K.M. Mahadevan, H. N. Harishkumar, B. Padmashali. G. Naganagowda. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2009**, *184*, 1866-1879

Katritzky *et al.* demostraron que la reacción entre cetonas  $\alpha$ -benzotriazolil- $\alpha,\beta$  insaturadas con hidracinas monosustituidas proporcionaban pirazoles polifuncionalizados a través del intermedio **XII**.<sup>22</sup> El resto benzotriazolilo hace que el átomo de hidrógeno en  $\alpha$  sea ácido y, por lo tanto, permite su reemplazo utilizando un reactivo electrofílico. Por lo tanto el intermedio **XII** puede evolucionar hacia pirazoles tri o tetrasustituídos (**XIII** o **XIV**) dependiendo del reactivo electrofílico empleado. (**Esquema I.13**).

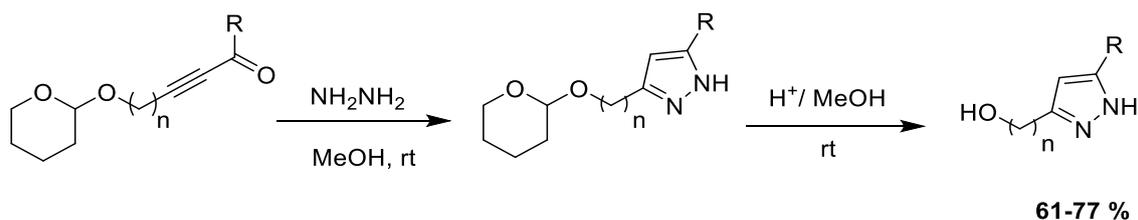


**Esquema I.13.** Síntesis de pirazoles tri y tetrasustituídos.

Los pirazoles funcionalizados también se pueden sintetizar a partir de alquínilcetonas y alquínil iminas en una reacción con hidracinas o moléculas equivalentes. Así, Grotjahn *et al.* llevaron a cabo una síntesis de pirazoles funcionalizados en las posiciones C3 y C5 por reacción entre alquínilcetonas e hidracina. (**Esquema I.14**).<sup>23</sup>

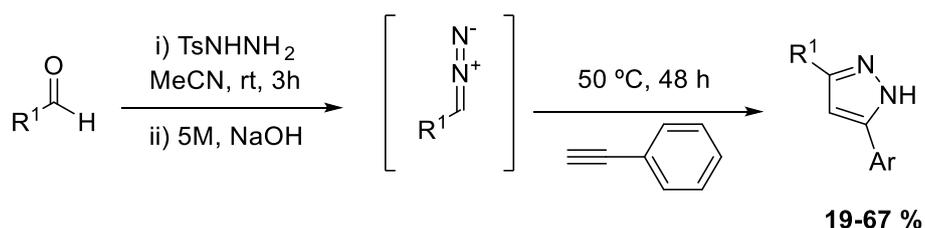
<sup>22</sup> A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov. *J Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6787-6791.

<sup>23</sup> D. B. Grotjahn, S. Van; D. Combs, D. A. Lev. C. Schneider, M. Rideout, C. Meyer, G. Hernandez, L. Mejorado. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9200-9209.



**Esquema I.14.** Síntesis de pirazoles funcionalizados a partir de alquínilcetonas.

Por otra parte, las cicloadiciones 1,3 dipolares de diazocompuestos a enlaces triples constituyen un método importante en la síntesis de pirazoles. Aggarwal *et al.* llevaron a cabo la síntesis de pirazoles a partir de una cicloadición 1,3-dipolar de diazocompuestos generados in situ a partir de *N*-tosilhidrazonas de aldehídos y posterior reacción con alquinos terminales. (**Esquema I.15**).<sup>24</sup>

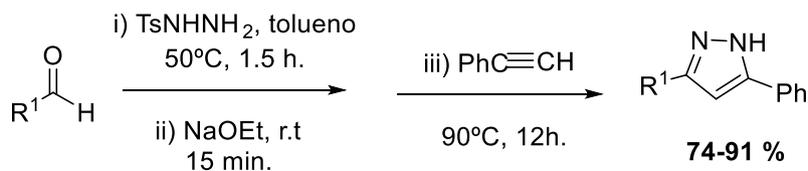


**Esquema I.15.** Síntesis de pirazoles por cicloadición 1,3-dipolar de diazocompuestos.

Chen *et al.* mejoraron esta reacción mediante el empleo de una base más fuerte como el etóxido de sodio en lugar de hidróxido de sodio para facilitar la formación del diazocompuesto intermedio. Además, esta reacción se llevó a cabo en tolueno en vez de acetonitrilo en un procedimiento ‘one-pot’ (**Esquema I.16**).<sup>25</sup>

<sup>24</sup> V.K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5381-5383.

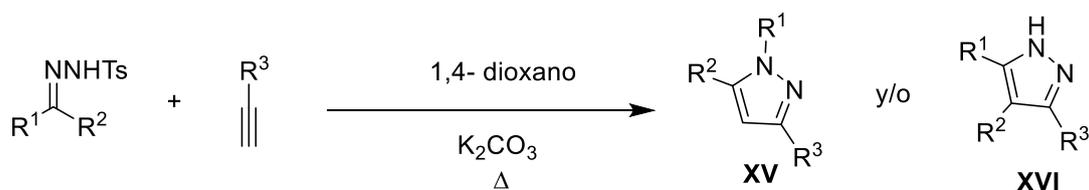
<sup>25</sup> L.L. Wu, Y. C. Ge, T. He, L. Zhang, X. L. Fu, H. Y. Fu, H. Chen, R. X. Li, *Synthesis*, **2012**, *44*, 1577.



**Esquema I.16.** Síntesis one-pot de pirazoles 3,5-disustituídos.

### 1.2.3 ANTECEDENTES EN NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

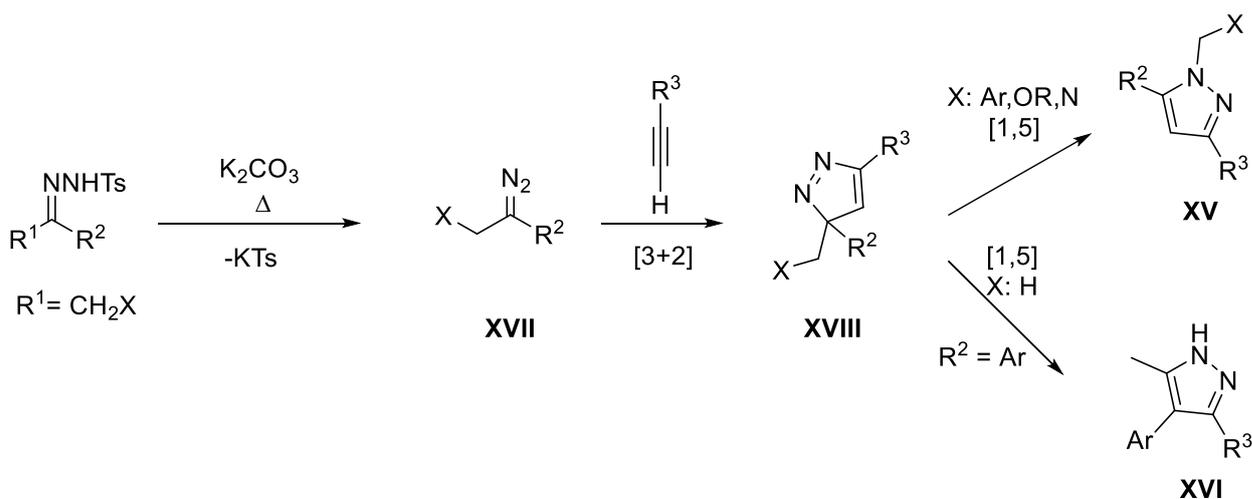
En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha mostrado un gran interés por el desarrollo de nuevas aplicaciones sintéticas de tosilhidrazonas. Así, hemos demostrado que éstas pueden ser empleadas como fuente general de diazocompuestos a partir de compuestos carbonilo con casi ninguna restricción. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo recientemente la síntesis de pirazoles 1,3,5-trisustituídos (**XV**) y 3,4,5-trisustituídos (**XVI**), por reacción de tosilhidrazonas derivadas de cetonas con alquinos terminales en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, a través de una secuencia que incluye una cicloadición 1,3-dipolar seguido de un reagrupamiento sigmatrópico [1,5].<sup>26</sup> (**Esquema I.17**).



**Esquema I.17.** Síntesis de pirazoles trisustituídos mediante una reacción con tosilhidrazonas.

<sup>26</sup> M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 7219-7223

El mecanismo propuesto para este proceso en cascada implica: 1) descomposición de la tosilhidrazona, en medio básico y calor para producir el diazocompuesto **XVII**, 2) cicloadición 1,3-dipolar del diazocompuesto con el alquino terminal para formar el 3*H*-pirazol **XVIII**, 3) transposición sigmatrópica [1,5] que puede conducir tanto al 1*H*-pirazol 1,3,5- trisustituído (**XV**) o el 1*H*-pirazol 3,4,5- trisustituído (**XVI**), dependiendo del carácter electrónico de los grupos encontrados en la hidrazona. (**Esquema I.18**).



**Esquema I.18.** Mecanismo propuesto para la síntesis regioselectiva de pirazoles trisustituídos.

Adicionalmente esta estrategia pudo ser ampliada hacia la síntesis de pirazoles quirales enantioméricamente enriquecidos<sup>27</sup> y compuestos de gran interés tanto en la química medicinal para su empleo como ligandos quirales en metales de transición.

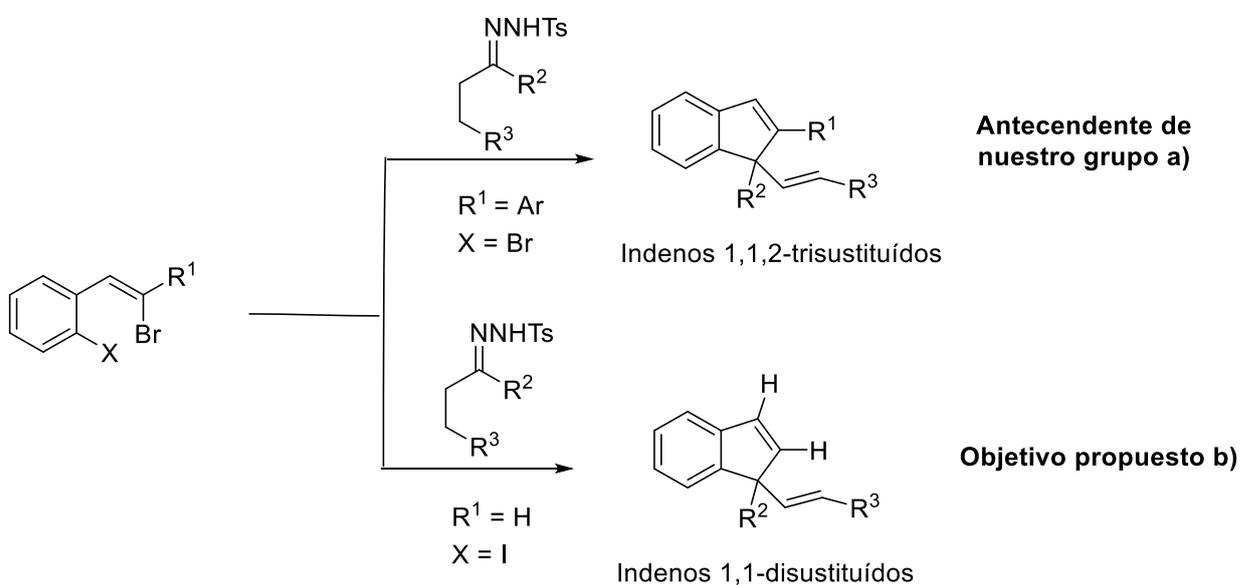
<sup>27</sup> M. C. Pérez-Aguilar, C.Valdés. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 13729-13733

## **2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## 2.1 REACCIONES AUTOTÁNDEM

### 2.1.1 OBJETIVOS Y CONSIDERACIONES GENERALES

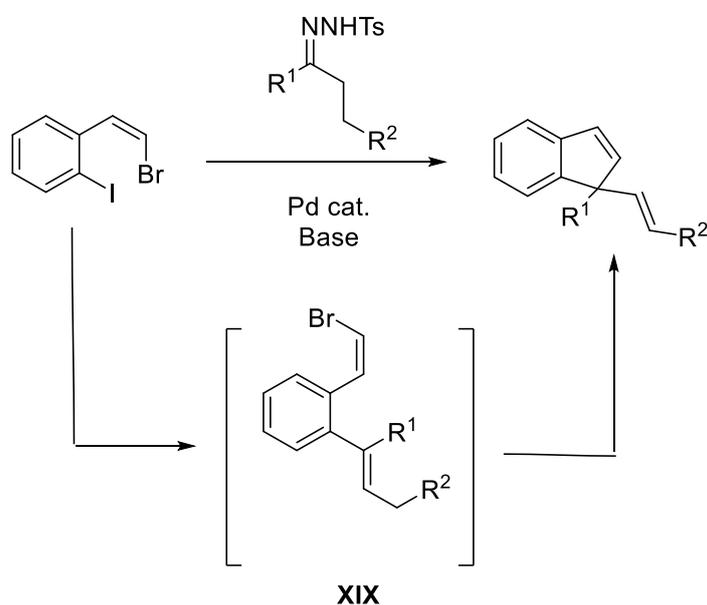
Tal y como se ha comentado en la introducción, nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo proceso auto-tándem empleando como productos de partida bromuros de *o*-bromoarilalquénilos que han dado lugar a derivados de 1*H*-indenos 1,1,2-trisustituídos de acuerdo con una secuencia de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas/ reacción de Heck. (**Esquema 1a**). El requisito indispensable de dicha transformación es que ambos componentes presenten estructuras voluminosas o estéricamente impedidas.



