



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
E INORGÁNICA**

*Implementación de reacciones de acoplamiento cruzado
basadas en N-sulfonilhidrazonas para su empleo en la
fabricación de quimiotecas codificadas por ADN*

Trabajo Fin de Máster

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

Álvaro Valdés Maqueda

2021-2022

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Química combinatoria y tecnología DECL.....	5
1.2 Limitaciones DECL.....	8
1.3 Reacciones compatibles con ADN.....	9
1.3.1 Reacción de acoplamiento cruzado Heck en el contexto de las DECL.....	9
1.3.2 Reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura en el contexto de las DECL	11
1.4 Antecedentes del grupo de investigación	14
1.4.1 Reacciones de acoplamiento cruzado de <i>N</i> -tosilhidrazonas catalizadas por Pd.....	15
1.4.2 Reacciones de acoplamiento cruzado entre <i>N</i> -tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos	18
1.5 El uso de hidrazonas en el contexto de la tecnología DECL.....	21
2. OBJETIVO	24
3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	25
3.1 Optimización de reacciones de acoplamiento cruzado de <i>N</i> -tosilhidrazonas catalizadas por paladio.....	26
3.2 Optimización de reacciones de acoplamiento cruzado entre <i>N</i> -tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.....	39
4. CONCLUSIONES.....	46
5. BIBLIOGRAFÍA	47
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	52

6.1 Generalidades.....	52
6.2 Técnicas instrumentales	52
6.3 Procedimiento Experimental	54
6.3.1 Procedimiento general para la optimización de reacciones de acoplamiento cruzado de <i>N</i> -tosilhidrazonas catalizadas por paladio.	54
6.3.2 Procedimiento general para la optimización de reacciones de acoplamiento cruzado entre <i>N</i> -tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.	61
ANEXOS	65

ABREVIATURAS

AcO	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
bs	Singulete ancho
C-C	Carbono-Carbono
C-N	Carbono-Nitrógeno
d	Doblete
dba	trans,trans-dibencilidenacetona
DCM	Diclorometano
dd	Doblete doblete
DECL	Químotecas codificadas por ADN (DNA Encoded chemical libraries)
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
equiv	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
Hex	Hexano
HTS	Cribado de alto rendimiento (High-throughput screening)
Hz	Hercio
J	Constante de acoplamiento
L	Ligando
m	Multiplete

Me	Metilo
MHz	Megahercio
MW	Microondas
nm	Nanómetros
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEG	Polietilenglicol
Ph	Fenilo
PI	Patrón interno
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
q	Cuatriplete
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete ancho
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
t	Triplete
T	Temperatura
TLC	Cromatografía de capa fina
Ts	Tosilo
XPhos	2-diciclohexilfosfanil-2',4',6'-bifenilo
δ	Desplazamiento químico
°C	Grados centígrados
λ	Longitud de onda

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Química combinatoria y tecnología DECL

La química médica desempeña un papel fundamental en la investigación de nuevos fármacos. Es esencial para el descubrimiento tanto de los compuestos principales como de las herramientas químicas que nos permiten modular las dianas terapéuticas y entender más en detalle las distintas enfermedades. En este contexto, el descubrimiento de fármacos, tanto en la industria farmacéutica como en el mundo académico, ha impulsado el desarrollo tecnológico para mejorar los métodos de creación y cribado de largas colecciones de compuestos que presentan actividad biológica ¹.

La creación de librerías de compuestos se lleva a cabo habitualmente mediante química combinatoria. La química combinatoria es usada por los químicos para producir de manera simultánea pequeñas cantidades de muchos compuestos similares. Se pueden generar colecciones de compuestos relacionados (quimiotecas) mediante el uso de un robot controlado por un ordenador que puede añadir reactivos, calentar, agitar y realizar otras operaciones sin intervención humana. De este modo, se pueden evaluar rápidamente un gran número de compuestos para comprobar su posible actividad como fármacos ².

La idea de la química combinatoria surgió del trabajo del científico estadounidense Robert Merrifield en los años 60 del siglo pasado, que desarrolló métodos semiautomáticos para sintetizar péptidos a partir de aminoácidos. También desarrolló el método de construcción de péptidos unidos a una pared de resina, añadiendo aminoácidos de uno en uno y liberando el compuesto formado al final de la síntesis. Por sus contribuciones al desarrollo de la química, Merrifield recibió el Premio Nobel de Química en el año 1984 ³.

Dentro de la química combinatoria, el método de síntesis “Split and Pool” es uno de los más usados para crear bibliotecas de compuestos y fue introducido por Furka en los años 1988-1991 ⁴. En este método, un conjunto de resinas funcionalizadas se divide en viales y a cada uno de ellos se le añade un primer reactivo. Tras un proceso de mezcla y separación en partes iguales, se acopla un nuevo componente. Como se puede observar en la Figura 1, es un método muy eficiente y que se repite en ciclos, permitiendo preparar librerías de compuestos muy amplias ².

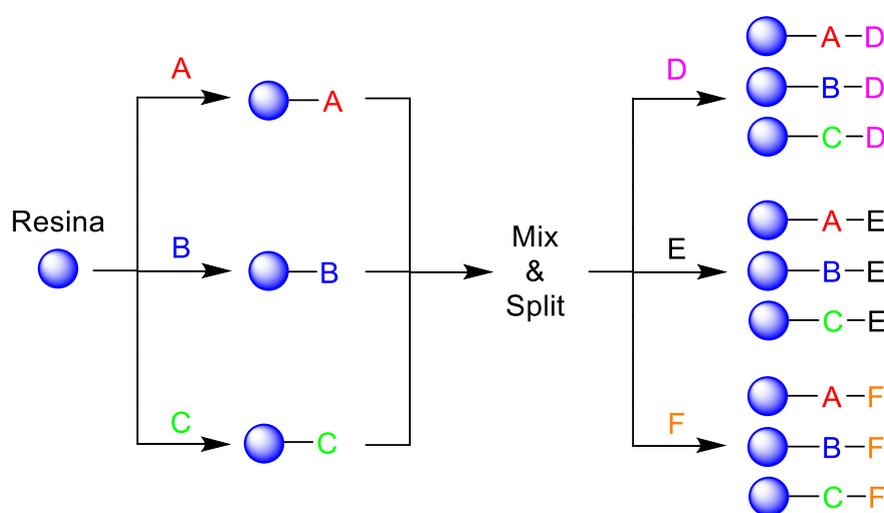


Figura 1. Método "Split and Pool" para la creación de librerías de compuestos.

Tradicionalmente, las moléculas orgánicas que presentan actividad biológica frente a un agente biológico de interés farmacéutico han sido identificadas de manera individual. Las técnicas más modernas se encuentran automatizadas y se conocen como “cribados de alto rendimiento” (High-throughput screening, HTS). No obstante, a pesar de ser procesos muy avanzados, implican costes elevados. Además, su aplicación está limitada al análisis de librerías de menos de un millón de compuestos. Esto hace que sea necesario la búsqueda de alternativas y técnicas complementarias para llevar a cabo el cribado de librerías de mayor tamaño y con un coste eficiente ⁵.

Una solución a este problema son las quimiotecas codificadas por ADN (DNA-Encoded Chemical Libraries, DECL), que son colecciones de moléculas orgánicas etiquetadas individualmente con fragmentos de ADN. La cadena de ADN cumple una función de “código de barras”, permitiendo la identificación de los compuestos. Este concepto fue inicialmente propuesto por Brenner y Lerner en el año 1992 ⁶ y ha resultado ser un instrumento muy poderoso en el ámbito del descubrimiento de nuevos fármacos a partir de quimiotecas.

En la Figura 2 se muestra el proceso de DECL. Primeramente, la quimioteca se incuba con la proteína deseada que se encuentra inmovilizada sobre una superficie. El proceso se lleva a cabo en un mismo recipiente y la unión de las moléculas orgánicas etiquetadas al receptor de interés se basa en el concepto de afinidad. Después, un lavado permite eliminar los compuestos que no se unen a la proteína, quedándose retenidas únicamente las moléculas orgánicas que presentan una mayor afinidad. Finalmente, la identificación de los compuestos se realiza a partir de la decodificación de su información genética, realizando un paso de amplificación mediante PCR.

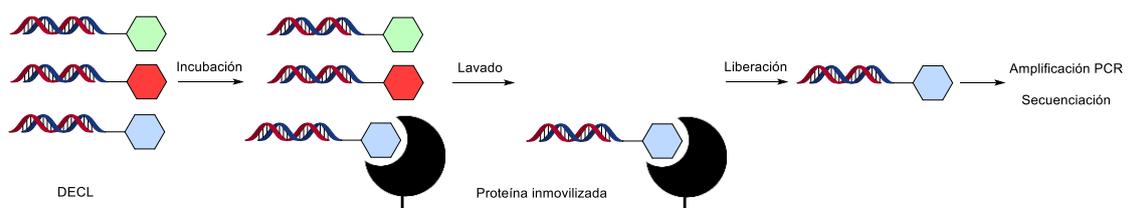


Figura 2. Representación esquemática del proceso de cribado haciendo uso de la tecnología DECL

En comparación con el cribado de alto rendimiento HTS, el proceso de cribado DECL resulta mucho más sencillo de llevar a cabo y es más rápido ⁷. Además, permite analizar colecciones de gran tamaño, requiere de poco espacio para almacenar los compuestos y emplea instrumental de laboratorio barato que puede estar al alcance de las industrias farmacéuticas pequeñas y de la investigación académica.

1.2 Limitaciones DECL

Dada la multidisciplinariedad de la técnica DECL, esta involucra diferentes campos científicos de áreas muy diversas. Sin embargo, una de las principales limitaciones de esta tecnología está relacionada con la Síntesis Orgánica, y más concretamente con la modificación del fragmento orgánico unido al ADN. En particular, la variedad estructural de las quimiotecas está restringida al empleo de las reacciones compatibles con la cadena de ADN, tal y como se observa en la Figura 3.

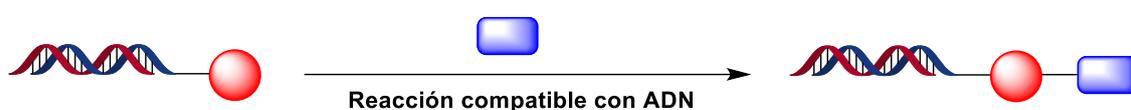


Figura 3. Representación esquemática de la reacción de acoplamiento de dos fragmentos en condiciones compatibles con la cadena de ADN

Es por ello que la síntesis de DECL presenta varios retos para los químicos, ya que las reacciones que se pueden emplear deben cumplir los siguientes requisitos:

- Ser reacciones compatibles con condiciones acuosas.
- Ser reacciones compatibles con condiciones muy diluidas de los materiales de partida.
- Ser reacciones que no alteren la cadena de ADN para preservar la información genética durante la síntesis.
- Ser reacciones tolerantes con los grupos funcionales presentes en el ADN.

Además, de manera ideal, las reacciones que se llevan a cabo deben:

- Aportar buenos rendimientos, donde el rendimiento final que se obtiene en una síntesis de 3 pasos sea de al menos un 30 %.
- Permitir la utilización de una amplia variedad de sustratos de partida.
- Evitar la formación productos secundarios.

- Evitar que se generen mezclas de estereo- o regio-isómeros ya que son complicadas de resolver durante la etapa de validación.

En este contexto, el desarrollo de nuevas reacciones que sean compatibles con el ADN es uno de los mayores retos que presenta la tecnología DECL ⁸.

1.3 Reacciones compatibles con ADN

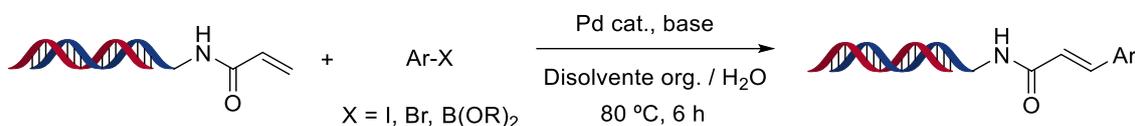
Durante los últimos años se han desarrollado reacciones en condiciones compatibles con la cadena de ADN y que por lo tanto pueden ser aplicadas en la construcción de quimiotecas. Las reacciones catalizadas por metales de transición son una buena estrategia para la síntesis de fragmentos moleculares o fármacos complejos. Generalmente, a pesar de que este tipo de reacciones no se aplican a sistemas donde hay presencia acuosa y de que además los metales pueden tener una influencia nociva sobre la integridad de la cadena de ADN, se han desarrollado de manera satisfactoria reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de tipo Heck y Suzuki-Miyaura.

1.3.1 Reacción de acoplamiento cruzado Heck en el contexto de las DECL

La reacción de acoplamiento cruzado de tipo Heck es una transformación muy poderosa con aplicación en química médica para la síntesis de fármacos. Además de la combinación de dos fragmentos por formación de un enlace C-C, el doble enlace C-C que resulta de la reacción de Heck puede ser transformado en otros grupos funcionales, permitiendo el acceso a una mayor diversidad molecular.

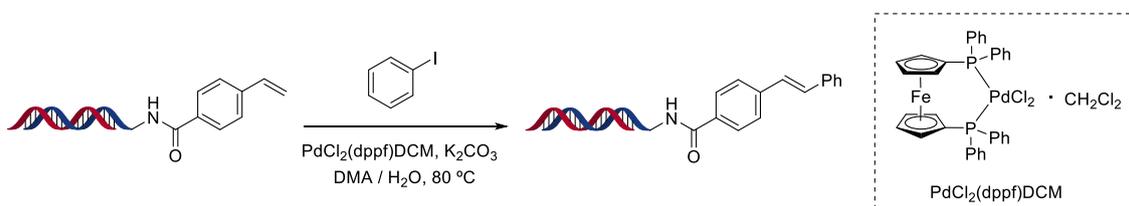
En el año 2002, el grupo de investigación de Liu ⁹, desarrolló la primera reacción de tipo Heck en presencia de una cadena de ADN, empleando un precatalizador de paladio soluble en agua. Las conversiones que se obtuvieron fueron moderadas. Sin embargo, en

el año 2019, el grupo de investigación de Lu¹⁰ desarrolló una reacción de tipo Heck con alto rendimiento, aplicable a un amplio rango de sustratos (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema general de la reacción de acoplamiento cruzado tipo Heck en presencia de ADN.

En este trabajo, inicialmente se realiza la optimización de la reacción de acoplamiento cruzado entre un estireno conjugado a ADN con iodobenceno (Esquema 2). A partir de los resultados obtenidos, se comprobó que el catalizador PdCl₂(dppf)DCM aportaba los mejores resultados. Otros catalizadores que se utilizaron en esta reacción fueron Pd(OAc)₂ y PdCl₂(PPh₃)₂. Por otra parte, se pudo observar que el mejor disolvente para realizar la reacción era DMA. Otros disolventes que se probaron fueron DMF, DMSO y acetonitrilo. La conversión que se obtuvo para esta reacción fue de más de 95 %, lo que constituye un excelente resultado.



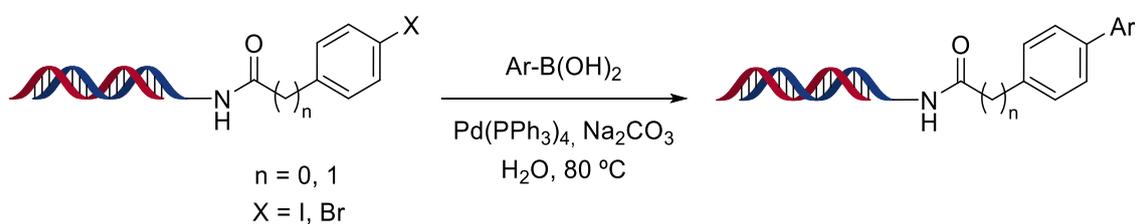
Esquema 2. Reacción de optimización de la reacción de acoplamiento cruzado tipo Heck en presencia de ADN.

A partir de este punto, se exploraron diferentes haluros de arilo, como por ejemplo bromuros y cloruros, aunque con estos últimos obtuvieron una menor conversión. Además, la reacción toleró la presencia de diversos grupos funcionales. Estos experimentos muestran que la reacción de Heck catalizada por Pd es un proceso compatible con la tecnología DECL.

1.3.2 Reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura en el contexto de las DECL

La reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura es una de las reacciones de mayor relevancia en la síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C. Presenta innumerables aplicaciones en la química médica debido a que las condiciones de reacción son suaves, tiene una alta tolerancia a distintos grupos funcionales, la estabilidad de los reactivos en el medio de reacción es buena y la variedad de agentes de acoplamiento que se pueden usar es muy amplia.

Durante los últimos años, las reacciones tipo Suzuki-Miyaura usando agua como disolvente o codisolvente han captado mucha atención ¹¹. Sin embargo, esta reacción está muy limitada por la solubilidad de los reactivos y la reactividad de estos en el medio acuoso. Pero a pesar de esto, en el año 2014, Ding y Clark ¹¹ desarrollaron una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki con halogenuros arílicos conjugados a ADN en un medio 100 % acuoso (Esquema 3).

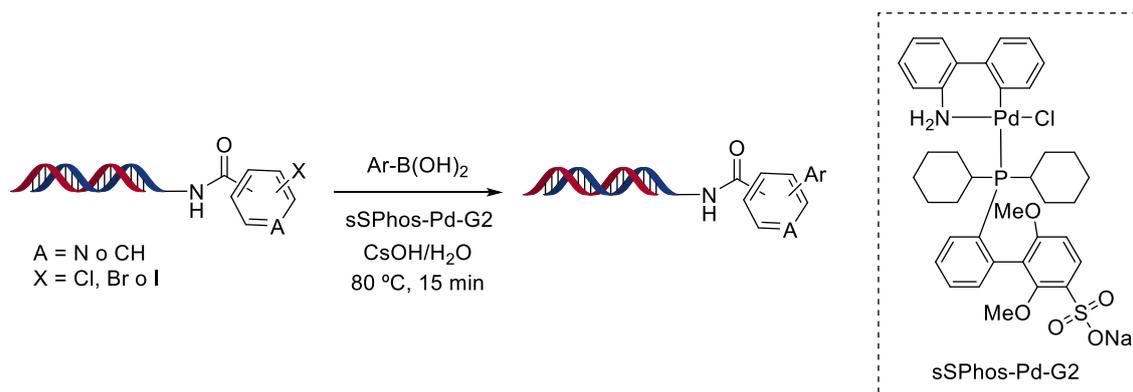


Esquema 3. Reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura en presencia de ADN.

La reacción catalizada por $Pd(PPh_3)_4$ aportó muy buenos resultados y se hizo un estudio muy amplio de una serie de ácidos borónicos. A partir de los que eran ricos en densidad electrónica, se obtenían rendimientos cuantitativos. Por otra parte, los que eran pobres en densidad electrónica o estaban impedidos estéricamente, necesitaban tiempos de reacción más largos para obtener mejores conversiones. En cuanto a la tolerancia de los grupos funcionales, pudieron observar que algunos grupos funcionales no eran capaces de sobrevivir bajo las condiciones a las que se realiza el acoplamiento cruzado. Un ejemplo

es el grupo nitrilo, el cual se hidrolizaba parcialmente, dando lugar a un rendimiento de un 57 % para el producto deseado y 32 % para el producto hidrolizado.

Más adelante, en el año 2018, Li y Huang ¹² desarrollaron una reacción en medio acuoso tipo Suzuki-Miyaura empleando un precatalizador de paladio soluble en agua (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura empleando un catalizador de paladio avanzado y en condiciones compatibles con la cadena de ADN.

Con esta reacción, consiguieron acoplar de manera efectiva haluros de arilo, incluyendo cloruros, marcados con ADN con una amplia variedad de ácidos y ésteres borónicos, además de boronatos heteroarílicos.

En comparación con el método descrito anteriormente, esta reacción demostró una mejora en la reactividad. Por ejemplo, tanto los ácidos arilborónicos ricos como los pobres en densidad electrónica participaron en la reacción de acoplamiento aportando conversiones altas. Además, con los ácidos borónicos que están impedidos estéricamente también se obtuvieron buenas conversiones.

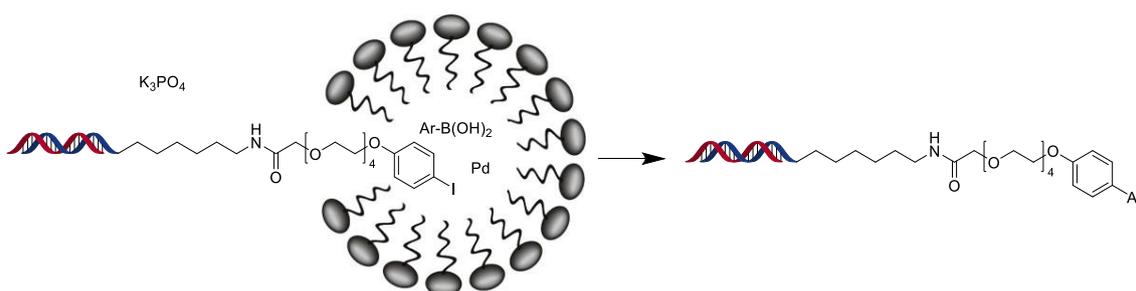
En cuanto a la tolerancia a los grupos funcionales de los ácidos arilborónicos, se pudo observar una notable mejoría en contraste a los resultados previamente obtenidos por Ding y Clark en el año 2014 ¹¹. Por ejemplo, esta reacción es capaz de tolerar los grupos

nitrilo y no se observa la hidrólisis de estos, permitiendo obtener rendimientos de hasta un 83 %.

En este trabajo también se realizó un estudio del haluro de arilo acoplado al ADN. Para los cloruros de arilo se obtuvieron buenas conversiones, todas ellas superiores a un 50 % para un 70 % de los boronatos que se usaron. También se pudo observar una alta reactividad para los cloruros heteroarílicos. Por otra parte, como era de esperar, los bromuros y yoduros de arilo demostraron una mayor reactividad en comparación a los cloruros, llegando a obtener conversiones mayores de 90 %.

Por lo tanto, el uso de un catalizador avanzado como es el sSPHos-Pd-G2, permitió mejorar los resultados que se habían obtenido en investigaciones realizadas anteriormente, ampliando la variedad de sustratos a los que puede ser aplicada la reacción y manteniendo siempre la integridad estructural de la cadena de ADN.

Recientemente, en el año 2020 Hunter y colaboradores ¹³ diseñaron la primera reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura compatible con ADN que se realiza en micelas (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura realizada en micelas sin dañar la cadena de ADN.

