



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

Aplicaciones sintéticas de arilestannanos a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática. Síntesis y reactividad de arilestannanos soportados sobre polímeros

Marcos Jacinto Lo Fiego

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2011

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 2 de Abril de 2007 y el 4 de Julio de 2011, bajo la dirección de la Dra. Alicia Beatriz Chopa y la Dra. María Teresa Lockhart.

Marcos J. Lo Fiego



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/..../..... , mereciendo la calificación de(.....)

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer muy especialmente a la Dra. Alicia B. Chopa por su dirección y estímulo constante, por demostrarme día a día que este era un trabajo de a dos. Y a la Dra. María Teresa Lockhart por su dirección y apoyo incondicional.

A mis compañeros de laboratorio, Gustavo y Viviana, que en todo momento me brindaron su ayuda y amistad. Y especialmente a Mercedes, que supo esperar hasta las 10 a.m. y contar varias veces hasta cien antes de responderme; pero sobre todo por su inmenso cariño.

A mis amigas Yanina y Fabiana, con quienes compartí momentos de muchas risas y otros de algunas lagrimas pero todos ellos inolvidables.

A mamá Olguita, que me apoyo en todo momento, y permitió que me desempeñara a gusto en las horas de docencia.

Al Dr. Ernesto Mata y a todo su grupo de investigación, especialmente a la Dra. Carina Delpiccolo, por sus enseñanzas y apoyo desinteresado.

Al Dr. Julio Podestá y a todos mis compañeros y colegas del instituto. A los Drs. Gabriel Radivoy y Cristian Vitale, por compartir conmigo toda su experiencia y hacerme sentir un miembro más de su grupo. Y muy especialmente a Romina que su desinteresada acción me acercó a esta aventura.

A Maxi, por la paciencia en los momentos *border* y, sobre todo, mientras observaba, en horarios inimaginables, como una pipeta pasteur era sumergida unas cuarenta y tantas veces en un tubo de Schlenk!!!

A mis padres, hermanos y sobrinos que entienden la pasión con la que vivo y disfruto mi trabajo, la única razón realmente importante como para estar lejos de ellos.

Finalmente agradecer por los subsidios y las becas otorgados, al Departamento de Química y a la Secretaria de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur, la CIC (Comisión de Investigaciones Científicas de la provincia de Buenos Aires) y el CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), lo cual permitió el financiamiento de este trabajo de investigación

RESUMEN

Las investigaciones desarrolladas en la presente Tesis profundizan el conocimiento sobre la aplicación de arilestannanos como eficientes intermediarios en síntesis orgánica a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática.

En una primera etapa, empleando diferentes cloruros de ácido como electrofilo, se desarrolló un protocolo experimental que permitió la síntesis de una gran diversidad de cetonas aromáticas, con total regioselectividad y en ausencia de catalizadores. Así, empleando *o*-DCB como solvente, a 180°C, se logró la síntesis de di- y tricetonas aromáticas a través de reacciones entre cloruros de arilo y derivados aromáticos bi- y triestannilados. Además, esta metodología permitió la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas, conteniendo hasta cuatro sustituyentes en las posiciones *orto*-, a través de la reacción de cloruros de arilo y arilestannanos voluminosos. Por último, fue posible la síntesis de alquil aril cetonas terciarias utilizando como reactivo atacante, a cloruros de alcanilo terciarios, comerciales.

Por otra parte, y como consecuencia de algunas limitaciones propias del protocolo anterior, se desarrollaron dos nuevas estrategias de síntesis en presencia de catalizadores. Así, se demostró la eficacia del uso de AlCl₃ (0,5 equivalentes) como catalizador para la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas. Por otro lado, se determinó que el In(0) es un promotor eficiente para la *ipso*-acilación radicalaria de arilestannanos, en ausencia de solvente. Este protocolo fue efectivo para la síntesis de benzofenonas voluminosas y de alquil aril cetonas primarias, secundarias y terciarias. Además, fue posible la síntesis de cetonas α,β -insaturadas. La aplicación de radiación ultrasónica a estas reacciones redujo significativamente los tiempos de reacción, implicando ahorro de energía. Además, se comprobó que los diarildibutilestannanos son sustratos de partida convenientes ya que aumentan la eficiencia de la reacción transfiriendo más de un grupo arilo, minimizando el desecho de subproductos de estaño los cuales, además, son de menor toxicidad. Estos factores sumados a la inocuidad del In(0), el cual puede ser recuperado, y a la ausencia de solvente hacen de este protocolo de sumo interés por su sustentabilidad química.

En una segunda etapa se estudió la reactividad de arilestannanos frente a diversos electrofilos, aplicando algunos de los protocolos previos. Las reacciones fueron negativas frente a dietil clorofosfato y a cloruros de carbamoilo. En cambio, se lograron resultados preliminares promisorios para el desarrollo de una alternativa interesante y sencilla para la síntesis regioselectiva de diaril cetonas simétricas, prescindiendo del uso de cloruros de ácido, empleando cloruro de oxalilo como sintón carbonílico C1, en *o*-DCB, a 180°C. Bajo un protocolo similar se logró la síntesis selectiva de diaril sulfonas

asimétricas mediante la reacción de cloruro de *p*-toluensulfonilo y arilo diarilestannanos.

Una desventaja importante de las reacciones de *ipso*-sustitución de arilestannanos es la generación de cantidades equimoleculares de cloruros de trialkylestano, de reconocida toxicidad. En la presente Tesis se implementaron protocolos que permiten la recuperación de los mismos en, aproximadamente, un 80%.

Finalmente, se dieron los primeros pasos en el empleo de arilestannanos soportados sobre polímeros en reacciones de *ipso*-sustitución, con el objeto de lograr la máxima recuperación y posterior reutilización de los subproductos de estano. Se encontraron las condiciones óptimas para la síntesis de arilestannanos soportados, con una elevada eficiencia en los distintos pasos de reacción y una carga por gramo de resina importante. A continuación, se buscaron distintas condiciones para el empleo de estos sustratos en reacciones de acilación, logrando resultados aceptables al utilizar AlCl_3 como catalizador.

ABSTRACT

The research work carried out in this Thesis contributes to the knowledge of the application of arylstannanes as efficient intermediates in organic synthesis through electrophilic aromatic substitutions.

In the first part, employing different acyl chlorides as electrophiles, we developed a new experimental protocol that allowed the synthesis of a wide variety of aromatic ketones, with complete regioselectivity and in the absence of catalysts. Thus, in *o*-DCB as solvent, at 180°C, it was possible to synthesize di- and triketones by the reaction of aroyl chlorides with bi- and tri-stannybenzenes. Furthermore, this methodology allowed the synthesis of sterically hindered benzophenones, containing up to four substituents in *ortho* positions, through the reaction of bulky aroyl chlorides and bulky arylstannanes. Finally, it was possible to synthesize tertiary alkyl aryl ketones using commercial tertiary alkanoyl chlorides as reagents.

On the other hand, and as a consequence of some limitations inherent to the previous protocol, we developed two new synthetic strategies in the presence of catalysts. Thus, we demonstrated the efficacy of AlCl₃ (0.5 equivalents) as a catalyst for the synthesis of sterically hindered benzophenones. Furthermore, it was found that In(0) promotes *ipso*-radical acylation of arylstannanes, in the absence of solvent. This protocol was effective for the synthesis of bulky benzophenones as well as primary, secondary and, even, tertiary alkyl aryl ketones. It was also possible the synthesis of α,β -unsaturated ketones. Application of ultrasonic radiation to these reactions significantly decreased reaction times, involving energy saving. Furthermore, it was found that diaryldibutylstannanes are convenient starting substrates because they increase the efficiency of the reaction transferring two aryl groups, minimizing the waste of tin products which, moreover, are less toxic. These factors coupled with the safety of using In(0), which can also be recovered, and the absence of solvent, make this protocol very attractive.

In the second part we studied the reactivity of arylstannanes towards various electrophiles, applying some of the previous protocols. The reactions were negative with carbamoyl chlorides and diethyl chlorophosphate. In contrast, promising preliminary results were achieved for the regioselective synthesis of symmetric diaryl ketones without the use of acid chlorides, using oxalyl chloride as C1 carbonyl synthon, in *o*-DCB, at 180°C. Under a similar protocol was achieved the selective synthesis of asymmetric diaryl sulfones by the reaction of *p*-toluenesulfonyl chloride and aryl- or biarylstannanes.

A major drawback of the *ipso*-substitution reactions of arylstannanes is the generation of equimolar amounts of trialkyltin chlorides, of recognized toxicity. In this Thesis we implemented protocols that allow their recovery by ca. 80%.

Finally, we started to study the employment of polymer supported arylstannanes in *ipso*-substitution reactions, in order to achieve maximum recovery and later reuse of tin by-products. We found the optimal conditions for the synthesis of supported arylstannanes, with high efficiency in the different reaction steps and an important load per gram of resin. Then, we looked forward different conditions for the use of these substrates in acylation reactions, achieving acceptable results using AlCl_3 as a catalyst.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	xi
CAPÍTULO 1: Introducción	
1.1. Compuestos orgánicos de estaño	3
1.1.1. Nomenclatura	3
1.1.2. Toxicidad de los compuestos organoestánnicos	4
1.1.3. Arilestannanos	7
1.1.3.1. Síntesis	7
1.1.3.2. Aplicaciones	9
1.1.3.2.1. Reacciones de transmetalación	9
1.1.3.2.2. Reacción de Stille	10
1.1.3.2.3. Reacciones de sustitución electrofílica	12
1.1.4. Compuestos organoestánnicos soportados sobre polímeros	15
1.1.4.1. Síntesis de compuestos organoestánnicos soportados sobre PS-DVB ...	18
1.1.4.1.1. Soportados sobre polímeros microporosos	19
1.1.4.1.2. Soportados sobre polímeros macroporosos	19
1.1.4.1.3. Arilestannanos soportados sobre polímeros	20
1.2. Arilcetonas	21
1.2.1. Síntesis de arilcetonas	23
1.2.1.1. Reacción de acilación de Friedel-Crafts y reacciones relacionadas ..	23
1.2.1.1.1. Mecanismo	24
1.2.1.1.2. Electrofilos y catalizadores	24
1.2.1.1.3. Sustratos	26
1.2.1.1.4. Limitaciones	26
1.2.1.1.5. <i>I</i>psó-sustitución de compuestos organometálicos	27
1.2.1.2. Sustitución nucleofílica sobre el grupo carbonilo	30
1.2.1.2.1. Mecanismo	31
1.2.1.2.2. Limitaciones	31

1.2.1.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición	32
1.2.1.3.1. Mecanismo	33
1.2.1.3.2. Compuestos organometálicos, catalizadores y electrofilos ...	34
1.2.1.3.3. Limitaciones	36
1.3. Diarilsulfonas	36
1.3.1. Síntesis de diarilsulfonas	38
1.3.1.1. Sulfonilación	38
1.3.1.1.1. <i>l</i> pso-sulfonilación	39
1.3.1.2. Sustitución nucleofílica sobre el grupo sulfonilo	40
1.3.1.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición	40
1.4. Indio	41
1.4.1. Historia y aplicaciones industriales	41
1.4.2. El indio en síntesis orgánica	42
1.4.3. ¿Qué hace del indio un metal tan atractivo?	43
CAPÍTULO 2: Objetivos	47
CAPÍTULO 3: Resultados y Discusión	
3.1. Reacciones de acilación <i>vía</i> arilestannanos, sin catalizador	51
3.1.1. Síntesis de policetonas aromáticas	51
3.1.1.1. Síntesis de dicetonas aromáticas. Diaroilación del anillo aromático	51
3.1.1.1.1. Incremento en la relación organoestannano/cloruro de aroílo	51
3.1.1.1.2. Incremento de la temperatura de reacción	55
3.1.1.1.2.1. Reacciones con cloruro de benzoílo (2a)	58
3.1.1.1.2.2. Reacciones con cloruros de ácido de menor electrofilicidad	59
3.1.1.1.2.3. Reacciones con cloruros de ácido de mayor electrofilicidad	60
3.1.1.2. Síntesis de tricetonas aromáticas. Triaroilación del anillo aromático ...	63
3.1.2. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas	64

3.1.2.1. Reacciones con cloruro de 1-naftoílo (2h)	67
3.1.2.2. Reacciones con cloruro de 3-metil-2-tiofenilmetanoílo (2i)	68
3.1.2.3. Reacciones con cloruro de 2,6-difluorobenzoílo (2j)	69
3.1.2.4. Reacciones con cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (2k) y cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoílo (2l)	70
3.1.3. Síntesis de alquil aril cetonas terciarias	75
3.1.3.1. Reacciones con el cloruro de adamantoílo (2m)	77
3.1.3.2. Reacciones con cloruro de pivaloílo (2n)	79
3.1.3.3. Reacciones con el cloruro del ácido 2,2-dietilmalónico (2o)	81
3.1.3.4. Reacciones de dialcanoilación	81
3.2. Reacciones de acilación <i>vía</i> arilestannanos, con catalizador	84
3.2.1. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas catalizada por AlCl ₃ ...	84
3.2.2. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas catalizada por In(0) ..	89
3.2.3. Síntesis de alquil aril cetonas catalizada por In(0)	98
3.2.3.1. Sonoquímica aplicada a reacciones de alcanoilación mediadas por In(0) ..	108
3.2.3.2. Reacciones de alcanoilación <i>vía</i> Ar ₂ SnBu ₂	112
3.3. Estudio de la reactividad de arilestannanos frente a diversos electrofilos	115
3.3.1. Reacciones con dietilclorofosfato	115
3.3.2. Reacciones con cloruros de carbamoílo	118
3.3.3. Reacciones con cloruro de oxalilo	119
3.3.4. Reacciones con cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo	123
3.3.4.1. Reacciones de sulfonilación <i>vía</i> Ar ₂ SnBu ₂	126
3.3.4.2. Reacciones de disulfonilación	127
3.4. Reacciones con arilestannanos soportados	128
3.5. Conclusiones	134
CAPÍTULO 4: Parte Experimental	
4.1. Generalidades	141
4.1.1. Reactivos y solventes	141
4.1.2. Instrumentos y equipos	141

4.1.2.1. Equipo para reacciones en amoníaco líquido	142
4.1.3. Cromatografía	144
4.2. Síntesis de sustratos de partida	144
4.2.1. Síntesis de arildietilfosfatos	144
4.2.1.1. (4-Cloro-3,5-dimetilfenil)dietilfosfato	144
4.2.1.2. (4-Cloronaftil)dietilfosfato	145
4.2.1.3. 3,5-Bis[(dietoxifosforil)oxi]clorobenceno	145
4.2.2. Síntesis de Reactivos de Grignard	145
4.2.2.1. Reactivos de Grignard en éter etílico. Bromuro de fenilmagnesio	146
4.2.2.2. Reactivos de Grignard en THF. Bromuro de 4-metoxifenilmagnesio ...	146
4.2.2.3. Bromuro de 1-naftilmagnesio	147
4.2.3. Síntesis de 1-cloro-2-isopropil-4-metoxi-metilbenceno	147
4.2.4. Síntesis de sales de ariltrimetilamonio. Síntesis de metilsulfato de (4-cianofenil)trimetilamonio	148
4.2.5. Síntesis y caracterización de ariltrimetilestannanos	148
4.2.5.1. Generación de Me ₃ SnNa en amoníaco líquido	149
4.2.5.2. Trimetil(2,6-dimetilfenil)estannano (1j)	149
4.2.5.3. (2-Isopropil-5-metil-4-metoxifenil)trimetilestannano (1l)	149
4.2.5.4. (4-Cianofenil)trimetilestannano (1t)	150
4.2.5.5. 1,4-Bis(trimetilestannil)benceno (1a)	150
4.2.5.6. 1,3-Bis(trimetilestannil)benceno (1b)	150
4.2.5.7. 1,2-Bis(trimetilestannil)benceno (1c)	150
4.2.5.8. 1,4-Bis(trimetilestannil)naftaleno (1d)	151
4.2.5.9. 2,6-Dimetil-1,4-bis(trimetilestannil)benceno (1e)	151
4.2.5.10. 1,3,5-Tris(trimetilestannil)benceno (1f)	151
4.2.6. Síntesis y caracterización de ariltributilestannano	152
4.2.6.1. Tributilfenilestannano (1ñ)	152
4.2.6.2. Tributil(2-metilfenil)estannano (1g)	152
4.2.6.3. Tributil(2-metoxifenil)estannano (1h)	153
4.2.6.4. Tributil(4-metoxifenil)estannano (1k)	153

4.2.6.5. Tributil(4-metilfenil)estannano (1l)	153
4.2.6.6. Tributil(4-fluorofenil)estannano (1m)	154
4.2.6.7. Tributil(4-clorofenil)estannano (1n)	154
4.2.6.8. Tributilnaftilestannano (1o)	154
4.2.6.9. Tributil(3-metoxifenil)estannano (1p)	155
4.2.6.10. Tributil(3-metilfenil)estannano (1q)	155
4.2.6.11. Tributil(3-fluorofenil)estannano (1r)	155
4.2.6.12. Tributil(3-clorofenil)estannano (1s)	155
4.2.6.13. Dibutildifenilestannano (1u)	156
4.2.6.14. Butiltrifenilestannano (1v)	156
4.2.6.15. Dibutildi(3-metilfenil)estannano (1x)	156
4.2.6.16. Dibutildi(3-clorofenil)estannano (1y)	157
4.2.6.17. Dibutildi(3-fluorofenil)estannano (1z)	157
4.3. Reacciones de acilación <i>vía</i> arilestannanos, sin catalizador	157
4.3.1. Reacciones en PhCl. Síntesis y caracterización de dicetonas aromáticas ...	158
4.3.1.1. 1,4-Fenilenbis(fenilmetanona) (3aa)	158
4.3.1.2. 1,4-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (3ab)	158
4.3.1.3. 1,4-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3ac)	159
4.3.1.4. 1,3-Fenilenbis(fenilmetanona) (3ba)	159
4.3.1.5. 1,3-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (3bb)	159
4.3.1.6. 1,3-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3bc)	160
4.3.2. Reacciones en <i>o</i> -DCB	160
4.3.2.1. Síntesis y caracterización de dicetonas aromáticas	160
4.3.2.1.1. 1,4-Fenilenbis(fenilmetanona) (3aa)	160
4.3.2.1.2. Dicetonas aromáticas previamente caracterizadas	160
4.3.2.1.3. 1,4-Fenilenbis[(4-metoxifenil)metanona] (3ad)	161
4.3.2.1.4. 1,4-Fenilenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3ae)	161
4.3.2.1.5. 1,4-Fenilenbis[(3-nitrofenil)metanona] (3ag)	161
4.3.2.1.6. 1,3-Fenilenbis[(4-metoxifenil)metanona] (3bd)	162
4.3.2.1.7. 1,3-Fenilenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3be)	162

4.3.2.1.8. 1,3-Fenilenbis[(4-nitrofenil)metanona] (3bf)	162
4.3.2.1.9. 1,3-Fenilenbis[(3-nitrofenil)metanona] (3bg)	163
4.3.2.1.10. 1,2-Fenilenbis(fenilmetanona) (3ca)	163
4.3.2.1.11. 1,4-Naftalenbis(fenilmetanona) (3da)	163
4.3.2.1.12. 1,4-Naftalenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3dd)	164
4.3.2.1.13. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis(fenilmetanona) (3ea)	164
4.3.2.1.14. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-metilfenil)metanona] (3eb)	164
4.3.2.1.15. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(2-clorofenil)metanona] (3ec)	165
4.3.2.1.16. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-metoxifenil)metanona] (3ed)	165
4.3.2.1.17. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(3-metoxifenil)metanona] (3ee)	165
4.3.2.1.18. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-nitrofenil)metanona] (3ef)	166
4.3.2.1.19. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(3-nitrofenil)metanona] (3eg)	166
4.3.2.2. Síntesis y caracterización de tricetonas aromáticas	167
4.3.2.2.1. 1,3,5-Fenilentris(fenilmetanona) (3fa)	167
4.3.2.2.2. 1,3,5-Fenilentris[(4-metoxifenil)metanona] (3fd)	167
4.3.2.3. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas	168
4.3.2.3.1. (2-Metilfenil)(1-naftil)metanona (3gh)	168
4.3.2.3.2. (2,6-Difluorofenil)(2-metilfenil)metanona (3gj)	169
4.3.2.3.3. (2-Metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3gk)	169
4.3.2.3.4. (2-Metilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3gl)	169
4.3.2.3.5. (2-Metoxifenil)(1-naftil)metanona (3hh)	170
4.3.2.3.6. (2-Metoxifenil)(3-metil-2-tienil)metanona (3hi)	170
4.3.2.3.7. (2,6-Difluorofenil)(2-metoxifenil)metanona (3hj)	170
4.3.2.3.8. (2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(1-naftil)metanona (3ih)	171
4.3.2.3.9. (2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3ik) ..	171
4.3.2.3.10. (2,6-Dimetilfenil)(1-naftil)metanona (3jh)	171
4.3.2.3.11. (2,6-Dimetilfenil)(3-metil-2-tienil)metanona (3ji)	172
4.3.2.3.12. (2,6-Difluorofenil)(2,6-dimetilfenil)metanona (3jj)	172
4.3.2.3.13. (2,6-Dimetilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3jk)	172
4.3.2.3.14. (2,6-Dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3jl)	173

4.3.2.4. Síntesis y caracterización de alquil aril cetonas terciarias	173
4.3.2.4.1. (1-Adamantil)(4-metoxifenil)metanona (3km)	173
4.3.2.4.2. (1-Adamantil)(2-metilfenil)metanona (3gm)	174
4.3.2.4.3. (1-Adamantil)(2-metoxifenil)metanona (3hm)	174
4.3.2.4.4. (1-Adamantil)(4-metilfenil)metanona (3lm)	174
4.3.2.4.5. (1-Adamantil)(4-fluorofenil)metanona (3mm)	175
4.3.2.4.6. (1-Adamantil)(4-clorofenil)metanona (3nm)	175
4.3.2.4.7. (1-Adamantil)fenilmetanona (3ñm)	175
4.3.2.4.8. (1-Adamantil)(1-naftil)metanona (3om)	176
4.3.2.4.9. (1-Adamantil)(3-metoxifenil)metanona (3pm)	176
4.3.2.4.10. (1-Adamantil)(3-metilfenil)metanona (3qm)	176
4.3.2.4.11. (1-Adamantil)(3-fluorofenil)metanona (3rm)	177
4.3.2.4.12. 1-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3hn)	177
4.3.2.4.13. 2,2-Dimetil-1-(4-metilfenil)-1-propanona (3ln)	177
4.3.2.4.14. 1-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3mn)	178
4.3.2.4.15. 1-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3nn)	178
4.3.2.4.16. 2,2-Dimetil-1-(3-metilfenil)-1-propanona (3qn)	178
4.3.2.4.17. 1-(3-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3rn)	179
4.3.2.4.18. 1-(3-Clorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3sn)	179
4.4. Reacciones de acilación <i>vía</i> arilestannanos, con catalizador	179
4.4.1. Reacciones catalizadas con AlCl ₃	179
4.4.1.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas	179
4.4.1.1.1. (2,6-Dimetoxifenil)(2-metoxifenil)metanona (3hk)	180
4.4.1.1.2. (2-Metoxifenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3hl)	180
4.4.1.1.3. Benzofenonas impedidas previamente caracterizadas	181
4.4.2. Reacciones catalizadas con In(0)	181
4.4.2.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas	181
4.4.2.1.1. (2-Metilfenil)(1-naftil)metanona (3gh)	181
4.4.2.1.2. Benzofenonas impedidas previamente caracterizadas	182
4.4.2.2. Síntesis y caracterización de alquil aril cetonas	182

4.4.2.2.1. 1-(3-Metilfenil)butanona (3qp)	182
4.4.2.2.2. 1-(2,6-Dimetilfenil)butanona (3jp)	183
4.4.2.2.3. 1-(3-Fluorofenil)butanona (3rp)	183
4.4.2.2.4. 1-(3-Clorofenil)butanona (3sp)	184
4.4.2.2.5. 1-(2,6-Dimetilfenil)etanona (3jq)	184
4.4.2.2.6. 1-(2-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)	184
4.4.2.2.7. 1-(2,6-Dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)	185
4.4.2.2.8. 1-(4-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3lr)	185
4.4.2.2.9. 1-(3-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)	185
4.4.2.2.10. 1-(3-Fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)	186
4.4.2.2.11. Alquil aril cetonas previamente caracterizadas	186
4.4.2.2.12. 1-(2,6-Dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)	186
4.4.3. Reacciones catalizadas con In(0) aplicando ultrasonido	187
4.4.3.1. 1,2-Difenilbutanona (3ñr)	187
4.4.3.2. Alquil aril cetonas previamente caracterizadas	187
4.5. Reacciones con cloruro de oxalilo	188
4.5.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas simétricas	188
4.5.1.1. 2,2',6,6'-Tetrametilbenzofenona (7j)	188
4.5.1.2. 2,2'-Dimetilbenzofenona (7g)	188
4.5.1.3. 3,3'-Dimetilbenzofenona (7q)	189
4.6. Reacciones de sulfonilación	189
4.6.1. Síntesis y caracterización de diarilsulfonas	189
4.6.1.1. (4-Metoxifenil)(4-metilfenil)sulfona (9k)	189
4.6.1.2. (1,3-Dimetilfenil)(4-metilfenil)sulfona (9j)	190
4.6.1.3. (3-Metoxifenil)(4-metilfenil)sulfona (9p)	190
4.6.1.4. (3-Metilfenil)(4-metilfenil)sulfona (9q)	190
4.6.1.5. (3-Fluorofenil)(4-metilfenil)sulfona (9r)	191
4.6.1.6. (3-Clorofenil)(4-metilfenil)sulfona (9s)	191
4.7. Procedimiento de recuperación de Me ₃ SnCl	191
4.8. Procedimiento de recuperación de Bu ₃ SnCl	192

4.9. Reacciones con arilestannanos soportados	192
4.9.1. Síntesis y caracterización de dibutilarilestannanos soportados	192
4.9.1.1. Síntesis y caracterización del éter alílico soportado	192
4.9.1.2. Síntesis de Bu ₂ SH ₂	193
4.9.1.3. Síntesis y caracterización del cloruro de dibutilestaño soportado	193
4.9.1.4. <i>Dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)</i>	194
4.9.1.5. <i>Dibutil(3-metoxifenil)estannano soportado (P-1p)</i>	194
4.9.1.6. Cálculo de la carga real de los arildibutilestannanos soportados	194
4.9.2. Reacción de aroílación	195
4.9.2.1. <i>4-Metoxibenzofenona (3ka)</i>	195
CAPÍTULO 5: Espectros	
5.1. ¹ H RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)butanona (3jp)</i>	199
5.2. ¹³ C RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)butanona (3jp)</i>	200
5.3. ¹ H RMN de <i>1-(3-fluorofenil)butanona (3rp)</i>	201
5.4. ¹³ C RMN de <i>1-(3-fluorofenil)butanona (3rp)</i>	202
5.5. ¹ H RMN de <i>1-(2-metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)</i>	203
5.6. ¹³ C RMN de <i>1-(2-metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)</i>	204
5.7. ¹ H RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)</i>	205
5.8. ¹³ C RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)</i>	206
5.9. ¹ H RMN de <i>1-(3-metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)</i>	207
5.10. ¹³ C RMN de <i>1-(3-metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)</i>	208
5.11. ¹ H RMN de <i>1-(3-fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)</i>	209
5.12. ¹³ C RMN de <i>1-(3-fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)</i>	210
5.13. ¹ H RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)</i>	211
5.14. ¹³ C RMN de <i>1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)</i>	212
5.15. ¹³ C RMN (fg) de éter alílico soportado sobre resina de Merrifield	213
5.16. ¹³ C RMN (fg) de cloruro de dibutilestaño soportado sobre resina de Merrifield	214
5.17. ¹³ C RMN (fg) de dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)	215

5.18. ^{119}Sn RMN (fg) de dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)	216
5.19. ^{13}C RMN (fg) de dibutil(3-metoxifenil)estannano soportado (P-1q)	217
APÉNDICE	
Publicaciones originadas en la presente Tesis	221

ABREVIATURAS

ABIN	:	Azobisisobutironitrilo
AcOEt	:	Acetato de etilo
Ad	:	Adamantilo
aq.	:	Acuoso
Ar	:	Arilo
br	:	Broad (ancho)
CG	:	Cromatografía Gas-Líquido
d	:	Doblete
DCM	:	Diclorometano
dd	:	Doble doblete
DEP	:	Dietilfosfato
DMF	:	Dimetilformamida
DMSO	:	Dimetilsulfóxido
DL50	:	Dosis letal, 50%
DSC	:	Calorimetría diferencial de barrido
DTBN	:	Nitróxido de di- <i>tert</i> -butilo
DVB	:	Divinilbenceno
EEt	:	Éter etílico
EM	:	Espectro de Masa
F-C	:	Friedel-Crafts
fg	:	Fase Gel
HIV	:	Virus de la inmunodeficiencia humana
IR	:	Infrarrojo
LCD	:	Pantalla de cristal líquido

LED	:	Diodo emisor de luz
LI	:	Líquido iónico
Lit.	:	Literatura
m	:	Multiplete
Me	:	Metilo
MeOH	:	Metanol
nc	:	No cuantificado
p.f.	:	Punto de fusión
pág.	:	Página
PEG	:	Polietilenglicol
PKC	:	Proteína quinasa C
Ph	:	Fenilo
PhCF ₃	:	α,α,α -Trifluorotolueno
PhCl	:	Clorobenceno
PS	:	Poliestireno
PS-DVB	:	Poliestireno divinilbenceno
<i>o</i> -DCB	:	<i>orto</i> -Diclorobenceno
R	:	Radical hidrocarbonado
rel.	:	Relativa
RMN	:	Resonancia Magnética Nuclear
s	:	Singulete
ss	:	Singulete superpuesto
t	:	Triplete
TA	:	Temperatura ambiente
TE	:	Transferencia electrónica

THF	:	Tetrahidrofurano
TMEDA	:	Tetrametiletilendiamina
TMS	:	Tetrametilsilano
TLC	:	Cromatografía en capa fina
VC	:	Valor de la carga

A Marcelo...

Amigo del alma....el tiempo no sabe nada de olvidar...

CAPÍTULO 1: Introducción

1.1. Compuestos orgánicos de estaño

Los compuestos organometálicos son aquéllos que poseen, al menos, un enlace entre un átomo de carbono y un metal (C-M). El término metal se aplica a todos aquellos elementos cuya electronegatividad es inferior a la del carbono. Esta definición permite considerar metales a todos los elementos de la Tabla Periódica con excepción de: gases nobles, halógenos, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Así, en función de la naturaleza del elemento metálico, pueden diferenciarse dos clases de compuestos:

- i. compuestos organometálicos de elementos de los grupos principales: en los que el enlace C-M puede ser iónico o covalente (preferentemente σ);
- ii. compuestos organometálicos de metales de transición: en los que el enlace C-M puede ser tanto π como σ .

La reactividad de los compuestos del primer grupo está regida por el elemento metálico de acuerdo al grupo al cual pertenece; en cambio, para los derivados de metales de transición está definida, además, por la naturaleza de los ligandos orgánicos.

Cuando M es un átomo de estaño estamos en presencia de un organoestannano. De acuerdo a la definición general establecida para los compuestos organometálicos, un compuesto orgánico de estaño es aquél que posee en su estructura, por lo menos, una unión estaño-carbono.

1.1.1. Nomenclatura

Con relación a los compuestos organometálicos, la IUPAC ha propuesto los siguientes sistemas alternativos que tratan de compatibilizar las nomenclaturas empleadas en la química orgánica y la inorgánica.

- i. Los nombres de los ligandos unidos al metal se dan en orden alfabético anteponiéndose al átomo metálico; los ligandos aniónicos llevan el sufijo -o. Por ejemplo, $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$ se nombra diclorodimetilestaño y $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, feniltrimetilestaño.
- ii. Comúnmente, los grupos orgánicos y el metal se citan con una palabra y el componente aniónico con otra. Así, $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$ es usualmente llamado dicloruro de dimetilestaño y $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}_2\text{O}$ se nombra óxido de bis(trimetilestaño).

- iii. Según el esquema sustitutivo, los compuestos con un átomo de estaño se pueden nombrar como derivados de los estannanos ($\text{Sn}_n\text{H}_{2n+2}$) por reemplazo de los átomos de hidrógeno por otros sustituyentes. De esta manera $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$, se nombra diclorodimetilestannano y $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ como feniltrimetilestannano.
- iv. En compuestos con estructuras más complejas el grupo organoestánnico se puede considerar como un sustituyente; $\text{R}_3\text{Sn}-$ será estannil y $\text{R}_2\text{Sn}=\text{}$ será estanno. Por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ se nombrará ácido 3-(trimetilestannil)propanoico y $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{Sn}(4\text{-C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$, 4,4'-dietilestannodifenol.
- v. Por analogía con los carbenos y los radicales alquílicos, las especies $\text{R}_2\text{Sn}\cdot$ son llamadas estannilenos y las especies $\text{R}_3\text{Sn}\cdot$ son radicales estannilo.

1.1.2. Toxicidad de los compuestos organoestánnicos¹

La influencia de los compuestos organoestánnicos sobre la salud del ser humano y el medio ambiente ha sido considerada cuidadosamente en los últimos tiempos en vista de su creciente uso industrial y la variedad de sus aplicaciones. Debido a su toxicidad diferentes organizaciones se han encargado de crear programas para legislar y educar sobre su uso. Cabe mencionar, como ejemplo de uso inadecuado, que en 1954, teniendo en cuenta su potente actividad antimicrobiana, desarrollaron en Francia un producto terapéutico que contenía diioduro de dietilestaño (Et_2SnI_2) para el tratamiento de infecciones provocadas por estafilococos, convirtiéndose en el primer y único caso reportado de envenenamiento. El medicamento contenía 10 veces la dosis tóxica, provocando en los pacientes diferentes trastornos; afortunadamente, no hubo casos fatales.

Sólo algunos organoestannanos poseen elevada toxicidad aunque no más que algunos reactivos usados frecuentemente en el laboratorio de síntesis orgánica. Por ejemplo, el valor DL_{50} (mg/kg) en ratas para el cloruro de tributilestaño (Bu_3SnCl) es 129^2 mientras que para el alcohol alílico es $64.^3$ En contraste con otros metales

¹ Voronkov, M. G.; Abzaeva, K. A. *The chemistry of organic germanium, tin and lead compounds*. Rappoport, Z. Ed.; J. Wiley & Sons, Ltd: Chichester, **2002**, Vol. 2, 65-66.

² Jenkins, P. M.; Tsang, S. C. *Green Chem.* **2004**, *6*, 69-71.

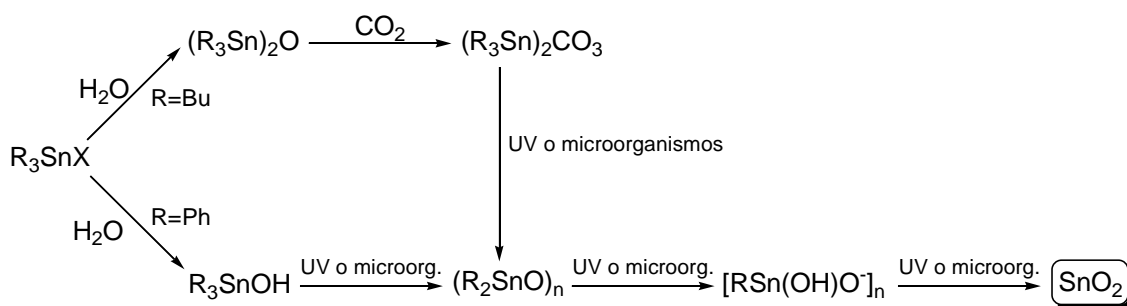
³ Ash, M.; Ash, I. *Handbook of Green Chemicals*. 2nd ed.; Synapse Inf. Resources, Inc., **2004**, 467.

pesados como el mercurio o el plomo, los compuestos inorgánicos de estaño no poseen toxicidad.

Las propiedades toxicológicas de los compuestos organoestánicos dependen del número de grupos orgánicos unidos al átomo de estaño. Así, en la serie R_nSnX_{4-n} la máxima actividad biológica se alcanza para los del tipo R_3SnX , seguido por R_2SnX_2 y por R_4Sn ; estos últimos poseen una toxicidad “tardía” relacionada con modificaciones metabólicas hacia R_3SnX . En este sentido, compuestos del tipo R_3SnX estimulan el avance de algunas parálisis y encefalopatías, mientras que los del tipo R_2SnX_2 son irritantes para la piel y lacrimógenos. Los derivados $RSnX_3$ poseen muy baja o nula actividad.

Las propiedades biocidas dependen muy poco de la naturaleza de X influyendo, en algunos casos, sólo de manera indirecta modificando la solubilidad o volatilidad de los organoestannanos; por otro lado, estas propiedades están íntimamente relacionadas con la naturaleza del grupo R, puntualmente con el número de átomos de carbono cuando R es alquilo. Así, los derivados de trimetilestaño muestran una actividad máxima contra insectos y mamíferos, los de trietilestaño son altamente tóxicos para los mamíferos, mientras que los de tributilestaño son más activos frente a hongos, moluscos, bacterias, peces y plantas siendo mucho menos nocivos para los mamíferos. Si tenemos en cuenta a los arilestannanos, donde $R = Ar$, la toxicidad disminuye considerablemente, existiendo en el mercado algunos productos ampliamente utilizados como biocidas; por ejemplo, el acetato de trifenilestaño (Ph_3SnOAc) es un conocido fungicida.⁴

Existen evidencias que sugieren que estos compuestos se degradan en el medio ambiente produciendo derivados de estaño inorgánicos inocuos (**Esquema 1.1**). Esto no sucede por cierto con otros metales pesados, cuyo uso representa un factor de contaminación permanente.



Esquema 1.1. Degradación de compuestos organoestánicos en el medio ambiente.

⁴ Graf, G. G. *Tin, Tin Alloys, and Tin Compounds*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Jarper, H.-J. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

Sus propiedades biocidas se han aplicado de diferentes maneras a lo largo de la historia. Así, la acción insecticida de estos derivados cobró gran trascendencia y despertó el interés de algunos investigadores con fines no exclusivamente científicos. En la primera mitad del s. XX, *Seifer* (1939), *Gilman* (1942), *Glass* (1942) y *McCombie* y *Saunders* (1947) estuvieron involucrados en la búsqueda de compuestos organoestánicos que pudiesen emplearse como veneno durante la Segunda Guerra Mundial. Como resultado de estas investigaciones se logró establecer la relación entre la toxicidad y el número de sustituyentes unidos al estaño. Sin embargo, ninguna de estas sustancias se utilizó en la guerra.

En el año 1938 se encontró que diversos derivados organoestánicos de proteínas, nucleoproteínas y sus productos de hidrólisis, podrían usarse en el tratamiento de enfermedades de la piel y de la sangre.⁵

A partir de 1950, en la Universidad de Utrech y bajo la dirección del Prof. *van der Kerk*, comenzaron a desarrollarse intensas investigaciones acerca de la toxicidad y la actividad antifúngica de los organoestannanos.⁶ De esta manera se estableció que los compuestos de estructura R_3SnX poseen la mayor actividad antifúngica; estudios posteriores demostraron que las propiedades biocidas estarían relacionadas con la naturaleza del ión R_3Sn^+ .

En 1952, *Kerr* y *Walde* desarrollaron un medicamento, para tratar afecciones intestinales en pollos, que contenía $Bu_2Sn(OCOC_{11}H_{23})_2$ como principio activo, el cual fue patentado en 1955.⁷

En 1970, para el tratamiento específico del *Staphylococcus aureus*, se empleó $(Bu_3Sn)_2O$ en combinación con formaldehído.⁸

A los efectos de la presente Tesis Doctoral nos vamos a referir, en particular, a los arilestannanos, un conjunto de compuestos organoestánicos que contienen, como mínimo, un enlace $Sn-C_{arilico}$.

⁵ a) Ruskin, S. L. *US Patent* 2115751, **1938**; *Chem. Abstr.* **1938**, 32, 4725. b) Wright, C. S. *Med. Rec.* **1938**, 147, 453.

⁶ Luijten, J. G.; van der Kerk, G. J. *Investigation in the Field of Organotin Chemistry*. Tin Research Institute: England, **1955**.

⁷ Kerr, K. B.; Walde, A. W. *US Patent* 2702775, 2702776, 2702777, 2702778, **1955**; *Chem. Abstr.* **1955**, 49, 7816.

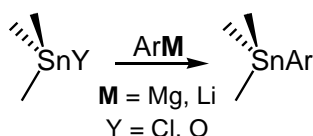
⁸ Luijten, J. G. *Organotin Compounds*. Sawyer, A. K. Ed; Marcel Dekker: New York, **1970-1972**, Vol. 1-3.

1.1.3. Arilestannanos

1.1.3.1. Síntesis

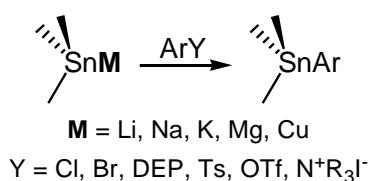
La síntesis de arilestannanos simétricos y asimétricos puede ser llevada a cabo a través de dos métodos principales:

Método A: Por reacción de un reactivo organometálico con electrofilos organoestánnicos.⁹



Este método, donde la reacción se lleva a cabo entre agentes organometálicos convencionales, tales como reactivos de Grignard o derivados organolíticos, con haluros u óxidos de estaño, es una ruta sintética muy común. Sin embargo, su uso está limitado por la estabilidad del reactivo organometálico y por la presencia de grupos funcionales capaces de reaccionar con el derivado de Mg o Li (CO, CN, etc). Por ello, estas reacciones se deben realizar a bajas temperaturas y requieren la protección de dichos grupos.

Método B: Por reacción de aniones de estaño con sustratos electrofílicos.¹⁰

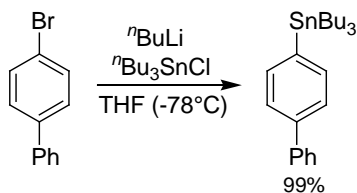


Este método es más tolerante que el anterior a la presencia de diversos grupos funcionales. La reacción tiene lugar con halogenuros, dietilfosfatos, tosilatos, triflatos y sales de trimetilamonio.

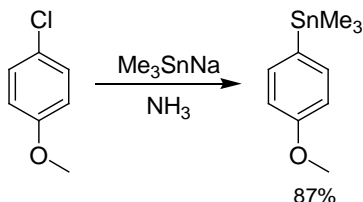
La preparación de arilestannanos empleando ambos métodos puede ilustrarse a través de los siguientes ejemplos representativos:

⁹ a) Eaborn, C. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *100*, 43-57. b) Meyer, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1304-1319. c) Dondoni, A. R.; Mastellari, A.; Negrini, E.; Pedrini, P. *Synthesis* **1986**, 757-760.

¹⁰ a) Wursthorn, K. R.; Kuivila, H. G. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *140*, 29-39. b) Yammal, C. C.; Podestá, J. C.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5720-5725. c) Chopa, A. B.; Lockhart, M. T.; Silbestri, G. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 3358-3360. d) Chopa, A. B.; Lockhart, M. T.; Dorn, V. B. *Organometallics* **2002**, *21*, 2249-2250.

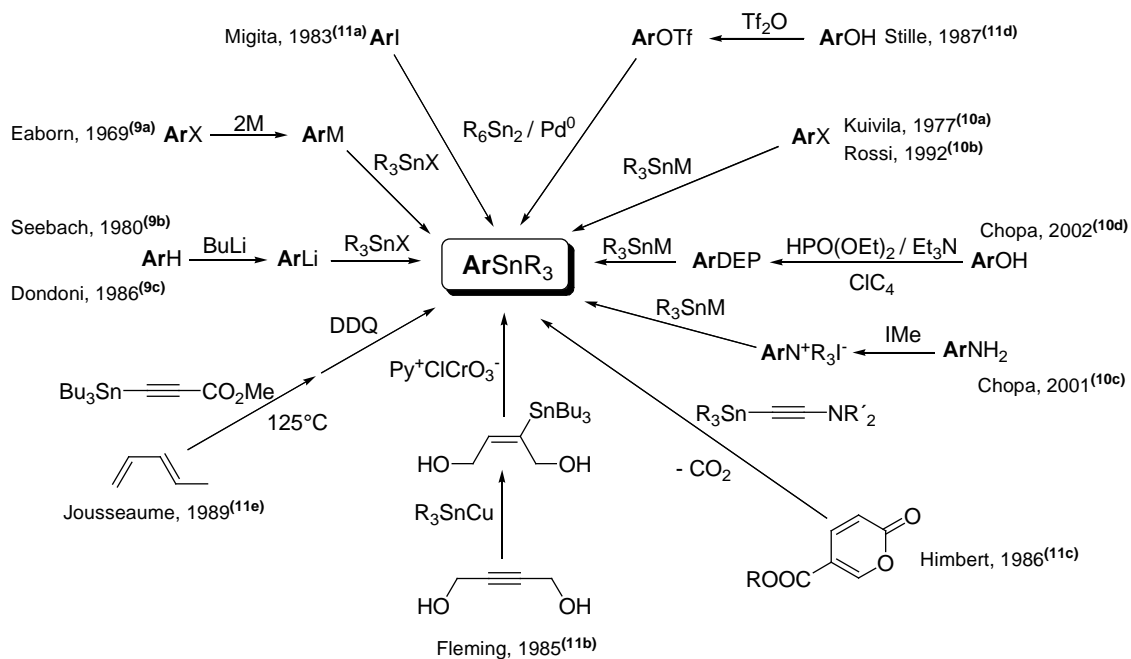


Ecuación 1.1. Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662-1663.



Ecuación 1.2. Rossi y col. **1992**.^{10b}

A continuación se presenta un esquema resumido de los diferentes métodos conocidos para la síntesis de arilestannanos.^{9, 10, 11}



Esquema 1.2. Diferentes métodos para la síntesis de arilestannanos.

¹¹ a) Kosugi, M.; Ohya, T.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1983**, *56*, 3855-3856. b) Fleming, J.; Taddei, M. *Synthesis* **1985**, 898-899. c) Himbert, G.; Brunn, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1067-1073. d) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486. e) Jousseaume, B.; Villeneuve, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1145-1154.

1.1.3.2. Aplicaciones

En las últimas décadas, los compuestos orgánicos de estaño han sido utilizados como reactivos extremadamente valiosos y versátiles en síntesis orgánica ya que poseen la capacidad de permitir numerosas transformaciones con un excelente control regio- y estereoselectivo.

Los compuestos tetraorganoestánicos de mayor interés en síntesis, son aquéllos que poseen enlaces Sn-C “activados”. A este grupo pertenecen los arilestannanos, cuyas principales aplicaciones están relacionadas con su extremada reactividad frente a las reacciones de transmetalación, acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (reacción de Stille) y sustitución electrofílica. En todas ellas, el estaño actúa como un agente de transferencia del grupo arilo al cual está unido, permitiendo la obtención de diversos compuestos, en muchos casos inaccesibles por otros métodos, en condiciones de reacción suaves y con una alta tolerancia a numerosos grupos funcionales.

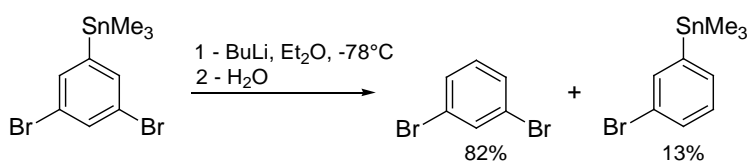
1.1.3.2.1. Reacciones de transmetalación

El átomo de estaño de un arilestannano puede reemplazarse fácilmente por un átomo de litio mediante un reactivo organolítico.¹² El proceso total es un equilibrio en el cual la fuerza conductora es la diferencia relativa de la fuerza como bases de las especies organolíticas.



Ecuación 1.3. Ecuación general de una reacción de transmetalación.

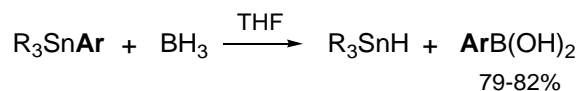
La ventaja de este método de preparación de reactivos organolíticos sobre los métodos convencionales tales como el de intercambio halógeno-litio, radica en que los productos se encuentran libres de haluros metálicos. Por otra parte, y dependiendo del reactivo de litio empleado, el clivaje de la unión Sn-C puede ser más rápido aún que el de la unión C-Br.



Ecuación 1.4. Chen, G, J.; Tamborski, C. J. *Organomet. Chem.* **1983**, 251, 149-158.

¹² Yang, Y.; Wong, H. N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1723-1725.

La reacción de transmetalación que los arilestannanos experimentan frente al borano posee una importante aplicación sintética. En nuestro Instituto, *Podestá* y col. sintetizaron una serie de ácidos arilborónicos a partir de reacciones entre arilestannanos y borano en THF.

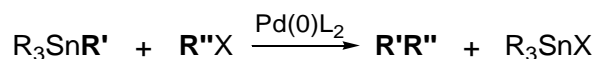


Ecuación 1.5. Fidelibus, P.; Silbestri, G. F.; Lockhart, M. T.; Mandolesi, S. M.; Chopa, A. B.; Podestá, J. *P. Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 682-687.

1.1.3.2.2. Reacción de Stille

Las reacciones de formación de enlaces C-C son, indudablemente, los procesos más importantes en química orgánica ya que representan los pasos clave en la construcción de moléculas complejas a partir de precursores simples. Hacia 1970, el descubrimiento y desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición permitió establecer un método directo y general para la formación de enlaces C-C entre centros insaturados (C-sp y C-sp²). En los últimos años se ha desarrollado una amplia variedad de metodologías de acoplamiento cruzado, transformando a estas reacciones en una de las herramientas sintéticas más útiles, poderosas y versátiles. Las mismas han sido extensivamente utilizadas en diversas áreas de la química orgánica preparativa como, por ejemplo, la síntesis de productos naturales complejos y macromoléculas.¹³

Las reacciones catalizadas por paladio que involucran compuestos organoestánicos conforman una metodología particular de este tipo de reacciones conocida como reacción de Stille.^{14, 15}



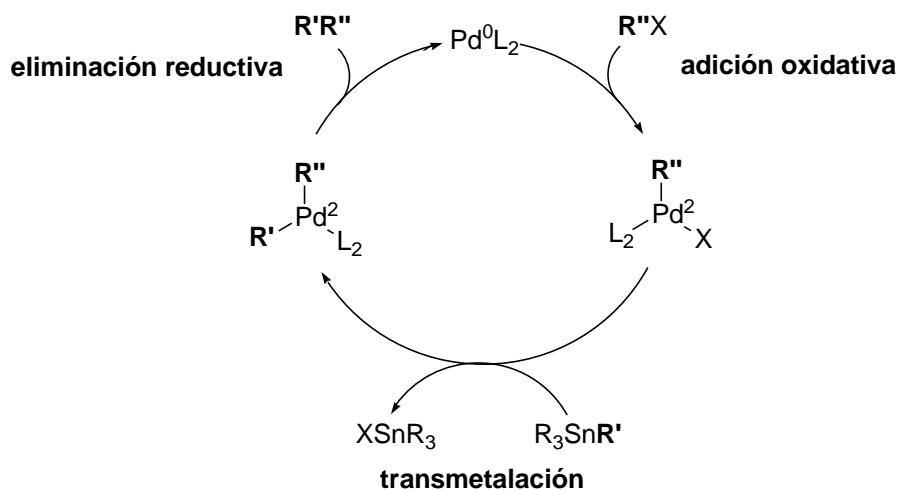
Ecuación 1.6. Ecuación general de la reacción de Stille.

¹³ En 2010 R. F. Heck, E.-I. Negishi y A. Suzuki reciben el Premio Nobel de Química por las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y su uso en síntesis orgánica.

¹⁴ a) Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771-1780. b) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. c) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *98*, 504-519.

¹⁵ Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

El mecanismo de estas reacciones puede describirse mediante un ciclo catalítico que involucra una secuencia de tres pasos: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva.

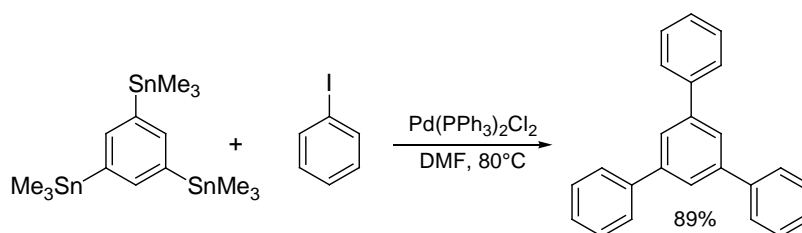


Esquema 1.3. Mecanismo simplificado de la reacción de acoplamiento de Stille.

El electrofilo RX puede ser un haluro (generalmente bromuro o yoduro; los cloruros requieren de condiciones especiales),¹⁶ un triflato orgánico o un cloruro de ácido.¹⁷ En los últimos años se han probado, con excelentes resultados, diferentes catalizadores de paladio siendo los más comúnmente usados tetrakis(trifenilfosfina)paladio $[Pd(PPh_3)_4]$, bencil bis(trifenilfosfina)cloropaladio $[BnPdCl(PdPh_3)_2]$ y bis(trifenilfosfina)dichloropaladio $[PdCl_2(PPh_3)_2]$.

Es importante destacar que sólo uno de los cuatro grupos unidos al estaño es transferido al sustrato orgánico. La movilidad de los mismos presenta el siguiente orden: alquilo < bencilo \approx alilo < arilo < vinilo < etinilo.

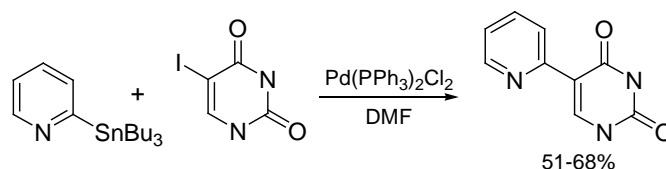
Los aril- y heteroarilestannanos resultan intermediarios muy útiles en ese tipo de reacciones, particularmente en la síntesis de biarilos y heterobiarilos sustituidos, en condiciones de reacción, generalmente, suaves y con una alta tolerancia a diversos grupos funcionales.



Ecuación 1.7. Córscico, E.F.; Rossi, R.A. *Synlett* **2000**, 2, 230-232.

¹⁶ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.

¹⁷ Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803-815.



Ecuación 1.8. Malin, J.; Björk, P.; Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2199-2202.

1.1.3.2.3. Reacciones de sustitución electrofílica

El clivaje o sustitución por electrofilos del enlace arilo-Sn se produce mucho más fácilmente que el del enlace arilo-H. Estas reacciones transcurren a través de un mecanismo de sustitución electrofílica clásico, dando lugar a los productos de *ipso*-sustitución independientemente de los efectos de orientación de los sustituyentes del anillo aromático.^{18,19} La *ipso*-sustitución del grupo trialquilestaño se encuentra favorecida por el efecto- β ejercido por el estaño en la estabilización del correspondiente carbocatión intermediario.

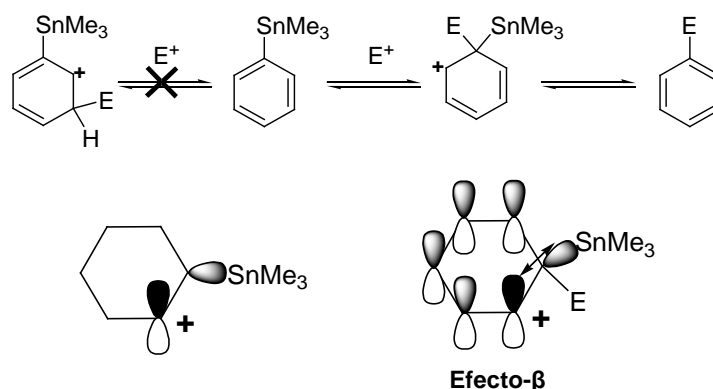


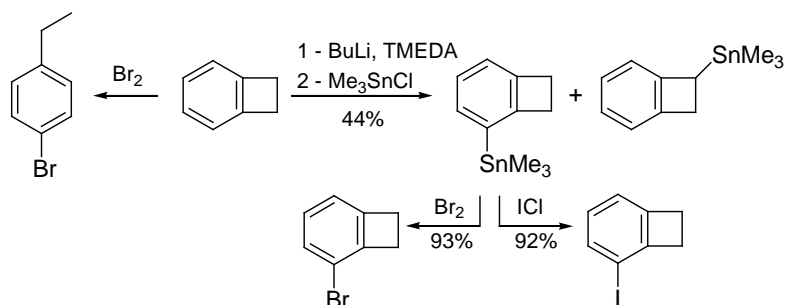
Figura 1.1. *Ipso*-sustitución de arilestannanos.

En arilestannanos *orto*-disustituídos la descompresión estérica que se produce en la generación del complejo *sigma* intermediario de la *ipso*-sustitución, conocida como *efecto orto*, depende del tamaño de los restos alquílicos del estannano. Cuando el grupo saliente es $-\text{SnBu}_3$ el efecto es más marcado que en el caso de $-\text{SnMe}_3$; sin embargo, su influencia es menos importante que la ejercida sobre los derivados análogos de silicio debido a la mayor longitud del enlace C-Sn.

¹⁸ Pereyre, M., Quintard, J. P., Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*. Butterworths: London, **1987**.

¹⁹ Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1997-2010.

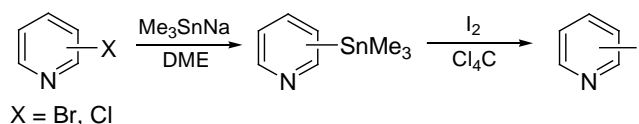
Debido a su regioselectividad, la halogenación de sistemas aromáticos a partir de arilestannanos ofrece, en muchos casos, una alternativa única a la halogenación directa.²⁰



Esquema 1.4. Halogenación directa vía arilestannanos de anillos aromáticos.

El mayor aporte en el campo de la síntesis de haluros aromáticos *vía* arilestannanos fue realizado por *Eaborn*,^{20,21} sus estudios mecanísticos establecen que la cinética de las reacciones de halodesestannilación depende del solvente siendo, respecto al electrofilo, de primer orden en solventes polares y de segundo orden en solventes no polares como tetracloruro de carbono o hexano.

La misma metodología puede aplicarse a la química de heteroarilos. Por ejemplo, la iodación regioselectiva de piridinas, quinolinas e isoquinolinas ha sido lograda mediante estrategias de estannilación-iododesestannilación de los correspondientes bromo o cloro derivados.

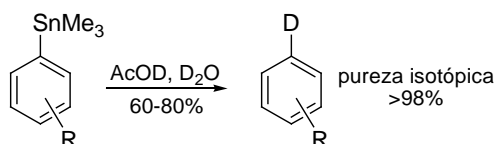


Ecuación 1.9. Yamamoto, Y.; Yanagi, A. *Chem. Farm. Bull.* **1982**, *30*, 1731-1737.

Una de las aplicaciones más relevantes de este tipo de reacciones es la introducción de marcadores isotópicos. Por ejemplo, puede introducirse deuterio o tritio, de forma regioselectiva en el anillo aromático, bajo condiciones de reacción suaves y evitando el riesgo subsecuente de intercambio D/H o T/H.

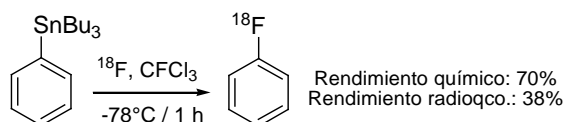
²⁰ Eaborn, C.; Najam, A. A.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 840-840.

²¹ Eaborn, C.; Najam, A. A.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc., Perkin 1* **1972**, 2481-2484.



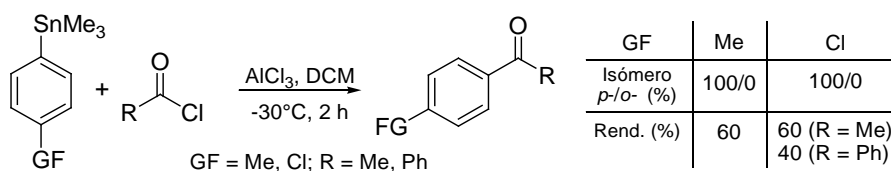
Ecuación 1.10. Asomaning, W. A.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 137-138.

La velocidad, eficiencia y completa regioselectividad de estas reacciones permite la introducción de átomos radiactivos de vida media corta tales como ^{125}I , ^{131}I , ^{18}F ($t_{0.5} = 110$ min), ^{82}Br o ^{75}Br ($t_{0.5} = 95$ min) determinando la utilidad de los arilestannanos en la síntesis de radiofármacos utilizados en medicina para el diagnóstico por imágenes o como agentes radioterapéuticos en bioquímica y en áreas relacionadas.



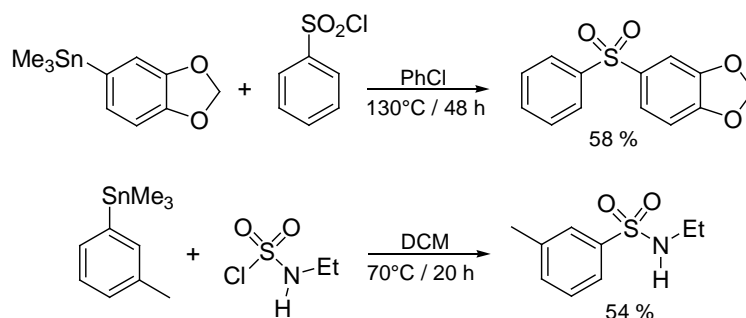
Ecuación 1.11. Adam, M. J.; Pate, B. D.; Ruth, T. J.; Berry, J. M.; Hall, L. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 733-733.

Cabe destacar que, además del efecto- β ejercido por el estaño, los electrofilos que poseen electrones π formarían un complejo de estaño pentacoordinado (que precede a la *ipso*-sustitución) que produciría un aumento de la densidad electrónica del núcleo aromático promoviendo la sustitución. Una valiosa contribución en este tema corresponde a los trabajos de *Neumann*, tanto a partir de su estudio de las reacciones de acetilación tipo Friedel-Crafts, empleando tricloruro de aluminio como catalizador (**Esquema 1.5**), como a través de la síntesis de diarilsulfonas, arensulfonamidas y arensulfonatos (en ausencia de catalizador) a partir de diversos arilestannanos (**Esquema 1.6**). En todos los casos el grupo R_3Sn - actúa como un poderoso grupo saliente, dando lugar a la formación regioselectiva de los correspondientes productos de sustitución.



Esquema 1.5. *Neumann* y col. **1989**.²²

²² *Neumann*, W. P.; Hilgärtner, H.; Baines, K. M.; Dicke, R.; Vorspohl, K.; Kobs, U.; Nussbeutel, U. *Tetrahedron* **1989**, 45, 951-960.

Esquema 1.6. Neumann y col. 1993.²³

1.1.4. Compuestos organoestánnicos soportados sobre polímeros

La química ha sido y es, principalmente, una ciencia en solución. La mayoría de las reacciones químicas se llevan a cabo en solución o, en todo caso, son reacciones que tienen lugar en fase homogénea: tanto reactivos como productos o el medio de reacción se encuentran en el mismo estado físico de agregación.