**Esquema 1.** Esquema general de antecedentes y objetivos propuestos por nuestro grupo de investigación.

Siguiendo esta línea de investigación, nos propusimos el reto de desarrollar un nuevo proceso auto-tándem empleando en este caso ioduros de *cis*-bromoarilalquénilos como productos de partida que darían lugar a los 1*H*-indenos 1,1-disustituídos correspondientes (**Esquema 1b**).

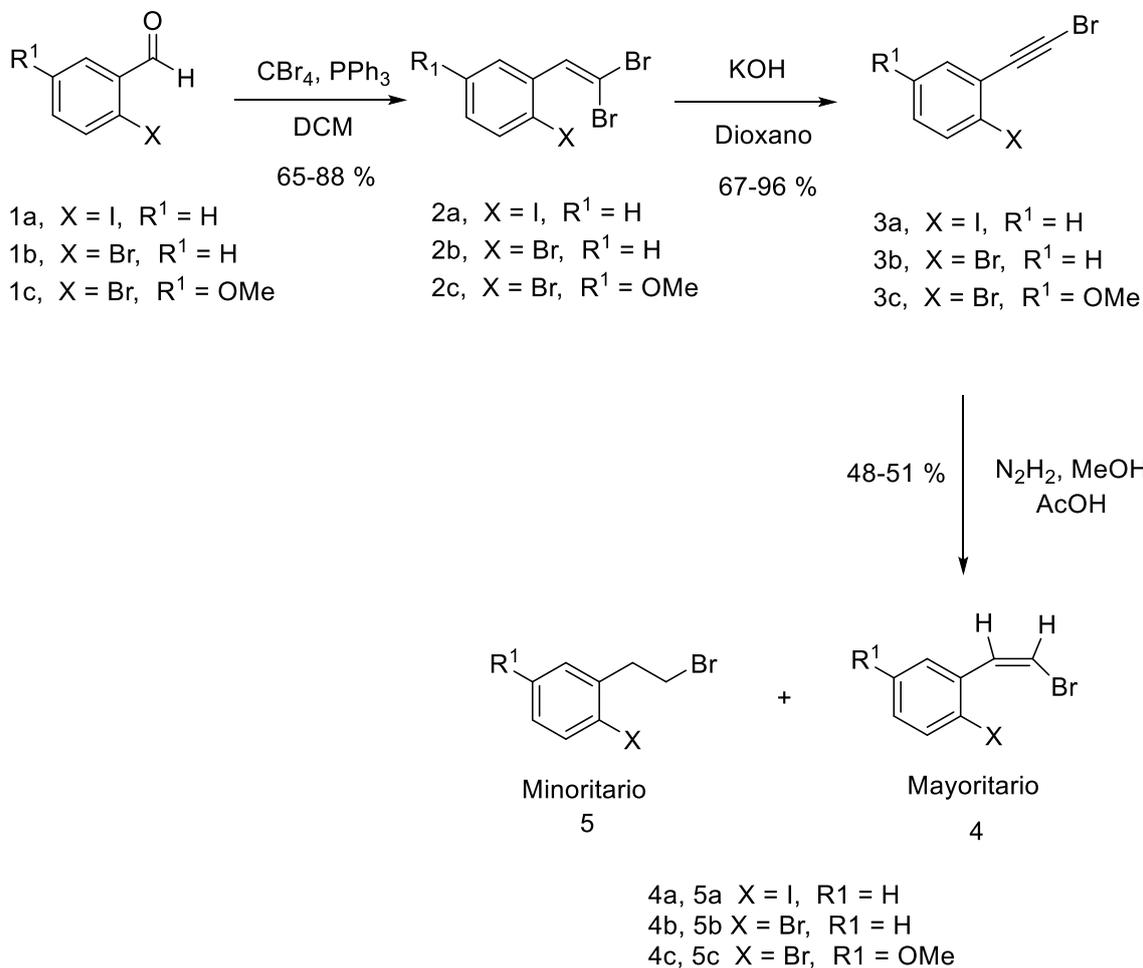
En este nuevo estudio, y debido a la diferencia estructural del producto de partida, proponemos que la primera etapa del primer ciclo catalítico, el acoplamiento con la tosilhidrazona, transcurriría preferentemente a través de la adición oxidante del enlace C-I sobre el catalizador de Pd (0), obteniéndose como intermedio el dieno **XIX** correspondiente. (**Esquema 2**). Seguidamente, se produciría la ciclación de tipo Heck intramolecular, en este caso sobre el bromuro de alqueno disustituído que tras un proceso de  $\beta$ -eliminación daría lugar al *1H*-indeno 1,1-disustituído deseado.



**Esquema 2.** Síntesis de *1H*-indenos 1,1-disustituídos.

En resumen, estudiaremos los efectos producidos por los cambios realizados, Ar-I en lugar de Ar-Br, y el empleo de bromuros de *cis*-alqueno menos impedidos en el transcurso de la reacción.

## 2.1.2 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA



Esquema 3. Ruta sintética de los productos de partida 4a-c.

Para llevar a cabo estos estudios, se procedió en primer lugar a la síntesis de los productos de partida. Se sintetizó el (Z)-2-bromo-*o*-iodoestireno **4a**, así como los derivados bromados **4b** y **4c** con los que también se llevaron a cabo estudios con el propósito de observar algún cambio en la reactividad teniendo en cuenta el grado de sustitución del bromuro de alquenoilo.

En primer lugar, se tomó en cada caso como producto de partida el correspondiente benzaldehído comercial **1a-c**. Sin embargo, debido a su elevado coste, se encontró una

ruta sintética simple y considerablemente menos costosa para el iodobenzaldehído **1a** y éste fue finalmente sintetizado.<sup>28</sup> A continuación, se llevó a cabo la síntesis de las 1,1-dibromoolefinas **2a-c** a través de una reacción de dibromolefinación de Corey-Fuchs.<sup>29</sup> Posteriormente, el derivado dibromado se trató con una disolución KOH 1.0 M en dioxano obteniéndose los correspondientes alquinos **3a-c** después de la purificación del crudo de reacción. Posteriormente, los compuestos **3a-c** se redujeron con diimida (N<sub>2</sub>H<sub>2</sub>) empleando como precursor el azodicarboxilato de potasio (KO<sub>2</sub>CN)<sub>2</sub>, previamente sintetizado.<sup>30</sup> A las disoluciones en metanol se le adicionó ácido acético (AcOH) durante 4 horas. Se obtuvieron los alquenos deseados **4a-c** junto con los alcanos **5a-c**, en proporciones variables (80-90: 20-10). Una disminución en el tiempo de adición del ácido acético (2 horas), resultó en una mayor proporción de los productos deseados **4a-c**. (Esquema 3).

### 2.1.3 OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN.

De acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el proceso auto-tándem descrito anteriormente, se decidió comenzar el estudio de optimización de esta nueva transformación empleando condiciones de reacción similares. Así, en el primer ensayo entre la *N*-tosilhidrazona derivada de la 4-metoxipropiofenona **5** (2 eq.) y el sistema dihalogenado **4a** (1 eq.), empleando tert-butóxido de litio como base (6 eq.), Xphos como ligando (16 mol %) y 1,4-dioxano como disolvente a 110 °C (**entrada 1**) se obtuvo una mezcla compleja en la que no se detectaron señales del producto deseado por estudios de resonancia magnética nuclear. A continuación, se llevaron a cabo diversos

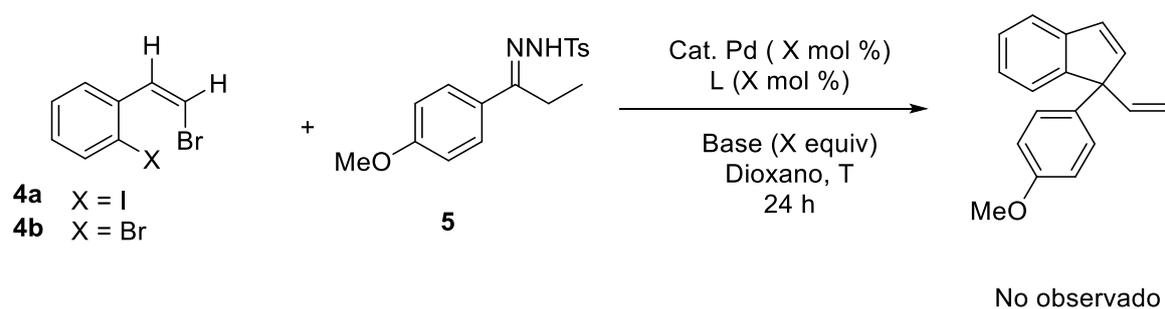
<sup>28</sup> H. Konishi, H. Tanaka, K. Manabe, *Org. Lett.*, **2017**, 1578

<sup>29</sup> L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977

<sup>30</sup> J. A. Berson, M. S. Poonian, W. J. Libbey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 5567-5579

ensayos de optimización en los que se cambió la fuente de paladio (**entradas 2, 3 y 4**), el ligando (**entradas 3 y 4**) y la base utilizada (**entradas 3 y 4**). Sin embargo, en ningún caso se observó el producto esperado bajo las condiciones de reacción ensayadas. (**Tabla 1**). Todos los crudos fueron purificados utilizando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.

**Tabla 1: Optimización de las condiciones de reacción del proceso auto-tándem**



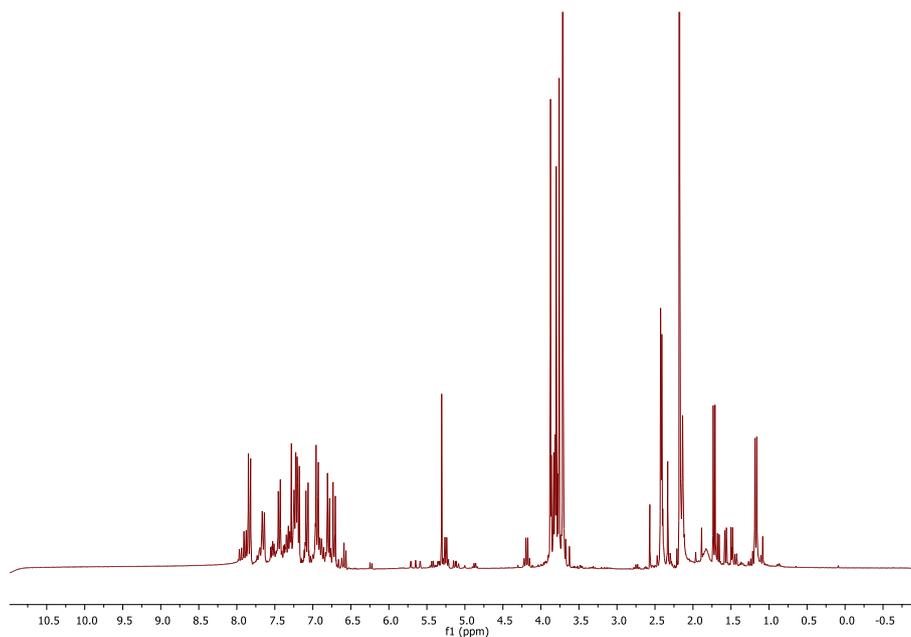
Entr.	Cat. de Pd (mol %)	Ligando (mol %)	Base (equiv)	T (°C)	Rdto (%)
1 <sup>a,c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4	Xphos 16	<sup>t</sup> BuOLi 6	110	-
2 <sup>b</sup>	Pd(Ph <sub>3</sub> P) 4	-	<sup>t</sup> BuOLi 6	110	-
3 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub> 5	dppp 10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3	90	-
4 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> 10	Ph <sub>3</sub> P 30	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 3	90	-

<sup>a</sup> Reacción llevada a cabo con **4a** y **4b**.

<sup>b</sup> Reacción llevada a cabo con **4a**.

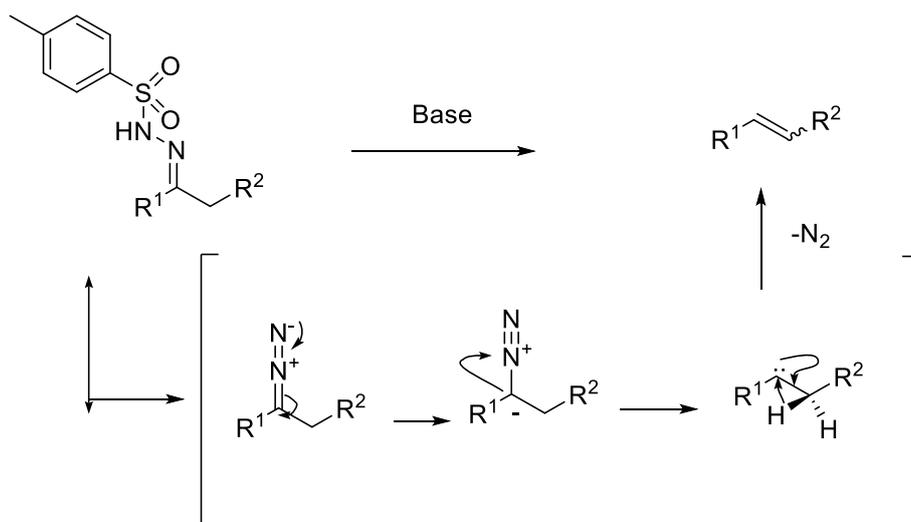
<sup>c</sup> Condiciones óptimas de reacción en las que se adiciona la N-tosilhidrazona a través de una bomba de adición durante un tiempo máximo de 2 h.