El uso de la catálisis micelar para llevar a cabo reacciones orgánicas en medio acuoso está en constante crecimiento. Esta estrategia, permite localizar los reactivos orgánicos dentro de la micela, haciendo las reacciones más eficientes y permitiendo concentraciones más altas en un entorno donde los reactivos orgánicos se encuentran muy próximos. Es

decir, las micelas se comportan como micro-reactores. Las moléculas del surfactante se agrupan preferentemente alrededor de la porción orgánica, concentrando los componentes de reacción en el interior de la micela y manteniéndolo alejado de la etiqueta de ADN, que permanece en la fase acuosa. De esta manera se evita la alteración del ADN.

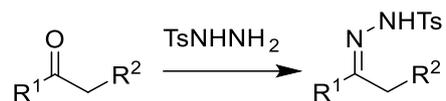
El uso de micelas como micro-reactores permite ampliar el rango de reactivos que se pueden usar para la construcción de DECL. Un ejemplo de esto son los reactivos que no son solubles en agua. Además, también permite llevar a cabo reacciones bajo condiciones que podrían dañar el ADN.

En esta reacción se obtuvo una conversión media de 98 % para el acoplamiento cruzado del yoduro de arilo con una gran variedad de ácidos y ésteres borónicos. De esta manera se demostró el potencial de la catálisis micelar en la expansión de las posibilidades de reacciones para la construcción de DECL.

1.4 Antecedentes del grupo de investigación

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación QOSCAT ha desarrollado diferentes metodologías para llevar a cabo modificaciones no convencionales de carbonilos a través de la formación de las correspondientes *N*-sulfonilhidrazonas. Estas reacciones pueden resultar interesantes para la aplicación de la tecnología DECL.

Las *N*-sulfonilhidrazonas son intermedios de gran relevancia e interés dentro de la Síntesis Orgánica. Como se puede observar en el Esquema 6, se obtienen de forma muy sencilla por condensación de compuestos carbonílicos con las correspondientes sulfonilhidrazidas.

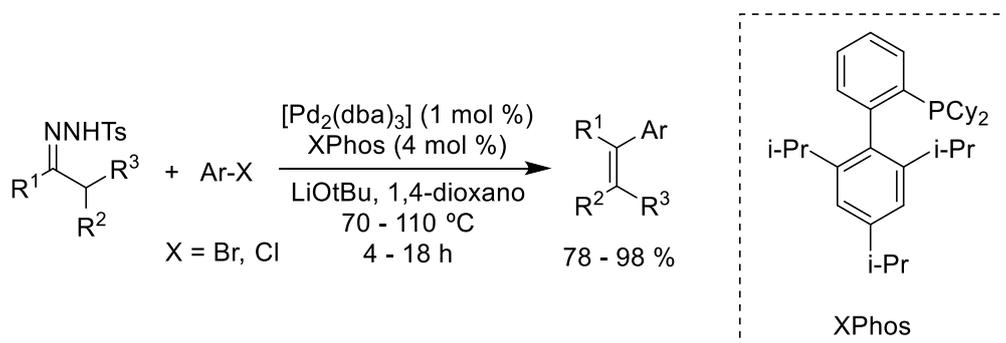


Esquema 6. Síntesis de hidrazonas a partir de compuestos carbonílicos.

1.4.1 Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por Pd

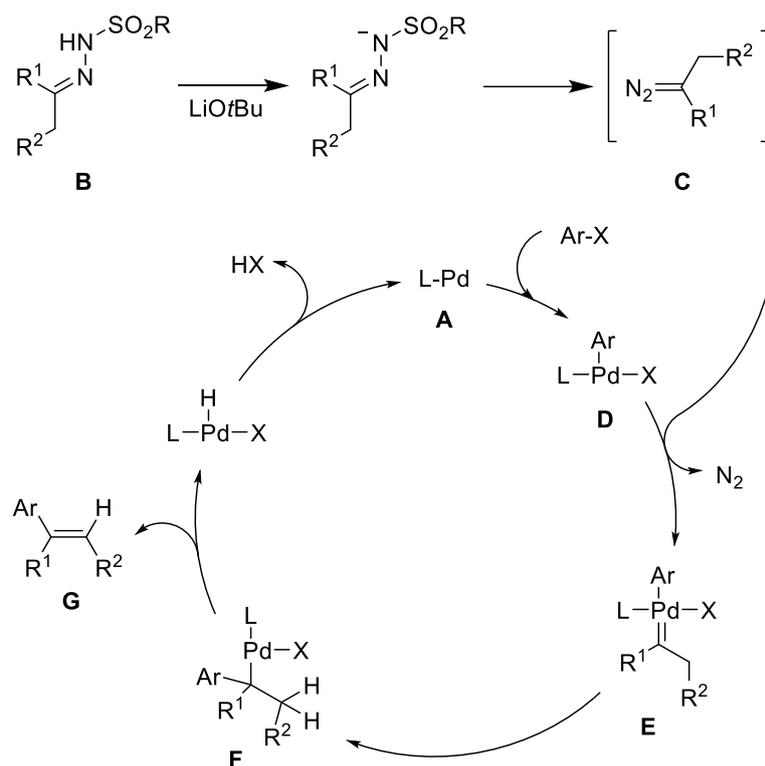
En el año 2007, nuestro grupo de investigación ¹⁴ introdujo las *N*-tosilhidrazonas como sistemas nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

En este trabajo se ha descrito la obtención de olefinas a través del acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con haluros de arilo, tal y como se muestra en el Esquema 7. La reacción se realiza en presencia de una base (LiOtBu) y un sistema catalítico que está formado a partir de Pd₂(dba)₃ y el ligando XPhos.



Esquema 7. Síntesis de olefinas sustituidas a partir de la reacción de *N*-tosilhidrazonas con haluros de arilo.

Esta reacción es compatible con una gran variedad de *N*-tosilhidrazonas, así como de haluros de arilo. En cuanto a la *N*-tosilhidrazona, ésta puede derivar de cetonas de alquilo o de arilo, ya sean cíclicas o acíclicas, así como de aldehídos. La reacción aportó buenos resultados con bromuros y cloruros de arilo. El ciclo catalítico propuesto para esta reacción de acoplamiento cruzado se muestra en el Esquema 8.



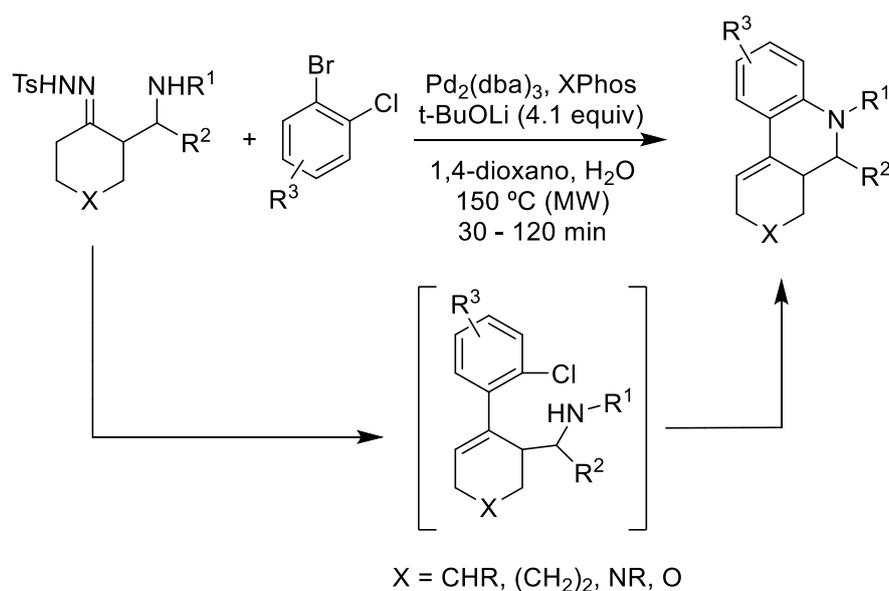
Esquema 8. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

El ciclo comienza con la adición oxidante del haluro de arilo al catalizador de $\text{Pd}(0)$ **A**, para dar lugar a la formación del complejo aril-paladio **D**. Después, este complejo reacciona con el diazocompuesto **C**, que se genera por descomposición de la *N*-tosilhidrazona **B** en medio básico. A partir de la reacción entre **D** y **C**, se forma el complejo carbeno de paladio **E**. Este complejo es inestable y evoluciona a través de una inserción migratoria del ligando carbeno, formando el complejo alquil-paladio **F**. En el último paso del ciclo ocurre una β -eliminación de hidruro, que da lugar a la formación de la olefina **G** y el complejo inicial de $\text{Pd}(0)$ **A** se regenera.

Desde su descubrimiento, esta reacción ha demostrado ser un método muy robusto para la creación de enlaces C-C con múltiples aplicaciones en la Síntesis Orgánica. Gracias a las contribuciones tanto de nuestro grupo de investigación como las de otros grupos internacionales, las reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio han experimentado un rápido desarrollo, haciendo posible la

aplicación de esta metodología para la construcción de estructuras moleculares muy variadas ¹⁵.

En el año 2017, nuestro grupo de investigación publicó un “Short Review” de este tipo de transformaciones en procesos cascada en los que un mismo catalizador promueve varios pasos catalíticos independientes, lo que se reconoce como catálisis en tándem. Esta estrategia ha demostrado ser muy útil para la construcción de estructuras carbo y heterocíclicas relativamente complejas, así como para la generación de diversidad molecular. Las secuencias de formación de enlaces pueden ser C-C/C-N y C-C/C-C. Además, el uso de esqueletos heterocíclicos en este tipo de procesos, permite obtener compuestos poliheterocíclicos de gran relevancia en la química médica ¹⁶. Un ejemplo de este tipo de transformaciones es la reacción auto-tandem promovida por paladio empleando *N*-tosilhidrazonas publicada por nuestro grupo de investigación en el año 2011 ¹⁷. En esta reacción ocurre una formación de enlaces secuencial C-C/C-N y permite obtener derivados de tetrahydrofenantridina (Esquema 9). El sistema catalítico que se usa es Pd₂(dba)₃ / XPhos, con t-BuOLi como base e irradiación con microondas a 150 °C.

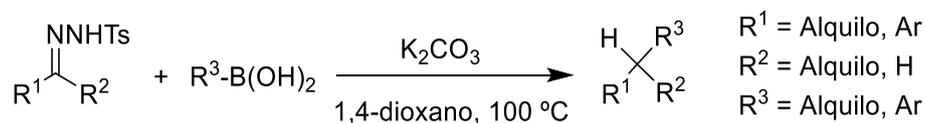


Esquema 9. Reacción en auto-tandem promovida por paladio haciendo uso de *N*-tosilhidrazonas. Formación secuencial de enlaces C-C y C-N para obtener derivados de tetrahydrofenantridina.

1.4.2 Reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos

La creación de enlaces C-C de manera selectiva es una transformación clave en la Síntesis Orgánica. Debido a esto, existen múltiples métodos para la formación de este tipo de enlaces. En este sentido, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, tales como paladio o níquel, son particularmente relevantes. No obstante, aunque la catálisis con metales de transición es muy efectiva y aporta resultados excelentes, el principal inconveniente de estas reacciones es la elevada toxicidad y el coste del catalizador metálico. Debido a esto, se ha intentado encontrar posibles soluciones a este problema, haciendo uso de procesos catalíticos análogos que se basan en metales menos costosos y menos dañinos para el medioambiente. Además, durante los últimos años se ha realizado una búsqueda de procesos que aporten una alta selectividad y buenos resultados sin necesidad de usar catalizadores metálicos. Este tipo de transformaciones reciben el nombre de reacciones libres de metal (metal free)¹⁸.

En el año 2009, nuestro grupo de investigación¹⁹ desarrolló una reacción de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C-C que no necesita ser catalizada con metales de transición. En el acoplamiento participa la *N*-tosilhidrazona y el ácido arilborónico, usando como base K₂CO₃, disolvente 1,4-dioxano y a una temperatura de reacción de 100 °C (Esquema 10).

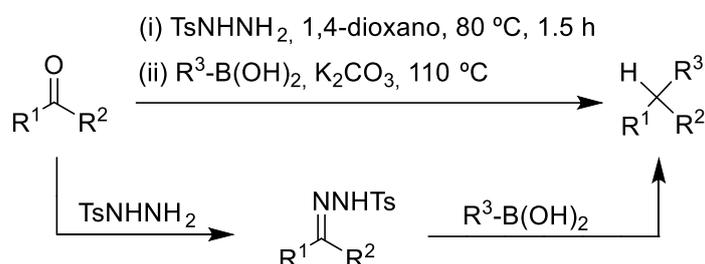


Esquema 10. Formación de enlaces C-C a partir de *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos, libres de catalizador.

La reacción presenta una gran versatilidad en cuanto a la elección tanto de las *N*-tosilhidrazonas como de los ácidos arilborónicos. Además, es capaz de tolerar una gran

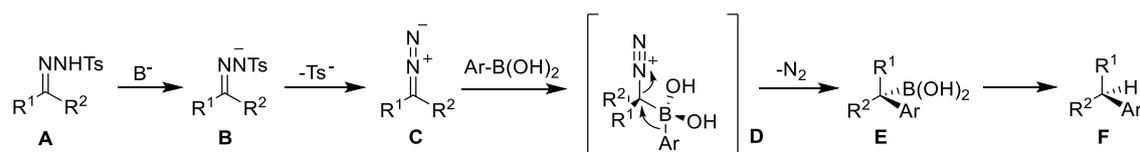
diversidad de grupos funcionales. Como se puede observar en el Esquema 10, es un proceso sencillo ya que en esta reacción participan únicamente los dos reactivos de acoplamiento en presencia de una base.

La transformación puede llevarse a cabo en una secuencia one-pot, en la que se parte del compuesto carbonílico y a partir de este se genera la hidrazona in situ, que se acopla con el ácido arilborónico en presencia de una base (Esquema 11). En este proceso el compuesto carbonílico se transforma directamente en el producto de acoplamiento desoxigenado. Se trata por lo tanto de una reacción de acoplamiento reductivo directa de un compuesto carbonílico, un tipo de transformación sin precedentes y de gran interés para la formación de enlaces C-C de manera efectiva y sencilla. Cabe destacar que esta transformación no es sencilla de manera general y requiere de múltiples pasos sintéticos mediante métodos alternativos.



Esquema 11. Acoplamiento reductivo one-pot de compuestos carbonílicos con ácidos borónicos.

El mecanismo que se propone para esta reacción se muestra en el Esquema 12. El primer paso consiste en la formación del diazocompuesto **C** a partir de la descomposición de la sal de hidrazona **B**. Este diazocompuesto reacciona con el ácido borónico, pasando por el intermedio boronato **D**, y dando lugar a la formación del ácido borónico benéfico **E**. Finalmente, en condiciones básicas ocurre una protodesboronación del compuesto **E**, dando lugar a la formación del producto **F**.



Esquema 12. Propuesta mecanística para la arilación reductiva de *N*-tosilhidrazonas con ácidos arilborónico

Desde su descubrimiento, esta reacción ha tenido un considerable impacto, mostrando un elevado número de aplicaciones en áreas tales como la química médica y de materiales. Es por esta razón que tanto grupos de investigación académicos como laboratorios de compañías relacionadas con el descubrimiento de nuevos fármacos han mostrado interés en esta reacción.

Ryckmans y colaboradores adaptaron esta transformación para su uso en la creación de quimiotecas mediante química combinatoria, haciendo reaccionar una serie de aldehídos heterocíclicos con ácidos borónicos funcionalizados ²⁰. Este acoplamiento reductivo también se aplicó a la síntesis de heterociclos saturados aril-sustituídos, de gran relevancia biológica, mediante la combinación de las *N*-sulfonilhidrazonas derivadas de cetonas heterocíclicas saturadas con ácidos arilborónicos ²¹. Además, este método se usó en uno de los pasos de la síntesis total del Avrainvilleol, un producto natural marino con interesantes propiedades biológicas ²².

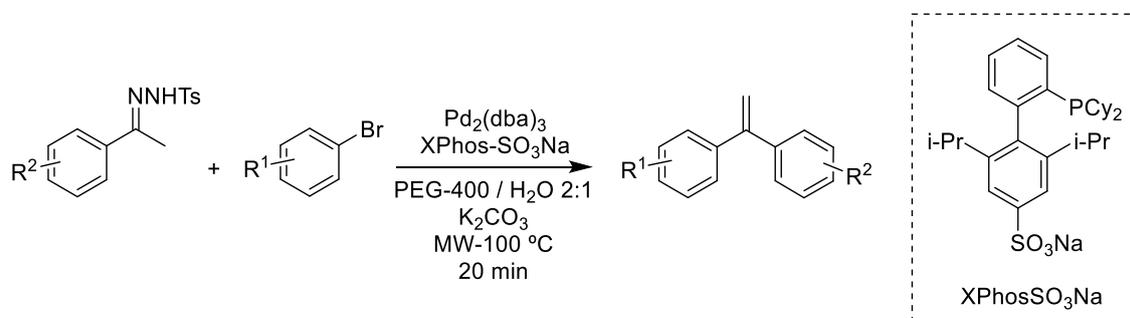
A pesar de que la mayoría de las aplicaciones de la reacción de acoplamiento reductivo con *N*-tosilhidrazonas se han basado en los ácidos arilborónicos, el proceso es también muy eficiente para los ácidos alquilborónicos. En 2020, Merchant y López realizaron un estudio muy extenso del acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas bencílicas con ácidos alquilborónicos. En este trabajo, se demuestra que la reacción es compatible con ácidos alquilborónicos primarios, secundarios y terciarios, y también con *N*-tosilhidrazonas heterocíclicas. Esta formación de enlaces $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$ permite una construcción muy extensa de diversas estructuras de gran interés para el área de la química médica ²³.

Esta reacción también ha sido aplicada para la síntesis de triarilmetanos y 9-arilfluorenos, que son estructuras de gran relevancia en la química de materiales ^{24 25}. Además, ha sido adaptada a su aplicación en flujo continuo para la síntesis en dos pasos de biarilmetanos a partir de carbonilos y ácidos arilborónicos ²⁶.

1.5 El uso de hidrazonas en el contexto de la tecnología DECL

Una de las mayores dificultades que se afronta en el estudio de reacciones compatibles con el ADN para su aplicación en la tecnología DECL es la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción y las posibles combinaciones de reactivos en medios de reacción acuosos de alta dilución.

Para el caso de las *N*-sulfonilhidrazonas, es importante destacar la existencia de estudios que ponen de manifiesto la compatibilidad de algunas reacciones de acoplamiento en medios acuosos. En el Esquema 13 se puede observar un ejemplo.



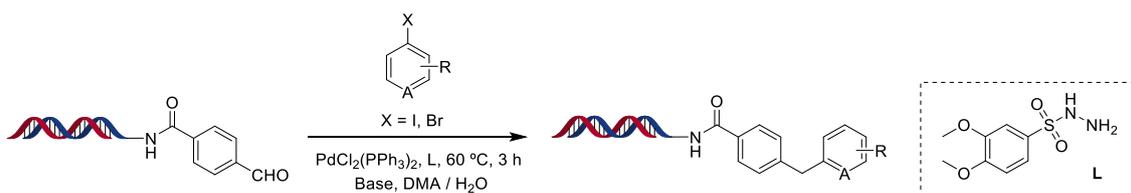
Esquema 13. Reacción de acoplamiento cruzado usando *N*-tosilhidrazonas en medio acuoso.

En el año 2019, Lamaa y colaboradores ²⁷ llevaron a cabo una modificación de la reacción de acoplamiento publicada en el año 2007 por nuestro grupo de investigación ¹⁴ utilizando disolventes más respetuosos con el medioambiente. En este modelo se usa como disolvente orgánico polietilenglicol (PEG) y el agua es el codisolvente de la reacción. En

las condiciones optimizadas se utiliza el ligando XPhos-SO₃Na que es soluble en agua. En estas condiciones, se obtuvieron rendimientos de hasta un 86 % (Esquema 13).

Por lo tanto, este diseño demuestra la posible aplicación de *N*-sulfonilhidrazonas como sustratos en reacciones llevadas a cabo en presencia de agua. El principal inconveniente de esta reacción es la temperatura, ya que a 100 °C parte de la información genética de la cadena de ADN podría verse dañada.

Durante la realización de este Trabajo de Fin de Máster, Lerner y colaboradores²⁸ comunicaron el empleo de las *N*-sulfonilhidrazonas como compuestos puente en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio para la creación de quimiotecas codificadas por ADN. El Esquema 14 muestra la reacción que llevaron a cabo.



Esquema 14. Reacción de acoplamiento cruzado usando *N*-tosilhidrazonas como intermedio de reacción para la síntesis de quimiotecas codificadas por ADN.

Se trata de una reacción one-pot, en la que se parte de un derivado de benzaldehído etiquetado con ADN y reacciona con la sulfonilhidrazida **L**, formándose la hidrazona in situ. En presencia de paladio como catalizador de la reacción, este intermedio se acopla al correspondiente haluro de arilo para formar finalmente el compuesto diarilmetano.

La reacción aporta resultados excelentes, llegando a obtener conversiones de hasta un 93 % para el acoplamiento de ioduros y un 86 % para el de bromuros.

Para llevar a cabo esta reacción, se emplean excesos de reactivos muy elevados. Se usan 400 equivalentes de halogenuro, 80 equivalentes de hidrazida, 20 equivalentes de

catalizador de paladio y 1000 equivalentes de base. Como se puede comprobar, estos valores son realmente altos por lo que el hecho que la reacción esté tan favorecida, puede deberse a estas cantidades. Por lo tanto, la situación perfecta sería poder obtener semejantes conversiones, pero sin la necesidad de usar excesos tan desmesurados.

Hay que destacar que los compuestos que se obtienen en esta transformación son los mismos a los que se llegaría en las reacciones de acoplamiento libres de metal. Además, la principal limitación de este trabajo es que únicamente se puede aplicar a *N*-sulfonilhidrazonas derivadas de aldehídos, por lo que sería ideal poder ampliar el alcance a otros derivados de hidrazonas.

2. OBJETIVO

Como se ha mostrado, las *N*-sulfonilhidrazonas presentan un gran potencial como intermedios de reacción para la modificación de compuestos carbonílicos.