Este panorama, no obstante, comenzó a cambiar a partir de 1963 con los trabajos de Merrifield, en los cuales se llevó a cabo la síntesis de pequeños péptidos anclados sobre un soporte insoluble de poliestireno entrecruzado con divinilbenceno.²⁴ Científicos como Leznoff y Fréchet,^{25, 26} realizaron valiosos aportes en este campo llevando a cabo numerosas transformaciones sintéticas en las que, principalmente, se utilizaron soportes derivados de resinas de poliestireno. A partir de estos trabajos fueron muchos los investigadores que empezaron a considerar al soporte polimérico como una herramienta valiosa, extendiéndose su utilización a la síntesis de oligonucleótidos y otras moléculas de interés.

En nuestros días, dentro de la síntesis orgánica, existe un gran crecimiento de la síntesis desarrollada en fase sólida así como también de la síntesis que utiliza reactivos o catalizadores soportados, reflejado tanto por el número de investigadores que trabajan en el tema como por el número de publicaciones que se encuentran en la literatura.

Las ventajas que presentan en síntesis orgánica los soportes insolubles se pueden resumir en los siguientes puntos:

- i. La purificación de los productos se realiza de forma sencilla mediante ciclos de filtración y lavado.

²³ Neumann, W. P.; Wicenc, C. *Chem. Ber.* **1993**, 126, 763-768.

²⁴ Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.

²⁵ Leznoff, C. C. *Account. Chem. Res.* **1978**, 11, 327-333.

²⁶ Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 663-668.

- ii. Permite el uso de excesos de reactivos (entre 3 y 5 veces la cantidad estequiométrica) para conseguir que las reacciones se desplacen en el sentido deseado.
- iii. El empleo de grandes concentraciones de reactivos permite que reacciones lentas se lleven a cabo de forma completa.
- iv. Permite la adaptación de los reactivos a procesos de flujo continuo, que pueden ser fácilmente automatizados.
- v. Permite la recuperación y regeneración de los reactivos o catalizadores soportados.
- vi. Los reactivos soportados son, en general, más inocuos que los mismos sin soportar.
- vii. Las reacciones que utilizan soportes poliméricos son, en general, más limpias y amigables con el medio ambiente ya que generan una cantidad de residuos menor.

El uso de los soportes poliméricos conlleva también una serie de inconvenientes, entre los que se destacan:

- i. Mayor costo económico.
- ii. Disminución de reactividad por problemas de difusión, alargando los tiempos de reacción.
- iii. Dificultad de separación de las impurezas o restos de reactivos unidos al polímero.
- iv. Dificultad en la caracterización de las especies poliméricas.

Dentro del campo de aplicación de los soportes insolubles se encuentran:

- Reactivos soportados.
- Grupos protectores.²⁷
- Promotores de reacciones intramoleculares.²⁸
- Catalizadores.²⁹
- *Scavengers* (agentes secuestrantes).³⁰

Uno de los principales inconvenientes que presenta el empleo de polímeros funcionalizados es la dificultad de su análisis y del seguimiento de las reacciones en las cuales participan, sobre todo cuando se desea realizar un análisis cuantitativo.

²⁷ Choi, M. K. W.; Toy, P. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2903-2907.

²⁸ Nicolaou, K. C.; Pastor, J.; Winssinger, N.; Murphy, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132-5133.

²⁹ Kann, N. *Molecules* **2010**, *15*, 6306-6331.

³⁰ Booth, R. J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882-4886.

Existen varias técnicas aplicables tales como: análisis químico elemental, análisis gravimétrico, valoración de los grupos químicos presentes, análisis térmico, espectroscopia FT-IR, RMN, etc. Todas estas técnicas presentan algunas limitaciones al ser aplicadas al análisis de polímeros funcionalizados por lo cual, para obtener una información fidedigna y una buena caracterización, es necesario que se complementen los datos obtenidos por varias de ellas.

En el campo de la espectroscopia de IR³¹ como en el de RMN³² se han desarrollado nuevas técnicas y métodos especialmente adaptados para controlar las reacciones que tienen lugar en fase sólida.

Así, utilizando las mismas sondas que se utilizan para RMN en solución, es posible obtener espectros de buena calidad de ¹³C RMN en fase gel permitiendo el seguimiento de la reacción y/o caracterización de los compuestos soportados. Asimismo, el desarrollo de la RMN con ángulo mágico (MAS) permite obtener espectros de ¹H y ¹³C de una calidad casi idéntica a la que se obtiene en solución, requiriendo de una sonda especial.³³

La toxicidad de los subproductos de estaño y su elevada solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos, que dificulta la purificación de los productos y la recuperación de estos reactivos, se enfrenta con la tendencia actual hacia la búsqueda y desarrollo de procedimientos “amigables” con el medio ambiente. Esto ha generado un creciente y justificado escepticismo en relación con el uso de estos compuestos considerados, actualmente, inapropiados para la síntesis a gran escala o la síntesis de productos farmacéuticos. Así, muchos investigadores han desarrollado o implementado vías de síntesis alternativas que evitan el uso de compuestos organoestánicos, aún con resultados no tan satisfactorios.³⁴ Otros, en cambio, con el objeto de contrarrestar estos aspectos negativos, han diseñado técnicas que permiten mejorar los pasos de purificación, facilitar la remoción y/o disposición de residuos³⁵ o, incluso, reutilizarlos mediante metodologías de reciclado a partir de cantidades subestequiométricas.³⁶

El diseño de nuevos reactivos de estaño que puedan ser fácilmente removidos, mediante modificaciones estructurales que no alteren su reactividad, también ha sido

³¹ Bandel, H.; Haap, W.; Jung, G. *Comb. Chem.* **1999**, 479-498.

³² a) Lorgé, F.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 25-27. b) Shapiro, M. J. *Combinatorial chemistry: NMR applications. Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* **2002**, 9, 514-519.

³³ Keifer, P. A. *Drug Discovery Today* **2002**, 2, 468-478.

³⁴ *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*. 2nd ed., de Meijere, A. and Diederich, F. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

³⁵ Salomon, C. J.; Danelon, G. O.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9220-9222.

³⁶ Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E. Jr. *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 841-846.

una de las alternativas exploradas.³⁷ Entre ellas, la síntesis de derivados soportados sobre polímeros emerge como una de las más atractivas.

De acuerdo con lo antes mencionado sobre las ventajas que conlleva soportar los reactivos sobre un polímero y los antecedentes bibliográficos consultados podemos decir que, en general, si bien los tiempos de reacción han sido, en muchos casos, más prolongados que los de reacciones análogas en fase homogénea, esta desventaja es sobradamente compensada por tres importantes aspectos favorables:

- Los subproductos de estaño inmovilizados se separan fácilmente por filtración de las mezclas de reacción.
- El contenido de estaño determinado en los crudos de reacción se reduce a niveles inferiores a las 50 ppm siendo éstos del orden de 5000 ppm o superiores en los productos purificados obtenidos en solución.
- Los reactivos soportados sobre polímeros, principalmente resinas comerciales de poliestireno entrecruzado con 1-2% de DVB, pueden ser regenerados y reutilizados.

Los compuestos organoestánicos soportados pueden ser usados en la mayoría de las reacciones en las que están involucrados y en un rango de temperaturas entre -30°C y 100°C.

1.1.4.1. Síntesis de compuestos organoestánicos soportados sobre PS-DVB

Han sido varios los soportes utilizados para la inmovilización de compuestos organoestánicos, entre ellos, líquidos iónicos³⁸ y matrices inorgánicas³⁹ como, por ejemplo, Al₂O₃, SiO₂ o ZrO₂; sin embargo, la mayor parte de las investigaciones se han dirigido al uso de soportes de polímeros orgánicos. Dentro de esta última categoría se han empleado polímeros insolubles (micro y macroporosos) así como también algunos polímeros solubles.⁴⁰

Las resinas microporosas poseen un bajo grado de entrecruzamiento (1-5% DVB) y no presentan porosidad a menos que sean hinchadas por un solvente. En presencia de un solvente adecuado (tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etc.) la solvatación de la red polimérica produce la separación de las cadenas del polímero

³⁷ **Solubles en agua:** a) Clive, D. L. J.; Waing, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1192-1198. **Solubles en ácidos:** b) Clive, D. L. J.; Yang, W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2607-2609. **Fluorados:** c) Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S. Y.; Luo, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607-6615.

³⁸ Poupon, J.-C.; Marcoux, D.; Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3591-3594.

³⁹ a) Schumann, H.; Pachaly, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 1043-1044. b) Fu, Q. J.; Steele, A. M.; Tsang, S. C. *Green Chem.* **2001**, *3*, 71-73.

⁴⁰ Enholm, E. J.; Gallagher, M.; Moran, K. M.; Lombardi, J. S.; Schulte II, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 689-691.

formando “poros” que son ocupados por el solvente. La presencia de estos poros favorece el acceso de los reactivos a los centros activos de la matriz polimérica.

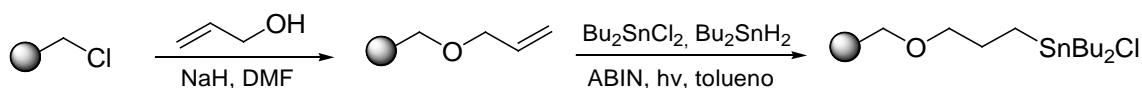
Esta porosidad es temporal debido a la naturaleza reversible de la solvatación y persiste mientras el solvente se encuentre en la red polimérica. Cuando la resina se encuentra seca no existe prácticamente porosidad, exceptuando microporos existentes entre los pequeños núcleos cuya agregación da lugar a la formación de gránulos de resina.

La capacidad de hinchamiento, entendida como el cociente entre el volumen de la resina hinchada y su volumen original, es inversamente proporcional a su entrecruzamiento. Una resina de PS-DVB microporosa puede hincharse en diferente extensión según sea el solvente orgánico usado.⁴¹

Las resinas macroporosas se caracterizan por poseer una porosidad permanente, independientemente del solvente empleado, un elevado grado de entrecruzamiento (20-80% DVB) y una gran superficie interna.⁴² Su elevada porosidad, rigidez y superficie interna hacen que la accesibilidad y, por ende, la reactividad de los grupos funcionales de estas resinas sean prácticamente constantes independientemente del solvente empleado.

1.1.4.1.1. Soportados sobre polímeros microporosos

En esta serie, la resina de Merrifield es generalmente el material de partida; a partir de ella se pueden lograr una gran variedad de modificaciones para obtener el reactivo organoestánnico soportado correspondiente. La estrategia más utilizada consiste en la sustitución del cloro por un grupo *O*-alílico seguido de una hidrocloreostannilación:



Ecuación 1.12. Hernán, A. G.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 831-834.

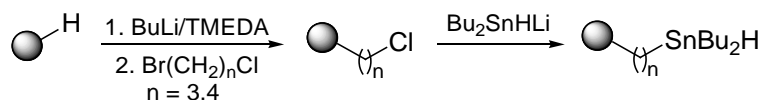
1.1.4.1.2. Soportados sobre polímeros macroporosos

La síntesis de reactivos organoestánnicos sobre este tipo de resinas puede llevarse a cabo a través de dos rutas:

⁴¹ Kusama, T.; Hayatsu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 319-327.

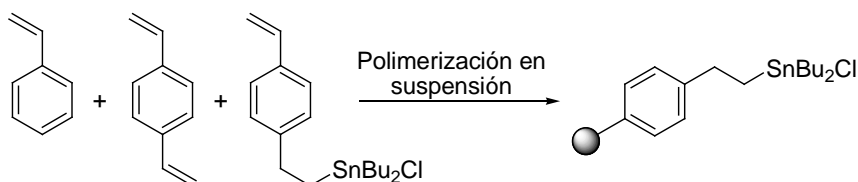
⁴² a) Kunin, R.; Meitzner, E.; Bortnick, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 305-306. b) Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286.

1. Modificación química o *Grafting* de una cadena alquílica sobre el polímero. En líneas generales podemos mencionar que los espaciadores con polimetilenos $(CH_2)_n$ o con $CH_2-O-(CH_2)_n$, donde $n > 3$, son los más promisorios. Estos permiten un mejor reciclaje del polímero, una mejor caracterización por RMN y la reactividad de los reactivos soportados presenta una muy buena analogía con los reactivos no soportados. De esta forma se logra disminuir la interacción entre las cadenas de funcionalización que se han incorporado.



Ecuación 1.13. Dumartin, G.; Ruel, J.; Kharboultili, J.; Delmond, B.; Connil, M.; Josseume, B.; Pereyre, M. *Synlett* **1994**, 952-954.

2. Copolimerización con un reactivo organoestánnico apropiado. La copolimerización con estireno y DVB ha sido la más ampliamente estudiada y los polímeros así obtenidos se han utilizado en un gran número de rutas sintéticas. Este tipo de síntesis permite controlar el grado de entrecruzamiento y, dependiendo de la naturaleza del SnX utilizado, permite controlar la carga del polímero.



Ecuación 1.14. Chemin, A.; Deleuze, H.; Maillard, B. *Eur. Polym. J.* **1998**, 34, 1395-1404.

1.1.4.1.3. Arilestannanos soportados sobre polímeros

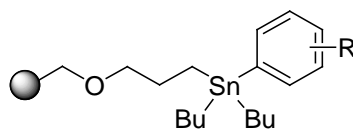


Figura 1.2. Modelo de un arilestannano soportado.

Los arilestannanos inmovilizados se sintetizan por transmetalación de reactivos organometálicos ($ArLi$, $ArMgX$ o $ArZnX$) con los cloruros de estaño poliméricos. Este tipo de reacciones presentan ciertas desventajas que limitan sus posibilidades sintéticas. Entre ellas, la diversidad funcional del anillo aromático queda restringida a

las compatibles con la generación de especies altamente reactivas como los derivados de litio o magnesio. Si bien esta dificultad ha sido superada utilizando derivados de arilzinc,⁴³ cabe hacer notar que éstos se generan habitualmente por transmetalación de reactivos de Grignard u organolíticos. Notoriamente, no se encuentran trabajos relacionados con una inversión en la reactividad de los productos de partida como una posible estrategia alternativa (Método B, punto 1.1.3.1, pág. 7).

En cuanto a su utilidad, los arilestannanos soportados han dado muy buenos resultados en las reacciones de acoplamiento de Stille.⁴⁴

Aunque no son usados de manera frecuente, los arilestannanos inmovilizados proveen una ruta eficiente hacia la halogenación de anillos aromáticos y han sido especialmente utilizados en la incorporación de marcas radioactivas.⁴⁵

Cabe mencionar que no hemos encontrado antecedentes bibliográficos relacionados con estudios sistemáticos de la reactividad de estos compuestos frente a electrofilos evitando el uso de catalizadores de paladio.

1.2. Arilcetonas

Las arilcetonas forman parte de numerosos productos naturales bioactivos.⁴⁶ También conforman un grupo de valiosos intermediarios en la síntesis de materiales orgánicos,⁴⁷ compuestos biológicamente activos,⁴⁸ productos agroquímicos, fragancias, etc.

⁴³ Zhu, X.; Blough, B.E.; Carroll, F.I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9219-9222.

⁴⁴ Kerric, G.; Le Grogne, E.; Zammattio, F.; Paris, M.; Quintard, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 103-110.

⁴⁵ Hernán, A. G.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Kilburn, J. D. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1466-1475.

⁴⁶ a) Ito, H.; Nishitani, E.; Konoshimab, T.; Takasaki, M.; Kozuka, M.; Yoshida, T. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 695-700. b) Iijima, D.; Tanaka, D.; Hamada, M.; Ogamino, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5469-5471. c) Pecchio, M.; Solis, P. N.; López-Pérez, J. L.; Vazquez, Y.; Rodríguez, N.; Olmedo, D.; Correa, M.; San Feliciano, A.; Gupta, M. P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 410-413. d) Deng, Y.; Chin, Y.-W.; Chai, H.; Keller, W. J.; Kinghom, A. D. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2049-2052.

⁴⁷ a) Yonezawa, N.; Ikezaki, T.; Nakamura, H.; Maeyama, K. *Macromolecules* **2000**, *33*, 8125-8129. b) Andjelkovic, D. D.; Shares, V. V. *Macromolecules* **2007**, *40*, 7148-7156.

⁴⁸ a) Bartholini, G. *Psychoneuroendocrinology* **1984**, *9*, 135-140. b) Ushio, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2903-2906.

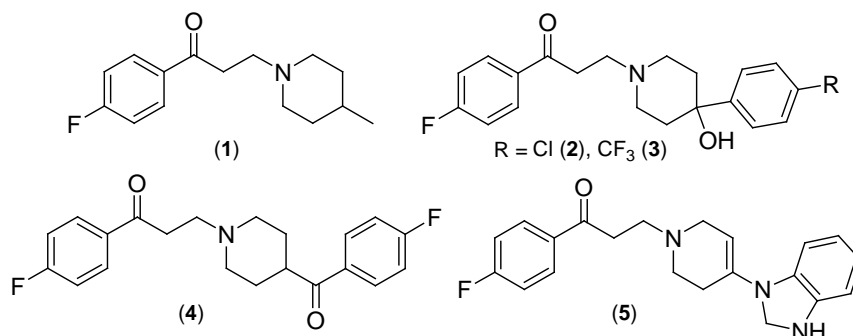
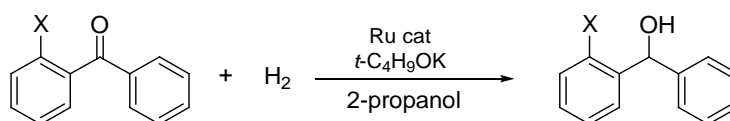


Figura 1.3. Algunos derivados de la butirofenona, Melperona (1), Haloperidol (2), Triperidol (3), Lenperona (4), Droperidol (5), reconocidos por ser potentes agentes neurolepticos.⁴⁹



Ecuación 1.15. Aplicación de cetonas como sustratos de partida. Síntesis de benzidrol, conocido intermediario en la síntesis de fármacos.⁵⁰

Cabe mencionar que, en general, en aquellas moléculas que presentan bioactividad, los esqueletos de arilcetonas se encuentran altamente funcionalizados presentando, además, una elevada congestión estérica como consecuencia de la presencia de, al menos, dos sustituyentes en posiciones *orto*- respecto al grupo carbonilo, sobre uno o ambos núcleos bencénicos.

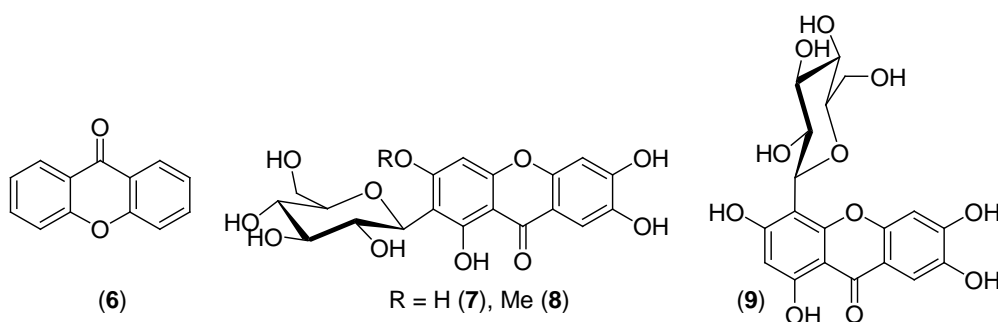


Figura 1.4. Xantona (6), estructura central de gran variedad de compuestos orgánicos naturales como los xantonoides: Mangiferina (7), Homomangiferina (8) e Isomangiferina (9).⁵¹

⁴⁹ a) Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Fontenla, J. A.; Brea, J.; Tristán, H.; Loza, M. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 83-95. b) Tacke, R.; Nguyen, B.; Burschka, C.; Lippert, W. P.; Hamacher, A.; Urban, C.; Kassack, M. U. *Organometallics* **2010**, *29*, 1652-1660.

⁵⁰ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Ikehira, T.; Yokozawa, T.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 659-662

⁵¹ a) Wu, Z.; Wei, G.; Lian, G.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5725-5728. b) Zhao, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 583-588.

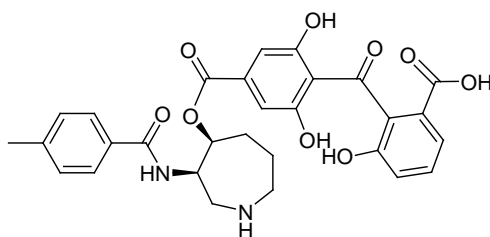
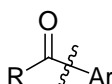


Figura 1.5. Estructura del Balanol, metabolito fúngico con potente acción inhibitoria sobre la proteína quinasa C (PKC).⁵²

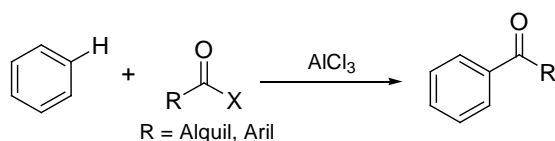
1.2.1. Síntesis de Arilcetonas

Existe una gran variedad de métodos de síntesis de arilcetonas. En la presente Tesis nos limitaremos a aquéllos relacionados con la formación de un enlace C-C, entre un C_{carbonílico} y un C_{arílico}.



1.2.1.1. Reacción de acilación de Friedel-Crafts y reacciones relacionadas⁵³

Esta reacción es reconocida como una de las metodologías más ampliamente utilizadas en la síntesis de arilcetonas. Consideraremos que la reacción de acilación de Friedel-Crafts (F-C) clásica es aquella que implica la sustitución de un hidrógeno de un sustrato aromático por un grupo acilo (electrofilo), en presencia de AlCl₃ como catalizador; haremos mención a las variantes más notables dentro de esta metodología.



Ecuación 1.16. Ecuación general de la reacción de acilación de Friedel-Crafts.

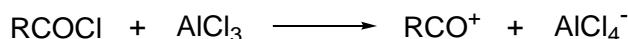
⁵² Setyawan, J.; Koide, K.; Diller, T. C.; Bunnage, M. E.; Taylor, S. S.; Nicolau, K. C.; Bruton, L. L. *Molecular Pharmacology* **1999**, *56*, 370-376.

⁵³ a) Gore, P. H. *Friedel-Crafts and Related Reactions*. Olah, G. A. Ed.; Interscience Publishing: New York, **1964**, Vol. III, Part 1. b) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; John Wiley & Son, Ltd: New York, **2007**, 719-724.

1.2.1.1.1. Mecanismo⁵³

El mecanismo de las reacciones de acilación de F-C no es completamente conocido; se han propuesto dos mecanismos probables para la generación del agente acilante, dependiendo de las condiciones de reacción:

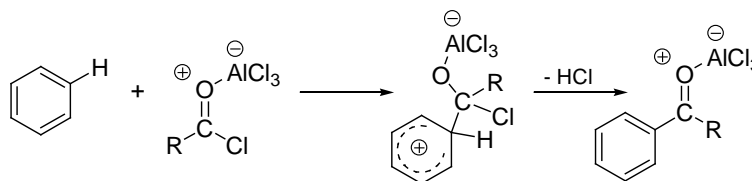
- i. Generación de un catión acilo, ya sea libre o como par iónico.



Ecuación 1.17. Generación de catión acilo.

Este mecanismo propuesto es compatible con sustratos con mayor impedimento estérico. Cabe mencionar que, cuando R es un radical terciario, el catión RCO^+ puede sufrir decarbonilación para dar un catión terciario R^+ , muy estabilizado, favoreciendo el producto de alquilación por sobre el de acilación. Este tipo de clivaje se ve favorecido frente a sustratos menos reactivos.

- ii. En el segundo mecanismo propuesto, la especie acilante es un complejo:



Ecuación 1.18. Sustitución electrofílica a través de un complejo acilante.

1.2.1.1.2. Electrofilos y catalizadores⁵³

Son diversos los reactivos acilantes que pueden ser utilizados en una reacción de acilación de F-C.

Los haluros de ácido son, generalmente, los reactivos acilantes usados con mayor frecuencia, siendo los cloruros los más empleados debido a su accesibilidad y costo. El orden de reactividad de los haluros de ácido, en presencia de AlCl_3 , es $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.⁵⁴

Por otra parte, los ácidos carboxílicos,⁵⁵ ésteres,⁵⁶ anhídridos⁵⁷, cetenas⁵⁸ y tioésteres,⁵⁹ también pueden actuar como agentes acilantes eficaces. Asimismo, cabe

⁵⁴ a) Yamase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1961**, *34*, 480-484. b) Corriu, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 821-821.

⁵⁵ a) Kangani, C. O.; Day B. W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2645-2648. b) Boroujeni, K. P.; Parvanak, K. *J. Serb. Chem. Soc.* **2011**, *76*, 155-163.

⁵⁶ Nishimoto, Y.; Babu, S. A.; Yasuda, M.; Baba A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9465-9468.

mencionar que el cloruro de oxalilo es un reactivo adecuado para la síntesis de diarilcetonas⁶⁰ y de 1,2-dicetonas.⁶¹

La elección del catalizador, en este tipo de reacciones, depende de los reactivos acilantes, de los sustratos y de las condiciones de reacción. Así, las reacciones de acilación de F-C pueden ser catalizadas por diferentes ácidos de Lewis como, por ejemplo, AlCl_3 y FeCl_3 utilizados generalmente en una cantidad mayor a un equivalente por mol de reactivo, debido a que un mol coordina con el oxígeno carbonílico de la cetona producto.^{53a}

También pueden ser catalizadas por metales como, por ejemplo, Zn, Al o Cu, requiriendo, generalmente, de elevadas temperaturas y ausencia de solvente.⁶² En algunos casos también es posible el empleo de ácidos inorgánicos como H_2SO_4 , H_3PO_4 o $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$.⁶³

En la actualidad, los trabajos de investigación en el tema tienen como objetivo la búsqueda de catalizadores más amigables con el medio ambiente, ya sea por su inocuidad, por su eficiencia catalítica o por su reutilización. Para ello, por citar algún ejemplo, se ha trabajado con AlCl_3 soportado sobre líquidos iónicos (LI), poliestireno (PS) o soportes inorgánicos, permitiendo así su recuperación.⁶⁴ En los últimos años se han desarrollado diferentes catalizadores heterogéneos como, por ejemplo, zeolita, nefion y óxidos metálicos. Estos catalizadores son fácilmente recuperados de las mezclas de reacción, pueden reutilizarse, no son corrosivos y no producen subproductos indeseados.⁶⁵ Conjuntamente con el creciente interés por el indio y sus derivados en síntesis orgánica, y debido a las múltiples ventajas que presenta este metal (ver 1.4, pág. 41), se ha probado su eficiencia catalítica en reacciones de F-C.⁶⁶

⁵⁷ a) Begum, S.; Ali, S. N.; Farhat; Hassan, S. I.; Siddiqui, B. S. *Molecules* **2008**, *13*, 1584-1598. **Anhídridos asimétricos:** b) Edwards, Jr., W. R.; Sibelle, E. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 674-679.

⁵⁸ Fountain, K. R.; Heinze, P.; Maddex, D.; Gerhardt, G.; John, P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1939-1946.

⁵⁹ Kozikowski, A. P.; Ames, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 860-862.

⁶⁰ Taber, D. F.; Sethuraman, M. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 254-255.

⁶¹ Mohr, B.; Enkelmann, V.; Wegner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 635-638.

⁶² **Zinc:** a) Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Synthesis* **2003**, 2877-2881. **Aluminio:** b) Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 753-756.

⁶³ **H₂SO₄:** a) Plant, S. G. P.; Thompson, M. W. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1065. **H₃PO₄:** b) Bozak, R. E. *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 73-74. **CF₃SO₃H:** c) Anderson, K. W.; Tepe, J. J. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 459-461.

⁶⁴ **AlCl₃-LI:** a) Chen, M.; Li, D.; Luo, Y.; He, M.; Xie, J.; Li, H.; Yuan, X. *J. Ind. Eng. Chem.* **2011**, *17*, 14-17. **Al(OTf)₃-PS:** b) Boroujeni, K. P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1887-1890. **AlCl₃ en soporte inorgánico:** c) Boroujeni, K. P. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1395-1398.

⁶⁵ Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 181-214.

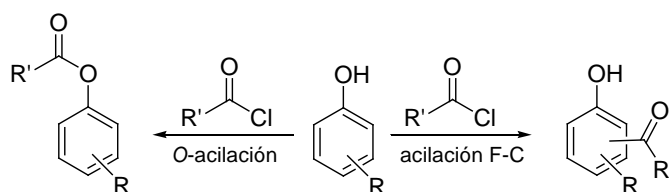
⁶⁶ Jang, D. O.; Moon, K. S.; Choa, D. H.; Kim, J.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6063-6066.

1.2.1.1.3. Sustratos

Pueden emplearse una gran variedad de compuestos aromáticos, con o sin sustituyentes, incluyendo grupos alquilo, alcoxi, haluros y acetamidas (electrodonores por resonancia o por efecto inductivo).

Los fenoles y las anilinas son sustratos activados frente a una reacción de sustitución electrofílica; sin embargo, cuando se desea realizar una reacción de acilación de F-C es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones:

- Fenoles: existe competencia entre la O-acilación y la C-acilación, por lo que es necesario controlar las condiciones de reacción para favorecer la reacción deseada.⁶⁷



Esquema 1.7. Acilación de fenoles.

- Anilinas: se forma un complejo ácido de Lewis-base entre el AlCl_3 y la anilina que desactiva al anillo, impidiendo la C-acilación y favoreciendo la N-acilación.

Por otra parte, los compuestos aromáticos con sustituyentes electroattractores se encuentran desactivados frente a una sustitución electrofílica por lo que no puede llevarse a cabo la acilación. Es por ello, por ejemplo, que el nitrobeneno es un solvente clásico en las reacciones de acilación de F-C.⁶⁸

También pueden utilizarse sistemas fusionados o heterociclos como furanos, tiofenos, piranos y pirroles; en cambio, no es posible la acilación de piridinas o quinolinas,⁶⁹ ya que se encuentran muy desactivadas frente a una sustitución electrofílica.

1.2.1.1.4. Limitaciones

Debido a que las reacciones de acilación de F-C no tienen lugar sobre sustratos desactivados, no es posible la poliacilación de anillos aromáticos.

⁶⁷ Murashige, R.; Hayashi, Y.; Ohmori, S.; Torii, A.; Aizu, Y.; Muto, Y.; Murai, Y.; Oda, Y.; Hashimoto, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 641-649.

⁶⁸ Gore, P. H.; Thadani, C. K. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1498-1498.

⁶⁹ a) Jephcott, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, *50*, 1189-1192. b) *Piridyne and its derivatives: Supplement Part 2*. Abramovitch, R. A. Ed.; J. Wiley & Sons, Ltd.: New York, **1974**, 314-320.

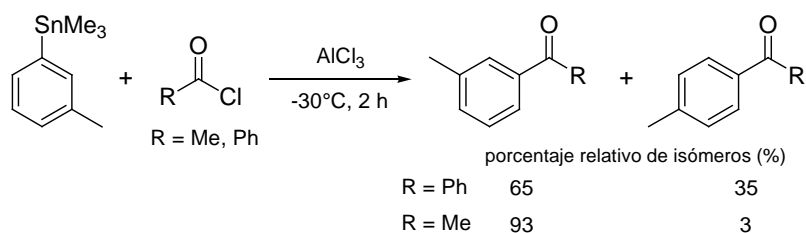
Además, la regioquímica de la reacción se encuentra gobernada por el efecto director de los grupos sustituyentes del anillo aromático obteniéndose, en general, mezclas de isómeros.

Desde el punto de vista de los catalizadores utilizados, a menudo, presentan elevada toxicidad, requieren ser usados en exceso e implican la generación de una cantidad importante de desechos tóxicos ya que no suelen ser recuperables. Tal es el caso del AlCl_3 , catalizador de preferencia en las reacciones de F-C.

1.2.1.1.5. *Ips*o-sustitución de compuestos organometálicos

La sustitución de un grupo diferente al hidrógeno es un caso particular de sustitución electrofílica aromática y se conoce con el nombre de *ip*so-sustitución. Tal es el caso de las reacciones de acilación tipo F-C que utilizan como sustratos, arilestannanos, arilgermanos y arilsilanos (ver 1.1.3.2.3, pág. 12).

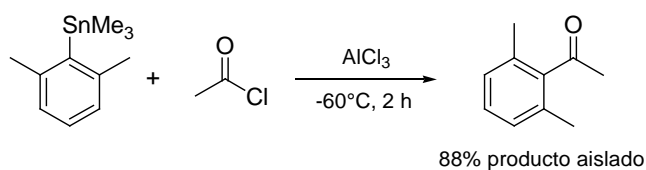
El empleo de arilestannanos es una ruta que resulta muy versátil para la obtención de arilcetonas y otorga una solución a las limitaciones de la F-C clásica. Permite la acilación de anillos aromáticos levemente desactivados así como la sustitución de forma regioselectiva, independientemente del poder director de la mayoría de los sustituyentes. Cabe mencionar que en las condiciones de trabajo propuestas por *Neumann* y col. (usando AlCl_3 como catalizador y -30°C de temperatura) es notable la influencia ejercida por el agente acilante. Así, al utilizar cloruro de benzoílo no se pudo superar el efecto director del grupo Me logrando mejores resultados al emplear cloruro de acetilo.



Ecuación 1.19. *Neumann* y col.²²

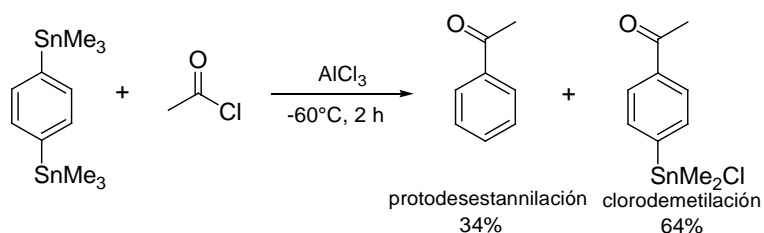
En base a estos resultados, en nuestro grupo de investigación se definieron las condiciones óptimas de reacción, en presencia de AlCl_3 , para la acetilación del anillo

aromático con total regioselectividad en posiciones estéricamente impedidas; dicho protocolo de reacción fue utilizado en la síntesis de derivados de illudalano.⁷⁰



Ecuación 1.20. Chopa y col. 2006.⁷¹

En función de estos resultados se utilizó un protocolo similar con derivados diestannilados con el objetivo de lograr la doble acilación del anillo aromático. Lamentablemente, bajo esas condiciones de reacción sólo fue posible la *ipso*-sustitución de uno de los grupos trialquilestannilo. La arilcetona estannilada intermediaria participa en dos rápidas reacciones en competencia: i. protodesestannilación y, ii. clorodemetilación.



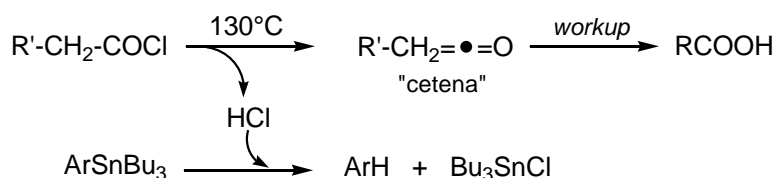
Ecuación 1.21. Chopa y col. 2006.⁷¹

Teniendo en cuenta que podría ser el AlCl_3 el responsable de la reacción de clorodemetilación, se estudió la posibilidad de reemplazar el catalizador por un aumento en la temperatura de reacción. Estos estudios demostraron que, en estas condiciones, los cloruros de ácido con hidrógeno en posición α conducían sólo a productos de protodesestannilación. Se consideró que esta reacción no deseada podría deberse a la presencia de HCl generado *in situ* a través de una reacción de β -eliminación del cloruro de alcanoílo.⁷²

⁷⁰ Finkielstein, L.; Benzal, L.; Lockhart, M.T.; Chopa, A.B.; Moltrasio Iglesias, G. *Síntesis de derivados de illudalano a partir de compuestos arilestannanos*. SINAQO XV, Mar del Plata, Argentina, 6-8 Noviembre 2005.

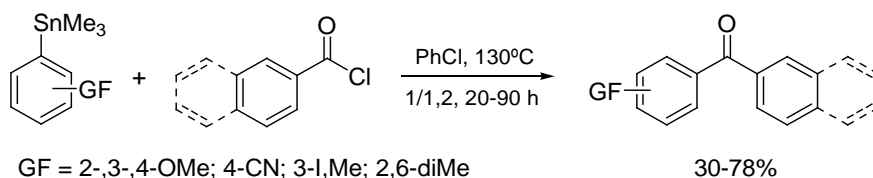
⁷¹ Silbestri, G. F. Tesis Doctoral: *Síntesis de arilestannanos. Su aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas polifuncionalizadas*, Universidad Nacional del Sur, Argentina, 2006.

⁷² Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; John Wiley & Son, Ltd: New York, 2007, 1532.

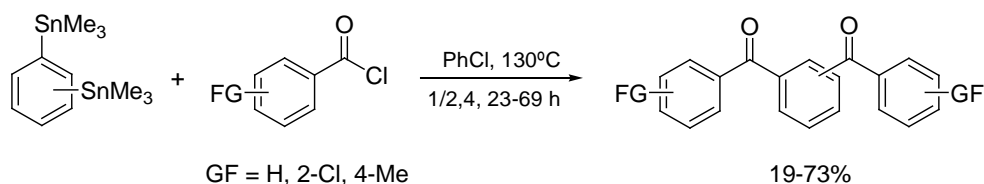


Esquema 1.8. Protodesestannilación *vía* β-eliminación de HCl.

Por otra parte, y de algún modo confirmando esta hipótesis, utilizando cloruros de aroflo en clorobenceno como solvente, a 130°C, sí se logro la síntesis, con muy buenos resultados, de una serie de benzofenonas con total regioselectividad (**Esquema 1.9**). Esta metodología también pudo ser aplicada en la doble acilación de anillos aromáticos por *ipso*-sustitución de derivados diestannilados, obteniéndose rendimientos aceptables aunque luego de largos tiempos de reacción (**Esquema 1.10**).



Esquema 1.9. Chopa y col.⁷³



Esquema 1.10. Chopa y col.⁷¹

Cabe mencionar que, además de los arilestannanos, los arilsilanos y arilgermanos se han utilizado como sustratos en reacciones de acilación *vía ipso*-sustitución, en presencia de AlCl₃ como catalizador.⁷⁴ Al igual que en los compuestos organoestánicos la *ipso*-sustitución se ve favorecida por el efecto-β ejercido por el metal al estabilizar al correspondiente carbocatión intermediario generado durante la sustitución. Así, se ha establecido que la magnitud relativa del efecto-β es Sn >> Ge >

⁷³ Silbestri, G. F.; Bogel Masson, R.; Lockhart, M. T.; Chopa, A. B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1520-1524.

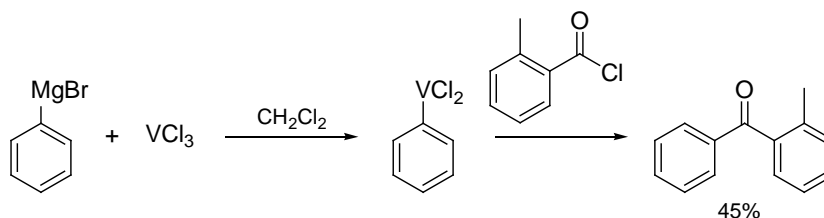
⁷⁴ **Arilgermanos:** a) Spivey, A. C.; Gripton, J. G. C.; Noban, C.; Parr, N. J. *Synlett* **2005**, 14, 2167-2170. **Arilsilanos:** b) Chan, T. H.; Fleming, I. *Synthesis* **1979**, 761-786. c) Bennetau, B.; Donogues, J. *Synlett* **1993**, 171-176.

Si.⁷⁵ Estas metodologías resultan efectivas para la síntesis de arilcetonas; sin embargo, no superan las ventajas de los arilestannanos ya que no es posible lograr la poliacilación del anillo aromático y la regioquímica depende, en muchos casos, del poder director de los sustituyentes presentes en el anillo.

1.2.1.2. Sustitución nucleofílica sobre el grupo carbonilo

La reacción de un compuesto carbonílico con un reactivo organometálico provee una ruta rápida y versátil para la síntesis de cetonas. Los antecedentes bibliográficos demuestran que tanto los aldehídos⁷⁶ como los ácidos carboxílicos y sus derivados,⁷⁷ son sustratos adecuados para reaccionar con nucleofilos fuertes (organolíticos u organomagnésicos) rindiendo las correspondientes cetonas. Cabe mencionar que son los cloruros de ácido los más ampliamente utilizados; por un lado, por ser sustratos más económicos y con mayor atractivo industrial y, por otro, debido a su mayor reactividad lo que permite la utilización de un grupo más amplio de compuestos organometálicos.⁷⁸

Los compuestos organometálicos utilizados incluyen metales alcalinos y alcalino térreos como Li, Mg y Ca, y metales de transición como, por ejemplo, Cu, Mn, V y Zn.⁷⁹



Ecuación 1.22. Hirao, T.; Misu, D.; Yao, K.; Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 929-932

⁷⁵ Eaborn, C.; Pande, K. C. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1566-1571.

⁷⁶ Hirao, T.; Misu, D.; Agawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7179-7181.

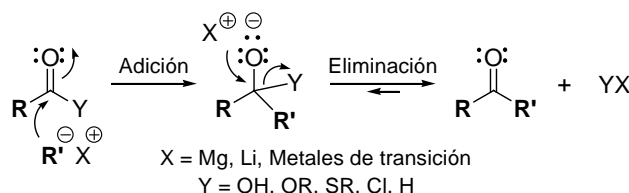
⁷⁷ **Ácidos carboxílicos:** a) Rubottom, G. M.; Kim, C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1550-1552. **Anhídridos:** b) Kazmierski, I.; Bastienne, M.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 936-942. **Ésteres:** c) Chung, E.-A.; Cho, C.-W.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7590-7591. d) Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4887-4890. **Tioésteres:** e) Mukaiyama, T.; Araki, M.; Takei, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4763-4765. f) Martínez, G. R.; Grieco, P. A.; Srivinasan, C. V. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3761-3763. **Amidas:** g) Labeeuw, O.; Phansavath, P.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7107-7110. h) Qu, B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7117-7119. **N-acilbenzotriazoles:** i) Katritzky, A. R.; Le, K. N. B.; Khelashvili, L.; Mohapatra, P. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9861-9864.

⁷⁸ Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4177-4236.

⁷⁹ **Acilación de organomagnésicos, -zíncicos, -cádmicos:** a) Shirley, D. A. *Org. React.* **1954**, 8, 28-58. **Acilación de organomangánésicos:** b) Cahiez, G.; Duplais, C.; Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1434-1476. **Listado de organometales usados en síntesis de cetonas:** c) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, Inc.: New York, **1989**, 683-700.

1.2.1.2.1. Mecanismo

Esta transformación transcurre a través de un mecanismo en dos pasos de adición y eliminación. Primeramente, el nucleófilo ataca al carbono carbonílico generándose un nuevo enlace en un intermediario tetraédrico. En un segundo paso, ocurre la eliminación del grupo saliente por interacción del par de electrones libre del oxígeno con el enlace C-Y.⁸⁰



Esquema 1.11. Mecanismo de adición-eliminación.

1.2.1.2.2. Limitaciones

Uno de los principales inconvenientes de esta metodología se encuentra relacionado con la reactividad relativa de los derivados de ácido y las cetonas frente al reactivo organometálico. Algunos derivados de ácido como, por ejemplo, ésteres y amidas, poseen una menor reactividad que las cetonas generadas favoreciéndose la formación de alcoholes terciarios por reacción de los compuestos organometálicos con las mismas. En general, cuando se utilizan cloruros de ácido o anhídridos como sustratos de partida, la reacción indeseada no tiene lugar debido a la mayor reactividad de los mismos hacia los reactivos organometálicos. Sin embargo, aún con estos sustratos, el uso de reactivos organomagnésicos puede dar lugar a la formación de alcoholes terciarios debido, fundamentalmente, a que los RMgX son nucleófilos muy fuertes. Además, es necesario tener en cuenta consideraciones con respecto al solvente, temperatura y orden de agregado.⁸¹

La síntesis de los compuestos organometálicos de Li y/o Mg posee fuertes limitaciones relacionadas con la incompatibilidad de los grupos funcionales presentes en el anillo. Asimismo, el uso de compuestos organometálicos de metales de transición también presenta una limitación similar ya que uno de los métodos frecuentes de síntesis es a partir de los correspondientes organolíticos u organomagnésicos. Una alternativa válida a este método consiste en la generación *in situ* de los compuestos organometálicos a partir del metal en polvo, activado

⁸⁰ Adler, M.; Adler, S.; Boche, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 193-209.

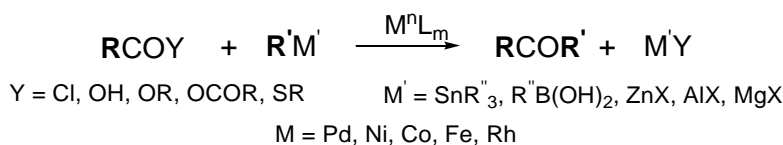
⁸¹ Sato, F.; Ionue, M.; Oguro, K.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303-4306.

previamente a través del método de Rieke, aunque también existen limitaciones en los grupos funcionales de los sustratos orgánicos utilizados.⁸²

Es importante tener en cuenta que la eficiencia de una reacción de acilación de un compuesto organometálico dependerá, entre otros factores, del número de ligandos unidos al metal capaces de ser transferidos, de la estabilidad térmica de los reactivos y de la reactividad relativa de los sustratos respecto a los productos; esto conlleva a la ausencia de protocolos generales de trabajo siendo necesaria la búsqueda de condiciones de reacción óptimas para cada caso en particular.

1.2.1.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición

Las reacciones de acoplamiento cruzado entre un compuesto organometálico y un electrofilo, catalizadas por un metal de transición, son procedimientos muy importantes y ampliamente utilizados para la construcción de enlaces C-C; debido a su versatilidad pueden utilizarse para la síntesis de un gran número de moléculas incluyendo arilcetonas.^{33, 83}



Ecuación 1.23. Ecuación general de acilación *vía* acoplamiento cruzado.

Desde los primeros aportes de *Kumada*⁸⁴ y de *Corriu & Masse*⁸⁵ se han desarrollado una gran variedad de reacciones de acoplamiento basadas en el empleo de diferentes compuestos organometálicos, así como también en el uso de una amplia diversidad de metales de transición. La primera referencia bibliográfica relacionada con el uso de derivados orgánicos de estaño en reacciones de acoplamiento cruzado, llevada a cabo por *Stille* y col., está relacionada, precisamente, con la síntesis de cetonas mediante el empleo de cloruros de ácidos como reactivos electrofílicos.⁸⁶ Ese fue el comienzo del desarrollo de numerosos estudios enfocados a ampliar el alcance

⁸² a) Rieke, R. D. *Science* **1989**, 246, 1260-1264. b) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1925-1956.

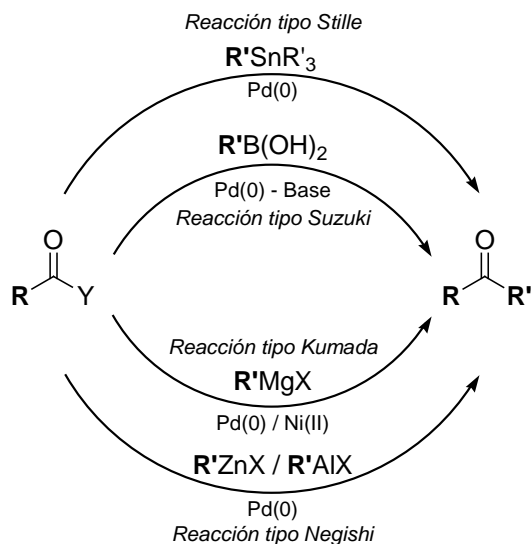
⁸³ *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*. 2nd Edition, Beller, M. and Bolm, M. Eds; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**. c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417-1492.

⁸⁴ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.

⁸⁵ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

⁸⁶ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638.

de esta metodología analizando su aplicación a diversos electrofilos. En el **Esquema 1.12** se resumen las reacciones de acilación *vía* acoplamiento cruzado más importantes.

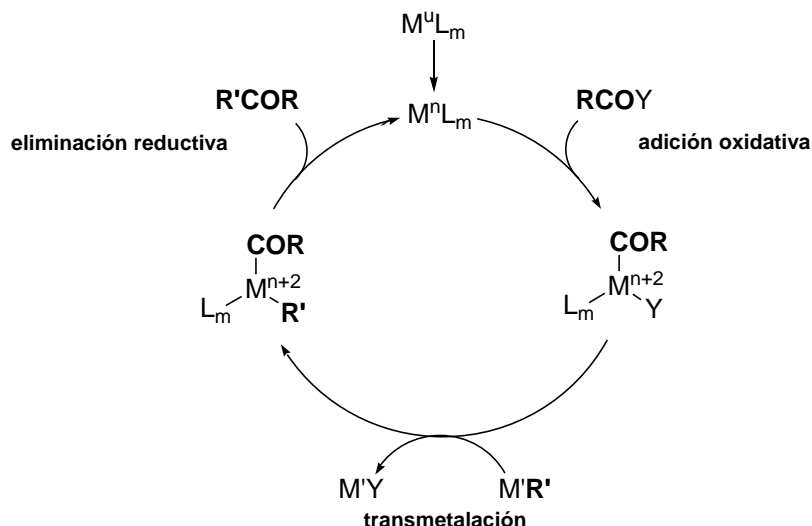


Esquema 1.12. Reacciones de acoplamiento cruzado en la síntesis de cetonas.

1.2.1.3.1. Mecanismo

En términos generales el mecanismo de estas transformaciones se compone de tres pasos fundamentales. La reacción se inicia con la **adición oxidativa** del electrofilo sobre el complejo del metal, el cual pasa a estar coordinativamente saturado. En segundo lugar, se produce la **transmetalación** con el reactivo organometálico presente en el medio generando un nuevo complejo con el metal, que ahora contiene los dos componentes carbonados a acoplar. Finalmente, se produce la **eliminación reductiva** que conduce al producto final de acoplamiento cruzado y regenera la especie metálica que reinicia el ciclo catalítico.⁸⁷

⁸⁷ **Paladio:** a) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137. **Niquel:** b) Huang, Y.-C.; Majumdar, K. K.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684. **Cobalto:** c) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435-1462. **Rodio:** d) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196. **Hierro:** e) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.



Esquema 1.13. Mecanismo simplificado de las reacciones de acoplamiento.

1.2.1.3.2. Compuestos organometálicos, catalizadores y electrofilos

Los reactivos organometálicos empleados para la síntesis de cetonas son muy variados. Así, se han empleado compuestos organoestánnicos en reacciones tipo Stille (ver 1.1.3.2.2, pág. 10),⁸⁸ compuestos organoborónicos como, por ejemplo, ácidos borónicos⁸⁹ o triarilborónicos,⁹⁰ en reacciones de acilación tipo Suzuki; compuestos organozínicos⁹¹ y organoaluminicos⁹² en reacciones tipo Negishi y compuestos organomagnésicos en reacciones tipo Kumada.⁹³

Recientemente, con el objetivo de lograr procesos más amigables con el medio ambiente, se han utilizado compuestos orgánicos de bismuto y de indio. Estos compuestos permiten la transferencia de hasta tres restos orgánicos, mejorando así la eficiencia atómica de las reacciones de acoplamiento además de ser sustratos con menor toxicidad.⁹⁴

⁸⁸ a) Lerebours, R.; Camacho-Soto, A.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8601-8604. b) Arai, T.; Kato, K.; Zhang, M.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4788-4791.

⁸⁹ Haddach, M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112.

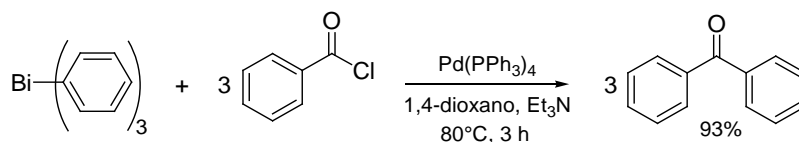
⁹⁰ Kabalka, G. W.; Malladi, R. R.; Tejedor, D.; Kelley, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 999-1001.

⁹¹ a) Evans, P. A.; Nelson, J. D.; Stanley, A. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2298-2301. b) Iwai, T.; Nakai, T.; Mihara, M.; Ito, T.; Mizuno, T.; Ohno, T. *Synlett* **2009**, *7*, 1091-1094.

⁹² a) Negishi, E.-I.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F.-T.; Miller, J. A.; Stoll, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184. b) Wakamatsu, K.; Okuda, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2425-2426.

⁹³ a) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Martina, V.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808. b) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056.

⁹⁴ **Bismuto vs. cloruros de ácido:** a) Chen, J.-Y.; Chen, S.-C.; Tang, Y.-J.; Mou, C.-Y.; Tsai, F.-Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *307*, 88-92. **Indio vs. cloruros de ácido:** b) Fausett, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851-4853. c) Croix, C.; Bolland-Longeau, A.; Duchéne, A.; Thibonnet, J. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3261-3270. **Bismuto e Indio vs. cloruro de oxalilo:** d) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Dasgupta, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4975-4980.



Ecuación 1.24. Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12917-12926.

Desde los primeros trabajos de Stille los catalizadores de Pd(0) y Pd(II) han sido los más ampliamente utilizados.⁸⁸⁻⁹² Sin embargo, el continuo interés por desarrollar metodologías cada vez más efectivas ha provocado un gran crecimiento en el desarrollo de nuevos catalizadores empleando diferentes metales de transición como, por ejemplo, Ni,⁹⁵ Co,⁹⁶ Fe⁹⁷ y Rh.⁹⁸

Como catalizadores, la efectividad y estabilidad de los metales está íntimamente relacionada con la naturaleza de los ligandos asociados al sistema. Esto ha llevado al continuo desarrollo de nuevos ligandos y su aplicación en diversos procesos.^{83c, 88a}

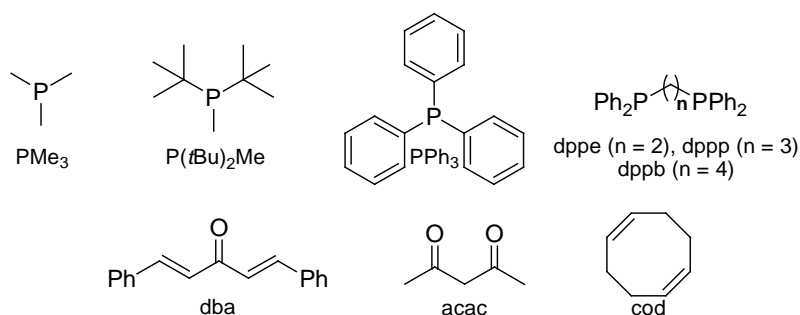


Figura 1.6. Algunos ligandos más utilizados.

La variada disposición de compuestos organometálicos y la existencia de catalizadores con una elevada versatilidad y efectividad han permitido que una amplia gama de derivados carboxílicos se utilicen como sustratos plausibles para la síntesis de arilcetonas. Los cloruros de ácido han sido los electrofilos más extensamente estudiados; sin embargo, se han desarrollado protocolos que permiten la obtención de arilcetonas a partir de ácidos carboxílicos,⁹⁹ anhídridos,¹⁰⁰ ésteres,¹⁰¹ aldehídos,¹⁰² tioésteres¹⁰³ y fluoruros de ácido.¹⁰⁴

⁹⁵ **Negishi:** Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1523-1526.

⁹⁶ **Negishi:** b) Reddy, C. K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1700-1701.

⁹⁷ **Negishi:** a) Referencia 115b. b) Referencia 113. **Kumada:** c) Dell'Anna, M. M.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Marchese, G.; Taurino, M. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 161, 239-243. d) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943-3949.

⁹⁸ **Stille:** a) Ko, S.; Kang, B.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 455-457. **Suzuki:** b) Oguma, K.; Miura, M.; Satoh, T.; Nomura, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 648, 297-301.

⁹⁹ **Suzuki:** Gooßen, L. J.; Gooßen, K.; Rodríguez, N.; Blanchot, M.; Linder, C.; Zimmermann, B. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1725-1733.

¹⁰⁰ **Negishi:** a) Wang, D.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4645-4648. **Suzuki:** b) Gooßen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11102-11114.

1.2.1.3.3. Limitaciones

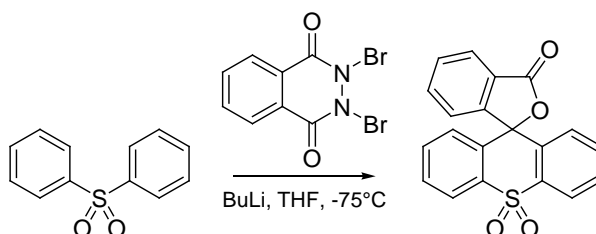
Una de las limitaciones de esta metodología está relacionada con la incompatibilidad de ciertos grupos funcionales con el método de síntesis de los compuestos organometálicos disminuyendo así el rango de aplicación.

Por otro lado, los catalizadores resultan caros y algunos presentan elevada toxicidad. Además, por lo general, es necesario encontrar el protocolo de catálisis conveniente para cada par de reactivos; esto implicaría encontrar el metal adecuado así como también los ligandos apropiados.

Otro inconveniente resulta de la frecuente generación de productos secundarios, provenientes de reacciones de homoacoplamiento, lo que disminuye el rendimiento de las reacciones.

1.3. Diarilsulfonas

En los últimos años ha crecido considerablemente el interés en la síntesis de diarilsulfonas debido a sus propiedades químicas y a su potencial actividad biológica. Poseen importantes aplicaciones como sustratos de partida o intermediarios fundamentales en síntesis orgánica.¹⁰⁵



Ecuación 1.25. Aplicación de sulfonas como sustratos de partida. Síntesis de derivados espirotioxantenos con actividad fotosensibilizante.¹⁰⁶

Las diarilsulfonas son de gran importancia en la química medicinal formando parte de numerosos fármacos utilizados para el tratamiento de leishmaniasis,¹⁰⁷ lepra,

¹⁰¹ **Suzuki:** Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597-3599.

¹⁰² **Stille:** a) Qin, C.; Chen, J.; Wua, H.; Cheng, J.; Zhang, Q.; Zuo, B.; Su, W.; Ding, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1884-1888. **Suzuki:** b) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356-15357.

¹⁰³ **Negishi:** a) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189-3192. **Stille:** b) Wittenberg, R.; Srogl, J.; Egi, M.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3033-3035. **Suzuki:** c) Rodríguez-Cendejas, C.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Arkivoc* **2005**, *5*, 250-265.

¹⁰⁴ **Negishi:** Zhang, Y.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15964-15965.

¹⁰⁵ Simpkins, N. S. *Sulfones in Organic Synthesis*. Pergamon Press: Oxford, **1993**.

¹⁰⁶ Dahms, K.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6605-6607.

¹⁰⁷ Peixoto, M. P.; Stephen, M. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, *31*, 1575-1578.

tuberculosis, malaria¹⁰⁸ e infecciones causadas por lupus eritematoso discoide en pacientes con HIV;¹⁰⁹ además, poseen reconocida actividad antitumoral y antiinflamatoria.¹¹⁰

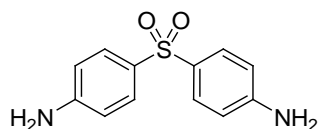


Figura 1.7. Dapsone. Droga comercial para el tratamiento de lepra y malaria.

En la actualidad las diarilsulfonas han mostrado ser muy útiles como inhibidores de la transcriptasa reversa del HIV-1 y representan una familia de compuestos capaces de compensar los problemas de toxicidad y resistencia causada por los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa.¹¹¹

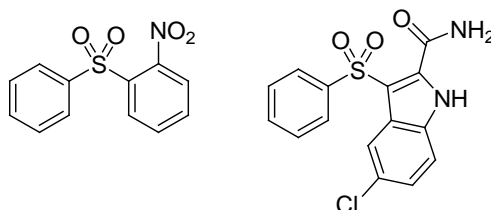


Figura 1.8. Estructuras base de varios inhibidores de la replicación del HIV-1.

Por otra parte, en las últimas décadas los polímeros conteniendo subunidades de arilsulfonas han ganado notoriedad en el campo de la ingeniería plástica. Las polisulfonas son polímeros termoplásticos extensamente utilizados por sus propiedades: resistencia mecánica, estabilidad frente a temperaturas elevadas, resistencia a la corrosión y a la oxidación.¹¹²

¹⁰⁸ Alkadi, H. O. *Chemotherapy* **2007**, *53*, 385-391.

¹⁰⁹ a) Hastings, R. C.; Franzblau, S. G. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1966**, *28*, 231-245. b) Wozel, G. *Int. J. Dermatol.* **1989**, *28*, 17-21.

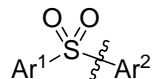
¹¹⁰ a) Jones, T. R.; Webber, S. E.; Varney, M. D.; Reddy, M. R.; Lewis, K. K.; Kathardekar, V.; Mazdiyasni, H.; Deal, J.; Nguyen, D.; Welsh, K. M.; Webber, S.; Johnston, A.; Matthews, D. A.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Bacquet, R. J.; Howland, E. F.; Booth, C. L.; Herrmann, S. M.; Ward, R. W.; White, J.; Bartlett, C. A.; Morse, C. A., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 677-683. b) Dinsmore, C. J.; Williams, T. M.; O'Neill, T. J.; Liu, D.; Rands, E. Culberson, J. C.; Lobell, R. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Gibbs, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3301-3306. b) Fang, S.-H.; Padmavathi, V.; Rao, Y. K.; Venkata Subbaiah, D.; Thriveni, P.; Geethangili, M.; Padmaja, A.; Tzeng, Y.-M., *Int. Immunopharmacol.*, **2006**, *6*, 1699-1705.

¹¹¹ a) McMahon, J. B.; Gulakowsky, R. J.; Welslow, O. S.; Schoktz, R. J.; Narayanan, V. L.; Clanton, D. J.; Pedemonte, R.; Wassmundt, F. W.; Buckheit, R. W., Jr.; Decker, W. D.; White, E. L.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 754-760. b) La Regina, G.; Coluccia, A.; Brancale, A.; Piscitelli, F.; Gatti, V.; Maga, G.; Samuele, A.; Pannecouque, C.; Schols, D.; Balzarini, J.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1587-1598.

¹¹² a) Parker, D.; Bussink, J.; van de Grampel, H. T.; Wheatley, G. W.; Dorf, E.-U.; Ostlinning, E.; Reinking, K. *Polymers, High-Temperature*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. b) MacKinnon, S. M.; Wang, Z. Y. *Macromolecules* **1998**, *31*, 7970-7972.

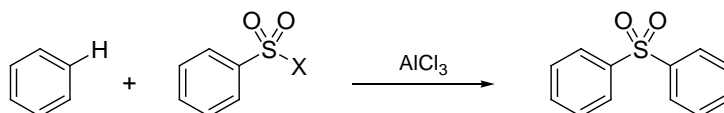
1.3.1. Síntesis de diarilsulfonas

Se hará mención, específicamente, de los métodos que permiten la síntesis de diarilsulfonas a través de la formación de un enlace entre un S_{sulfonílico} y un C_{arílico}.



1.3.1.1. Sulfonilación

La reacción de sulfonilación puede considerarse como una modificación de la reacción de acilación de F-C; así, el grupo sulfonilo reemplaza al grupo carbonilo y por reacción con un compuesto aromático en presencia de un catalizador de F-C se obtiene como producto una sulfona.¹¹³



Ecuación 1.26. Ecuación general de la reacción de sulfonilación.