En algunos casos, los espectros de RMN de los crudos de reacción presentaban señales en la zona olefínica que podrían corresponder a los hidrógenos del doble enlace esperado en la reacción de Heck intramolecular propuesta (**Figura 1**).



**Figura 1.** Espectro de RMN de un crudo de reacción.

Sin embargo, después de la purificación de dichos crudos por cromatografía de columna, se obtuvo como producto mayoritario el producto del Bamford-Stevens correspondiente a la descomposición de la *N*-tosilhidrazona (**Esquema 5**).

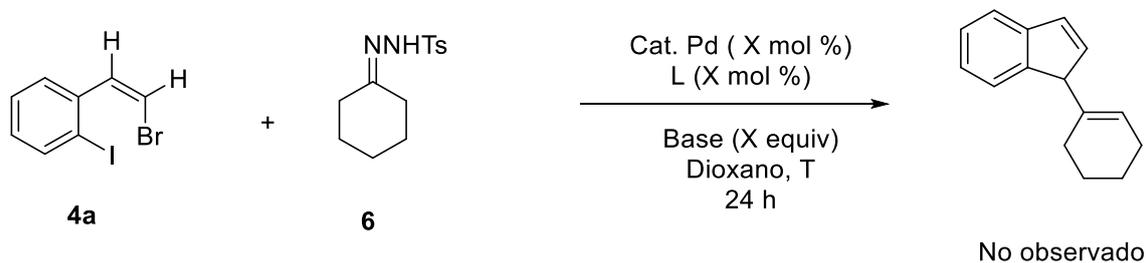


**Esquema 5.** Mecanismo y producto resultante de la reacción de Bamford-Stevens.

Esto nos indicó que la reacción catalítica es un proceso más lento en comparación con la reacción de B-S. Para minimizar este producto, se consideró adicionar lentamente la *N*-tosilhidrazona disuelta en parte del disolvente (**entrada 1**). Desafortunadamente, los resultados no pudieron ser mejorados.

Con la idea de simplificar el aspecto de los crudos de reacción y eliminar de éste el subproducto de descomposición de la hidrazona, decidimos emplear la tosilhidrazona derivada de la ciclohexanona (**Tabla 2**). De esta manera, el subproducto procedente de la descomposición de la hidrazona resultaría en una molécula de ciclohexeno que se evaporaría y, por tanto, facilitaría el estudio de los crudos de reacción resultante, así como sus espectros de RMN. Se llevaron a cabo estudios de optimización de las condiciones de reacción con esta nueva tosilhidrazona variando el catalizador utilizado (**entrada 2 y 3**), la presencia o ausencia de ligando (**entrada 2 y 4**) y los equivalentes de base empleados (**entrada 2, 3 y 4**). Sin embargo, en ninguno de los casos se observó el producto deseado bajo las condiciones de reacción ensayadas.

**Tabla 2: Optimización de las condiciones de reacción empleando la *N*-tosilhidrazona alifática 6**



Entr.	Cat. de Pd (mol %)	Ligando (mol %)	Base (equiv)	T (°C)	Rdto (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4	Xphos 8	<sup>t</sup> BuOLi 4	110	-
2	Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> 4	-	<sup>t</sup> BuOLi 2.5	90	-
3	Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub> 4	-	<sup>t</sup> BuOLi 2.5	110	-
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4	Xphos 8	<sup>t</sup> BuOLi 2.5	110	-
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4	Xphos 8	<sup>t</sup> BuOLi 4	120	-

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, parece evidente que el (*Z*)-2-bromo-*o*-iodoestireno no es un sustrato adecuado para las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd con *N*-tosilhidrazonas. Aunque se trató de reoptimizar el proceso, no se consiguió el producto deseado en las condiciones de reacción ensayadas.

## 2.2 SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE PIRAZOLES

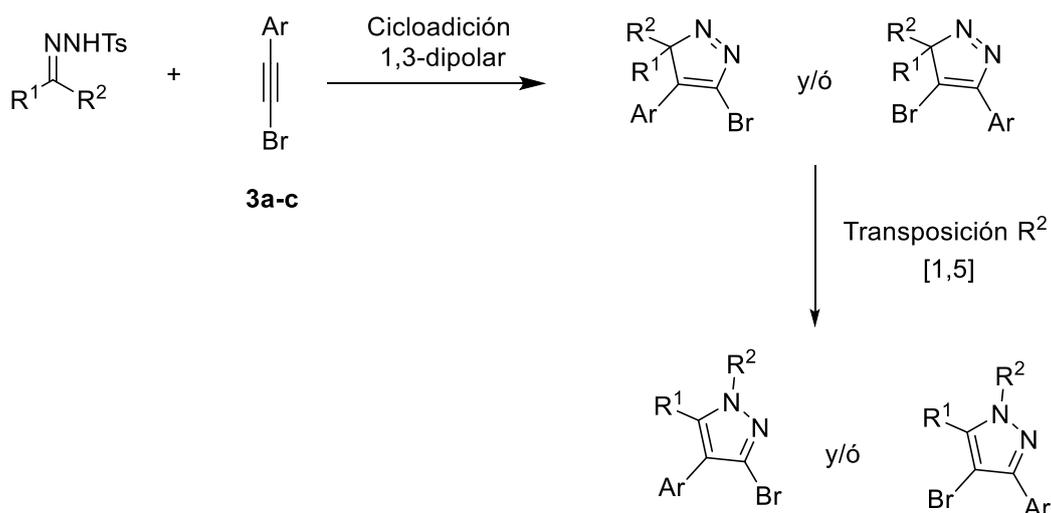
### TETRASUSTITUÍDOS

#### 2.2.1 OBJETIVOS Y CONSIDERACIONES GENERALES

Tal y como se ha comentado en la introducción general, nuestro grupo de investigación propuso recientemente una ruta para la síntesis de pirazoles empleando *N*-tosilhidrazonas y alquinos terminales a través de un proceso de cicloadición 1,3-dipolar regioselectiva. Dichas transformaciones tienen una gran importancia desde el punto de vista sintético debido a que transcurren en ausencia de catalizador metálico y, además, los reactivos de partida son comerciales o fácilmente accesibles.

De acuerdo con estos antecedentes, decidimos estudiar si este proceso fuera posible con bromuros de etinilbenceno **3a-c** sintetizados en el capítulo anterior para la obtención de los correspondientes pirazoles bromo sustituidos. Este proceso tendría como interés: 1) el empleo de alquinos internos en lugar de alquinos terminales y 2) los pirazoles sintetizados estarían altamente funcionalizados por lo que presentarían un gran interés sintético.

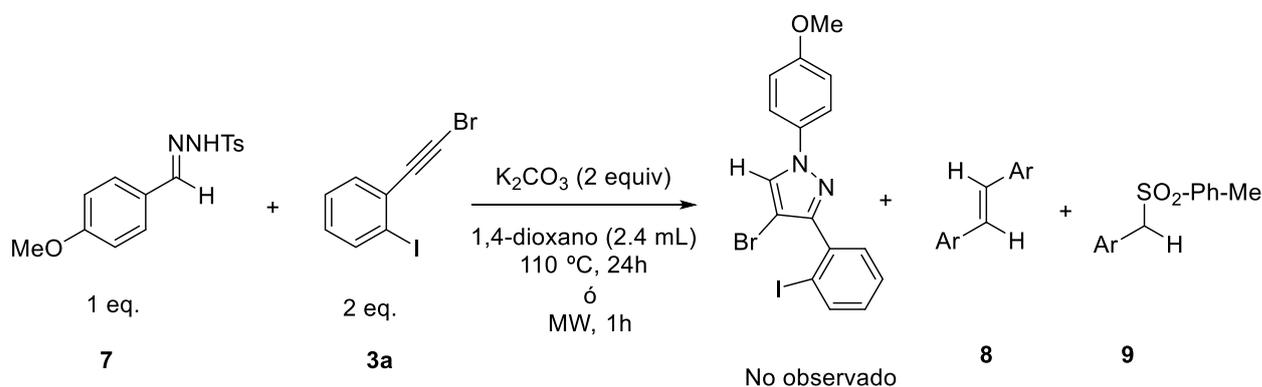
(Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntesis propuesta para la preparación de pirazoles bromo sustituidos.

### 2.2.2 OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

En primer lugar, se escogieron las condiciones de reacción que habían sido empleadas en nuestro grupo de investigación para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre acetilenos terminales y *N*-tosilhidrazonas.<sup>31</sup> Por tanto, se llevaron a cabo ensayos entre la *N*-tosilhidrazona **7** derivada del *p*-metoxibenzaldehído y el bromoacetileno **3a**, empleando 1,4-dioxano como disolvente y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base. (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Optimización de la cicloadición 1,3-dipolar partiendo de la *N*-tosilhidrazona **7**

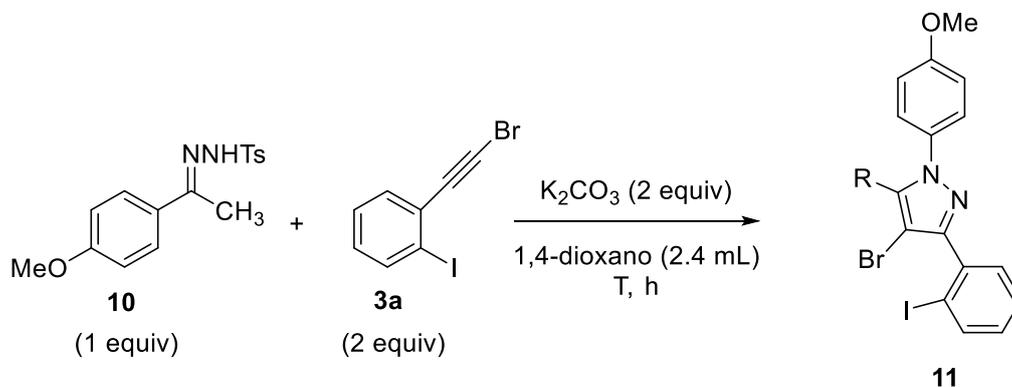
Desafortunadamente, los ensayos realizados no fueron satisfactorios, así cuando la reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 24 h no se obtuvo el producto deseado. Se intentó el calentamiento a microondas (MW) durante 1h, pero de nuevo no se obtuvo el pirazol esperado. Los únicos productos que pudieron ser aislados del crudo de reacción corresponden al producto de dimerización del diazo compuesto **8**, y el correspondiente de la inserción del grupo tosilo al carbeno **9**.

En este punto, decidimos continuar este estudio empleando tosilhidrazonas derivadas de cetonas. Los primeros ensayos se llevaron a cabo entre la *N*-tosilhidrazona **10** derivada

<sup>31</sup> M.C.Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 7219-7223

de la *p*-metoxiacetofenona (1eq.) y el bromoacetileno **3a** (2 eq.) en presencia de  $K_2CO_3$  como base y 1,4-dioxano como disolvente. (**Tabla 3**).

**Tabla 3: Optimización de las condiciones de reacción en la síntesis de pirazoles.**



Entr.	T (°C)	t (h)	Rdto (%)
1	90	24	36
2	150 MW	1	-
3	90	6	30
4	110	24	41

El primer ensayo realizado fue muy esperanzador ya que cuando se llevó a cabo la primera reacción a 90 °C se obtuvo el pirazol **11** como único producto de reacción con un rendimiento del 36 % después de su purificación por cromatografía de columna (**entrada 1**).

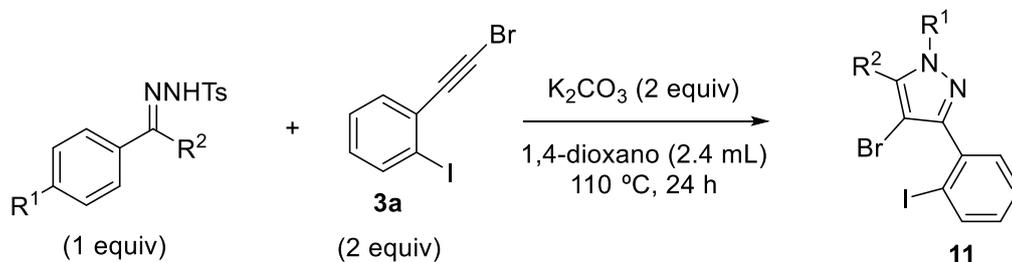
Decidimos investigar qué ocurriría en el caso de que se llevase a cabo un calentamiento en microondas, algo muy útil porque con ello reduciríamos considerablemente el tiempo de reacción, hasta ahora de 24h. Sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios y no se obtuvo producto deseado (**entrada 2**). Cuando se redujo el tiempo de reacción a 6h

(**entrada 3**), se obtuvo el producto deseado junto con una cantidad significativa de producto de partida en el crudo de reacción lo que nos indica que no se puede obtener la conversión completa de éste en un período de tiempo de reacción menor (**entrada 4**). Por último, se llevó a cabo la reacción a una temperatura más elevada, de 110 °C, durante 24h obteniéndose un mayor rendimiento del producto final (**entrada 5**).