Todas las reacciones mencionadas previamente en el apartado *1.4 Antecedentes del grupo de investigación* han sido desarrolladas en condiciones convencionales, lo que implica el uso de disolventes orgánicos, altas temperaturas y concentraciones de reactivos elevadas. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente en el apartado de limitaciones, la tecnología DECL requiere de la utilización de condiciones acuosas, suaves y de alta dilución. Por lo tanto, la implementación de la tecnología DECL en los procesos de modificación de carbonilos a través de las *N*-sulfonilhidrazonas requiere de un estudio previo. En caso de éxito, las enormes oportunidades que ofrecen este tipo de reacciones permitirían un avance muy importante para alcanzar quimiotecas codificadas por ADN que a día de hoy no son accesibles.

Por lo tanto, el objetivo de este Trabajo de Fin de Máster es buscar las condiciones óptimas para llevar a cabo las reacciones de modificación de compuestos carbonílicos a través de *N*-sulfonilhidrazonas en presencia de ADN, como se muestra en la Figura 4.

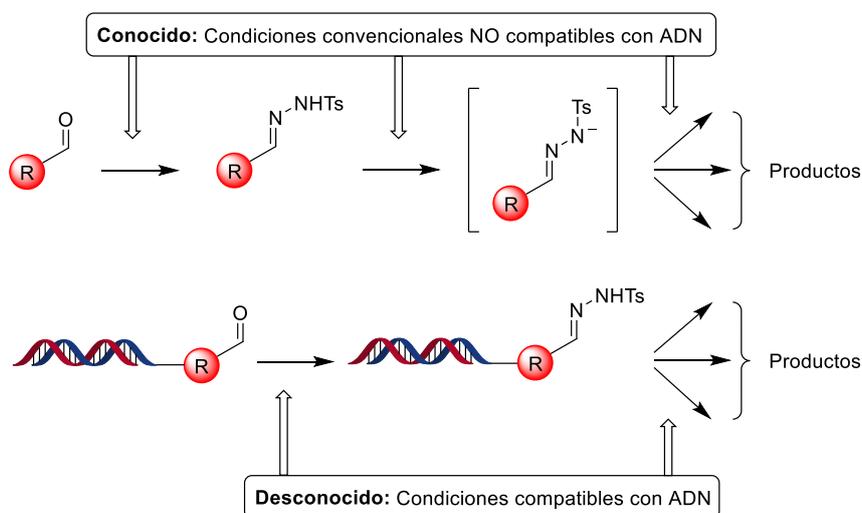


Figura 4. Objetivo del Trabajo Fin de Máster.

3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En esta sección se analizan en detalle los resultados obtenidos en la optimización de reacciones de acoplamiento cruzado a través de *N*-sulfonilhidrazonas para su aplicación en la construcción de quimiotecas codificadas por ADN. La discusión se basa en el estudio de los distintos tipos de reacciones llevadas a cabo, analizando los rendimientos obtenidos y las distintas modificaciones realizadas para obtener mejores resultados y ampliar la formación de diversas estructuras moleculares.

Durante la realización de este Trabajo Fin de Máster se han optimizado dos tipos de reacciones:

- Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.
- Reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

Los estudios que constituyen el trabajo de esta memoria se realizaron en condiciones compatibles con las DECLs, si bien utilizando sistemas modelo en ausencia del ADN para valorar si realmente las reacciones de acoplamiento cruzado con *N*-sulfonilhidrazonas pudieran ser compatibles con dichas condiciones de reacción. Las razones para realizar los estudios modelo fueron las siguientes:

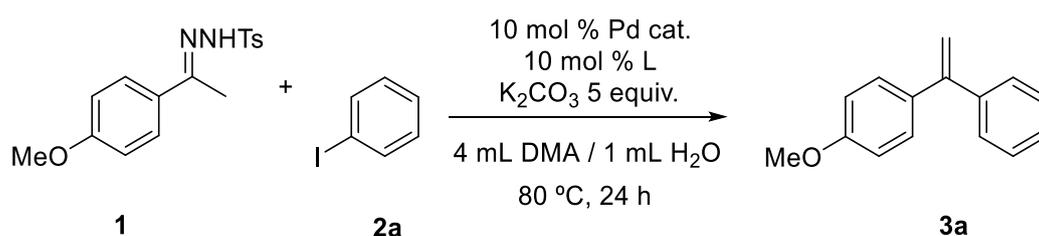
- Mucha mayor facilidad de análisis de los productos de reacción utilizando técnicas convencionales de los laboratorios de química orgánica.
- El elevado coste de los oligonucleótidos funcionalizados necesarios para la tecnología DECL, que se utilizarán en la siguiente fase de la investigación.

Así, las reacciones se efectuaron en disolventes acuosos, en condiciones de muy alta dilución y utilizando uno de los agentes de acoplamiento (aquel que no estaría unido al

ADN) y el resto de reactivos y catalizadores en un exceso muy elevado con relación al agente de acoplamiento modelo, que en la reacción DECL estaría unido al ADN.

3.1 Optimización de reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

El primer estudio que se realizó fue la optimización de la reacción de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas usando como catalizador paladio. Para ello, la reacción que se optimizó inicialmente se muestra en el Esquema 15, y en la Tabla 1 se recogen los resultados obtenidos de cada una de las reacciones, indicando las modificaciones que se llevaron a cabo.



Esquema 15. Optimización de la reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con iodobenceno **2a** catalizada por paladio.

Entrada	1	2a	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	0.075 mmol	10 equiv	Pd(OAc) ₂	XPhos	40
2	0.075 mmol	10 equiv	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	34
3	10 equiv	0.075 mmol	Pd(OAc) ₂	XPhos	- [a]
4	10 equiv	0.075 mmol	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	- [a]

Tabla 1. Condiciones y resultados obtenidos para la reacción del Esquema 15. [a] Para las reacciones con exceso de *N*-sulfonylhidrazona **1**, el rendimiento de la reacción no pudo ser calculado debido a que las señales del producto **3a** se solapan con las del producto que deriva de la reacción de Bamford-Stevens.

La *N*-tosilhidrazona **1**, se hizo reaccionar con iodobenceno **2a** para dar lugar a la formación del producto **3a**. La reacción se llevó a cabo a 80 °C, en presencia de un 20 % de agua y usando K₂CO₃ como base. Las variables que se optimizaron en este primer

estudio fueron el sistema catalítico utilizado (catalizador de paladio y ligando) y el reactivo se encontraba en exceso.

El rendimiento de la reacción se determinó por RMN haciendo uso de un patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H). El mejor resultado se obtuvo para la combinación de Pd(OAc)₂ como catalizador y XPhos como ligando, en el que la *N*-tosilhidrazona **1** es el reactivo limitante, obteniéndose un 40 % de rendimiento. Por otra parte, el catalizador PdCl₂(PPh₃)₂ sin usar ligando aportó un rendimiento de 34 %. Los espectros de RMN para cada uno de los sistemas se pueden observar en la Figura 5.

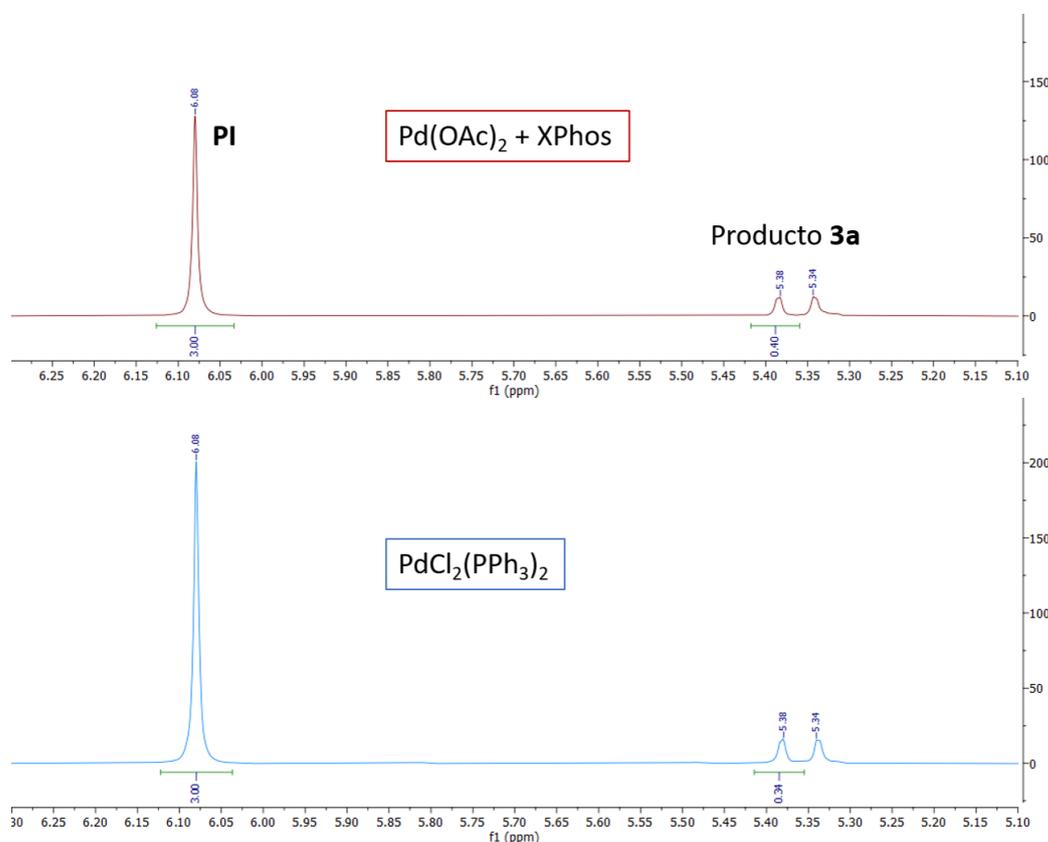
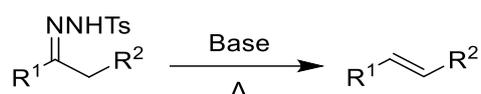


Figura 5. Espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ del producto **3a** a 300 MHz a partir de la reacción del Esquema 15. Las señales entre 5,3 y 5,4 ppm se corresponden con los Hs olefínicos del producto de acoplamiento, mientras que la señal a 6,08 ppm se corresponde con los Hs aromáticos del patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno).

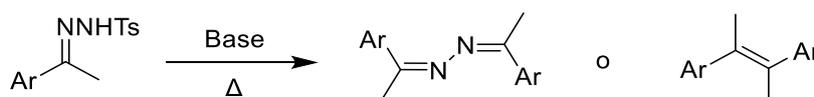
Para las reacciones en las que la *N*-tosilhidrazona **1** era el reactivo en exceso (entradas 3 y 4) se pudo observar la formación del producto **3a** y los espectros se pueden ver en el Anexo 1. Sin embargo, los rendimientos de estas reacciones no pudieron ser calculados,

ya que las señales a 5.38 y 5.34 ppm que permiten identificar el producto **3a** se solapan con una serie de señales que se corresponden a la olefina formada en la reacción Bamford Stevens ²⁹. Esta reacción fue descubierta en el año 1952 y se debe a la descomposición térmica en presencia de una base de la *N*-tosilhidrazona derivada de un carbonilo con hidrógenos enolizables. El producto que deriva de esta reacción es la formación de una olefina, tal y como se muestra en el Esquema 16.



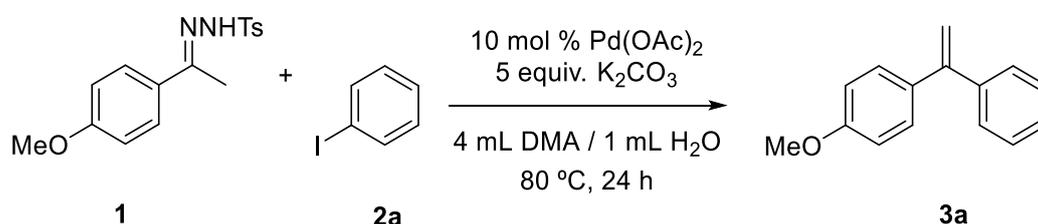
Esquema 16. Reacción de Bamford Stevens.

Otros subproductos que se pueden formar en esta transformación son los que provienen de la dimerización a través del diazocompuesto (Esquema 17).



Esquema 17. Dimerización de la *N*-tosilhidrazona a través del diazocompuesto.

De manera adicional, la reacción que hace uso de Pd(OAc)₂ fue evaluada sin presencia de ligando, para comprobar si este es necesario o no de cara a obtener buenos resultados. La reacción se muestra en el Esquema 18.

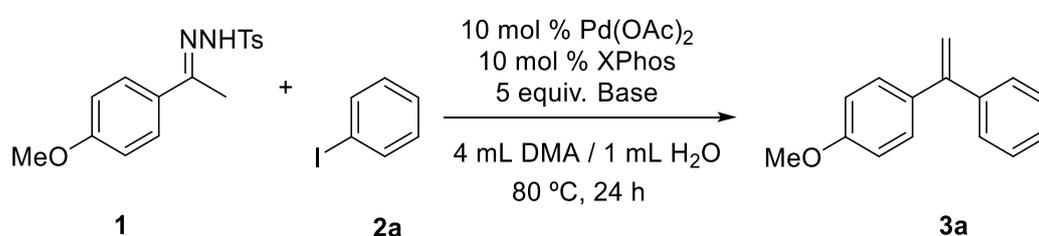


Esquema 18. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con iodobenceno **2a** catalizada por Pd(OAc)₂ sin usar ligando.

Analizando el rendimiento de la reacción a través de RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H), se pudo observar un resultado de 9 %. El espectro se

puede ver en el Anexo 2. Por lo tanto, se concluyó que el ligando XPhos es necesario para obtener mejores resultados.

Tomando como referencia el sistema catalítico Pd(OAc)₂ + XPhos, que fue el que mejores resultados aportó hasta el momento, el siguiente estudio que se realizó es el que se muestra en el Esquema 19. Consistió en probar otras bases, desde sales inorgánicas hasta hidróxidos, manteniendo en todo momento la *N*-tosilhidrazona **1** como reactivo limitante. Los resultados que se obtuvieron se recogen en la Tabla 2 y los espectros se pueden observar en el Anexo 3.



Esquema 19. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con iodobenceno **2a** catalizada por Pd(OAc)₂ + XPhos, en el que se hace un estudio de la base.

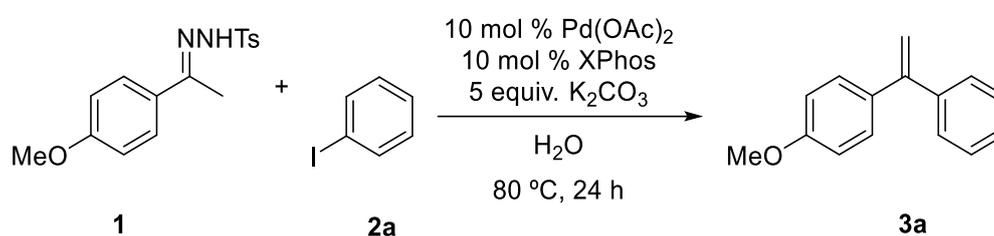
Entrada	Base (5 equiv)	Rendimiento (%)
1	LiOtBu	26
2	Cs ₂ CO ₃	9
3	NaOH	7
4	KOH	13

Tabla 2. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 19.

Observando los rendimientos, determinados por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H), se puede comprobar que ninguna de las bases usadas aportó mejores resultados que el K₂CO₃ que se usó inicialmente, por lo que esta fue la elegida para el resto de experimentos.

Adicionalmente, la reacción con Pd(OAc)₂ + XPhos se llevó a cabo usando exclusivamente agua como medio de reacción, tal y como se muestra en el Esquema 20.

Para ello se tomó como referencia la técnica “on water”, empleada por Sharpless³⁰. El agua es un disolvente interesante para llevar a cabo reacciones químicas debido a su coste, seguridad y por no ser dañino para el medioambiente. Durante los últimos años, el uso de agua en reacciones orgánicas ha ido en aumento debido a sus ventajas. Por la parte que nos interesa, cabe destacar que las reacciones químicas en presencia de ADN han de tener un alto grado de dilución, por lo que poder realizar reacciones exclusivamente en medio acuoso sería ideal.



Esquema 20. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con iodobenceno **2a** catalizada por Pd(OAc)₂ + XPhos, usando agua como medio de reacción.

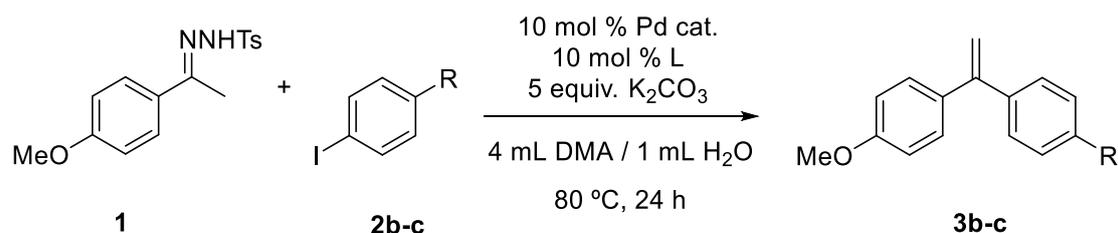
En este tipo de reacciones es muy importante tener una agitación energética y de manera continuada, para poner en contacto todos los reactivos que se encuentran formando una suspensión. Como se puede observar en el espectro del Anexo 4, el producto deseado se formó, pero se obtuvo un rendimiento muy bajo de un 4 %, que fue determinado por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H).

Las conclusiones que se obtienen a partir de los resultados obtenidos hasta este punto son:

- Ambos sistemas catalíticos aportan resultados similares.
- La base que dio mejor resultado fue K₂CO₃.

A partir de este punto, se realizaron estudios sobre los reactivos que intervienen en el acoplamiento, con la intención de poder ampliar la variedad estructural que se puede obtener a partir de este tipo de reacciones.

El primer estudio que se realizó fue probar distintos tipos de ioduros. Los elegidos fueron iodotolueno **2b** y 1-bromo-4-iodobenceno **2c**, que se hicieron reaccionar con la *N*-tosilhidrazona **1** usando ambas combinaciones catalíticas, Pd(OAc)₂ + XPhos y PdCl₂(PPh₃)₂. La reacción se puede observar en el Esquema 21 y la Tabla 3 recoge los datos que se obtuvieron.



Esquema 21. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con derivados de iodobenceno **2b-c** catalizada por paladio.

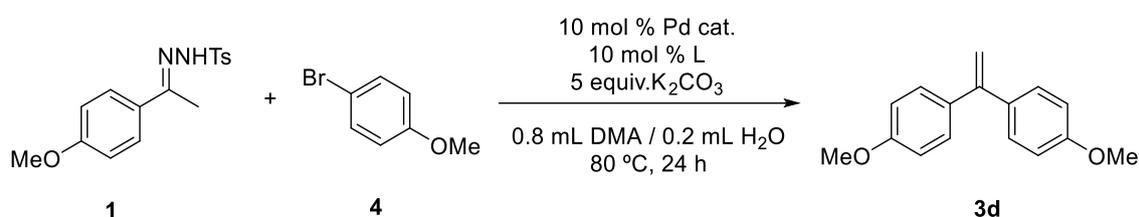
Entrada	Ioduro	R	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	2b	Me	Pd(OAc) ₂	XPhos	13
2	2b	Me	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	20
3	2c	Br	Pd(OAc) ₂	XPhos	23
4	2c	Br	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	31

Tabla 3. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 21.

El producto deseado se formó en todas las reacciones. Los rendimientos se determinaron por RMN haciendo uso de patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H) y los espectros se pueden observar en los Anexos 5 y 6. En comparación con el iodobenceno **2a**, los rendimientos que se obtuvieron en este caso fueron menores. Cabe destacar que, en ambos casos, el catalizador PdCl₂(PPh₃)₂ aportó los mejores resultados.

Los resultados obtenidos demuestran que los ioduros para-sustituídos pueden ser usados para llevar a cabo estas transformaciones. Además, en las reacciones en las que se usa 1-bromo-4-iodobenceno **2c** como agente de acoplamiento, se confirma que no hay una competición entre el iodo y el bromo durante la reacción.

El siguiente estudio que se realizó fue el uso de bromuros como agentes de acoplamiento, debido a su mayor abundancia y accesibilidad. Para ello, se hizo reaccionar la *N*-tosilhidrazona **1** con 4-bromoanisol **4**. Los sistemas catalíticos usados fueron los mismos que los de las reacciones de acoplamiento con ioduros. La única diferencia es que en este caso, el ligando que se usó junto con el catalizador Pd(OAc)₂ fue XPhos-SO₃Na. La decisión de usar este ligando y no el XPhos se debió a la menor reactividad que presentan los bromuros en comparación con los ioduros. De esta manera se podrían obtener mejores resultados ya que este ligando es soluble. La reacción que se llevó a cabo se muestra en el Esquema 22 y los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4.

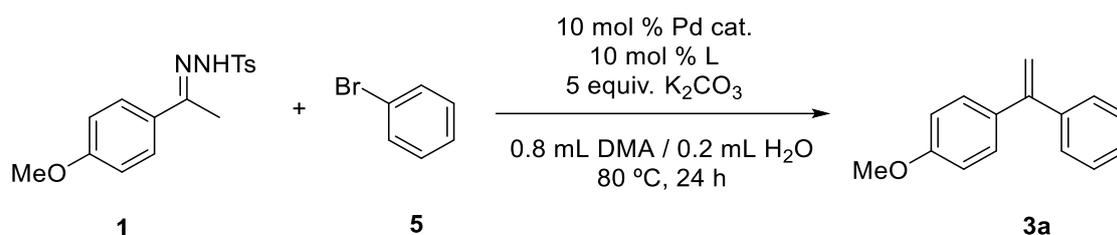


Esquema 22. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con *p*-bromoanisol **4** catalizada por paladio.

Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos-SO ₃ Na	-
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	-

Tabla 4. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 22.

Desafortunadamente, ninguna de las reacciones dio el resultado esperado. En este punto, se decidió probar esta misma reacción usando otro bromuro más simple, el bromobenceno **5**. Se volvió a hacer uso del ligando XPhos-SO₃Na junto con Pd(OAc)₂ como catalizador y además se probó un catalizador de paladio avanzado, el XPhos Pd 3G. La reacción se puede observar en el Esquema 23 y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.