Entre los agentes sulfonilantes más utilizados se encuentran los cloruros de sulfonilo. Éstos han sido efectivos utilizando una amplia variedad de catalizadores como, por ejemplo, AlCl₃,¹¹³ FeCl₃,¹¹⁴ InCl₃,¹¹⁵ Cu(OTf)₂ y Sn(OTf)₂.¹¹⁶

El empleo de catalizadores soportados sobre polímeros¹¹⁷ o líquidos iónicos (**Ecuación 1.27**), así como el uso de catalizadores heterogéneos,¹¹⁸ han permitido la síntesis de diarilsulfonas con muy buenos resultados al mismo tiempo que facilitan la recuperación de los catalizadores y, en algunos casos, su reutilización. El uso de catalizadores inocuos como el indio metálico,⁶⁶ también constituye una alternativa eficaz para la síntesis de diarilsulfonas.

¹¹³ Jensen, F. R. *Friedel-Crafts and Related Reactions*. Olah, G. A. Ed.; Interscience Publishing: New York, **1964**, Vol. III, Part 2.

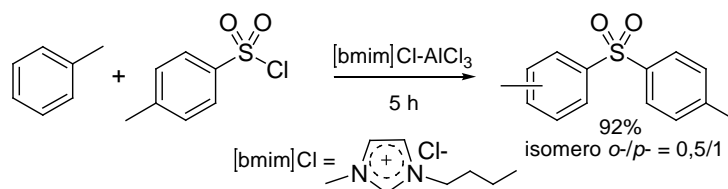
¹¹⁴ a) Marquié, J.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Roques, N.; Desmurs, J.-R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 421-425.
b) Fleck, T. J.; Chen, J. J.; Lu, C. V.; Hanson, K. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 334-338.

¹¹⁵ Garzya, V.; Forbes, I. T.; Lauru, S.; Maragni, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1499-1501.

¹¹⁶ Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 241-247.

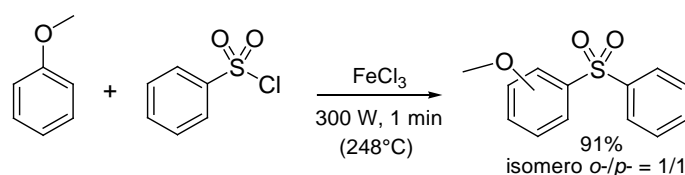
¹¹⁷ Borujeni, K. P.; Tamami, B. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1191-1196.

¹¹⁸ Laidlaw, P.; Bethell, D.; Brown, S. M.; Watson, G.; Willock, D. J.; Hutchings, G. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *178*, 205-209.



Ecuación 1.27. Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8616-8620.

Asimismo, el desarrollo de protocolos empleando microondas ha permitido acortar considerablemente los tiempos reacción con excelentes resultados aún en sustratos desactivados.



Ecuación 1.28. Síntesis de arilsulfonas asistida por microondas.^{114a}

Los ácidos sulfónicos combinados con catalizadores heterogéneos han cobrado importancia como agentes sulfonilantes debido a que la reacción sólo produce agua como subproducto además de simplificarse la purificación de los productos.¹¹⁹

Las desventajas de estas metodologías están relacionadas con el uso de ácidos de Lewis como catalizador lo que implica, en la mayoría de los casos, la necesidad de trabajar con excesos de catalizador o utilizar condiciones de reacción drásticas limitando el número de grupos compatibles en estas condiciones. Además, la regioquímica de la reacción depende del poder director del grupo sustituyente presente en el anillo aromático obteniéndose mezclas de isómeros.

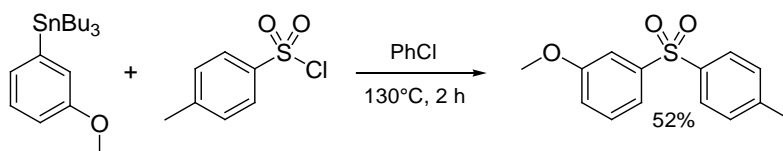
1.3.1.1.1. *Ips*o-sulfonilación

Eaborn y col. utilizaron compuestos organometálicos de Si y Sn para la síntesis de sulfonas, en presencia de AlCl_3 como catalizador. Cabe destacar que su trabajo se limitó al empleo de compuestos organometálicos *para*-sustituídos y no incluyó un estudio de la regioquímica de la reacción.¹²⁰ Basándose en ese trabajo, *Neumann* y col. desarrollaron protocolos de reacción que les permitieron sintetizar sulfonas a partir de arilestannanos y cloruros de sulfonilo en ausencia de catalizador y con total

¹¹⁹ $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$: a) Mirjalili, B. F.; Zolfigol, M. A.; Bamoniri, A.; Khazdooz, L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1009-1010. *Nafion-H*: b) Olah, G. A.; Mathew, T.; Parakash, G. K. S. *Chem. Commun.* **2001**, 1696-1697. $\text{Al}(\text{OTf})_3\text{-PS}$: c) Boroujeni, K. P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1887-1890.

¹²⁰ Bhattacharya, S. N.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1367-1369.

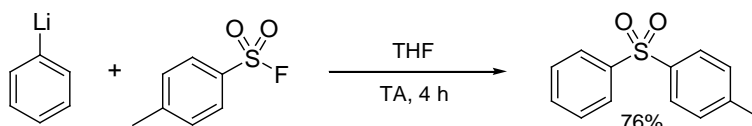
regioselectividad (ver **1.1.3.2.3**, pág. 12). Estos estudios demuestran que la sulfonilación ocurre a través de la *ipso*-sustitución del grupo R_3Sn- , tal como ocurre en la acilación tipo F-C a partir de sustratos organometálicos (ver **1.1.3.2.3**, pág. 12 y **1.2.1.1.5**, pág. 27). En este trabajo *Neumann* reporta como única limitación la necesidad de contar con arilestannanos fuertemente activados cuando se utilizan cloruros de sulfonilo menos reactivos, como es el caso del cloruro de *p*-toluensulfonilo.



Ecuación 1.29. *Neumann* y col.²³

1.3.1.2. Sustitución nucleofílica sobre el grupo sulfonilo

El empleo de compuestos organometálicos para la síntesis de diarilsulfonas ha sido extensamente estudiado desde principios del siglo pasado. Los primeros trabajos empleaban reactivos de Grignard¹²¹ y compuestos organolíticos¹²² frente a ésteres sulfónicos; posteriormente, se extendió al empleo de fluoruros de sulfonilo (**Ecuación 1.31**). Estas metodologías resultan una ruta sencilla para la obtención de diarilsulfonas; el principal inconveniente es su incompatibilidad con la presencia de varios grupos funcionales.



Ecuación 1.30. Frye, L. L.; Sullivan, E. L.; Cusack, K. P.; Funaro, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 697-701.

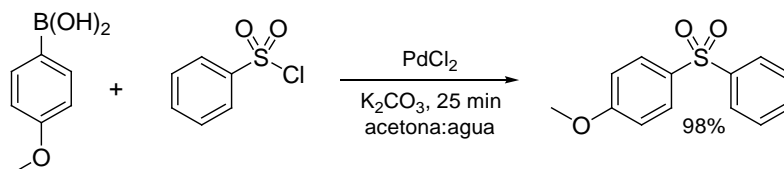
1.3.1.3. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición

Durante la última década las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición han surgido como una alternativa a las limitaciones de los métodos mencionados. Así, se han utilizado con muy buenos resultados catalizadores de Pd y Cu en el acoplamiento de sales del ácido sulfónico frente a haluros y triflatos

¹²¹ Gilman, H.; Beaver, N. J.; Meyers, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2047-2052.

¹²² Baarschers, W. H. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 3056-3059.

aromáticos.¹²³ Recientemente, aprovechando la amplia variedad de ácidos y ésteres borónicos comerciales o de fácil síntesis, y su compatibilidad con numerosos grupos funcionales, se han desarrollado protocolos de reacción tipo Suzuki con catalizadores de Pd y Cu utilizando cloruros de sulfonilo y sales de ácidos sulfónicos.¹²⁴ Generalmente, es necesario encontrar el protocolo de catálisis adecuado para cada caso en particular y la mayoría de los catalizadores resultan caros y presentan elevada toxicidad.



Ecuación 1.31. Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2105-2108.

1.4. Indio

1.4.1. Historia y aplicaciones industriales¹²⁵

El indio fue descubierto en Alemania por los químicos *Reich* y *Richter* en 1863. El hallazgo ocurrió accidentalmente cuando identificaron en el espectro de una muestra de zinc, una línea de color índigo brillante.

La abundancia del indio es similar a la de la plata, pero es mucho más fácil su obtención debido a que se recupera, principalmente, como un subproducto en la refinación del zinc y, en menor medida, del plomo y del estaño.

El primer uso conocido del indio fue en 1934 cuando se añadieron pequeñas cantidades a cierto tipo de aleaciones dentales de oro. Su demanda se incrementó durante la Segunda Guerra Mundial al ser usado como aislante en los motores de los aviones y, más tarde, debido a su utilización en las barras de control de los reactores de fisión nuclear. Cincuenta años atrás, el indio jugó un rol clave en el desarrollo de las radios de transistores, marcando el comienzo de una nueva era de la electrónica de consumo. Ahora los recubrimientos de indio se utilizan para desempañar parabrisas de aviones y locomotoras y como soporte del vidrio de las puertas en refrigeradores comerciales. El indio se encuentra en la vanguardia de la tecnología de avanzada, es

¹²³ a) Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6239-6242. b) Baskin, J. M.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4423-4425. c) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4719-4721. d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5608-5614.

¹²⁴ a) Beaulieu, C.; Guay, D.; Wang, Z.; Evans, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3233-3336. b) Kar, A.; Sayyed, I. A.; Lo, W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3405-3408.

¹²⁵ Alfantazi, A. M.; Moskalyk R. R. *Minerals Engineering* **2003**, 16, 687-694.

un elemento minoritario pero crítico en las pantallas de cristal líquido (LCD). Además, el óxido de indio, con un 10% de óxido de estaño, se emplea en forma de película para convertir los datos de forma óptica a eléctrica en las pantallas planas de televisores y computadoras ya que presenta una buena reflectividad térmica, conductividad eléctrica y transparencia óptica. El uso de indio en película delgada para pantallas LCD está creciendo a un ritmo exponencial y está atrayendo la atención de los medios de comunicación debido a su utilidad y a su posible agotamiento. En la actualidad, estos productos representan el 70% del consumo mundial de indio. Además, utilizado en pequeñas cantidades, ha sido esencial para los recientes avances en diodos emisores de luz (LED) para tecnologías de iluminación y pantallas eléctricas. Las luces LED son resistentes a los golpes, cambios de temperatura y tienen una larga vida.

1.4.2. El indio en síntesis orgánica

A pesar de haber sido descubierto antes que la reacción de Grignard, suceso que impulsó la incorporación de metales en síntesis orgánica, recién en la década del setenta se comenzó a utilizar en el laboratorio y a principio de los noventa los estudios sobre este metal y sus derivados comenzaron a ser más intensos.

El creciente interés por su aplicación en química orgánica se ve reflejado por el aumento en los últimos años de las revisiones bibliográficas y las publicaciones científicas relacionadas con este metal y sus haluros.¹²⁶

Utilizando indio metálico se han logrado muy buenos resultados en reacciones tipo Barbier,¹²⁷ principalmente la adición alílica a compuestos carbonílicos, y tipo Reformasky.¹²⁸ Pero fue a través de las reacciones llevadas a cabo en agua donde el indio cobró mayor relevancia.¹²⁹ En este contexto, una gran cantidad de estudios metodológicos se han centrado en la química del indio con moléculas orgánicas en agua durante los últimos años. Cuestiones tales como quimioselectividad, regioselectividad y diastereoselectividad han sido ampliamente investigadas.¹³⁰

La posibilidad de evitar los pasos de protección-desprotección de los grupos hidroxilos y la obtención de una alta diastereoselectividad ha sido fundamental para el

¹²⁶ a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087-1096. b) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149-11176. c) Ranú, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347-2356. d) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, *5*, 633-655. e) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959-1982. f) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, *12*, 1739-1764. g) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Subba Reddy, B. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591-605.

¹²⁷ Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831-1833.

¹²⁸ Rieke, R. D.; Chao, L. C. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2253-3355.

¹²⁹ a) Chan, T. H.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7017-7020. b) Chan, T. H.; Isaak, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957-8960.

¹³⁰ Paquette, L. A.; Mitzel, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1931-1937.

desarrollo de nuevas rutas sintéticas de hidratos de carbono derivados de productos naturales.¹³¹

Es importante mencionar que haluros y triflatos de indio se han utilizado como catalizadores en reacciones de F-C. También existen antecedentes de alquilaciones¹³² y acilaciones⁶⁶ de F-C y sulfonilaciones catalizadas por indio metálico con muy buenos resultados, en presencia y ausencia de solvente. Cabe destacar que no existen antecedentes de reacciones tipo F-C mediadas por indio metálico vía arilestannanos.

1.4.3. ¿Qué hace del indio un metal tan atractivo?^{126a}

Esa es la pregunta que surge inevitablemente cuando uno descubre a este metal, tan de moda, y también ha sido la pregunta que se hicieron varios investigadores.

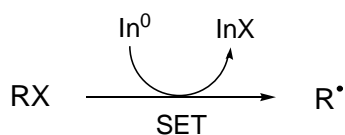
El indio se diferencia de la mayoría de los metales por sus propiedades químicas particulares:

- No se ve afectado por el aire a temperatura ambiente, tampoco lo afecta el agua y es muy resistente bajo condiciones alcalinas.
- Posee un Potencial de Ionización más bajo que el de los otros metales cercanos a él en la Tabla Periódica, siendo este valor muy parecido al del Na y Li.

Metales	In	Mg	Zn	Sn	Li	Na
eV	5,79	7,65	9,39	7,43	5,39	5,52

Figura 1.9. CRC Handbook of Chemistry and Physics 75th ed CRC Press, 1994.

Si esta propiedad se relaciona directamente con la capacidad de un elemento de donar electrones, el indio se transforma en un iniciador radicalario ideal.



Ecuación 1.32. Iniciación radicalaria mediada por In(0).

¹³¹ Chan, T. H.; Lee, M. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4228-4232.

¹³² Keum, G.; Lim, H. J.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Chung, B. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 809-812.

- Además, dado que su afinidad por los heteroátomos es baja, a diferencia del zinc y el estaño, puede usarse para la construcción de enlaces C-C tolerando la presencia de grupos funcionales que contengan oxígeno o nitrógeno. Por otra parte, el indio muestra una baja nucleofilia; esto lo hace quimioselectivo, una característica muy interesante cuando se desea transformar grupos de reactividad similar.

- Es, por ahora, un reactivo económico, está disponible en forma pura, no requiere activación^{126f} y, aunque básicamente se emplea como polvo, está comprobado que también es reactivo si se utiliza en forma de alambre o granulado.¹³³ Puede ser recuperado y reutilizado.¹³⁴

- La característica más importante es que es no-tóxico, con lo que su manipulación se hace sencilla.

¹³³ Goeta, A.; Salter, M. M.; Shah, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3582-3599

¹³⁴ Schneider, U.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13824-13825.

CAPÍTULO 2: Objetivos

La capacidad del átomo de estaño para transferir grupos orgánicos selectivamente, con un excelente control quimio-, estereo- y regioselectivo, permite que los compuestos organoestánnicos, en especial los aril- y vinilestannanos, cumplan eficazmente con dos de los aspectos fundamentales de la síntesis orgánica: la construcción de enlaces C-C y la funcionalización de moléculas.

Por este motivo y porque, además, poseen una elevada estabilidad y son fácilmente accesibles, estos compuestos están considerados dentro de los intermediarios más útiles y versátiles de la síntesis orgánica. Así lo demuestra el creciente desarrollo que la química organoestánnica ha sostenido durante los últimos veinte años relacionado con su utilidad como intermediarios clave en la síntesis de productos naturales, macromoléculas, materiales, catalizadores, radiofármacos, análogos y moléculas de interés biológico.

En base a lo expuesto, se deduce la importancia y el permanente interés que recibe tanto el desarrollo de nuevos caminos de síntesis de compuestos organoestánnicos, como así también la profundización en el estudio de su reactividad, ampliando o definiendo el alcance de sus aplicaciones. Estos objetivos han sido directores de los trabajos realizados por nuestro grupo en los últimos años.

A través de esta Tesis se da continuidad a los estudios iniciados en el grupo relacionados con la aplicación de arilestannanos en síntesis orgánica a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática.

Como objetivos específicos se propusieron:

i. Estudiar la reactividad de arilestannanos frente a diferentes cloruros de ácido orientada a la poliarioilación del anillo aromático, a la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas y a la síntesis de alquil aril cetonas.

ii. Estudiar la reactividad de arilestannanos frente a electrofilos tales como dietilclorofosfato, cloruros de carbamoilo, cloruro de oxalilo y cloruro de *p*-toluensulfonilo dirigida a la síntesis de arilfosfatos, benzamidas, arilcetonas y diarilsulfonas, respectivamente.

iii. Optimizar las técnicas de síntesis teniendo en cuenta los principios de la Química Verde.

iv. Evaluar la reactividad de arilestannanos soportados sobre polímeros frente a diferentes electrofilos, tendiente a la máxima recuperación de los subproductos de estaño generados.

CAPÍTULO 3: Resultados y Discusión

3.1. Reacciones de acilación *vía* arilestannanos, sin catalizador

Con el objetivo de superar las limitaciones presentes en la síntesis de cetonas por *ipso*-sustitución de arilestannanos en presencia de AlCl_3 , nuestro grupo de trabajo desarrolló un protocolo libre de catalizador, esto es, la reacción de arilestannanos y cloruros de aroílo en clorobenceno (PhCl) a 130°C , tal como se indicó en el Capítulo 1, punto 1.2.1.1.5, pág. 27. Esta metodología permitió la síntesis de benzofenonas así como de dicetonas aromáticas con rendimientos aceptables aunque luego de largos tiempos de reacción. Una desventaja del método para la síntesis de dicetonas era la generación, como subproducto, de la monocetona correspondiente, resultado de la protodesestannilación de uno de los grupos estannilo, en un porcentaje apreciable (15% a 20%).

En base a estos antecedentes y teniendo en cuenta que estas dicetonas son valiosos precursores para la síntesis de una amplia variedad de materiales,¹³⁵ consideramos de interés la búsqueda de condiciones de reacción que nos permitieran acortar los tiempos de reacción y disminuir la cantidad de subproductos formados.

3.1.1. Síntesis de policetonas aromáticas

3.1.1.1. Síntesis de dicetonas aromáticas. Diaroilación del anillo aromático

3.1.1.1.1. Incremento en la relación organoestannano/cloruro de aroílo

Con el objetivo previamente mencionado se decidió utilizar un exceso importante de reactivo. Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de Schlenk utilizando PhCl como solvente, a 130°C (baño de aceite), con una relación organoestannano/cloruro de ácido de 1/4. El tiempo óptimo de reacción se definió a través del seguimiento por TLC y análisis posterior de la mezcla por CG o CG-EM.

Para probar la eficiencia de esta metodología se sintetizaron los isómeros 1,4- (**1a**) y 1,3-bis(trimetilestannil)benceno (**1b**) y se enfrentaron a cloruros de aroílo comerciales conteniendo sustituyentes electrodonores y electroaceptores (**Figura 3.1**), con el objetivo de comparar los resultados con los previamente obtenidos en el grupo.

¹³⁵ a) Rajakumar, P.; Srisailas, M.; Kanagalatha, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5365-5371. b) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 99-102. c) Higuchi, M.; Shomura, R.; Ohtsuka, Y.; Hayashi, A.; Yamamoto, K.; Kurth, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4723-4726.

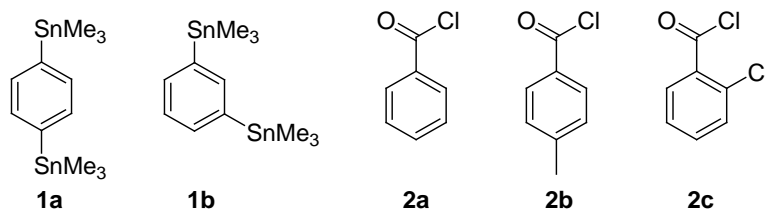


Figura 3.1. Arilestannanos y cloruros de aroilo utilizados en reacciones de diaroilación en PhCl.

En la **Tabla 3.1** se resumen los resultados obtenidos y se comparan con aquéllos obtenidos utilizando una relación sustrato/reactivo, 1/2,4.

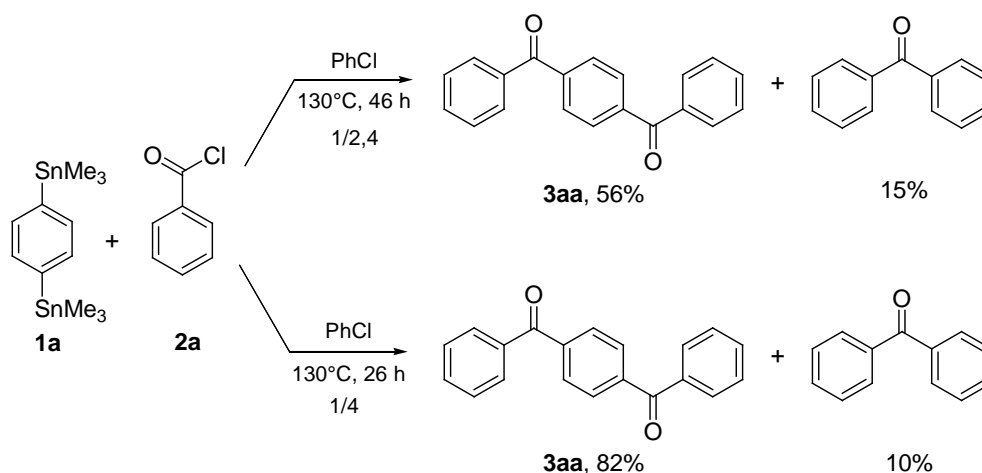
Tabla 3.1. Reacciones de diaroilación en PhCl.

Entrada			PhCl, 130°C tiempo (h)		Rendimiento (%) ^a
1 ^b	1a	2a (GF = H)	42	 3aa	56
2 ^c		2a	26	3aa	82
3 ^b		2b (GF = 4-Me)	48	 3ab	42
4 ^c		2b	26	3ab	73
5 ^b		2c (GF = 2-Cl)	118	 3ac	32
6 ^c		2c	72	3ac	61
7 ^b	1b	2a (GF = H)	40	 3ba	62
8 ^c		2a	24	3ba	88
9 ^b		2b (GF = 4-Me)	56	 3bb	68
10 ^c		2b	26	3bb	85
11 ^b		2c (GF = 2-Cl)	112	 3bc	37
12 ^c		2c	74	3bc	48

^a Determinado por CG utilizando tetradecano como estándar interno. ^b Relación sustrato/cloruro de ácido 1/2,4.

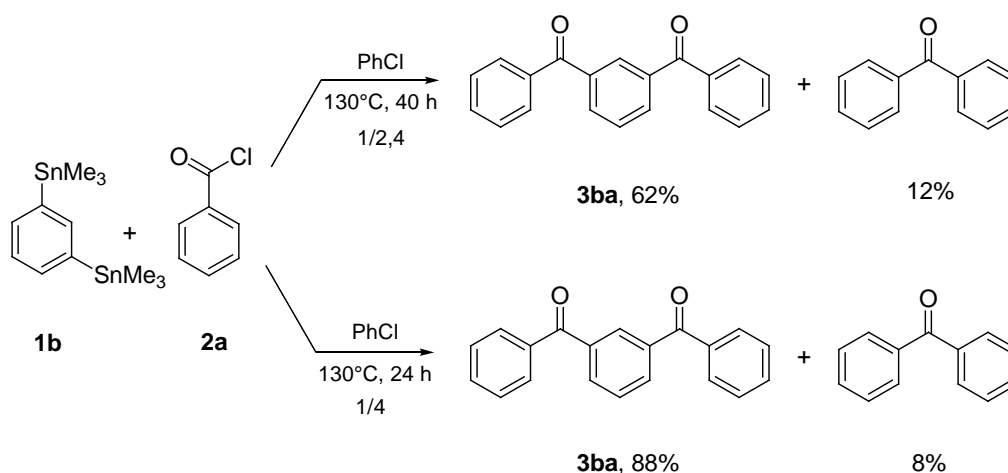
^c Relación sustrato/cloruro de ácido 1/4.

En la experiencia 2, la reacción de **1a** frente a cloruro de benzoilo (**2a**), luego de 26 h, rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,4-fenilenbis(fenilmetanona) (**3aa**, 82%) acompañado de un pequeño porcentaje de benzofenona (10%). Por otra parte, la misma reacción llevada a cabo con una relación sustrato/cloruro de ácido de 1/2,4, requirió de 42 h para completarse y rindió 1,4-fenilenbis(fenilmetanona) (**3aa**, 56%) acompañada de un porcentaje mayor de benzofenona (15%) (**Tabla 3.1**, entrada 1).



Un análisis comparativo de los resultados demuestra que el protocolo propuesto permite acortar el tiempo de reacción, incrementar notablemente el rendimiento de la dicetona deseada y disminuir el porcentaje de monocetona.

En estas condiciones llevamos a cabo la reacción del isómero **1b** con **2a**. Luego de 24 h, rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,3-fenilenbis(fenilmetanona) (**3ba**, 88%) acompañada de benzofenona (8%).

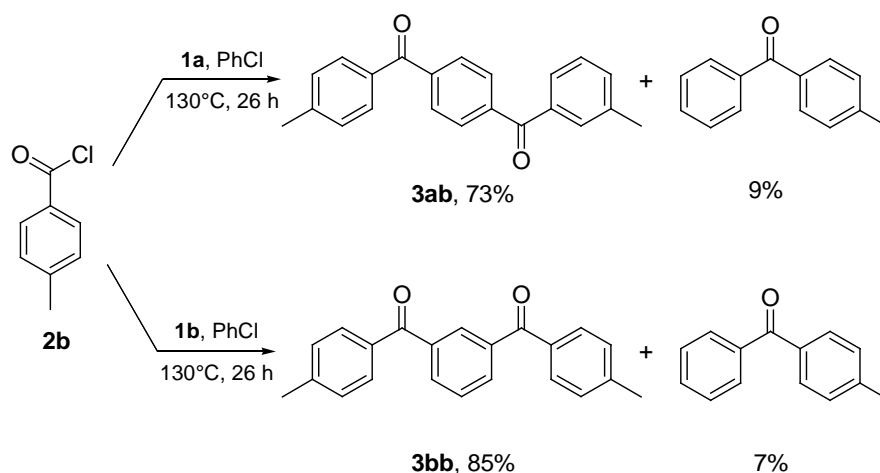


Nuevamente, el uso de un exceso de cloruro de ácido produjo un aumento en el rendimiento de dicetona en detrimento de la monocetona, junto con una disminución marcada del tiempo de reacción (**Tabla 3.1**, comparar entradas 7 y 8).

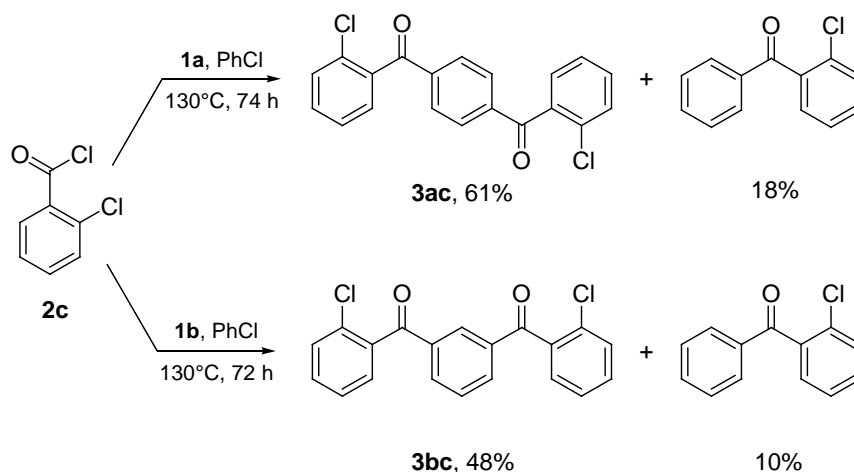
Los resultados comparables obtenidos con ambos isómeros demuestran que la posición relativa de los grupos trialquilestannilo no afecta a la eficiencia de la reacción de diaroilación.

A continuación, se llevaron a cabo las reacciones de ambos derivados diestannilados (**1a** y **1b**) con cloruros de ácido de menor (**2b**) y mayor (**2c**) electrofilicidad en comparación con **2a**.

Se obtuvieron resultados similares a los ya enunciados, es decir, utilizando un exceso de cloruro de ácido se produjo un incremento en el porcentaje de dicetona junto a una disminución del subproducto no deseado, en tiempos más cortos de reacción. Así, a igual tiempo (26 h) ambos sustratos reaccionaron con **2b** rindiendo las dicetonas esperadas 1,4-fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (**3ab**, 73%) y 1,3-fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (**3bb**, 85%), acompañadas por las correspondientes monocetonas en un 9% y 7%, respectivamente (**Tabla 3.1**, entradas 4 y 10).



Asimismo, las reacciones llevadas a cabo con el cloruro **2c** rindieron como producto mayoritario las dicetonas 1,4-fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (**3ac**, 61%) y 1,3-fenilenbis[(3-clorofenil)metanona] (**3bc**, 48%) luego de tiempos de reacción prolongados (74 y 72 h, respectivamente) pero menores a los requeridos utilizando un leve exceso de cloruro de ácido (1/2,4) (**Tabla 3.1**, comparar entradas 5 con 6 y 11 con 12). Cabe mencionar que la presencia del cloro en el anillo aromático posibilitaría la posterior funcionalización de la molécula a través de diversas reacciones.



Los resultados obtenidos demuestran que la diacilación es posible con ambos cloruros de ácido; sin embargo, una mayor electrofilicidad provoca un incremento en los tiempos de reacción y una disminución en los rendimientos. Esto se debe, probablemente, a que la diacilación es un proceso secuencial en el que la naturaleza del primer grupo arilcarbonilo afecta la reactividad del segundo grupo trialkylestannilo frente a la *ipso*-sustitución (**Tabla 3.1**, entrada 4, 6, 10 y 12).

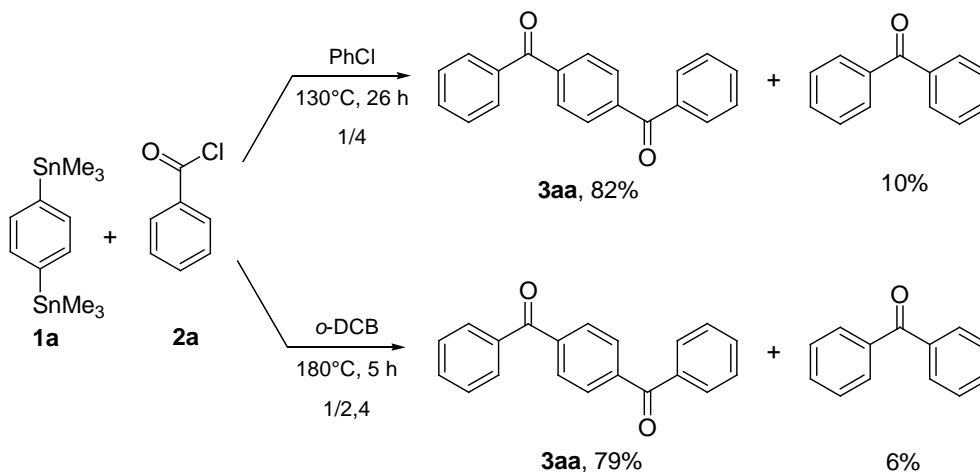
El objetivo buscado había sido logrado: una disminución en los tiempos de reacción y de los subproductos generados junto a mayores rendimientos de la dicetona deseada. Sin embargo, consideramos de interés la búsqueda de condiciones de reacción que permitieran evitar el uso de excesos de cloruro de ácido. Para ello decidimos llevar a cabo las reacciones a mayor temperatura (180°C) utilizando *o*-diclorobenceno (*o*-DCB) como solvente.

3.1.1.1.2. Incremento de la temperatura de reacción

Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de Schlenk en *o*-DCB, a 180°C (baño de aceite), con una relación arilestannano/cloruro de ácido de 1/2,4. El tiempo óptimo de reacción se definió a través del seguimiento por TLC y análisis posterior de la mezcla por CG, CG-EM o RMN.

Los estudios se comenzaron llevando a cabo la reacción de **1a** con **2a**. Luego de 5 h la reacción rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,4-fenilenbis(fenilmetanona) (**3aa**, 79%) acompañado de un pequeño porcentaje de benzofenona (6%). La purificación por cromatografía en columna de silica gel permitió obtener, de forma pura, a **3aa** con un rendimiento del 70%.

Como vimos en 3.1.1.1.1 la misma reacción llevada a cabo en PhCl, a 130°C, con un exceso de cloruro de ácido y luego de 26 h, rindió la cetona **3aa** (82%) acompañada de benzofenona (10%).



Al comparar los resultados de ambos protocolos podemos decir que, efectivamente, un aumento en la temperatura permite mejorar el tiempo de reacción con un rendimiento comparable en la dicetona deseada y una leve disminución del porcentaje de monocetona que facilita la purificación de **3aa**.

Con este resultado se decidió evaluar su alcance en la diacilación de anillos aromáticos en distintas posiciones y con diferente grado de impedimento estérico. Para ello se sintetizó una serie representativa de compuestos diestannilados y se enfrentaron a diversos cloruros de aroño comerciales (**Figura 3.2**). Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.2**.

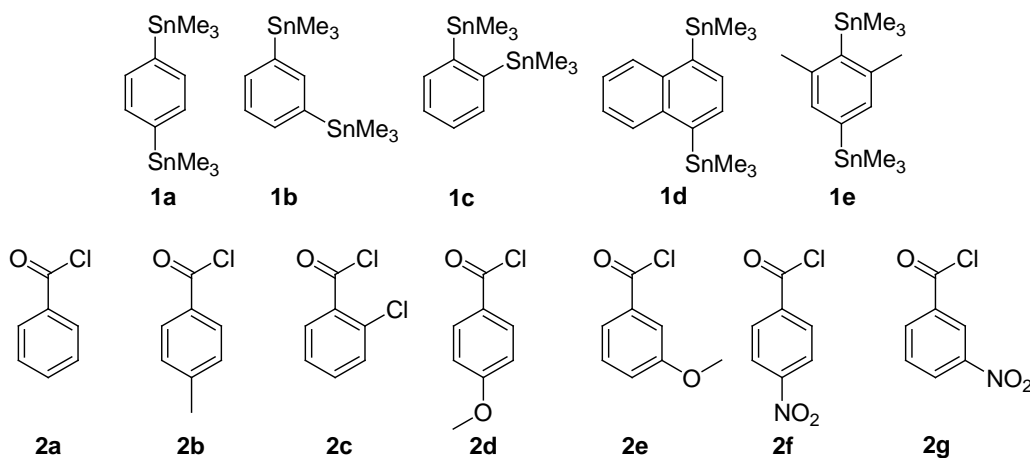
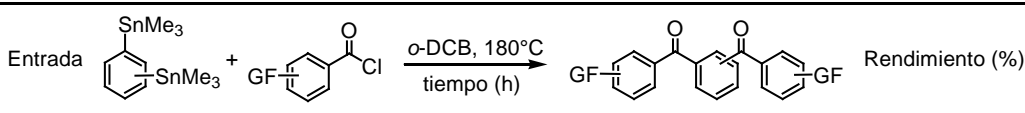
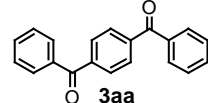
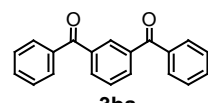
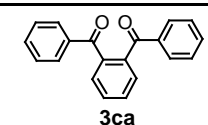
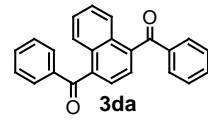
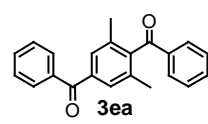


Figura 3.2. Arilestannanos y cloruros de aroño utilizados en reacciones de diarilación en *o*-DCB.

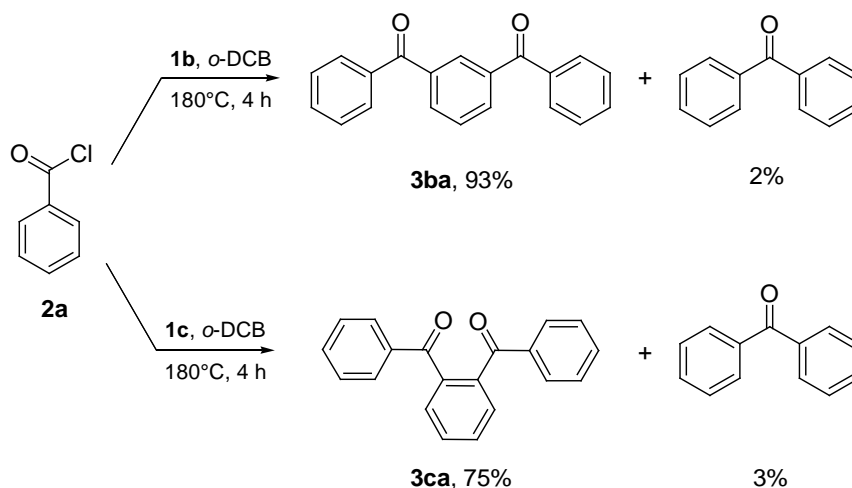
Tabla 3.2. Reacciones de diaroilación en *o*-DCB.

Entrada						Rendimiento (%) ^a
						
1	1a	2a (GF = H)	5	 3aa	79 (70)	
2		2b (GF = 4-Me)	7	3ab	76 (68)	
3		2c (GF = 2-Cl)	36	3ac	65 (51)	
4		2d (GF = 4-OMe)	6	3ad	85 (77)	
5		2e (GF = 3-OMe)	6	3ae	62 (53)	
6		2g (GF = 3-NO ₂)	7	3ag	(45)	
7	1b	2a (GF = H)	4	 3ba	93 (79)	
8		2b (GF = 4-Me)	5	3bb	88 (72)	
9		2c (GF = 2-Cl)	5	3bc	57 (48)	
10		2d (GF = 4-OMe)	4	3bd	81 (71)	
11		2e (GF = 3-OMe)	6	3be	67 (58)	
12		2f (GF = 4-NO ₂)	5	3bf	(56)	
13		2g (GF = 3-NO ₂)	7	3bg	(50)	
14	1c	2a (GF = H)	4	 3ca	75 (68)	
15	1d	2a (GF = H)	4	 3da	83 (74)	
16		2e (GF = 3-OMe)	5	3de	75 (60)	
17	1e	2a (GF = H)	4	 3ea	75 (66)	
18		2b (GF = 4-Me)	5	3eb	71 (62)	
19		2c (GF = 2-Cl)	6	3ec	57 (49)	
20		2d (GF = 4-OMe)	7	3ed	92 (83)	
21		2e (GF = 3-OMe)	8	3ee	74 (61)	
22		2f (GF = 4-NO ₂)	5	3ef	(58)	
23		2g (GF = 3-NO ₂)	7	3eg	(59)	

^a Determinado por CG utilizando tetradecano como estándar interno. Entre paréntesis se indican rendimientos de producto aislado.

3.1.1.1.2.1. Reacciones con cloruro de benzoilo (2a)

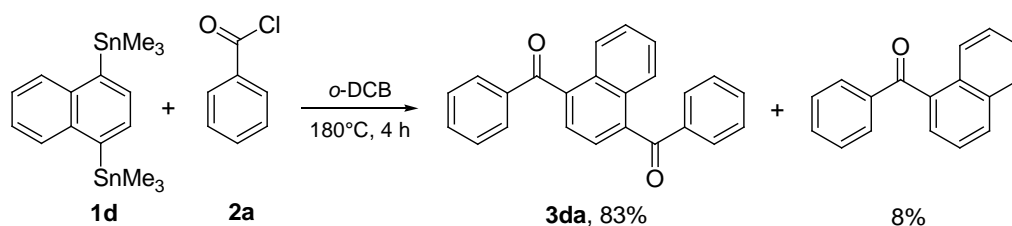
Se estudió la reactividad de **2a** frente a los cuatro derivados estannilados (**1b-e**). Con igual tiempo de reacción (4 h), los isómeros **1b** y **1c** reaccionaron con **2a**, rindiendo una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,3- (**3ba**, 93%) y 1,2-fenilenbis(fenilmetanona) (**3ca**, 75%), respectivamente, acompañadas de un pequeño porcentaje de benzofenona (2-3%). La purificación por cromatografía en columna de sílica gel permitió obtener, de forma pura, a **3ba** (79%) y **3ca** (68%).



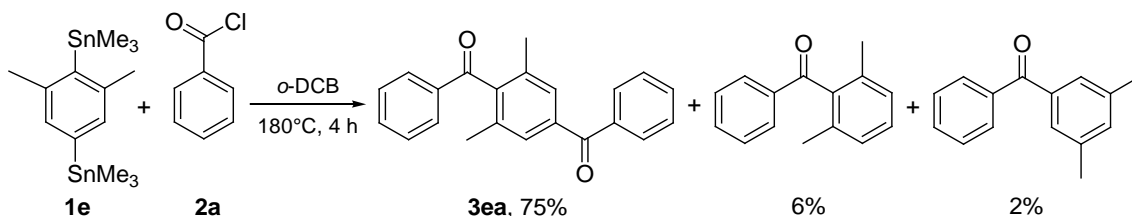
Con estos resultados podemos decir que la diacilación ocurre con total regioselectividad, independientemente de la posición relativa en la que se encuentren los sustituyentes trialkylestannilo en el anillo aromático, haciendo posible la diacilación aún en posición *orto*- (**Tabla 3.2**, entradas 1, 7 y 14).

A continuación se llevaron a cabo reacciones utilizando como sustratos de partida los derivados **1d** y **1e**, cuya característica fundamental es la de poseer uno o dos sustituyentes en posición *orto*-.

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que la diacilación tiene lugar con total regioselectividad independientemente de los factores estéricos presentes en el arilestannano. Así, la reacción de **1d** con **2a** (4 h) rindió 1,4-naftalenbis(fenilmetanona) (**3da**, 83%) acompañada de un pequeño porcentaje de (1-naftil)fenilmetanona (8%). La purificación por cromatografía en columna de sílica gel permitió obtener de forma pura a **3da** con un rendimiento del 74% (**Tabla 3.2**, entrada 15).



Por otra parte, la reacción de **1e** con **2a** (4 h) rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue (2,6-dimetil-1,4-fenilén)bis(fenilmetanona) (**3ea**, 75%) acompañada de un pequeño porcentaje de los dos isómeros de la monocetona (2% y 6%), identificados ambos por comparación (CG-EM) de sus tiempos de retención con muestras conocidas.⁷³ La purificación por cromatografía en columna de sílica gel permitió obtener, de forma pura, a **3ea** con un rendimiento del 66% (Tabla 3.2, entrada 17).



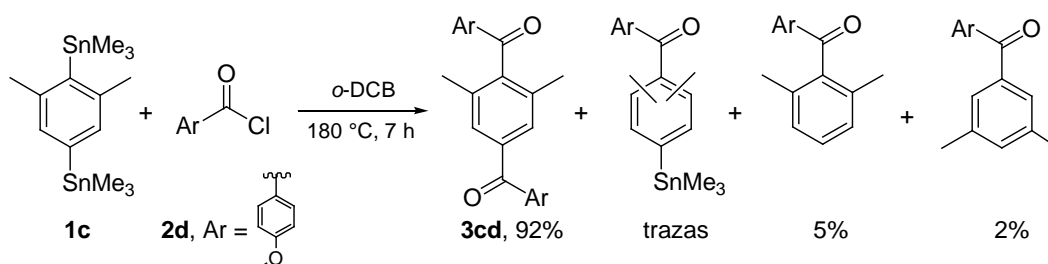
La proporción relativa en la que se generan los dos isómeros de la monocetona es indicio de una mayor reactividad de la posición C1 respecto a C4 frente a la acildesestannilación como consecuencia de la presencia de los dos sustituyentes en posición *orto*- (efecto *orto*, ver 1.1.3.2.3, pág. 12).

Seguidamente, se evaluó si la influencia de la reactividad de los cloruros de ácido se correlacionaba con la observada en el protocolo anterior. Para ello, se iniciaron estudios utilizando cloruros de ácido menos reactivos (**2b**, **2d** y **2e**) y más reactivos (**2c**, **2f** y **2g**), respecto a **2a**, frente a distintos diarilestannanos.

3.1.1.1.2.2. Reacciones con cloruros de ácido de menor electrofilicidad

Se llevaron a cabo reacciones con derivados estannilados con o sin sustituyentes en posición *orto*-. Las correspondientes dicetonas fueron obtenidas con rendimientos de buenos a excelentes (62-92%) en tiempos aceptables (4 a 8 h). Cabe mencionar que en todos los casos estudiados las dicetonas estuvieron siempre acompañadas de un pequeño porcentaje de monocetona (3-9%).

Nuevamente, en las reacciones llevadas a cabo con el sustrato **1e** se obtuvieron, como productos secundarios, una mezcla de ambas cetonas isoméricas que avala, una vez más, la mayor reactividad de la posición C1 respecto a C4 frente a la acildesestannilación. Cabe mencionar que en la reacción de este sustrato frente a **2d** se detectaron trazas de un producto de mono acildesestannilación conteniendo aún un segundo grupo trialquilestannilo (CG-EM).

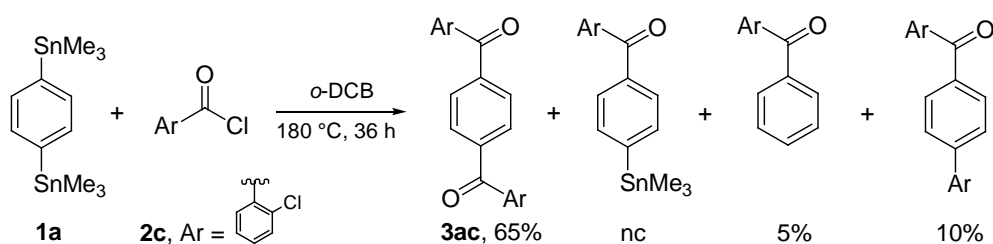


De la evaluación de los resultados obtenidos se desprende que, en comparación con el cloruro de benzoilo (**2a**), la menor electrofilicidad de los cloruros sólo afecta ligeramente los tiempos de reacción.

Para completar los estudios se investigaron diversas reacciones utilizando cloruros de ácido de mayor reactividad tales como **2c**, **2f** y **2g**.

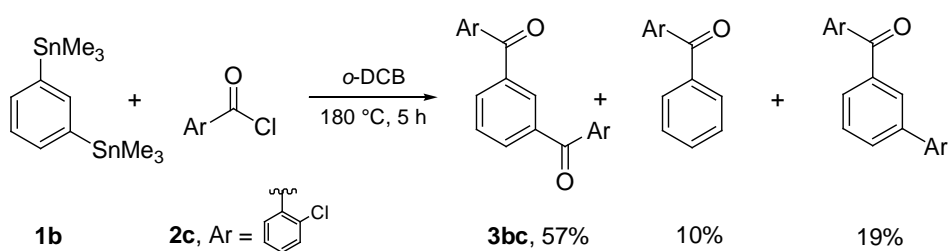
3.1.1.1.2.3. Reacciones con cloruros de ácido de mayor electrofilicidad

Se iniciaron los estudios utilizando **2c** como reactivo acilante. La reacción de **1a** con **2c**, luego de 36 h de calentamiento, rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,4-fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (**3ac**, 65%) acompañado de (2-clorofenil)(4-trimetilestannilfenil)metanona (no cuantificado, nc), 2-clorobenzofenona (5%) y producto de monodecarbonilación de la dicetona (10%). Cabe mencionar que se decidió interrumpir la reacción a las 36 h a pesar de que por TLC se evidenciaba la presencia de compuesto estannilado en la mezcla de reacción. El análisis por CG-EM del crudo mostró la formación de la siguiente mezcla de productos.

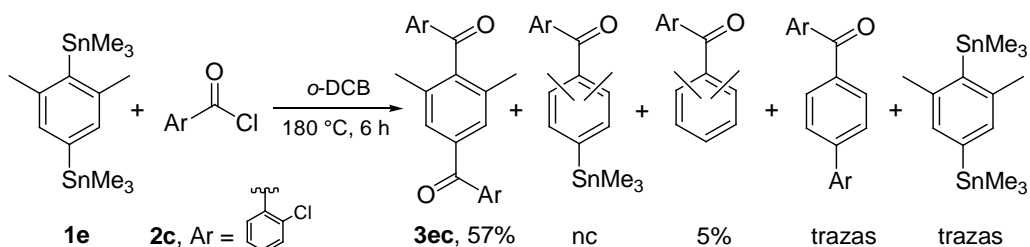


Suponiendo que la formación de un producto de monodecarbonilación de la dicetona podría deberse al excesivo tiempo de reacción, se llevó a cabo una experiencia de 24 h. En el análisis de la mezcla de reacción se observó la presencia de sustrato de partida y, en comparación con la reacción de 36 h, un menor porcentaje de **3ac**, un mayor porcentaje de producto de monoacilación estannilado y porcentajes comparables tanto de 2-clorobenzofenona como del producto de monodecarbonilación. Por ello, concluimos que el tiempo óptimo de reacción para la síntesis de la dicetona era de 36 h. La purificación por cromatografía en columna de sílica gel permitió obtener, de forma pura, a **3ac** con un rendimiento del 51% (Tabla 3.2, entrada 3).

A continuación se llevó a cabo la reacción del isómero **1b** con **2c**. Para nuestra sorpresa la reacción estuvo finalizada luego de sólo 5 h (TLC). El análisis por CG-EM indicó que la dicetona 1,3-fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (**3bc**, 57%) estaba acompañada por 2-clorobenzofenona (10%) y por producto de monodecarbonilación de la dicetona (19%) (Tabla 3.2, entrada 9).



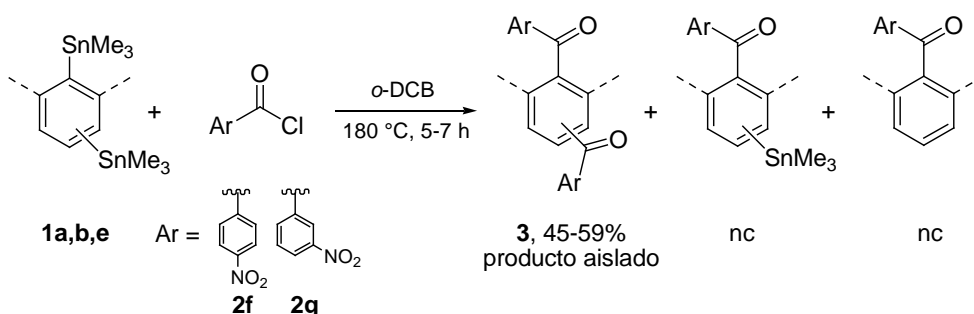
Por otra parte, la reacción de **2c** con el sustrato **1e**, luego de 6 h, rindió como producto mayoritario (2,6-dimetil-1,4-fenilen)bis[(2-clorofenil)metanona] (**3ec**, 57%), junto a trazas de los dos isómeros del producto de monoacilación estannilado, la benzofenona correspondiente y el sustrato de partida. Cabe mencionar que experiencias llevadas a cabo a mayores tiempos no mejoraron este resultado.



A continuación llevamos a cabo una serie de reacciones utilizando los cloruros **2f** y **2g** como agentes acilantes. Es importante mencionar que los crudos de estas

reacciones no pudieron ser analizadas por CG-EM debido a que las correspondientes dinitro dicetonas no eluyen de la columna cromatográfica; el análisis debió realizarse por RMN, con la consiguiente dificultad para la dilucidación de la composición de mezclas complejas de productos.

En todos los experimentos realizados, utilizando los sustratos **1a**, **1b** y **1e**, además de la dicetona deseada se detectó la presencia de nitrobenzofenonas y nitrobenzofenonas trimetilestanniladas. Aunque mayores tiempos de reacción produjeron una disminución de los productos intermediarios trimetilestannilados, también condujeron a la descomposición de la dicetona, disminuyendo su porcentaje en la mezcla y aumentando la presencia de subproductos no identificados. Por lo tanto, los tiempos especificados en la **Tabla 3.2** son los óptimos para favorecer la formación de las correspondientes dicetonas. Así, las reacciones llevadas a cabo con los cloruros **2f** y **2g** fueron cortadas a las 5 h y 7 h, respectivamente. Bajo esas condiciones de reacción los productos puros obtenidos por recristalización o cromatografía en columna fueron las dicetonas **3ag** (45%), **3bf** (56%), **3bg** (50%), **3ef** (58%) y **3eg** (59%) (**Tabla 3.2**, entradas 6, 12, 13, 22 y 23).



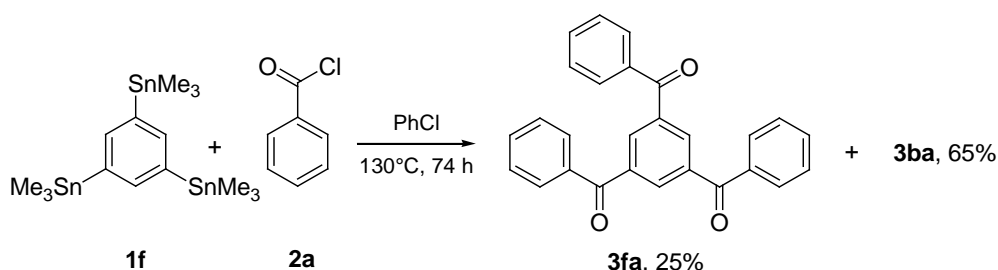
Un análisis general de los resultados (**Tabla 3.2**) confirman que la presencia de sustituyentes electroattractores (Cl y NO₂) en el cloruro de aróilo produce un efecto desactivante hacia una segunda sustitución electrofílica. Por otra parte, grupos electrodonores (Me y OMe) disminuyen, en parte, dicho efecto motivo por el cual las reacciones llevadas a cabo con los cloruros de ácido **2b**, **2d** y **2e** tienen lugar en tiempos razonables (4 a 8 h) en comparación con las reacciones llevadas a cabo con **2a** (4 a 5 h).

A diferencia de lo observado en condiciones de exceso de electrofilo (**3.1.1.1.1**, pág. 51) en estas condiciones sí puede apreciarse el efecto de las posiciones relativas de los grupos trialquilestannilo. El sustrato **1b** presenta mayor reactividad que su isómero **1a** como consecuencia de un efecto electrónico menos desfavorable ejercido

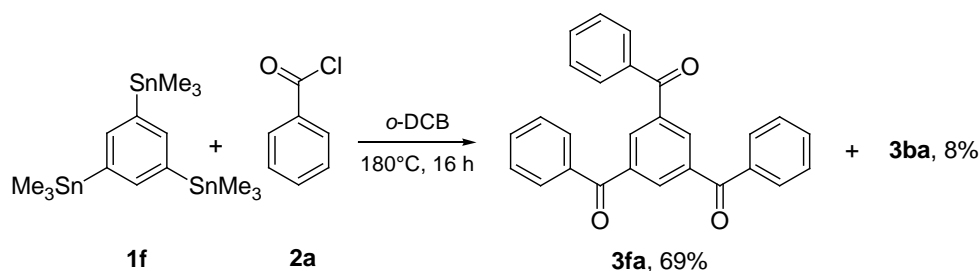
por el primer grupo acilo sobre el segundo paso de *ipso*-sustitución (Tabla 3.2, comparar entradas 1 con 7 y 2 con 8).

3.1.1.2. Síntesis de tricetonas aromáticas. Triaroilación del anillo aromático

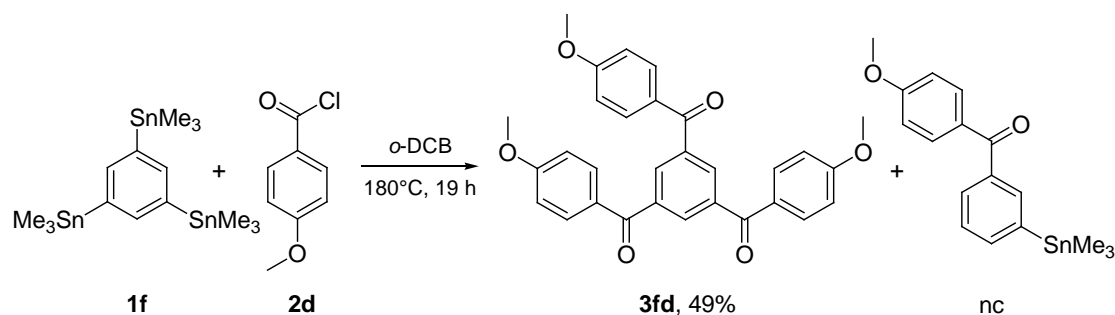
En base a los buenos resultados obtenidos utilizando un aumento de la temperatura, llevamos a cabo reacciones con un derivado tris(trimetilestannilado) (**1f**) con el objeto de mejorar los resultados previamente obtenidos en PhCl a 130°C donde la reacción del derivado triestannilado **1f** con cloruro de benzoilo rindió, luego de 74 h, como producto mayoritario, la dicetona 1,3-fenilenbis(fenilmetanona) (**3ba**, 65%) y, en menor medida, la tricetona deseada fenilentris(fenilmetanona) (**3fa**, 25%).



Con satisfacción, la reacción de **1f** con **2a** (16 h, relación 1/3,6) en *o*-DCB (180°C) rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,3,5-fenilentris(fenilmetanona) (**3fa**, 69%) acompañado de 1,3-fenilenbis(fenilmetanona) (**3ba**, 8%). Esto permitió una eficiente purificación por cromatografía en columna de sílica gel obteniéndose, de forma pura, a **3fa** con un rendimiento del 60%.



Asimismo, la reacción de **1f** con **2d** (19 h, relación 1/3,6) rindió una mezcla en la que el producto mayoritario fue 1,3,5-fenilentris[4-metoxifenil]metanona] (**3fd**, 49%) acompañado de una pequeña cantidad de monocetona trialquilestannilada. La purificación por cromatografía en columna de sílica gel permitió obtener de forma pura a **3fd** con un rendimiento del 37%.



Los resultados obtenidos demuestran que derivados 1,2-, 1,3- y 1,4-biestannilados así como 1,3,5-triestannilados son sustratos de partida adecuados para la di- y triaroilación regioselectiva de un anillo aromático, en una sola operación, con cloruros de ácido conteniendo tanto grupos electrodonores como electroattractores en el anillo aromático.

En general, las alternativas sintéticas para este tipo de policetonas se basan en el empleo de cloruros de ftaloilo (1,2; 1,3 y 1,4) en reacciones de tipo F-C^{135a} o de acoplamiento cruzado con compuestos organometálicos, catalizada por metales de transición.¹³⁶ En menor proporción se encuentran antecedentes sobre reacciones de acoplamiento de cloruros de ácido con derivados aromáticos polimetilados.¹³⁷ También, mediante reacciones de acoplamiento carbonilativo catalizadas por paladio, se han sintetizado tri- y tetraarilcetonas a partir de compuestos de triarilindio y di- o triiodobenceno.¹³⁸

Asimismo, la síntesis de triaroilbencenos puede ser llevada a cabo mediante la ciclotrimerización de cetonas acetilénicas.¹³⁹

El protocolo propuesto en esta Tesis brinda una alternativa para la aroilación múltiple y regioselectiva de anillos aromáticos en una sola operación mediante un proceso efectivo que no requiere el empleo de catalizadores.

3.1.2. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas

Teniendo en cuenta que la mayoría de las benzofenonas biológicamente activas poseen un alto impedimento estérico, la propuesta de nuevos caminos de síntesis representan un aporte significativo a la química orgánica sintética actual. Estos compuestos no son fácilmente accesibles a través de rutas convencionales tales como

¹³⁶ Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12917-12926.

¹³⁷ a) Kawamoto, T.; Ejiri, S.; Kobayashi, K.; Odo, S.; Nishihara, Y.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1601-1604. b) Saiga, A.; Hossain, K. M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4629-4632.

¹³⁸ Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, 485-492.

¹³⁹ Zhou, Q.-F.; Yang, F.; Guo, Q.-X.; Xue, S. *Synlett* **2007**, 215-218.

las reacciones de acilación de F-C o de acoplamiento cruzado entre haluros de acilo y reactivos organometálicos. Un camino de síntesis utilizado es la adición de derivados de arillitio o arilmagnesio a aldehídos seguida por la oxidación de los correspondientes carbinolos.¹⁴⁰ Recientemente, han sido propuestos protocolos más suaves como la arilación oxidativa de aldehídos catalizada por rodio¹⁴¹ y el acoplamiento carbonilativo Suzuki-Miyaura de ácidos arilborónicos con arilioduros *orto*-disustituídos.¹⁴²

En función de estos antecedentes y con los resultados logrados en la síntesis de poliarilcetonas, consideramos importante estudiar la factibilidad de aplicar esta metodología a la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas.

Para ello, se sintetizó una serie representativa de arilestannanos voluminosos conteniendo uno o dos sustituyentes en posición *orto*- en el anillo aromático y se enfrentaron a diferentes cloruros de ácido, conteniendo uno o dos sustituyentes en posición *orto*- (**Figura 3.3**), bajo las condiciones previamente establecidas, esto es, en *o*-DCB, a 180°C.

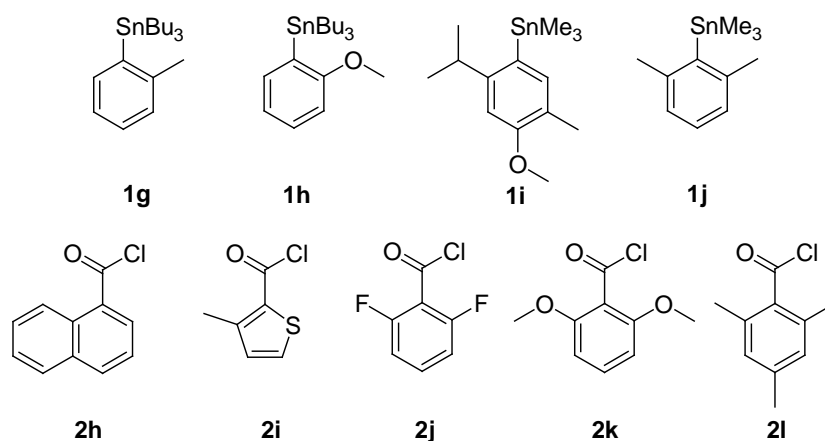


Figura 3.3. Arilestannanos y cloruros de aroño utilizados en la síntesis de benzofenonas impedidas.



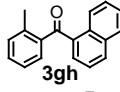
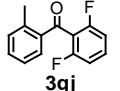
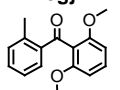
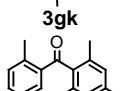
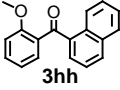
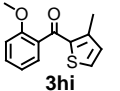
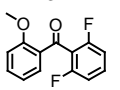
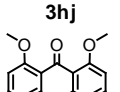
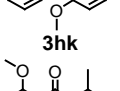
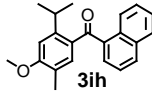
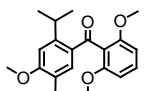
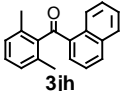
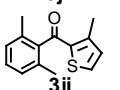
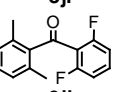
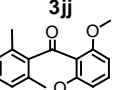
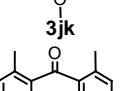
Las reacciones se llevaron a cabo en tubos de Schlenk con una relación arilestannano/cloruro de ácido de 1/1,2. El tiempo óptimo de reacción se definió a través del seguimiento por TLC y análisis posterior de la mezcla por CG o CG-EM. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.3**.