### 2.2.3 GENERALIZACIÓN DEL PROCESO DE SÍNTESIS

#### REGIOSELECTIVO DE PIRAZOLES TETRASUSTITUIDOS.

A continuación, se pasó a evaluar la generalidad del proceso empleando diferentes tosilhidrazonas derivadas de cetonas (**10**, **12**, **13** y **5**). De este modo, se pudo observar que la transformación tiene lugar tanto si la hidrazona posee grupos electrón donores (**11a**, **11b** y **11d**) o electrón aceptores (**11c**). La reacción también es posible cuando se emplean *N*-tosilhidrazonas derivadas de la propiofenona (**11d**). En todos los casos se obtiene de forma mayoritaria o regioselectiva el pirazol correspondiente con rendimientos moderados. (Esquema 10).

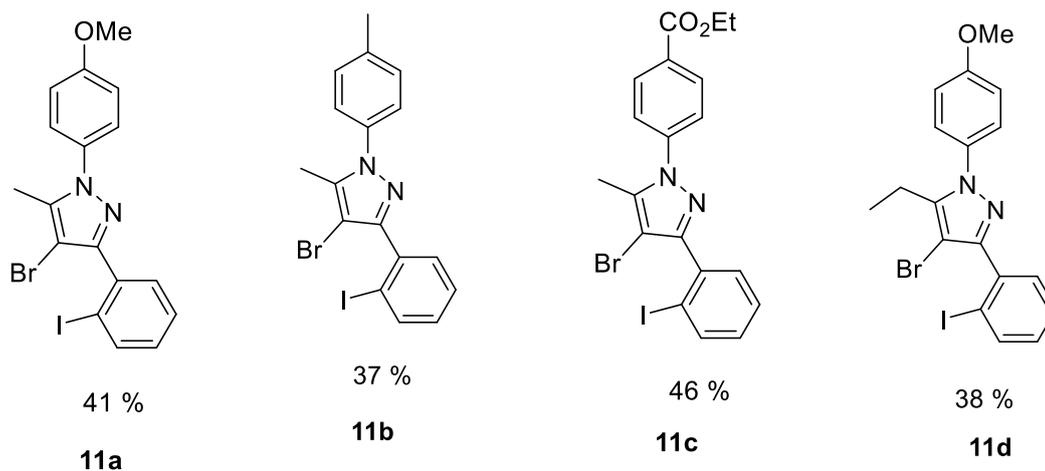


**10** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Me

**12** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me

**13** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = Me

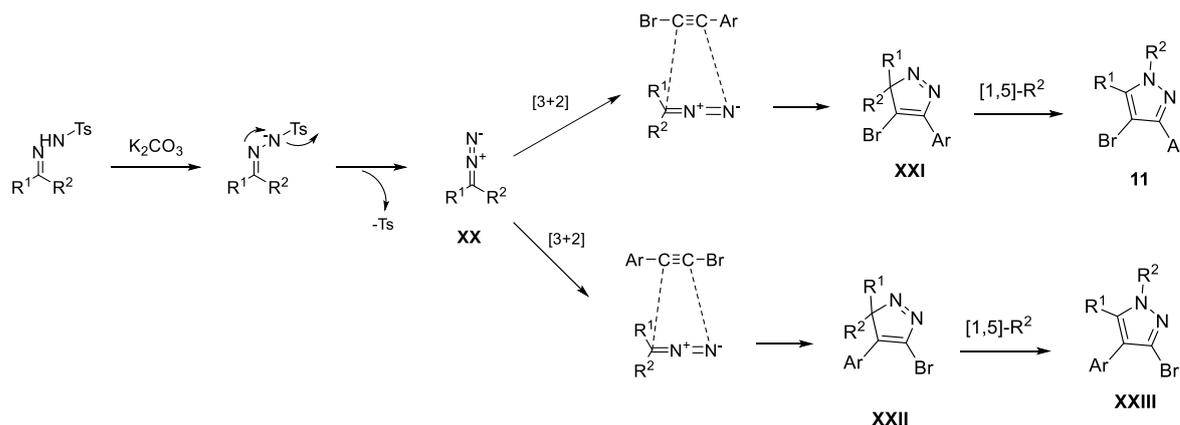
**5** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = Et



**Esquema 10.** Generalización de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar empleando bromoetilbencenos

## 2.2.4 CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS PARA LA SÍNTESIS DE PIRAZOLES

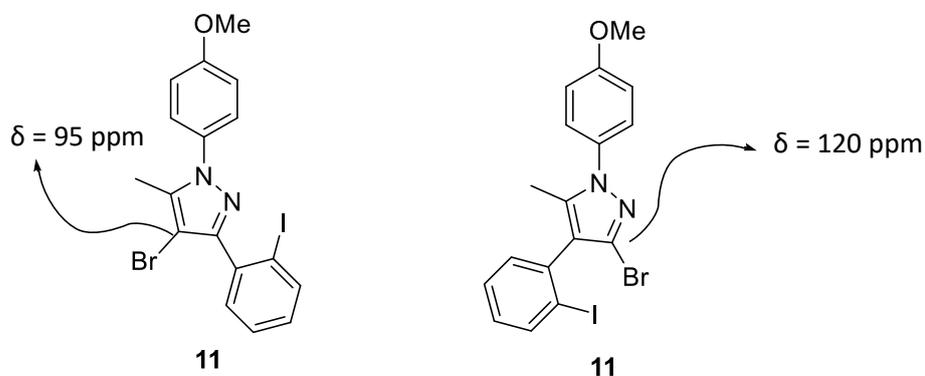
De acuerdo con los resultados previos obtenidos por nuestro equipo de investigación, proponemos el siguiente mecanismo para la obtención regioselectiva de los correspondientes pirazoles 1,3,4,5-tetrasustituídos. (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Mecanismo para la reacción de formación de pirazoles tetrasustituídos.

En primer lugar, se produce la desprotonación de la *N*-tosilhidrazona por el carbonato potásico de manera que se genera el diazocompuesto (**XX**) que actúa como dipolo-1,3. En este punto, esta especie puede evolucionar dando lugar a una reacción de cicloadición [3+2] intermolecular con el triple enlace del bromoacetileno el cual podría dar lugar a los dos regioisómeros **XXI** y **XXII**. A continuación, la transposición [1,5]-sigmatrópica del resto  $Ar$  procedente de la hidrazona hacia el nitrógeno  $N1$  conduciría a los pirazoles tetrasustituídos **11** y/o **XXIII**. En nuestros estudios, la regioselectividad observada en el producto final se corresponde con la adición conjugada del nitrógeno más nucleofílico del diazocompuesto al carbono acetilénico unido al grupo  $Ar$ . Así pues, los pirazoles tetrasustituídos **11** se obtienen como únicos productos en estas reacciones de cicloadición. En ninguno de los casos ensayados se observó la presencia del otro regioisómero **XXIII**. La confirmación estructural del compuesto **11** se ha realizado atendiendo al

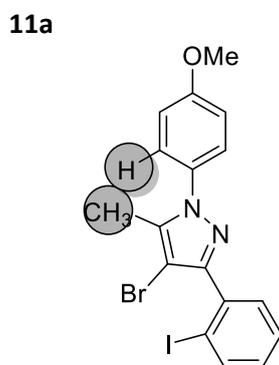
desplazamiento químico teórico en resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  para el C-Br de los posibles regioisómeros. (**Figura 2**).

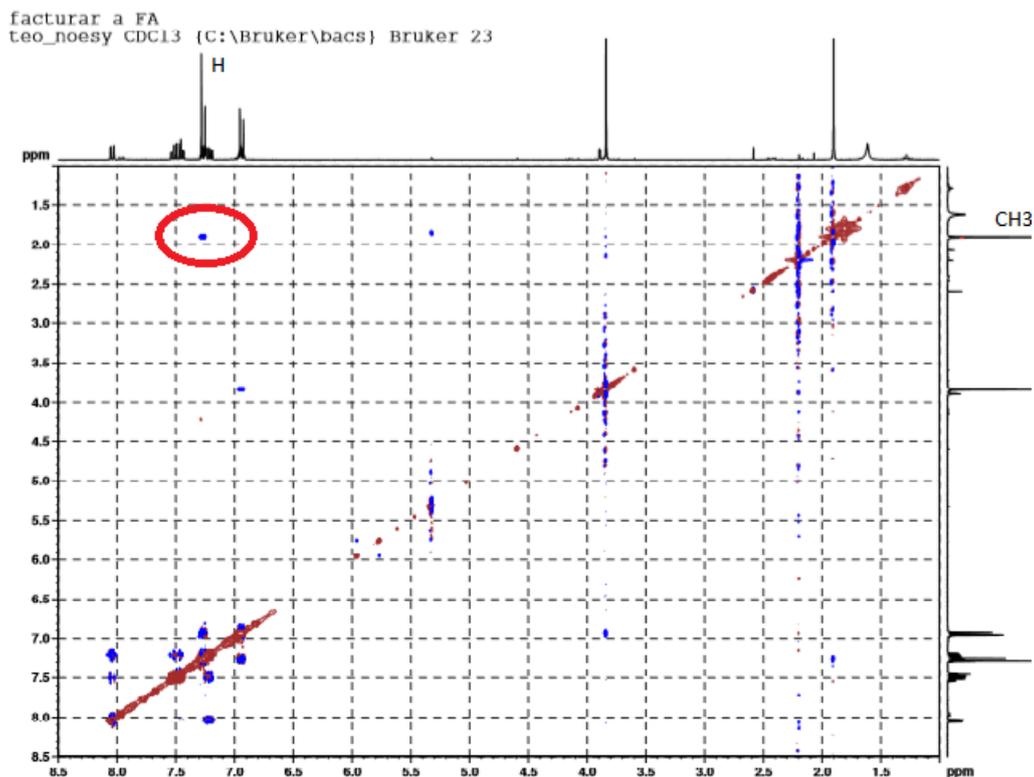


**Figura 2.** Estimación del desplazamiento químico del C-Br (ChemDraw).

Es necesario indicar que sería interesante realizar estudios teóricos basados en la Teoría Molecular de Orbital Frontera para justificar la regioselectividad observada.

Por otra parte, se comprobó con los estudios NOESY sobre el compuesto **11a** que el grupo Ar está posicionado sobre el N1 en lugar del N2. En este experimento se observan puntos de cruce entre los hidrógenos del grupo Me y los hidrógenos pertenecientes al anillo aromático. (**Figura 3**).





**Figura 3.** Experimento NOESY realizado al producto de cicloadición **11a**.

Se ha demostrado que es posible la síntesis de pirazoles tetrasustituídos en un solo paso de reacción y de forma altamente regioselectiva. Además, debido a que estos compuestos sintetizados presentan alta funcionalidad (enlaces C-X), los hace hábiles y muy interesantes para posteriores reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

### **3. PARTE EXPERIMENTAL**

### 3.1 ASPECTOS GENERALES

#### 3.1.1 CONDICIONES DE TRABAJO, DISOLVENTES Y REACTIVOS

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en matraces y viales secados previamente a su uso.

Los disolventes fueron adquiridos comercialmente con un buen grado de pureza y se utilizaron sin posterior purificación, a excepción de aquellos que fueron usados en las reacciones bajo atmósfera inerte que fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados bajo atmósfera inerte de nitrógeno de forma continuada.

Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado de pureza asequible y algunos de ellos fueron destilado previamente a su uso. Las correspondientes N-tosilhidrazonas empleadas en esta memoria (compuestos **5**, **6**, **7**, **10**, **12** y **13**), fueron sintetizadas según el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>32</sup>

#### 3.1.2 CROMATOGRAFÍA

Las purificaciones por cromatografía de columna fueron realizadas sobre un soporte de gel de sílice 60 (230-400 mesh). La cromatografía de capa fina fue realizada usando placas de gel de sílice 60 con indicador F<sub>254</sub> sobre soporte de aluminio, siendo reveladas por exposición a la luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) o disolución reveladora de permanganato potásico y/o cerio (IV).

---

<sup>32</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, Jean-Luc Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10926-10940

### 3.1.3 TÉCNICAS INSTRUMENTALES

Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron en aparatos Bruker AV-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente.

Las multiplicidades de acoplamiento (J) se expresan en hertzios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN son las siguientes: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, dd = doble doblete, ddd = doble doblete de dobletes, dt = doble triplete y m = multiplete o señal sin resolver.

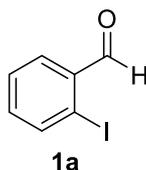
Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron en los equipos de Bruker AV-300 (300 MHz). Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano como patrón de referencia interno en el disolvente deuterado correspondiente.

## 3.2 PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

### 3.2.1 PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE 2- IODOBENZALDEHÍDO **1a**<sup>33</sup>

Se siguió el procedimiento encontrado en la bibliografía con las siguientes modificaciones: Una disolución de alcohol 2-iodobencílico (3 g, 12.8 mmol), MnO<sub>2</sub> (34.5 g, 396 mmol, 30.9 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36 mL) se dejó refluir durante 24 h. Cuando la disolución llegó a temperatura ambiente se filtró por celita eliminando posteriormente los disolventes a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco (60 %) lo suficientemente puro para poder ser empleado en reacciones posteriores.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los encontrados en la bibliografía.