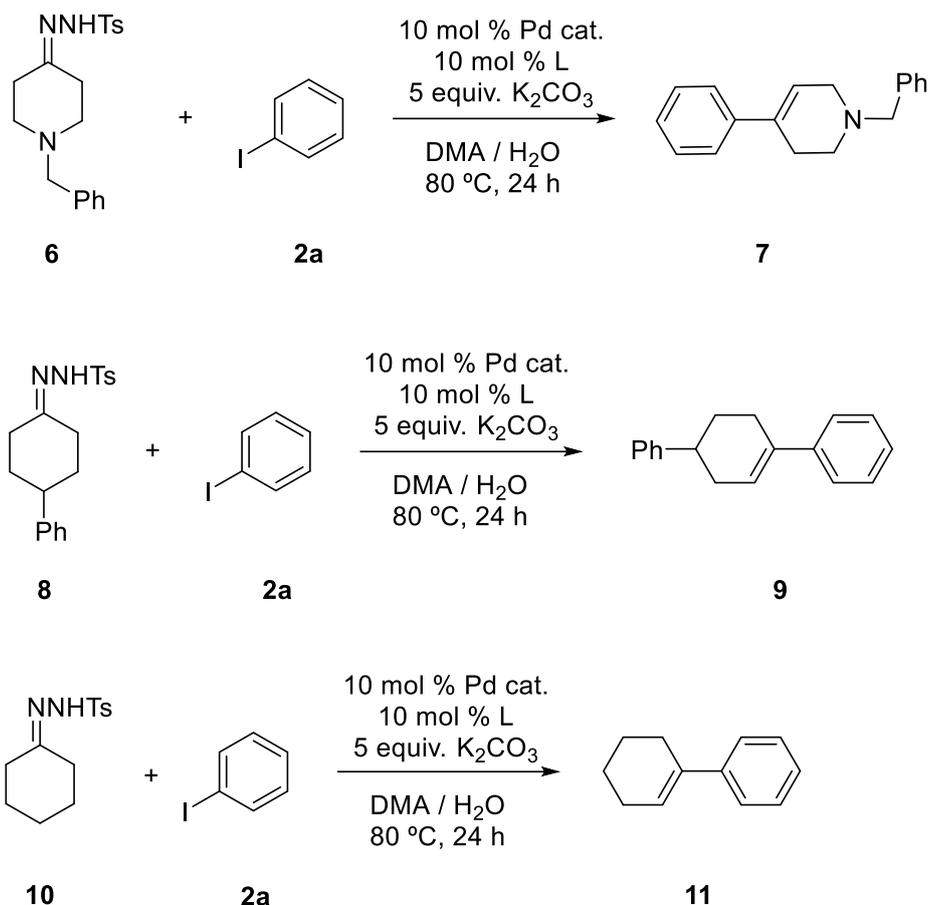
Esquema 23. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **1** con bromobenceno **5** catalizada por paladio.

Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos-SO ₃ Na	6
2	XPhos Pd 3G	-	10

Tabla 5. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 23.

En este caso la reacción sí dio resultado y a partir de RMN se pudieron calcular los rendimientos por patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H). Los espectros se pueden observar en el Anexo 7. Con este estudio se muestra que, para llevar a cabo reacciones con bromuros, es necesario hacer uso de catalizadores y ligandos avanzados, y como era de esperar, se obtienen rendimientos menores que los obtenidos con los yoduros, debido a su menor reactividad en las reacciones de acoplamiento cruzado.

El siguiente estudio que se realizó fue explorar la aplicación de distintas estructuras de *N*-tosilhidrazonas. En primer lugar, se llevaron a cabo las reacciones que se muestran en el Esquema 24. Aplicando las condiciones óptimas de reacción y usando los dos sistemas catalíticos Pd(OAc)₂ + XPhos y PdCl₂(PPh₃)₂, se hicieron reaccionar las *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas cíclicas y heterocíclicas (**6**, **8** y **10**) con iodobenceno **2a**. Este tipo de estructuras son muy comunes en los fármacos, por lo que resulta de gran interés poder aplicar la tecnología DECL a este tipo de compuestos.

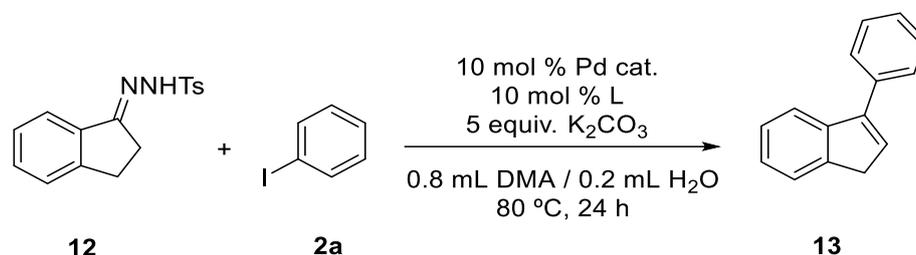


Esquema 24. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas cíclicas y heterocíclicas **6**, **8** y **10** con iodobenceno **2a** catalizadas por paladio.

Desafortunadamente, tras un análisis por RMN, no se pudieron observar las señales que indicasen la formación de los productos. Además de usar K_2CO_3 , también se probaron otras bases para comprobar si realizando alguna modificación se podían llevar a cabo estas transformaciones, pero ninguna dio resultado. Las otras bases que se utilizaron fueron LiOtBu y LiOH .

Otras estructuras de *N*-tosilhidrazonas que se evaluaron fueron las que presentan un anillo aromático y el carbonilo del que provienen se encuentra en la posición bencílica. Aplicando las condiciones óptimas, las *N*-tosilhidrazonas se hicieron reaccionar con iodobenceno **2a**, usando los dos sistemas catalíticos: $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{XPhos}$ y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

La primera reacción que se llevó a cabo fue con la *N*-tosilhidrazona **12** que deriva de la 1-indanona. En el Esquema 25 se puede observar la reacción y en la Tabla 6 los resultados obtenidos.



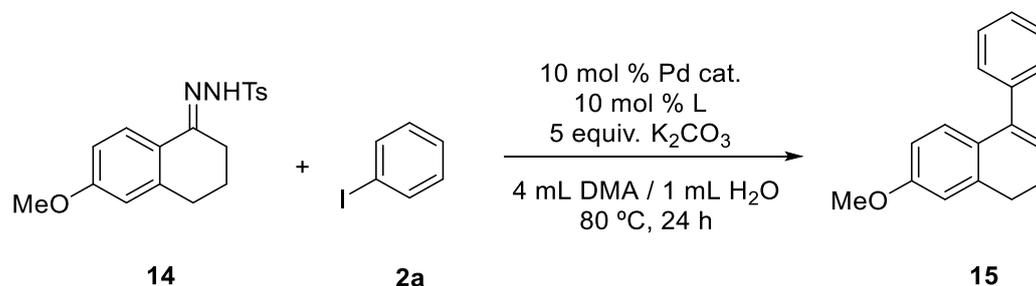
Esquema 25. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **12** con iodobenceno **2a** catalizada por paladio.

Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos	-
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	-

Tabla 6. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 25.

Desafortunadamente la señal esperada no se observó en ninguno de los espectros de RMN, indicando que la reacción no tuvo lugar.

A continuación, se evaluó una estructura similar, en este caso la *N*-tosilhidrazona **14** que proviene de un derivado de la α -tetralona. La reacción se puede observar en el Esquema 26 y los resultados se recogen en la Tabla 7.



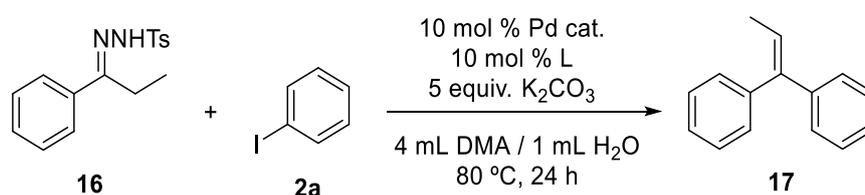
Esquema 26. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **14** con iodobenceno **2a** catalizada por paladio.

Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos	22
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	11

Tabla 7. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 26.

El producto deseado se formó y en el Anexo 8 se puede ver el espectro. El rendimiento se determinó por RMN usando patrón interno (3,4,5-trimetoxibenzaldehído: 9.87 ppm, 1H). Se obtuvo un mejor resultado para la reacción catalizada por Pd(OAc)₂ + XPhos.

También se evaluaron *N*-tosilhidrazonas que provienen de cetonas aromáticas acíclicas. La primera estructura que se evaluó fue la *N*-tosilhidrazona **16**, que deriva de la propiofenona y es muy similar a la utilizada para la optimización en los inicios de este trabajo. La transformación se puede observar en el Esquema 27 y los resultados que se obtuvieron se recogen en la Tabla 8.



Esquema 27. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **16** con iodobenceno **2a** catalizada por paladio.

Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos	32
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	92

Tabla 8. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 27.

El producto de reacción se formó en ambos casos. El rendimiento de la reacción se determinó por RMN haciendo uso de patrón interno (3,4,5-trimetoxibenzaldehído: 9.87 ppm, 1H). Para ambas reacciones se obtuvieron muy buenos rendimientos, siendo los más altos hasta el momento. Para la reacción catalizada por PdCl₂(PPh₃)₂ se obtuvo un

rendimiento de 92 %, lo cual es un resultado excelente. En la Figura 6 se pueden observar los espectros de RMN para cada uno de los sistemas.

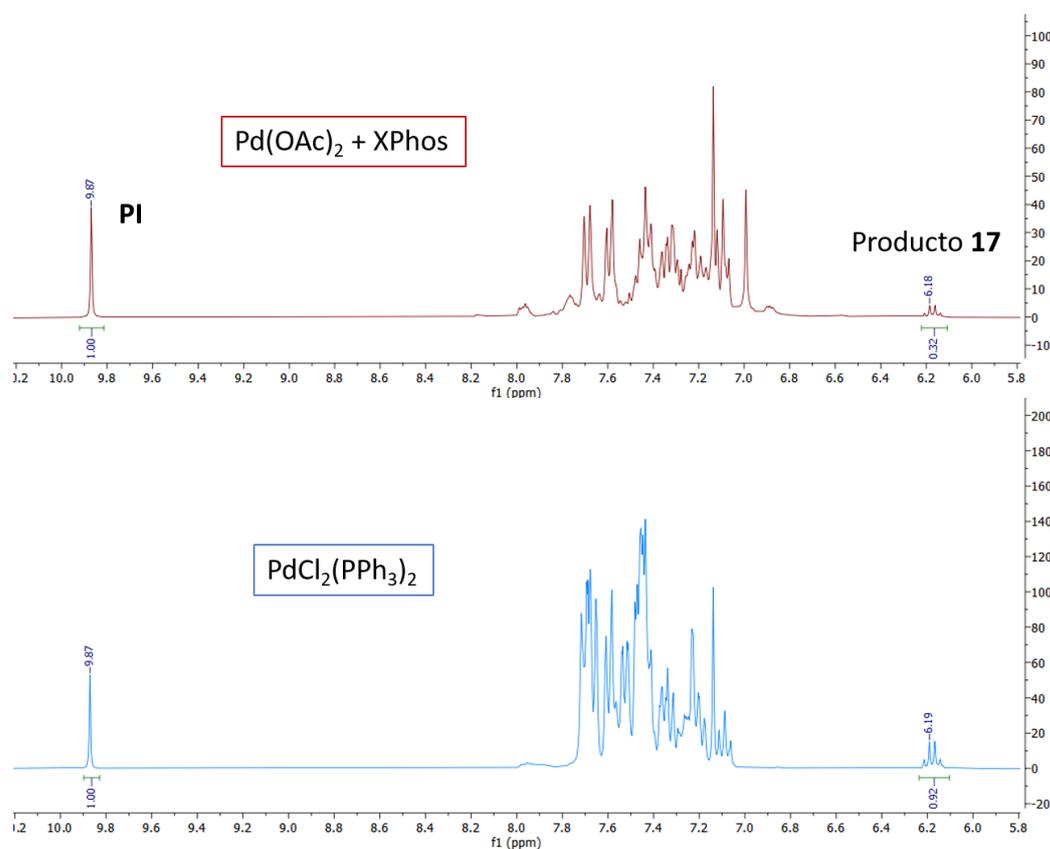
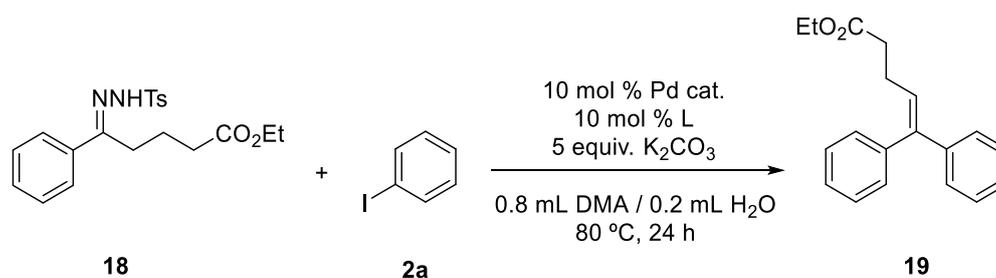


Figura 6. Espectros de RMN de los dos sistemas catalíticos usados en la reacción del Esquema 27. La señal entre 6.3 y 6.4 ppm se corresponde con el H olefínico del producto de acoplamiento, mientras que la señal a 9.87 ppm se corresponde con el H del grupo aldehído del patrón interno (3,4,5-trimetoxibenzaldehído).

Tras la obtención de este resultado, se evaluó la *N*-tosilhidrazona **18** que presenta una cadena carbonada más larga con un grupo éster al final de ella, que puede ser útil de cara a la realización de modificaciones posteriores o como punto de anclaje con la cadena de ADN. El Esquema 28 muestra la reacción y la Tabla 9 recoge los resultados obtenidos.



Esquema 28. Reacción de acoplamiento cruzado de la *N*-tosilhidrazona **18** con iodobenceno **2a** catalizada por paladio.

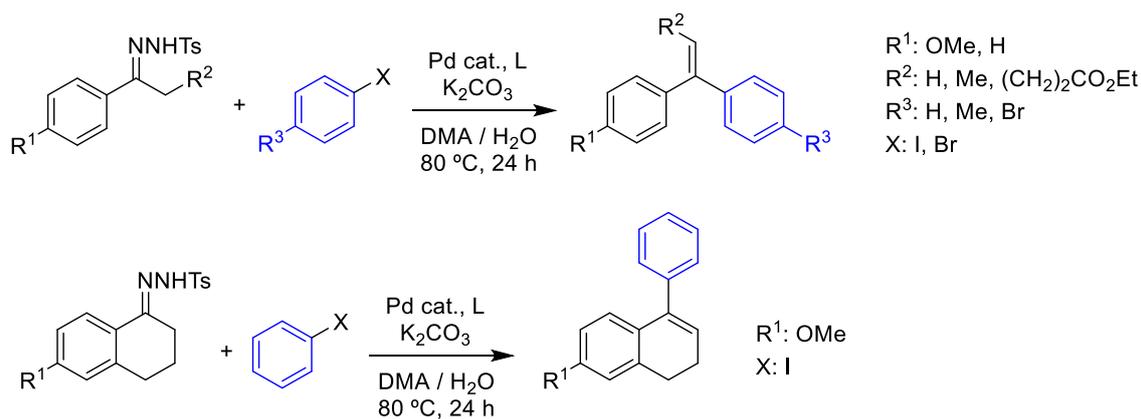
Entrada	Pd cat.	L	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) ₂	XPhos	33
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	-	68

Tabla 9. Resultados obtenidos para la reacción del Esquema 28.

El producto deseado se formó en ambos casos y los espectros se recogen en el Anexo 9. El rendimiento de la reacción se determinó por RMN haciendo uso de patrón interno (3,4,5-trimetoxibenzaldehído: 9.87 ppm, 1H). Los resultados que se obtuvieron fueron buenos, siendo el mejor para el catalizador PdCl₂(PPh₃)₂.

Por lo tanto, estos resultados demuestran que la presencia de anillos aromáticos en las *N*-tosilhidrazonas derivadas de carbonilos en posición bencílica favorece que la reacción de acoplamiento cruzado ocurra. Además, con ambos sistemas catalíticos se obtuvieron buenos resultados. Para la *N*-tosilhidrazona **14** que proviene de una cetona cíclica, el sistema Pd(OAc)₂ + XPhos aportó mejores resultados. En cambio, para las que derivan de cetonas acíclicas, **17** y **18**, los mejores rendimientos se obtuvieron con el catalizador PdCl₂(PPh₃)₂.

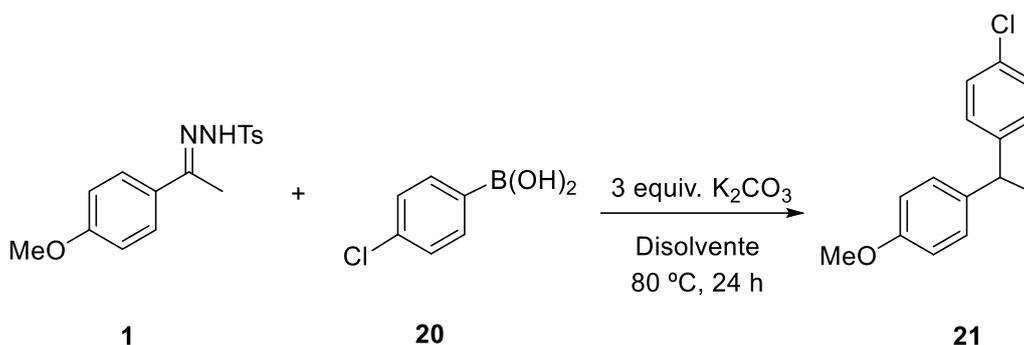
Como resumen de este apartado se puede señalar que se han puesto a punto condiciones para realizar acoplamientos catalizados por paladio entre *N*-sulfonilhidrazonas y halogenuros de arilo compatibles con el ADN. Así mismo, se ha demostrado la generalidad por lo que hace referencia a los sustratos **1**, **14**, **16** y **18** además de distintos halogenuros. En el Esquema 29 se muestra un resumen de las reacciones que se han realizado en este apartado, mostrando la diversidad estructural que se pudo llegar a conseguir.



Esquema 29. Resumen de las reacciones de optimización del acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

3.2 Optimización de reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

En este estudio, inicialmente se llevó a cabo la optimización de la reacción de acoplamiento que se muestra en el Esquema 30, que involucra la *N*-tosilhidrazona **1** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**. En esta reacción se usó como base el K_2CO_3 y se realizó en un disolvente orgánico.



Esquema 30. Reacción de acoplamiento cruzado entre la *N*-tosilhidrazona **1** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

La primera fase consistió en realizar las reacciones en disolvente orgánico sin presencia de agua para determinar las señales del producto por RMN. Los disolventes que se usaron para llevar a cabo la reacción fueron acetonitrilo y 1,4-dioxano.

Las señales que se obtuvieron fueron usadas como referencia en los siguientes experimentos para calcular los rendimientos por patrón interno con RMN. A partir de ahí se harían incrementos progresivos de la cantidad de agua en el medio de reacción para poder determinar la máxima cantidad de agua que es capaz de tolerar.

El crudo que se obtuvo a partir de la reacción realizada en 1,4-dioxano tenía un mejor aspecto y se le realizó una columna cromatográfica para tener el producto puro como referencia. El espectro que se obtuvo se puede observar en la Figura 7.

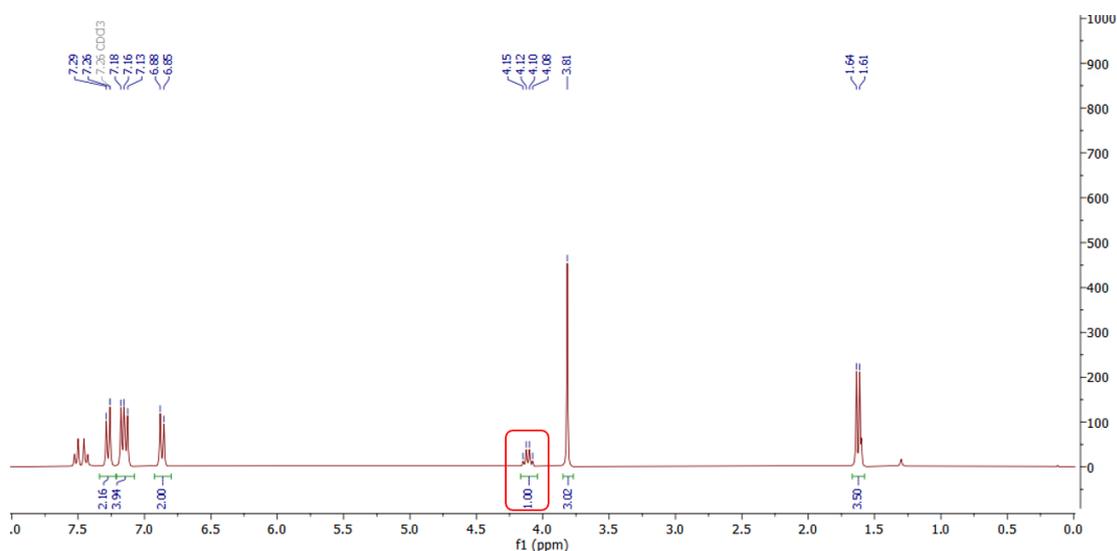
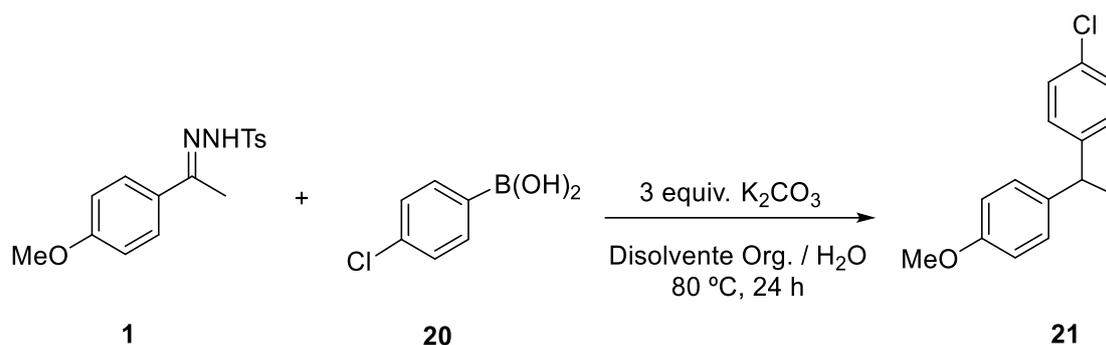


Figura 7. Espectro de RMN del producto **21** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 30 usando como disolvente 1,4-dioxano. La señal entre 4.15 y 4.08 ppm se corresponde con el H bencílico del producto de acoplamiento.