¹⁴⁰ a) Hollinshead, S. P.; Nichols, J. B.; Wilson, J. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6703-6709. b) Patil, M. L.; Desphande, V. H.; Ramlingam, S.; Borate, H. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1869-1873.

¹⁴¹ Chuzel, O.; Roesch, A.; Genet, J-P.; Darses, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800-7802.

¹⁴² O'Keefe, B. M.; Simmons, N.; Martin, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304.

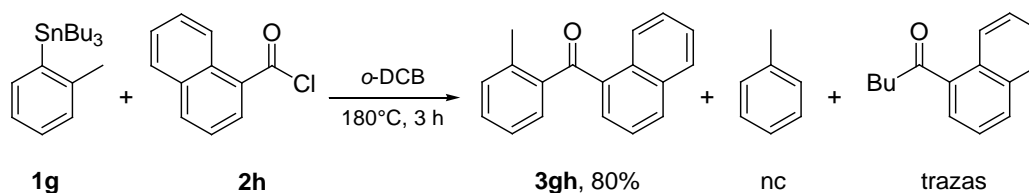
Tabla 3.3. Síntesis de benzofenonas impedidas en *o*-DCB.

Entrada	Ar ¹ SnR ₃	+	Ar ² 	$\xrightarrow[\text{tiempo (h)}]{\text{o-DCB, 180}^\circ\text{C}}$	Ar ¹ 	Rendimiento (%) ^a
1	1g		2h	3	 3gh	80 (77)
2			2j	9	 3gj	71 (66)
3			2k	3	 3gk	60 (57)
4			2l	2	 3gl	69 (62)
5	1h		2h	5	 3hh	66 (61)
6			2i	4	 3hi	60 (57)
7			2j	12	 3hj	55 (50)
8			2k	2	 3hk	17 ^b
9			2l	4	 3hl	31 ^c
10	1i		2h	2	 3ih	89 (85)
11			2k	2	 3ik	75 (71)
12	1j		2h	2	 3jh	83 (79)
13			2i	2	 3ji	78 (75)
14			2j	7	 3jj	73 (69)
15			2k	3	 3jk	57 (53)
16			2l	2	 3jl	66 (62)

^a Determinado por CG. Entre paréntesis se indica el producto aislado. ^b Junto con 35% de **4hk**. ^c Junto con 25% de **4hl**.

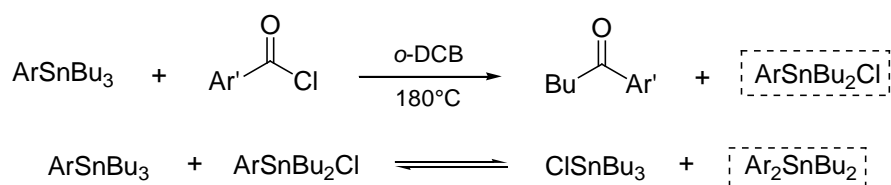
3.1.2.1. Reacciones con cloruro de 1-naftoilo (2h)

La tarea de investigación se comenzó estudiando la reacción entre **1g** con **2h**, esto es, un sustrato y un cloruro de ácido con exigencia estérica moderada. Luego de 3 h, el análisis por CG-EM evidenció la formación de (2-metilfenil)(1-naftil)metanona (**3gh**, 80%), como producto mayoritario, junto a un muy bajo porcentaje de tolueno y trazas de 1-naftilpentanona (**Tabla 3.3**, entrada 1).



La formación de tolueno se debe, probablemente, a la protodesestannilación del sustrato provocada por la presencia de trazas de HCl que no pudieron eliminarse en la destilación de **2h** o en los ciclos de desgasificación/purgado.

Por otra parte, la generación de trazas de 1-naftilpentanona podría ser explicada como resultado de la transferencia de un grupo butilo desde el arilestannano (**Ecuación 3.1**). Esta reacción secundaria ocurre en muy baja proporción lo que dificulta su confirmación a través de la detección por CG-EM de los subproductos estannilados correspondientes.



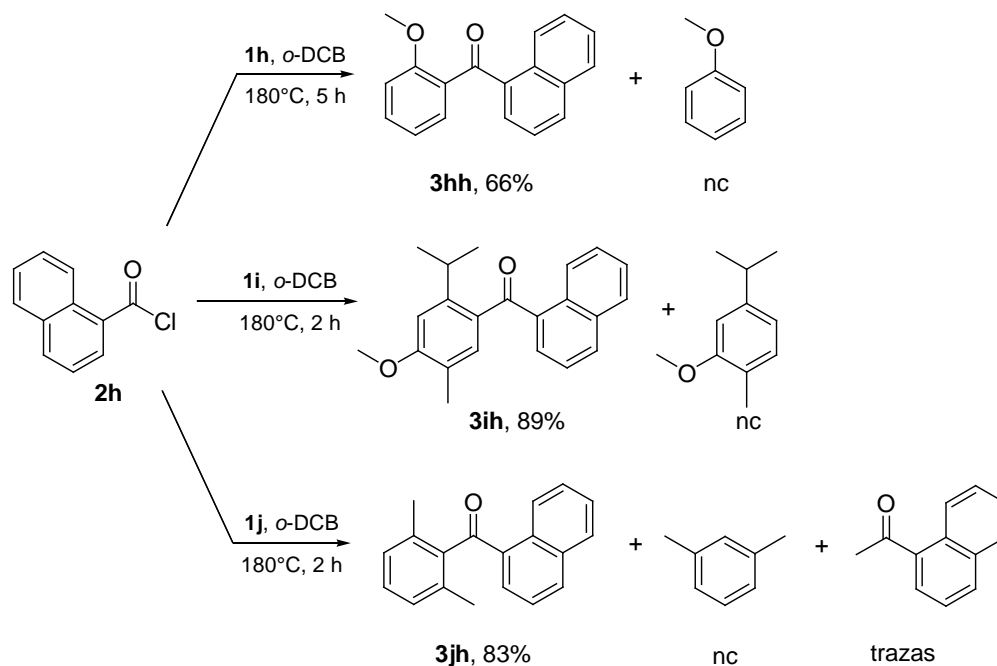
Ecuación 3.1. Transferencia de un grupo butilo y reacción de desproporción.

Ante este resultado alentador y con el objetivo de evaluar el alcance de la metodología se estudió la reactividad de **2h** frente a arilestannanos que significaran un mayor desafío estérico, tales como **1h-j**.

Con satisfacción confirmamos que, en todos los casos, la reacción de acilación ocurre con total regioselectividad, obteniéndose las cetonas deseadas con muy buenos rendimientos y en tiempos relativamente cortos, independientemente del grado de impedimento estérico que presente el arilestannano.

Así, todas las reacciones rindieron, como producto mayoritario, las correspondientes benzofenonas: (2-metoxifenil)(1-naftil)metanona (**3hh**, 66%, 5 h), (2-

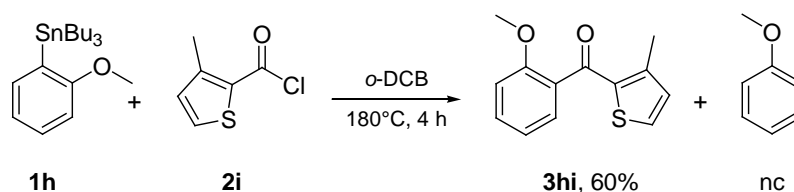
isopropil-4-metil-5-metoxifenil)(1-naftil)metanona (**3ih**, 89%, 2 h) y (2,6-dimetilfenil)(1-naftil)metanona (**3jh**, 83%, 2 h), detectándose siempre un bajo porcentaje del correspondiente producto de protodesestannilación (**Tabla 3.3**, entradas 5, 10 y 12). Cabe mencionar que en la reacción frente a **1j** se detectaron trazas del producto de la transferencia de un metilo del arilestannano, esto es, 1-naftiletanona.



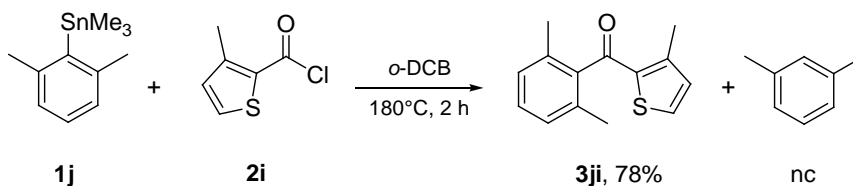
A continuación, se exploró el potencial sintético de esta metodología en la síntesis de benzofenonas impedidas ampliando el rango de cloruros de ácido utilizados (**2i-l**).

3.1.2.2. Reacciones con cloruro de 3-metil-2-tiofenilmetanoílo (**2i**)

Los resultados obtenidos en las reacciones llevadas a cabo con **2i** demostraron que esta metodología es también adecuada para la síntesis regioselectiva de benzofenonas heterocíclicas aún con sustratos con alto impedimento estérico. Así, la (3-metil-2-tienil)(2-metoxifenil)metanona (**3hi**) se obtuvo, con un rendimiento aceptable (60%), a partir de la reacción de **1h** con **2i** (**Tabla 3.3**, entrada 6).



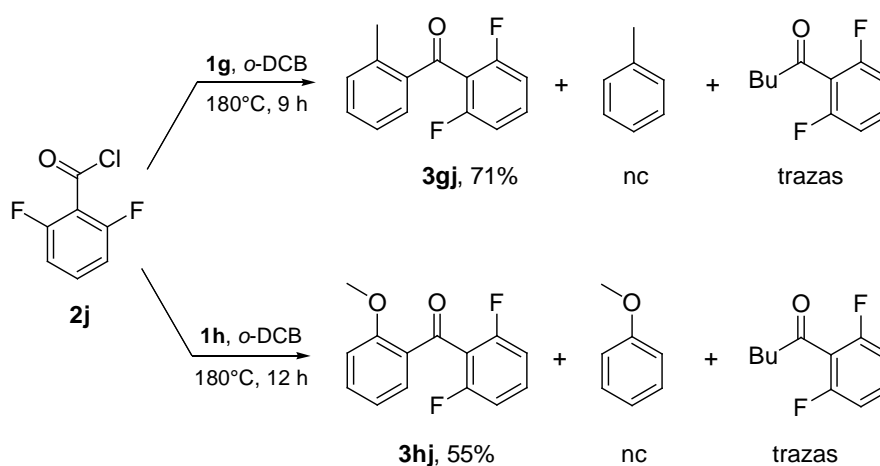
Por otra parte, la reacción de **1j** con **2i** (2 h) permitió la obtención de (2,6-dimetilfenil)(3-metil-2-tienil)metanona (**3ji**) con un rendimiento del 78% (**Tabla 3.3**, entrada 13).



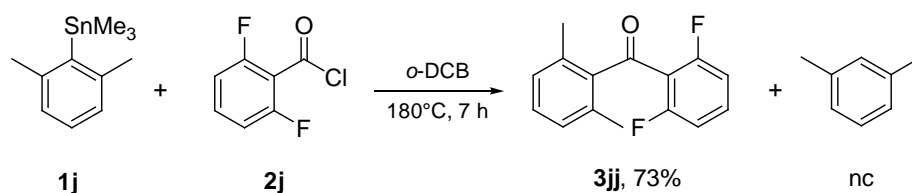
Cabe mencionar que, en ambas reacciones, se generó un bajo porcentaje del producto de protodesestannilación correspondiente y no se observaron productos de transferencia de un grupo alquilo desde el estaño.

3.1.2.3. Reacciones con cloruro de 2,6-difluorobenoilo (**2j**)

Las reacciones llevadas a cabo con los sustratos **1g** y **1h** rindieron, en 9 h y 12 h, respectivamente, las cetonas esperadas (2,6-difluorofenil)(2-metilfenil)metanona (**3gj**, 71%) y (2,6-difluorofenil)(2-metoxifenil)metanona (**3hj**, 55%) acompañadas por bajos porcentajes de los productos de protodesestannilación correspondientes (tolueno y anisol) y trazas de 1-(2,6-difluorofenil)pentanona (**Tabla 3.3**, entradas 2 y 7).



Por otra parte, la reacción con **1j**, luego de 7 h, rindió la cetona esperada (2,6-difluorofenil)(2,6-dimetilfenil)metanona (**3jj**, 73%), acompañada de un bajo porcentaje de xileno (**Tabla 3.3**, entrada 14).



Cabe mencionar que en estas reacciones se detectaron trazas de los correspondientes productos de desproporción entre el sustrato de partida y el estannano generado durante la transferencia de un grupo alquilo (ArSnR_2Cl).

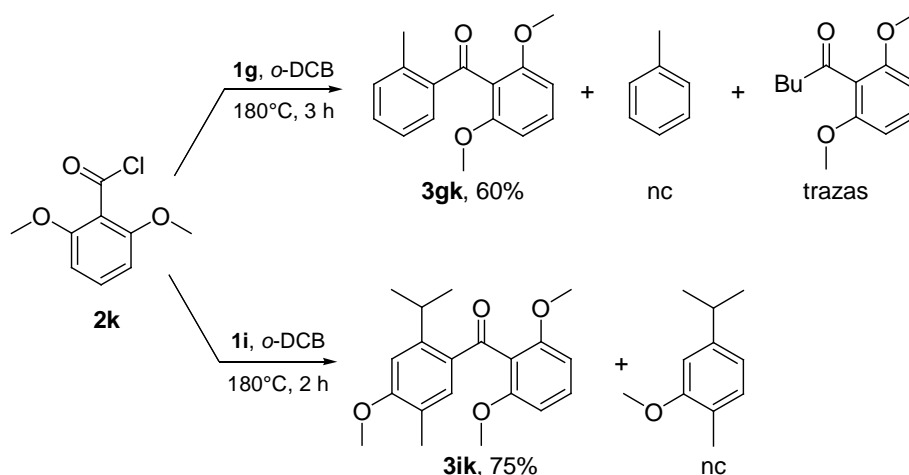


Figura 3.4. Generación de Ar_2SnR_2 .

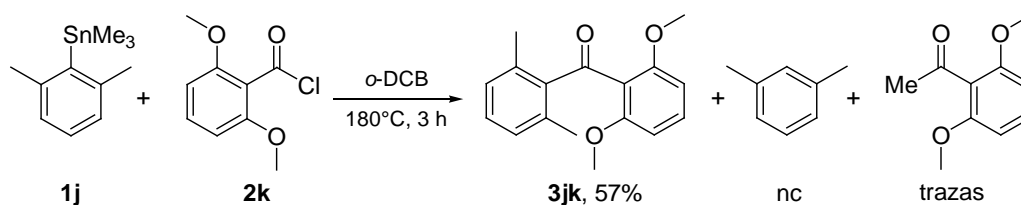
Continuando con este estudio sistemático se llevaron a cabo reacciones con cloruros de ácido conteniendo dos grupos en posición *orto*- que implicaran un desafío estérico mucho mayor que el correspondiente a dos grupos flúor.

3.1.2.4. Reacciones con cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (**2k**) y cloruro de 2,4,6-trimetilbenzoílo (**2l**)

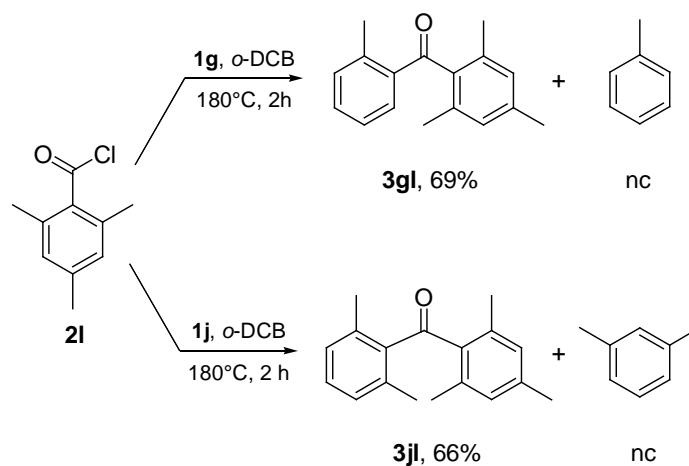
Con excepción de las experiencias llevadas a cabo con **1h** (Tabla 3.4, entrada 8 y 9), todas las reacciones fueron regioselectivas permitiendo la síntesis de cetonas con un alto grado de impedimento estérico, con muy buenos rendimientos (50-85% de producto aislado) y en tiempos de reacción cortos (2-3 h). Así, las reacciones de **1g** y **1i** frente a **2k** rindieron, luego de 3 h y 2 h, como producto mayoritario, (2-metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (**3gk**, 60%) y (2,6-dimetilfenil)(3-metil-2-tienil)metanona (**3ik**, 75%), respectivamente, acompañadas ambas por los productos de protodesestannilación (tolueno y 4-isopropil-2-metoxitolueno) y, en el caso de **3gk**, trazas de 1-(2,6-dimetoxifenil)pentanona (Tabla 3.3, entradas 3 y 11).



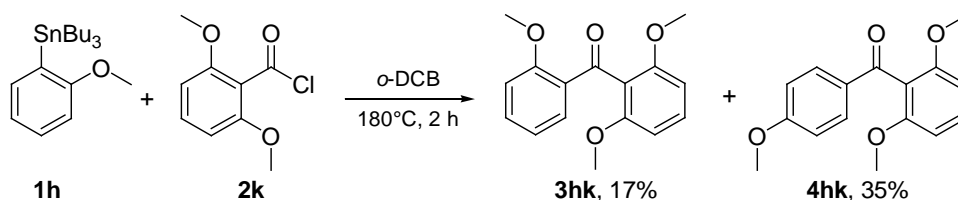
Asimismo, la reacción de **1j** con **2k** (3 h) rindió (2,6-dimetilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (**3jk**, 57%) junto con un bajo porcentaje de xileno y trazas de (2,6-dimetoxifenil)etanona (**Tabla 3.3**, entrada 15).



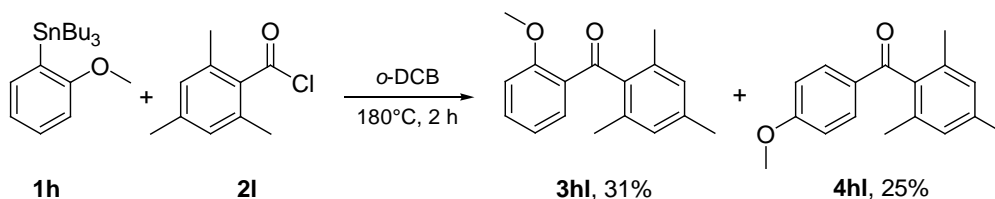
Resultados similares se obtuvieron con el cloruro de ácido **2i**. Así, las reacciones llevadas a cabo con **1g** y **1j** rindieron, luego de 2 h, las correspondientes cetonas (2-metilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (**3gl**, 69%) y (2,6-dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (**3jl**, 66%) acompañadas de producto de protodesestannilación (tolueno y xileno) (**Tabla 3.3**, entradas 4 y 16).



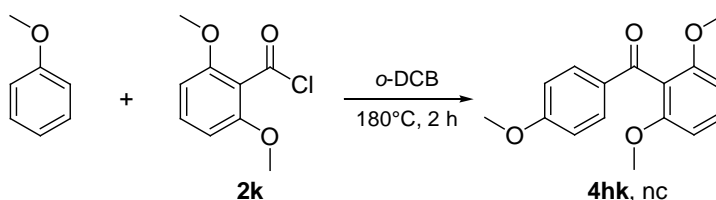
Lamentablemente, las reacciones llevadas a cabo con el arilestannano **1h** y los cloruros **2k** y **2l** rindieron mezclas de cetonas isómeras, producidas por *ipso*-sustitución del grupo estannilo (acildesestannilación) y por acilación directa del anillo, respectivamente. Así, en la reacción de **1h** y **2k** (2 h) se obtuvo (2,6-dimetoxifenil)(2-metoxifenil)metanona (**3hk**) y (2,6-dimetoxifenil)(4-metoxifenil)metanona (**4hk**) en una relación 1/2, acompañadas de anisol y trazas de 1-(2,6-dimetoxifenil)pentanona.



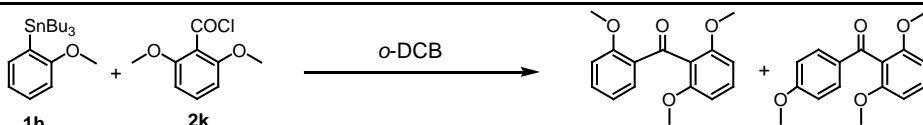
Del mismo modo, la reacción de **1h** y **2l**, luego de 2 h, rindió (2,4,6-trimetilfenil)(2-metoxifenil)metanona (**3h**) y (2,4,6-trimetilfenil)(4-metoxifenil)metanona (**4hl**) en una relación 1,25/1, acompañadas de anisol.



Con el objeto de confirmar que, en las condiciones de reacción, es posible la acilación directa del anillo, es decir, la acildeprotonación, llevamos a cabo reacciones entre anisol y los cloruros de ácido en estudio. Al cabo de 2 h de calentamiento el análisis de los brutos de reacción mostró la presencia de **4hk** y **4hl** como únicos productos.



Frente a estos resultados, nos propusimos encontrar las condiciones más adecuadas para reducir el producto de sustitución directa, utilizando como modelo la reacción de **1h** y **2k**. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.4**.

Tabla 3.4. Optimización de la reacción de acilación de **1h** con **2k**.


The reaction scheme shows the acylation of compound **1h** (4-(tributylstannyl)anisole) with compound **2k** (4-(chlorocarbonyl)-2,6-dimethoxyphenol) in *o*-DCB. The products are 3hk (4-(tributylstannyl)-2,6-dimethoxyacetophenone) and 4hk (4-(tributylstannyl)-2,6-dimethoxyacetophenone).

Entrada	1h [M]	T° (°C)	tiempo (h)	3hk ^a	4hk ^a	3hk/4hk
1	1,00	180	2	17	35	1/2
2	0,66	180	6	52	8	6,7/1
3	1,00	130	9	43	9	5/1
4	1,00	80	14	29	14	2/1
5	0,66	130	12	60	10	6/1

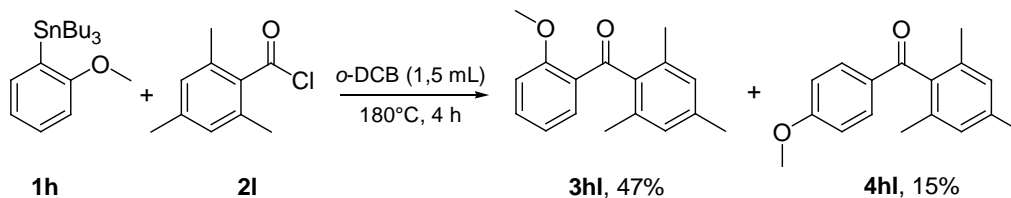
^a Determinado por CG utilizando tetradecano como estándar interno.

Las reacciones fueron monitoreadas por TLC hasta desaparición del arilestannano. Primeramente se estudió el efecto ejercido por la dilución. Cabe mencionar que en la **Tabla 3.4** se informa, únicamente, el mejor resultado obtenido luego de trabajar a distintas diluciones. Así, trabajando en una concentración de **1h** 0,66 M, el análisis por CG de la mezcla de reacción, luego de 6 h, mostró un notable incremento de la cetona **3hk** sobre la cetona **4hk**, obteniéndose una relación 6,7/1 (**Tabla 3.4**, entrada 2).

Por otro lado, considerando la excelente capacidad como grupo saliente del R₃Sn- supusimos que, a una menor temperatura de reacción, el mecanismo de acildesestannilación podría ser más competitivo sobre la acilación directa; por ello, llevamos a cabo dos reacciones a menores temperaturas (80°C y 130°C). Una vez más se obtuvieron mezclas de isómeros, lográndose, inexplicablemente, los mejores resultados al trabajar a 130°C, esto es, un incremento de **3hk** sobre **4hk** en una relación 5/1 (**Tabla 3.4**, entrada 3). Teniendo en cuenta estos resultados llevamos a cabo una nueva reacción trabajando a 130°C y a menor concentración; se obtuvieron resultados similares, esto es, un aumento del producto de acildesestannilación sin una completa inhibición de la acilación directa (**Tabla 3.4**, entrada 5). Cabe hacer notar que a temperaturas menores, al igual que con mayores diluciones, los tiempos de reacción se incrementan notablemente.

Si bien el manejo de estas variables no permitió evitar completamente la acilación directa, trabajar con una mayor dilución permitió favorecer, en gran medida, la *ipso*-sustitución.

Las condiciones optimizadas no tuvieron un efecto tan marcado sobre la proporción de regioisómeros obtenidos en la reacción de **1h** frente a **2l** en la cual sólo se alcanzó una relación **3hl/4hl** de 3/1.



Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones llevadas a cabo con **1h** y diferentes cloruros de aroilo, es evidente que las mezclas de cetonas isoméricas obtenidas en los experimentos 8 y 9 (**Tabla 3.3**) son el resultado de una mayor competitividad de la reacción de acilación directa, debido a los importantes requerimientos estéricos involucrados en la *ipso*-sustitución por la presencia de tres grupos voluminosos en posición *orto*- en las cetonas **3hk** y **3hi**. Por otro lado, las experiencias 5, 6 y 7 (**Tabla 3.3**) son selectivas rindiendo sólo el producto de *ipso*-sustitución. El requerimiento estérico en las benzofenonas obtenidas en estas reacciones es menor ya que las cetonas **3hh** y **3hi** contienen sólo dos grupos en posición *orto*-, mientras que la cetona **3hj**, a pesar de tener tres grupos en posición *orto*-, dos de ellos son poco voluminosos. Cabe mencionar que, en condiciones de reacción similares, la reacción de acilación directa tiene lugar ya que hemos comprobado que el anisol reacciona con los cloruros **2h-j** rindiendo el correspondiente producto de acilación en posición *para*-. Evidentemente, cuando el impedimento estérico es moderado la acildesestannilación supera ampliamente a la acilación directa.

Los resultados expuestos demuestran que la reacción de arilestannanos voluminosos con cloruros de ácido voluminosos, en *o*-DCB (180°C) es, en general, adecuada para la síntesis, regioselectiva y libre de catalizadores, de benzofenonas estéricamente impedidas soportando hasta cuatro sustituyentes en posición *orto*-. Más aún, la metodología permite la síntesis de benzofenonas heterocíclicas.

La única limitación se presentó en las reacciones del arilestannano **1h** y sólo frente a cloruros de ácido con dos sustituyentes voluminosos en posición *orto*-. En estos casos la *ipso*-sustitución no pudo superar completamente las exigencias estéricas combinadas con el fuerte efecto activante y *para*-director del grupo OMe.

3.1.3. Síntesis de alquil aril cetonas terciarias

Como se mencionó en el Capítulo 1, punto 1.2.1.1.5 (pág. 27) el empleo de condiciones térmicas (PhCl, 130°C) no permitía la obtención de cetonas a partir de arilestannanos y cloruros de ácido con hidrógenos en posición α . La elevada proporción de productos de protodesestannilación obtenidos en estos casos sólo podía ser atribuida a la generación *in situ* de HCl proveniente del cloruro de ácido a través de una reacción de β -eliminación. Esta suposición fue confirmada, en cierto modo, a través de los resultados obtenidos, con cloruros de aroílo tanto en PhCl, a 130°C, como en las condiciones empleadas en la presente Tesis (*o*-DCB, 180°C).

Con el doble propósito de reafirmar esta hipótesis y, al mismo tiempo, ampliar el conocimiento sobre el potencial de los arilestannanos para la síntesis de cetonas se planteó como objetivo llevar a cabo un estudio de reactividad frente a cloruros de alcanóilo terciarios, comercialmente accesibles, en *o*-DCB, a 180°C (**Figura 3.6**).

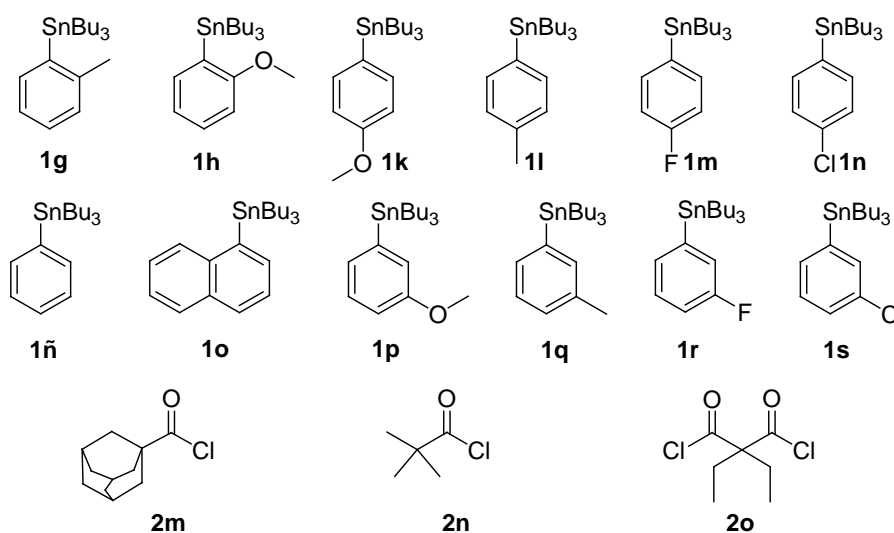


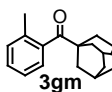
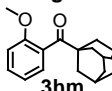
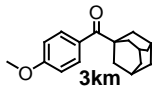
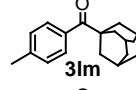
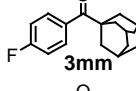
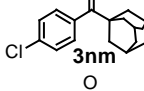
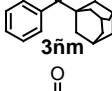
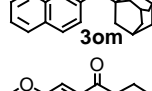
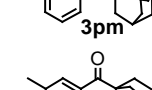
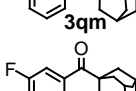
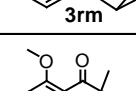
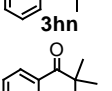
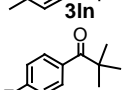
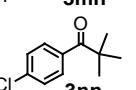
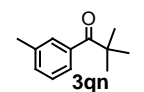
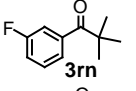
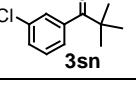
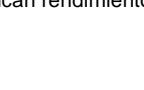


Figura 3.5. Arilestannanos y cloruros de ácido terciarios utilizados en reacciones de alcanoilación en *o*-DCB.

Los resultados obtenidos con el cloruro de adamantóilo (**2m**) y de pivalóilo (**2n**) se resumen en la **Tabla 3.5**.

Tabla 3.5. Síntesis de alquil aril cetonas terciarias en *o*-DCB.

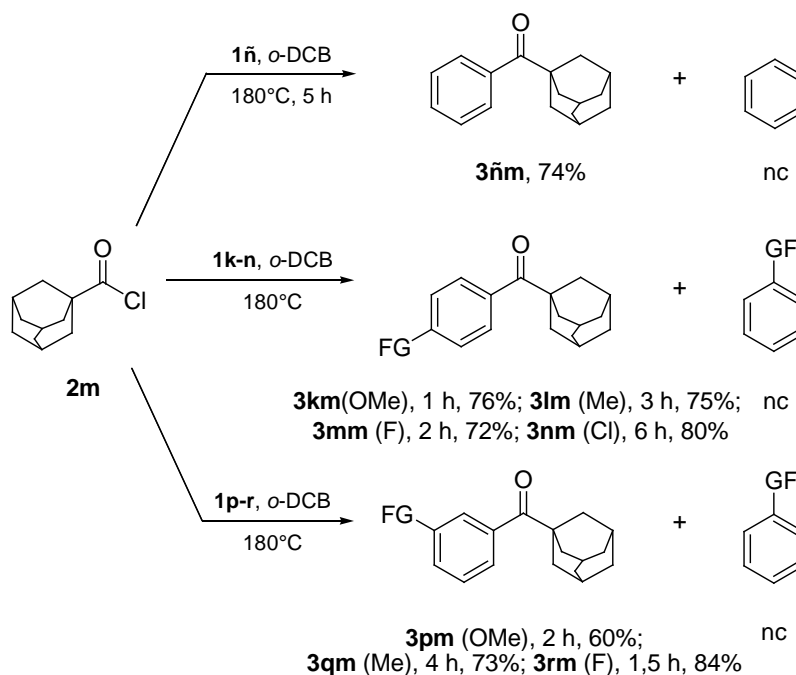
Entrada	ArSnBu ₃	+		$\xrightarrow[\text{tiempo (h)}]{\text{o-DCB, 180}^\circ\text{C}}$		Rendimiento (%) ^a
1	1g		2m	24		72 (66)
2	1h			16		62 (55)
3	1k			1		76 (68)
4	1l			3		75 (66)
5	1m			2		72 (68)
6	1n			6		80 (70)
7	1ñ			5		74 (69)
8	1o			4		36 (30)
9	1p			2		60 (58)
10	1q			4		73 (67)
11	1r			1,5		84 (77)
12	1h		2n	16		69 (60)
13	1l			4		80 (73)
14	1m			3		81(70)
15	1n			7		79 (68)
16	1q			5		70 (62)
17	1r			2		82 (71)
18	1s			6		75 (66)

^a Determinado por CG, estándar interno. Entre paréntesis se indican rendimientos de producto aislado.

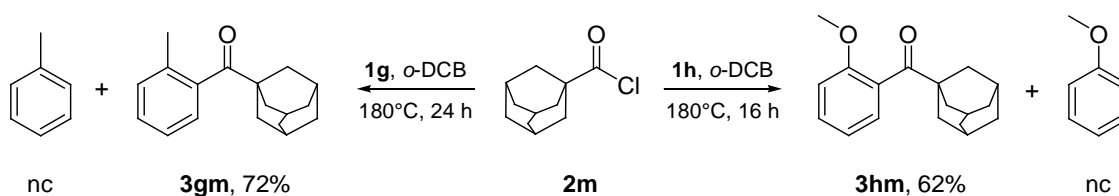
3.1.3.1. Reacciones con el cloruro de adamantóilo (2m)

Todas las reacciones fueron regioselectivas rindiendo, de manera exclusiva, las cetonas correspondientes a la *ipso*-sustitución y sólo se detectaron pequeños porcentajes de productos de protodesestannilación.

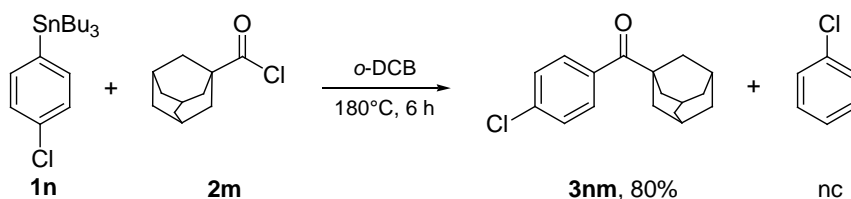
En general, los factores estéricos y electrónicos de los sustituyentes presentes en el arilestannano afectaron la reactividad de los sistemas aromáticos en el modo usual al de una reacción de F-C clásica.



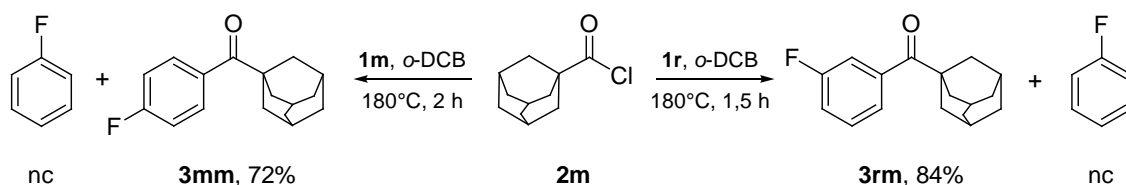
Por otro lado, la menor reactividad demostrada por los arilestannanos **1g** y **1h**, *orto*-sustituidos con grupos activantes, probablemente sea debida a factores estéricos requiriéndose tiempos más prolongados de reacción (**Tabla 3.5**, entradas 1 y 2).



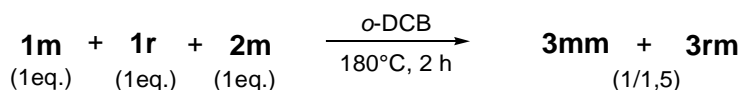
Por otra parte, la presencia de un grupo como el cloro en posición *para*- (**1n**) desactiva, en parte, al anillo requiriéndose un tiempo de reacción algo mayor. De todas formas, el rendimiento de la reacción fue muy bueno en tiempos aceptables (**Tabla 3.5**, entrada 6).



Las reacciones llevadas a cabo con los sustratos fluorados **1m** y **1r** dieron resultados inesperados. Es sabido que el fluorobenceno presenta una reactividad anómala frente a la SEA en comparación con los restantes halobencenos, tanto por su mayor reactividad como por su alta selectividad hacia la sustitución en posición *para*-, siendo prácticamente nula la reactividad de su posición *meta*-.¹⁴³ En concordancia con este antecedente el arilestannano **1m** presentó una mayor reactividad en comparación con **1n** (Tabla 3.5, entradas 5 y 6). Curiosamente, en estas condiciones de reacción, los sustratos fluorados reaccionaron más rápidamente incluso que sustratos con grupos activantes como **1l** (*p*-Me), **1p** (*m*-OMe) y **1q** (*m*-Me) (Tabla 3.5, comparar entradas 5 y 11 con 4, 9 y 10). Más aún, el **1r** mostró mayor reactividad que su isómero **1m** (Tabla 3.5, entradas 5 y 11).



Esta inesperada reactividad fue confirmada mediante una reacción en competencia. Así, se llevó a cabo una reacción con los sustratos **1m** y **1r** en relación 1/1 junto con un equivalente de **2m** en *o*-DCB, a 180°C; al cabo de 2 h el bruto de reacción fue analizado por CG-EM. Del análisis se concluyó que, efectivamente, el sustrato **1r** es más reactivo dado que la correspondiente cetona **3rm** se obtuvo en mayor proporción que el isómero **3mm** (**3mm/3rm**, 1/1,5) (Ecuación 3.2).



Ecuación 3.2.

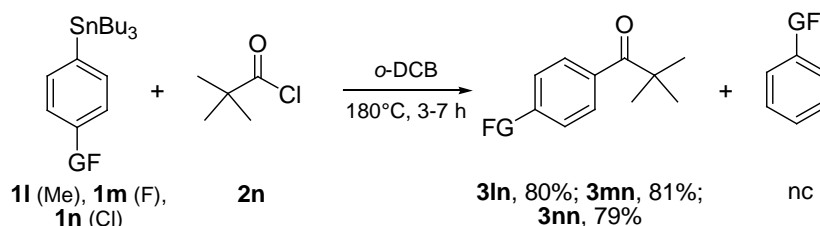
Con estos resultados en mano decidimos evaluar el alcance de esta metodología utilizando otro cloruro de ácido terciario como el cloruro de pivaloilo (**2n**).

¹⁴³ Rosenthal, J.; Schuster, D. I. *J. Chem. Ed.* **2003**, *80*, 679-690 y referencias allí citadas.

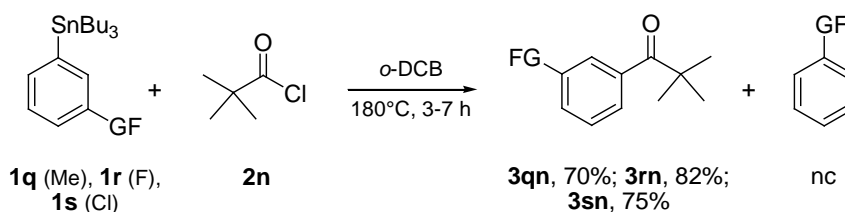
3.1.3.2. Reacciones con cloruro de pivalóilo (**2n**)

Los resultados obtenidos fueron, en líneas generales, similares a los encontrados con el cloruro de adamantóilo.

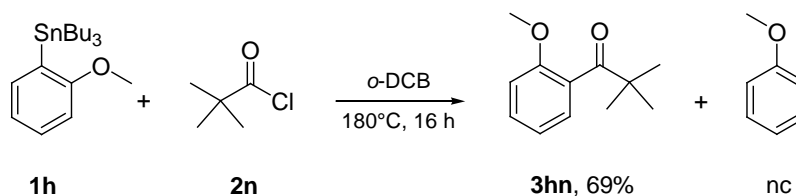
Los estudios se comenzaron utilizando los sustratos *para*-sustituídos **1l-n** frente a **2n**. En todos los casos se obtuvieron las cetonas deseadas con excelentes rendimientos (79-81%) en tiempos relativamente cortos (3-7 h) (**Tabla 3.5**, entradas 13-15).



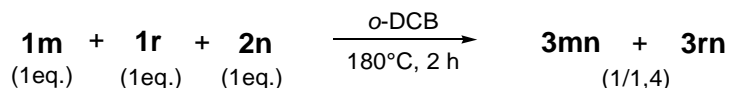
A continuación, se llevaron a cabo reacciones con sustratos que nos permitieran evaluar la regioquímica de la reacción. Para ello se enfrentaron los arilestannanos *meta*-sustituídos **1q-s** con **2n**. Nuevamente se obtuvieron las cetonas esperadas con total regioselectividad con excelentes rendimientos (70-82%) y en tiempos cortos de reacción (2-6 h) (**Tabla 3.5**, entradas 16-18).



En la reacción llevada a cabo entre **1h** y **2n** (16 h) se obtuvo como producto mayoritario 2,2-dimetil-1-(2-metoxifenil)-1-propanona (**3hn**, 69%) (**Tabla 3.5**, entrada 12). Esta experiencia nos permitió comprobar que en las condiciones de reacción, utilizando a **2n** como agente acilante, también es posible la síntesis regioselectiva de *tert*-butilcetonas soportando grupos voluminosos como el OMe en posición *orto*-.

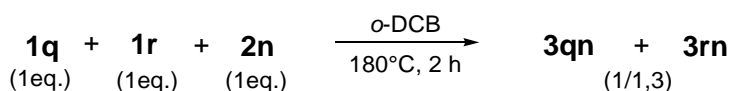


Los sustratos fluorados, nuevamente, mostraron una reactividad anómala. Por ello, con el objetivo de confirmar las reactividades relativas observadas, se llevaron a cabo dos nuevas reacciones en competencia. Así, se hizo reaccionar **1m** (*p*-F) y **1r** (*m*-F) con **2n** (1/1/1) obteniéndose una mezcla de cetonas **3mn/3rn** de 1/1,4 (**Ecuación 3.3**).



Ecuación 3.3.

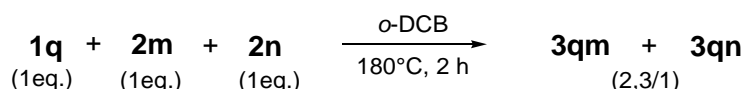
Por otra parte, se hizo reaccionar **1r** (*m*-F) y **1q** (*m*-Me) frente a **2n**. El análisis del bruto de reacción puso en evidencia una mayor proporción de cetona **3rn** confirmando así la mayor reactividad de **1r** (**Ecuación 3.4**).



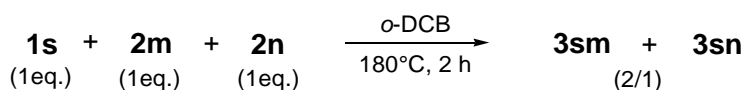
Ecuación 3.4.

Como se puede apreciar en la **Tabla 3.5** las reactividades relativas de los sustratos hacia **2n** fueron similares a las observadas frente a **2m**. Asimismo, un análisis general de los resultados obtenidos permite afirmar que el cloruro de alcanóilo **2m** es más reactivo que **2n**, permitiendo obtener rendimientos similares en menores tiempos de reacción.

La mayor reactividad de **2m** en comparación con **2n** se comprobó a través de dos nuevas reacciones en competencia donde ambos cloruros se enfrentaron con **1q** (*m*-Me) y **1s** (*m*-Cl). En la primera reacción la relación de cetonas **3qm/3qn** fue de 2,3/1 (**Ecuación 3.5**) y en la segunda, la relación de **3sm/3sn** fue de 2/1 (**Ecuación 3.6**).



Ecuación 3.5.



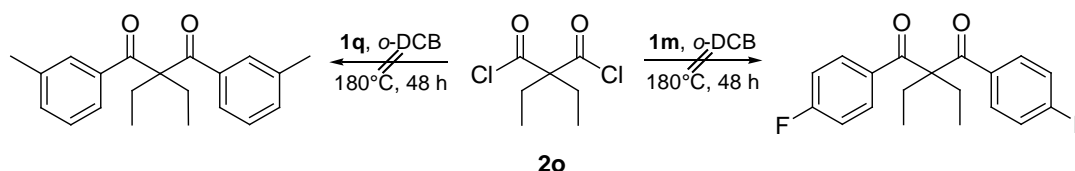
Ecuación 3.6.

3.1.3.3. Reacciones con el cloruro del ácido 2,2-dietilmalónico (2o)

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos consideramos que el cloruro de ácido **2o** podría actuar como un buen electrofilo en reacciones de alcanoilación permitiendo la síntesis de β -dicetonas a través de la formación de dos enlaces $C_{arilico}-C_{carbonilico}$.

La tarea de investigación se inició llevando a cabo la reacción de **1m** con **2o** en una relación sustrato/cloruro de ácido de 2,4/1. Para nuestro asombro, aún luego de 48 h de reacción, la β -dicetona no fue detectada recuperándose grandes cantidades del sustrato de partida (CG-EM).

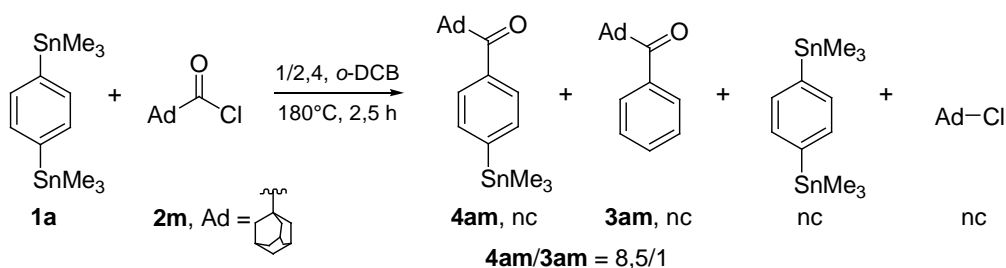
A continuación se llevó a cabo una nueva reacción usando un sustrato fluorado. Nuevamente, la reacción de **1q** con **2o**, luego de 48 h, fue negativa recuperándose el sustrato de partida (CG-EM).



3.1.3.4. Reacciones de dialcanoilación

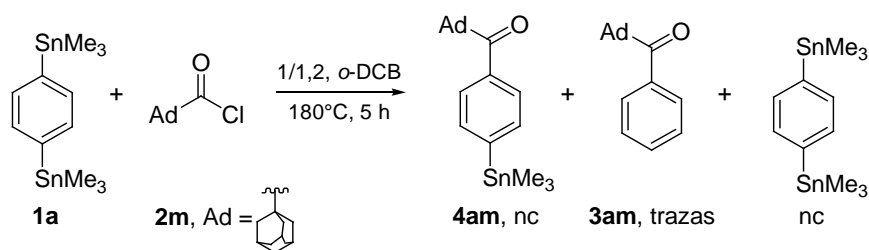
Con los resultados obtenidos en las reacciones de alcanoilación y basándonos en los resultados logrados en las diaroilaciones, decidimos llevar a cabo un estudio tendiente a evaluar la reactividad de sustratos diestannilados frente al cloruro de adamantóilo (**2m**) con el objetivo de sintetizar las correspondientes dicetonas.

Primeramente, llevamos a cabo la reacción de 1,4-bis(trimetilestannil)benceno (**1a**) con **2m** en una relación 1/2,4. Luego de 2,5 h la reacción rindió una mezcla compuesta por producto de monoalcanoilación, esto es la monocetona trialquilestannilada (**4am**), (1-adamantil)fenilmetanona (**3am**), 1-cloroadamantano y sustrato de partida. Lamentablemente, en la mezcla de reacción no se detectó el producto de dialcanoilación deseado.

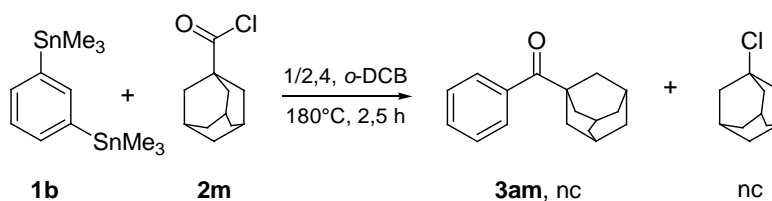


Suponiendo que la segunda reacción de alcanoilación requería de mayor tiempo para que ocurra debido a que el producto **4am** se encuentra desactivado frente a una segunda alcanoilación, llevamos a cabo una nueva reacción duplicando el tiempo de reacción, esto es, 5 h. El análisis por CG-EM del bruto de reacción mostró la misma composición cualitativa de la mezcla de productos encontrada en la reacción a 2,5 h; sin embargo, se vio un apreciable cambio en la relación **4am/3am** que en este caso fue de 1,8/1, indicando una disminución considerable del producto de acilación intermediario (**4am**) y un marcado incremento relativo de (1-adamantil)fenilmetanona (**3am**). Es importante mencionar que en la mezcla se encontraron grandes cantidades de 1-cloroadamantano y sólo trazas del arilestannano de partida. Aparentemente, un tiempo de reacción más prolongado provoca la protodesestannilación de **4am** en lugar de la deseada acildesestannilación.

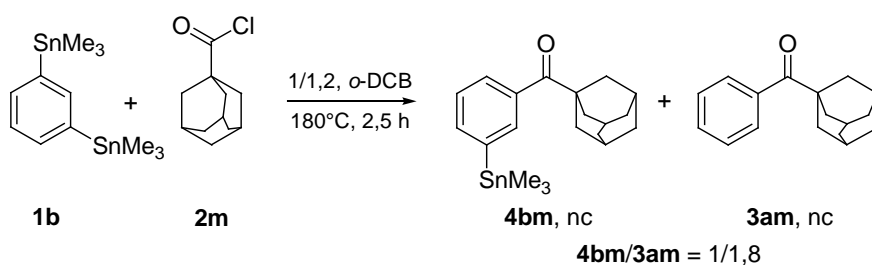
Teniendo en cuenta que el producto trialquilestannilado **4am** podría ser un excelente intermediario en la bifuncionalización asimétrica del anillo aromático, llevamos a cabo una reacción con el fin de lograr mayores rendimientos. Para ello se hizo reaccionar **1a** con **2m** en una relación 1/1,2; luego de 5 h la reacción rindió como producto mayoritario **4am** con trazas de **3am**, pero acompañado por cantidades importantes del sustrato de partida lo que hizo imposible el aislamiento de **4am**. Cabe mencionar que en estas condiciones de reacción no se detectó 1-cloroadamantano.



Durante las tareas de investigación realizadas con las diaroilaciones (**3.1.1**, pág. 51) fuimos capaces de demostrar que en las reacciones llevadas a cabo con el isómero 1,3-bis(trimetilestannil)benzeno (**1b**) el segundo paso de acilación se encuentra menos desfavorecido; teniendo en cuenta esto, decidimos estudiar la reactividad de **1b** frente a **2m**. Luego de 2,5 h se obtuvo una mezcla de **3am** y 1-cloroadamantano no detectándose, para nuestra sorpresa, producto de dialcanoilación ni producto de monoalcanoilación estannilado (**4bm**).



Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de **1b** con **2m** en una relación 1/1,2. Luego de 2,5 h, se obtuvo una mezcla conteniendo **4bm** junto con **3am**, en una relación 1/1,8 corroborando que la generación de **3am** compite efectivamente aún usando una menor cantidad de cloruro de ácido. En esta oportunidad no se detectó sustrato de partida ni 1-cloroadamantano; lamentablemente, el bajo rendimiento de **4bm** y la elevada proporción de **3am** nos impidió el aislamiento del primero.



No encontramos explicación a la diferente reactividad mostrada por **1a** y **1b** frente a **2m**.

Los resultados obtenidos demuestran que no es posible la introducción de dos grupos alcanoílo en el anillo aromático; además, no pudimos hallar las condiciones óptimas de reacción que permitieran, con rendimientos aceptables, la monoacilación del anillo manteniendo el segundo grupo estannilo unido al mismo. Cabe mencionar que sólo se detectó una elevada proporción de 1-cloroadamantano en las reacciones donde se utiliza un exceso de cloruro de adamantano, probablemente, debido a su decarbonilación. Esto último se corroboró a través de un ensayo en el cual se calentó a **2m** en *o*-DCB (5 h, a 180°C); el análisis de la solución mostró la presencia de cloroadamantano como producto mayoritario (CG-EM).

En vista de los resultados obtenidos, es evidente que el protocolo de reacción presenta ciertas limitaciones en la alcanoilación del anillo aromático. Así, el empleo de cloruros de ácido conteniendo hidrógenos en posición α favorece la formación de los correspondientes productos de protodesestannilación. Además, no es posible la síntesis de dicetonas por formación de dos enlaces $\text{C}_{\text{arílico}}-\text{C}_{\text{carbonílico}}$ ya sea a través de la doble acilación del anillo aromático o por empleo de un dicloruro de ácido.

Sin embargo, esta metodología demostró ser una ruta sencilla, directa y versátil para la síntesis selectiva de aquilarilcetonas terciarias con rendimientos de buenos a excelentes y total regioselectividad. Más aún, permite la síntesis de cetonas conteniendo grupos electroattractores, como así también la síntesis de cetonas impedidas. El protocolo propuesto supera a la reacción de F-C clásica no sólo por la regioselectividad demostrada y la ausencia de catalizadores, sino por la obtención de las cetonas terciarias libres del correspondiente producto de alquilación, reacción secundaria indeseada que acompaña, generalmente, las síntesis de este tipo de cetonas *vía* F-C.

3.2. Reacciones de acilación *vía* arilestannanos, con catalizador

3.2.1. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas catalizada por AlCl_3

A través de los trabajos de *Neumann* y los desarrollados por nuestro grupo de investigación, es conocida la efectividad del AlCl_3 como catalizador en reacciones de *ipso*-sustitución de grupos trialquilestannilo (ver **1.2.1.1.5**, pág 27).^{22,71,73} Es por ello que decidimos optimizar condiciones de reacción que nos permitieran la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas utilizando AlCl_3 como catalizador, con el objeto de encontrar una alternativa que cubra las limitaciones del protocolo libre de catalizadores y así complementar ambas rutas sintéticas.

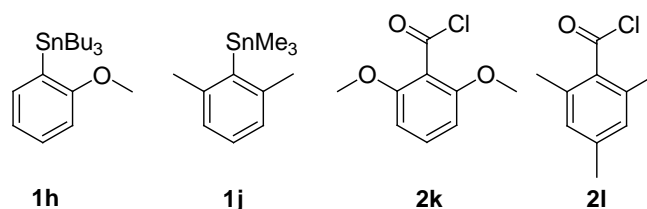
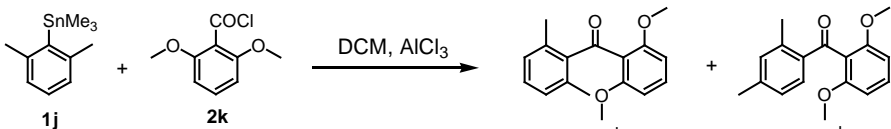


Figura 3.6. Arilestannanos y cloruros de aroílo utilizados en reacciones de aroilación mediadas por AlCl_3 .

Los estudios se iniciaron enfocados hacia la síntesis de la benzofenona **3jk**, la cual presenta un gran desafío estérico debido a sus cuatro sustituyentes en posición *orto*-. Para ello se hizo reaccionar **1j** con **2k** en diclorometano (DCM) como solvente, en presencia de AlCl_3 como catalizador, a diferentes temperaturas y/o tiempos de reacción en búsqueda de condiciones óptimas para la síntesis de **3jk**. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.6**.

Tabla 3.6. Optimización de la reacción de acilación de **1j** con **2k** en presencia de AlCl_3 .

						
1j	Entrada ^a	T° (°C)	tiempo (h)	3jk^b	4jk^b	3jk/4jk
	1	-10	4	17	—	
	2	0	4	19	—	
	3	10	4	30	—	
	4	TA	4	49	—	
	5	40	4	25	25	1/1
	6	TA	6	58	—	
	7	TA	14	60	20	3/1
	8 ^c	TA	14	78	—	

^a [1j] = 0,10 M, **1j/2k/AlCl₃** = 1/1,2/1,2. ^bDeterminado por CG, estándar interno (%). ^c 0,5 eq. de AlCl_3 .

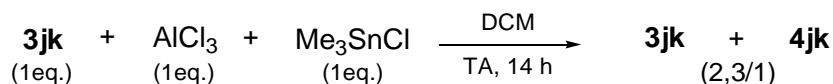
En el análisis de los resultados obtenidos se observa que un aumento en la temperatura (desde -10°C a 40°C) produce un aumento en el rendimiento de **3jk** (Tabla 3.6, entradas 1-5). Sin embargo, cuando la temperatura de trabajo es 40°C se pierde la selectividad y la reacción de acildeprotonación compite eficientemente obteniéndose una mezcla de isómeros **3jk** y **4jk**, en una relación 1/1 (CG-EM).

Una vez establecida la temperatura óptima, esto es, temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$), se llevaron a cabo dos reacciones, a 6 h y 14 h, para encontrar el tiempo de reacción óptimo (Tabla 3.6, entradas 6 y 7). Se puede observar, que el aumento del tiempo de reacción genera un aumento en el rendimiento de la reacción. Sin embargo, para nuestra sorpresa, luego de 14 h se obtuvo una mezcla de cetonas isómeras en una relación **3jk/4jk** de 3/1.

Con este resultado en mano, nos hicimos una pregunta: ¿podría suponerse que la presencia de **4jk** está relacionada con la reversibilidad de la reacción? Es sabido que la acilación de F-C es virtualmente irreversible.¹⁴⁴ Sin embargo, cuando la estabilización por resonancia se reduce debido a que el grupo acilo se encuentra fuera del plano del anillo aromático por la existencia de sustituyentes voluminosos adyacentes, como es el caso de las benzofenonas impedidas, la irreversibilidad de la

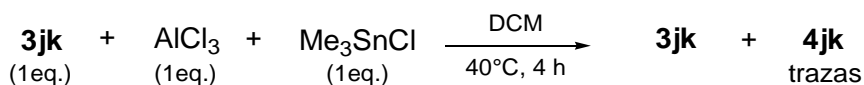
¹⁴⁴ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; John Wiley & Son, Ltd: New York, 2007, 657-665.

acilación de F-C puede ser discutida.¹⁴⁵ Para probar nuestra hipótesis, se llevó a cabo un ensayo donde se colocó **3jk**, AlCl₃ y Me₃SnCl, en relaciones 1/1/1, reproduciendo de esta manera las condiciones que se tienen en el balón de reacción para la isomerización de **3jk**. La mezcla se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente. Luego de 14 h el análisis del bruto de reacción (CG-EM) mostró una mezcla de **3jk/4jk** en una relación 2,3/1, confirmando que la reacción de acilación en estas condiciones es reversible (**Ecuación 3.7**).



Ecuación 3.7.

Por otro lado, una mezcla de **3jk**, AlCl₃ y Me₃SnCl (1/1/1) se mantuvo en agitación constante a 40°C; luego de 4 h se detectaron sólo trazas del isómero **4jk**, dejando en evidencia que la mezcla de cetonas obtenidas en la experiencia 5 (**Tabla 3.6**) se debió a la efectiva competencia de la acilación directa del anillo, bajo estas condiciones de reacción (**Ecuación 3.8**), y no a la reversibilidad de la acilación de F-C.

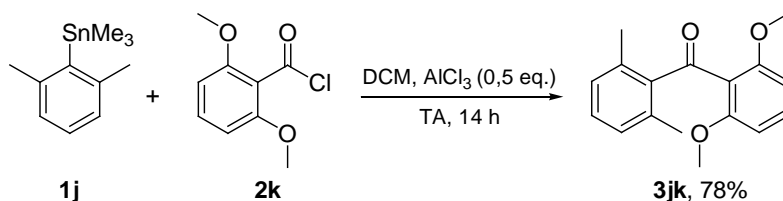


Ecuación 3.8.

Los resultados obtenidos demuestran que el porcentaje de la cetona **4jk** aumenta con la temperatura y con el tiempo de reacción (**Tabla 3.6**, entradas 5 y 7). Esto podría explicarse considerando que la formación de **3jk** es un proceso controlado cinéticamente, mientras que la formación de **4jk** es el resultado de una mayor estabilidad termodinámica y de una lenta estannildeacilación de **3jk**.

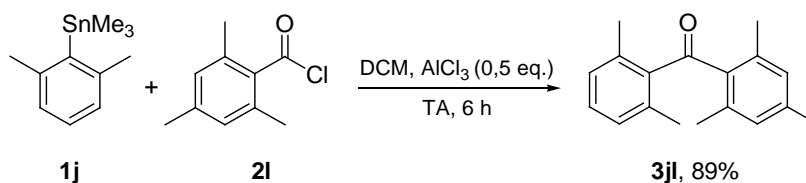
Para minimizar los inconvenientes causados por la reversibilidad de la reacción, consideramos conveniente evaluar la posibilidad de utilizar una menor cantidad de catalizador. Así, llevamos a cabo una reacción entre **1j** y **2k**, utilizando 0,5 equivalentes de AlCl₃, a temperatura ambiente. Luego de 14 h, se obtuvo la cetona **3jk** con un rendimiento del 78%, sin detectarse trazas del isómero no deseado (**Tabla 3.6**, entrada 8).

¹⁴⁵ Jensen, F. R.; Goldman, G. *Friedel-Crafts and Related Reactions*. Olah, G. A. Ed.; Interscience Publishing: New York, 1964, Vol. III, Part 2, 1003-1029.



Este resultado, apoyado por otros encontrados en la literatura,¹⁴⁶ nos permiten decir que, probablemente, el Me_3SnCl generado en la reacción actúa como un ácido de Lewis débil catalizando la misma.

Las condiciones establecidas como óptimas para la reacción entre **1j** y **2k** se aplicaron en la reacción de **1j** y **2l**. Luego de 6 h, a temperatura ambiente y en presencia de 0,5 equivalentes de AlCl_3 , se obtuvo la cetona **3jl**, isoméricamente pura, con un rendimiento del 89%.



Con estos resultados, decidimos enfocarnos en la búsqueda de condiciones óptimas de reacción, con el fin de superar el efecto director del grupo OMe, el cual significó una limitación en la metodología libre de catalizadores (ver **3.1.2.4**, pág. 70). Para ello, se comenzó llevando a cabo una serie de reacciones utilizando **1h** y **2k** en diferentes condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.7**.

Tabla 3.7. Optimización de la reacción de aroilación de **1h** con **2k** en presencia de AlCl_3 .