---

<sup>33</sup> H. Konishi, H. Tanaka, K. Manabe, *Org. Lett.*, **2017**, 1578

### 3.2.2 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS ALQUENIL DIBROMADOS **2a-c**<sup>34</sup>

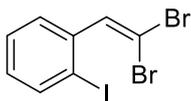
En un Schlenk bajo atmósfera inerte se introduce los derivados de benzaldehído **1a-c** y el CBr<sub>4</sub> en DCM (25 mL). La mezcla se agita a 0 °C y se va adicionando una disolución de PPh<sub>3</sub> en DCM gota a gota durante 30 min. Una vez añadida la disolución, se retira el baño de agua y la reacción se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo de la reacción se añade sobre hexano frío y el precipitado resultante se filtra a través de celita. Se eliminan los disolventes a presión reducida, obteniéndose un sólido como crudo de reacción. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna (SiO<sub>2</sub>) utilizando hexano como eluyente.

---

<sup>34</sup> L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977

**1-(2,2-dibromovinil)-2-iodobenceno (2a)**<sup>35</sup>

Se partió de 2 g del o-iodobenzaldehído **1a** (8.6 mmol), 4.24 g de CBr<sub>4</sub> (13 mmol), 6.66 g de PPh<sub>3</sub> (25.41 mmol) y 15 mL de DCM. Se obtuvieron 2.32 g (70 %) de un sólido blanco tras purificación por cromatografía flash de columna.

**2a**

**Rendimiento:** 70%

**Aspecto:** Sólido blanco

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>I

**Peso molecular:** 387.84

**R<sub>f</sub>**= 0.73 (Hexano)

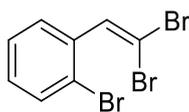
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.07 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 93.3 (C-Br), 98.5 (C-I), 128.0 (CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 139.0 (CH), 139.9 (C), 140.8 (CH).

<sup>35</sup> X. Ma, S. B. Herzon; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8673–8695

**2-bromo-1-(2,2-dibromovinil) benceno (2b)**<sup>36</sup>

Se partió de 2 g del o-bromobenzaldehído **1b** (10.80 mmol), 4.36g de CBr<sub>4</sub> (13.3 mmol), 6.66 g de PPh<sub>3</sub> (25.4 mmol) y 40 mL de DCM. Se obtuvieron 3.20 g (88%) de sólido blanco tras purificación por cromatografía flash de columna.

**2b**

**Rendimiento:** 88%

**Aspecto:** Sólido blanco

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>3</sub>

**Peso molecular:** 340.84

**R<sub>f</sub>**= 0.72 (Hexano)

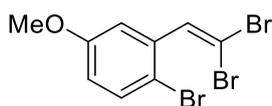
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.07 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 93.0 (C-Br), 123.2 (C-Br), 127.23 (CH), 129.9 (CH), 130.4 (CH), 130.7 (CH), 136.0 (C), 136.7 (CH).

<sup>36</sup> A. A. Heredia, A. B. Peñeñory; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 910–918

**1-bromo-2-(2,2-dibromovinil)-4-metoxibenceno (2c)**<sup>37</sup>

Se partió de 0.93 g del 2-bromo-5-metoxibenzaldehído **1c** (4.32 mmol), 2.03 g de CBr<sub>4</sub> (6.19 mmol), 3.10 g de Ph<sub>3</sub>P (11.83 mmol) y 15mL de DCM. Se obtuvieron 1.59 g (65%) de un sólido blanco tras purificación por cromatografía flash de columna.

**2c**

**Rendimiento:** 65%

**Aspecto:** Sólido blanco

**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>3</sub>O

**Peso molecular:** 370.87

**R<sub>f</sub>**= 0.53 (Hexano)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 3.44 (s, 3H), 6.45 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H),

6.87(d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 55.16 (CH<sub>3</sub>), 92.64 (C-Br), 113.24 (CH), 115.78

(CH), 128.45 (C-Br), 131.86 (C), 133.01 (CH), 136.40 (CH), 185.35 (C).

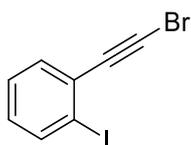
<sup>37</sup> M. L. N. Rao, P. Dasgupta, S. S. Islam; *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*, 335-342

### 3.2.3 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS ACETILÉNICOS 3a-c.<sup>34</sup>

El compuesto dibromado (**2a-c**) se disuelve en dioxano y una disolución de KOH 1.0M. La mezcla se deja agitando durante 24h y a continuación se hidroliza con H<sub>2</sub>O y se extrae con AcOEt (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se eliminan disolventes bajo presión reducida. Se obtiene un aceite como crudo de reacción que puede emplearse en el siguiente paso sin ser necesaria su purificación.

**1-(bromoetnil)-2-iodobenceno 3a<sup>38</sup>**

Partiendo de 1.08 g del compuesto **3a**, (2.80 mmol), 21 mL de dioxano y 21 mL de la disolución de KOH. Se obtuvieron 0.83 g (96 %) de un aceite naranja que fue utilizado en el paso sintético posterior sin ser necesaria su purificación.

**3a**

**Rendimiento:** 96 %

**Aspecto:** Aceite naranja

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrI

**Peso molecular:** 306.93

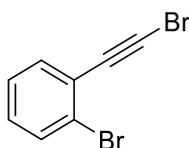
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.04 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 54.5 (C-Br), 82.1 (C), 100.8 (C-I), 127.9 (CH), 129.3 (C), 129.9 (CH), 133.3 (CH), 138.8 (CH)

<sup>38</sup> A. A. Zemtsov, A. D. Volodin, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman; *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2145–2149

**1-bromo-2-(bromoetnil)benzeno 3b<sup>39</sup>**

Partiendo de 2.5 g del compuesto **3b**, (7.40 mmol), 74 mL de dioxano y 74 mL de la disolución de KOH. Se obtuvieron 1.73 g (91%) de un aceite naranja que fue utilizado en el paso sintético posterior sin ser necesaria su purificación.

**3b**

**Rendimiento:** 91%

**Aspecto:** Aceite naranja

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 259.93

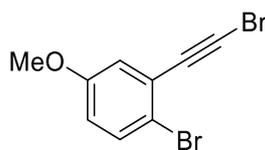
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.21 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.5, 1.8, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 54.9 (C-Br), 78.8 (C) 124.9 (C), 125.7 (C-Br), 127.1 (CH), 129.9 (CH), 132.5 (CH), 133.9 (CH).

<sup>39</sup> Y. Yang, H. Huang, W. Liu, Y. Liang; *Synthetic Communications*, **2015**, 45, 86–93

**1-bromo-2-(bromoetnil)-4-metoxibenceno 3c<sup>40</sup>**

Partiendo de 1.04 g del compuesto **3c** (2.83 mmol), 28 mL de dioxano y 28 mL de la disolución de KOH. Se obtuvieron 1.20 g (67%) de un aceite naranja que fue utilizado en el paso sintético posterior sin ser necesaria su purificación.

**3c**

**Rendimiento:** 67%

**Aspecto:** Aceite naranja

**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O

**Peso molecular:** 289.95

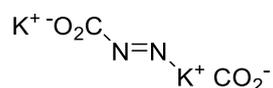
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 3.79 (s, 3H), 6.77 (dd, J = 8.1, Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.9 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 54.68 (C-Br), 55.56 (CH<sub>3</sub>), 78.77 (C), 116.32 (CH), 116.44 (CH), 118.52 (C), 125.31 (C-Br), 133.06 (CH), 158.40 (C).

<sup>40</sup> P. Yao, Y. Zhang, R. P. Hsung, K. Zhao; *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4275-4278

### 3.2.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DEL AZODICARBOXILATO DE POTASIO.<sup>41</sup>

Una disolución de KOH al 40% se enfría en un baño de hielo y se va añadiendo poco a poco la azodicarbonamida correspondiente (2 g, 17.2 mmol). Una vez se ha completado la adición, se deja agitando durante 3 horas. El sólido amarillo obtenido se lava con metanol frío y se filtra. El crudo de reacción puede ser empleado en el siguiente paso de reacción sin necesidad de purificación previa.



**Rendimiento (puro):** 97 %

**Aspecto:** Sólido amarillo

**Fórmula empírica:** K<sub>2</sub>N<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Peso molecular:** 194.24

---

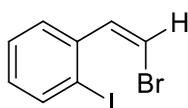
<sup>41</sup> J. A. Berson, M. S. Poonian, W. J. Libbey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 5567-5579

### 3.2.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS CIS-BROMOALQUENOS 4a-c

Se adiciona el azodicarboxilato de potasio  $(\text{KO}_2\text{CN})_2$  sobre una disolución del correspondiente derivado de bromoacetileno (**3a-c**) en metanol a 50°C. Sobre la disolución resultante se añade AcOH gota a gota durante un periodo de 2 horas. Después de la adición se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (24 ml) a esta disolución y se extrae tres veces con éter (20 ml x 3). La capa orgánica se lava con  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), brine (5 ml) y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de filtrar y evaporar los disolventes a presión reducida se obtiene un aceite, como crudo de reacción que se purifica por cromatografía de columna empleando hexano como eluyente.

**(Z)-1-(2-bromovinil)-2-iodobenceno 4a**

Partiendo de 660 mg del compuesto **3a** (2.2 mmol), 36 mL de metanol, 3.7 mL de AcOH (64.6 mmol) y 8.3 g de  $(\text{KO}_2\text{CN})_2$  (43 mmol). Se obtuvieron 340 mg (51%) de un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash DE columna. El producto **4a** se puede obtener en algunos casos impurificado con el alcano correspondiente en proporciones variables (80-90: 20-10).

**4a**

**Rendimiento (puro):** 51%

**Aspecto:** Aceite amarillo

**Fórmula empírica:**  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrI}$

**Peso molecular:** 307.87

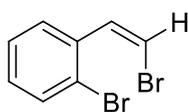
**R<sub>f</sub>**= 0.78 (Hexano)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 99.5 (C-I), 109.5 (C-Br), 127.8 (CH), 129.7 (CH), 130.1 (CH), 136.7 (CH), 138.8 (CH), 139.1 (CH)

**(Z)-1-bromo-2-(2-bromovinil)benzeno 4b**<sup>42</sup>

Partiendo de 400 mg del compuesto **3b** (1.55 mmol), 26 mL de metanol, 2.70 mL de AcOH (47.1 mmol) y 6 g de (KO<sub>2</sub>CN)<sub>2</sub> (31 mmol, 20 equiv.). Se obtuvieron 200 mg (49%) de un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash de columna. El producto **4b** se puede obtener en algunos casos impurificado con el alcano correspondiente en proporciones variables (80-90: 20-10).

**4b**

**Rendimiento:** 49 %

**Aspecto:** Aceite amarillo

**Fórmula empírica:** C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 261.99

**R<sub>f</sub>**= 0.8 (Hexano)

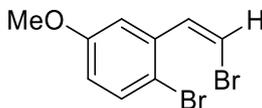
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.5, 1.8, 2H), 7.37 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 109.4 (C-Br), 123.6 (C-Br), 126.9 (CH), 129.6 (CH), 130.5 (CH), 132.3 (CH), 132.8 (C), 135.2 (CH)

<sup>42</sup> J. E. Rixson, T. Chaloner, C. H. Heath, L. F. Tietze, S. G. Stewart; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 544–558

**(Z)-1-bromo-2-(2-bromovinil)-4-metoxibenceno 4c**<sup>34</sup>

Partiendo de 0.70 g del compuesto **3c** (1.65 mmol), 28 mL de metanol, 2.9 mL de AcOH (50.7 mmol) y 6.40 g de (KO<sub>2</sub>CN)<sub>2</sub> (33 mmol). Se obtuvieron 0.21 g (67%) de un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash de columna. El producto **4c** se puede obtener en algunos casos impurificado con el alcano correspondiente en proporciones variables (80-90: 20-10).

**4c**

**Rendimiento (puro):** 67 %

**Aspecto:** Aceite amarillo

**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O

**Peso molecular:** 291.97

**R<sub>f</sub>**= 0.6 (Hexano)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 3.84 (s, 3H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 55.6 (CH<sub>3</sub>), 109.3 (CH), 114.2 (C), 115.6 (CH), 115.9 (C-Br), 132.2 (CH), 133.12 (CH), 136.6 (C), 158.2 (C).

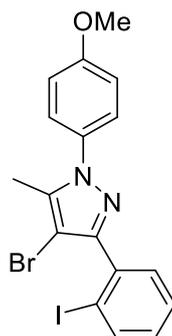
### 3.2.6 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS REGIOSELECTIVA DE PIRAZOLES TETRASUSTITUIDOS

#### 11.

Una disolución de la tosilhidrazona correspondiente (0.6 mmol), 1-(bromoetil)-2-iodo benceno **3a** (1.2 mmol), carbonato de potasio (1.2 mmol), y 1,4-dioxano (2.4 mL) se calienta a 110 °C durante 24 horas. Una vez completada la reacción, el crudo de la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se eliminan los disolventes a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se trata con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con NaHCO<sub>3</sub>, brine, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después del filtrado, los disolventes se eliminaron bajo presión reducida obteniendo un crudo de reacción que se purifica por cromatografía de columna empleando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.

**4-bromo-3-(2-iodofenil)-5-metil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol, 11a**

Partiendo de 368 mg de 1-(bromoetil)-2-iodobenceno **3a** (1.2 mmol) y 190 mg de N-[1-(4-metoxifenil)etilideno]-4-metilbencenosulfonohidrazida **10** (0.6 mmol). Se obtuvieron 115 mg (41%) de un aceite marrón tras purificación por cromatografía flash.