La señal que se usó como referencia para identificar la formación del producto y cuantificar los rendimientos de los siguientes experimentos es la que se muestra en el cuadro rojo, con un desplazamiento químico de 4.07 ppm, una multiplicidad de cuatriplete y una integral de 1 protón que se corresponde al H en posición bencílica.

Una vez que se tenía la referencia, se realizó la reacción que se muestra en el Esquema 31, pero en este caso incrementando las cantidades de agua en un 10 % y 20 %. Como disolventes orgánicos se utilizaron acetonitrilo y 1,4-dioxano. Los resultados se recogen en la Tabla 10.



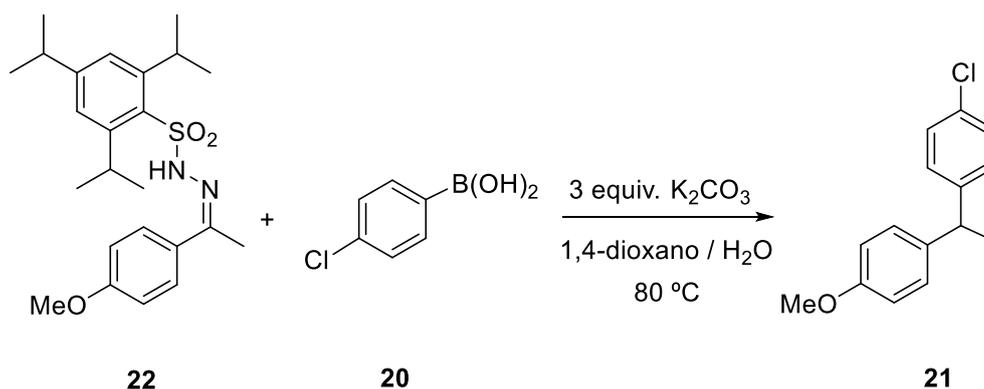
Esquema 31. Reacción de acoplamiento cruzado entre la *N*-tosilhidrazona **1** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**, variando el disolvente orgánico y la cantidad de agua en el medio de reacción.

Entrada	Disolvente Org.	% H ₂ O	Rendimiento (%)
1	Acetonitrilo	10 %	21
2	Acetonitrilo	20 %	16
3	1,4-Dioxano	10 %	27
4	1,4-Dioxano	20 %	16

Tabla 10. Condiciones y resultados obtenidos para la reacción del Esquema 31.

Los rendimientos de las reacciones fueron determinados por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H) y los espectros se pueden observar en el Anexo 10. Como se puede ver, cuando la reacción se lleva a cabo usando un 10 % de agua, se obtiene un mejor resultado en la que se usa 1,4-dioxano como disolvente orgánico. Cuando se incrementa el agua a un 20 %, los resultados para ambas reacciones son los mismos, aunque disminuyendo los rendimientos.

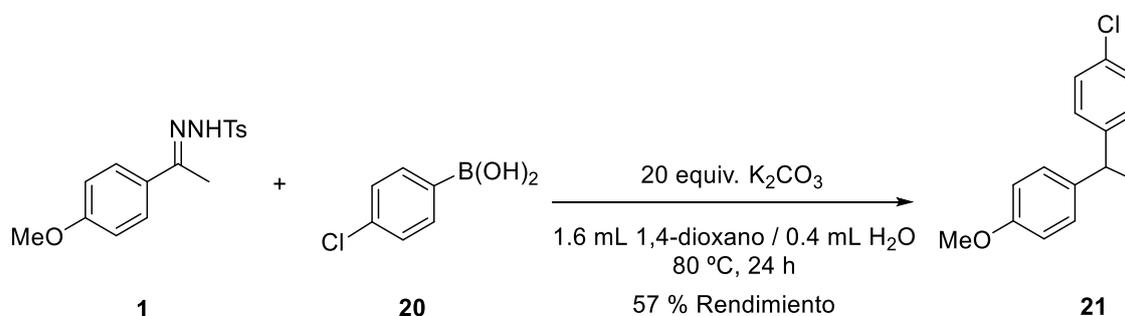
Como los rendimientos que se obtuvieron fueron bajos, se planteó una nueva reacción usando la *N*-sulfonilhidrazona **22** que se descompone más fácilmente, por lo que es de esperar que el proceso pudiera transcurrir mejor a una temperatura relativamente baja. El disolvente de la reacción fue 1,4-dioxano y las reacciones se hicieron en presencia de un 10 y 20 % de agua. En el Esquema 32 se muestra la reacción.



Esquema 32. Reacción de acoplamiento cruzado entre la N-tosilhidrazona **22** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**, usando 1,4-dioxano como disolvente orgánico y variando la cantidad de agua en el medio de reacción.

En ambas reacciones se formó el producto **21**, pero desafortunadamente los rendimientos en ambos casos no pudieron ser calculados, ya que la integral no está bien definida debido a que hay un solapamiento de picos en el espectro de RMN. A pesar de esto, tampoco se ve una notoria mejoría a simple vista, por lo que se puede concluir que a pesar de usar una hidrazona que se descompone más fácilmente, el resultado de la reacción no se ve mejorado. El Anexo 11 muestra el espectro del producto obtenido en ambas reacciones.

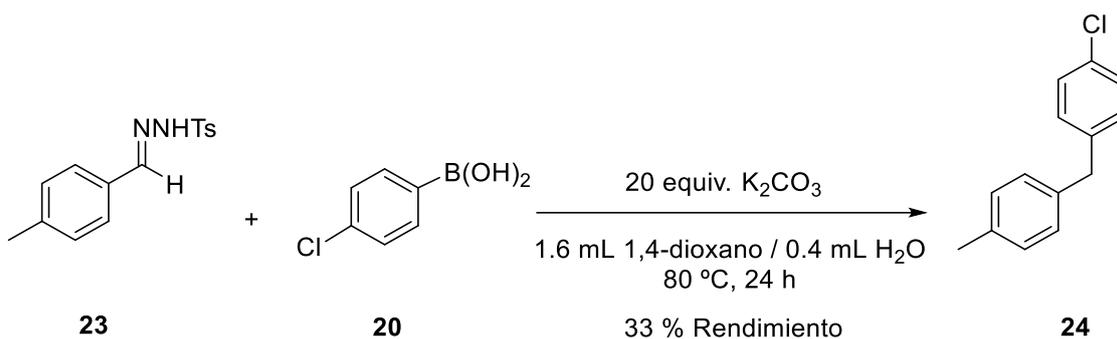
En este punto se decidió realizar el resto de reacciones con un 20 % de agua, ya que un 10 % podría no ser suficiente para llevar a cabo reacciones con ADN. El siguiente estudio consistió en realizar la reacción que se muestra en el Esquema 33, aumentando el exceso de ácido borónico de 10 equivalentes a 25 y el exceso de base de 3 equivalentes a 20 equivalentes. De esta manera se podrían obtener mejores resultados usando 20 % de agua.



Esquema 33. Reacción de acoplamiento cruzado entre la N-tosilhidrazona **1** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**, incrementando el exceso del ácido borónico y el de base.

A partir de esta reacción se obtuvo un rendimiento de un 57 % que fue calculado por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H) y el espectro se puede ver en el Anexo 12. Esto es un excelente resultado ya que se consigue un rendimiento superior a los que se obtuvieron anteriormente. Por lo tanto, incrementar los excesos de ácido borónico y de base permite obtener mejores rendimientos para la reacción en presencia de un 20 % de agua.

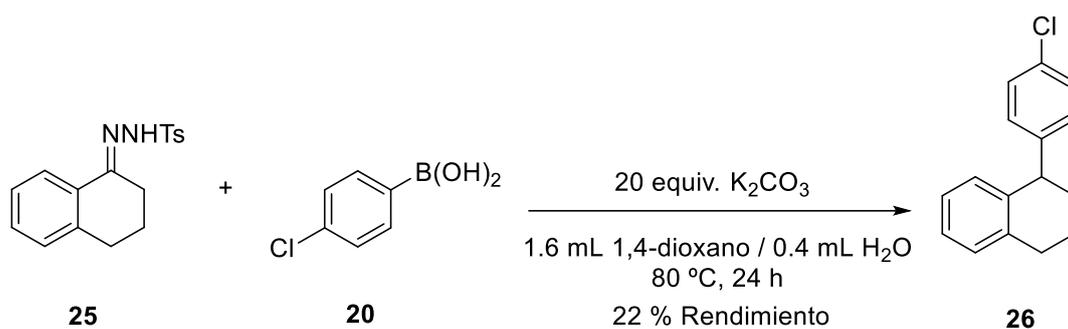
Llegados a este punto y aplicando las condiciones óptimas de reacción, se decidió explorar la aplicación de distintas estructuras de *N*-tosilhidrazonas. La primera de las reacciones fue probar la *N*-tosilhidrazona **23** derivada de aldehído. La reacción se puede observar en el Esquema 34.



Esquema 34. Reacción de acoplamiento cruzado entre la *N*-tosilhidrazona **23** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

El rendimiento de la reacción fue de 33 % y se calculó por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H). El espectro que se obtuvo se puede ver en el Anexo 13. Este resultado indica que este tipo de reacciones en presencia de agua puede ser aplicada también a *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído, ampliando de esta manera el tipo de sustratos de partida.

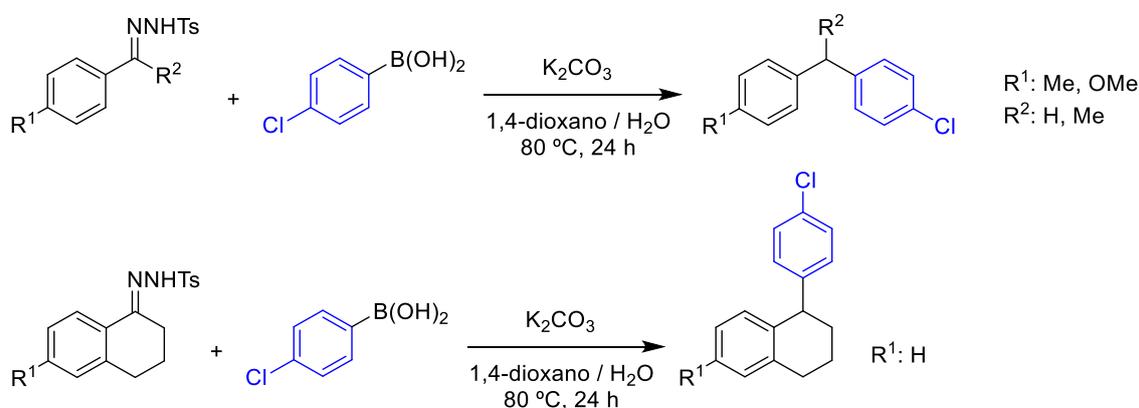
La *N*-tosilhidrazona **25** que proviene de la α -tetralona también fue evaluada. La reacción se puede observar en el Esquema 35.



Esquema 35. Reacción de acoplamiento cruzado entre la *N*-tosilhidrazona **25** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

Se obtuvo un rendimiento de 22 %, que se calculó por RMN usando patrón interno (1,3,5-trimetoxibenceno: 6.08 ppm, 3H). El espectro se puede observar en el Anexo 14. Al igual que en el caso anterior, este es un buen resultado, ya que se muestra que este tipo de derivados de *N*-tosilhidrazona también pueden ser usados para llevar a cabo los acoplamientos.

Por lo tanto, los resultados obtenidos demuestran que para las reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos, es necesario tener un exceso de base y de ácido borónico para poder realizar las reacciones en presencia de un 20 % de agua y aumentar los rendimientos. En el Esquema 36 se muestra un resumen de las reacciones que se han desarrollado en este apartado, mostrando la diversidad estructural que se pudo obtener a partir de estas reacciones.



Esquema 36. Resumen de las reacciones de optimización del acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

Para poner los resultados obtenidos en contexto, debe de tenerse en cuenta que típicamente las reacciones sobre DECLs se realizan en condiciones que incluyen unos excesos de reactivos muy superiores a los utilizados durante nuestra optimización. Por ello, de acuerdo con los resultados discutidos en esta memoria, es de esperar que las reacciones en las condiciones compatibles con la tecnología DECL proporcionen conversiones y rendimientos muy superiores a los obtenidos en este trabajo. De hecho, tomando como base los resultados de esta memoria, la aplicación de estas reacciones a la construcción de las DECLs se iniciará en nuestro laboratorio en el futuro inmediato.

4. CONCLUSIONES

En este Trabajo Fin de Máster se ha evaluado la posibilidad de emplear las reacciones de acoplamiento cruzado basadas en *N*-sulfonilhidrazonas para la fabricación de quimiotecas codificadas por ADN.

Por un lado, las reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio han dado resultados prometedores con los dos sistemas catalíticos usados: $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{XPhos}$ y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Además, se ha mostrado la aplicación del acoplamiento de hidrazonas derivadas de cetonas cíclicas y acíclicas con distintos halogenuros.

Por otra parte, las reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos también han dado buenos resultados. En este caso, se ha demostrado la importancia de trabajar con un exceso muy elevado de base y de ácido arilborónico para poder conseguir rendimientos óptimos.

En base a los resultados obtenidos en este trabajo, la siguiente fase de la investigación consistirá en realizar los acoplamientos modelo en presencia de la cadena de ADN.

5. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Fitzgerald, P. R.; Paegel, B. M. DNA-Encoded Chemistry: Drug Discovery from a Few Good Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (12), 7155–7177. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00789>.
- (2) A., R.; Jr., G. *A Handbook for DNA-Encoded Chemistry: Theory and Applications for Exploring Chemical Space and Drug Discovery*, 1st ed.; Wiley, 2014.
- (3) Merrifield, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (14), 2149–2154. <https://doi.org/10.1021/ja00897a025>.
- (4) Furka, Á.; Sebestyén, F.; Asgedom, M.; Dibó, G. General Method for Rapid Synthesis of Multicomponent Peptide Mixtures. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37* (6), 487–493. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1991.tb00765.x>.
- (5) Favalli, N.; Bassi, G.; Scheuermann, J.; Neri, D. DNA-Encoded Chemical Libraries – Achievements and Remaining Challenges. *FEBS Lett.* **2018**, *592* (12), 2168–2180. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13068>.
- (6) Brenner, S.; Lerner, R. A. Encoded Combinatorial Chemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89* (12), 5381–5383. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5381>.
- (7) Yuen, L. H.; Franzini, R. M. Achievements, Challenges, and Opportunities in DNA-Encoded Library Research: An Academic Point of View. *ChemBioChem* **2017**, *18* (9), 829–836. <https://doi.org/10.1002/cbic.201600567>.
- (8) Götte, K.; Chines, S.; Brunschweiler, A. Reaction Development for DNA-Encoded Library Technology: From Evolution to Revolution? *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (22). <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151889>.

- (9) Gartner, Z. J.; Kanan, M. W.; Liu, D. R. Expanding the Reaction Scope of DNA-Templated Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1796–1800. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1796::aid-anie1796>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1796::aid-anie1796>3.0.co;2-z).
- (10) Wang, X.; Sun, H.; Liu, J.; Zhong, W.; Zhang, M.; Zhou, H.; Dai, D.; Lu, X. Palladium-Promoted DNA-Compatible Heck Reaction. *Org. Lett.* **2019**, *21* (3), 719–723. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03926>.
- (11) Ding, Y.; Clark, M. A. Robust Suzuki – Miyaura Cross-Coupling on DNA-Linked Substrates. *ACS Comb. Sci.* **2015**, 8–11. <https://doi.org/10.1021/co5001037>.
- (12) Li, J. Y.; Huang, H. Development of DNA-Compatible Suzuki-Miyaura Reaction in Aqueous Media. *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29* (11), 3841–3846. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00676>.
- (13) Hunter, J. H.; Prendergast, L.; Valente, L. F.; Madin, A.; Pairaudeau, G.; Waring, M. J. High Fidelity Suzuki-Miyaura Coupling for the Synthesis of DNA Encoded Libraries Enabled by Micelle Forming Surfactants. *Bioconjug. Chem.* **2020**, *31* (1), 149–155. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00838>.
- (14) Barluenga, J.; Valdés, C. Tosylhydrazones: New Uses for Classic Reagents in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling and Metal-Free Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7486–7500. <https://doi.org/10.1002/anie.201007961>.
- (15) Xia, Y.; Wang, J. Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling with Ketones or Aldehydes via N-Tosylhydrazones. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (24), 10592–10605. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04445>.
- (16) Barroso, R.; Cabal, M. P.; Valdés, C. Pd-Catalyzed Auto-Tandem Cascades Based

- on N -Sulfonylhydrazones: Hetero- and Carbocyclization Processes. *Synthesis* **2017**, *49* (19), 4434–4447. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588535>.
- (17) Barluenga, J.; Quiñones, N.; Cabal, M. P.; Aznar, F.; Valdés, C. Tosylhydrazide-Promoted Palladium-Catalyzed Reaction of β -Aminoketones with o-Dihaloarenes: Combining Organocatalysis and Transition-Metal Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (10), 2350–2353. <https://doi.org/10.1002/anie.201006996>.
- (18) Sun, C. L.; Shi, Z. J. Transition-Metal-Free Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (18), 9219–9280. <https://doi.org/10.1021/cr400274j>.
- (19) Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. Metal-Free Carbon-Carbon Bond-Forming Reductive Coupling between Boronic Acids and Tosylhydrazones. *Nat. Chem.* **2009**, *1* (6), 494–499. <https://doi.org/10.1038/nchem.328>.
- (20) Nakagawa, S.; Bainbridge, K. A.; Butcher, K.; Ellis, D.; Klute, W.; Ryckmans, T. Application of Barluenga Boronic Coupling (BBC) to the Parallel Synthesis of Drug-like and Drug Fragment-like Molecules. *ChemMedChem* **2012**, *7* (2), 233–236. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201100339>.
- (21) Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Brown, A. D.; Ley, S. V. Metal-Free Coupling of Saturated Heterocyclic Sulfonylhydrazones with Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (1), 328–338. <https://doi.org/10.1021/jo402526z>.
- (22) Wegener, A.; Miller, K. A. Total Synthesis of Avrainvilleol. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (21), 11655–11658. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02028>.
- (23) Merchant, R. R.; Lopez, J. A. A General C(sp³)-C(sp³) Cross-Coupling of Benzyl Sulfonylhydrazones with Alkyl Boronic Acids. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2271–

2275. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00471>.
- (24) Shen, X.; Gu, N.; Liu, P.; Ma, X.; Xie, J.; Liu, Y.; Dai, B. One-Pot Synthesis of Triarylmethanes via Metal-Free Reductive Coupling of Diaryl Ketones, Tosylhydrazide, and Arylboronic Acids. *Chinese J. Chem.* **2016**, *34* (10), 1033–1038. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201600330>.
- (25) Shen, X.; Gu, N.; Liu, P.; Ma, X.; Xie, J.; Liu, Y.; He, L.; Dai, B. A Simple and Efficient Synthesis of 9-Arylfluorenes via Metal-Free Reductive Coupling of Arylboronic Acids and N-Tosylhydrazones in Situ. *RSC Adv.* **2015**, *5* (78), 63726–63731. <https://doi.org/10.1039/c5ra12099c>.
- (26) Kupracz, L.; Kirschning, A. Two-Step Flow Synthesis of Biarylmethanes by Reductive Arylation of Tosylhydrazones. *J. Flow Chem.* **2013**, *3* (1), 11–16. <https://doi.org/10.1556/JFC-D-12-00021>.
- (27) Lamaa, D.; Messe, E.; Gandon, V.; Alami, M.; Hamze, A. Toward a Greener Barluenga-Valdés Cross-Coupling: Microwave-Promoted C-C Bond Formation with a Pd/PEG/H₂O Recyclable Catalytic System. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8708–8712. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03310>.
- (28) Ma, F.; Li, J.; Zhang, S.; Gu, Y.; Tan, T.; Chen, W.; Wang, S.; Xu, H.; Yang, G.; Lerner, R. A. Metal-Catalyzed One-Pot On-DNA Syntheses of Diarylmethane and Thioether Derivatives. *ACS Catal.* **2022**, *12* (3), 1639–1649. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c05338>.
- (29) Bamford, W. R.; Steven, T. S. The Decomposition of Toluene p-Sulphonylhydrazones by Alkali. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735–4740.
- (30) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.

“On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension.

Angew. Chem. **2005**, *117* (21), 3339–3343.

<https://doi.org/10.1002/ange.200462883>.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Generalidades

Todas las reacciones se realizaron usando material de vidrio seco y se agitaron con un imán. Las hidrazonas **1** y **22** fueron preparadas a partir de la correspondiente cetona durante la realización de este trabajo. Por otra parte, el resto de hidrazonas utilizadas en este trabajo fueron sintetizadas en programas de investigación previos del grupo QOSCAT.

Tanto los disolventes como el resto de reactivos que se utilizaron, se adquirieron comercialmente y se usaron sin previa purificación.

Las reacciones para la preparación de las hidrazonas como materiales de partida se llevaron a cabo en matraces y se agitaron usando una placa RCT basic IKA-WERKE. Por otra parte, las distintas reacciones de optimización se realizaron utilizando un sistema tipo carrusel (RR98030 Carousel reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies con 12 reactores).

La purificación cromatográfica se llevó a cabo empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh) y usando como eluyente una mezcla 3:1 Hex/AcOEt.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en gel de sílice 60, con indicador F254, y alúmina, sobre soporte de aluminio y se reveló mediante exposición a la luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato de potasio.

6.2 Técnicas instrumentales

- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H -RMN se registraron a temperatura ambiente en CDCl_3 . Para ello se utilizaron aparatos Bruker AV-300 (300 MHz). Las

señales características que permitieron identificar los productos y cuantificar el rendimiento de la reacción fueron comparadas con los espectros registrados en la base de datos Sci-Finder. La información que se recoge en la parte experimental sobre ^1H -RMN se corresponde a la obtenida en Sci-Finder y las señales que se muestran en color azul son las que se han usado para poder identificar la formación de los productos y calcular los rendimientos de las reacciones.

Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y para los espectros realizados a lo largo de este Trabajo Fin de Máster se ha utilizado como referencia el correspondiente patrón interno que permite el cálculo de los rendimientos. Los dos patrones internos que usaron fueron 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (9.87 ppm, 1H). Las estructuras de estos compuestos se pueden ver en la Figura 8.