Entrada ^a	T° (°C)	tiempo (h)	3hk^b	4hk^b	3hk/4hk	
1	0	6	43	29	1,5/1	
2	TA	6	40	20	2/1	
3	40	6	40	27	1,5/1	
4 ^c	TA	6	56 (47)	6	10/1	

^a $\text{1h/2k/AlCl}_3 = 1/1,2/0,5$; $[\text{1h}] = [0,10 \text{ M}]$. ^b Determinado por CG (%), estándar interno. Entre paréntesis se indican rendimientos de producto aislado (%). ^c $[\text{1h}] = 0,05 \text{ M}$.

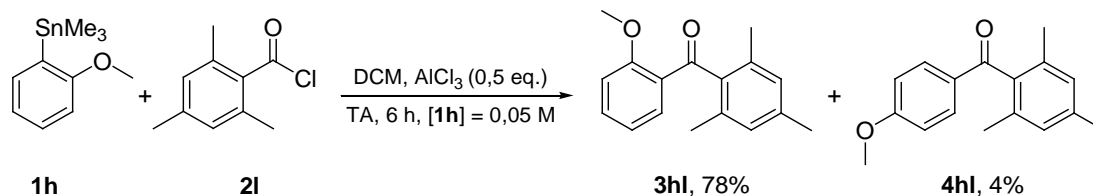
¹⁴⁶ Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3958-3961.

Se llevaron a cabo tres reacciones para evaluar la influencia de la temperatura. Los resultados obtenidos, trabajando con temperaturas entre 0°C y 40°C, demuestran que no existen cambios relevantes en los rendimientos ni en la relación entre las cetonas isoméricas (**Tabla 3.7**, entradas 1-3).

Por otra parte, evaluamos la influencia ejercida por un cambio en la concentración. Se llevaron a cabo una serie de reacciones con distinto grado de dilución y encontramos que trabajando a una concentración 0,05 M, a temperatura ambiente y en presencia de 0,5 equivalentes de AlCl_3 , luego de 6 h, se obtiene una mezcla **3hk/4hk** en una relación 10/1, logrando un pronunciado incremento en la selectividad de la reacción. De esta forma fue posible la separación por cromatografía en columna del isómero deseado con un rendimiento aislado del 47% (**Tabla 3.7**, entrada 4)

Una vez más, y bajo protocolos diferentes, la dilución favorece a la *ipso*-sustitución por sobre la sustitución directa (ver **3.1.2.4**, página 70).

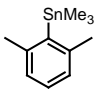
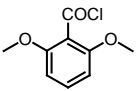
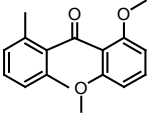
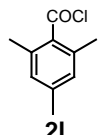
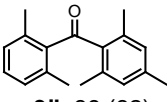

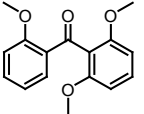
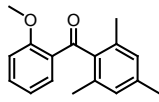
Las condiciones de mayor selectividad encontradas se aplicaron a la reacción de **1h** con **2l**. Luego de 6 h, se obtuvo una mezcla de **3hl/4hl** en una relación 20/1 con un rendimiento global del 82%. Por cromatografía en columna fue posible la separación del isómero deseado con un rendimiento aislado del 73%.



Cabe mencionar que en todas las reacciones llevadas a cabo se detectaron pequeños porcentajes de producto de protodesestannilación, esto es, anisol en las reacciones de **1h** y xileno en las de **1j**.

En la siguiente Tabla, y a modo de resumen, se detallan las condiciones óptimas definidas para la síntesis de benzofenonas impedidas en presencia de AlCl_3 como catalizador.

Tabla 3.8. Condiciones optimizadas para la síntesis de benzofenonas impedidas catalizadas por AlCl₃.

Entrada	Ar ¹ SnR ₃	Ar ² COCl	Condiciones ^a		Productos (%) ^b	
			tiempo (h)	[1] (M)	3	4
1			14	0,10	 3jk , 78 (70)	—
2	1j		6	0,10	 3jl , 89 (82)	—
3		2k	6	0,05	 3hk , 56 (47)	4hk , 6
4	1h	2l	6	0,05	 3hl , 78 (73)	4hl , 4

^a Solvente = DCM, T° = TA, AlCl₃ = 0,5 eq./mmol de 1. ^b Determinado por CG, estándar interno. Entre paréntesis se indican rendimientos de producto aislado.

Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que el AlCl₃ es un catalizador efectivo para la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas, aún soportando cuatro sustituyentes voluminosos en posición *orto*-, a través de la reacción de cloruros de ácido voluminosos con arilestannanos voluminosos. Más aún, permite favorecer la *ipso*-sustitución superando los factores estéricos y el fuerte poder director del grupo OMe obteniéndose así las cetonas correspondientes puras en buenos porcentajes.

Sin embargo, una desventaja de esta metodología es que, a pesar de utilizar una cantidad subestequiométrica de catalizador, no es posible su recuperación en la elaboración de la reacción generando así una cantidad considerable de desechos tóxicos.

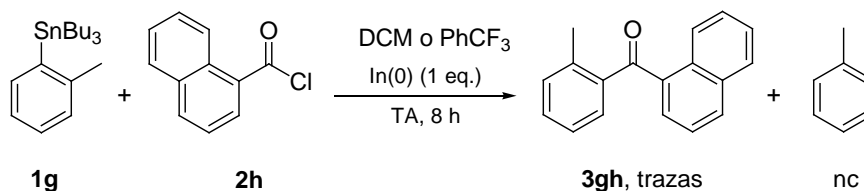
3.2.2. Síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas catalizada por In(0)

Un objetivo constante en el grupo de investigación es la búsqueda de condiciones de reacción más amigables con el medio ambiente; por ello, consideramos de interés la búsqueda de un catalizador inocuo, que nos permitiera reemplazar al AlCl₃.

En los últimos años, el uso del indio en síntesis orgánica ha tenido un gran crecimiento debido a sus especiales propiedades tales como su estabilidad al aire y al agua, su bajo costo y, sobre todo, su no-toxicidad. Tal como indicamos previamente (1.4, pág. 41) existen antecedentes bibliográficos que demuestran que el In metálico [In(0)] actúa como un ácido de Lewis catalizando reacciones de F-C.^{66, 132}

En función de esto, consideramos de interés estudiar la posibilidad de promover reacciones de acildesestannilación utilizando In(0) como catalizador alternativo del AlCl₃, en la síntesis de benzofenonas impedidas.

Iniciamos los estudios utilizando como modelo la reacción entre **1g** y **2h**. La reacción se llevó a cabo en un tubo de Schlenk utilizando DCM como solvente. Una mezcla de **1g**, **2h** e In(0), en una relación 1/1,2/1, fue agitada a temperatura ambiente. Luego de 8 h no se detectó sustrato de partida (TLC) y el análisis del crudo (CG-EM) mostró la presencia de una pequeña cantidad de la cetona esperada junto con un gran porcentaje de producto de protodesestannilación (tolueno). A continuación, decidimos modificar la naturaleza del solvente y para ello llevamos a cabo una reacción en condiciones similares utilizando α,α,α -trifluorotolueno (PhCF₃), solvente elegido por sus condiciones especiales.¹⁴⁷ Nuevamente, se obtuvieron sólo trazas de la cetona junto a tolueno como producto principal.

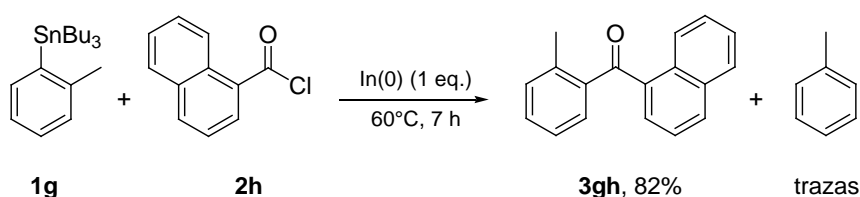


En función de estos resultados consideramos llevar a cabo la reacción, bajo condiciones similares, en ausencia de solvente. Con el transcurso del tiempo, la mezcla de reacción se volvió muy viscosa impidiendo una correcta agitación luego de 13 h. De todas maneras, se realizó un análisis del bruto de reacción (CG-EM) detectándose en la mezcla la cetona deseada junto con sustrato de partida y trazas de tolueno.

Con el objetivo de lograr una agitación eficiente de la mezcla durante todo el tiempo de reacción, repetimos la experiencia a mayor temperatura (60°C, baño de aceite). Luego de 7 h, bajo agitación homogénea, el sustrato de partida fue totalmente

¹⁴⁷ Ogawa, A.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 450-451.

consumido (TLC). El análisis por CG-EM del bruto de reacción mostró, como producto mayoritario, la (2-metilfenil)(1-naftil)metanona (**3gh**, 82%) junto con trazas de tolueno.



Cabe mencionar que se realizó una reacción control en ausencia de In(0) en la cual no se detectaron ni aún trazas de cetona (CG-EM), indicando que el metal actúa promoviendo la reacción.

Alentados por los resultados obtenidos en la reacción modelo, decidimos llevar a cabo una serie de reacciones utilizando diferentes arilestannanos y cloruros de ácido (**Figura 3.7**) para evaluar el alcance y las limitaciones de la nueva metodología. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.9**. Es importante mencionar que las reacciones se llevaron a cabo a la menor temperatura que permitió una agitación constante y homogénea durante el tiempo de reacción.

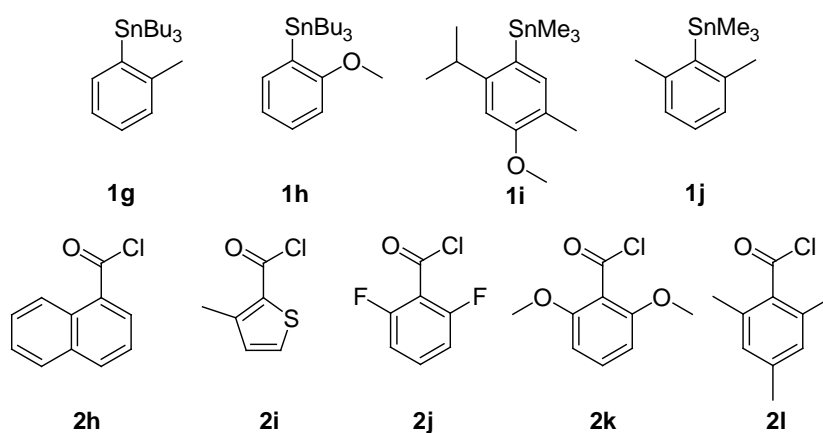


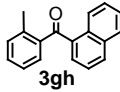
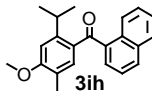
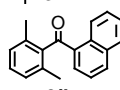
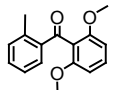
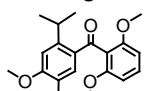
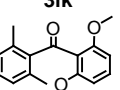
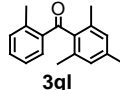
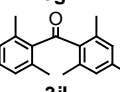
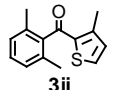
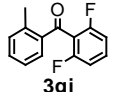
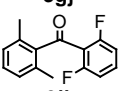


Figura 3.7. Arilestannanos y cloruros de aroilo utilizados en reacciones de aroilación mediadas por In(0).

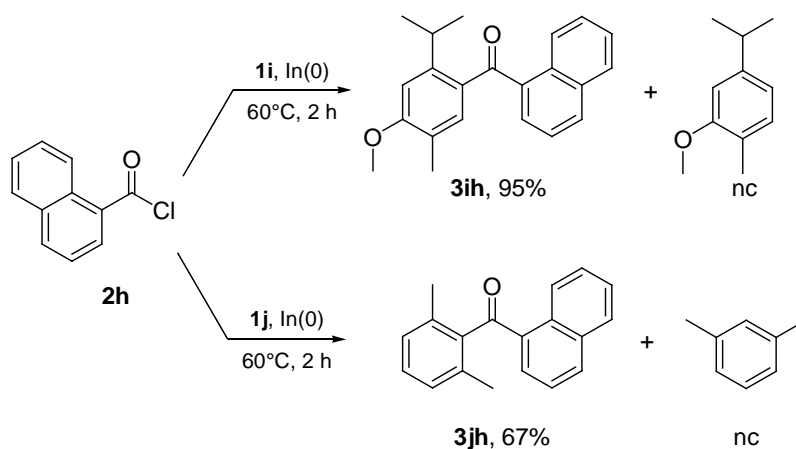
Tabla 3.9. Reacciones de aroilación mediadas por In(0).

Entrada ^a	Ar ¹ SnR ₃	+	Ar ² 	$\xrightarrow[\text{Tiempo (h)}]{\text{In(0)}}$	Ar ¹ 	Rendimiento (%) ^b
1	1g		2h	60 °C 7 h	 3gh	82 (78)
2	1i			60 °C 2 h	 3ih	95 (91)
3	1j			60 °C 2 h	 3jh	67 (64)
4	1g		2k	100 °C 1 h	 3gk	52 (49)
5	1i			80 °C 2 h	 3ik	83 (80)
6	1j			80 °C 2 h	 3jk	55 (52)
7 ^c	1j			80 °C 2 h	3jk	49
8	1g		2l	TA 27 h	 3gl	70 (67)
9	1j			TA 25 h	 3jl	58 (54)
10	1j			60 °C 3 h	3jl	66 (62)
11	1j		2i	TA 14 h	 3ji	— ^d
12	1j			60 °C 3 h	3ji	32 ^e
13	1g		2j	60 °C 52 h	 3gj	— ^d
14	1j			TA 55 h	 3jj	— ^d
15	1j			60 °C 13 h	3jj	15 ^f

^a 1/2/In(0) = 1/1,2/1. ^b Determinado por CG, estándar interno. Entre paréntesis se indican rendimientos de producto aislado. ^c In(0) = 0,2 eq. ^d Se recuperó sustrato de partida. ^e Junto con 32% de **4ji**. ^f Junto con 30% de **4jj**.

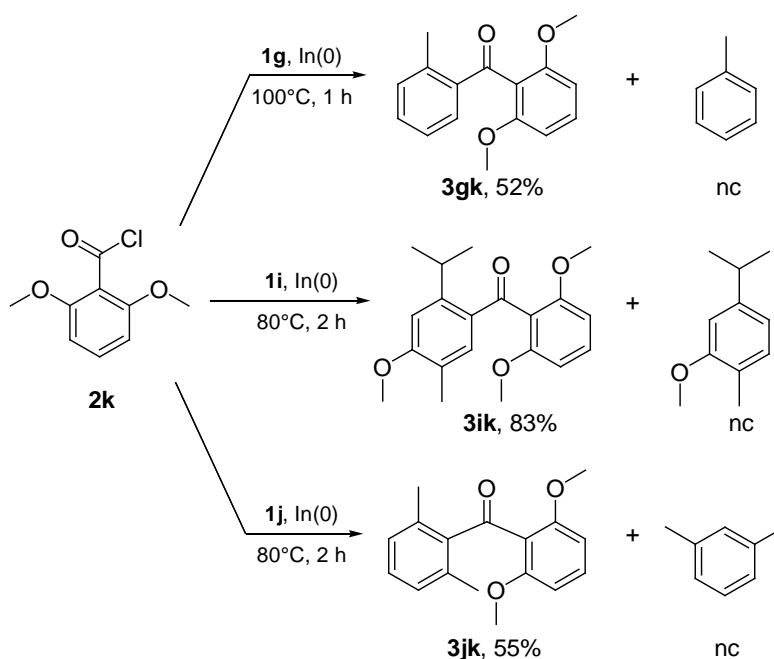
Un análisis de los resultados resumidos en la **Tabla 3.9** muestra que es posible la síntesis regioselectiva, mediada por In(0), de benzofenonas con distinto grado de

impedimento estérico. Así, las reacciones llevadas a cabo con el cloruro **2h** rindieron las cetonas **3ih** y **3jh** en muy buenos a excelentes porcentajes, 95% y 67% respectivamente, en tiempos cortos (2 h) (**Tabla 3.9**, entradas 2 y 3).

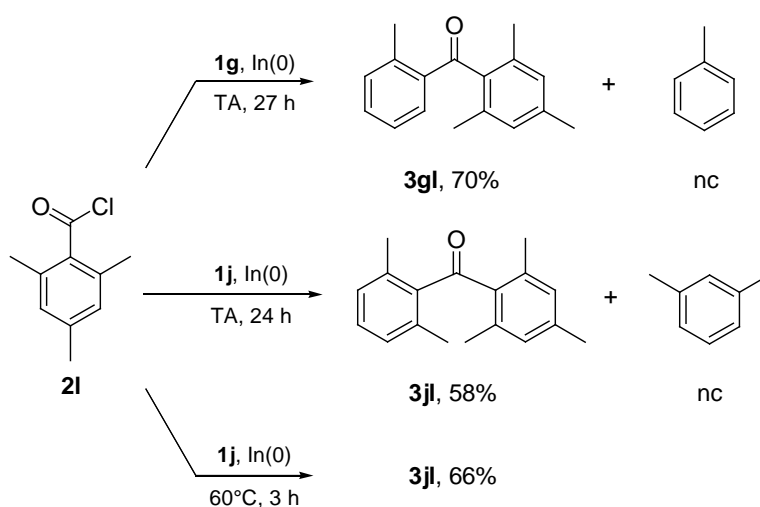


Asimismo, las reacciones llevadas a cabo con cloruros de ácido más voluminosos (**2k** y **2l**) dieron muy buenos resultados. Por ejemplo, fue posible la síntesis de **3gk**, **3ik** y **3jk** con rendimientos de buenos a excelentes (52-83%) en tiempos de reacción cortos (1-2 h). Cabe hacer notar que en estas reacciones se debió trabajar a mayores temperaturas por la viscosidad de las mezclas de reacción; así, la reacción entre **1g** y **2k** fue llevada a cabo a 100°C mientras que las reacciones de **2k** con **1i** y **1j** fueron realizadas a 80°C (**Tabla 3.9**, entradas 4-6).

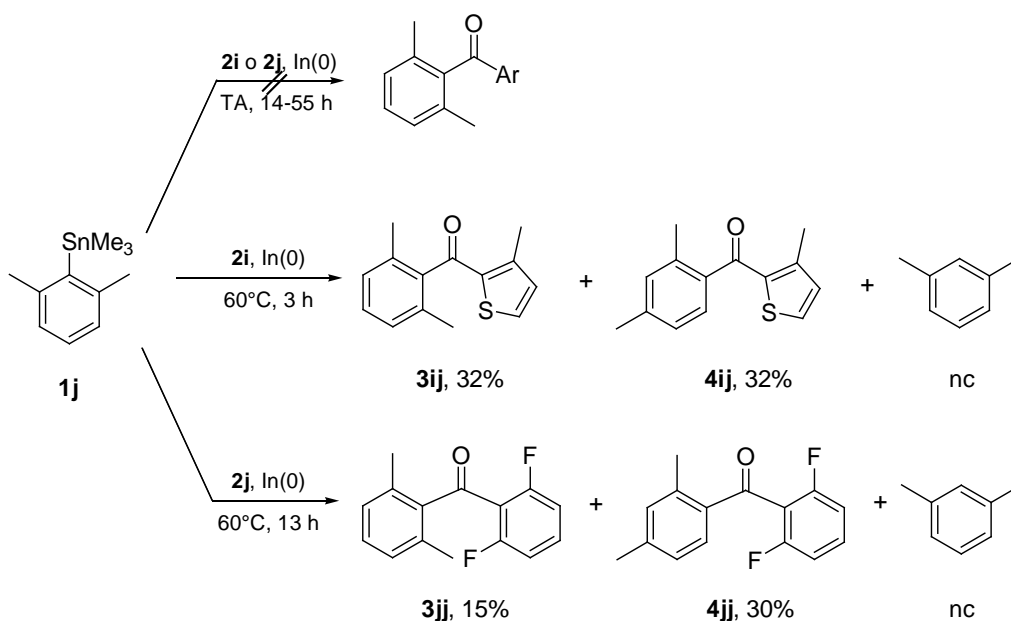
Cabe mencionar que el uso de una cantidad subestequiométrica de In(0) (0,2 equivalentes) produjo una leve disminución (~10%) en el rendimiento de la reacción de **1j** y **2k** (**Tabla 3.9**, comparar entradas 6 y 7).



Por otra parte, las reacciones con el cloruro **2i** pudieron ser llevadas a cabo a temperatura ambiente rindiendo las cetonas **3gi** y **3ji** en un 70% y 58%, respectivamente (**Tabla 3.9**, entradas 8 y 9). El principal inconveniente es que estas reacciones implican largos tiempos de reacción (25 a 27 h). Decidimos probar el efecto que produciría un aumento de la temperatura sobre las mismas. Así, llevamos a cabo una nueva reacción entre **1j** y **2i**, a 60°C. Con satisfacción comprobamos que la reacción estuvo finalizada al cabo de 3 h rindiendo, además, un mayor porcentaje de la cetona **3ji** (66%) (**Tabla 3.9**, entrada 10). Este resultado indicaría que cuando se desean acortar tiempos de reacción trabajar a mayor temperatura podría ser una opción válida.



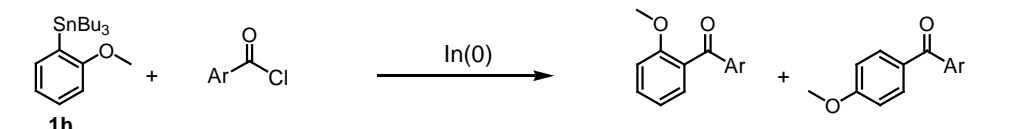
Desafortunadamente, las reacciones llevadas a cabo con los cloruros de ácido más electrofílicos (**2i** y **2j**) no condujeron a los resultados deseados. Así, las reacciones de **1j** con estos cloruros, a temperatura ambiente, fueron negativas aún luego de tiempos de reacción prolongados (14 h y 55 h) (**Tabla 3.9**, entradas 11 y 14). Por otro lado, un aumento de temperatura (60°C) disminuyó los tiempos de reacción y condujo a las cetonas deseadas aunque los productos mayoritarios en estas reacciones fueron las cetonas resultantes de la acilación directa (**4ji** y **4jj**) (**Tabla 3.9**, entradas 12 y 15).



Con el objetivo de descartar la influencia de los requerimientos estéricos del arilestannano en los resultados obtenidos, se llevó a cabo la reacción entre **1g** y **2j**, a 60°C . Lamentablemente, aún luego de 52 h, no se detectó la cetona esperada recuperándose el sustrato de partida, lo que confirma la dependencia de estas reacciones con la naturaleza del reactivo atacante (**Tabla 3.9**, entrada 13).

Los inesperados resultados obtenidos con los cloruros de ácido más electrofílicos nos llevaron a suponer que las reacciones catalizadas por $\text{In}(0)$ no transcurrirían a través de un ataque electrofílico convencional. En base a esto, consideramos interesante investigar si este procedimiento permitiría llevar a cabo la *ipso*-arilación del sustrato **1h**. Para ello se enfrentó a **1h** con diferentes cloruros de ácido (**2h**, **2k** y **2l**) en presencia de $\text{In}(0)$; los resultados se muestran en la **Tabla 3.10**.

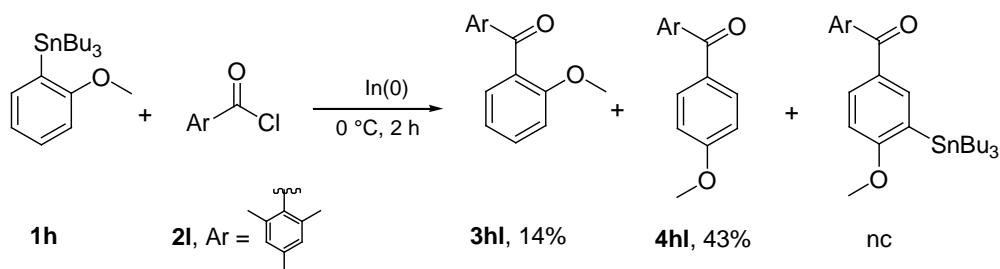
Tabla 3.10. Reacciones de **1h** con cloruros de aroilo en presencia de In(0).

					
Entrada ^a	2	T° (°C)	tiempo (h)	3 , % ^b	4 , % ^b
1	2h	60	4	3hh , 26	4hh , 52
2	2k	80	4	3hk , 29	4hk , 41
3 ^c	2k	80	5	3hk , 3	4hk , 29
4 ^d	2k	80	3	3hk , 30	4hk , 42
5	2l	TA	4	3hl , 16	4hl , 33
6	2l	0	2	3hl , 14	4hl , 43
7	2l	80	2	3hl , 19	4hl , 26
8	2j	60	10	3he , — ^e	4he , —

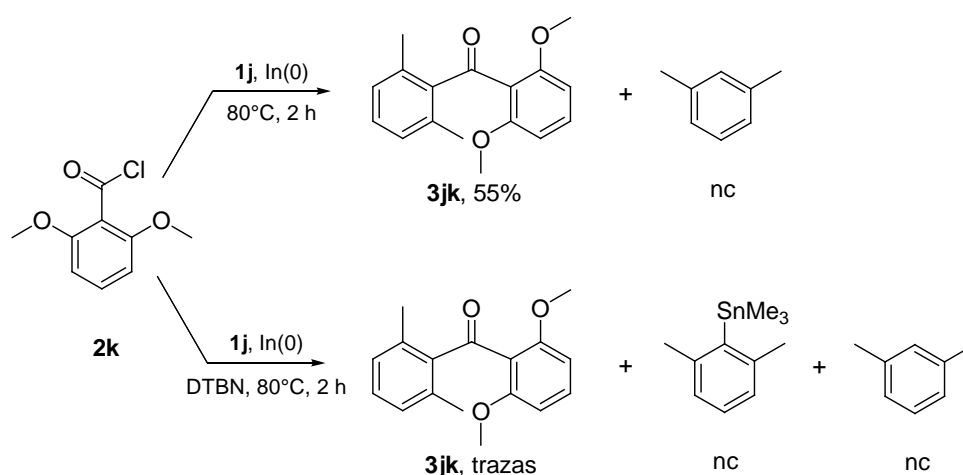
^a 1/2/In(0) = 1/1,2/1. ^bDeterminado por CG, estándar interno. ^c In(0) = 0,5 eq. ^d In(0) = 2 eq. ^e Se recuperó sustrato de partida.

Como puede observarse cualquiera sea el cloruro de ácido utilizado, empleando un defecto o un gran exceso de In(0) (**Tabla 3.10**, entradas 3 y 4) o trabajando a diferentes temperaturas (**Tabla 3.10**, entradas 5-7), no fue posible superar el fuerte efecto *para*-director del grupo OMe, obteniéndose mezclas de la cetona esperada junto con el isómero resultante de la acilación directa del anillo aromático. Cabe mencionar que, una vez más, la reacción con **2j** fue negativa recuperándose el sustrato de partida (**Tabla 3.10**, entrada 8).

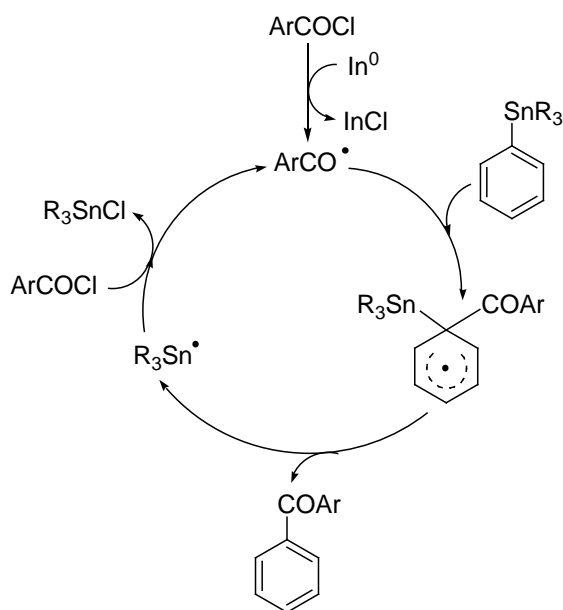
Es importante destacar que en la experiencia 6, llevada a cabo a 0°C, se detectó (CG-EM) la presencia del producto de acilación directa del anillo soportando el grupo tributilestannilo, indicando que esta cetona es un intermediario en la generación de **4hl**.



Es sabido que, debido a su bajo potencial de ionización, el In(0) es capaz de promover procesos de transferencia de electrones (TE). Para evaluar si la reacción de acildesestannilación ocurriría a través de un mecanismo polar o radicalario, llevamos a cabo una reacción entre **1j** y **2k**, en presencia de 0,5 equivalentes de nitróxido de diterbutilo (DTBN) como atrapador radicalario. Al comparar el resultado obtenido frente a una reacción blanco, se observó que la adición de DTBN provoca un retraso en la reacción detectándose sólo trazas de la cetona, recuperándose un alto porcentaje del sustrato de partida.



En función de los resultados obtenidos creemos que estas reacciones transcurren, inicialmente, a través de una transferencia de electrones desde el In(0) al cloruro de arilo con la generación de un radical acilo y cloruro de In(I). Seguidamente, el radical acilo formado reacciona con el arilestannano a través de una *ipso*-sustitución aromática homolítica dando origen a la cetona. La *ipso*-sustitución selectiva es posible por el efecto- β ejercido por el estaño en la estabilización del correspondiente intermediario (ver **1.1.3.2.3**, pág. 12). Rápidamente, se libera un radical estannilo que reacciona con el cloruro de arilo, regenerándose el radical acilo (**Esquema 3.1**). De esta manera, el In(0) actuaría como un iniciador del proceso radicalario. Esto estaría apoyado por el hecho que 0,2 equivalentes de In(0) fueron suficientes para promover una reacción de acildesestannilación con un rendimiento aceptable (**Tabla 3.9**, entrada 7).



Esquema 3.1. Mecanismo propuesto para la *ipso*-arilación de arilestannanos mediada por In(0).

Estos estudios nos permitieron establecer que el In(0) actúa como un promotor de las reacciones entre cloruros de aroilo y arilestannanos para la síntesis de benzofenonas voluminosas en buenos a excelentes rendimientos. Dos limitaciones importantes de esta metodología son: la imposibilidad de superar el efecto *para*-director de un grupo OMe presente en el arilestannano y el hecho que cloruros de ácido fuertemente electrofílicos son, en general, poco reactivos y, además, conducen a una mezcla de cetonas. Las ventajas de este novedoso protocolo de reacción es trabajar a temperaturas moderadas, en tiempos relativamente cortos, utilizando un catalizador inocuo y en ausencia de solvente.

3.2.3. Síntesis de alquil aril cetonas catalizada por In(0)

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las reacciones de arilación mediadas por In(0), consideramos de interés explorar la aplicación de un protocolo similar en reacciones de alcanoilación de arilestannanos con el objetivo de definir el alcance del mismo para la síntesis de alquil aril cetonas.

Para ello, estudiamos la reactividad de distintos arilestannanos, con diferencias estéricas y electrónicas, frente a diversos cloruros de alcanoilo (primarios, secundarios y terciarios), bajo las condiciones previamente establecidas, esto es, en presencia de In(0), sin solvente (**Figura 3.8**).

Los arilestannanos de partida fueron elegidos, fundamentalmente, para definir la regioselectividad de las reacciones. La posición relativa del grupo R_3Sn no es la favorecida por el efecto director de los sustituyentes.

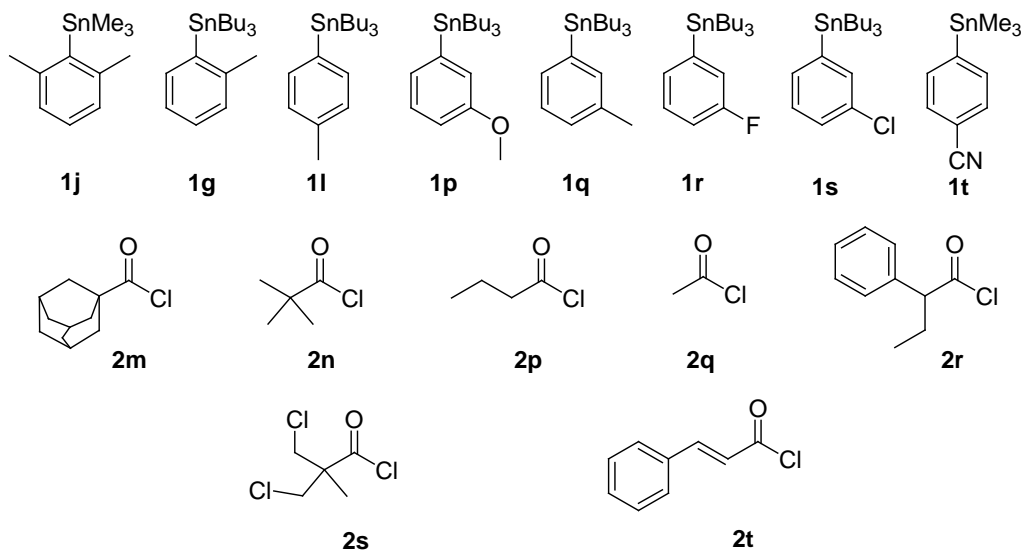


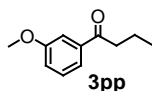
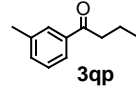
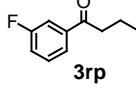
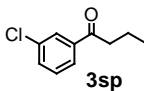
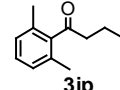
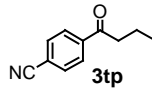



Figura 3.8. Arilestannanos y cloruros de ácido utilizados en reacciones de alcanoilación mediadas por $In(0)$.

Los estudios se iniciaron con el objeto de evaluar la posibilidad de sintetizar alquil aril cetonas primarias, esto es, utilizando cloruros de alcanoílo conteniendo dos hidrógenos en α . Así, se realizaron una serie de reacciones utilizando los arilestannanos **1j** y **1p-t** frente al cloruro de butanoílo (**2p**) y de acetilo (**2q**). Los resultados obtenidos se detallan en la **Tabla 3.11**. Cabe mencionar que las reacciones se realizaron, en un principio, a la menor temperatura que permitió una agitación homogénea durante el tiempo total de reacción.

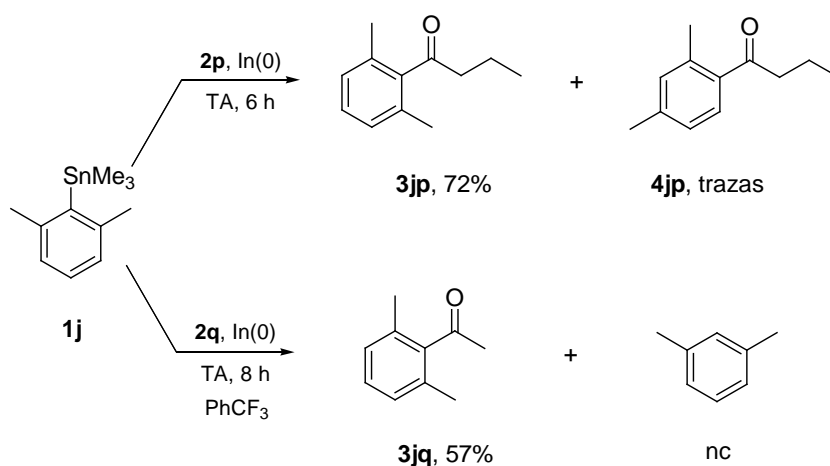
Tabla 3.11. Reacciones de alcanoilación utilizando cloruros de alcanoílo primarios mediadas por In(0).

Entrada ^a	ArSnBu ₃	+		In(0)			Rendimiento (%) ^b
				T° (°C)	tiempo (h)		
1	1p		2p	TA	6		trazas ^c
2	1q			TA	6		49
3	1r			TA	24		5 ^d
4	1r			80	5	3rp	55
5	1s			80	5		49
6	1j			TA	6		72 ^e
7	1t			80	6		— ^f
8 ^g	1j		2q	TA	8		57

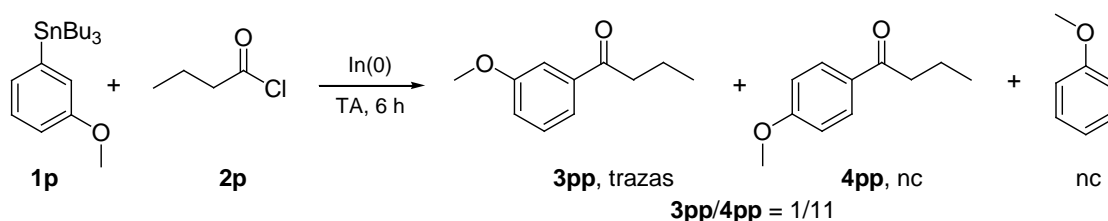
^a **1/2**/In(0) = 1/1,2/1. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol. ^c Alto porcentaje de isómero **4pp** (CG). ^d Junto con sustrato de partida. ^e Junto con trazas de isómero **4jp** (CG). ^f Sustrato de partida prácticamente recuperado. ^g Solvente = PhCF₃.

El análisis de los resultados obtenidos nos permite decir que, efectivamente, el In(0) actúa como mediador en la alcanoilación de arilestannanos, permitiendo la síntesis selectiva de alquil aril cetonas primarias, superando las limitaciones encontradas en las reacciones de alcanoilación en *o*-DCB. Cabe mencionar que reacciones llevadas a cabo en ausencia de In(0) fueron negativas, recuperándose el sustrato de partida.

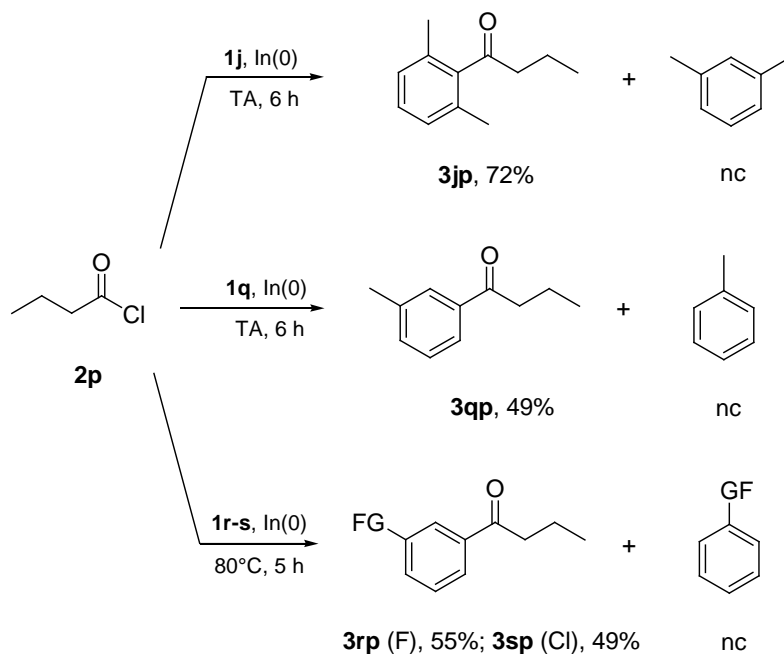
En la mayoría de las experiencias se obtuvo, como producto mayoritario, la correspondiente cetona resultante de la *ipso*-sustitución del grupo estannilo. Más aún, fue posible la síntesis regioselectiva de 1-(2,6-dimetilfenil)butanona (**3jp**, 72%) y de 1-(2,6-dimetilfenil)etanona (**3jq**, 57%), superando así los efectos estéricos presentes en **1j** (Tabla 3.11, entradas 6 y 8). Cabe mencionar que la cetona **3jp** se obtuvo acompañada por trazas del isómero de sustitución directa, **4jp**. Por otro lado, debido al bajo punto de ebullición de **2q**, la experiencia 8 fue llevada a cabo en solución. El solvente de elección fue PhCF₃ teniendo en cuenta sus especiales características (Tabla 3.11, entrada 8).¹⁴⁷



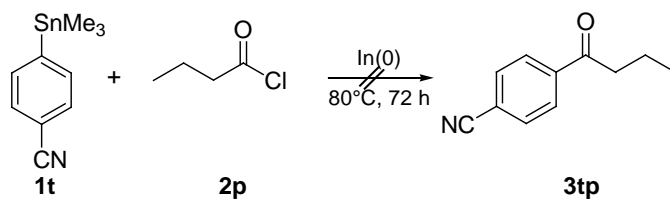
Desafortunadamente, no fue posible superar el poder director del grupo OMe. Así, la reacción entre **1p** y **2p** (Tabla 3.11, entrada 1) rindió una mezcla conformada, principalmente, por el producto de sustitución directa (**4pp**) acompañado por trazas del producto de *ipso*-sustitución (**3pp**) repitiéndose, de esta forma, lo observado previamente en las reacciones de aroilación mediadas por In(0) (ver 3.2.2, pág. 89)



Es evidente, al observar los resultados presentados en la **Tabla 3.11**, que los efectos electrónicos de los sustituyentes tienen una notable influencia sobre la reacción de alcanoilación; así, mientras los arilestannanos soportando grupos electrodonores permiten la síntesis de las correspondientes cetonas, en tiempos aceptables y aún a temperatura ambiente, los que soportan grupos electroattractores requieren trabajar a temperaturas mayores para acortar tiempos de reacción (por ejemplo, comparar entradas 2 y 6 con 4 y 5, **Tabla 3.11**). Como puede observarse la reacción de **1r** con **2p**, luego de 24 h de reacción a temperatura ambiente, rindió aproximadamente un 5% de la cetona esperada, recuperándose parte del sustrato de partida (CG-EM) (**Tabla 3.11**, entrada 3).



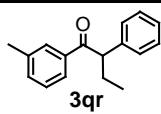
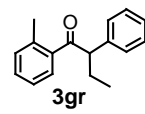
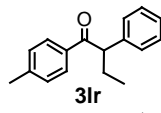
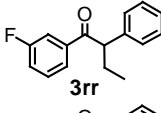
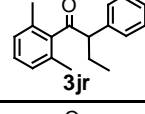
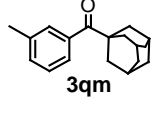
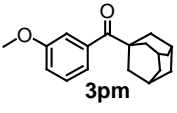
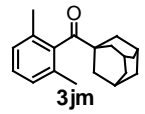
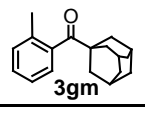
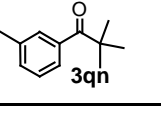
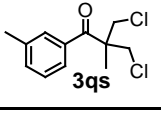
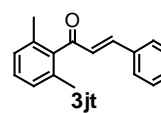


Sin embargo, el efecto de un grupo fuertemente desactivante no pudo ser superado; así, la reacción de **1t** con **2p** fue negativa aún luego de 72 h a 80°C recuperándose un alto porcentaje del sustrato de partida (**Tabla 3.11**, entrada 7).



A continuación, estudiamos la reactividad de los arilestannanos frente a cloruros de ácido secundarios, terciarios y de cinamoílo. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.12**.

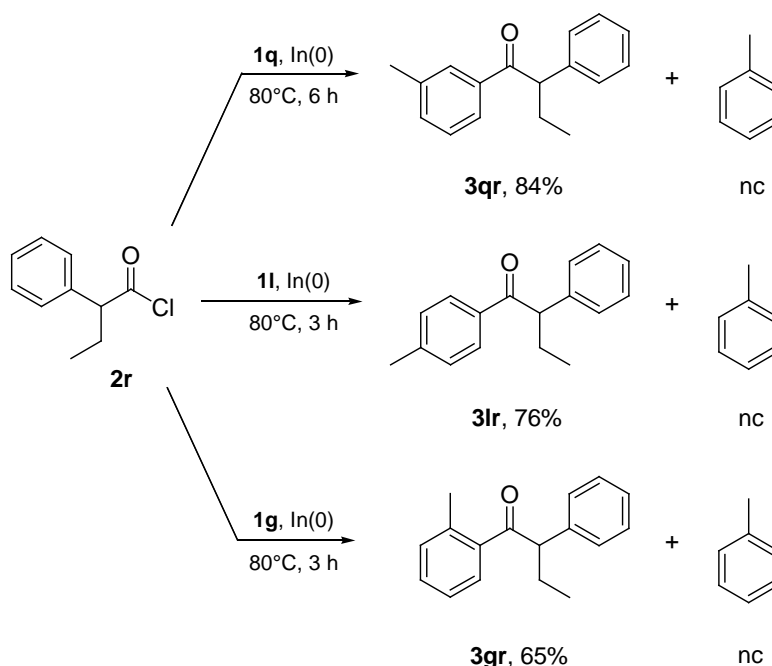
Tabla 3.12. Reacciones de alcanoilación mediadas por In(0).

Entrada	ArSnBu ₃	+ 	In(0) T° (°C) tiempo (h)			Rendimiento (%) ^b
1	1q	2r	TA	100		64
2	1q		80	6	3qr	84
3 ^c	1q		80	6	3qr	71
4	1g		80	3		76
5	1l		80	3		65
6	1r		80	7		61
7	1j		TA	32		75 ^d
8	1q	2m	80	25		42 ^e
9 ^f	1q		80	5	3qm	69
10 ^f	1p		60	10		trazas ^g
11 ^f	1j		80	24		trazas ^h
12 ^f	1g		80	14		51
13 ^{f,i}	1q	2n	60	22		55
14 ^f	1q	2s	60	24		— ^h
15	1j	2t	60	3		47

^a Relación 1/2/In = 1/1,2/1,2. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol. ^c In(0) = 0,2 eq. ^d Junto con trazas de isómero **4jr** (CG). ^e Junto con sustrato de partida. ^f RCOCl = 2 eq. ^g Alto porcentaje de isómero **4pm** (CG). ^h Sustrato de partida prácticamente recuperado. ⁱ Junto con 1,2-di-*tert*-butiletanodiona.

Evaluando los resultados resumidos en la **Tabla 3.12**, podemos afirmar que el método desarrollado también es efectivo para la síntesis de alquil aril cetonas secundarias y terciarias. Más aún, permite la síntesis de cetonas α,β -insaturadas utilizando como reactivo acilante el cloruro de cinamoilo (**2t**).

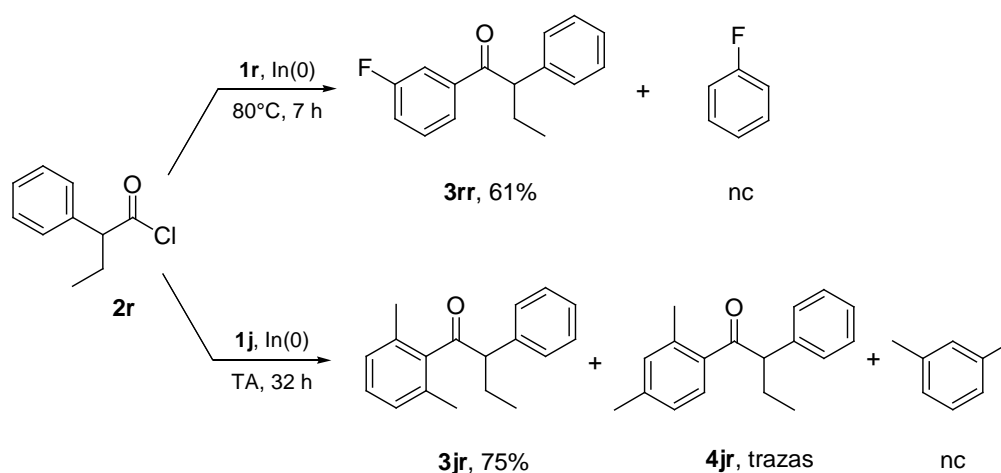
Como cloruro de ácido secundario se utilizó al cloruro de 2-fenilbutanoilo (**2r**). Las reacciones llevadas a cabo con **2r** frente a **1q**, **1l** y **1g** rindieron, como único producto, las cetonas deseadas quedando demostrado que la posición relativa de los sustituyentes presentes en el arilestannano sólo produce un efecto marcado sobre los tiempos de reacción (**Tabla 3.12**, entradas 2, 4 y 5).



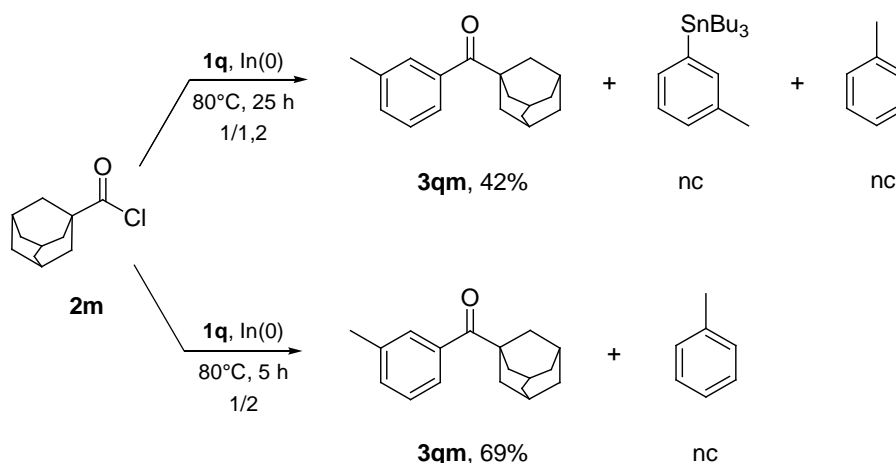
Aunque las reacciones se llevaron a cabo a la menor temperatura que permitiera una agitación eficiente durante el tiempo de reacción, un análisis de las experiencias 1 y 2 (**Tabla 3.12**) confirma, una vez más, que un incremento en la temperatura de reacción provoca una marcada disminución en los tiempos de reacción así como también, un aumento en el rendimiento del producto formado. Es importante hacer notar que la reacción entre **1q** y **2r**, a 80°C , fue efectiva aún empleando una cantidad subestequiométrica de $\text{In}(0)$ (0,2 equivalentes) aunque el rendimiento de la cetona **3qr** disminuyó de 84% a 71% (**Tabla 3.12**, comparar entrada 2 con 3).

Asimismo, la reacción de **2r** con el sustrato fluorado **1r** (80°C , 7 h) rindió selectivamente, 1-(3-fluorofenil)-2-fenilbutanona (**3rr**, 61%). Por otro lado, la reacción con **1j** (TA, 32 h) rindió, superando los factores estéricos presentes en el

arilestannano, 1-(2,6-dimetilfenil)-2-fenilbutanona (**3jr**, 75%) acompañada por trazas de isómero de acilación directa, **4jr**.



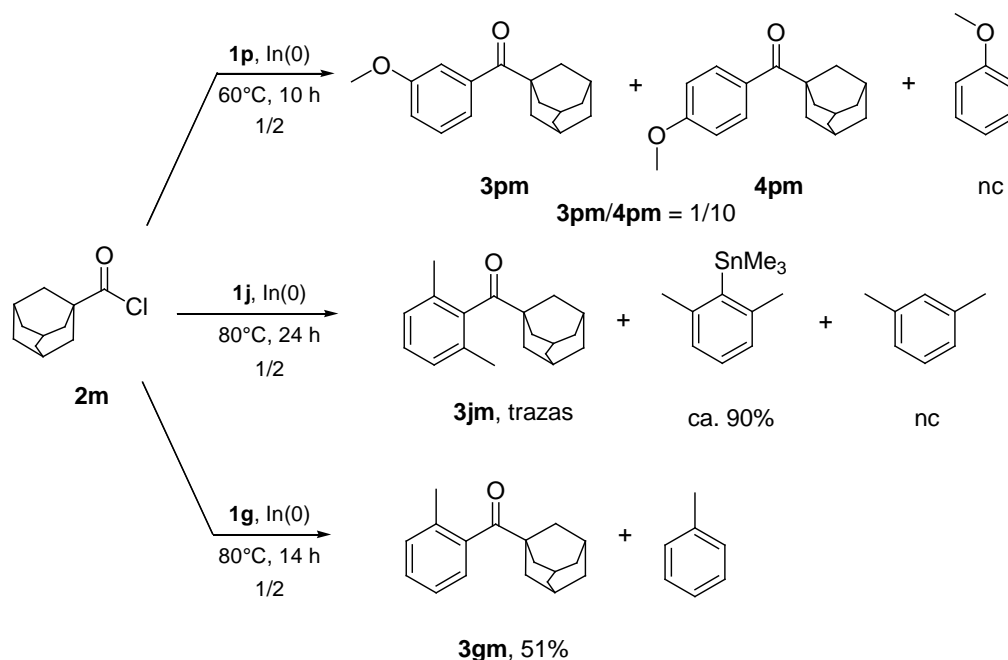
En un principio, las reacciones llevadas a cabo con un cloruro de ácido terciario, como el cloruro de adamantóilo (**2m**) fueron, en general, más lentas. Así, la reacción llevada a cabo entre **1q** y **2m**, luego de 25 h (80°C), rindió la cetona deseada **3qm** detectándose, además, sustrato de partida en la mezcla de reacción (Tabla 3.12, entrada 8). Con el objeto de disminuir el tiempo de reacción sin aumentar la temperatura, se llevó a cabo una nueva experiencia empleando un exceso de **2m** (2 equivalentes). Con satisfacción comprobamos que, luego de 5 h, la reacción rindió la cetona **3qm** en un rendimiento mayor (69%) (Tabla 3.12, entrada 9).



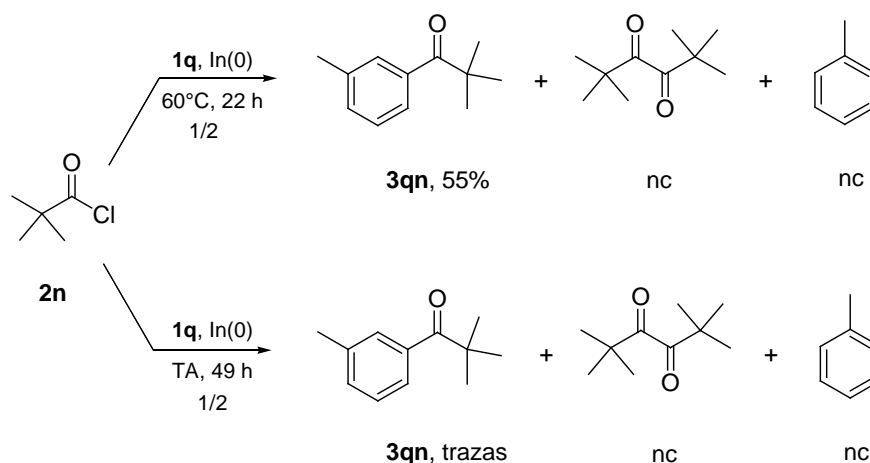
En base a estos resultados decidimos llevar a cabo las reacciones con los cloruros de ácido terciarios utilizando un exceso de los mismos (relación sustrato/reactivo, 1/2). Nuevamente, llevamos a cabo una reacción con el arilestannano *m*-OMe sustituido (**1p**) y luego de 10 h, a 60°C, volvimos a comprobar

que, bajo las condiciones de reacción empleadas, no es posible superar el efecto *para*-director del grupo OMe, obteniéndose como producto mayoritario la cetona **4pm**, resultado de la acilación directa, junto a trazas de la cetona deseada **3pm** (Tabla 3.12, entrada 10).

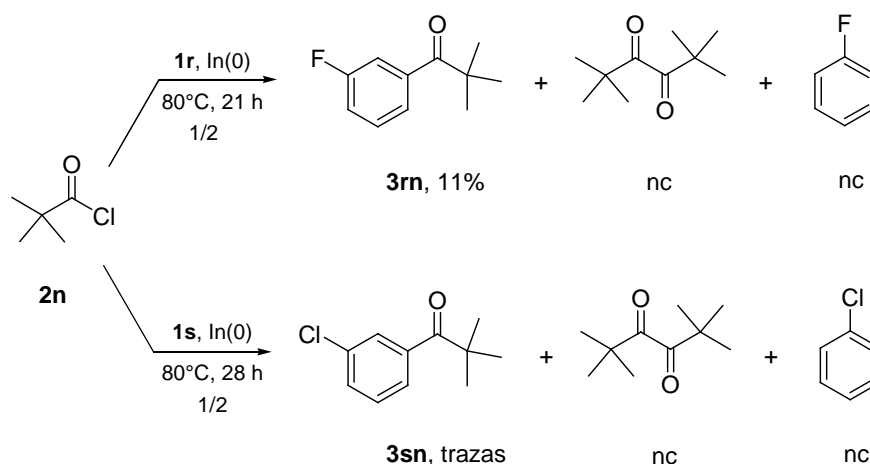
A continuación llevamos a cabo dos reacciones con diferente requerimiento estérico. La reacción de **1g**, conteniendo un grupo *o*-Me, con **2m** (14 h, 80°C) rindió, con total regioselectividad, (1-adamantil)(2-metilfenil)metanona (**3gm**) con un rendimiento de producto aislado del 51% (Tabla 3.12, entrada 12). Por otro lado, probablemente debido a factores estéricos, la reacción de **1j** (*orto*-disustituído) con **2m** fue negativa; aún luego de 24 h, a 80°C, el sustrato de partida fue recuperado casi en su totalidad obteniéndose sólo trazas de la cetona esperada (Tabla 3.12, entrada 11).



Continuando con el objetivo de ampliar el grado de aplicación de esta metodología, se llevó a cabo una reacción entre **1q** y cloruro de pivaloilo (**2n**). Luego de 22 h (60°C) se obtuvo una mezcla en la que el producto mayoritario fue 2,2-dimetil-1-(3-metilfenil)-1-propanona (**3qn**, 55%), acompañado por un porcentaje apreciable de 1,2-di-*tert*-butiletanodiona, en una relación 2/1 (Tabla 3.12, entrada 13). Para evaluar el efecto de la temperatura en la formación de la dicetona obtenida, se llevó a cabo una nueva reacción, en condiciones similares, a temperatura ambiente. Luego de 49 h, se obtuvo una mezcla en la cual el producto mayoritario correspondió a la 1,2-di-*tert*-butiletanodiona, acompañada por un pequeño porcentaje de la cetona **3qn**.



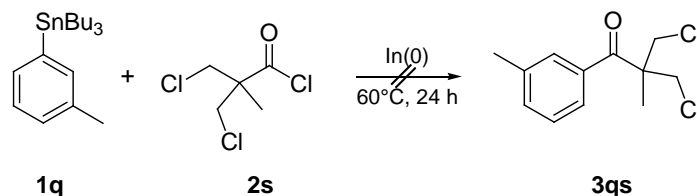
Decidimos evaluar el efecto que ejercía la naturaleza del sustituyente presente en el arilestannano en la formación de la dicetona. Para ello se llevaron a cabo dos nuevas reacciones entre **1r** y **1s** con **2n**. En ambos casos, luego de 21 h y 28 h (80°C), respectivamente, se obtuvo 1,2-di-*tert*-butiletanodiona como producto mayoritario. Las cetonas **3rn** (11%) y **3sn** (trazas) fueron identificadas por CG-EM.



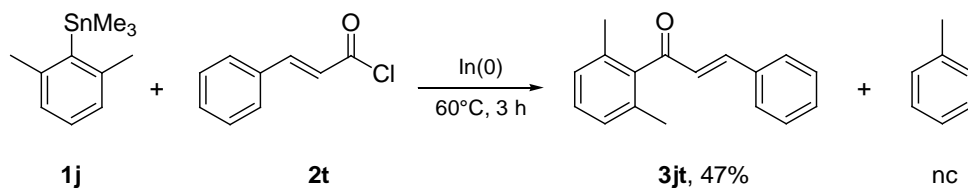
Cabe mencionar que sólo en las reacciones llevadas a cabo con **2n** se generó la correspondiente α -dicetona resultante, probablemente, del acoplamiento de dos radicales acilo. Un análisis de los resultados obtenidos muestra que el porcentaje de dicetona aumenta en detrimento de la cetona deseada. No encontramos explicación a la ausencia de la correspondiente α -dicetona en las reacciones negativas del cloruro de adamantóilo.

Por otro lado, llevamos a cabo una reacción con un cloruro de alcanoílo análogo a **2n**, conteniendo dos átomos de cloro en posición β - (**2s**). La reacción de **1q** con **2s**, aún luego de 24 h a 60°C, fue negativa recuperándose, casi en su totalidad, al sustrato

de partida (**Tabla 3.12**, entrada 14) poniendo en evidencia que la presencia de grupos electroattractores en el cloruro de ácido afectan de forma negativa a la reacción de alcanoilación.



A continuación, se estudió la reacción de **1j** frente al cloruro de cinamoilo (**2t**), en una relación 1/1,2. Luego de 3 h, a 60°C, se obtuvo como producto mayoritario 1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-2-propenoona (**3jt**) con un rendimiento de producto aislado moderado (47%) (**Tabla 3.12**, entrada 15) siendo éste un resultado promisorio para la aplicación de este protocolo en la síntesis de cetonas insaturadas..



Con la finalidad de definir si estas reacciones tienen lugar a través de un mecanismo iónico o radicalario, llevamos a cabo un par de reacciones en presencia de 0,5 equivalentes de galvinoxilo, conocido inhibidor de radicales. En ambos casos se produjo un acentuado efecto de retardo de las mismas comparadas con una reacción llevada a cabo en condiciones de ausencia de inhibidor.

Los resultados obtenidos son similares a los de las reacciones de aroilación catalizadas con In(0), lo que nos permitiría, en principio, proponer la existencia de un mecanismo equivalente donde el In(0) actuaría como un iniciador del proceso radicalario (**Esquema 3.1**).

3.2.3.1. Sonoquímica aplicada a reacciones de alcanoilación mediadas por In(0)

En las últimas décadas, el empleo de la irradiación por ultrasonido como fuente alternativa de energía en transformaciones orgánicas, ha aumentado considerablemente siendo considerada, en comparación con los métodos

tradicionales, como un protocolo limpio y muy útil.¹⁴⁸ Además, un gran número de trabajos científicos demuestran que muchos métodos de síntesis basados en el uso de metales o de compuestos organometálicos pueden ser promovidos por irradiación ultrasónica, transformándolas así en metodologías más amigables con el medio ambiente, permitiendo llevar a cabo las síntesis en condiciones de reacción más suaves.¹⁴⁹ Teniendo en cuenta que la sonoquímica ha sido probada con éxito en reacciones mediadas por $\text{In}(0)$,¹⁵⁰ y que en este tipo de reacciones estaría involucrado un mecanismo de TE el cual es beneficiado por la aplicación de ultrasonido,^{126a} consideramos interesante estudiar el efecto producido por la aplicación de irradiación ultrasónica sobre nuestro protocolo de alcanoilación.

Primeramente, se buscaron las condiciones óptimas para llevar a cabo las reacciones bajo irradiación, tomando como modelo la reacción de **1s** y **2p**, en presencia de $\text{In}(0)$, tal como se resume en la **Tabla 3.13**.

Tabla 3.13. Optimización de la reacción de **1s** y **2p**, catalizada por $\text{In}(0)$, bajo irradiación ultrasónica.

Entrada ^a	Potencia (%)	Ciclos (%)	T° (°C)	tiempo (min)	Rendimiento ^b
1 ^c	70	70	60	10	53
2 ^c	90	70	60	10	49
3 ^c	90	80	60	10	52
4 ^d	70	70	100	3	54

^a 1/2/ $\text{In}(0)$ = 1/1,2/1. ^b Determinado por CG, estándar interno. ^c Baño de agua/detergente. ^d Baño de aceite.

La reacción modelo se llevó a cabo en un tubo de Schlenk sumergido, junto con la punta sonicadora, en un baño de agua/detergente (para facilitar la propagación del ultrasonido)¹⁵¹ o aceite, según la temperatura de trabajo.