**11a**

**Rendimiento:** 41%

**Aspecto:** Aceite marrón

**Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrIN<sub>2</sub>O

**Peso molecular:** 469.12

**Rf=** 0.4 (Hexano/AcOEt 5:1)

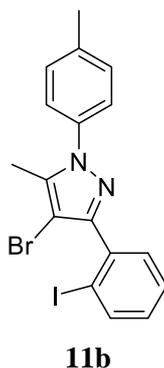
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 19.3 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH<sub>3</sub>), 97.5 (C-Br), 98.9 (C-I), 114.6 (2 x CH), 124.1 (C), 127.9 (2 x CH), 128.2 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 135.3 (C), 139.6 (CH), 141.5 (C), 154.3 (C), 160.4 (C)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>, m/z): (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrIN<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: calculada 468.9407; 470.9388, encontrada 468.9412; 470.9383

**4-bromo-3-(2-iodofenil)-5-metil-1-(p-tolil)-1H-pirazol, 11b**

Partiendo de 368 mg del 1-(bromoetil)-2-iodobenceno **3a** (1.2 mmol) y 181 mg de 1-feniletilideno-4-metilbencenosulfanohidrazida **12** (0.6 mmol). Se obtuvieron 101 mg (37%) de un aceite marrón tras purificación por cromatografía flash de columna.



**Rendimiento:** 37%

**Aspecto:** Aceite marrón

**Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrIN<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 453.12

**Rf**= 0.6 (Hexano/AcOEt 6:1)

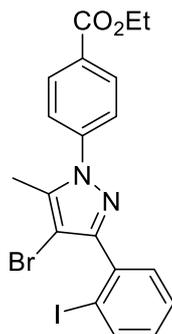
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.17-7.26 (m, 5H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.8, 1.2, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 0.9, 1H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 19.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 97.6 (C-Br), 99.6 (C-I), 126.3 (2 x CH), 128.2 (CH), 129.1 (C), 129.5 (C), 129.7 (2 x CH), 131.1 (CH), 135.1 (C), 138.7 (C), 139.6 (CH), 141.3 (C), 154.6 (C)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>, m/z): (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrIN<sub>2</sub>)<sup>+</sup>: calculada 452.9458; 454.9439, encontrada 452.9463; 454.9444

**Etil 4-(4-bromo-3-(2-iodofenil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato, 11c**

Partiendo de 368 mg de 1-(bromoetnil)-2-iodobenceno **3a** (1.2 mmol) y 216.38 mg de la N-[2-(4-etoxifenil)etilideno]-4-metilbencenosulfanohidrazida **13** (0.6 mmol). Se obtuvieron 140 mg (46%) de un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash de columna.

**11c**

**Rendimiento:** 46%

**Aspecto:** Aceite amarillo

**Fórmula empírica:** C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Peso molecular:** 511.16

**R<sub>f</sub>**= 0.4 (Hexano/AcOEt 5:1)

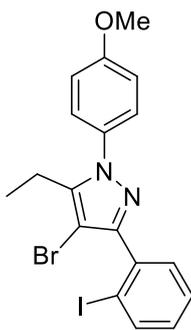
**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6, 2H), 7.44 (td, J = 7.2, 1.9, 1H), 7.52 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.6, 2H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 14.3 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 97.7 (C-Br), 99.6 (C-I), 126.2 (2 x CH), 128.2 (C), 128.3 (CH), 130.2 (2XCH), 130.9 (CH), 131.1 (CH), 134.4 (C), 137.3 (C), 139.7 (CH), 140.7 (C), 155.2 (C), 166.1 (C-O)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>, m/z): (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>: calculada 510.9513; 512.9494, encontrada 510.9519; 512.9501

**4-bromo-5-etil-3-(2-iodofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol, 11d**

Partiendo de 370 mg de 1-(bromoetil)-2-iodobenceno **3a** (1.2 mmol) y 198 mg de N-1-(4-propifenil)etilideno-4-metilbencenosulfanohidrazida **14** (0.6 mmol). Se obtuvieron 115 mg (38%) de un aceite amarillo tras purificación por cromatografía flash de columna.

**11d**

**Rendimiento:** 38%

**Aspecto:** Aceite marrón

**Fórmula empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O

**Peso molecular:** 483.15

**R<sub>f</sub>**= 0.6 (Hexano/AcOEt 6:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.33 (sext, J = 7.2 Hz, 1H), 2.98 (sext, J = 9 Hz), 3.84 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.9, 2H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.0, 2H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 1.0, Hz, 1H)

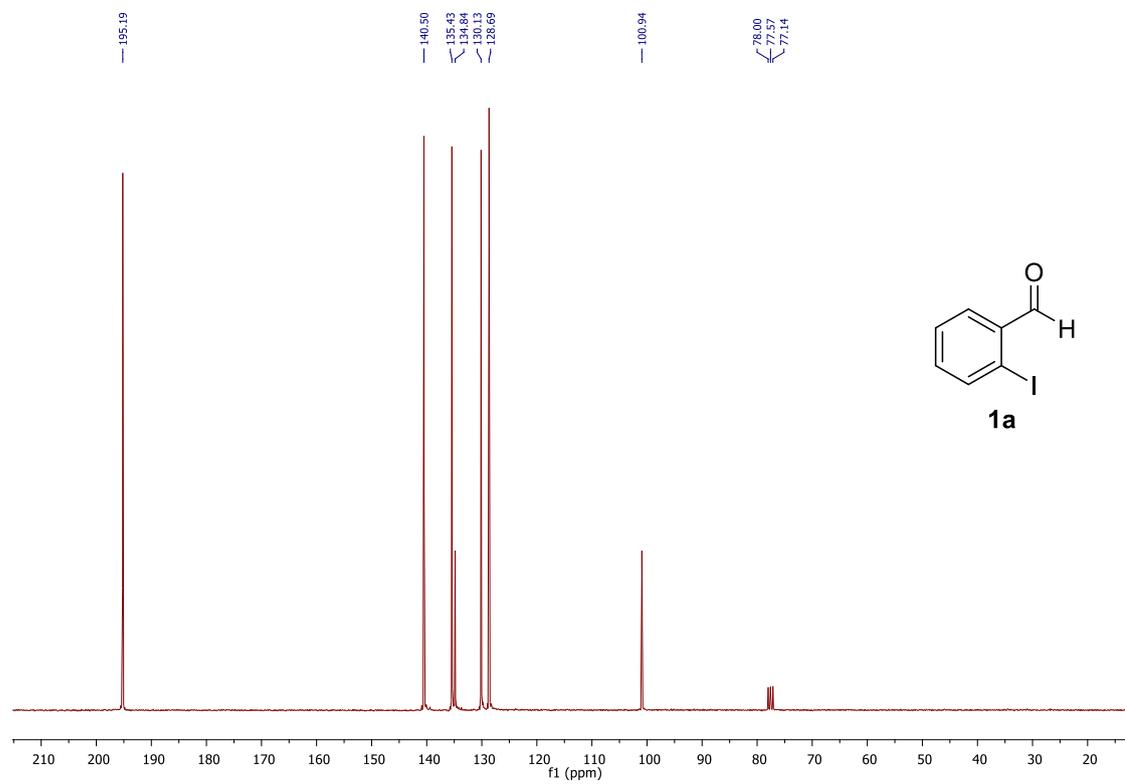
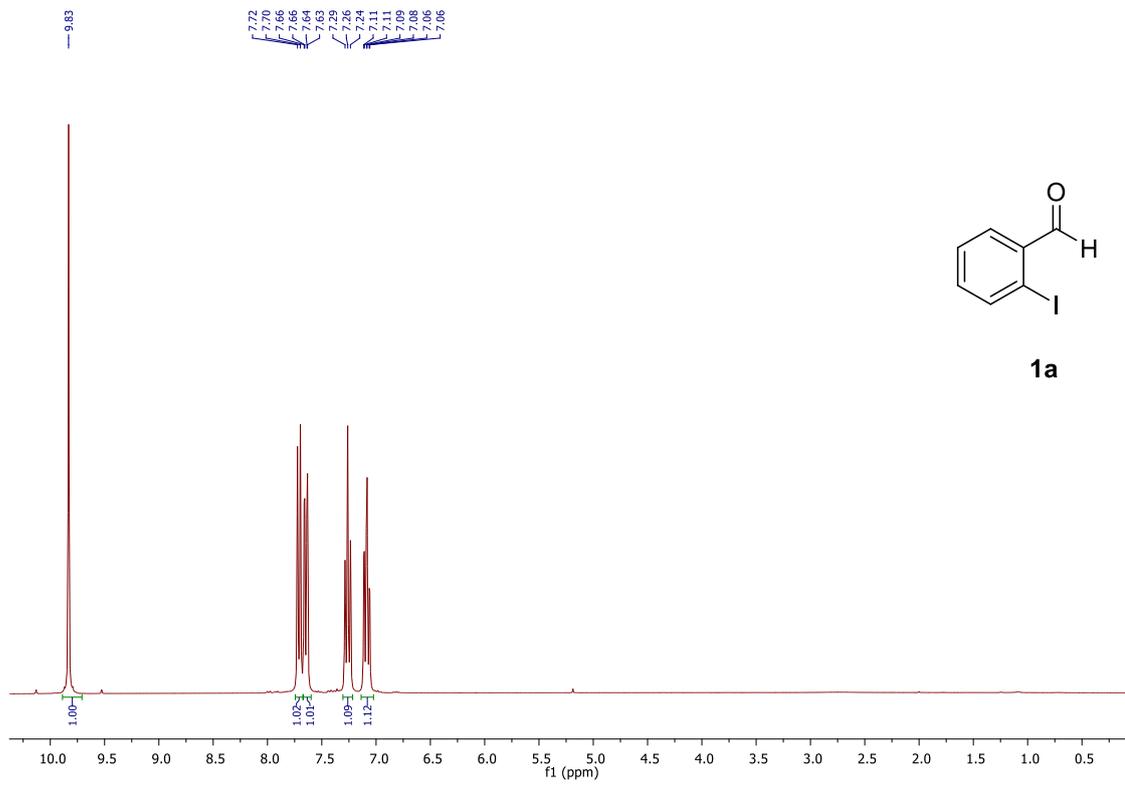
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.8 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 97.3 (C-Br), 102.6 (C-I), 114.3 (2 x CH), 124.8 (C), 127.9 (2 x CH), 128.2 (CH), 131.0 (CH), 131.3 (C), 135.3 (C), 139.4 (C), 139.8 (CH), 155.2 (C), 159.7 (C)

**EMAR** (ESI<sup>+</sup>, m/z): (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrIN<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: calculada 482.9563; 484.9545, encontrada 482.9568; 484.9550

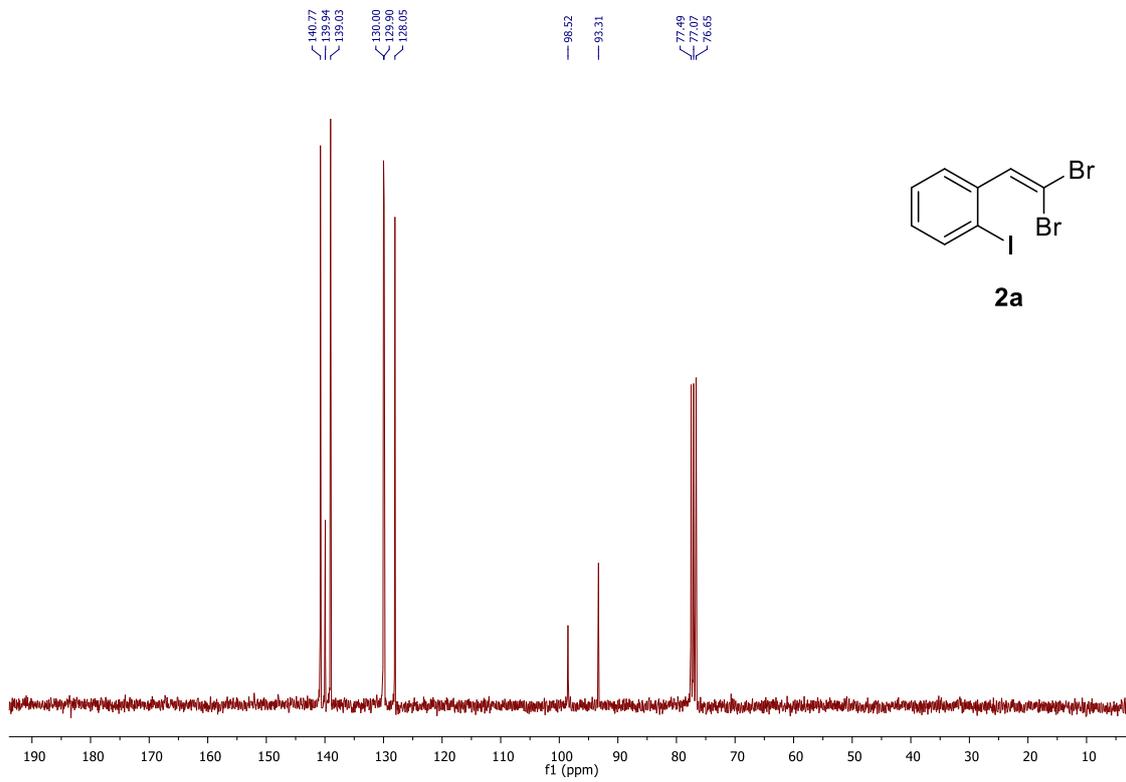
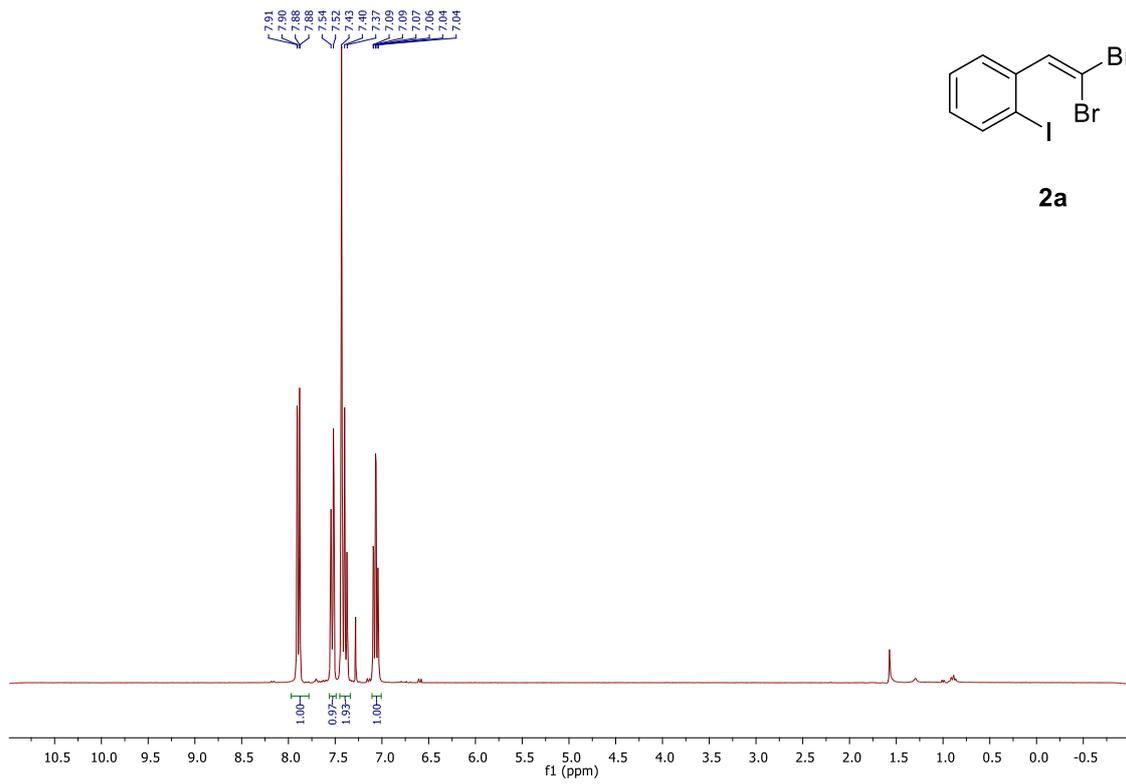
## **4. CONCLUSIONES**