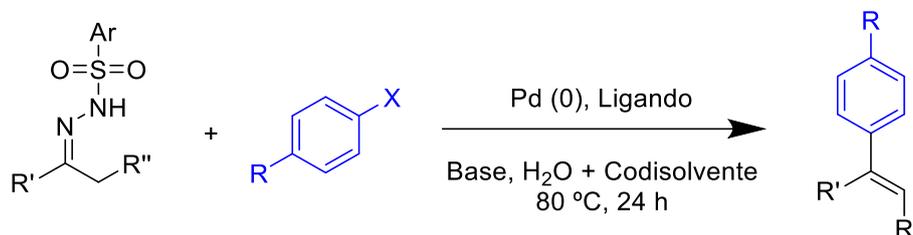
Figura 8. Estructura molecular de los patrones internos usados para determinar los rendimientos de las reacciones por RMN.

Los protones que se muestran en color azul son los que se han usado como referencia para el cálculo de los rendimientos.

La información de ^1H -RMN se indica para cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s: singulete, d: doblete, t: triplete, q: cuatriplete, dd: doble doblete, bs: singulete ancho y m: multiplete), constantes de acoplamiento (J), integral.

6.3 Procedimiento Experimental

6.3.1 Procedimiento general para la optimización de reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

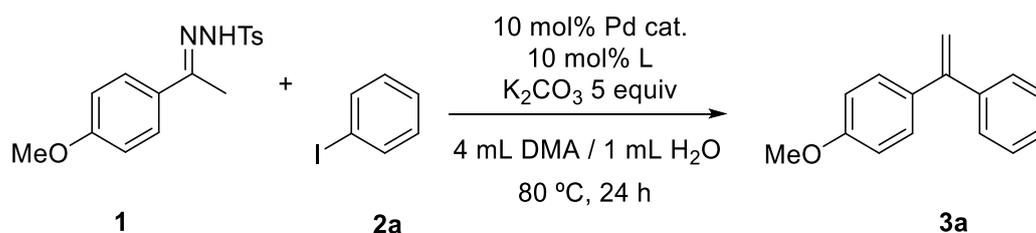


Esquema 37. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

En un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona, el halogenuro (10 equiv), la base (5 equiv), el catalizador de paladio (10 mol %), el ligando (10 mol %), el codisolvente orgánico y un 20 % de H₂O de la disolución total. El sistema se calienta a 80 °C y se agita durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo de extracción. Seguidamente, se añade el patrón interno. El crudo se extrae con AcOEt (15 mL) y salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrae de nuevo con AcOEt (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5x10 mL). Finalmente, la capa orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y después del filtrado, se eliminan disolventes.

Síntesis del 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno **3a**

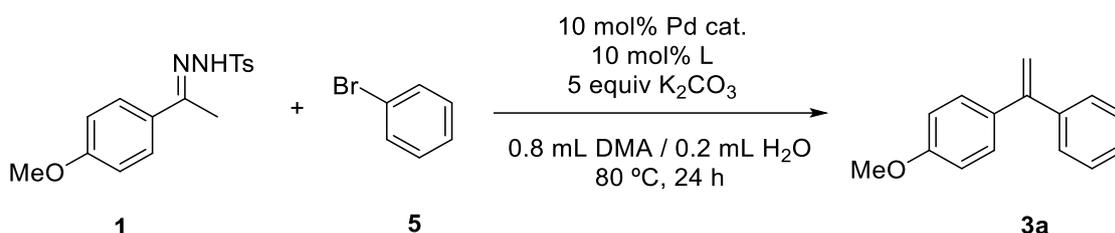
- Usando un ioduro como agente de acoplamiento:



Esquema 38. Síntesis del producto **3a** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **1** y iodobenceno **2a**.

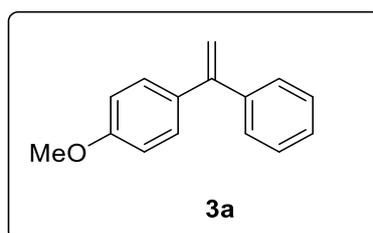
Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **1** (0.075 mmol), el iodobenceno **2a** (10 equiv, 84 μ L), la base K_2CO_3 (5 equiv, 51.8 mg), 10 mol % de $Pd(OAc)_2$ (0.075 mmol, 16.8 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 35.7 mg) o 10 mol % $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.075 mmol, 52.6 mg), 4 mL de DMA y 1 mL de H_2O .

- Usando un bromuro como agente de acoplamiento:



Esquema 39. Síntesis del producto **3a** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **1** y bromobenceno **5**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se hizo reaccionar la *N*-tosilhidrazona **1** (0.015 mmol), el bromobenceno **2a** (10 equiv, 84 μ L), la base K_2CO_3 (5 equiv, 10.3 mg), 10 mol % $Pd(OAc)_2$ (0.015 mmol, 3.3 mg) + 10 mol % XPhos- SO_3Na (0.015 mmol, 8.0 mg) o 10 mol % XPhos Pd 3G (0.015 mmol, 12.7 mg), 0.8 mL de DMA y 0.2 mL de H_2O .



Rendimientos:

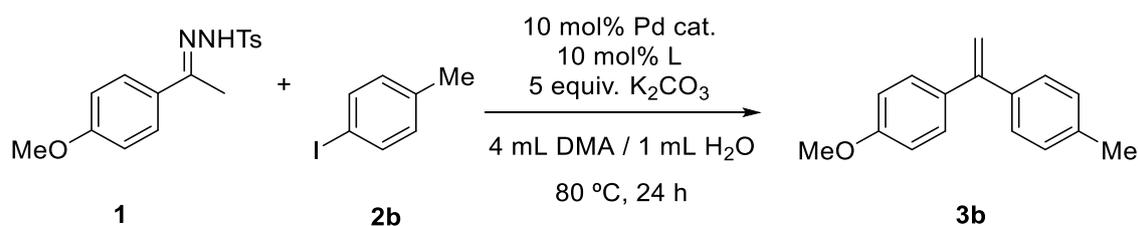
- Reacción con el ioduro **2a**

10 mol % de $Pd(OAc)_2$ + 10 mol % XPhos: 40 %

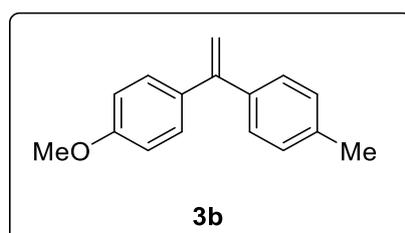
10 mol % $PdCl_2(PPh_3)_2$: 34 %

- Reacción con el bromuro 510 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos-SO₃Na: 6 %

10 mol % XPhos Pd 3G: 10 %

Fórmula empírica: C₁₅H₁₄O**Peso molecular:** 210.28 g¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.35 - 7.22 (m, 7H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).Síntesis de 1-metoxi-4-(1-(*p*-tolil)vinil)benceno **3b***Esquema 40. Síntesis del producto 3b a partir del acoplamiento de la N-tosilhidrazona 1 y iodotolueno 2b.*

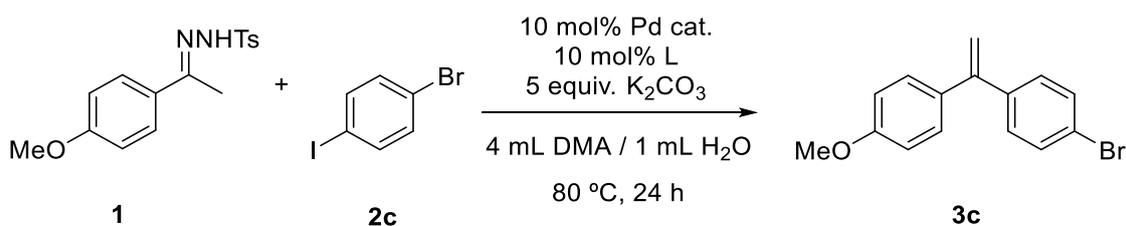
Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **1** (0.075 mmol), el 4-iodotolueno **2b** (10 equiv, 163.5 mg), la base K₂CO₃ (5 equiv, 51.8 mg), 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0.075 mmol, 16.8 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 35.7 mg) o 10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ (0.075 mmol, 52.6 mg), 4 mL de DMA y 1 mL de H₂O.



Rendimientos:10 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos: 13 %10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂: 20 %**Fórmula empírica:** C₁₆H₁₆O**Peso molecular:** 224.30 g

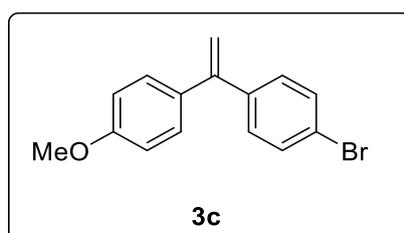
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.28-7.23 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Síntesis de 1-bromo-4-(1-(4-metoxifenil)vinil)benceno 3c



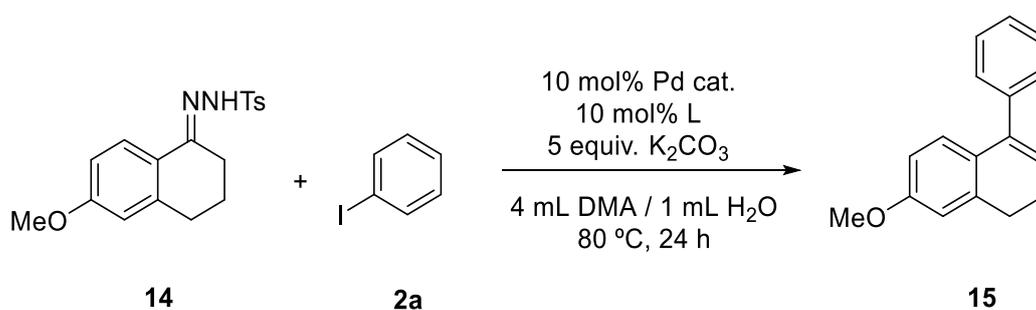
Esquema 41. Síntesis del producto **3c** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **1** y 1-bromo-4-iodobenceno **2c**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **1** (0.075 mmol), el 1-bromo-4-iodobenceno **2c** (10 equiv, 212.1 mg), la base K₂CO₃ (5 equiv, 51.8 mg), 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0.075 mmol, 16.8 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 35.7 mg) o 10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ (0.075 mmol, 52.6 mg), 4 mL de DMA y 1 mL de H₂O.



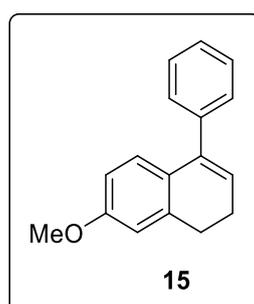
Rendimientos:10 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos: 23 %10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂: 31 %**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₃BrO**Peso molecular:** 289.17 g

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.45–7.47 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 4H), 6.86–6.88 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

Síntesis de 4-fenil-7-metoxi-1,2-dihidronaftaleno **15**

Esquema 42. Síntesis del producto **15** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **14** y iodobenceno **2a**.

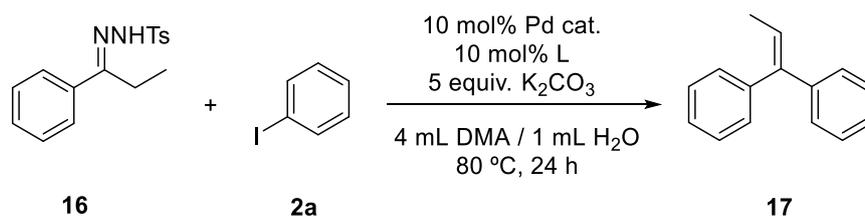
Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **14** (0.075 mmol), el iodobenceno **2a** (10 equiv, 84 μL), la base K₂CO₃ (5 equiv, 51.8 mg), 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0.075 mmol, 16.8 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 35.7 mg) o 10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ (0.075 mmol, 52.6 mg), 4 mL de DMA y 1 mL de H₂O.



Rendimientos:10 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos: 22 %10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂: 11 %**Fórmula empírica:** C₁₇H₁₆O**Peso molecular:** 236.31 g

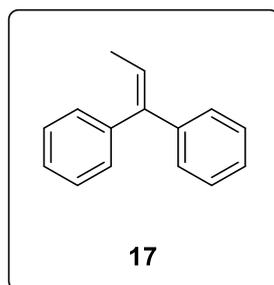
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.38 (s, 5H), 7.0 (dd, *J* = 9.5 y 2 Hz, 1H) 6.8 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 9.5 y 2 Hz, 1H), 5.97 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.38 (m, 2H).

Síntesis de 1,1-difenilpropeno 17



Esquema 43. Síntesis del producto **17** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **16** y iodobenceno **2a**.

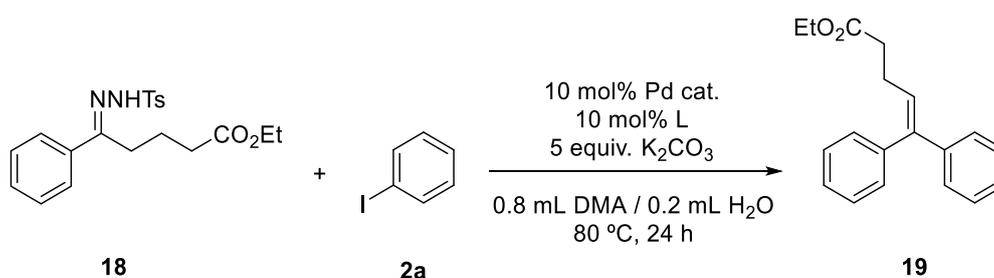
Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **16** (0.075 mmol), el iodobenceno **2a** (10 equiv, 84 μL), la base K₂CO₃ (5 equiv, 51.8 mg), 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0.075 mmol, 16.8 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 35.7 mg) o 10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ (0.075 mmol, 52.6 mg), 4 mL de DMA y 1 mL de H₂O.



Rendimientos:10 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos: 32 %10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂: 92 %**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₄**Peso molecular:** 194.28 g

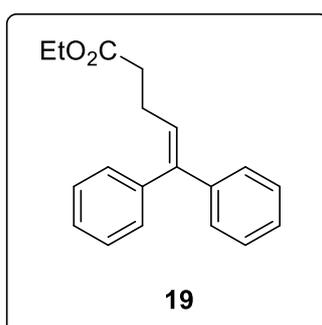
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.40-7.17 (m, 10H), 6.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Síntesis de etil 5,5-difenilpent-4-enoato 19



Esquema 44. Síntesis del producto **19** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **18** y iodobenceno **2a**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **18** (0.015 mmol), el iodobenceno **2a** (10 equiv, 17 μL), la base K₂CO₃ (5 equiv, 10.3 mg), 10 mol % de Pd(OAc)₂ (0.075 mmol, 3.3 mg) + 10 mol % ligando XPhos (0.075 mmol, 7.1 mg) o 10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂ (0.075 mmol, 10.5 mg), 0.8 mL de DMA y 0.2 mL de H₂O.



Rendimientos:

10 mol % de Pd(OAc)₂ + 10 mol % XPhos: 33 %

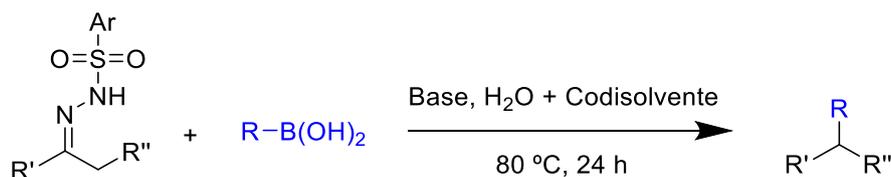
10 mol % PdCl₂(PPh₃)₂: 68 %

Fórmula empírica: C₁₉H₂₀O₂

Peso molecular: 280.37 g

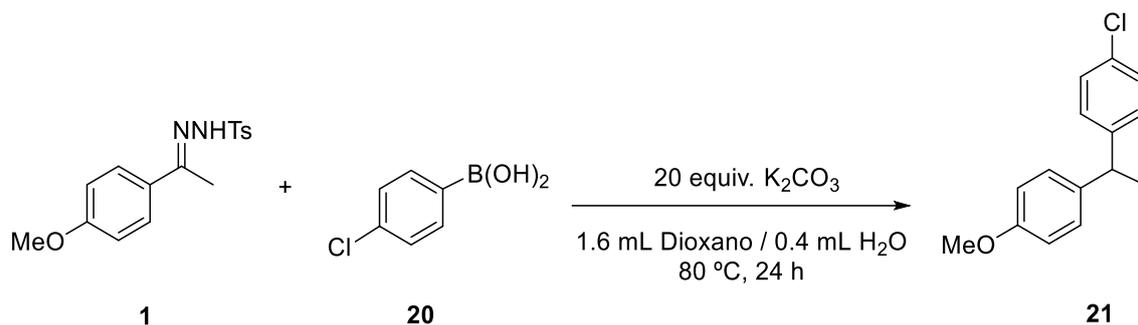
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 7.39-7.17 (m, 10H), 6.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (q, 2H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.07 (t, 3H).

6.3.2 Procedimiento general para la optimización de reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.



Esquema 45. Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

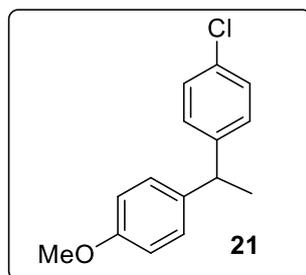
En un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona, el ácido arilborónico (25 equiv), la base (20 equiv), 1,4-dioxano como codisolvente orgánico y un 20 % de H₂O de la disolución total. El sistema se calienta a 80 °C y se agita durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se transfiere a un embudo de extracción. Seguidamente, se añade el patrón interno. El crudo se extrae con AcOEt (15 mL) y salmuera (15 mL). La fase acuosa se extrae de nuevo con AcOEt (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5x10 mL). Finalmente, la capa orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y después del filtrado, se eliminan disolventes en el rotavapor. El producto se deja secar en la bomba rotatoria.

Síntesis de 1-cloro-4-(1-(4-metoxifenil)etil)benceno **21**

Esquema 46. Síntesis del producto **21** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **1** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **1** (0.030 mmol), el ácido 4-clorofenilborónico **20** (95 % pureza, 25 equiv, 123.4 mg), la base K_2CO_3 (20 equiv, 82.9 mg), 1.6 mL de 1,4-dioxano y 0.4 mL de H_2O .

Nota: Para la reacción usando como disolvente solamente 1,4-dioxano, el producto que se obtuvo fue purificado por columna cromatográfica para tener el espectro como referencia. Se obtuvo un **Rf** = 0.67.

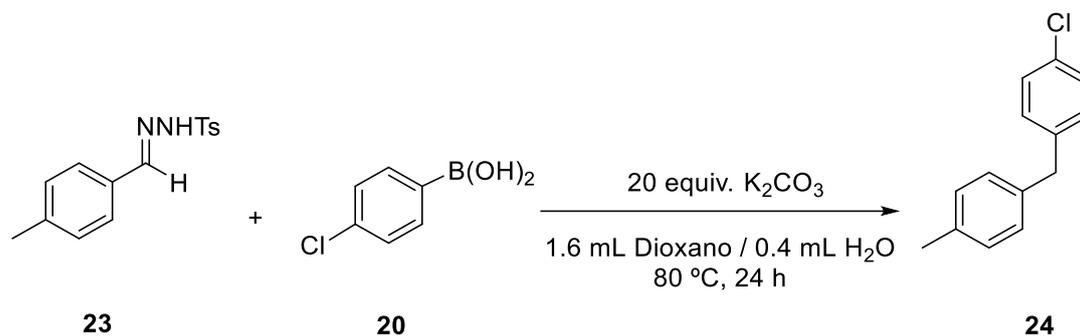


Rendimientos: 57 %

Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$

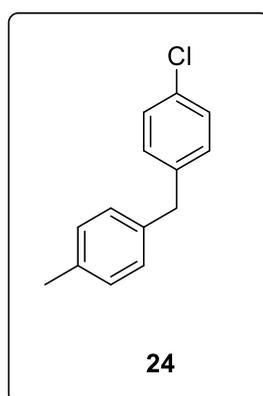
Peso molecular: 246.73 g

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Síntesis de 1-cloro-4-(4-metilbencil)bencono **24**

Esquema 47. Síntesis del producto **24** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **23** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **23** (0.030 mmol), el ácido 4-clorofenilborónico **20** (95 % pureza, 25 equiv, 123.4 mg), la base K_2CO_3 (20 equiv, 82.9 mg), 1.6 mL de 1,4-dioxano y 0.4 mL de H_2O .

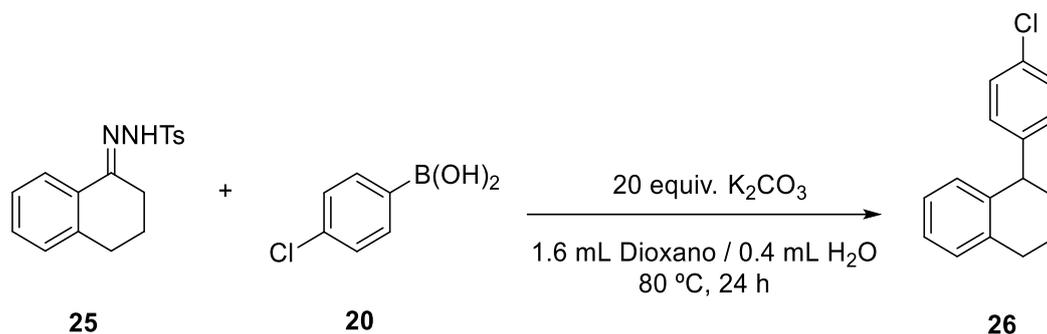


Rendimientos: 33 %

Fórmula empírica: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}$

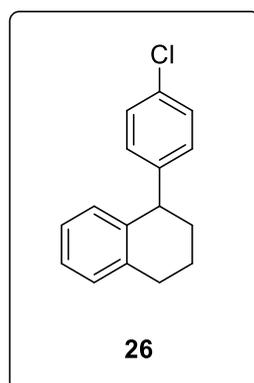
Peso molecular: 216.71 g

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.30 (d, 2H), 7.16 (m, 6H), 3.87 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

Síntesis de 1-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno **26**

Esquema 48. Síntesis del producto **26** a partir del acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **25** y el ácido 4-clorofenilborónico **20**.

Siguiendo el procedimiento general, en un tubo de carrusel se introduce la *N*-tosilhidrazona **25** (0.030 mmol), el ácido 4-clorofenilborónico **20** (95 % pureza, 25 equiv, 123.4 mg), la base K_2CO_3 (20 equiv, 82.9 mg), 1.6 mL de 1,4-dioxano y 0.4 mL de H_2O .