Los ensayos se iniciaron trabajando a una temperatura inicial de 60°C (baño agua/detergente) utilizando 70% y 90% de potencia (375 W) y diferentes ciclos de trabajo (70% u 80%) (**Tabla 3.13**, entradas 1-3). Los resultados no mostraron diferencias apreciables en el rendimiento (49% a 53%) ni en el tiempo de reacción (10

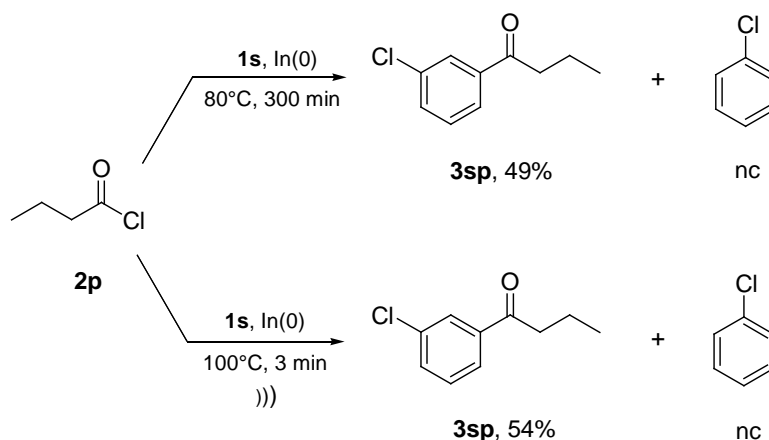
¹⁴⁸ Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180-196.

¹⁴⁹ Cintas, P.; Palmisano, G.; Cravotto, G. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 836-841.

¹⁵⁰ Lee, P.H.; Bang, K.; Lee, K.; Sung, S-y.; Chang, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3781.

¹⁵¹ a) Nascentes, C. C.; Korn, M.; Arruda, M. A. Z. *Microchem. J.* **2001**, *69*, 37-43. b) Mason, T. J. *Sonochemistry: The uses of ultrasound in chemistry*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1990**.

min) entre las diferentes condiciones utilizadas, por lo tanto, decidimos trabajar a 70% de potencia y 70% ciclos. Sabiendo que la cavitación depende de la temperatura,¹⁵² se llevó a cabo un cuarto experimento a 100°C (baño de aceite) empleando las mismas condiciones de potencia y ciclos. Nuevamente, la cetona correspondiente se obtuvo con un rendimiento similar a los otros ensayos (54%) aunque requirió de un tiempo de reacción realmente corto (3 min) (**Tabla 3.13**, entrada 4). Este resultado nos permite afirmar que, en comparación con el método convencional (**Tabla 3.11**, entrada 5), la mayor ventaja de aplicar irradiación ultrasónica es la marcada disminución en los tiempos de reacción, acortando los mismos de 300 min (5 h) a 3 min.



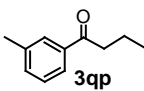
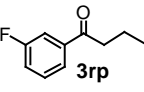
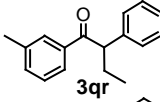
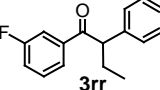
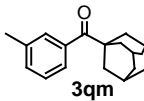
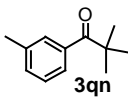


Las condiciones optimizadas se aplicaron a una serie de reacciones representativas con el objeto de comparar los resultados con los previamente obtenidos con el método convencional. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.14**.

Es importante mencionar que las reacciones se llevaron a cabo a la menor temperatura que permitiera una agitación constante y homogénea durante el tiempo de reacción.

¹⁵² De Souza-Barboza, J. C.; Pétrier, C.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1212-1218.

Tabla 3.14. Reacciones de alcanoilación mediadas por In(0) bajo irradiación ultrasónica.

Entrada ^a	ArSnBu ₃	+		In(0),))) T° (°C) tiempo (min)			Rendimiento (%) ^b
1	1q		2p	60	10		47
2	1r			60	10		55
3	1q		2r	80	30		79
4	1r			80	45		62
5 ^c	1r			80	45	3rr	47
6 ^d	1q		2m	80	20		70
7	1q			80	53	3qm	70
8 ^d	1q		2n	80	40		55
9	1q			80	70	3qn	52

^a 1/2/In(0) = 1/1,2/1; 60°C, baño de agua/detergente; 80°C, baño de aceite. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol. ^c In(0) = 0,2 eq. ^d RCOCl = 2 eq.

Los resultados obtenidos muestran que la irradiación por ultrasonido reduce dramáticamente los tiempos de reacción sin afectar de forma significativa a los rendimientos, en comparación con los resultados obtenidos bajo condiciones tradicionales. Cabe mencionar que el aumento de las velocidades de reacción logrado por la irradiación ultrasónica se traduce en un importante ahorro energético, convirtiendo a nuestro protocolo de alcanoilación en una práctica más sustentable.

La aplicación de ultrasonido fue eficiente aún trabajando con cantidades subestequiométricas de In(0) (0,2 equivalentes) aunque se observó una disminución parcial en el rendimiento de reacción (**Tabla 3.14**, comparar entradas 4 y 5). Cabe hacer notar, que esta disminución en el rendimiento también se observó cuando se utilizaron cantidades subestequiométricas de In(0) bajo condiciones de reacción convencionales (**Tabla 3.12**, comparar entradas 2 y 3).

El uso de sonoquímica presenta, además, otra ventaja. Bajo estas condiciones es posible sintetizar alquil aril cetonas terciarias (**3qm** y **3qn**) en tiempos de reacción razonablemente cortos sin necesidad de emplear un exceso de cloruro de alcanoilo,

superando así al método convencional ya que implica una minimización de los residuos generados en la reacción (**Tabla 3.14**, comparar entradas 6 con 7 y 8 con 9).

3.2.3.2. Reacciones de alcanoilación vía Ar_2SnBu_2

Una desventaja de las rutas de síntesis propuestas es la generación de una cantidad equimolecular de cloruro de trialquilestaño. Debido a los problemas ambientales causados por la toxicidad de estos residuos, consideramos de suma importancia su recuperación. Así, desarrollamos protocolos que nos permiten recuperarlos en un porcentaje elevado (~80%) (Capítulo 4, puntos **4.7** y **4.8**, pág. 191).

Con el objetivo de disminuir la cantidad de residuo estannilado generado, consideramos interesante estudiar la posibilidad de transferir más de un grupo arilo desde al estaño.¹⁵³

Para este propósito, aplicamos el protocolo de ultrasonido a la reacción del cloruro de 2-fenilbutanoílo (**2r**) con fenilestannanos del tipo $Ph_{4-n}SnBu_n$ ($n = 1, 2, 3$ y 4) (**Figura 3.9**). Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.15**. Cabe mencionar que los rendimientos indicados están referidos a la ecuación estequiométrica.

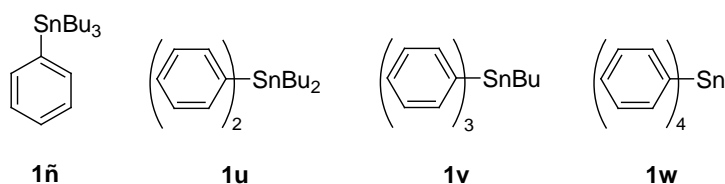


Figura 3.9. Fenilestannanos utilizados para evaluar la eficiencia de la reacción de alcanoilación.

Tabla 3.15. Reacciones de alcanoilación empleando fenilestannanos.

Entrada	$Ph_{4-n}SnBu_n$	$(4-n)$	$In(0), 80^\circ C$)) tiempo (min)	$(4-n)$	Rendimiento (%) ^a
1	1n , $n = 3$	2r	50		84
2	1u , $n = 2$		30		52
3	1v , $n = 1$		15		25
4	1w , $n = 0$		7		5

^a Rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol.

¹⁵³ a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**. b) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

Un análisis de los resultados indicaría, en un principio, que el mejor rendimiento se logra al trabajar con el sustrato **1ñ** ($n = 3$, 84%), donde sólo un grupo arilo es transferido. Sin embargo, los resultados también muestran que el empleo de **1u** aumenta notablemente la eficiencia del proceso en términos de moles de producto obtenido por mol de residuo de estaño generado. Así, a partir de **1ñ** la relación de residuo de estaño/cetona generada es de 1/0,84 mientras que a partir de **1u** ($n = 3$) esta relación es de 1/1,04. Por su parte los tri- y tetrafenilestannanos (**1v**, $n = 1$ y **1w**, $n = 0$) no fueron tan eficientes obteniéndose muy bajos rendimientos (25% y 5%) generando una relación de residuo de estaño/cetona de 1/0,75 y de 1/0,2, respectivamente. Quedaría así demostrado que, en los sucesivos pasos de transferencia, se reduce la eficiencia del proceso resultando el diarildibutilestannano el sustrato más adecuado.

En función de estos resultados, sintetizamos una serie de diarildibutilestannanos (**Figura 3.10**) para evaluar su reactividad frente a diversos cloruros de alcanoilo (**Tabla 3.16**).

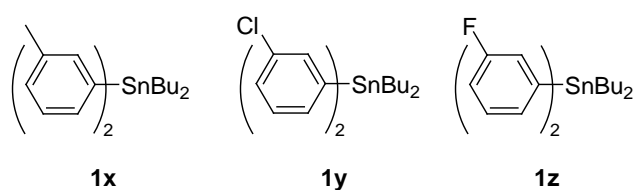
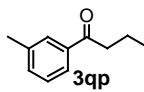
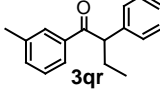
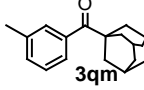
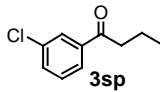
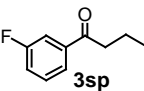
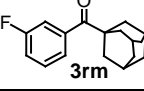


Figura 3.10. Diarildibutilestannanos empleados en reacciones de alcanoilación.

Tabla 3.16. Reacción de alcanoilación vía Ar_2SnBu_2 catalizadas por $In(0)$ bajo irradiación ultrasónica.

Entrada ^a	Ar_2SnBu_2	$+ 2 R-C(=O)Cl$	$In(0, \text{))$ T° (°C) tiempo (min)		$2 Ar-C(=O)R$	Rendimiento (%) ^b
1	1x	2p	60	6		36
2		2r	80	15		61
3		2m	80	25		60
4	1y	2p	60	6		33
5	1z	2p	60	6		41
6		2m	80	10		42

^a $1/2/In(0) = 1/2/2$; 60°C, baño de agua/detergente; 80°C, baño de aceite. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol.

Como puede observarse los diarildibutilestannanos son sustratos apropiados para la obtención de las correspondientes cetonas con rendimientos aceptables.

Las ventajas del uso de estos sustratos de partida son varias: i. mayor eficiencia; ii. tiempos más cortos de reacción, en comparación con los tiempos requeridos para las reacciones con tributilarilestannanos; iii. utilización de cantidades subestequiométricas de compuesto organoestannilado; iv. el subproducto generado es Bu_2SnCl_2 , el cual es menos tóxico que Bu_3SnCl y, además, puede transformarse, fácilmente, en óxidos insolubles de menor toxicidad aún.¹⁵⁴ A continuación se presenta una Tabla comparativa de resultados obtenidos a partir de ariltributilestannanos y diarildibutilestannanos (**Tabla 3.17**).

Tabla 3.17. Comparación de eficiencias en alcanoilaciones empleando ArSnBu_3 vs. Ar_2SnBu_2 .

RCOCl	ArSnBu_3	ArCOR (%)	$\text{R}_3\text{SnCl}/\text{ArCOR}$	Ar_2SnBu_2	ArCOR (%)	$\text{R}_2\text{SnCl}_2/\text{ArCOR}$
2p	1q (<i>m</i> -Me)	47	1/0,47	1x	36	1/0,72
2p	1r (<i>m</i> -F)	55	1/0,55	1z	41	1/0,82
2p	1s (<i>m</i> -Cl)	53	1/0,53	1y	33	1/0,66
2r	1q	79	1/0,79	1x	61	1/1,22
2m	1q	70	1/0,7	1x	60	1/1,2

Es muy importante mencionar que el $\text{In}(0)$ es estable bajo las dos condiciones de reacción empleadas (con o sin irradiación por ultrasonido), recuperándose cerca de un 90% del mismo. Más aún, puede ser reutilizado sin cambios significativos en el rendimiento de las reacciones. Cabe señalar que mediante análisis por DSC se comprobó que el $\text{In}(0)$ recuperado de las reacciones llevadas a cabo bajo irradiación era de mejor calidad que el comercial, probablemente, debido a que la irradiación produce una limpieza de la superficie del metal. La posibilidad de recuperar una cantidad significativa de $\text{In}(0)$ es importante desde un punto de vista de sustentabilidad ya que el mismo ha sido definido como un metal raro.

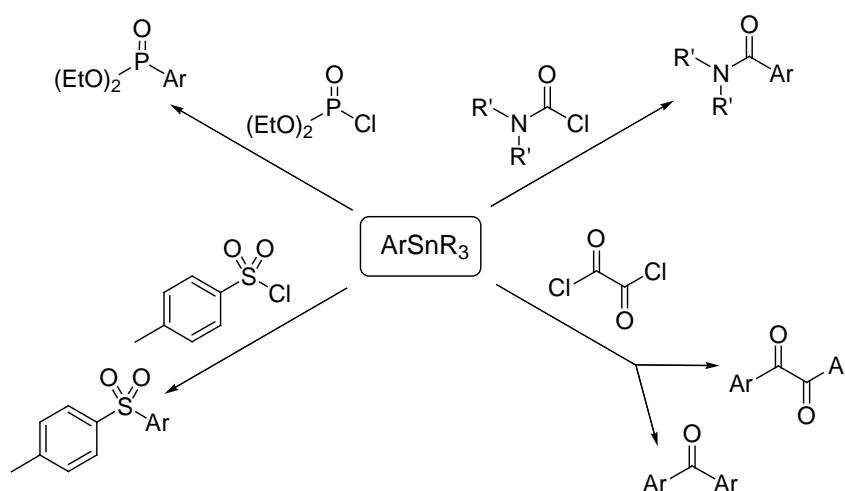
Los resultados obtenidos, nos permiten afirmar que el $\text{In}(0)$ es un promotor eficiente de las reacciones de alcanoilación de diarilestannanos y, además, en combinación con irradiación ultrasónica, esta metodología provee una ruta apropiada para la síntesis de una amplia variedad de alquil aril cetonas con las siguientes ventajas: i. no utiliza solvente; ii. catalizador inocuo y reusable; iii. ahorro de energía

¹⁵⁴ Neuman, W. P. *The Organic Chemistry of Tin*. Seyferth, D. Ed.; J. Wiley & Sons, Ltd., England, 1970, 160-163.

por el uso de sonicación; iv. eficiencia; v. facilidad en el aislamiento de los productos; vi. generación de subproductos menos tóxicos y recuperables. Estas características hacen que este sea un proceso muy atractivo y químicamente sustentable.

3.3. Estudio de la reactividad de arilestannanos frente a diversos electrofilos

Tomando como base la experiencia adquirida por el grupo y los resultados obtenidos a partir de nuestros trabajos sobre reacciones de acilación, consideramos de interés extender el estudio de la reactividad de arilestannanos frente a diversos electrofilos con el objetivo final de definir el alcance de estas reacciones de *ipso*-sustitución como método de funcionalización regioselectiva de anillos aromáticos. Además de su disponibilidad comercial, los nuevos electrofilos fueron seleccionados teniendo en cuenta que la presencia de electrones π en los mismos favorecería la formación de un complejo intermediario pentacoordinado con el estaño lo que aumentaría la densidad electrónica del núcleo aromático promoviendo la sustitución.²² Con esta consideración, y en función de la relevancia de los potenciales productos, se planteó el estudio de las siguientes aplicaciones:



Esquema 3.2. Reacciones de arilestannanos frente a diversos electrofilos.

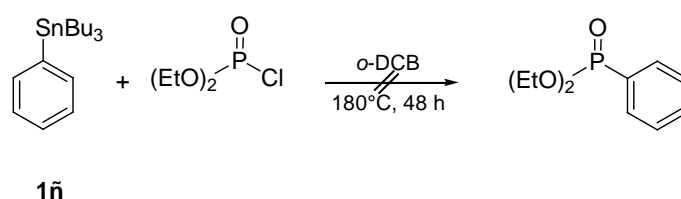
3.3.1. Reacciones con dietilclorofosfato

Los dietilarilfosfonatos son importantes intermediarios en síntesis orgánica;¹⁵⁵ además, poseen importantes aplicaciones en la química de polímeros.¹⁵⁶ En los

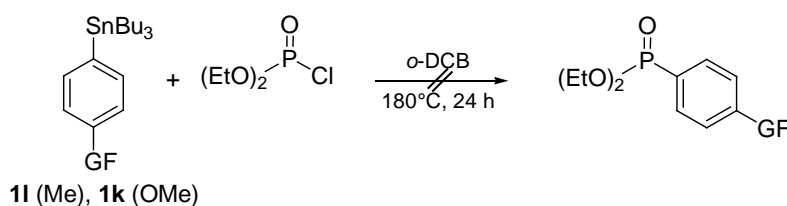
¹⁵⁵ a) Zhou, T.; Chen, Z. C. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3289-3294. b) Maffei, M. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 355-375. c) Beletskaya, I. P.; Karlstedt, N. B.; Nifant'ev, E. E.; Khodarev, D. V.; Kukhareva, T. S.; Nikolaev, A. V.; Ross, A. J. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1780-1785.

últimos años, debido a su notable actividad biológica, ha crecido su interés como estructuras líder en química medicinal¹⁵⁷ y en la química de ácidos nucleicos.¹⁵⁸ Uno de los métodos de síntesis más recientes es la fosfonación de arenos con dietilfosfito catalizada por el sistema redox Mn(II)/Co(II)/O₂.¹⁵⁹ Tradicionalmente, estos compuestos se han obtenido a partir de iodoarenos y trietilfosfito a través de modificaciones de la reacción de Michaelis-Arbuzov.¹⁶⁰

Los estudios se iniciaron llevando a cabo la reacción de tributilfenilestannano (**1ñ**) con dietilclorofosfato (1/1,2) en *o*-DCB, a 180°C. Lamentablemente, aún luego de 74 h, la reacción fue negativa recuperándose una gran parte del sustrato de partida acompañado de producto de protodesestannilación (CG-EM).



Ante este resultado se decidió llevar a cabo una nueva reacción, en las mismas condiciones, empleando un sustrato más reactivo. Para ello se enfrentó el dietilclorofosfato con tributil(4-metilfenil)estannano (**1l**). Luego de 24 h la reacción, nuevamente, fue negativa (CG-EM). Decidimos llevar a cabo una tercera reacción empleando un sustrato aún más reactivo, el tributil(4-metoxifenil)estannano (**1k**). Lamentablemente, no hubo reacción recuperándose el sustrato de partida.



¹⁵⁶ a) Oouchi, H.; Maeda, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7441-7442. b) Oouchi, H.; Miyagawa, T.; Furuko, A.; Maeda, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2960-2965. c) Allcock, H. R.; Hofmann, M. A.; Ambler, C. M.; Morford, R. V. *Macromolecules* **2002**, *35*, 3484-2489.

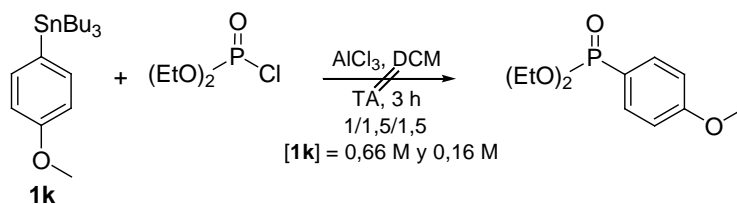
¹⁵⁷ a) Quntar, A.; Baum, O.; Reich, R.; Srebniak, M. *Arch. Pharm.* **2004**, *337*, 76-80. b) Jiang, W.; Allan, G.; Fiordeliso, J. J.; Linton, O.; Tannenbaum, P.; Xu, J.; Zhu, P.; Gunnet, J.; Demarest, K.; Lundeen, S.; Sui, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6726-6732. c) Dolman, N. P.; More, J. C. A.; Alt, A.; Knauss, J. L.; Troop, H. M.; Bleakman, D.; Collingridge, G. L.; Jane, D. E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2579-2592.

¹⁵⁸ a) Abbas, S.; Bertram, R. D.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3365-3367. b) Zmudzka, K.; Johansson, T.; Wojcik, M.; Janicka, M.; Nowak, M.; Stawinski, J.; Nawrot, B. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1698-1705.

¹⁵⁹ Kagayama, T.; Nakano, A.; Sakaguchi, S.; Yasutaka, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 407-409.

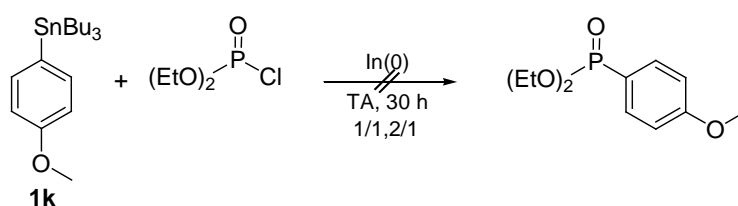
¹⁶⁰ Jiao, X.-Y.; Bentrude, W. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3303-3306.

Luego de estos intentos fallidos consideramos conveniente emplear un catalizador. Así, se llevaron a cabo dos reacciones entre **1k** y dietilclorofosfato utilizando AlCl_3 como catalizador en DCM, a temperatura ambiente. Se utilizó una relación sustrato/reactivo/ AlCl_3 de 1/1,5/1,5 y, en base a nuestra experiencia, se trabajó a diferentes concentraciones, 0,66 M y 0,16 M. Luego de 3 h ambas reacciones fueron negativas obteniéndose, como producto mayoritario, el producto de protodesestannilación (anisol).



La baja reactividad de los arilestannanos hacia el dietilclorofosfato, en presencia o ausencia de catalizador, podría ser debida a la menor electrofilicidad de este reactivo comparado con la electrofilicidad de un cloruro de ácido.

Finalmente, decidimos estudiar si el $\text{In}(0)$ podría actuar como un catalizador efectivo en estas reacciones. Así, llevamos a cabo la reacción de **1k** con dietilclorofosfato en presencia de $\text{In}(0)$ (relación 1/1,2/1), sin solvente, a TA. Lamentablemente, luego de 30 h bajo agitación se recuperó un alto porcentaje de sustrato de partida acompañado de un pequeño porcentaje de producto de protodesestannilación.



En base a los resultados obtenidos, podemos decir que no fue posible la síntesis de dietilarilfosfonatos *vía* arilestannanos por los métodos optimizados durante el trabajo de Tesis recuperándose, luego de varias horas de reacción, altos porcentajes del sustrato de partida o bien, obteniéndose producto de protodesestannilación.

3.3.2. Reacciones con cloruros de carbamoilo

Las benzamidas, sobre las que se encuentran antecedentes de síntesis a partir de reactivos organometálicos y cloruros de carbamoilo, se obtienen habitualmente por adición de aminas a cloruros de benzoilo.¹⁶¹

La tarea de investigación se llevó a cabo empleando tres cloruros de carbamoilo diferentes (**Figura 3.11**) los cuales se enfrentaron a **1k** en *o*-DCB, a 180°C (1,2/1). Luego de 30 h de calentamiento, se analizaron los brutos de reacción (CG-EM) y, lamentablemente, no se detectaron ni aún trazas de las benzamidas correspondientes, recuperándose, de forma parcial, al sustrato de partida junto con un pequeño porcentaje de producto de protodesestannilación.

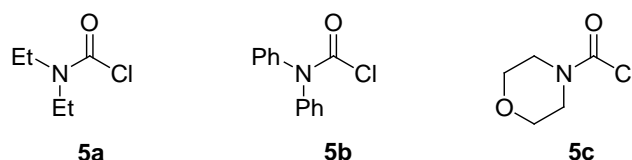
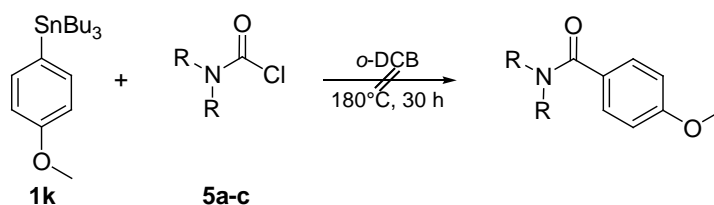
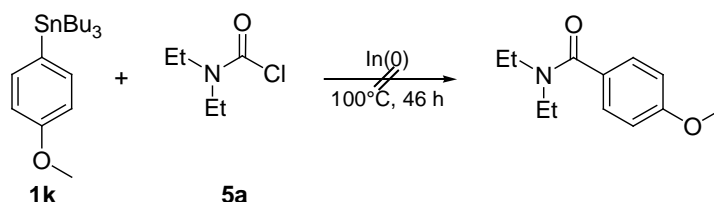


Figura 3.11. Cloruros de carbamoilo.



En base a estos resultados, consideramos conveniente emplear un catalizador. Para ello, llevamos a cabo la reacción de **1k** con **5a** en presencia de In(0) sin solvente, a 100°C. Luego de 46 h, la reacción fue negativa, obteniéndose pequeñas cantidades del sustrato de partida acompañado por producto de protodesestannilación.



Muy a nuestro pesar, no fue posible, empleando dos de los protocolos optimizados durante el trabajo de Tesis, llevar a cabo la síntesis de benzamidas mediante la reacción de cloruros de carbamoilo y arilestannanos. Nuevamente

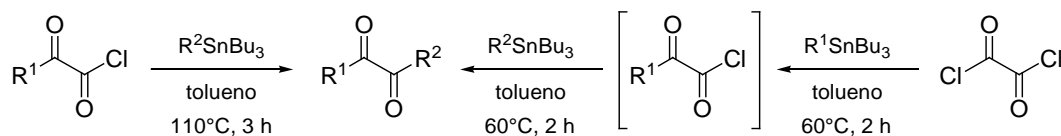
¹⁶¹ Lysén, M.; Kelleher, S.; Begtrup, M.; Kristensen, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5342-5343.

consideramos que estos resultados son consecuencia de la reducida electrofilicidad de los cloruros de carbamoilo.

3.3.3. Reacciones con cloruro de oxalilo

Es sabido que el cloruro de oxalilo puede actuar, dependiendo de las condiciones de reacción, como sintón carbonílico C1,^{94d,162} permitiendo la síntesis de monocetonas o como sintón C2,¹⁶³ en la síntesis de α -dicetonas. Este contexto nos resultaba propicio para analizar, bajo los protocolos desarrollados durante la Tesis, si el cloruro de oxalilo frente a arilestannanos se comportaría como sintón C1 o C2.

No habíamos comenzado con el desarrollo de esta propuesta, cuando Tanaka y col., durante sus estudios sobre reacciones catalizadas por metales de transición, obtuvieron accidentalmente -al no agregar el catalizador- un alto rendimiento en la formación de α -dicetonas a partir de organoestannanos y α -oxo cloruros de ácido. En el trabajo publicado informan los resultados obtenidos con este sistema y proponen una alternativa empleando cloruro de oxalilo como sintón C2.



Ecuación 3.9. Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3958-3961.

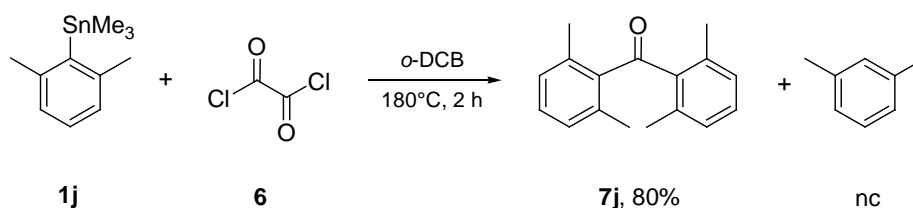
Aunque desalentados en principio, en esta nota sólo se presentaba el resultado de una reacción entre tributilfenilestannano y cloruro de oxalilo. Teniendo en cuenta que, a partir de esta única experiencia, no era posible inferir el alcance ni la regioselectividad del método, consideramos igualmente interesante avanzar con los objetivos planteados.

Así, llevamos a cabo la reacción con trimetil(2,6-dimetilfenil)estannano (**1j**) frente a cloruro de oxalilo (**6**) en *o*-DCB, en una relación sustrato/reactivo, 2/1. Luego de 2 h, a 180°C, sorprendentemente, el análisis por CG-EM del crudo de la reacción reveló la formación de un único producto, que fue identificado como bis(2,6-dimetilfenil)metanona (**7j**), mediante análisis elemental y ¹H RMN del producto puro

¹⁶² Chen, C.; Xi, C.; Jiang, Y.; Hong, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8024-8025

¹⁶³ a) Babudri, F.; Flandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7305-7308. b) Heurtaux, B.; Lion, C.; Gall, T. L.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1474-1477. c) Grieneisen, J.-L.; Birbaum, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7359-7360. d) Mohr, B.; Enkelmann, V.; Wegner, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 635-638.

aislado (80%) (**Tabla 3.18**, entrada 1). Claramente, en estas condiciones de reacción **6** actuó como un sintón C1.



Evidentemente, este resultado no se correspondía con los indicados por *Tanaka*. Nos preguntamos entonces si este comportamiento podía estar relacionado con las características del arilestannano utilizado, y decidimos, entonces, repetir la experiencia de *Tanaka*. Sorprendentemente, la reacción de **6** frente a tributilfenilestannano (**1ñ**) en tolueno, a 110°C, rindió, luego de 5 h, trazas de benzofenona junto con sustrato de partida.

Ante estas evidencias, decidimos evaluar el alcance de la metodología dirigida ahora a la síntesis de diarilcetonas simétricas, a partir de arilestannanos con diferentes características estructurales (**Figura 3.12**). Los resultados se resumen en la **Tabla 3.18**.

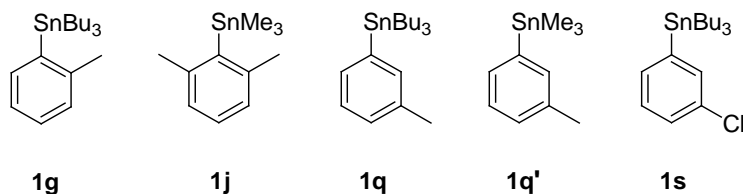


Figura 3.12. Arilestannanos utilizados en las reacciones con $(\text{COCl})_2$.

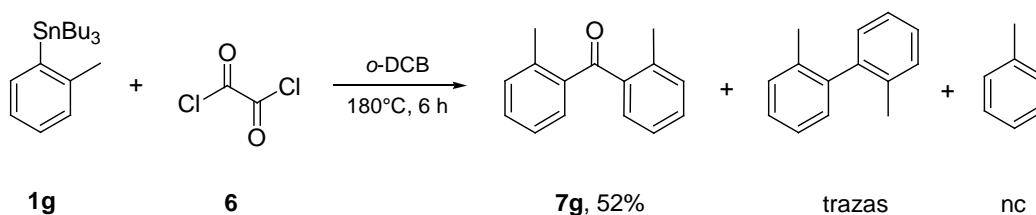
Tabla 3.18. Reacciones de acilación utilizando $(\text{COCl})_2$.

Entrada ^a	ArSnR_3	+ $(\text{COCl})_2$	$\xrightarrow[\text{tiempo (h)}]{o\text{-DCB, } 180^\circ\text{C}}$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$	Rendimiento (%) ^b
1	1j	6	2		80 ^c
2	1g	6	6		52
3	1q	6	7		20 ^d
4	1s	6	12		35 ^e
5	1q'	6	5		45

^a $1/6 = 2/1$. ^b Determinado por CG, estándar interno. ^c Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol. ^d Junto con 20% de 3,3'-dimetilbifenilo. ^e Junto con 45% de 3,3'-diclorobifenilo.

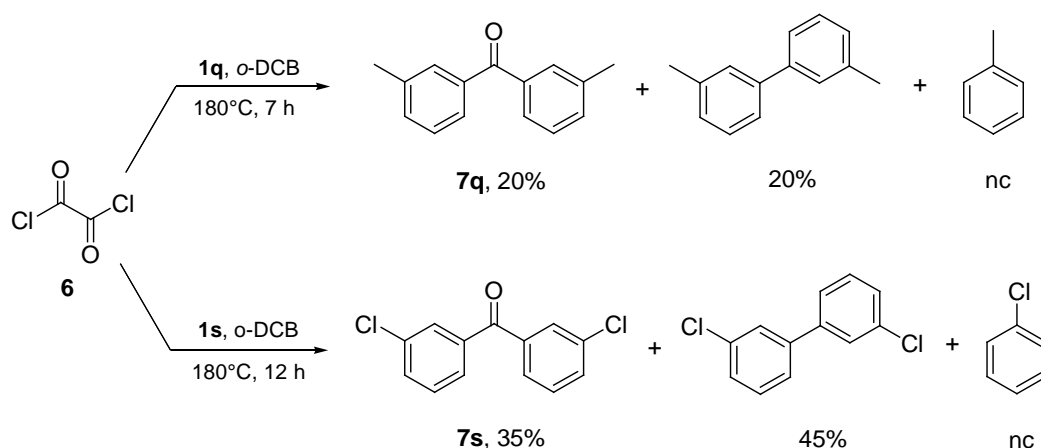
El análisis de los resultados obtenidos demuestra que, en todos los casos, **6** actúa como sintón C1 bajo las condiciones de reacción utilizadas. Además, se observó una marcada influencia de las características estructurales del arilestannano sobre la reactividad de **6**.

Así, la reacción de **1g** con **6** (1/2) en *o*-DCB, luego de 6 h, rindió como producto mayoritario la benzofenona **7g** (52%) evidenciándose la presencia de trazas de 2,2'-dimetilbifenilo y un pequeño porcentaje de producto de protodesestannilación (**Tabla 3.18**, entrada 2).

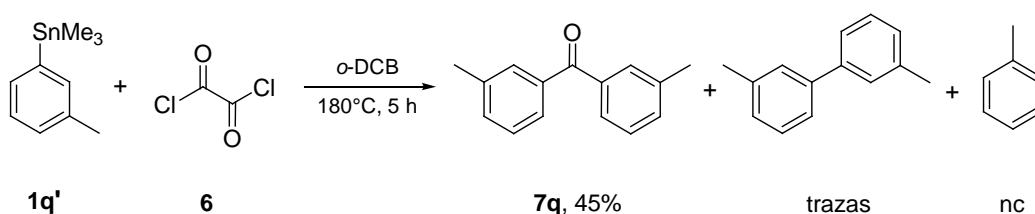


Un resultado no esperado fue el obtenido en la reacción de **1q** con **6**. Luego de 7 h, rindió la benzofenona **7q** en muy bajo rendimiento (20%), observándose un aumento considerable del bifenilo correspondiente (relación **7q**/bifenilo, 1/1) (**Tabla 3.18**, entrada 3). Hasta el presente, no hemos encontrado una explicación para este resultado anómalo. Un resultado similar se obtuvo en la reacción de **1s** con **6** en la cual, luego de 12 h, se obtuvo **7s** (35%) acompañada de 3,3'-diclorobifenilo en una

relación, 1/1,3 (**Tabla 3.18**, entrada 4). Estos resultados preliminares indicarían que, probablemente, la formación de los biarilos estaría relacionada con la menor reactividad de los arilestanannos, traduciéndose esto en una disminución en el rendimiento de la benzofenona. Aparentemente, se producirían reacciones en competencia luego de largos tiempos de reacción.

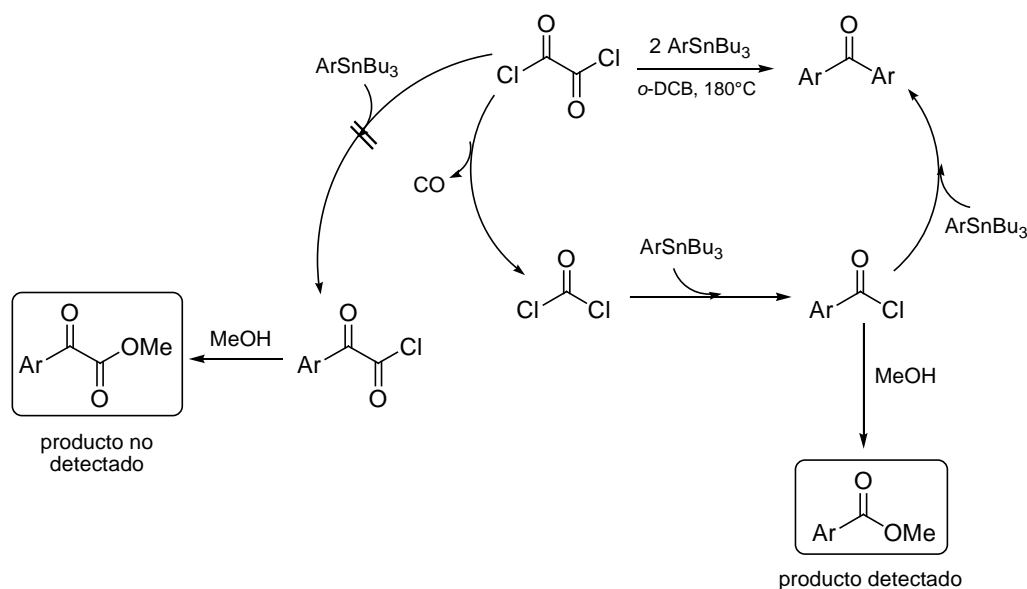


Teniendo en cuenta el resultado obtenido con **1q**, decidimos evaluar el efecto de un cambio en la naturaleza del grupo saliente. Así, se llevó a cabo una reacción con un arilestanano análogo de **1q** que posee ligandos metilo unidos al estaño. Con satisfacción observamos que la reacción de trimetil(3-metilfenil)estannano (**1q'**) frente a **6** rindió, luego de 5 h, 2,2'-dimetilbenzofenona (**7q**) en un 45% de rendimiento detectándose sólo trazas del biarilo correspondiente. Este resultado abre una ventana para estudios posteriores ya que demuestra que, en estas reacciones, la naturaleza del grupo saliente ejerce una influencia sobre la reactividad, resultando los derivados trimetilestannilados moderadamente más reactivos que los correspondientes derivados tributilestannilados (**Tabla 3.18**, comparar entradas 3 y 5)



Con el objetivo de interpretar el comportamiento de **6** como sintón C1, llevamos a cabo una experiencia con la finalidad de atrapar los posibles intermediarios generados. Así, la reacción de **1g** con **6** se cortó, a las 2 h, con el agregado de MeOH; dejando la mezcla en agitación constante, a temperatura ambiente, toda la noche. El

análisis del bruto de reacción por CG mostró la benzofenona correspondiente junto con 3-metilbenzoato de metilo. La presencia del éster pone en evidencia la existencia, como intermediario, del cloruro de ácido correspondiente. Cabe mencionar que no se detectaron ni aún trazas del correspondiente α -ceto éster. Estos resultados nos permiten sugerir el siguiente mecanismo de reacción.



Esquema 3.3. Mecanismo propuesto para la participación de $(\text{COCl})_2$ como sintón C1.

El comportamiento como sintón C1 del cloruro de oxalilo, si bien fue inesperado, ha sido recientemente documentado en reacciones de homoacoplamiento carbonilativo de triarilbismutanos y triarilindanos catalizadas por paladio.^{94d}

Nuestros resultados preliminares son promisorios para la aplicación de estas reacciones como una alternativa interesante y sencilla en la síntesis regioselectiva de diaril cetonas simétricas. Además de ser libre de catalizadores y no requerir de un cloruro de ácido específico, esta ruta evita el empleo de CO gaseoso de las técnicas carbonilativas.

3.3.4. Reacciones con cloruro de *p*-toluensulfonilo

A lo largo de los años, las diarilsulfonas han cobrado importancia debido a sus múltiples aplicaciones (ver 1.3, pág. 36). Los métodos usuales de síntesis son la oxidación de los correspondientes sulfuros¹⁶⁴ y la sulfonilación de arenos.¹¹³⁻¹²⁰ En el

¹⁶⁴ a) Schank, K. *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*; Patai, S., Rappoport, Z., Stirling, C. J. M., Eds.; Wiley: New York, 1988; Cap. 7. b) Rahimizadeh, M.; Rajabzadeh, G.; Khatami, S. M.; Eshghi, H.; Shiri, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *323*, 59-64. c) Rostami, A.; Akradi, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3501-3503 y referencias ahí mencionadas.

primer caso, la metodología presenta como limitaciones la disponibilidad de sulfuros y la necesidad de encontrar condiciones de oxidación apropiadas que eviten la formación de sulfóxidos. El segundo método presenta las limitaciones inherentes a los de una reacción de sulfonilación *vía* SEA. Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado entre sales de ácido sulfónico y derivados arílicos (haluros y triflatos), mediadas por metales, son una alternativa válida para la síntesis de arilsulfonas.^{123,124}

Teniendo en cuenta lo expuesto decidimos estudiar la factibilidad de sintetizar diarilsulfonas *vía ipso*-sulfonilación de arilestannanos por reacción con cloruros de sulfonilo bajo el protocolo libre de catalizador optimizado durante el trabajo de Tesis.

Para ello, se estudió la reactividad del cloruro de *p*-toluensulfonilo (**8**), accesible comercialmente, frente a una serie de arilestannanos con diferentes características (**Figura 3.13**).

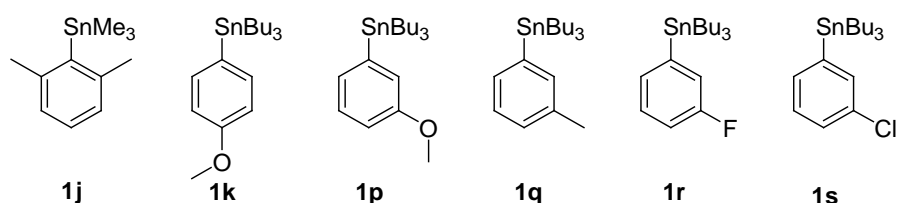
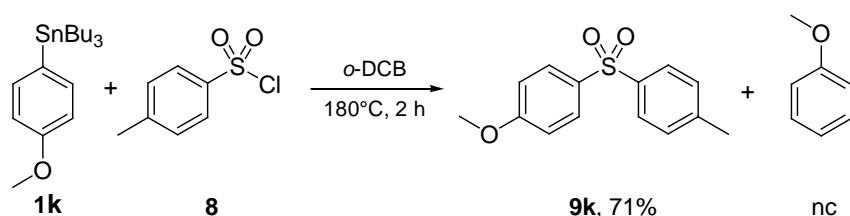


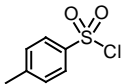
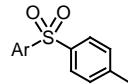
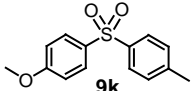
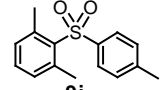
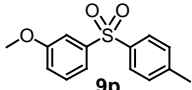
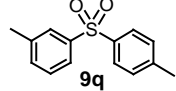
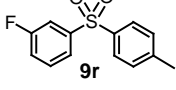
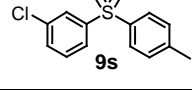
Figura 3.13. Arilestannanos empleados en reacciones de sulfonilación.

Los estudios se iniciaron utilizando el sustrato más reactivo. Así, llevamos a cabo la reacción de **1k** con **8**, en una relación sustrato/reactivo de 1/1,2, en *o*-DCB, a 180°C. Afortunadamente, luego de 2 h, la reacción rindió, como producto mayoritario, la diaril sulfona deseada (71%) acompañada de un pequeño porcentaje de producto de protodesestannilación (CG-EM) (**Tabla 3.19**, entrada 1).



Los resultados obtenidos en las reacciones de sulfonilación *vía* arilestannanos se resumen en la **Tabla 3.19**.

Tabla 3.19. Reacciones de sulfonilación.

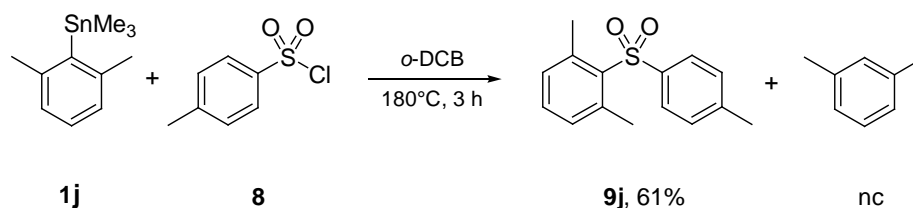
Entrada ^a	ArSnR ₃	+		$\xrightarrow[\text{tiempo (h)}]{o\text{-DCB, } 180^{\circ}\text{C}}$		Rendimiento (%) ^b
1	1k		8	2		65
2	1j			3		61
3	1p			5		60
4	1q			4		56
5	1r			6		44
6	1s			5		50

^a 1/8 = 1/1,2. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol.

Como puede observarse el protocolo libre de catalizador permite la síntesis de diarilsulfonas con buenos rendimientos (44-66%) en tiempos relativamente cortos (2-6 h) a pesar de la reactividad moderada del cloruro de sulfonilo empleado, teniendo en cuenta que la presencia de un grupo Me en posición *para*- del anillo aromático disminuye la electrofilicidad del reactivo. Es importante hacer notar que todas las reacciones ocurrieron con total regioselectividad, independientemente de la influencia directora de los sustituyentes, a través de una *ipso*-sulfodeseestannilación. Así, fue posible superar el fuerte poder *para*-director del grupo OMe (Tabla 3.19, entrada 3).

Este protocolo demostró ser eficiente también con sustratos desactivados (**1r**, *m*-F y **1s**, *m*-Cl), permitiendo la síntesis de diarilsulfonas conteniendo sustituyentes tales como flúor y cloro (Tabla 3.19, entradas 5 y 6).

Además, fue posible la síntesis selectiva de diarilsulfonas a partir de arilestannanos voluminosos. Así, la reacción de **1j** con **8**, luego de 3 h, rindió como producto mayoritario (4-metilfenil)(2,6-dimetilfenil)sulfona (**9j**, 61%) acompañada de un pequeño porcentaje de producto de protodesestannilación (Tabla 3.19, entrada 2).



3.3.4.1. Reacciones de sulfonilación vía Ar_2SnBu_2

En función de los buenos resultados obtenidos en el estudio de las reacciones de alcanoilación vía diarildibutilestannanos (ver 3.2.3.2, pág. 112), decidimos evaluar la posibilidad de llevar a cabo reacciones de sulfonilación empleando estos sustratos, en ausencia de catalizadores.

Así, estudiamos la reactividad de los sustratos **1x** (*m*-Me), **1y** (*m*-Cl) y **1z** (*m*-F), frente a cloruro de *p*-toluensulfonilo. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.20**. Los rendimientos son referidos a la ecuación estequiométrica.

Tabla 3.20. Reacciones de sulfonilación empleando Ar_2SnBu_2 . Comparación con ArSnBu_3 .

Entrada ^a	Ar_2SnBu_2	$\text{Ar}'_2\text{SO}_2\text{Cl}$	$\xrightarrow[\text{tiempo (h)}]{\text{o-DCB}, 180^\circ\text{C}}$	$\text{Ar}'\text{SO}_2\text{Ar}''$ Rendimiento (%) ^b	ArSnBu_3 1 , %
1			4	 9q , 68	1q , 56
2			6	 9s , 36	1s , 50
3			8	 9r , 30	1r , 44

^a $1/8 = 1/2$. ^b Determinado como rendimiento de producto aislado desde reacciones de 1 mmol.

Un análisis de los resultados demuestra que, bajo las condiciones de reacción empleadas, es posible la síntesis de diarilsulfonas, con rendimientos aceptables, empleando diarilestannanos como sustratos de partida. Al igual que en las reacciones de alcanoilación, se logra mejorar la eficiencia de estas reacciones, tal como lo muestra un análisis comparativo de resultados. Así, al emplear el sustrato **1x** (*m*-Me) la relación de residuo de estaño/sulfona generada es de 1/1,36 (**Tabla 3.20**, entrada 1), mientras que a partir del sustrato análogo **1q** es de 1/0,56. Cabe mencionar que en las experiencias 2 y 3 la mejora en eficiencia no fue tan marcada obteniéndose una

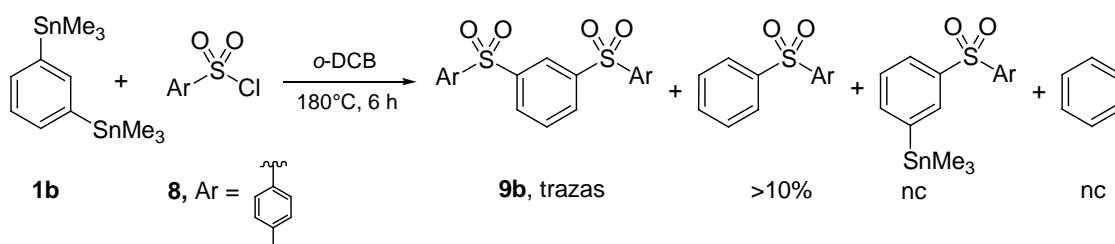
relación 1/0,72 (**1y**, *m*-Cl) en lugar de 1/0,5 (**1s**, *m*-Cl) o una relación 1/0,6 (**1z**, *m*-F) en lugar de 1/0,44 (**1r**, *m*-F) (Tabla 3.20, entradas 2 y 3).

Como lo expresamos anteriormente, la ventaja adicional de utilizar diarilestannanos como sustratos de partida radica en la generación de Bu₂SnCl₂ como subproducto estannilado.

3.3.4.2. Reacciones de disulfonilación

Alentados por los resultados obtenidos en la *ipso*-sulfonilación de arilestannanos, consideramos conveniente evaluar la posibilidad de introducir dos grupos sulfonilo en el anillo aromático, en una reacción *one-pot*. Para ello, llevamos a cabo la reacción de 1,3-bis(trimetilestannil)benceno (**1b**) frente a **8**, en una relación 1/2,4. Lamentablemente, luego de 6 h, el análisis del bruto de reacción (CG-EM) mostró la presencia de una mezcla de productos formada por (3-trimetilestannilfenil)(4-metilfenil)sulfona, producto de la *ipso*-sulfonilación parcial; fenil(4-metilfenil)sulfona, producto de la monosulfonilación y protodesestannilación del segundo grupo estannilo; benceno, proveniente de la bis-protodesestannilación como producto mayoritario y trazas de 1,3-bis(3-metilfenilsulfonil)benceno (**9b**), producto de disulfonilación deseado.

Probablemente, debido a la baja reactividad del cloruro de *p*-toluensulfonilo en combinación con la fuerte desactivación del anillo no fue posible la introducción de un segundo grupo sulfonilo en el anillo aromático dando lugar a la competencia efectiva del proceso de protodesestannilación.



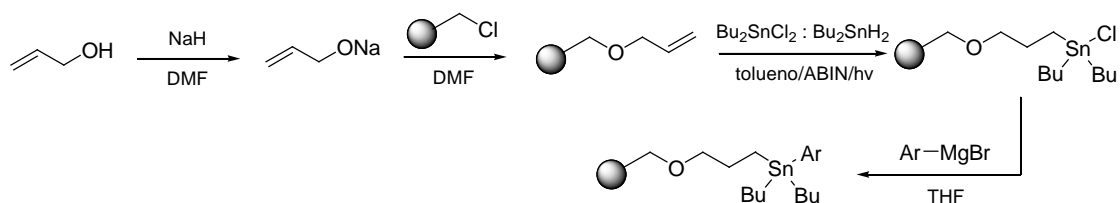
Los resultados obtenidos hasta el presente en las reacciones de sulfonilación, nos permiten afirmar que el protocolo propuesto es válido para la síntesis regioselectiva de diaril sulfonas asimétricas con buenos rendimientos, en tiempos aceptables. La elevada reactividad del enlace C-Sn controla la regioselectividad de las reacciones, permitiendo que la sulfonildesestannilación compita eficientemente con la acilación directa del anillo, aún en presencia del grupo OMe. Asimismo, permite la

sulfonilación de anillos desactivados así como la superación de exigencias estéricas. Además, los estudios preliminares realizados sobre diarildibutilestannanos demuestran que es posible mejorar la eficiencia de estas reacciones.

3.4. Reacciones con arilestannanos soportados

El conocimiento de las ventajas que ofrece el empleo de reactivos soportados en relación con la recuperación y reutilización de los mismos, despertó nuestro interés en el uso de derivados de estaño soportados sobre polímeros como una estrategia de síntesis más amigable con el medio ambiente (ver 1.1.4, pág. 15).

La síntesis de los arilestannanos se basó en procedimientos descritos en la literatura¹⁶⁵ a partir de reactivos organometálicos (ArMgBr) y cloruros de estaño soportados sobre polímeros. Estos últimos se prepararon sobre una resina de Merrifield de acuerdo con el método empleado por *Kilburn*.⁴⁵ De esta manera, se sintetizó el dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (**P-1k**) siguiendo el esquema que se presenta a continuación.



Esquema 3.4. Síntesis de arilestannanos soportados sobre resina de Merrifield.

La evaluación de la eficiencia de cada uno de los pasos de síntesis fue realizada mediante espectros ¹³C RMN (fase gel) de los respectivos intermediarios, analizando aparición o desaparición de señales características. Como se muestra en la **Figura 3.14** el grado de conversión de cada etapa fue prácticamente cuantitativo. Una vez sintetizado el arilestannano, se determinó la carga real de la resina, es decir, los mmoles de sustrato estannilado/g de resina, resultando este valor de 1 mmol/g (ver 4.9.1.6, pág 194).

¹⁶⁵ Kuhn, H.; Neumann, W.P. *Synlett*, **1993**, 123.

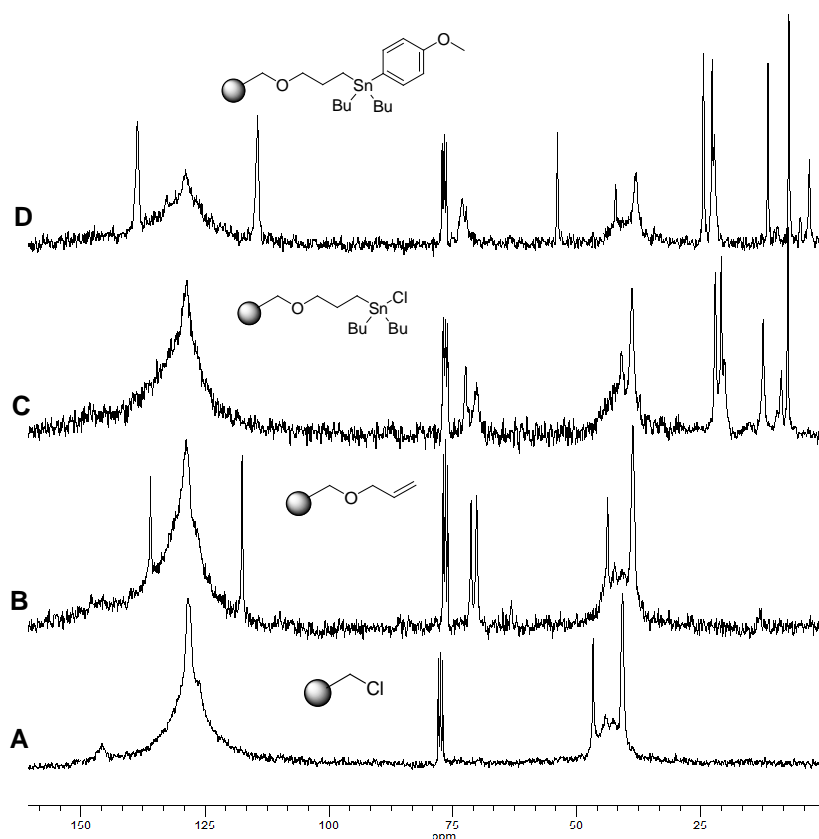
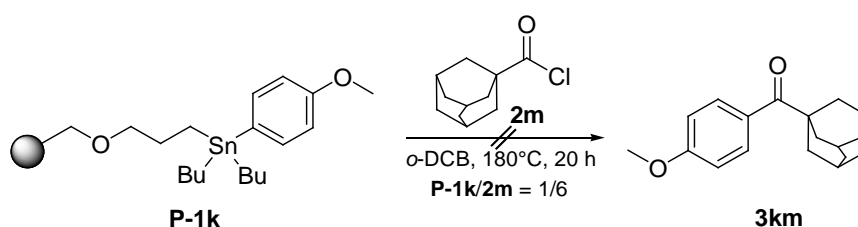


Figura 3.14. Comparación de espectros de ^{13}C RMN (fase gel) de las distintas etapas de síntesis de dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado sobre la resina de Merrifield.

Los estudios iniciales se llevaron a cabo en *o*-DCB, a 180°C . Así, comenzamos estudiando la reacción de **P-1k** con el cloruro de adamantóilo (**2m**) en una relación 1/6. Esta reacción fue elegida porque en el método convencional condujo a muy buenos rendimientos en sólo 1 h. Cabe mencionar que se utilizó un exceso importante de cloruro de ácido considerando que en fase sólida, generalmente, se utiliza el reactivo en un gran exceso. Luego de 20 h, en el análisis por CG-EM de la solución resultante sólo se detectaron trazas de la cetona esperada acompañada de un alto porcentaje de anhídrido y de producto de protodesestannilación.



La resina recuperada luego de la reacción presentó color negro muy diferente al estado inicial, lo que, en principio, sería indicio de su descomposición. Se procedió a

lavarla con DCM para eliminar posibles restos de reactivos y luego de secarla se realizó un ^{13}C RMN (fase gel) (**Figura 3.15**). Como puede observarse en el espectro de la **Figura 3.15** no se evidencian señales del correspondiente cloruro de estaño (**Figura 3.14, Espectro C**), el cual sería generado como subproducto de reacción, ni tampoco de posible remanente de **P-1k** (**Figura 3.14, Espectro D**).

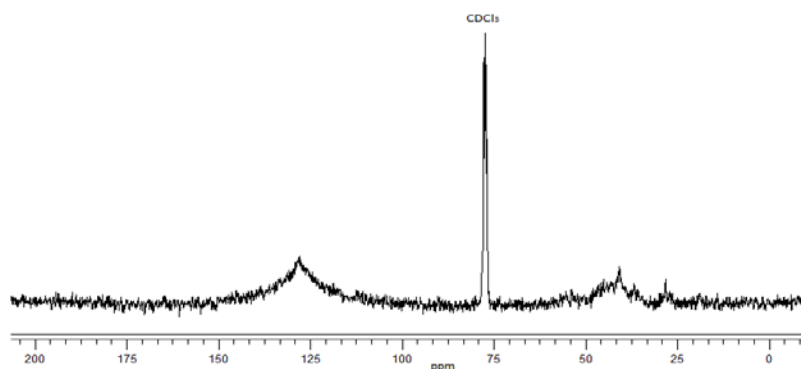


Figura 3.15. Espectro ^{13}C RMN (fase gel) de la resina pos-reacción en *o*-DCB.

Ante este resultado consideramos conveniente evaluar la estabilidad de **P-1k** en las condiciones de reacción térmicas. Así, una suspensión de **P-1k** en *o*-DCB se mantuvo, durante 24 h, a 180°C. Pasado ese tiempo no se observaron cambios visibles en el aspecto de la resina y mediante su análisis por ^{13}C RMN (fase gel) (**Figura 3.16**) confirmamos que no se produjeron alteraciones estructurales (comparar **Figura 3.16** con **Figura 3.15, Espectro D**).

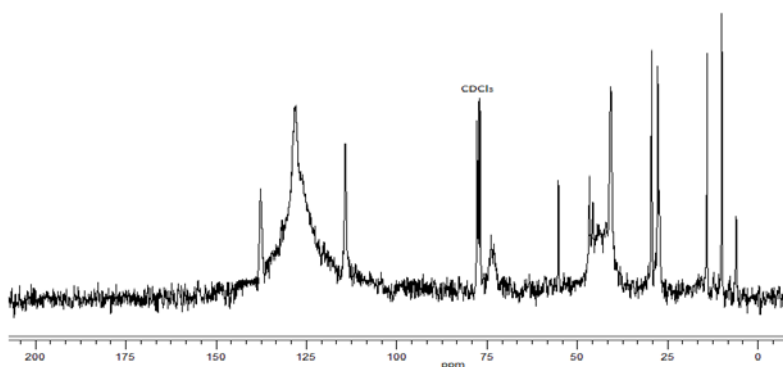
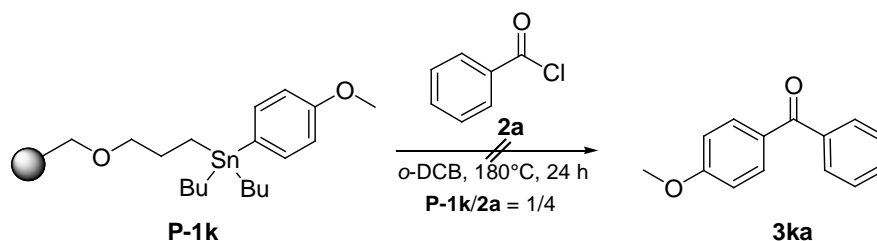


Figura 3.16. Espectro ^{13}C RMN (fase gel) de **P-1k** sometido a 180°C durante 24 h.

En base a esta experiencia decidimos llevar a cabo una nueva reacción empleando una menor cantidad de **2m** para minimizar la generación de anhídrido y, por consiguiente, la generación de HCl *in situ*, el cual consideramos responsable de la reacción de protodesestannilación observada y de la descomposición de la resina.

Nuestro objetivo fue el de favorecer la reacción de alcanoilación. Lamentablemente, utilizando una relación **P-1k/2m** de 1/3, luego de 24 h, se obtuvieron resultados cualitativamente similares a los anteriores y la resina recuperada presentó, nuevamente, color negro. Por otro lado, cuando se utilizó una cantidad aún menor de cloruro de ácido (relación 1/2), luego de 24 h, ni aún trazas de la cetona esperada o del anhídrido fueron detectadas recuperándose, nuevamente, una resina de color negro.

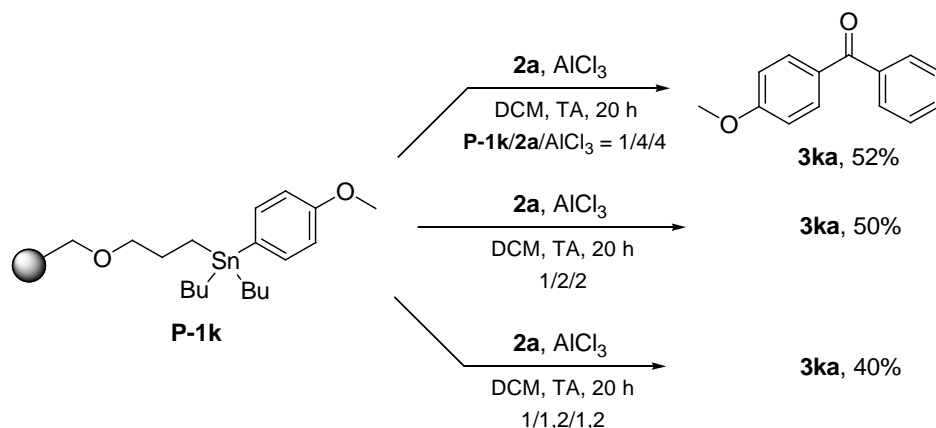
Tras estos resultados negativos, decidimos emplear un cloruro de aroilo como reactivo atacante; así, se llevó a cabo una reacción utilizando al cloruro de benzoilo (**2a**) frente a **P-1k** en *o*-DCB (4/1). Luego de 24 h, el análisis del bruto de reacción no mostró ni aún trazas de la cetona esperada, detectándose principalmente producto de protodesestannilación. La resina pos-reacción presentó un color similar al de las reacciones llevadas a cabo con **2m**.