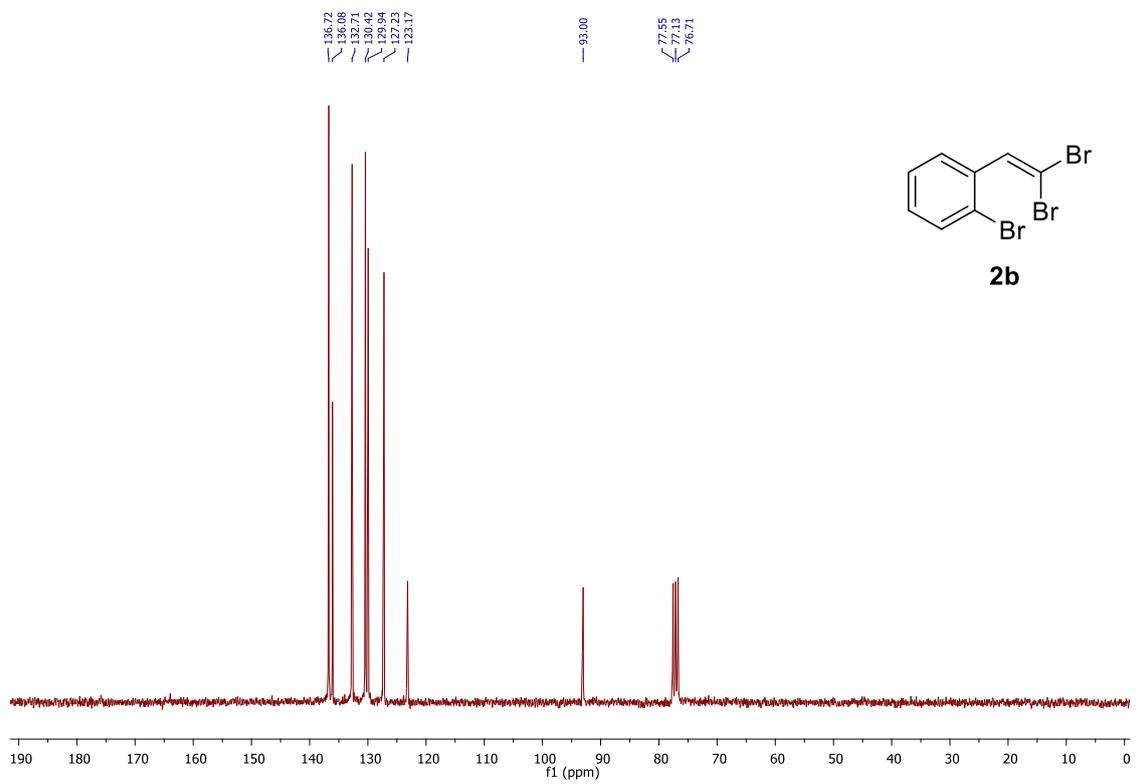
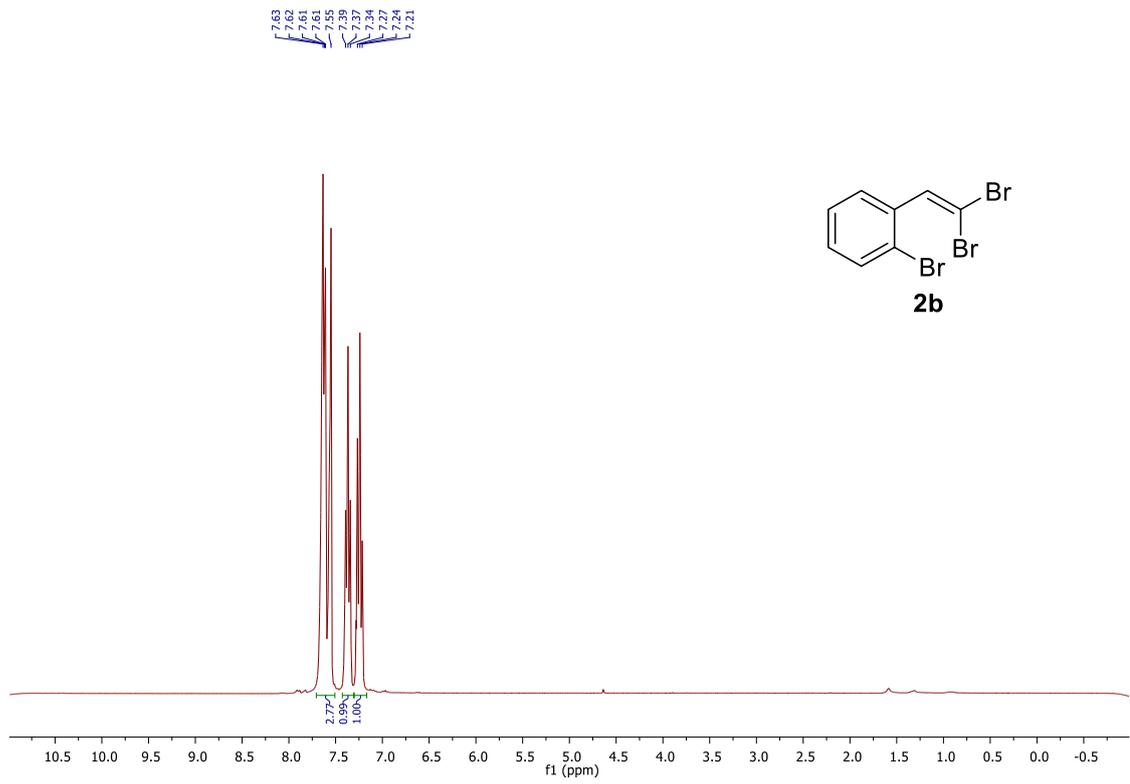
- 1- En la primera parte de discusión de resultados se ha propuesto una ampliación del proceso en cascada auto-tándem que había sido descrito previamente por nuestro grupo de investigación. Así, en este trabajo proponíamos la síntesis de *1H*-indenos 1,1-disustituídos a partir de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y bromuros de *cis-o*-haloalquenos seguida de una reacción de Heck intramolecular. Desafortunadamente, no hemos obtenido resultados satisfactorios por lo que será necesario un estudio más profundo para encontrar las condiciones de reacción adecuadas que conduzcan a la síntesis de los derivados de *1H*-indenos.
- 2- En la segunda parte de la discusión, hemos utilizado derivados de bromoetilbenceno y lo hemos hecho reaccionar con diferentes tosilhidrazonas derivadas de cetona. Este proceso transcurre a través de una reacción en cascada que implica una cicloadición [3+2] seguida de una transposición [1,5]-sigmatrópica del grupo arilo. Se ha demostrado que es posible la síntesis de pirazoles tetrasustituídos en un solo paso de reacción y de forma altamente regioselectiva. Aparte de la utilidad en la industria farmacéutica y agroquímica, estos compuestos así sintetizados poseen un alto potencial sintético debido a la presencia de halógenos en su estructura lo que permite un alto grado de funcionalidad.

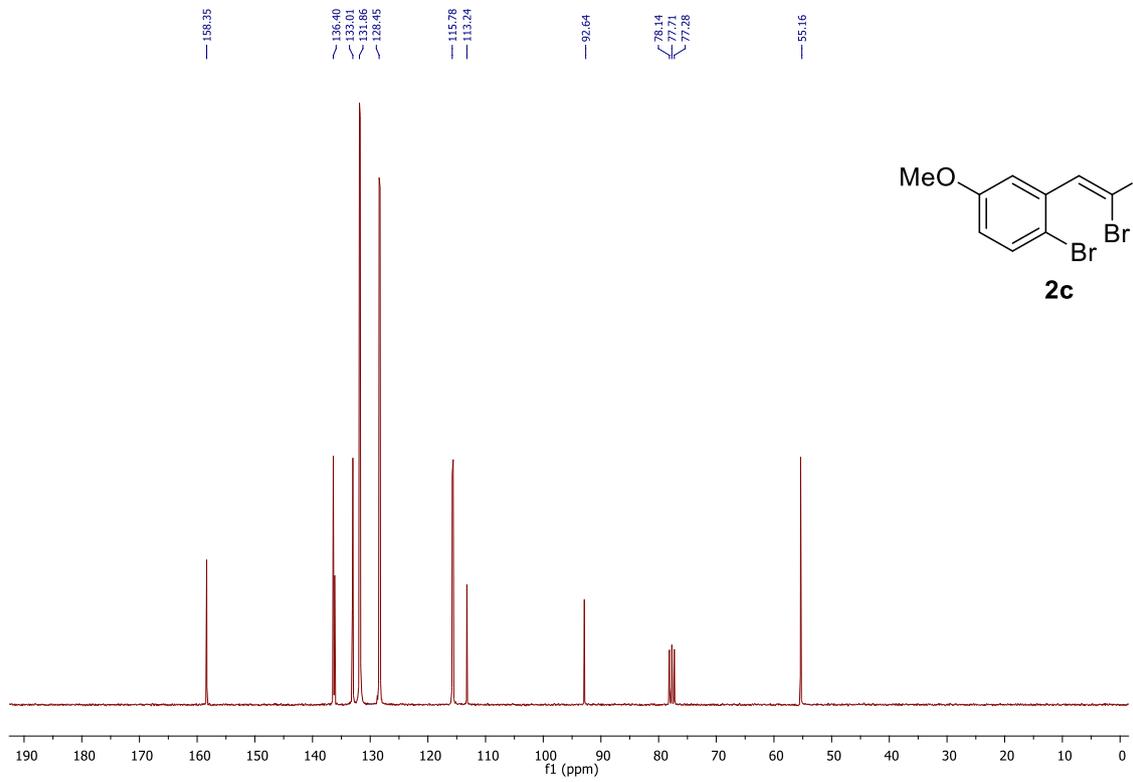
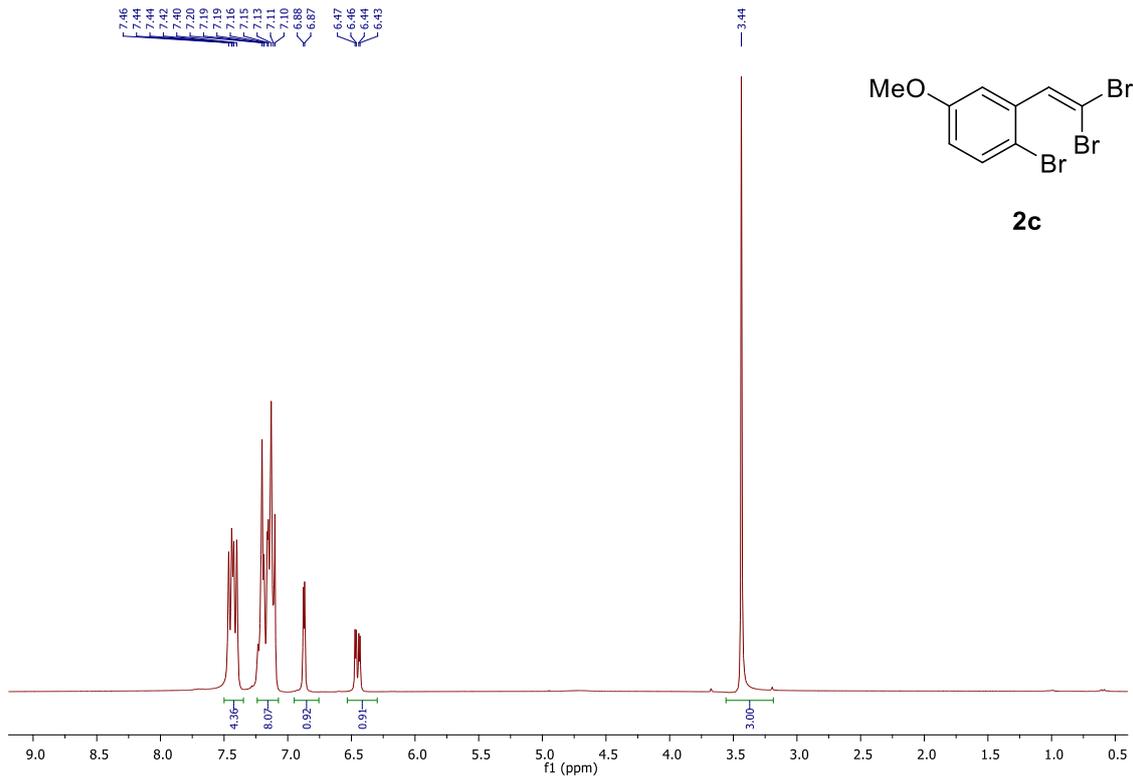
## **5. ESPECTROS**