Rendimientos: 22 %

Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}$

Peso molecular: 242.75 g

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.25-7.00 (m, 7H), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.96-2.78 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 3H).

ANEXOS

Anexo 1:

Espectros de ^1H -RMN del producto **3a** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 15, empleando la *N*-tosilhidrazona **1** como reactivo en exceso. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H). Como se puede observar, las señales residuales dificultan la integración de las señales del producto para determinar el rendimiento.

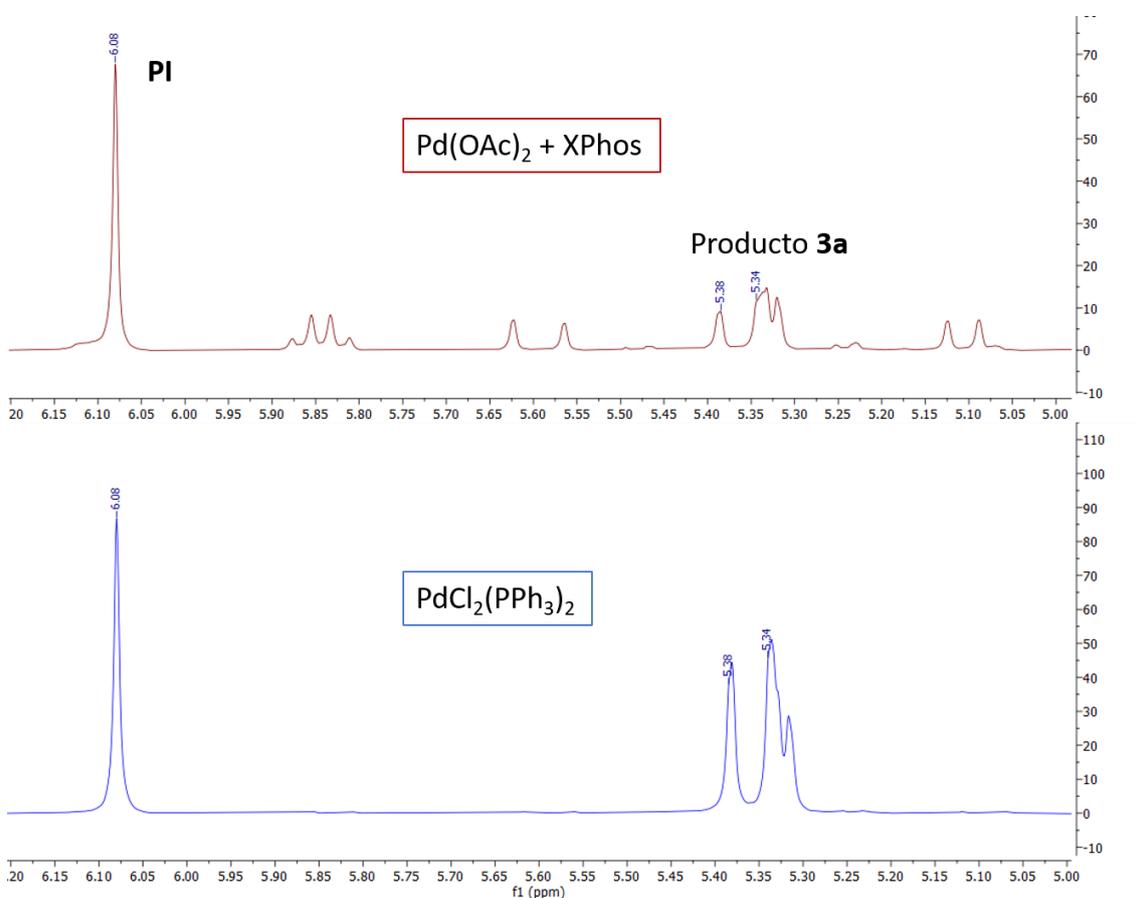


Figura 9. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **3a** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 2:

Espectro de ^1H -RMN del producto **3a** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 18. La reacción se realiza en presencia del catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ pero sin el ligando XPhos. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

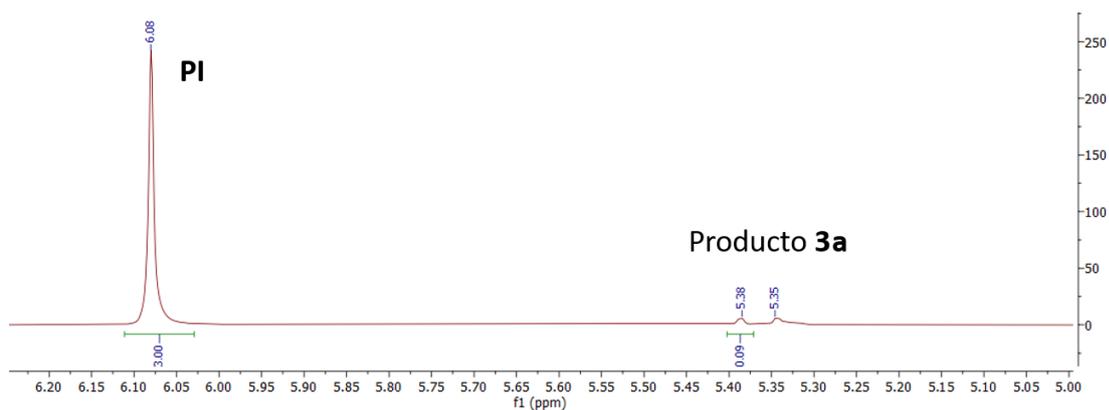
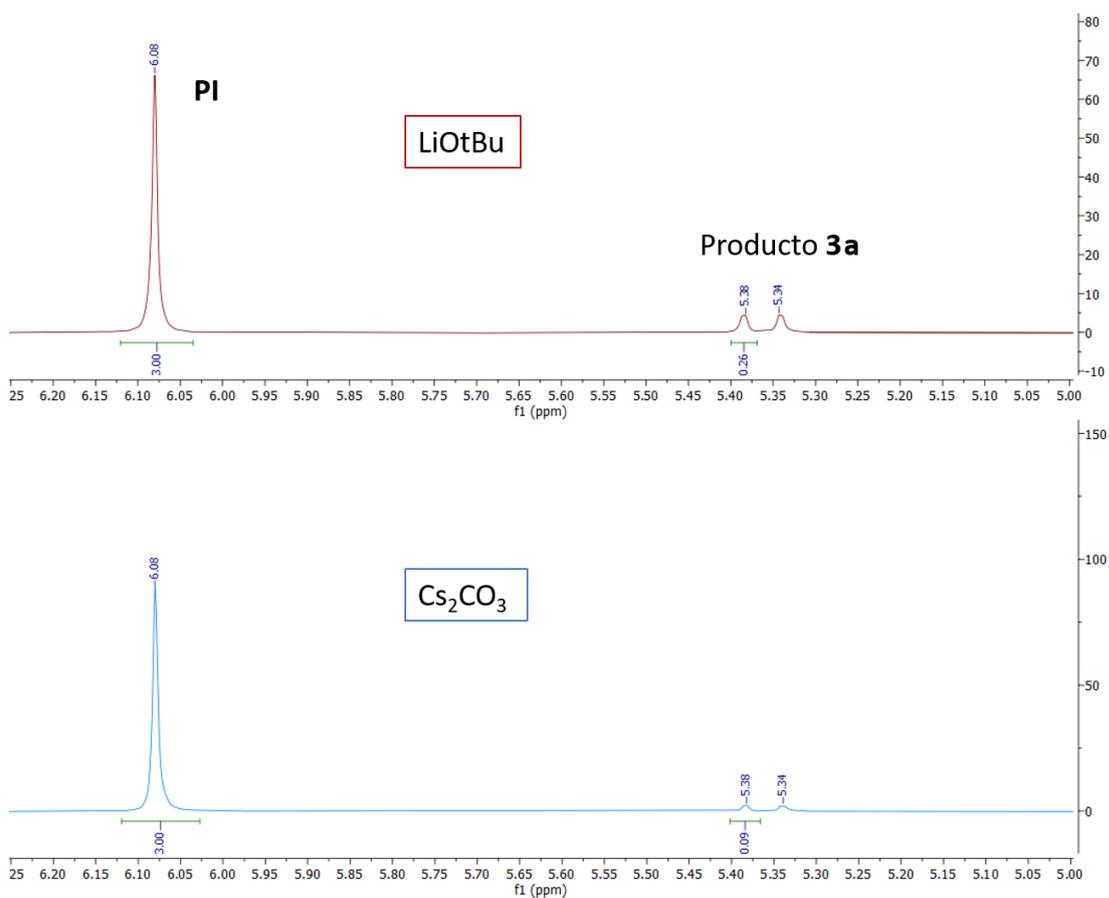


Figura 10. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **3a** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 3:

Espectros de ^1H -RMN del producto **3a** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 19. En este estudio se prueban distintas bases: LiOtBu, Cs_2CO_3 , NaOH y KOH. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).



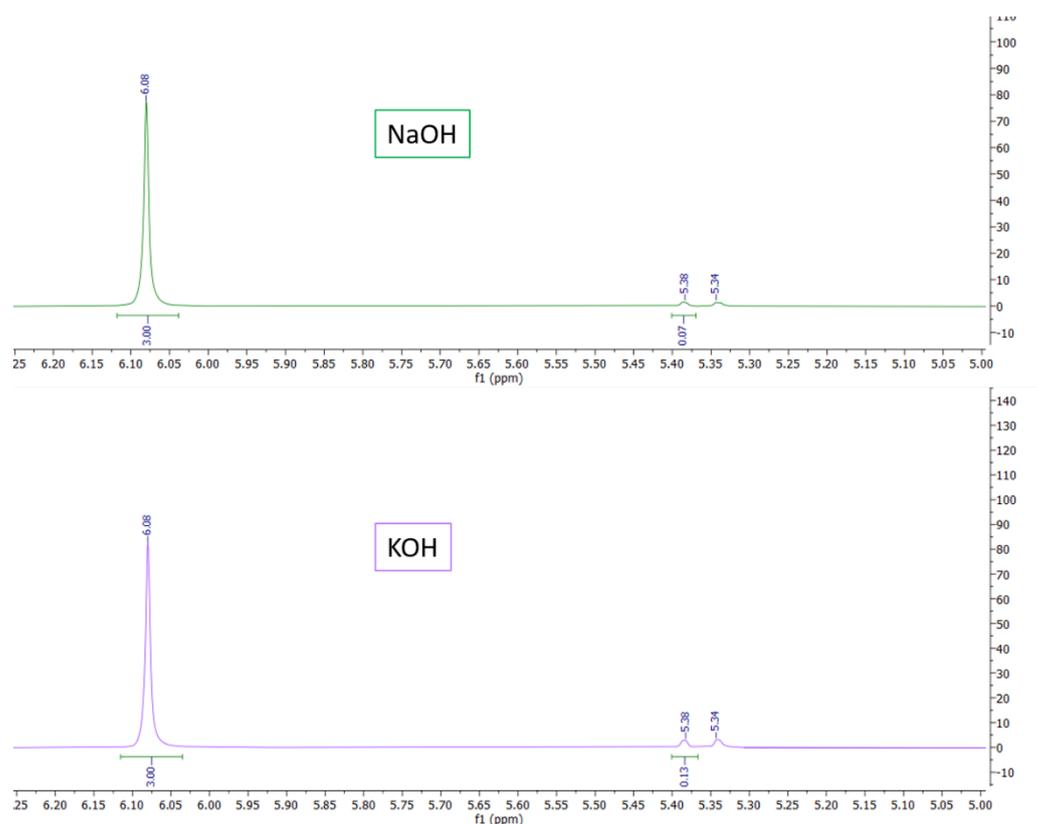


Figura 11. Espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ del producto **3a** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 4:

Espectro de ¹H-RMN del producto **3a** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 20. En este estudio la reacción se realiza usando agua como único disolvente, aplicando la técnica “On Water”. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

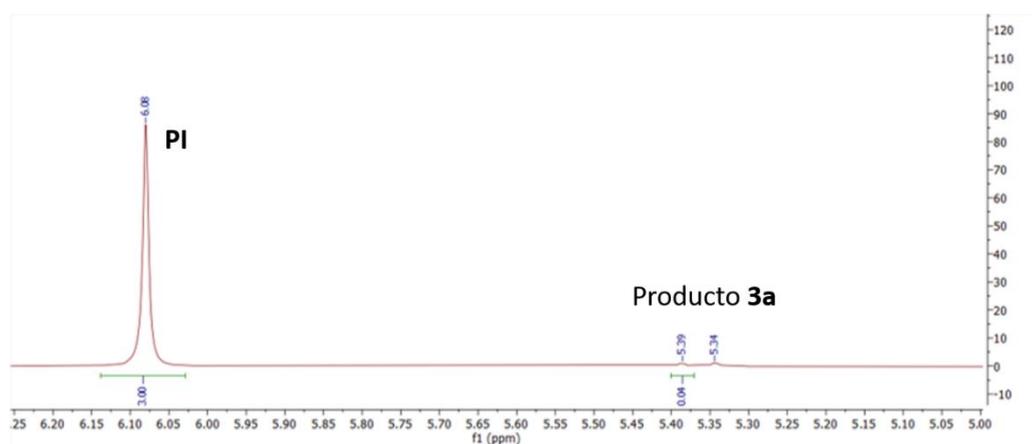


Figura 12. Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ del producto **3a** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 5:

Espectros de ^1H -RMN del producto **3b** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 21. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

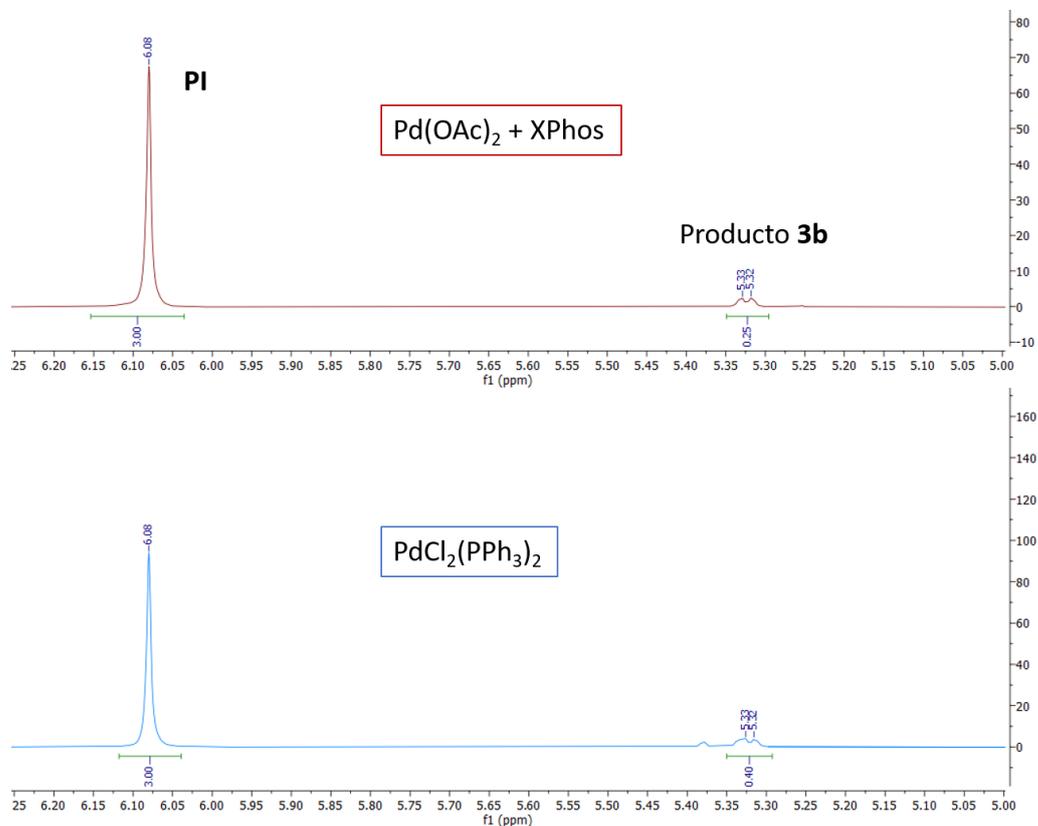
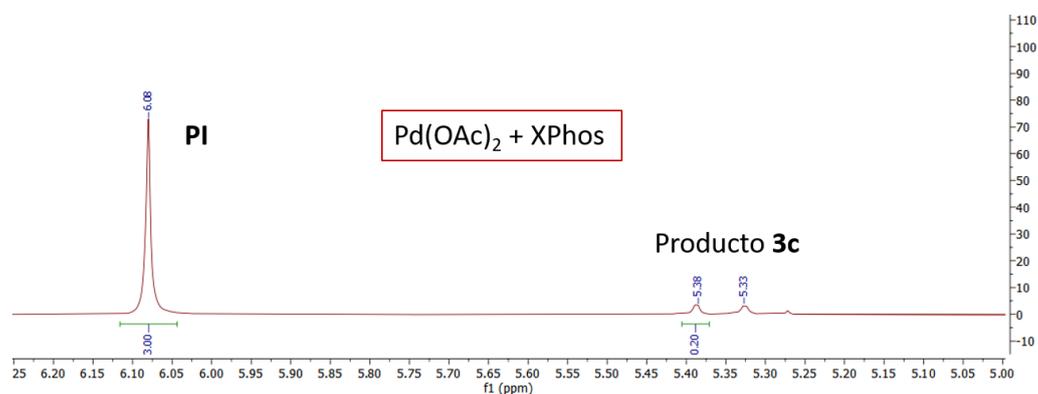


Figura 13. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **3b** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 6:

Espectros de ^1H -RMN del producto **3c** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 21. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).



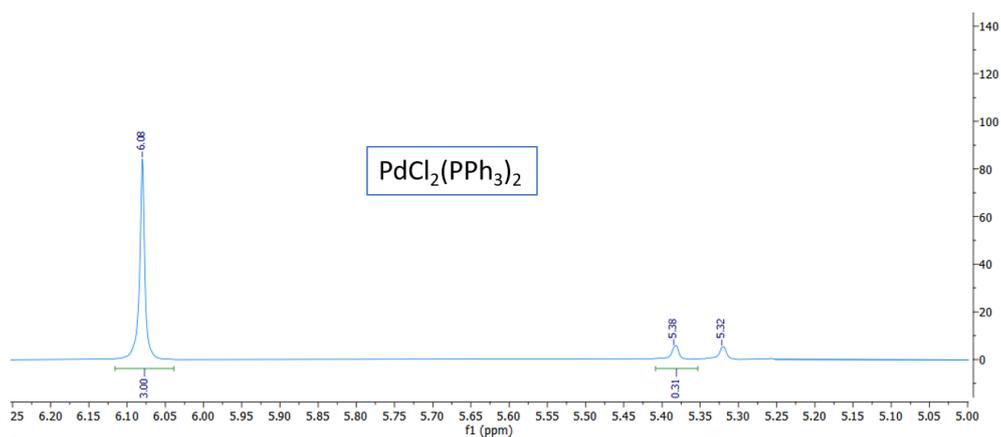


Figura 14. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **3c** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 7:

Espectros de ^1H -RMN del producto **3a** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 23. En este caso, el agente de acoplamiento que se usa es bromobenceno **5** y los sistemas catalíticos que se evaluaron fueron $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{XPhos-SO}_3\text{Na}$ y XPhos Pd G3 . El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

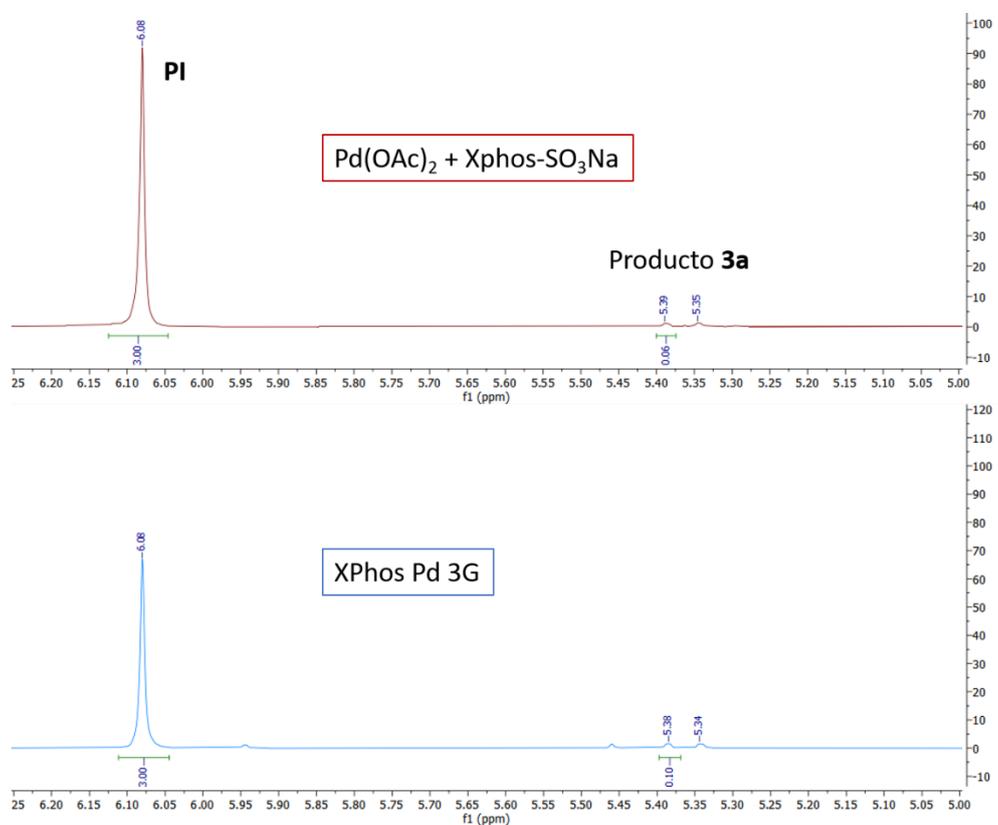


Figura 15. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **3a** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 8:

Espectros de ^1H -RMN del producto **15** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 26. En este caso se hace uso de la *N*-tosilhidrazona **14**. El patrón interno que se usó fue 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (9.87 ppm, 1H).