Los resultados preliminares obtenidos indicarían que no puede ser aplicado el protocolo libre de catalizadores para la síntesis de cetonas en fase sólida produciéndose la aparente descomposición de la resina en las condiciones de reacción.

Por ello, consideramos interesante estudiar la reactividad de los arilestannanos soportados en presencia de un catalizador. Así, llevamos a cabo la reacción entre **P-1k** y **2a**, en presencia de AlCl_3 con una relación 1/4/4, en DCM como solvente. Luego de 20 h, a temperatura ambiente, la reacción rindió un 52% de la cetona esperada (CG-EM).

Con el objetivo de evaluar el efecto del uso de una cantidad menor de cloruro de ácido y de catalizador llevamos a cabo una reacción utilizando una relación 1/2/2. Gratamente, luego de 20 h a temperatura ambiente, se obtuvo la cetona deseada con un rendimiento del 50% (CG-EM). Alentados por este resultado, decidimos llevar a cabo una nueva reacción utilizando una relación aún menor (1/1,2/1,2); luego de 20 h, la reacción rindió un 40% de la cetona **3ka** (CG-EM). Se debería repetir esta última reacción a mayor tiempo para evaluar la posibilidad de aumentar el rendimiento.



Es importante mencionar que en las reacciones llevadas a cabo en presencia de AlCl_3 junto con la cetona se detectaron (CG-EM) trazas de compuestos estannilados, probablemente, como consecuencia de procesos de lixiviación que ocurren durante la reacción.¹⁶⁶

A continuación, realizamos un análisis de la resina recuperada la cual poseía un color levemente más oscuro que la resina inicial. Luego de lavarla con DCM y secarla, se realizó un ^{13}C RMN (fase gel) (**Figura 3.17**). Como puede apreciarse, nuevamente el espectro RMN muestra que no fue posible recuperar el cloruro de estaño soportado (comparar **Figura 3.17** con **Figura 3.14, Espectro C**).

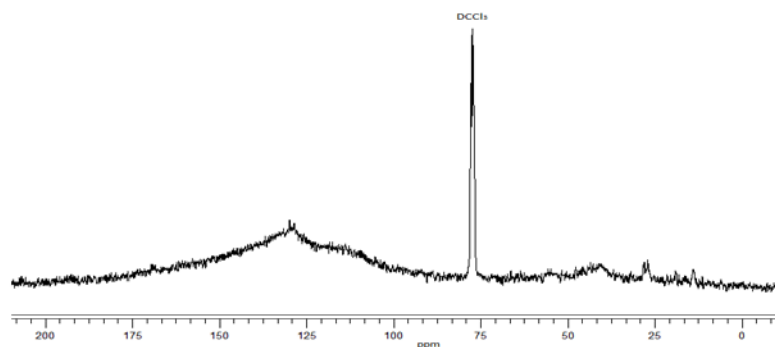
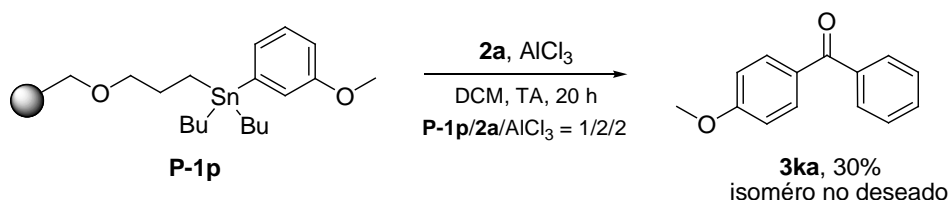


Figura 3.17. Espectro ^{13}C RMN (fase gel) de la resina pos-reacción con AlCl_3 .

Con el objeto de evaluar la selectividad de la reacción, se sintetizó el dibutil(3-metoxifenil)estannano soportado (**P-1p**) y se lo enfrentó a **2a** en presencia de AlCl_3 utilizando una relación **P-1p/2a/AlCl₃** de 1/2/2. Luego de 20 h a temperatura ambiente, se obtuvo como producto mayoritario una metoxibenzofenona (30%) (CG-EM). Cuando realizamos la caracterización por RMN del producto aislado, comprobamos

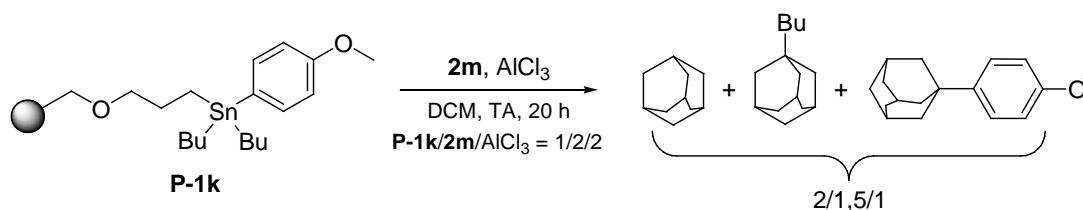
¹⁶⁶ Chrétien, J.-M.; Kilburn, J. D.; Zammattio, F., Le Grogne, E. L.; Quintard, J.-P. *Tin Chemistry: fundamentals, frontiers, and applications*. Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannell, K. H.; Tiekink, E. R. Eds., John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, **2008**, 607-618.

que la cetona obtenida era la 4-metoxibenzofenona (**3ka**). Evidentemente, bajo estas condiciones de reacción, al igual que en las reacciones de acilación de F-C en solución, se favorece la aroilación directa del anillo por sobre la *ipso*-aroilación (ver 1.2.1.1.5, pág. 27).



Se debería evaluar si a una mayor dilución de la mezcla de reacción la *ipso*-sustitución podría competir más eficazmente con la acilación directa del anillo (tal como sucede en las reacciones convencionales, ver 3.2.1, pág. 84) y de esta forma lograr que las reacciones fueran regioselectivas.

Con el objeto de evaluar la aplicación de las reacciones catalizadas para la alcanoilación del anillo, se llevó a cabo una reacción entre **P-1k** con **2m**, en presencia de AlCl_3 (relación 1/2/2). Luego de 20 h, a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja donde se detectaron como productos mayoritarios adamantano, 1-butiladamantano y 1-(4-metoxifenil)adamantano (2/1,5/1). Evidentemente, en estas condiciones de reacción, al igual que en una reacción de alcanoilación de F-C en solución, un cloruro de ácido terciario sufre decarbonilación favoreciendo el producto de alquilación por sobre el de acilación.^{53b} El 1-butiladamantano detectado indicaría la efectiva competencia de la transferencia de un grupo butilo desde el estaño.



Los resultados obtenidos hasta el presente no cumplieron con nuestras expectativas iniciales. Sin embargo, son promisorios teniendo en cuenta que hemos logrado la síntesis de diarilcetonas con rendimientos y tiempos de reacción aceptables sin usar un exceso importante de reactivo y catalizador. Se deben buscar condiciones para lograr que la *ipso*-sustitución compita eficientemente con la acilación directa del anillo.

Los estudios espectroscópicos realizados muestran, en principio, que bajo las condiciones empleadas no fue posible la recuperación de la resina estannilada para su reutilización. Es fundamental continuar con estas investigaciones en la búsqueda de condiciones apropiadas para lograr ambos objetivos, es decir, la síntesis selectiva de los productos con rendimientos aceptables y la recuperación de la resina estannilada.

3.5. Conclusiones

Las investigaciones desarrolladas en la presente Tesis profundizan el estudio de la reactividad de arilestannanos frente a reactivos electrofílicos y proponen nuevos protocolos tendientes a minimizar, fundamentalmente, el desecho de subproductos, catalizadores y solventes, con el objetivo de transitar hacia una química sustentable.

Se pusieron a punto condiciones de reacción, **libres de catalizadores**, que dieron lugar a la síntesis selectiva de triarildicetonas y tetraariltricetonas, en una sola operación. El estudio sistemático realizado nos permite afirmar que el *o*-DCB es el solvente de elección para estas reacciones. Las mismas se llevan a cabo a 180°C rindiendo las correspondientes cetonas en tiempos aceptables con rendimientos de buenos a excelentes. Los resultados generales obtenidos en estas reacciones demuestran que derivados aromáticos 1,2-, 1,3- y 1,4- diestannilados así como 1,3,5-triestannilados son sustratos de partida adecuados siendo posible el uso de cloruros de aroílo, como reactivos atacantes, conteniendo tanto grupos electrodonores como electroattractores en el anillo aromático.

Bajo un protocolo similar fue posible la síntesis selectiva de benzofenonas con diverso grado de impedimento estérico (di-, tri- y tetra-*orto*-sustituídas) mediante la reacción de arilestannanos voluminosos con cloruros de aroílo voluminosos. Además, la metodología permitió la síntesis de benzofenonas heterocíclicas voluminosas. La única limitación se presentó en las reacciones de tributil(2-metoxifenil)estannano y sólo frente a cloruros de ácido con alto grado de impedimento estérico. En estas circunstancias no se pudo evitar la obtención de mezclas de isómeros provenientes de la efectiva competencia de la sustitución directa del anillo frente a la *ipso*-sustitución.

El uso de una metodología similar en reacciones de alcanoilación del anillo aromático, presentó limitaciones. Así, el empleo de cloruros de ácido conteniendo hidrógenos en posición α favoreció la formación de los correspondientes productos de protodesestannilación. Además, no fue posible la síntesis de dicetonas por formación de dos enlaces $C_{\text{arílico}}-C_{\text{carbonílico}}$ ya sea a través de la doble acilación del anillo aromático o por empleo de un dicloruro de ácido.

Sin embargo, esta metodología demostró ser una ruta sencilla, directa y versátil para la síntesis selectiva de aquilarilcetonas terciarias con rendimientos de buenos a excelentes y total regioselectividad. Más aún, fue posible la síntesis de cetonas conteniendo grupos electroattractores, como así también la de cetonas estéricamente impedidas. El protocolo propuesto supera a la reacción de F-C clásica no sólo por la regioselectividad demostrada y la ausencia de catalizadores, sino por la obtención de las cetonas terciarias libres del correspondiente producto de alquilación, reacción secundaria indeseada que acompaña, generalmente, las síntesis de este tipo de cetonas *vía* F-C.

La limitación encontrada en la síntesis de benzofenonas voluminosas, relacionada con la presencia del grupo OMe en posición *orto*- en el arilestannano de partida, pudo ser superada llevando a cabo la reacción en presencia de cantidades subestequiométricas de **AlCl₃ como catalizador**. Se demostró que es un catalizador efectivo para ser aplicado a la síntesis de benzofenonas estéricamente impedidas, aún soportando cuatro sustituyentes en posición *orto*-. Cabe mencionar que el uso de cantidades subestequiométricas de AlCl₃ no sólo es beneficioso para minimizar la generación de desechos tóxicos sino que, además, evita la demostrada competencia de la reacción inversa de acildesestannilación que tiene lugar en estas reacciones.

Se estableció un nuevo protocolo de reacción en presencia de **In(0) como catalizador y en ausencia de solvente**. La aplicación del mismo hizo factible la síntesis selectiva de una amplia variedad de benzofenonas voluminosas en tiempos aceptables, con rendimientos de buenos a excelentes y a temperaturas moderadas.

Asimismo, esta metodología fue efectiva en reacciones de alcanoilación del anillo aromático empleando cloruros de alcanoílo primarios, secundarios y terciarios. Para la síntesis, en tiempos razonables, de cetonas terciarias fue necesario el uso de un exceso del cloruro de alcanoílo correspondiente con la consecuente generación de mayor cantidad de desechos no deseables.

Dos limitaciones importantes de este protocolo de reacción son: i. la imposibilidad de superar el fuerte efecto *para*- director del grupo OMe presente en el arilestannano de partida, obteniéndose mezclas de cetonas isoméricas, y, ii. el hecho que cloruros de ácido fuertemente electrofílicos son, en general, muy poco reactivos.

El uso de **irradiación ultrasónica** como energía alternativa en este protocolo redujo, significativamente (de horas a minutos), los tiempos de reacción sin afectar los rendimientos, lo que se traduce en un ahorro de energía. Más aún, fue posible sintetizar cetonas terciarias utilizando cantidades estequiométricas del cloruro de

alcanoilo. Además, los estudios realizados confirmaron que, bajo ultrasonido, los diarildibutilestannanos son sustratos apropiados para la obtención de las correspondientes cetonas con rendimientos aceptables, transfiriendo más de un grupo arilo desde el estaño. Las ventajas del uso de los mismos como sustratos de partida son varias: i. mayor eficiencia; ii. tiempos más cortos de reacción, en comparación con los tiempos requeridos para las reacciones con tributilarilestannanos; iii. utilización de cantidades subestequiométricas de compuesto organoestannilado; iv. el subproducto generado es Bu_2SnCl_2 , el cual es menos tóxico que Bu_3SnCl y, además, puede transformarse, fácilmente, en óxidos insolubles de menor toxicidad aún.

Cabe mencionar que el $\text{In}(0)$ es estable bajo las dos condiciones de reacción empleadas (con o sin irradiación por ultrasonido), recuperándose cerca de un 90% del mismo pudiendo ser reutilizado.

El protocolo de reacción propuesto provee una ruta apropiada para la síntesis de una amplia variedad de alquil aril cetonas con las siguientes ventajas: i. no utiliza solvente; ii. catalizador inocuo y reusable; iii. ahorro de energía por el uso de sonicación; iv. eficiencia; v. facilidad en el aislamiento de los productos; vi. generación de subproductos menos tóxicos y recuperables. Estas características hacen que este sea un proceso muy atractivo y pueda ser encuadrado dentro de la sustentabilidad química.

En función de los resultados obtenidos creemos que en las reacciones catalizadas con $\text{In}(0)$, el mismo actúa como un iniciador radicalario a través de una transferencia de electrones desde el $\text{In}(0)$ al cloruro de aroilo dando lugar a una reacción de sustitución radicalaria en cadena.

Los estudios relacionados con la reactividad de arilestannanos frente a otros electrofilos dieron lugar a resultados dispares.

Así, no fue posible la síntesis de dietilarilfosfonatos *vía* la reacción de dietilclorofosfato con arilestannanos por los métodos optimizados durante el trabajo de Tesis recuperándose, luego de varias horas de reacción, altos porcentajes del sustrato de partida o bien, obteniéndose producto de protodesestannilación.

Asimismo, no fue posible llevar a cabo la síntesis de benzamidas mediante la reacción de diversos cloruros de carbamoilo y arilestannanos. Probablemente, la no reactividad en las condiciones de sustitución electrofílica sea debida a la baja electrofilicidad de los reactivos atacantes.

Sin embargo, la reacción de cloruro de oxalilo con arilestannanos, en α -DCB, a 180°C , rindió diarilcetonas simétricas, demostrando que el cloruro de oxalilo actúa como un sintón carbonílico C1. Los resultados preliminares obtenidos son promisorios

para la aplicación de estas reacciones como una alternativa interesante y sencilla en la síntesis regioselectiva de diaril cetonas simétricas. Además de ser libre de catalizadores y no requerir de un cloruro de ácido específico, esta ruta evita el empleo de CO gaseoso de las técnicas carbonilativas. Se debe continuar con estos estudios para definir el alcance y limitaciones de estas reacciones. Asimismo, es interesante buscar condiciones de reacción que permitan que el cloruro de oxalilo actúe como un síntón carbonílico C2 dirigido a la síntesis selectiva de α -dicetonas simétricas y asimétricas.

Bajo el mismo protocolo la reacción de arilestannanos con el cloruro de *p*-toluensulfonilo, electrofilo de reactividad moderada, demostró ser efectiva para la síntesis selectiva de diarilsulfonas asimétricas conteniendo diversos grupos funcionales. Asimismo, fue factible el uso de diarilestannanos como sustratos de partida, aumentando así la eficiencia de la reacción, disminuyendo la cantidad de subproductos de estaño los cuales, además, son menos tóxicos.

Lamentablemente, no fue posible la disulfonilación del anillo aromático mediante la reacción del cloruro de *p*-toluensulfonilo con bis(trimetilestannil)bencenos. Asimismo, consideramos interesante estudiar la aplicación de microondas como energía alternativa en las reacciones de sulfonilación. Algunos estudios preliminares llevados a cabo en el grupo son prometedores al respecto.

Los estudios preliminares informados en relación con el uso de arilestannanos soportados sobre polímeros son promisorios y alientan a continuar con las investigaciones iniciadas. Se logró la generación de diarilcetonas con rendimientos y tiempos de reacción aceptables, a través de reacciones catalizadas con AlCl_3 . Deben buscarse condiciones que permitan la efectiva competencia de la *ipso*-sustitución sobre la acilación directa del anillo aromático así como la recuperación de la resina estannilada para su reutilización.

CAPÍTULO 4: Parte Experimental

4.1. Generalidades

Todas las reacciones que así lo requirieron se realizaron bajo atmósfera inerte de argón o nitrógeno - 4.8 o 5.0 ($O_2 < 4$ ppm/V, $H_2O < 4$ ppm/V) -, asimismo, se secó el material de vidrio antes de su empleo aplicando calor y evacuando el sistema.

Las reacciones de *ipso*-sustitución se llevaron a cabo en tubos de Schlenk con tapa de teflón.

Para las mezclas frigoríficas a 0°C se empleó hielo picado/agua y para las mezclas a -78°C se utilizó acetona/nitrógeno líquido.

4.1.1. Reactivos y solventes

Los sustratos de partida se prepararon usando reactivos de grado analítico de origen comercial, los cuales se purificaron en la mayoría de los casos por destilación o recristalización. Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado comercial y se usaron con o sin purificación previa según el caso.

El sodio se empleó en barra. El indio metálico comercial se utilizó en forma de polvo. El magnesio se empleó en forma de virutas.

Los solventes utilizados fueron purificados y secados de acuerdo con los procedimientos habituales.¹⁶⁷

Los tamices moleculares (4Å, MS) se activaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a 300°C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras.

4.1.2. Instrumentos y equipos

Los cromatogramas se registraron en un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-9A; equipado con una columna 1,5% OV-17 9A SUS Chrom 103 80/1000 de 2 m de longitud, un detector FID, gas portador nitrógeno 5.0, 12 psi de presión en el inyector, 300°C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 2 µl de volumen de inyección de muestras y una velocidad de registro de 2 mm/min. El integrador es un equipo Shimadzu Chromatopac C-RGA. El programa de temperatura seleccionado fue 50°C de temperatura inicial por 5 min, velocidad de calentamiento de 5°C/min y 250°C de temperatura final.

¹⁶⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perri, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^{da} Ed. Pergamon Press, 1980.

Las reacciones irradiadas fueron llevadas a cabo en un irradiador construido en nuestro laboratorio compuesto por cuatro lámparas de mercurio de alta presión (2 x 250 W y 2 x 400 W) enfriadas por circulación de agua.

Las reacciones que requirieron sonicación se realizaron utilizando un homogeneizador por ultrasonidos Cole Parmer serie 4710 operado a 20 kHz (375 W). Este equipo consiste en un generador de ultrasonidos equipado con una sonda con aleación de titanio (25 mm de diámetro) sumergida en un baño de agua-detergente o de aceite según las condiciones de reacción. Se empleó como pulso óptimo 70% ciclos y una potencia del 70%.

La evaporación de solventes se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida.

Los puntos de fusión fueron determinados en un microscopio de platina calefactora Reichert y no son corregidos.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro FT/IR Nicolet-Nexus-470/670/870. Las muestras se prepararon en forma de película sobre cristales de cloruro de sodio, empleando el accesorio para muestras sólidas y bromuro de potasio o en forma de pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -, ^{119}Sn -RMN fueron registrados con un espectrómetro Bruker ARX-300 de 300 MHz, empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) o cloroformo como referencia interna.

Los análisis mediante espectrometría de masas se realizaron introduciendo la mezcla por inyección en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP-5890 equipado con detector selectivo de masas HP-5972, provisto de una columna capilar HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), en la modalidad de impacto electrónico a 70 eV.

4.1.2.1. Equipo para reacciones en amoníaco líquido

Todas las reacciones en las que se utilizó amoníaco líquido como solvente se llevaron a cabo en equipos especiales que fueron montados de acuerdo a descripciones previas, con algunas modificaciones (**Figura 4.1**). El equipo completo consta básicamente de dos balones (**1** y **2**) y un dispositivo que permite la conexión de ambos y la circulación de nitrógeno. En el balón **1**, que posee tres bocas (**A**, **B**, **C**) se lleva a cabo el proceso de condensación del amoníaco desde el cilindro comercial (**D**) y secado del mismo mediante el agregado de sodio metálico hasta coloración azul permanente de la solución. En el balón **2**, que posee dos bocas, se lleva a cabo la

reacción. El mismo está provisto de un condensador tipo Dewar modificado (3), que posee una boca en la parte superior en la cual se adosa un dispositivo que permite conectar el equipo de reacción a la línea de vacío o a la línea de nitrógeno (E). La segunda boca del balón 2 posee un tubo pescador unido a una línea que lo conecta, a través de una llave de dos vías, a la boca A del balón 1. El amoníaco se destila desde el balón 1 al balón 2 mediante presión de nitrógeno ejercida a través de la boca C del balón 1 mediante la línea que conecta ambos balones al mismo tiempo que se mantiene la boca B cerrada. La boca B posee una llave de dos vías que se mantiene abierta durante la condensación del amoníaco desde el cilindro comercial con el objeto de evitar sobrepresiones en el balón 1. Durante la destilación, el balón 2 se encuentra sumergido en una mezcla refrigerante de acetona/nitrógeno líquido (4) y la misma mezcla se utiliza en el Dewar. Cuando se ha destilado la cantidad deseada de amoníaco, se cierra la llave que conecta ambos sistemas (F) y el dispositivo E se abre de manera que permita la circulación de nitrógeno en el equipo. Posteriormente, el tubo pescador que se encuentra en la segunda boca del balón 2, se reemplaza por un septum de silicona.

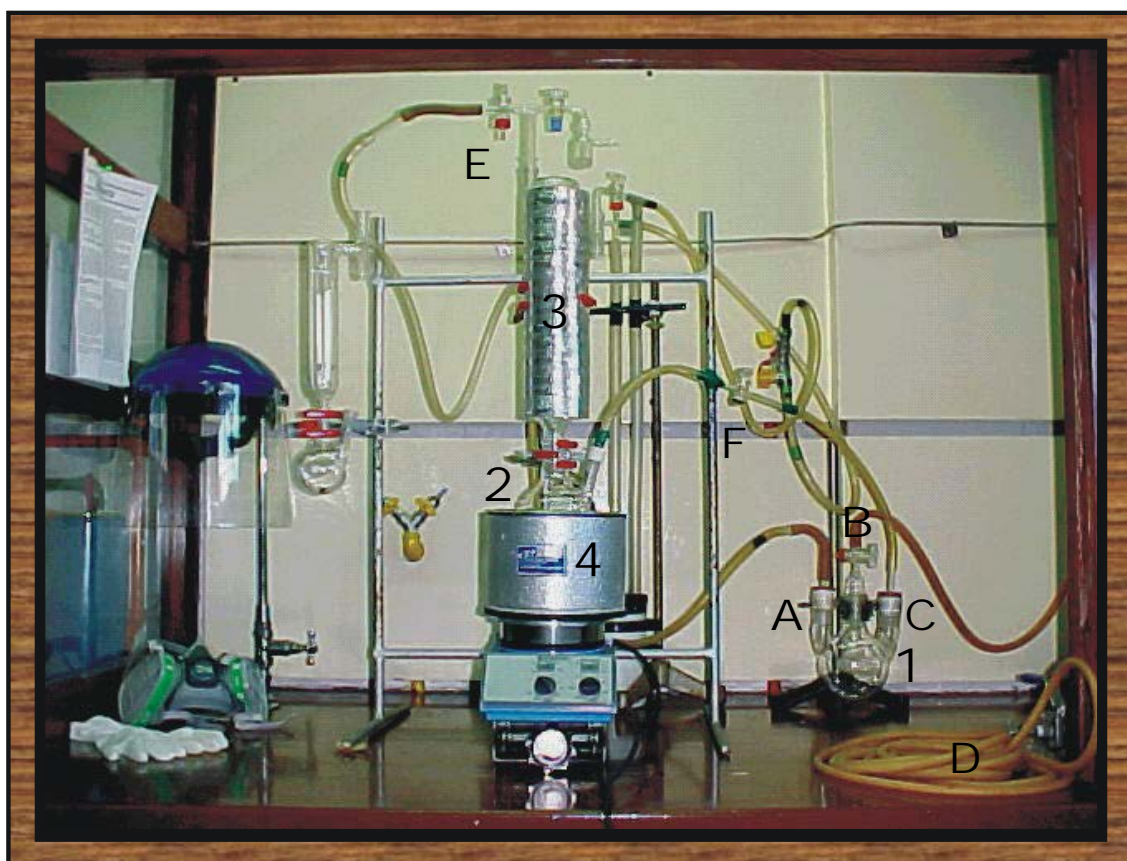


Figura 4.1. Equipo para reacciones en amoníaco líquido.

4.1.3. Cromatografía

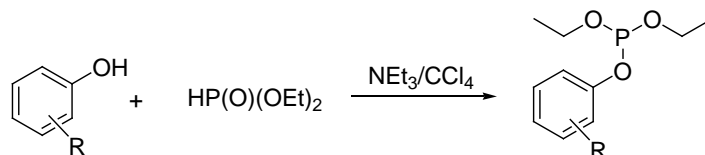
Para las cromatografías en capa fina se utilizaron trozos de cromatofolios de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60 GF₂₅₄ sobre soporte de aluminio. El revelado de los cromatogramas se realizó por visualización con luz UV (254 y 366 nm) y/o revelado con solución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm, o con alúmina neutra Merck, con un tamaño de partícula de 0,063-0,200 mm. Esta se introdujo en la columna y se procedió a su compactación por el pasaje del solvente inicial a presión.

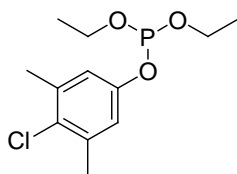
4.2. Síntesis de sustratos de partida

Los métodos de purificación sólo se indican en aquellos casos en los cuales fueron requeridos.

4.2.1. Síntesis de arildietilfosfatos



4.2.1.1. (4-Cloro-3,5-dimetilfenil)diethylfosfato

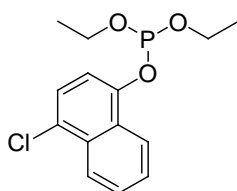


En un balón de dos bocas equipado con septum, refrigerante a reflujo, agitador magnético y en atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución a partir de 1,25 g (8 mmol) de 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 1,148 g (8,3 mmol) de hidrógeno dietilfosfita y 3 mL de tetracloruro de carbono. Sobre esta solución, refrigerada en baño de hielo, se agregaron, lentamente y con jeringa, 0,925 g (1,23 mL, 8,3 mmol) de trietilamina. Hacia el final de la adición se observó la separación del clorohidrato de trietilamina que transformó la mezcla de reacción en una masa sólida. Se dejó toda la noche a temperatura ambiente y se agregó agua destilada hasta lograr una disolución completa del sólido (~5 mL). La fase orgánica se separó por decantación y se lavó una vez con solución de HCl 10%, cuatro veces con solución de NaOH 10% y finalmente con agua destilada. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el tetracloruro de

carbono a presión reducida. Se obtuvieron 2,0 g (6,8 mmol, 85%) como un líquido amarillento. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,14 (s, 2H); 4,39 (m, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 1,33$ Hz, 4H); 2,54 (s, 6H); 1,54 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 1,1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 148,8 ($^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, C); 138,0 (C); 131,1 (C); 120,1 ($^3J_{\text{CP}} = 4,6$ Hz, CH); 64,9 ($^2J_{\text{CP}} = 5,7$ Hz, CH_2); 21,1 (CH_3); 16,4 ($^3J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, CH_3). $^{31}\text{P RMN}$ δ (ppm) 44,64.

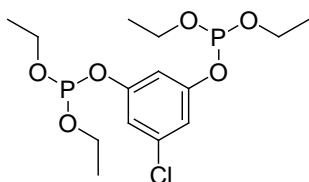
Empleando la técnica descrita se procedió a la obtención de los siguientes sustratos.

4.2.1.2. (4-Cloronaftil)diethylfosfato



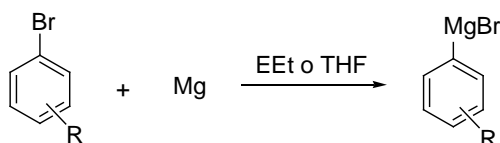
Purificado por cromatografía en columna de silicagel (hexano/AcOEt = 50/50). Líquido anaranjado. Rendimiento: 69%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,94 (m, 2H); 7,40-7,14 (m, 4H); 3,99 (m, 4H); 1,07 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 146,0 ($^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, C); 131,9 (C); 128,3 (C); 128,1 (CH); 127,8 ($^3J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, C); 127,4 (CH); 125,8 (CH); 124,8 (CH); 122,4 (CH); 115,2 ($^3J_{\text{CP}} = 2,9$ Hz, CH); 65,2 ($^2J_{\text{CP}} = 5,9$ Hz, CH_2); 16,4 ($^3J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, CH_3). $^{31}\text{P RMN}$ δ (ppm) 44,97.

4.2.1.3. 3,5-Bis[(diethylfosforil)oxi]clorobenceno

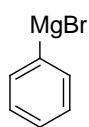


Líquido amarillento. Rendimiento: 55%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7,18-7,02 (m, 3H); 4,25 (m, 8H); 1,39 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7,05$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 0,95$ Hz, 12H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 151,9 ($^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, C); 135,7 (C); 117,6 ($^3J_{\text{CP}} = 5,3$ Hz, CH); 111,3 ($^3J_{\text{CP}} = 5,3$ Hz, CH); 65,3 ($^2J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz, CH_2); 16,4 ($^3J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, CH_3). $^{31}\text{P RMN}$ δ (ppm) 44,19.

4.2.2. Síntesis de Reactivos de Grignard



4.2.2.1. Reactivos de Grignard en éter etílico. **Bromuro de fenilmagnesio**¹⁶⁸



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,48 g (0,020 át.g.) de magnesio, 3 mL de éter etílico (EEt) seco y un cristal de yodo. De un total de 3,14 g (2,11 mL, 20 mmoles) de bromobenceno, se adicionaron sobre la mezcla en el balón, veinte gotas (~0,2 mL) del mismo, en agitación constante. Una vez iniciada la reacción, se agregó desde ampolla, gota a gota, con agitación y a temperatura ambiente, una solución preparada con el bromobenceno restante y 12 mL de EEt anhidro. Finalizado el agregado se calentó a reflujo durante 1,5 h. Se obtuvo una solución 1,12 M (85%) titulada por el método de Gilman.¹⁶⁸

Empleando una técnica similar se procedió a la obtención de los siguientes reactivos de Grignard. Entre paréntesis se indica el tiempo de reacción y el rendimiento.

Bromuro de 2-metilfenilmagnesio (2 h, 88%)

Bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 h, 93%)

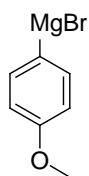
Bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1 h, 94%)

Bromuro de 3-clorofenilmagnesio (1 h, 96%)

Bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1,5 h, 70%)

Bromuro de butilmagnesio (1 h, 80%)

4.2.2.2. Reactivos de Grignard en THF. **Bromuro de 4-metoxifenilmagnesio**¹⁶⁹



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,52 g (0,022 át.g.) de magnesio, 4 mL de THF anhidro y un cristal de yodo. En la ampolla igualadora se preparó una solución con 3,74 g (2,5 mL, 20 mmol) de 4-bromoanisol y 8 mL de THF anhidro. Se agregó 1 mL de la solución sobre la mezcla en el balón en agitación constante. Una vez iniciada la reacción, se agregó desde ampolla, gota a gota, con agitación y a temperatura ambiente, la solución restante de 4-bromoanisol. Finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante 1 h. Se obtuvo una solución 1,45 M (87%) titulada por el método de Gilman.

¹⁶⁸ Gilman, H.; Zoellner, E. A.; Dickey, J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 1576-1583.

¹⁶⁹ *Organic Syntheses*, **1988**, 6, 488; **1976**, 55, 48.

Empleando una técnica similar se procedió a la obtención de los siguientes reactivos de Grignard. Entre paréntesis se indica el tiempo de reacción y el rendimiento.

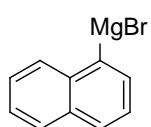
Bromuro de 2-metoxifenilmagnesio (2 h, 80%)

Bromuro de 3-metoxifenilmagnesio (2 h, 92%)

Bromuro de 3-metilfenilmagnesio (2 h, 89%)

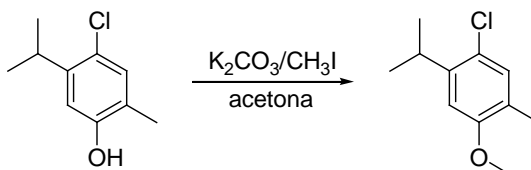
Bromuro de 4-metilfenilmagnesio (1 h, 91%)

4.2.2.3. Bromuro de 1-naftilmagnesio¹⁷⁰



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,52 g (0,022 át.g.) de magnesio y un cristal de yodo. En la ampolla igualadora se preparó una solución con 4,14 g (2,78 mL, 20 mmoles) de bromonaftaleno y 14 mL de THF anhidro. Se agregó 2 mL de la solución sobre la mezcla en el balón en agitación constante y un baño de glicerina a 45°C. Una vez iniciada la reacción, se agregó desde ampolla, gota a gota, con agitación constante y manteniendo el baño a temperatura constante, la solución restante de bromonaftaleno. Luego de 2 h una vez finalizada la reacción y debido a que los compuestos organomagnésicos de naftaleno son insolubles en THF fue necesario agregar 10 mL de benceno seco a la mezcla de reacción.¹⁷¹ Se obtuvo una solución 1,01 M (71%) titulada por el método de Gilman.

4.2.3. Síntesis de 1-cloro-2-isopropil-4-metoxi-metilbenceno¹⁷²



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 3,68 g (20 mmol) de 4-cloro-5-isopropil-2-metilfenol y 30 mL de acetona anhidra. Se homogeneizó por agitación y se agregó 2,8

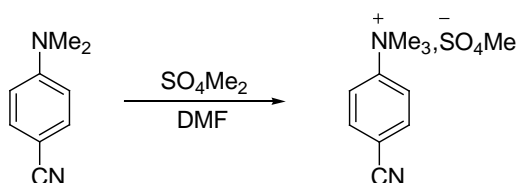
¹⁷⁰ *Organic Syntheses*, **1943**, 2, 425; **1931**, 11, 80.

¹⁷¹ Ioffe, S. T.; Nesmeyanov, A. N. *Methods of Elemento-Organic Chemistry*. North Holland Publishing Company, Amsterdam, **1967**, Vol. 2, p. 25.

¹⁷² *Organic Syntheses*, **1963**, 4, 836.

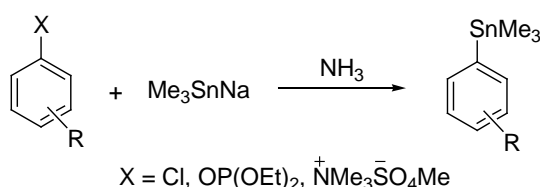
g (20 mmol) de K_2CO_3 , seguido del agregado de 4,27 g (1,9 mL, 30 mmol) de CH_3I . La mezcla se calentó a reflujo con baño de agua durante 6 h. Una vez que la mezcla se enfrió, se realizaron dos lavados con agua destilada (30 mL), dos lavados con una solución de NaOH 20% (30 mL) y un lavado final con agua destilada (30 mL). La fase orgánica se seco con $MgSO_4$, se filtró, se eliminó el solvente con rotaevaporador y se concentró con vacío.

4.2.4. Síntesis de sales de ariltrimetilamonio. Síntesis de *metilsulfato de (4-cianofenil)trimetilamonio*

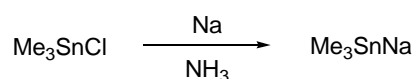


En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, septum, refrigerante a reflujo y en atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1,46 g (10 mmol) de 4-(dimetilamino)benzonitrilo en 5 mL de DMF anhidra. La solución se refrigeró en baño de hielo/agua y se agregaron, lentamente con jeringa, 1,39 g (1,05 mL, 11 mmol) de SO_4Me_2 . La mezcla se calentó a $70^\circ C$ (baño de aceite) durante toda la noche. Durante este período se observó la precipitación del producto el cual se separó por filtración. El producto crudo así obtenido se lavó con 10 mL de acetona anhidra. Por filtración y secado se obtuvieron 2,45 g (90%) como un sólido blanco, p.f.: $104-105^\circ C$.

4.2.5. Síntesis y caracterización de ariltrimetilestannanos



4.2.5.1. Generación de Me₃SnNa en amoníaco líquido



Sobre 400 mL de amoníaco, destilado en el balón de un equipo como el descrito en el ítem 4.1.2.1, se agregaron 1,1 g (5,5 mmol) de cloruro de trimetilestano. Cuando la disolución del precursor fue completa se agregaron, en pequeñas porciones, 0,26 g de sodio, esperando la decoloración total de la disolución luego de cada agregado. La formación de Me₃SnNa se considera completa cuando la coloración de la mezcla permanece azul, al menos 10 min después del último agregado de sodio. La coloración final de la solución de Me₃SnNa en amoníaco es amarillo limón intensa y en esas condiciones el rendimiento es cuantitativo.

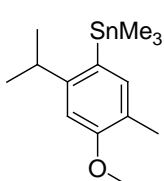
4.2.5.2. Trimetil(2,6-dimetilfenil)estannano (1j)¹⁷³



Sobre una solución de Me₃SnNa preparada en las condiciones especificadas en 4.2.5.1, se agregan lentamente con jeringa, 0,7 g (0,66 mL, 5,0 mmol) de 2-cloro-1,3-dimetilbenceno. Se irradió durante 1 h. La reacción se cortó con el agregado de un exceso de NH₄Cl, se interrumpió la irradiación y se dejó evaporar el amoníaco. Sobre el residuo se agregó agua destilada y se realizaron extracciones con EEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se evaporó el solvente en rotaevaporador y se concentró con vacío. Se obtuvieron 1,21 g (4,5 mmol, 90%) de **1j** como un líquido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,42-7,13 (m, 3H); 2,63 (s, 6H); 0,58 (s, ²J_{H_{Sn}} = 53,4/51,1 Hz, 9H). ¹³C RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 147,8 (C); 144,6 (C); 131,4 (CH); 129,6 (CH); 28,6 (CH₃); -2,2 (¹J_{C_{Sn}} = 341/326 Hz, CH₃).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron los siguientes arilestannanos.

4.2.5.3. (2-Isopropil-5-metil-4-metoxifenil)trimetilestannano (1i)

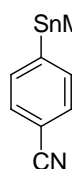


Tiempo de reacción: 2 h. Líquido incoloro. Rendimiento: 70%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,25 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 1,27 (d, ³J_{HH} = 6,8 Hz, 6H); 0,31 (s, ²J_{H_{Sn}} = 26 Hz, 9H). ¹³C RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 157,5 (C); 143,1 (C); 133,5 (CH); 133,2 (C); 131,6 (C); 111,8 (CH); 55,2 (CH₃); 26,8 (CH₃); 24,6 (CH); 22,7 (CH₃); -8,7

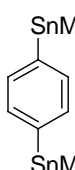
¹⁷³ Schaeffer, C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 407-420.

($^1J_{\text{CSn}} = 330/346$ Hz, CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 328 (4, M^+), 313 (60), 298 (100), 297 (17), 283 (40). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSn}$ (327,05): C 51,41; H 7,40; **Encontrado**: C 51,55; H 7,38.

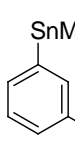
4.2.5.4. (4-Cianofenil)trimetilestannano (1t)

 Tiempo de reacción: 30 min. Líquido incoloro. Rendimiento: 95%. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,54-7,47 (m, 4H); 0,25 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 54/56$ Hz, 9H). **^{13}C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 150,2 (C); 136,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 35$ Hz, CH); 130,8 ($^2J_{\text{CSn}} = 43$ Hz, CH); 119,0 (CN); 111,8 ($^4J_{\text{CSn}} = 11$ Hz, C); -9,6 ($^1J_{\text{CSn}} = 343/358$ Hz, CH_3).

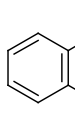
4.2.5.5. 1,4-Bis(trimetilestannil)benceno (1a)^{10a}

 Se utilizaron 2,2 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 2 h. Recristalizado en etanol. Sólido blanco, p.f.: 72-74°C. Rendimiento: 88%. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,41 (s, $^3J_{\text{HSn}} = 39$ Hz, 4H); 0,22 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 55/53$ Hz, 18H). **^{13}C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 142,7 ($^1J_{\text{CSn}} = 460/440$ Hz, C); 136,0 ($^2J_{\text{CSn}} = 43/33$ Hz, CH); -9,2 ($^1J_{\text{CSn}} = 350/334$ Hz, CH_3).

4.2.5.6. 1,3-Bis(trimetilestannil)benceno (1b)¹⁷⁴

 Se utilizaron 2,2 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 1 h. Líquido incoloro. Rendimiento: 75%. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,30-6,83 (m, 4H); 0,25 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 55/53$ Hz, 18H). **^{13}C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 143,6 ($^2J_{\text{CSn}} = 31$ Hz, CH); 142,4 ($^1J_{\text{CSn}} = 452/432$ Hz, C); 136,2 ($^2J_{\text{CSn}} = 36/11$ Hz, CH); 128,4 ($^3J_{\text{CSn}} = 42$ Hz, CH); -9,1 ($^1J_{\text{CSn}} = 348/333$ Hz, CH_3).

4.2.5.7. 1,2-Bis(trimetilestannil)benceno (1c)¹⁷⁵

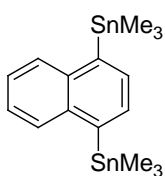
 Se utilizaron 2,2 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 4 h. Líquido incoloro. Rendimiento: 60%. **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,52-7,56 (m, 2H); 7,26-7,29 (m, 2H); 0,32 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 53$ Hz, 18H).

¹⁷⁴ E. F. Córscico, R. A. Rossi. *Synlett*. **2000**, 227.

¹⁷⁵ Yoshida, H.; Tanino, K.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5052-5055.

^{13}C RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 151,7 (CH); 136,2 ($^1J_{\text{CSn}} = 350/339$ Hz, C); 127,9 ($^3J_{\text{CSn}} = 42$ Hz, CH); -7,0 ($^1J_{\text{CSn}} = 338/323$ Hz, CH_3).

4.2.5.8. 1,4-Bis(trimetilestannil)naftaleno (1d)

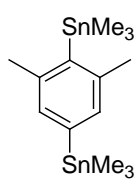


Se emplearon 2,2 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 3 h. Recristalizado en etanol. Sólido beige, p.f.: 74-76°C.

Rendimiento: 85%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,47 (m, 2H); 7,27 (s, $^3J_{\text{HSn}} = 15$ Hz, 2H); 7,15 (m, 2H); 0,09 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 52$ Hz, 18H). ^{13}C

RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 143,9 ($^1J_{\text{CSn}} = 458/438$ Hz, C); 139,2 ($^2J_{\text{CSn}} = 30$ Hz, C); 134,5 ($^3J_{\text{CSn}} = 49$ Hz, CH); 131,4 ($^2J_{\text{CSn}} = 33$ Hz, CH); 125,1 (CH); -7,9 ($^1J_{\text{CSn}} = 350/335$ Hz, CH_3).

4.2.5.9. 2,6-Dimetil-1,4-bis(trimetilestannil)benceno (1e)

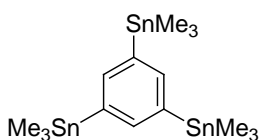


Se utilizaron 2,2 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 3 h. Recristalizado en etanol. Sólido blanco, p.f.: 74-76°C. Rendimiento:

77%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,20 (s, $^3J_{\text{HSn}} = 46$ Hz, $^4J_{\text{HSn}} = 17$ Hz, 2H); 2,49 (s, 6H); 0,43 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 54/51$ Hz, 9H); 0,35 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 55/53$ Hz, 9H).

^{13}C RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 144,8 ($^1J_{\text{CSn}} = 44/30$ Hz, C); 142,4 (C); 134,6 ($^3J_{\text{CSn}} = 34$ Hz, CH); 26,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 31$ Hz, CH_3); -9,2 ($^1J_{\text{CSn}} = 350/335$ Hz, CH_3); -4,8 ($^1J_{\text{CSn}} = 340/325$ Hz, CH_3).

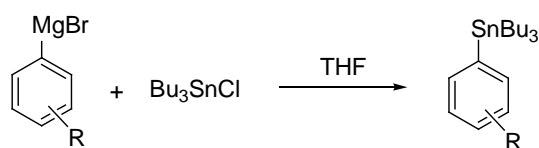
4.2.5.10. 1,3,5-Tris(trimetilestannil)benceno (1f)¹⁷⁴



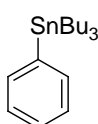
Se utilizaron 3,3 equivalentes del anión de estaño. Tiempo de reacción: 5 h. Recristalizado en etanol. Sólido blanco, p.f.: 83-

85°C. Rendimiento: 70%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,60 (s, 3H); 0,29 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 55/52$ Hz, 27H). ^{13}C RMN (75,5 MHz) δ (ppm) 143,6 ($^2J_{\text{CSn}} = 40$ Hz, CH); 142,2 ($^1J_{\text{CSn}} = 450/390$ Hz, C); -9,8 ($^1J_{\text{CSn}} = 343/328$ Hz, CH).

4.2.6. Síntesis¹⁷⁶ y caracterización de ariltributilestannanos



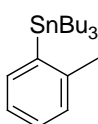
4.2.6.1 Tributilfenilestannano (1ñ)¹⁷⁷



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 5,36 mL (6,0 mmol) de la solución del reactivo de Grignard **4.2.2.1**. En la ampolla igualadora se preparó una solución con 1,63 g (1,36 mL, 5,0 mmol) de Bu_3SnCl en 5 mL de THF anhidro y se agregó, gota a gota y a temperatura ambiente, a la mezcla del balón. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo con baño de aceite, durante 4 h. Luego, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución saturada de NH_4Cl en agua destilada (5 mL). La fase orgánica se trató con una solución saturada de KF en agua destilada (10 mL), se separaron las capas y se filtró para recuperar el Bu_3SnF formado. Una vez finalizada esta etapa la fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, se evaporó el solvente en rotaevaporador y se concentró con vacío. Se obtuvieron 1,28 g (3,5 mmol, 70%) de **1ñ** como un líquido incoloro. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,45 (m, $^3J_{\text{HSn}} = 33/48$ Hz, 2H); 7,33-7,24 (m, 6H); 1,53 (m, 6H); 1,34 (m, 6H); 1,05 (m, $^2J_{\text{HSn}} = 36/51/67$ Hz, 6H); 0,88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 142,4 (C); 136,9 ($^3J_{\text{CSn}} = 30$ Hz, CH); 128,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 40$ Hz, CH); 127,9 (CH); 29,5 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH_2); 27,8 ($^2J_{\text{CSn}} = 55$ Hz, CH_2); 14,0 (CH_3); 10,0 ($^1J_{\text{CSn}} = 325/340$ Hz, CH_2).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron los siguientes arilestannanos.

4.2.6.2. Tributil(2-metilfenil)estannano (1g)¹⁷⁸



Líquido incoloro. Rendimiento: 86%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,27 (m, $J_{\text{HSn}} = 35/50$ Hz, 1H); 7,10-6,98 (m, 3H); 2,25 (s, 3H); 1,38 (m, 6H); 1,21 (m, 6H); 0,92 (m, $J_{\text{HSn}} = 34/50/65$ Hz, 6H); 0,75 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 144,5 (C); 141,9 (C); 136,5 ($^3J_{\text{CSn}} = 32$ Hz, CH); 128,8 ($^3J_{\text{CSn}}$

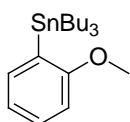
¹⁷⁶ Schumann, H.; Schumann, I. *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie*, Band 29, Zinn-Organische Verbindungen, Teil 2, Springer Verlag, New York, **1975**.

¹⁷⁷ Coelho, A. V.; de Souza, A. L. F.; de Lima, P. G.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7671-7674.

¹⁷⁸ Faraoni, M. B.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Zuñiga, A. E.; Podestá, J. C. *J. Organometal. Chem.* **2000**, *613*, 236-238.

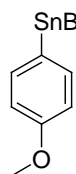
= 34 Hz, CH); 128,2 ($^4J_{\text{CSn}} = 10$ Hz, CH); 124,9 ($^2J_{\text{CSn}} = 42$ Hz, CH); 29,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,4 ($^2J_{\text{CSn}} = 58/82$ Hz, CH₂); 25,0 (CH₃); 13,6 (CH₃); 10,1 ($^1J_{\text{CSn}} = 322/338$ Hz, CH₂).

4.2.6.3. Tributil(2-metoxifenil)estannano (1h)¹⁷⁸



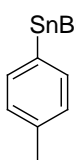
Líquido incoloro. Rendimiento: 90%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,31 (dd, $J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 1H); 7,23 (m, 1H); 6,89 (m, 1H); 6,74 (d, $J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 1,47 (m, 6H); 1,26 (m, 6H); 0,97 (m, $J_{\text{HSn}} = 51/66$ Hz, 6H); 0,83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 163,8 (C); 137,0 ($^3J_{\text{CSn}} = 22$ Hz, CH); 130,4 (C); 129,6 ($^4J_{\text{CSn}} = 8$ Hz, CH); 120,9 ($^2J_{\text{CSn}} = 40$ Hz, CH); 109,0 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH); 55,0 (CH₃); 29,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 58$ Hz, CH₂); 13,7 (CH₃); 9,8 ($^1J_{\text{CSn}} = 334/350$ Hz, CH₂).

4.2.6.4. Tributil(4-metoxifenil)estannano (1k)¹⁷⁸



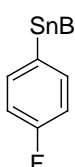
Líquido incoloro. Rendimiento: 92%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,40 (d, $J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, $J_{\text{HSn}} = 29/45$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 1,50 (m, 6H); 1,24 (m, 6H); 0,95 (m, $^2J_{\text{HSn}} = 42/58$ Hz, 6H); 0,84 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 159,8 ($^4J_{\text{CSn}} = 10$ Hz, C); 137,5 ($^3J_{\text{CSn}} = 34$ Hz, CH); 132,0 (C); 114,0 ($^2J_{\text{CSn}} = 40$ Hz, CH); 54,9 (CH₃); 29,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,4 ($^2J_{\text{CSn}} = 56$ Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 9,6 ($^1J_{\text{CSn}} = 326/340$ Hz, CH₂).

4.2.6.5. Tributil(4-metilfenil)estannano (1l)¹⁷⁸

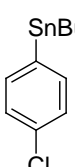


Líquido incoloro. Rendimiento: 80%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,26 (d, $J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, $J_{\text{HSn}} = 29/45$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,50 (m, 6H); 1,25 (m, 6H); 0,94 (m, 6H); 0,80 (t, $J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz) δ (ppm) 137,8 (C); 137,6 ($^4J_{\text{CSn}} = 9$ Hz, C); 136,4 ($^3J_{\text{CSn}} = 32$ Hz, CH); 128,9 ($^2J_{\text{CSn}} = 42$ Hz, CH); 29,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,4 ($^2J_{\text{CSn}} = 56$ Hz, CH₂); 21,4 (CH₃); 13,6 (CH₃); 9,6 ($^1J_{\text{CSn}} = 324/340$ Hz, CH₂).

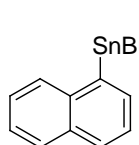
4.2.6.6. Tributil(4-fluorofenil)estannano (1m)¹⁷⁹


 Líquido incoloro. Rendimiento: 90%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,40 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 6,6$ Hz, $J_{\text{HSn}} = 35/51$ Hz, 2H); 7,02 (dd, $J = 9,5$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 2H); 1,52 (m, 6H); 1,33 (m, 6H); 1,05 (m, $J_{\text{HSn}} = 42/60$ Hz, 6H); 0,88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). ¹³C RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 163,2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245$ Hz, C); 137,8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6$ Hz, $^2J_{\text{CSn}} = 28/42$ Hz, CH), 136,7 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Hz, C); 115,1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19$ Hz, $^3J_{\text{CSn}} = 63$ Hz, CH); 29,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 56$ Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 9,7 ($^1J_{\text{CSn}} = 327/343$ Hz, CH₂).

4.2.6.7. Tributil(4-clorofenil)estannano (1n)¹⁸⁰


 Purificado por cromatografía en columna de silica gel (muestra/silica = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 72%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,37 (d, 2H $^2J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz); 7,29 (d, $^2J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz, 2H); 1,52 (m, 6H); 1,31 (m, 6H); 1,05 (m, $J_{\text{HSn}} = 35/50/67$ Hz, 6H); 0,88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 9H). ¹³C RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 140,1 (C); 137,8 ($^3J_{\text{CSn}} = 33$ Hz, CH); 134,3 ($^4J_{\text{CSn}} = 10$ Hz, C); 128,1 ($^2J_{\text{CSn}} = 41$ Hz, CH); 28,0 ($^3J_{\text{CSn}} = 21$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 57$ Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 9,7 ($^1J_{\text{CSn}} = 328/343$ Hz, CH₂).

4.2.6.8. Tributilnaftilestannano (1o)¹⁸¹

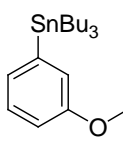

 Purificado por cromatografía en columna de alúmina neutra (muestra/alúmina = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 80%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,75-7,67 (m, 3H); 7,54 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 1,0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 6,6$ Hz, $J_{\text{HSn}} = 40/53$ Hz, 1H); 7,42-7,28 (m, 3H); 1,48 (m, 6H); 1,24 (m, 6H); 1,11 (m, 6H); 0,78 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). ¹³C RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 142,9 (C); 139,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 25$ Hz, C); 135,1 ($^3J_{\text{CSn}} = 27$ Hz, CH); 133,7 ($^2J_{\text{CSn}} = 30$ Hz, CH); 130,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 26$ Hz, CH); 128,9 (CH); 127,9 (C); 128,4 ($^4J_{\text{CSn}} = 10$ Hz, CH); 125,6 (CH); 125,3 (CH); 29,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 59$ Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 10,5 ($^1J_{\text{CSn}} = 324/340$ Hz, CH₂).

¹⁷⁹ Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662-1663.

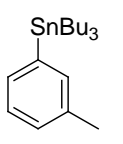
¹⁸⁰ Zhang, M.-R.; Kumata, K.; Takei, M.; Fukumura, T.; Suzuki, K. *Applied Radiation and Isotopes* **2008**, *66*, 1341-1345.

¹⁸¹ Weisemann, C.; Schmidtberg, G.; Brune, H.-A. *J. Organometal. Chem.*, **1989**, *361*, 299-307.

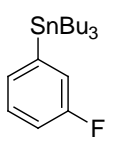
4.2.6.9. Tributyl(3-metoxifenil)estannano (1p)¹⁸⁰


 Purificado por cromatografía en columna de alúmina neutra (muestra/alúmina = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 84%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,45 (m, 1H); 7,23 (d, ⁴J_{HH} = 2,0 Hz, 1H); 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 1,70 (m, 6H); 1,50 (m, 6H); 1,21 (m, J_{H_{Sn}} = 36/52/68 Hz, 6H); 1,05 (t, ³J_{HH} = 7,3 Hz, 9H). **¹³C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 159,0 (³J_{C_{Sn}} = 22 Hz, C); 143,4 (C); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 122,1 (³J_{C_{Sn}} = 34 Hz, CH); 113,0 (⁴J_{C_{Sn}} = 10 Hz, CH); 55,0 (CH₃); 29,1 (³J_{C_{Sn}} = 20 Hz, CH₂); 27,3 (²J_{C_{Sn}} = 54 Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 9,6 (¹J_{C_{Sn}} = 324/340 Hz, CH₂).

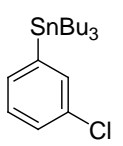
4.2.6.10. Tributyl(3-metilfenil)estannano (1q)¹⁸⁰


 Líquido incoloro. Rendimiento: 95%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,19-7,11 (m, 3H); 7,02 (d, J_{HH} = 7,3 Hz, 1H); 2,26 (s, 3H); 1,46 (m, 6H); 1,26 (m, 6H); 1,00 (m, 6H); 0,82 (t, J_{HH} = 7,3 Hz, 9H). **¹³C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 141,7 (C); 137,1 (²J_{C_{Sn}} = 41 Hz, CH); 133,4 (³J_{C_{Sn}} = 30 Hz, CH); 128,8 (⁴J_{C_{Sn}} = 10 Hz, CH); 128,2 (C); 127,8 (²J_{C_{Sn}} = 42 Hz, CH); 29,1 (³J_{C_{Sn}} = 20 Hz, CH₂); 27,4 (²J_{C_{Sn}} = 56 Hz, CH₂); 21,5 (CH₃); 13,6 (CH₃); 9,5 (¹J_{C_{Sn}} = 324/338 Hz, CH₂).

4.2.6.11. Tributyl(3-fluorofenil)estannano (1r)


 Líquido incoloro. Rendimiento: 65%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,31-7,13 (m, 3H); 6,95 (m, 1H); 1,53 (m, 6H); 1,34 (m, 6H); 1,06 (m, ²J_{H_{Sn}} = 35/52/67 Hz, 6H); 0,88 (t, ³J_{HH} = 7,3 Hz, 9H). **¹³C RMN** (75,5 MHz) δ (ppm) 162,0 (d, ¹J_{C_F} = 163 Hz, C); 144,9 (d, C, ³J_{C_F} = 2 Hz); 131,9 (d, ³J_{C_F} = 3 Hz, ³J_{C_{Sn}} = 24/30 Hz, CH); 129,3 (d, ⁴J_{C_F} = 6 Hz, ²J_{C_{Sn}} = 38/52 Hz, CH), 122,5 (d, ²J_{C_F} = 17 Hz, ²J_{C_{Sn}} = 50 Hz, CH); 115,2 (d, ²J_{C_F} = 21 Hz, ⁴J_{C_{Sn}} = 9 Hz, CH); 29,4 (³J_{C_{Sn}} = 20 Hz, CH₂); 27,7 (²J_{C_{Sn}} = 56 Hz, CH₂); 14,0 (CH₃); 10,1 (¹J_{C_{Sn}} = 328/343 Hz, CH₂).

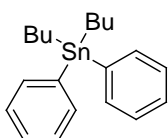
4.2.6.12. Tributyl(3-clorofenil)estannano (1s)¹⁸²


 Purificado por cromatografía en columna de silica gel (muestra/silica = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 80%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32-7,11 (m, 4H); 1,45 (m, 6H); 1,26 (m, 6H); 0,98 (m, J_{H_{Sn}} =

¹⁸² Lee, A. S.-Y.; Dai, W.-C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 859-868.

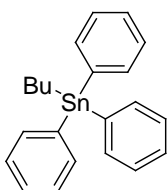
35/51/67 Hz, 6H); 0,81 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz) δ (ppm) 144,6 (C); 135,8 ($^2J_{\text{CSn}} = 32$ Hz, CH); 134,4 (C); 134,2 ($^3J_{\text{CSn}} = 28$ Hz, CH); 129,1 ($^2J_{\text{CSn}} = 41/60$ Hz, CH); 128,0 ($^4J_{\text{CSn}} = 9$ Hz, CH); 29,0 ($^3J_{\text{CSn}} = 20$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 55$ Hz, CH₂); 13,6 (CH₃); 9,7 ($^1J_{\text{CSn}} = 327/342$ Hz, CH₂).

4.2.6.13. Dibutildifenilestannano (1u)¹⁸³



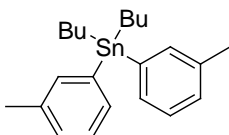
Se sintetizó a partir de dicloruro de dibutilestaño y el correspondiente reactivo de Grignard (1/2,2). Purificado por cromatografía en columna de sílica gel (muestra/sílica = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 70%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,60-7,30 (m, 10H); 1,77-1,12 (m, 12H); 0,87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz) δ (ppm) 139,4 (C); 137,2 ($^2J_{\text{CSn}} = 35$ Hz, CH); 128,5 ($^4J_{\text{CSn}} = 11$ Hz, CH); 128,4 ($^3J_{\text{CSn}} = 45$ Hz, CH); 29,0 (CH₂); 27,0 (CH₂); 13,2 (CH₂); 10,8 (CH₃).

4.2.6.14. Butiltrifenilestannano (1v)¹⁸⁴



Se sintetizó a partir de cloruro de trifenilestaño y el correspondiente reactivo de Grignard. Recristalizado en etanol. Sólido blanco, p.f.: 55-57°C (Lit. 60-62,5°C). Rendimiento: 90%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,55-7,49 (m, 6H); 7,39-7,31 (m, 9H); 1,69 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 0,87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75.5 MHz) δ (ppm) 139,2 (C); 137,0 ($^2J_{\text{CSn}} = 35$ Hz, CH); 128,7 ($^4J_{\text{CSn}} = 11$ Hz, CH); 128,4 ($^3J_{\text{CSn}} = 45$ Hz, CH); 28,8 (CH₂); 27,3 (CH₂); 13,5 (CH₂); 10,9 (CH₃).

4.2.6.15. Dibutildi(3-metilfenil)estannano (1x)¹⁸⁵



Se sintetizó a partir de dicloruro de dibutilestaño y el correspondiente reactivo de Grignard (1/2,2). Purificado por cromatografía en columna de sílica gel (muestra/sílica = 1/30) con hexano. Líquido incoloro. Rendimiento: 78%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,30-7,27 (m, 4H); 7,23 (t, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 2H); 7,13 (m, 2H); 2,32 (s, 6H); 1,63 (m, 4H); 1,42-1,24

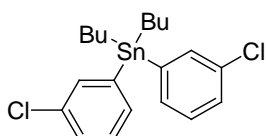
¹⁸³ Pham, P. D.; Vitz, J.; Chamignon, C.; Martel, A.; Legoupy, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3249-3257.

¹⁸⁴ a) Tamborski, C.; Ford, F. E.; Soloski, E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 181-184. b) Lamandé-Langle, S.; Abarbri, M.; Thibonnet, J.; Duchêne, A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2368-2374.

¹⁸⁵ M. Arnswald, W. Neumann. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7022-7028.

(m, 8H); 0,88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 140,4 (C); 137,5 (CH); 137,4 ($^3J_{\text{CSn}} = 33$ Hz, CH); 133,9 ($^3J_{\text{CSn}} = 33$ Hz, CH); 129,2 ($^4J_{\text{CSn}} = 11$ Hz, CH); 128,0 ($^2J_{\text{CSn}} = 46$ Hz, CH); 28,9 ($^3J_{\text{CSn}} = 21$ Hz, CH₂); 27,3 ($^2J_{\text{CSn}} = 59$ Hz, CH₂); 21,3 (CH₃); 13,6 (CH₃); 10,2 ($^1J_{\text{CSn}} = 349/366$ Hz, CH₂).

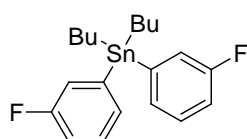
4.2.6.16. Dibutildi(3-clorofenil)estannano (1y)



Se sintetizó a partir de dicloruro de dibutilestano y el correspondiente reactivo de Grignard (1/2,2). Líquido incoloro.