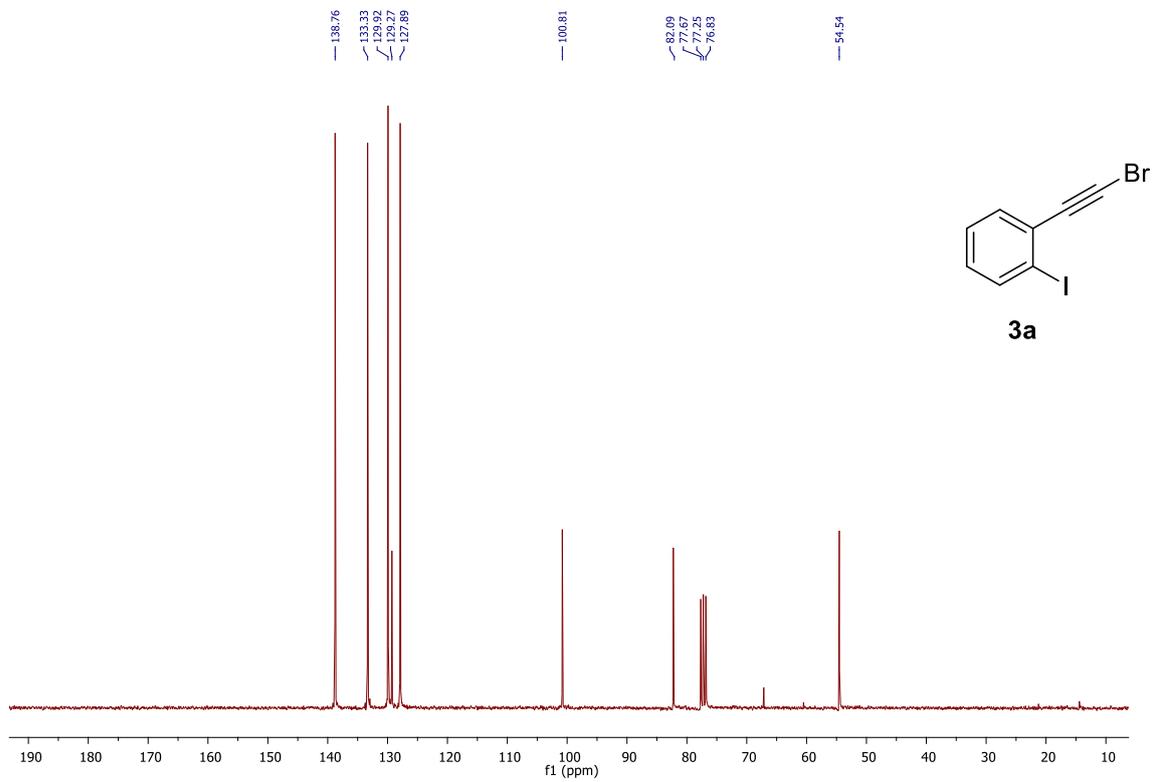
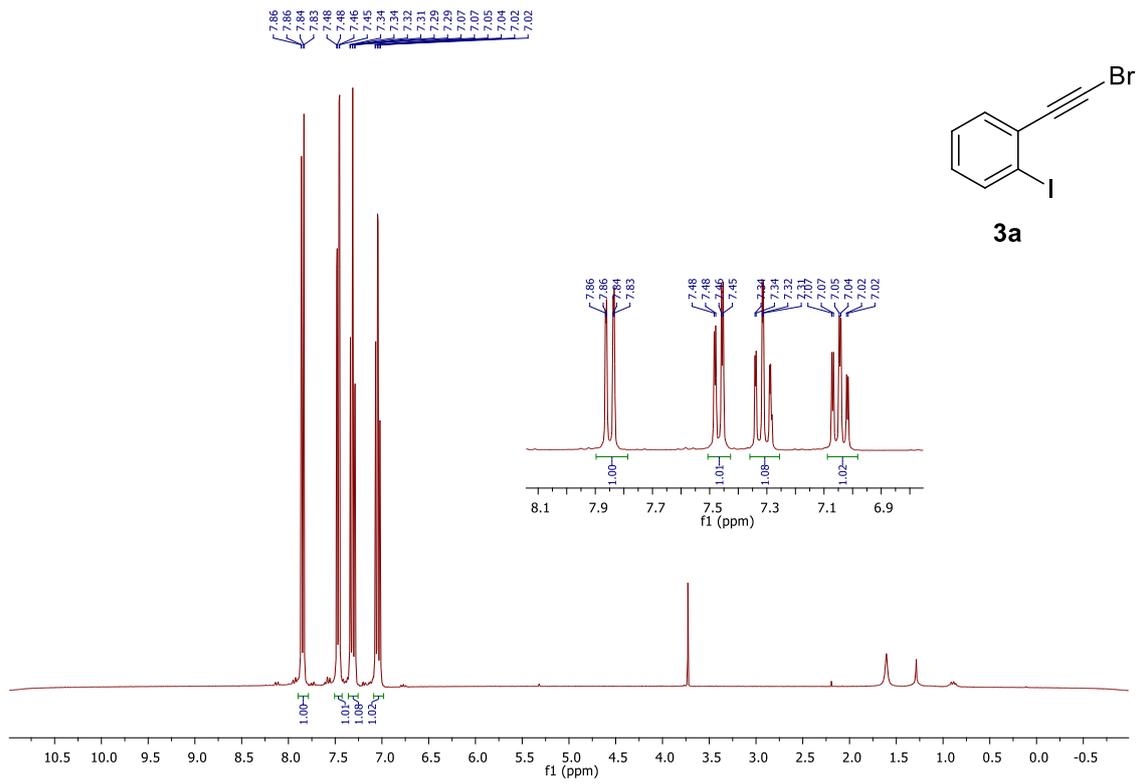


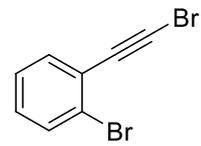
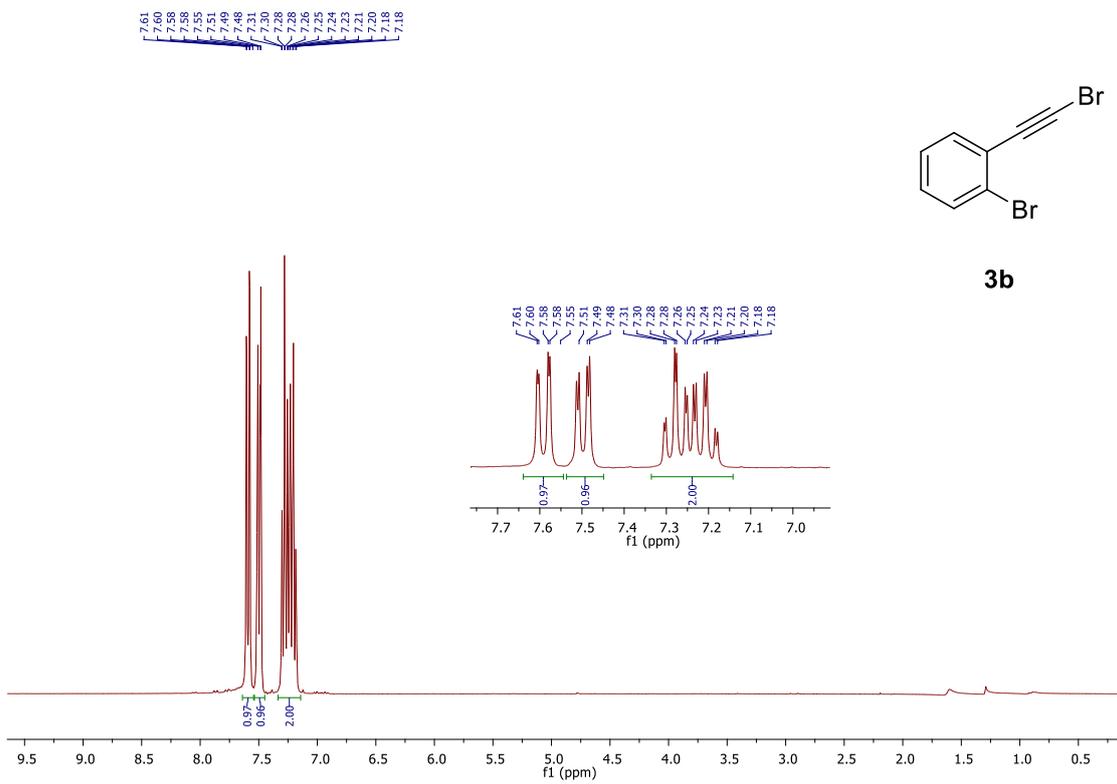
ESPECTROS



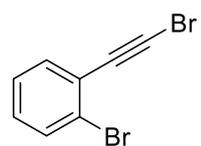
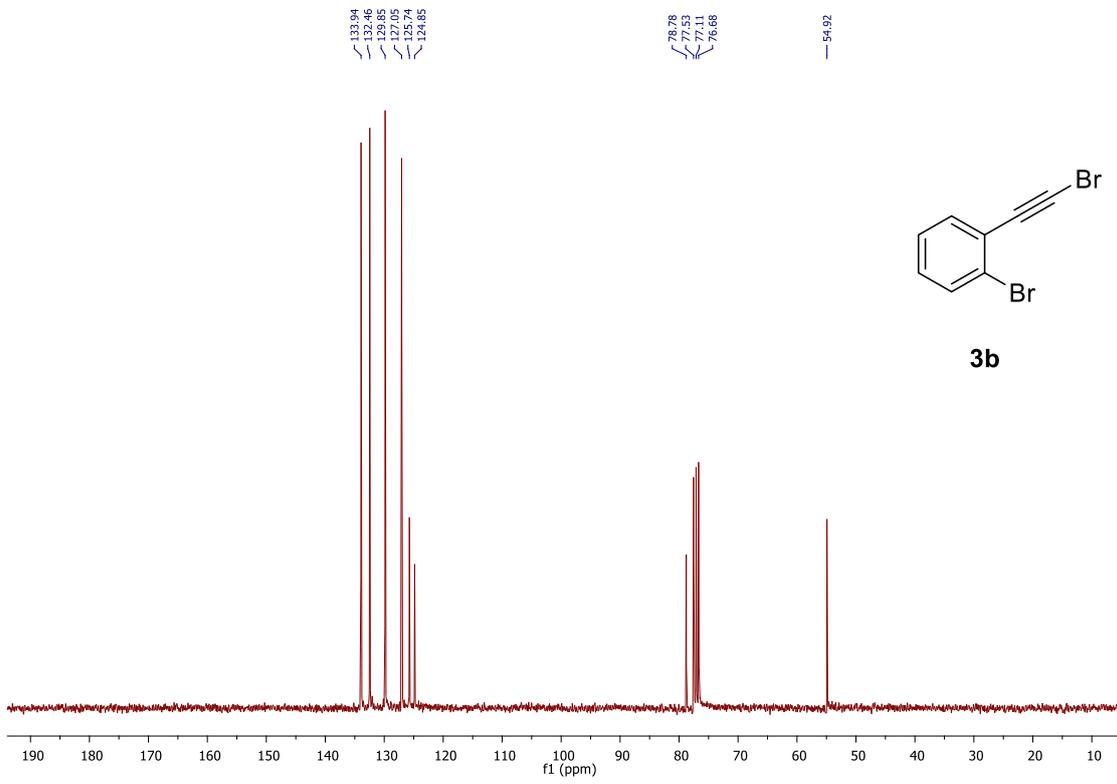








**3b**



**3b**