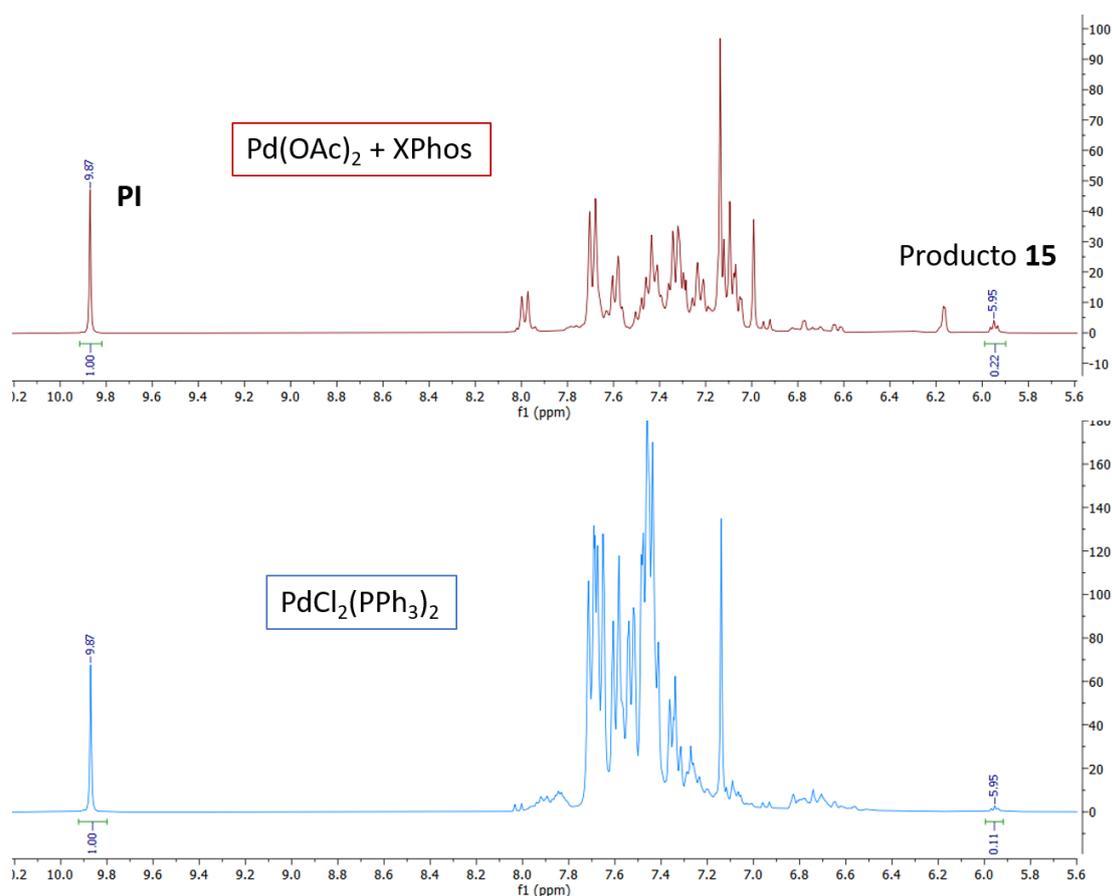


Figura 16. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **15** a 300 MHz usando como PI 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

Anexo 9:

Espectros de ^1H -RMN del producto **19** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 28. En este caso se hace uso de la *N*-tosilhidrazona **18**. El patrón interno que se usó fue 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (9.87 ppm, 1H).

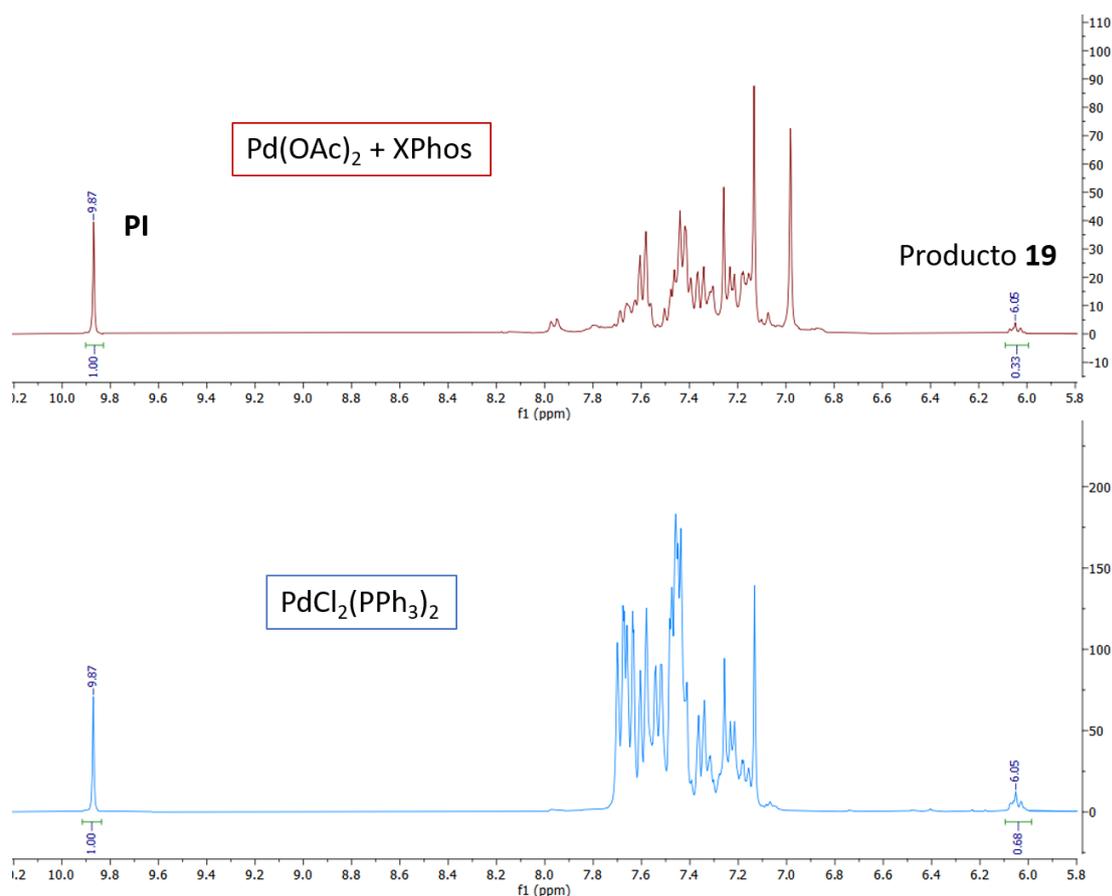
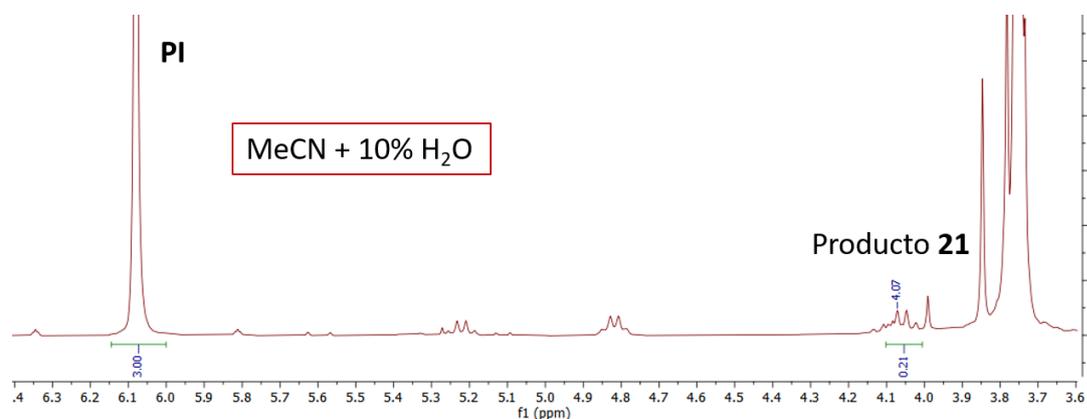


Figura 17. Espectros de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 del producto **19** a 300 MHz usando como PI 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

Anexo 10:

Espectros de $^1\text{H-RMN}$ del producto **21** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 31. En este caso se evalúa el porcentaje de agua en el medio de reacción y el codisolvente orgánico que se usa. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).



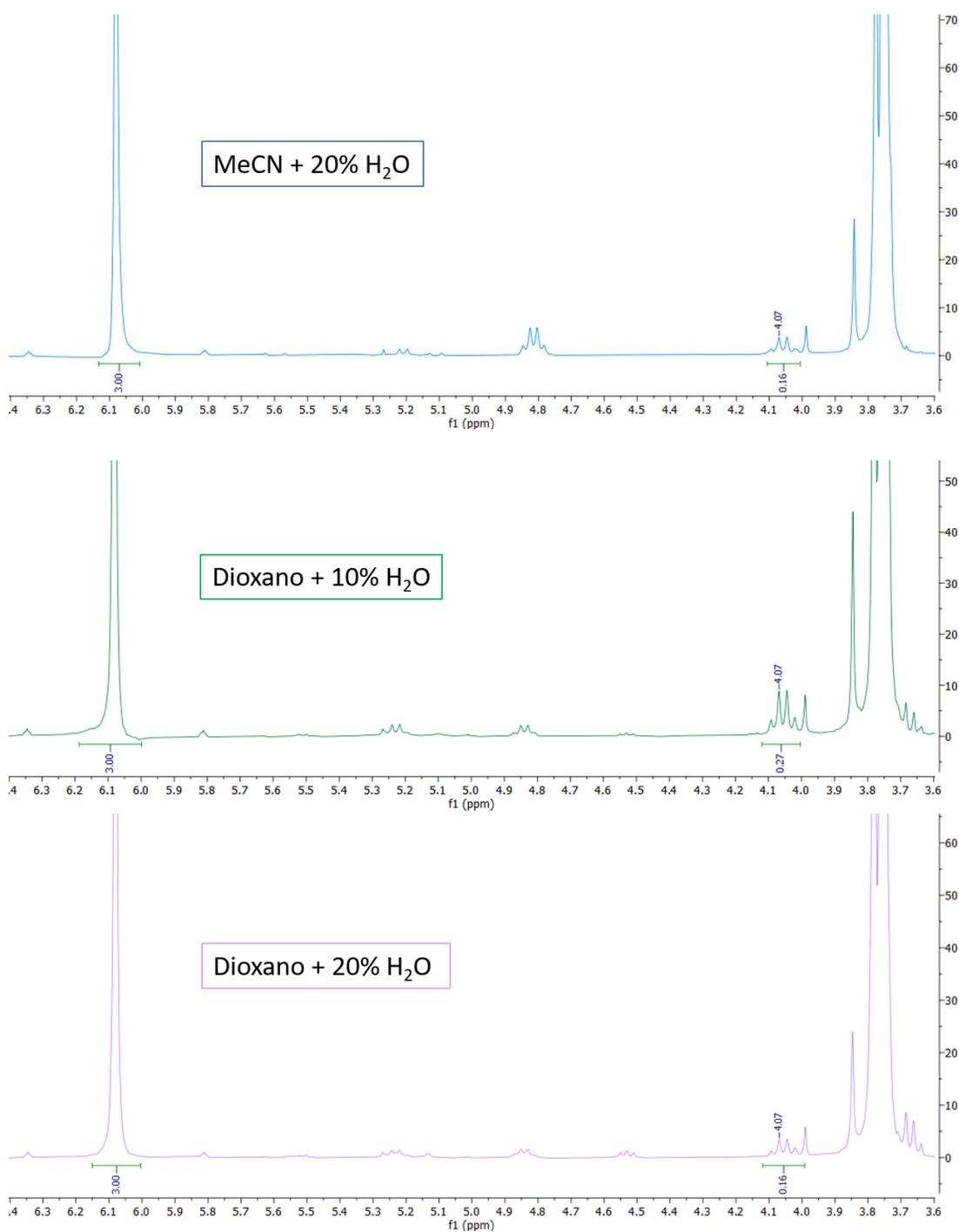


Figura 18. Espectros de ¹H-RMN en CDCl₃ del producto **21** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 11:

Espectros de ¹H-RMN del producto **21** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 32. En este caso se hace uso de la *N*-sulfonilhidrazona **22**. El rendimiento de la reacción no pudo ser calculado ya que la integral del producto no está bien definida. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

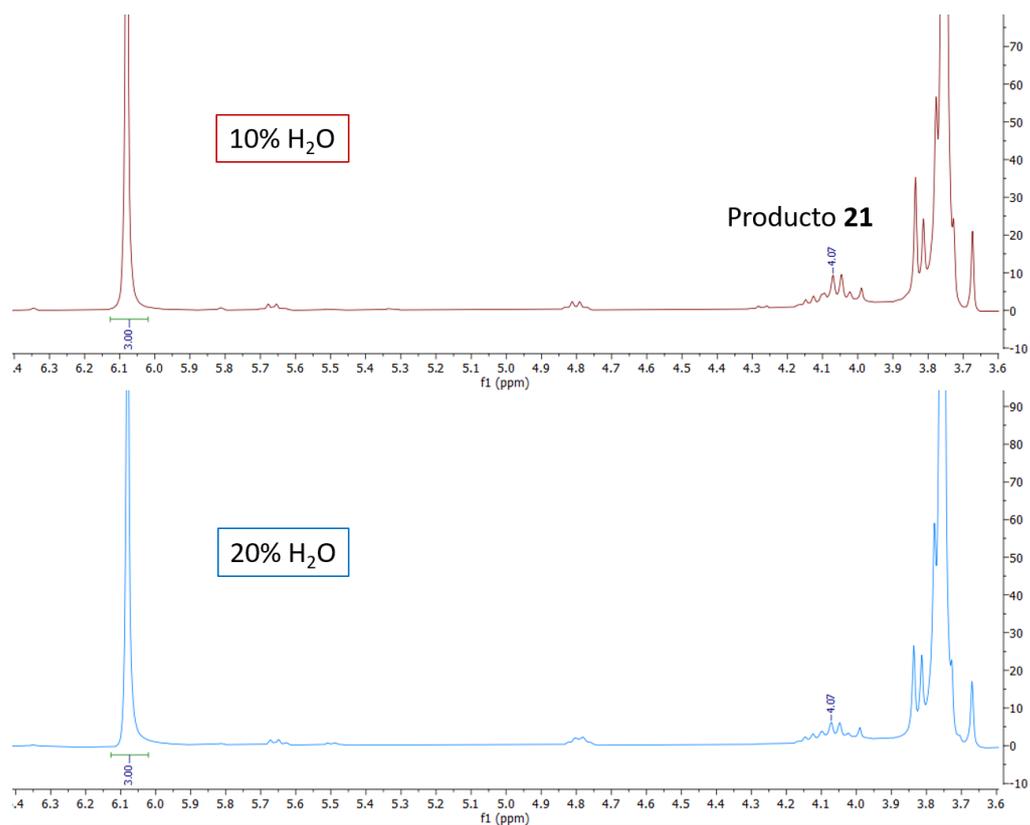


Figura 19. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **21** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 12:

Espectro de ^1H -RMN del producto **21** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 33. En este caso se incrementaron los excesos de ácido arilborónico (25 equiv) y la base (20 equiv). El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

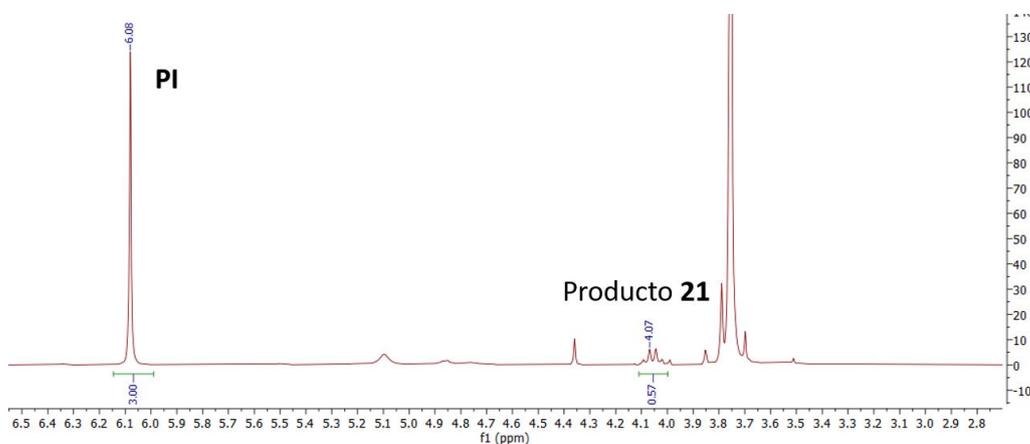


Figura 20. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **21** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 13:

Espectro de ^1H -RMN del producto **24** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 34. En este caso se hace uso de la *N*-tosilhidrazona **23**. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

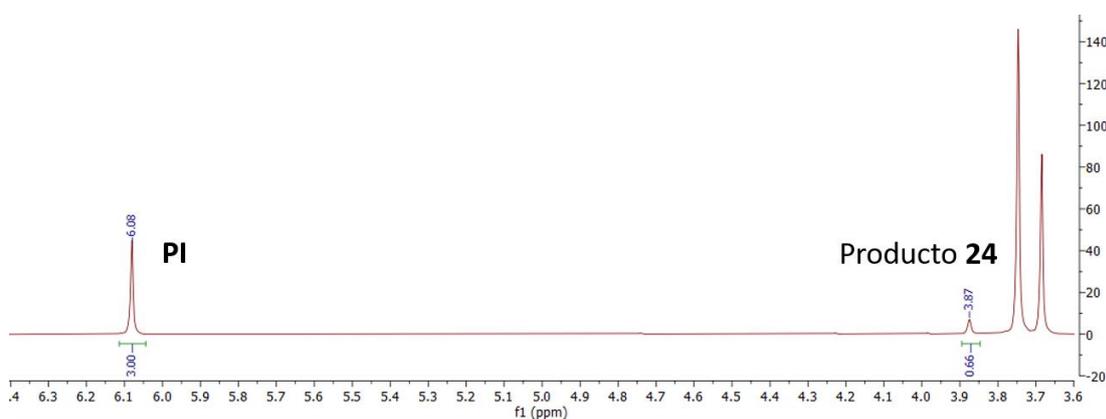


Figura 21. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **24** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 14:

Espectro de ^1H -RMN del producto **26** obtenido a partir de la reacción que se muestra en el Esquema 35. En este caso se hace uso de la *N*-tosilhidrazona **25**. El patrón interno que se usó fue 1,3,5-trimetoxibenceno (6.08 ppm, 3H).

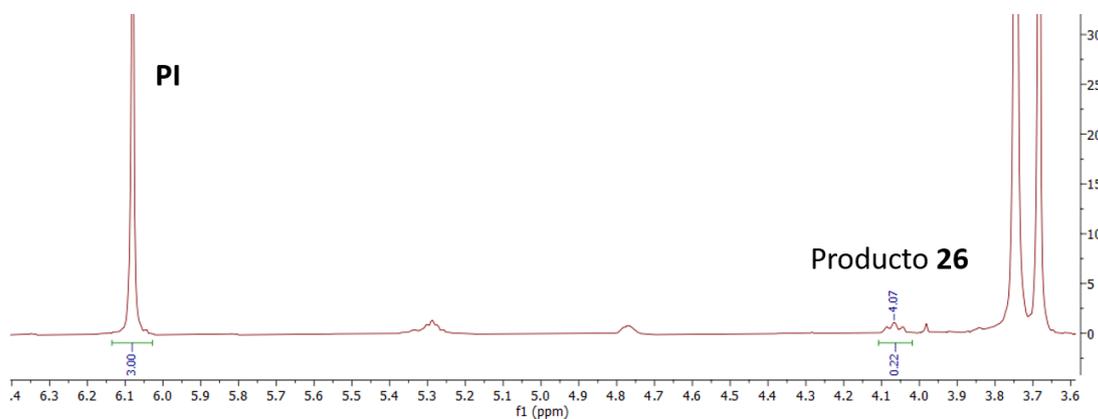
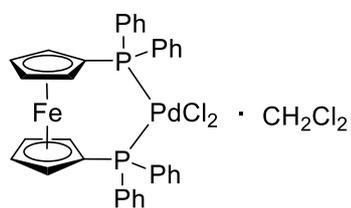
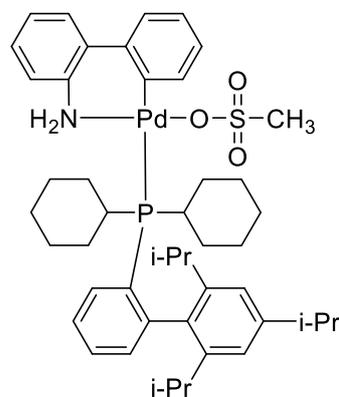


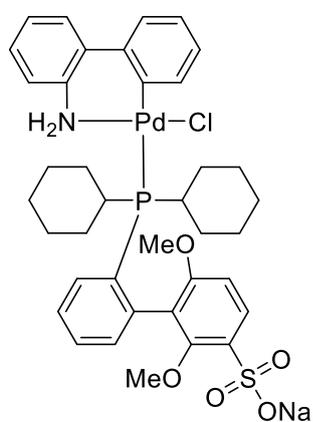
Figura 22. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 del producto **26** a 300 MHz usando como PI 1,3,5-trimetoxibenceno.

Anexo 15:

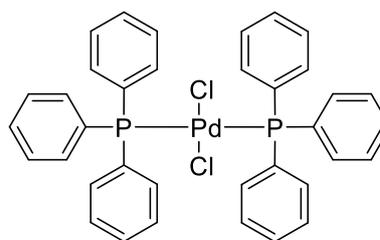
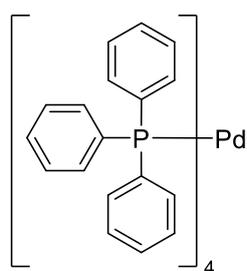
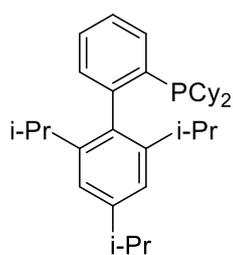
Estructuras de catalizador y ligandos mencionados en este trabajo.

PdCl₂(dppf)DCM

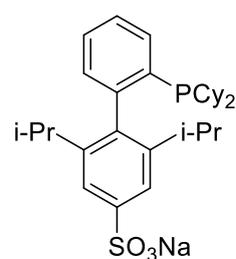
XPhos Pd 3G



sSPhos Pd G2

PdCl₂(PPh₃)₂Pd(PPh₃)₄

XPhos

XPhosSO₃Na