Rendimiento: 65%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,34 (m, 2H); 7,27-7,16 (m, 4H); 1,52 (m, 4H); 1,36-1,22 (m, 8H); 0,81 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 142,4 (C); 136,0 ($^3J_{\text{CSn}} = 33$ Hz, CH); 134,7 (CH); 134,5 ($^3J_{\text{CSn}} = 31$ Hz, CH); 129,5 ($^2J_{\text{CSn}} = 45$ Hz, CH); 128,7 ($^4J_{\text{CSn}} = 11$, CH); 28,7 ($^3J_{\text{CSn}} = 29$ Hz, CH₂); 27,2 ($^2J_{\text{CSn}} = 59/62$ Hz, CH₂); 13,5 (CH₃); 10,5 ($^1J_{\text{CSn}} = 350/366$ Hz, CH₂).

4.2.6.17. Dibutildi(3-fluorofenil)estannano (1z)¹⁸⁶



Líquido incoloro. Rendimiento: 63%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,34-7,09 (m, 3H); 6,94 (m, 1H); 1,55 (m, 6H); 1,30 (m, 6H); 1,00 (m, $^2J_{\text{HSn}} = 55/68$ Hz, 6H); 0,87 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz, 9H). ^{13}C

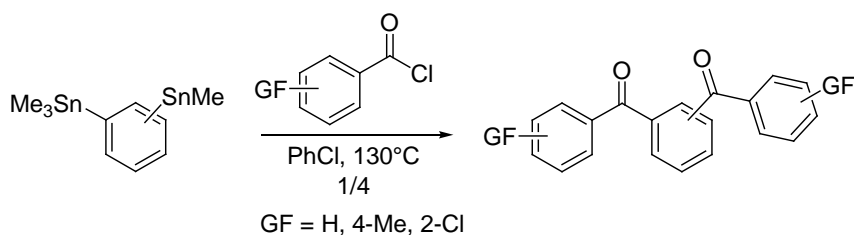
RMN (75.5 MHz) δ (ppm) 160,0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 165$ Hz, C); 145,1 (d, C, $^3J_{\text{CF}} = 2$ Hz); 132,0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4$ Hz, $^3J_{\text{CSn}} = 30$ Hz, CH); 129,0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 7$ Hz, $^2J_{\text{CSn}} = 55$ Hz, CH), 122,8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17$ Hz, $^2J_{\text{CSn}} = 52$ Hz, CH); 115,0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz, $^4J_{\text{CSn}} = 9$ Hz, CH); 29,8 ($^3J_{\text{CSn}} = 21$ Hz, CH₂); 27,9 ($^2J_{\text{CSn}} = 56$ Hz, CH₂); 14,1 (CH₃); 9,9 ($^1J_{\text{CSn}} = 330/350$ Hz, CH₂).

4.3. Reacciones de acilación vía arilestannanos, sin catalizador

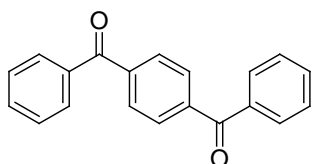
Las propiedades físicas y espectroscópicas de aquellos productos sintetizados por dos o más métodos se detallarán al ser nombrados en el método por el cual se obtuvieron por primera vez.

¹⁸⁶ Angelelli, J. M.; Delmas, M. A.; Maire, J. C.; Zahra, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 128, 313-324.

4.3.1. Reacciones en PhCl. Síntesis y caracterización de dicetonas aromáticas



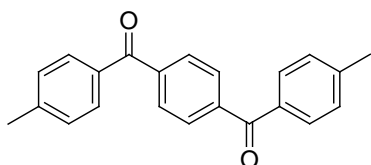
4.3.1.1. 1,4-Fenilenbis(fenilmetanona) (**3aa**)¹³⁶



En un tubo de Schlenk de 25 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de N₂, se preparó una solución con 0,403 g (1,0 mmol) de 1,4-bis(trimetilestannil)benceno (**1a**) en 1 mL de PhCl. El sistema se purgó realizando tres ciclos de vacío/nitrógeno y se agregaron, gota a gota, 0,563 g (0,47 mL, 4,0 mmol) de cloruro de benzoílo (**2a**). Se repitieron los ciclos de purgado y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 180°C (baño de aceite) durante 26 h. Finalizado el tiempo de reacción se dejó enfriar y se agregaron 0,2 mL de DMSO, agitando durante 15 min a temperatura ambiente. Se agregaron 5 mL de EEt y se lavó con agua destilada (3 x 5 mL). La fase acuosa se reservó para la recuperación posterior del Me₃SnCl y la fase orgánica se lavó con una solución de NaOH al 10%, agua destilada y una solución saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con vacío. El bruto de reacción así obtenido se purificó por cromatografía en columna de silica gel (hexano/AcOEt = 97/3) obteniéndose **3aa** como un sólido blanco (0,24 g, 82%); p.f.: 141-143°C (Lit. 158-160°C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 4H); 7,46-7,57 (m, 2H); 7,67-7,79 (m, 4H); 7,80 (s, 4H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,8 (CO); 140,6 (C); 136,9 (C); 132,8 (CH); 129,9 (CH); 129,5 (CH); 128,3 (C). EM *m/z* (% int. rel.) 286 (55, M⁺), 209 (62), 181 (12), 105 (100).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

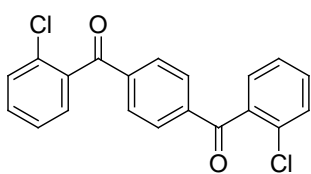
4.3.1.2. 1,4-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (**3ab**)¹³⁶



Tiempo de reacción: 26 h. Purificado por recristalización desde DCM/MeOH. Sólido amarillo palido, p.f.: 187-189°C (Lit.¹⁸⁷ 188-189°C). Rendimiento: 68%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,86 (s, 4H); 7,75 (d, *J* = 8,0

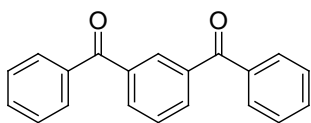
H_z, 4H); 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 2,45 (s, 6H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,5 (CO); 143,7 (C); 140,7 (C); 134,3 (C); 130,2 (CH); 129,4 (CH); 129,0 (CH); 21,5 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 314 (31, M⁺), 223 (17), 195 (6), 119 (100).

4.3.1.3. 1,4-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3ac)



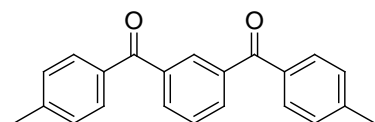
Tiempo de reacción: 72 h. Purificado por cromatografía flash con sílica gel (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 133-135°C. Rendimiento: 61%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,79 (s, 4H); 7,48-7,10 (m, 8H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194,4 (CO); 139,9 (C); 137,8 (C); 131,5 (CH); 131,3 (C); 130,1 (CH); 129,9 (CH); 129,2 (CH); 126,7 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 354 (26, M⁺), 243 (3), 215 (3), 139 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₀H₁₂Cl₂O₂ (355,22): C 67,63; H 3,40; **Encontrado:** C 67,73; H 3,55.

4.3.1.4. 1,3-Fenilenbis(fenilmetanona) (3ba)¹³⁶



Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 97/3). Tiempo de reacción: 24 h. Sólido blanco, p.f.: 99-101°C (Lit. 96-98°C). Rendimiento: 88%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,10 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,6 (CO); 137,7 (C); 136,9 (C); 133,3 (CH); 132,7 (CH); 131,0 (C); 129,9 (CH); 128,3 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 286 (28, M⁺), 209 (32), 181 (12), 105 (100).

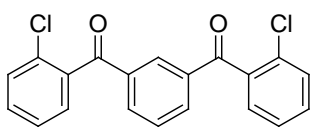
4.3.1.5. 1,3-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (3bb)¹³⁶



Tiempo de reacción: 26 h. Recristalización con hexano. Sólido amarillo pálido, p.f.: 134-135°C (Lit.¹⁸⁷ 129-130°C). Rendimiento: 85%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,42 (s, 1H); 8,26 (d, $J = 7,78$ Hz, 2H); 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H); 7,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H); 2,71 (s, 6H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,4 (CO); 143,6 (C); 138,0 (C); 134,3 (C); 132,9 (CH); 130,8 (C); 130,2 (CH); 129,0 (CH); 128,2 (C); 21,5 (CH₃). **EM** m/z (% intensidad rel.) 314 (19, M⁺), 223 (9), 119 (100).

¹⁸⁷ Lee, W. Y.; Moon, B. G.; Park, C. H.; Bang, S. H.; Lee, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1988**, *9*, 325-328

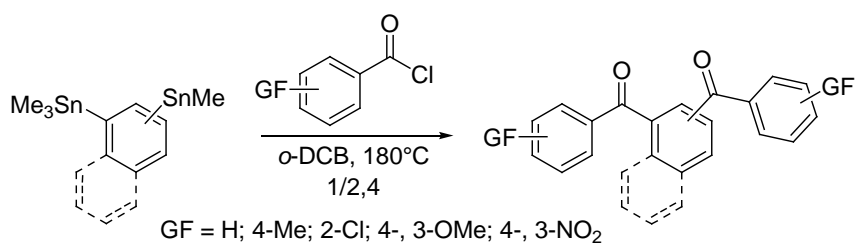
4.3.1.6. 1,3-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3bc)



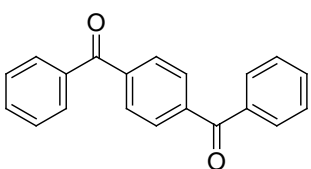
Tiempo de reacción: 74 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 97/3). Aceite incoloro. Rendimiento: 48%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,12 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,40-7,21 (m, 8H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194,1 (CO); 137,8 (C); 137,0 (C); 134,4 (CH); 131,4 (CH); 131,3 (C); 131,2 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (CH); 129,0 (CH); 126,7 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 354 (21, M^+), 243 (50), 139 (100), 111 (39). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (355,22): C 67,63; H 3,40; **Encontrado**: C 67,78; H 3,32.

4.3.2. Reacciones en *o*-DCB

4.3.2.1. Síntesis y caracterización de dicetonas aromáticas



4.3.2.1.1. 1,4-Fenilenbis(fenilmetanona) (3aa)¹³⁶



Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.3.1.1 utilizando en este caso *o*-DCB, como solvente, calentando a 180°C (baño de aceite), con una relación organoestannano/cloruro de ácido de 1/2,4. Luego, de 7 h de calentamiento, el bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna de silica gel (hexano/AcOEt = 97/3) obteniéndose **3aa** como un sólido blanco con un 70% de rendimiento. Las características físicas y espectroscópicas coinciden con las detalladas en el punto 4.3.1.1.

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.3.2.1.2. Dicetonas aromáticas previamente caracterizadas

Las dicetonas aromáticas que se nombran a continuación fueron primeramente sintetizadas con el protocolo PhCl sin catalizador (4.3.1); entre parentesis se detalla el tiempo de reacción y el rendimiento de producto aislado.

1,4-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (3ab, 7 h, 68%)¹³⁶

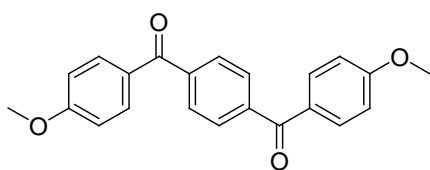
1,4-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3ac, 36 h, 51%)

1,3-Fenilenbis(fenilmetanona) (3ba, 4 h, 79%)¹³⁶

1,3-Fenilenbis[(4-metilfenil)metanona] (3bb, 5 h, 72%)¹³⁶

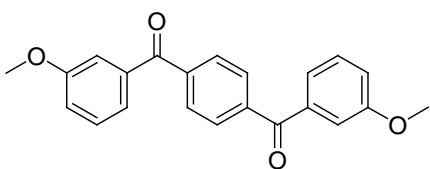
1,3-Fenilenbis[(2-clorofenil)metanona] (3bc, 5 h, 48%)

4.3.2.1.3. 1,4-Fenilenbis[(4-metoxifenil)metanona] (3ad)^{135b}



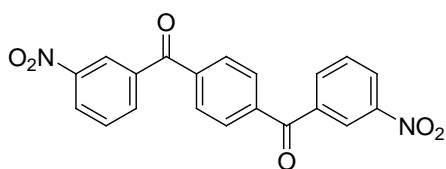
Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 20/80). Sólido blanco, p.f.: 230-231°C (Lit.¹⁸⁷ 169-170°C). Rendimiento: 77%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 4H); 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 4H); 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 4H); 3,79 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ 194,7 (CO); 163,5 (C); 141,0 (C); 132,5 (CH); 129,7 (C); 129,2 (CH); 113,7 (CH); 55,4 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 346 (17, M⁺), 239 (3), 211 (3), 135 (100).

4.3.2.1.4. 1,4-Fenilenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3ae)¹⁸⁷



Tiempo de reacción: 6 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido amarillo palido, p.f.: 162-164°C (Lit. 160-161°C). Rendimiento: 53%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,80 (s, 4H); 7,37-7,24 (m, 6H); 3,79 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,6 (CO); 159,7 (C); 140,6 (C); 138,2 (C); 129,5 (CH); 129,3 (CH); 122,8 (CH); 119,3 (CH); 114,3 (CH); 55,4 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 346 (46, M⁺), 239 (45), 211 (12), 135 (100).

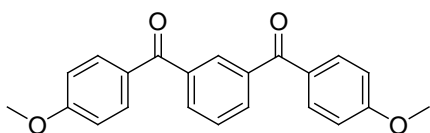
4.3.2.1.5. 1,4-Fenilenbis[(3-nitrofenil)metanona] (3ag)



Tiempo de reacción: 7 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 2/8). Sólido blanco, p.f.: 229-231°C. Rendimiento: 45%. **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,40 (s, 2H); 8,13 (d, J = 6,7 Hz, 2H); 7,89-7,68 (m, 8H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 194,5 (CO); 148,8 (C); 148,1 (C); 138,6 (C); 136,7 (CH); 135,9 (CH); 130,8 (CH); 129,3 (CH); 127,3 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 376 (28, M⁺), 359 (10), 314 (38), 254

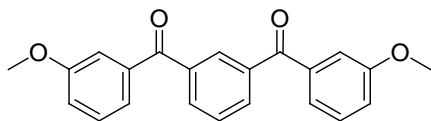
(100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₀H₁₂N₂O₆ (376,32): C 63,83; H 3,21; N 7,44;
Encontrado: C 64,03; H 3,35; N 7,21.

4.3.2.1.6. 1,3-Fenilenbis[(4-metoxifenil)metanona] (3bd)¹³⁶



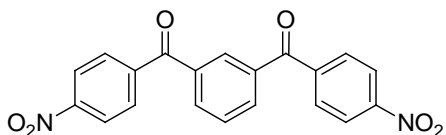
Tiempo de reacción: 4 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido blanco, p.f.: 140-142°C (Lit.¹⁸⁷ 144-145°C). Rendimiento: 71%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,85 (dd, J = 7,62 Hz, J = 1,50 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,9 Hz, 4H); 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 4H); 3,77 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194,4 (CO); 163,4 (C); 138,3 (C); 132,5 (CH); 132,4 (CH); 130,4 (CH); 129,5 (C); 128,2 (CH); 113,6 (CH); 55,3 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 346 (15, M⁺), 211 (2), 135 (100).

4.3.2.1.7. 1,3-Fenilenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3be)¹⁸⁷



Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 9/1). Aceite incoloro. Rendimiento: 58%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,08 (s, 1H); 7,88 (dd, J = 7,63 Hz, 2H); 7,48 (t, J = 7,72 Hz, 1H); 7,30-7,19 (m, 6H); 7,00 (m, 2H); 3,71 (s, 3H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195,1 (CO); 159,5 (C); 138,1 (C); 137,6 (C); 133,1 (CH); 130,9 (CH); 129,1 (CH); 128,2 (CH); 122,5 (CH); 118,9 (CH); 114,2 (CH); 55,2 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 346 (25, M⁺), 239 (19), 211 (18), 135 (100).

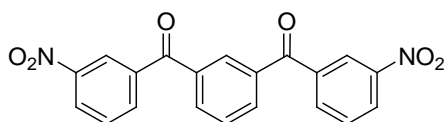
4.3.2.1.8. 1,3-Fenilenbis[(4-nitrofenil)metanona] (3bf)



Tiempo de reacción. 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 6/4). Sólido amarillo pálido, p.f.: 182-184°C. Rendimiento: 56%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 8,15 (s, 1H); 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 4H); 7,64 (t, J = 7,8 Hz, 1H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ 193,4 (CO); 150,1 (C); 141,8 (C); 136,9 (C); 134,1 (CH); 130,9 (C); 130,6 (CH); 129,1 (C); 123,7 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 376 (32, M⁺), 359

(7), 314 (34), 254 (81), 150 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₀H₁₂N₂O₆ (376,32): C 63,83; H 3,21; N 7,44; **Encontrado**: C 63,53; H 3,21; N 7,07.

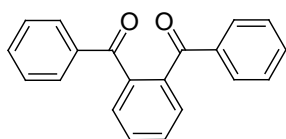
4.3.2.1.9. 1,3-Fenilenbis[(3-nitrofenil)metanona] (3bg)



Tiempo de reacción: 7 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido amarillo pálido, p.f.: 146-148°C. Rendimiento: 50%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,56 (s, 2H); 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 8,14-7,92 (m, 5H); 7,72-7,54 (t, J

= 8,0 Hz, 3H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 192,8 (CO); 148,2 (C); 138,2 (C); 136,8 (C); 135,2 (CH); 134,0 (CH); 130,8 (CH); 129,8 (CH); 129,3 (CH); 127,1 (CH); 124,5 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 376 (36, M⁺), 359 (4), 314 (30), 254 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₀H₁₂N₂O₆ (376,32): C 63,83; H 3,21; N 7,44; **Encontrado**: C 64,12; H 3,34; N 7,22.

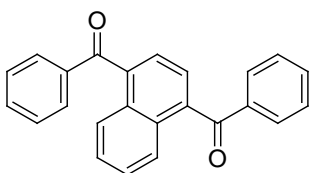
4.3.2.1.10. 1,2-Fenilenbis(fenilmetanona) (3ca)¹⁸⁸



Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silica gel (hexano/AcOEt = 95/5). Sólido amarillo pálido, p.f.: 137-139°C (Lit. 147-147,6°C). Rendimiento: 68%. **¹H RMN**

(300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 4H); 7,79 (s, 4H); 7,69 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 7,55 (t, J = 7,4 Hz, 4H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196,3 (CO); 139,9 (C); 137,1 (C); 132,8 (CH); 130,2 (CH); 129,7 (CH); 129,5 (CH); 128,2 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 286 (57, M⁺), 209 (100), 181 (100).

4.3.2.1.11. 1,4-Naftalenbis(fenilmetanona) (3da)

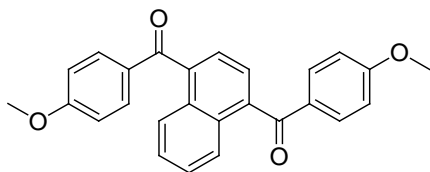


Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 98/2). Sólido blanco, p.f.: 108-110°C. Rendimiento: 74%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,00-7,92 (m, 2H); 7,86-7,77 (m, 4H); 7,59-7,33 (m,

10H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197,4 (CO); 139,1 (C); 137,6 (C); 133,5 (CH); 131,0 (C); 130,3 (CH); 128,5 (CH); 127,5 (CH); 125,9 (CH); 125,1 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 336 (75, M⁺), 259 (43), 231 (59), 105 (93), 77 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₄H₁₆O₂ (336,39): C 85,69; H 4,79; **Encontrado**: C 85,92; H 4,93.

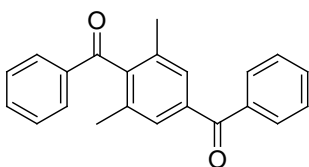
¹⁸⁸ Ogawa, S.; Muraoka, H.; Kikuta, K.; Saito, F.; Sato, R. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 60-69.

4.3.2.1.12. 1,4-Naftalenbis[(3-metoxifenil)metanona] (3dd)



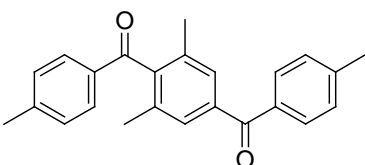
Tiempo de reacción: 5 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido amarillo, p.f.: 154-155°C. Rendimiento: 60%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,94 (dd, $J = 6,5$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 2H); 7,48 (s, 2H); 7,45-7,36 (m, 4H); 7,28-7,10 (m, 4H); 7,09-7,01 (m, 2H); 3,75 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197,1 (CO); 159,8 (C); 139,1 (C); 138,8 (C); 131,0 (CH); 129,4 (CH); 127,4 (CH); 125,9 (CH); 125,1 (CH); 123,5 (CH); 120,2 (CH); 113,9 (CH); 55,4 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 396 (83, M^+), 365 (8), 289 (43), 261 (43), 135 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (396,44): C 78,77; H 5,08; **Encontrado**: C 79,02; H 4,97.

4.3.2.1.13. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis(fenilmetanona) (3ea)



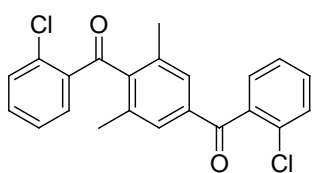
Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 91-93°C. Rendimiento: 66%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,05-7,94 (m, 4H); 7,83-7,73(m, 2H); 7,72-7,59 (m, 6H); 2,35 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,4 (CO); 196,3 (CO); 143,4 (C); 137,9 (C); 136,4 (C); 134,5 (C); 134,0 (CH); 132,4 (CH); 129,9 (CH); 129,2 (CH); 129,0 (CH); 128,9 (CH); 128,2 (CH); 19,2 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 314 (48, M^+), 237 (19), 209 (9), 105 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (314,38): C 84,05; H 5,77; **Encontrado**: C 84,45; H 5,93.

4.3.2.1.14. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-metilfenil)metanona] (3eb)



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 65/35). Sólido blanco, p.f.: 95-98°C. Rendimiento: 62%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,23-7,08 (m, 4H); 2,34 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,07 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198,9 (CO); 196,0 (CO); 143,3 (C); 143,2 (C); 138,1 (C); 134,7 (C); 134,3 (C); 133,9 (C); 130,1 (CH); 129,5 (CH); 129,3 (CH); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 21,6 (CH_3); 19,1 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 342 (21, M^+), 327 (65), 251 (9), 223 (3), 119 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (342,44): C 84,18; H 6,48; **Encontrado**: C 84,67; H 6,28.

4.3.2.1.15. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(2-clorofenil)metanona] (3ec)

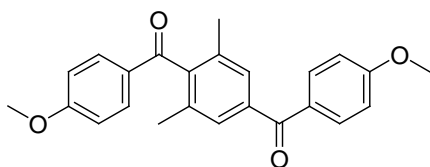


Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 7/3). Aceite incoloro.

Rendimiento: 49%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,66-7,22 (m, 10H); 2,17 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ

(ppm) 197,6 (CO); 194,8 (CO); 145,0 (C); 138,3 (C); 136,8 (C); 135,8 (C); 135,2 (C); 133,6 (C); 133,5 (CH); 131,9 (CH); 131,7 (CH); 131,2 (C); 131,1 (CH); 130,0 (CH); 129,3 (CH); 129,0 (CH); 127,0 (CH); 126,5 (CH); 19,4 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 382 (10, M^+), 347 (34), 271 (9), 243 (8), 207 (37), 139 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2$ (383,27): C 68,94; H 4,21; **Encontrado**: C 69,12; H 4,35.

4.3.2.1.16. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-metoxifenil)metanona] (3ed)

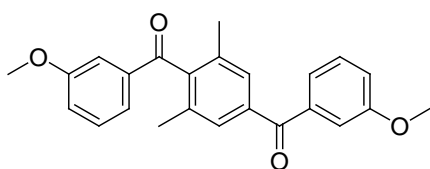


Tiempo de reacción: 7 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido blanco, p.f.: 125-127°C.

Rendimiento: 83%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,23 (s, 2H); 6,76 (d,

$J = 8,9$ Hz, 2H); 6,72 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 1,97 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197,9 (CO); 195,1 (CO); 164,2 (C); 163,2 (C); 143,1 (C); 138,4 (C); 134,2 (C); 132,4 (CH); 131,6 (CH); 129,9 (C); 129,5 (C); 128,5 (CH); 114,1 (CH); 55,4 (CH_3); 55,3 (CH_3); 19,1 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 374 (15, M^+), 343 (21), 267 (3), 135 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (374,43): C 76,99; H 5,92; **Encontrado**: C 76,58; H 6,05.

4.3.2.1.17. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(3-metoxifenil)metanona] (3ee)



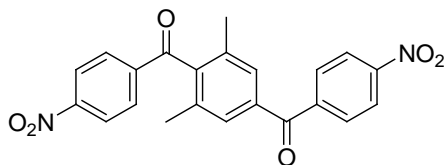
Tiempo de reacción: 8 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 8/2). Aceite amarillo. Rendimiento: 61%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,59 (s, 2H); 7,55 (m,

1H); 7,49-7,45 (m, 3H); 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,20-7,27 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 2,27 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,1 (CO); 195,9 (CO); 160,0 (C); 159,5 (C); 143,3 (C); 136,6 (C); 137,8 (C); 137,6 (C); 134,4 (C); 129,8 (CH); 129,1 (CH); 128,8 (CH); 122,6 (CH); 122,3 (CH); 120,5 (CH); 118,8 (CH); 114,2 (CH); 112,7 (CH); 55,3 (CH_3); 19,1 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 374 (40, M^+), 343

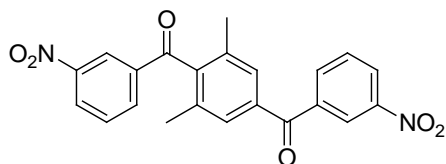
(36), 267 (17), 239 (4), 135 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₄H₂₂O₄ (374,43): C 76,99; H 5,92; **Encontrado**: C 77,18; H 5,75.

4.3.2.1.18. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(4-nitrofenil)metanona] (3ef)



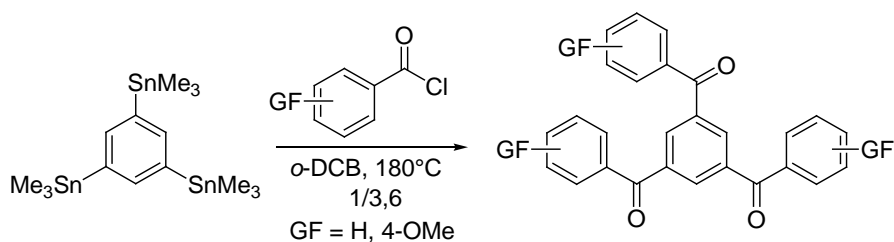
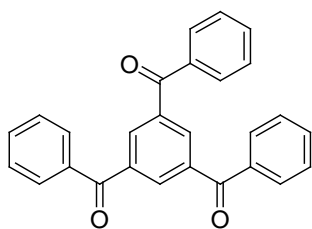
Tiempo de reacción: 5 h. Recristalizado desde DCM/MeOH. Sólido amarillo palido, p.f.: 167-169°C. Rendimiento: 58%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,34-8,15 (m, 2H); 7,96-7,79 (m, 4H); 7,46 (s, 2H); 2,12 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197,3 (CO); 194,1 (CO); 150,9 (C); 150,0 (C); 142,9 (C); 142,3 (C); 140,3 (C); 137,2 (C); 135,1 (C); 130,6 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (CH); 142,2 (CH); 123,5 (CH); 19,3 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 404 (10, M⁺), 387 (34), 357 (34), 282 (19), 254 (5), 150 (55), 132 (5), 120 (26), 104 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₂H₁₆N₂O₆ (404,38): C 65,35; H 3,99; N 6,93; **Encontrado**: C 64,80; H 3,74; N 6,30.

4.3.2.1.19. (2,6-Dimetil-1,4-fenilen)bis[(3-nitrofenil)metanona] (3eg)



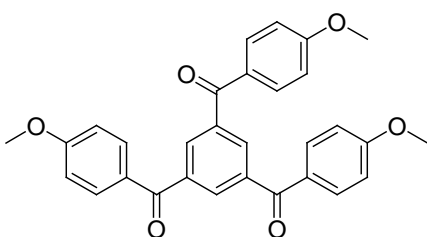
Tiempo de reacción: 7 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 45/55). Sólido amarillo palido, p.f.: 188-191°C. Rendimiento: 59%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,60-8,54 (m, 2H); 8,44-8,34 (m, 2H); 8,12-7,99 (m, 2H); 7,72-7,60 (m, 2H); 7,47 (s, 2H); 2,13 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196,8 (CO); 193,5 (CO); 148,9 (C); 148,1 (C); 142,6 (C); 138,7 (C); 17,5 (C); 137,2 (C); 135,1 (CH); 134,5 (CH); 130,4 (CH); 129,6 (CH); 129,2 (CH); 128,2 (CH); 126,8 (CH); 124,5 (CH); 123,7 (CH); 19,3 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 404 (24, M⁺), 387 (54), 357 (46), 282 (45), 254 (13), 150 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₂₂H₁₆N₂O₆ (404,38): C 65,35; H 3,99; N 6,93; **Encontrado**: C 64,92; H 3,83; N 6,54.

4.3.2.2. Síntesis y caracterización de tricetonas aromáticas

4.3.2.2.1. 1,3,5-Fenilentris(fenilmetanona) (3fa)¹⁸⁹

Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.3.2.1.1 utilizando una relación organoestannano/cloruro de ácido de 1/3,6. Luego, de 16 h de calentamiento, el bruto de reacción se purificó por recristalización desde DCM/MeOH, obteniéndose **3fa** como un sólido blanco; p.f.: 119-120°C

(Lit.¹⁹⁰ 122°C) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,32 (s, 3H); 7,74-7,80 (m, 6H); 7,39-7,59 (m, 9H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194,7 (CO); 138,1 (C); 136,4 (C); 133,9 (CH); 133,1 (CH); 129,9 (CH); 128,5 (CH). ME m/z (% int. rel.) 390 (9, M⁺), 313 (10), 285 (7), 207 (1), 105 (100).

4.3.2.2.2. 1,3,5-Fenilentris[4-metoxifenil]metanona] (3fd)¹⁹⁰

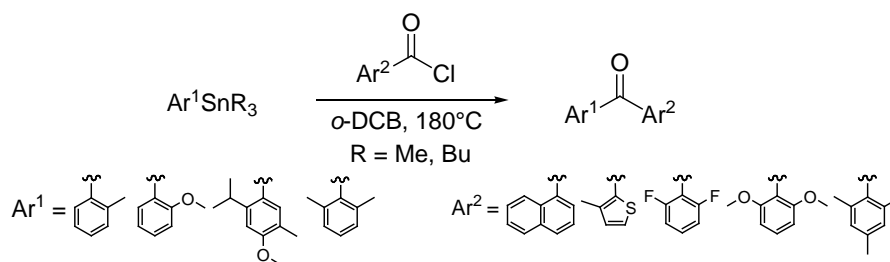
Tiempo de reacción: 19 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/AcOEt = 8/2). Sólido amarillo pálido, p.f.: 171-172°C (Lit. 175-176°C). Rendimiento: 37%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,20 (s, 3H); 7,78 (d, J = 9,0 Hz,

6H); 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 6H); 3,81 (s, 9H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193,7 (CO); 163,7 (C); 138,7 (C); 133,0 (CH); 132,5 (CH); 129,2 (C); 113,9 (CH); 55,4 (CH₃).

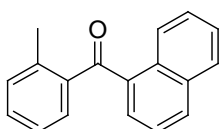
¹⁸⁹ Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, 3, 485-492.

¹⁹⁰ Elghamry, I. *Synthesis*. **2003**, 15, 2301-2303.

4.3.2.3. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas



4.3.2.3.1. (2-Metilfenil)(1-naftil)metanona (3gh)¹⁹¹

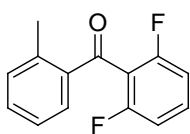


Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.3.2.1.1. Luego de 3 h, de calentamiento, se agregaron 2 mL de una solución de NaOH al 10% (m/v); luego de agitar durante 15 min a temperatura ambiente se agregaron 5 mL de EEt. La fase orgánica se lavó con agua destilada (2 x 5 mL) y una solución saturada de NaCl (1 x 5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con vacío. El bruto de reacción así obtenido se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1), obteniéndose **3gh** como un sólido blanco; p.f.: 45-47°C con un rendimiento del 77%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,74-7,65 (m, 3H); 7,57-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200,1 (CO); 139,5 (C); 138,1 (C); 136,4 (C); 133,8 (C); 132,4 (CH); 132,3 (C); 131,3 (CH); 130,9 (CH); 130,3 (CH); 130,1 (CH); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 126,4 (CH); 125,7 (CH); 125,3 (CH); 124,2 (CH); 20,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 246 (88, M⁺), 231 (22), 127 (100).

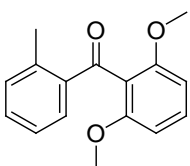
Cabe mencionar que al trabajar con ariltrimetilestannanos el protocolo de elaboración fue el siguiente: una vez finalizado el tiempo de reacción se dejó enfriar y se agregaron 0,2 mL de DMSO; luego de agitar durante 15 min a temperatura ambiente se agregaron 5 mL de EEt y se lavó con agua destilada (3 x 5 mL). La fase acuosa se reservó para la recuperación posterior del Me₃SnCl y la fase orgánica se lavó con una solución de NaOH al 10%, agua destilada y una solución saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con vacío. El bruto de reacción así obtenido se purificó a través del método más conveniente.

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

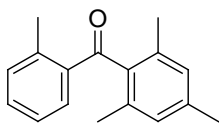
¹⁹¹ Fernández-Ibáñez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4041-4044.

4.3.2.3.2. (2,6-Difluorofenil)(2-metilfenil)metanona (3gj)

Tiempo de reacción: 9 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 85/15). Aceite amarillo claro. Rendimiento: 66%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,53-7,38 (m, 3H); 7,35-7,19 (m, 2H); 6,98 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,66 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 190,7 (CO); 159,8 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 252$, $^3J_{\text{CF}} = 7,1$ Hz, C); 140,1 (C); 136,5 (C); 132,7 (CH); 132,2 (CH); 132,1 (CH); 131,8 (t, $^3J_{\text{CF}} = 9,6$ Hz, CH); 125,8 (CH); 120,6 (t, $^2J_{\text{CF}} = 18,3$ Hz, C); 111,8 (m, CH); 21,6 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 232 (30, M^+), 212 (100), 183 (67), 141 (66), 113 (65). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}$ (232,23): C 72,41; H 4,34; **Encontrado**: C 72,62; H, 4,35.

4.3.2.3.3. (2-Metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3gk)

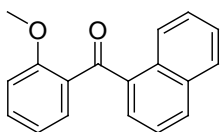
Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 4/6). Sólido blanco, p.f.: 115-117°C. Rendimiento: 57%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,19 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 3,62 (s, 6H); 2,59 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197,3 (CO); 157,5 (C); 139,7 (C); 137,6 (C); 131,7 (CH); 131,6 (CH); 130,6 (CH); 125,4 (CH); 120,3 (C); 104,2 (CH); 55,9 (CH_3); 21,5 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 256 (1, M^+), 241 (2), 225 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (256,30): C 74,98; H 6,29; **Encontrado**: C 75,26; H 6,31.

4.3.2.3.4. (2-Metilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3gl)¹⁹²

Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 8/2). Sólido amarillo claro, p.f.: 99-101°C. Rendimiento: 62%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,31-7,21 (m, 2H); 7,19 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,77 (s, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,99 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202,5 (CO); 139,9 (C); 138,5 (C); 138,4 (C); 137,1 (C); 134,3 (C); 132,2 (CH); 132,1 (CH); 131,8 (CH); 128,5 (CH); 125,8 (CH); 21,6 (CH_3); 21,1 (CH_3); 19,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 238 (8, M^+), 223 (100).

¹⁹² Chuzel, O.; Roesch, A.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800-7802.

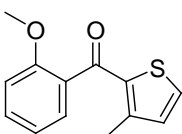
4.3.2.3.5. (2-Metoxifenil)(1-naftil)metanona (3hh)



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 8/2). Sólido blanco, p.f.: 70-72°C.

Rendimiento: 61%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,52-7,29 (m, 6H); 6,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 3,48 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197,8 (CO); 158,3 (C); 136,9 (C); 133,8 (C); 132,8 (CH); 132,2 (CH); 130,8 (CH); 130,1 (C); 129,7 (CH); 129,6 (C); 128,3 (CH); 127,5 (CH); 126,2 (CH); 125,9 (CH); 124,3 (CH); 120,5 (CH); 112,0 (CH); 55,7 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 262 (45, M^+), 247 (13), 231 (16), 135 (80), 127 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (262,30): C 82,42; H 5,38; **Encontrado**: C 82,33; H 5,40.

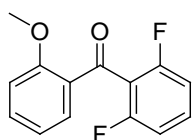
4.3.2.3.6. (2-Metoxifenil)(3-metil-2-tienil)metanona (3hi)



Tiempo de reacción: 12 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 72-74°C.

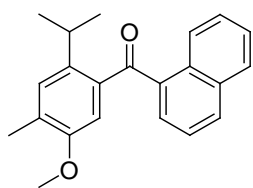
Rendimiento: 57%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,95-6,80 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 188,9 (CO); 156,7 (C); 145,5 (C); 137,6 (C); 132,3 (CH); 131,6 (CH); 131,5 (CH); 130,8 (C); 128,5 (CH); 120,4 (CH); 111,5 (CH); 55,7 (CH_3); 16,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 232 (39, M^+), 231 (90), 217 (100), 201 (33). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (232,30): C 67,21; H 5,21; **Encontrado**: C 67,01; H 5,25.

4.3.2.3.7. (2,6-Difluorofenil)(2-metoxifenil)metanona (3hj)

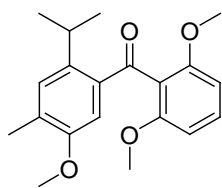


Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 8/2). Sólido blanco, p.f.: 52-54°C.

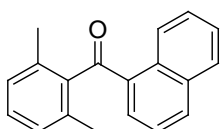
Rendimiento: 50%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,78 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 6,94-6,87 (m, 3H); 3,64 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 187,7 (CO); 159,9 (dd, $^1J_{\text{CF}} = 252$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 7,5$ Hz, C); 159,6 (C); 134,9 (CH); 131,3 (CH); 131,1 (t, $^3J_{\text{CF}} = 10,2$ Hz, CH); 127,7 (C); 120,7 (CH); 120,3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 20$ Hz, C); 112,0 (CH); 111,4 (m, CH); 55,7 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 248 (30, M^+), 141 (63), 135 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$ (248,22): C 67,74; H 4,06; **Encontrado**: C 67,95; H 4,10.

4.3.2.3.8. (2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(1-naftil)metanona (3ih)

Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 75/25). Aceite amarillo claro. Rendimiento: 85%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,45-7,35 (m, 3H); 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,07 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 0,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,1 (CO); 159,2 (C); 139,1 (C); 138,0 (C); 133,8 (C); 131,4 (CH); 131,1 (C); 131,0 (C); 130,4 (CH); 130,3 (C); 128,6 (CH); 128,3 (CH); 127,2 (CH); 126,2 (CH); 125,9 (CH); 124,3 (CH); 113,2 (CH); 55,3 (CH_3); 26,4 (CH_3); 22,3 (CH_3); 21,3 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 318 (66, M^+), 317 (50), 303 (17), 275 (55), 191 (25), 127 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (218,41): C 82,99; H 6,96; **Encontrado**: C 83,22; H 6,97.

4.3.2.3.9. (2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3ik)

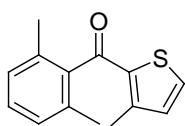
Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 4/6). Sólido blanco, p.f.: 125-127°C. Rendimiento: 71%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,61 (s, 1H); 7,55 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 4,11 (s, 3H); 3,95 (s, 6H); 3,43 (m, 1H); 2,93 (s, 3H); 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 195,7 (CO); 159,4 (C); 157,2 (C); 140,3 (C); 133,5 (C); 131,2 (CH); 130,1 (CH); 129,5 (C); 120,7 (C); 113,6 (CH); 104,2 (CH); 55,9 (CH_3); 55,3 (CH_3); 26,4 (CH_3); 22,3 (CH_3); 22,2 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 328 (2, M^+), 313 (2), 297 (100), 191 (9), 165 (44). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (328,40): C 73,15; H 7,37; **Encontrado**: C 73,33; H 7,39.

4.3.2.3.10. (2,6-Dimetilfenil)(1-naftil)metanona (3jh)

Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 85/15). Sólido amarillo claro, p.f.: 145-147°C. Rendimiento: 79%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9,35 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,80 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,73-7,65 (m, 2H); 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,26 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202,4 (CO); 141,4 (C);

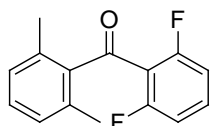
134,6 (C); 134,3 (CH); 134,2 (C); 133,9 (C); 132,5 (CH); 130,8 (C); 128,8 (CH); 128,6 (CH); 127,7 (CH); 126,6 (CH); 126,2 (CH); 124,6 (CH); 19,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 260 (75, M⁺), 259 (49), 245 (13), 127 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₁₉H₁₆O (260,33): C 87,66; H 6,19; **Encontrado**: C 87,42; H 6,17.

4.3.2.3.11. (2,6-Dimetilfenil)(3-metil-2-tienil)metanona (3ji)



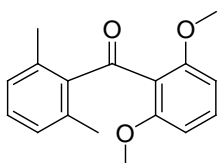
Tiempo de reacción: 7 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 8/2). Sólido blanco, p.f.: 94-96°C. Rendimiento: 75%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 2,23 (br, 3H); 2,12 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 192,7 (CO); 145,5 (C); 141,2 (C); 138,0 (C); 133,8 (CH); 132,8 (CH); 132,5 (C); 128,9 (CH); 127,6 (CH); 19,1 (CH₃); 16,0 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 230 (16, M⁺), 215 (100), 200 (31). **Análisis Elemental Calculado** C₁₄H₁₄OS (230,33): C 73,01; H 6,13; **Encontrado**: C 72,86; H 6,10.

4.3.2.3.12. (2,6-Difluorofenil)(2,6-dimetilfenil)metanona (3jj)



Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 85/15). Sólido blanco, p.f.: 109-111°C. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,35 (m, 1H); 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,91 (m, 2H); 2,22 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194,1 (CO); 160,8 (dd, ¹*J*_{CF} = 257 Hz, ³*J*_{CF} = 6,3 Hz, C); 141,1 (C); 134,6 (C); 133,3 (t, ³*J*_{CF} = 10,8 Hz, CH); 129,6 (CH); 128,1 (CH); 119,0 (t, ²*J*_{CF} = 16,0 Hz, C); 112,3 (m, CH); 19,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 246 (11, M⁺), 226 (100), 211 (37), 141 (54), 133 (28). **Análisis Elemental Calculado** C₁₅H₁₂F₂O (246,25): C 73,16; H 4,91; **Encontrado**: C 73,33; H 4,92.

4.3.2.3.13. (2,6-Dimetilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3jk)¹⁹³

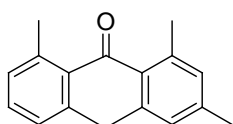


Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 4/6). Sólido blanco, p.f.: 140-142°C. Rendimiento: 53%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,47 (d,

¹⁹³ O'Keefe, B. M.; Simmons, N.; Martin, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304.

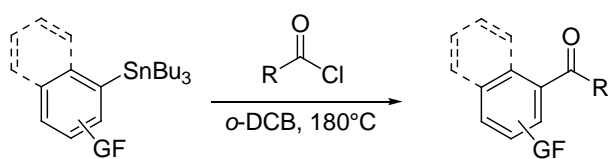
$J = 8,4$ Hz, 2H); 3,59 (s, 6H); 2,13 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,1 (CO); 158,8 (C); 142,4 (C); 135,4 (C); 132,1 (CH); 128,5 (CH); 127,7 (CH); 120,9 (C); 104,7 (CH); 56,0 (CH_3); 19,6 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 270 (1, M^+), 255 (4), 239 (100).

4.3.2.3.14. (2,6-Dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3jl)¹⁹²



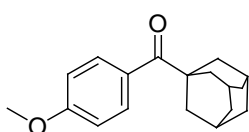
Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 9/1). Sólido blanco, p.f.: 77-79°C. Rendimiento: 62%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,76 (s, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,07 (s, 6H); 2,04 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202,5 (CO); 141,3 (C); 140,2 (C); 138,0 (C); 136,9 (C); 136,3 (C); 129,9 (CH); 129,8 (CH); 128,9 (CH); 21,1 (CH_3); 20,7 (CH_3); 20,6 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 252 (2, M^+), 237 (100).

4.3.2.4. Síntesis y caracterización de alquil aril cetonas terciarias



GF = H; 2-,3-,4-Me; 2-,3-,4-OMe; 3-,4-F; 3-,4-Cl
R = adamantil, t butil

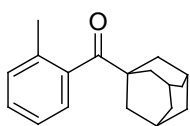
4.3.2.4.1. (1-Adamantil)(4-metoxifenil)metanona (3km)



Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.3.2.3.1. Luego de 1 h de calentamiento, el bruto de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/AcOEt = 99/1), obteniéndose **3km** como un sólido blanco, p.f.: 64-66°C, con un rendimiento del 68%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,05 (br, 9H); 1,76 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 206,8 (CO); 161,4 (C); 131,0 (C); 130,0 (CH); 113,0 (CH); 55,1 (CH_3); 46,6 (C); 39,3 (CH_2); 36,5 (CH_2); 28,6 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 270 (10, M^+), 135 (100), 107 (12). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270,37): C 79,96; H 8,20; **Encontrado**: C 81,16; H 8,43.

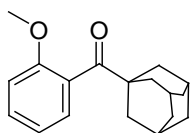
Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.3.2.4.2. (1-Adamantil)(2-metilfenil)metanona (3gm)



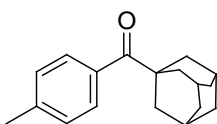
Tiempo de reacción: 24 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 6/4). Sólido blanco, p.f.: 70-72°C. Rendimiento: 62%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,23-6,95 (m, 4H); 2,13 (s, 3H); 1,96 (br, 3H); 1,84 (br, 6H); 1,63 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213,8 (CO); 140,6 (C); 133,7 (C); 130,5 (CH); 128,2 (CH); 127,5 (CH); 124,5 (CH); 47,2 (C); 38,5 (CH_2); 36,3 (CH_2); 27,9 (CH); 19,7 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 254 (10, M^+), 135 (100), 119 (22). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ (254,37): C 84,99; H 8,72; **Encontrado**: C 85,70; H 8,83.

4.3.2.4.3. (1-Adamantil)(2-metoxifenil)metanona (3hm)



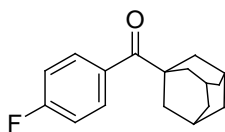
Tiempo de reacción: 16 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/AcOEt = 9/1). Sólido blanco, p.f.: 76-78°C. Rendimiento: 55%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,52 (m, 1H); 7,28-7,05 (m, 3H); 4,01 (s, 3H); 2,24 (br, 3H); 2,12 (br, 6H); 1,92 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 212,7 (CO); 155,4 (C); 130,8 (C); 129,6 (CH); 126,2 (CH); 120,0 (CH); 110,9 (CH); 55,3 (CH_3); 46,9 (C); 38,1 (CH_2); 36,5 (CH_2); 28,0 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 270 (7, M^+), 135 (100), 107 (7). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270,37): C 79,96; H 8,20; **Encontrado**: C 78,53; H 7,97.

4.3.2.4.4. (1-Adamantil)(4-metilfenil)metanona (3lm)



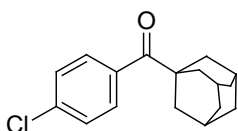
Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 6/4). Sólido blanco, p.f.: 66-68°C. Rendimiento: 66%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 2,54 (s, 3H); 2,29-2,10 (ss, 9H); 1,93 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,1 (CO); 140,5 (C); 136,4 (C); 128,4 (CH); 127,4 (CH); 46,7 (C); 39,1 (CH_2); 36,5 (CH_2); 28,1 (CH); 21,2 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 254 (12, M^+), 239 (4), 135 (100), 119 (27). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ (254,37): C 84,99; H 8,72; **Encontrado**: C 83,79; H 8,59.

4.3.2.4.5. (1-Adamantil)(4-fluorofenil)metanona (3mm)



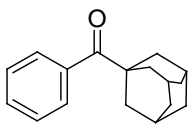
Tiempo de reacción: 2 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 75-77°C. Rendimiento: 68%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,65 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 5,6$ Hz, 2H); 7,07 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,18-1,95 (ss, 9H); 1,77 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207,9 (CO); 163,8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 228$ Hz, C); 135,3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz, C); 129,8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,7$ Hz, CH); 114,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH); 46,9 (C); 39,2 (CH_2); 36,5 (CH_2); 28,1 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 258 (8, M^+), 135 (100), 123 (21). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}$ (258,33): C 79,04; H 7,41; **Encontrado**: C 76,49; H 7,63.

4.3.2.4.6. (1-Adamantil)(4-clorofenil)metanona (3nm)



Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 91-93°C. Rendimiento: 70%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 2,09 (br, 3H); 2,00 (br, 6H); 1,76 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,4 (CO); 138,5 (C); 136,4 (C); 128,7 (CH); 128,1 (CH); 46,9 (C); 39,0 (CH_2); 36,4 (CH_2); 28,0 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 274/276 (10/2, M^+), 139/141 (13/4), 135 (100), 111/113 (26/8). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClO}$ (274,78): C 74,31; H 6,97; **Encontrado**: C 75,28; H 7,05.

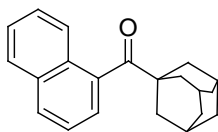
4.3.2.4.7. (1-Adamantil)fenilmetanona (3ñm)¹⁹⁴



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 50-52°C (Lit.: 54-55°C). Rendimiento: 69%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,45 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,38-7,24 (m, 3H); 2,06-1,88 (br, 3H); 1,67 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,9 (CO); 139,5 (C); 130,0 (CH); 127,8 (CH); 126,9 (CH); 46,8 (C); 39,0 (CH_2); 36,4 (CH_2); 28,0 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 240 (11, M^+), 135 (100).

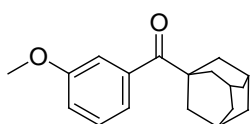
¹⁹⁴ Rieke, R. D.; Hanson, M. V.; Brown, J. D.; Niu, Q. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2726-2730.

4.3.2.4.8. (1-Adamantil)(1-naftil)metanona (3om)



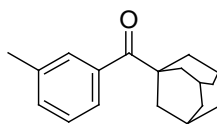
Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 6/4). Sólido blanco; p.f.: 81-83°C. Rendimiento: 30%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,55-7,42 (m, 3H); 7,31 (dd, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H); 2,40-1,98 (ss, 9H); 1,73 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213,6 (CO); 138,6 (C); 133,4 (C); 129,9 (C); 128,6 (CH); 128,3 (CH); 126,4 (CH); 126,0 (CH); 125,5 (CH); 124,1 (CH); 122,2 (CH); 47,6 (C); 38,5 (CH_2); 36,3 (CH_2); 27,9 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 290 (11, M^+), 262 (7), 155 (45), 135 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (290,40): C 86,86; H 7,64; **Encontrado**: C 87,41; H 7,85.

4.3.2.4.9. (1-Adamantil)(3-metoxifenil)metanona (3pm)



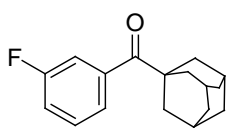
Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/AcOEt = 9/1). Aceite incoloro. Rendimiento: 58%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 2,00 (br, 3H); 1,93 (br, 6H); 1,67 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,8 (CO); 159,1 (C); 140,9 (C); 128,8 (CH); 119,2 (CH); 115,6 (CH); 112,6 (CH); 55,2 (CH_3); 46,8 (C); 39,0 (CH_2); 36,4 (CH_2); 28,1 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 270 (12, M^+), 135 (100), 107 (19). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (270,37): C 79,96; H 8,20; **Encontrado**: C 78,90; H 8,53.

4.3.2.4.10. (1-Adamantil)(3-metilfenil)metanona (3qm)



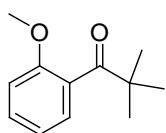
Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 6/4). Aceite incoloro. Rendimiento: 67%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,27-7,11 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 2,03-1,84 (ss, 9H); 1,66 (br, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 210,2 (CO); 139,7 (C); 137,5 (C); 130,6 (CH); 127,5 (CH); 127,4 (CH); 123,8 (CH); 46,7 (C); 39,0 (CH_2); 36,4 (CH_2); 28,0 (CH); 21,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 254 (17, M^+), 135 (100), 119 (21). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ (254,37): C 84,99; H 8,72; **Encontrado**: C 86,02; H 8,80.

4.3.2.4.11. (1-Adamantil)(3-fluorofenil)metanona (3rm)



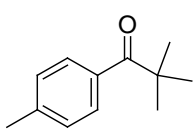
Tiempo de reacción: 1,5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 7/3). Sólido blanco, p.f.: 36-38°C. Rendimiento: 70%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,40-7,18 (m, 3H); 7,12 (m, 1H); 2,08 (br, 3H); 1,98 (br, 6H); 1,75 (m, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,4 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1,7$ Hz, CO); 162,1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 255$ Hz, C); 141,4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5,8$ Hz, C); 129,5 (d, $^3J = 7,6$ Hz, CH); 122,6 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2,9$ Hz, CH); 116,7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH); 114,1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$ Hz, CH); 46,8 (C); 38,9 (CH_2); 36,8 (CH_2); 27,8 (CH). **EM** m/z (% int. rel.) 258 (10, M^+), 135 (100), 123 (14). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}$ (258,33): C 79,04; H 7,41; **Encontrado**: C 80,67; H 7,56.

4.3.2.4.12. 1-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3hn)¹⁹⁵



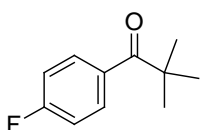
Tiempo de reacción: 16 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 7/3). Aceite incoloro. Rendimiento: 60%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,28 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,85 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 1,13 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 213,5 (CO); 155,2 (C); 131,1 (C); 129,7 (CH); 126,2 (CH); 120,1 (CH); 110,8 (CH); 55,2 (CH_3); 44,7 (C); 26,6 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 192 (2, M^+), 135 (100).

4.3.2.4.13. 2,2-Dimetil-1-(4-metilfenil)-1-propanona (3ln)



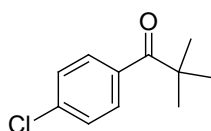
Tiempo de reacción: 4 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1). Aceite incoloro. Rendimiento: 73%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,66 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz); 7,21 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz); 2,39 (s, 3H); 1,36 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 208,2 (CO); 141,3 (C); 135,4 (C); 128,6 (CH); 128,2 (CH); 43,9 (C); 28,0 (CH_3); 21,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 176 (2, M^+), 133 (2), 119 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ (176,25): C 81,77; H 9,15; **Encontrado**: C 80,16; H 8,96.

¹⁹⁵ Marks, M. J.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 52-56.

4.3.2.4.14. 1-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3mn)

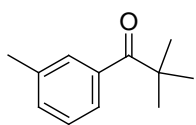
Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1). Aceite incoloro.

Rendimiento: 70%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,69 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 5,3$ Hz, 2H); 6,97 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 1,26 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 206,8 (CO); 164,0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 251$ Hz, C); 134,0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3,3$ Hz, C); 130,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,5$ Hz, CH); 114,9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH); 43,9 (C); 27,9 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 180 (2, M^+), 137 (5), 123 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}$ (180,22): C 73,31; H 7,27; **Encontrado**: C 74,04; H 7,42.

4.3.2.4.15. 1-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3nn)

Tiempo de reacción: 7 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2). Aceite incoloro. Rendimiento: 68%.

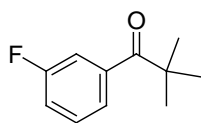
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207,6 (CO); 137,1 (C); 136,6 (C); 129,4 (CH); 128,6 (CH); 44,1 (C); 27,9 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 196 (2, M^+), 161 (2), 153 (3), 139/141 (100/34), 111/113 (30/10). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}$ (196,67): C 67,18; H 6,66; **Encontrado**: C 68,37; H 6,78.

4.3.2.4.16. 2,2-Dimetil-1-(3-metilfenil)-1-propanona (3qn)

Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2). Aceite incoloro.

Rendimiento: 62%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,50-7,41 (m, 2H); 7,27-7,22 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,34 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,5 (CO); 138,8 (C); 137,7 (C); 131,3 (CH); 128,3 (CH); 127,7 (CH); 124,6 (CH); 44,1 (C); 27,9 (CH_3); 20,8 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 176 (3, M^+), 133 (2), 119 (100). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ (176,25): C 81,77; H 9,15; **Encontrado**: C 81,95; H 9,23.

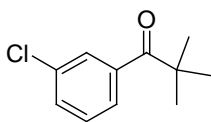
4.3.2.4.17. 1-(3-Fluorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3rn)



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1). Aceite incoloro.

Rendimiento: 71%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,46 (m, 1H); 7,36 (m, 2H); 7,14 (m, 1H); 1,34 (s, 9H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207,6 (CO); 162,1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 247$ Hz, C); 140,5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5,9$ Hz, C); 129,6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8,2$ Hz, CH); 123,3 (CH); 117,6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$, CH); 114,7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22$, CH); 44,1 (C); 27,7 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 180 (10, M⁺), 137 (5), 123 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₁₁H₁₃FO (180,22): C 73,31; H 7,27; **Encontrado**: C 72,45; H 7,15.

4.3.2.4.18. 1-(3-Clorofenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3sn)

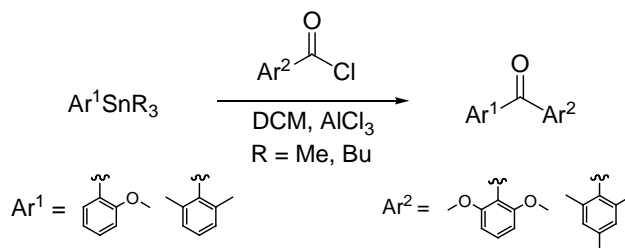


Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2). Aceite incoloro. Rendimiento: 66%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,63 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 1,25 (s, 9H).

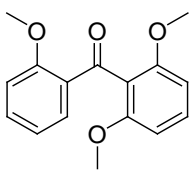
$^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207,7 (CO); 140,2 (C); 134,1 (C); 130,6 (CH); 129,2 (CH); 127,8 (CH); 125,6 (CH); 44,1 (C); 27,9 (CH₃); 27,7 (CH₃). **EM** m/z (% int. rel.) 196/198 (9/3, M⁺), 153 (4), 139/141 (100/38), 111/113 (45/11). **Análisis Elemental Calculado** C₁₁H₁₃ClO (196,67): C 67,18; H 6,66; **Encontrado**: C 68,25; H 6,59.

4.4. Reacciones de acilación *vía* arilestannanos, con catalizador4.4.1. Reacciones catalizadas con AlCl₃

4.4.1.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas



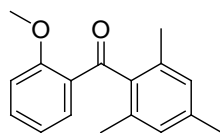
4.4.1.1.1. (2,6-Dimetoxifenil)(2-metoxifenil)metanona (3hk)¹⁹⁶



En un balón de dos bocas, previamente secado, con septum, agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,056 g (0,5 mmol) de AlCl_3 y 10 mL de DCM anhidro. Una vez disuelto se agregó 0,24 g (1,2 mmol) del cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (**2k**). La mezcla se agitó hasta lograr la disolución total; la solución obtenida se incorporó, vía jeringa, a una solución de 0,398 g (1,0 mmol) de tributil(2-metoxifenil)estannano (**1h**) en 10 mL de DCM anhidro, contenida en un balón de una boca con septum. El sistema se colocó en un baño de nitrógeno líquido y se purgó realizando tres ciclos de nitrógeno/vacío; a continuación se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente, durante 6 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se hidrolizó volcando la mezcla en un baño de hielo (5 g). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 mL) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (1 x 5 mL). La fase acuosa resultante se reservó para el tratamiento de recuperación del R_3SnCl . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron con vacío. El bruto así obtenido se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/AcOEt = 6/4), obteniéndose **3hk** (0,128 g, 47%) como un sólido blanco; p.f.: 132-134°C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,71-7,67 (dd, $J = 8,0$, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,97-6,91 (m, 2H); 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,67 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193,7 (CO); 159,6 (C); 157,3 (C); 133,8 (CH); 132,1 (CH); 130,0 (CH); 128,1 (C); 121,4 (C); 120,1 (CH); 112,3 (CH); 104,1 (CH); 55,9 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 272 (16, M^+), 241 (55), 165 (100).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.4.1.1.2. (2-Metoxifenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3hl)¹⁹⁷



Tiempo de reacción 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 5/5). Sólido amarillo claro, p.f.: 110-112°C. Rendimiento: 73%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 6,98-6,91 (m, 2H); 6,83 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,10 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,7 (CO); 159,5 (C); 139,4 (C); 138,0 (C); 134,2 (C); 133,9 (CH); 132,2 (CH); 128,2 (CH); 128,1 (CH); 120,4 (CH); 112,3 (CH); 55,9 (CH_3); 21,1 (CH_3); 19,4 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 251 (34, M^+), 239 (100), 223 (40).

¹⁹⁶ Charlton, J. L.; Sayeed, V. A.; Koh, K.; Lau, W. F.; Lai, H. K.; Bell, A. R. *J. Agric. Food Chem.*, **1990**, *38*, 1719-1723.

¹⁹⁷ Fuson, R. C.; Mon, M. T. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 756-758.

4.4.1.1.3. Benzofenonas impedidas previamente caracterizadas

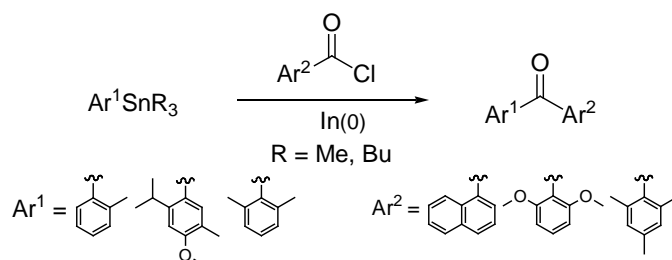
Las benzofenonas que se nombran a continuación fueron primeramente sintetizadas con el protocolo *o*-DCB sin catalizador (4.3.2.3); entre parentesis se detalla el tiempo de reacción, el volumen de solvente necesario para lograr la concentración óptima y el rendimiento de producto aislado.

(2,6-Dimetilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona¹⁹³ (**3jk**, 14 h, DCM = 10 mL, 70%).

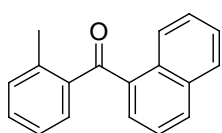
(2,6-Dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona¹⁹² (**3jl**, 6 h, DCM = 10 mL, 82%)

4.4.2. Reacciones catalizadas con In(0)

4.4.2.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas impedidas



4.4.2.1.1. (2-Metilfenil)(1-naftil)metanona (**3gh**)¹⁹¹



En un tubo de Schlenk de 25 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de N₂, se preparó una solución con 0,382 g (1,0 mmol) de tributil(2-metilfenil)estannano (**1g**) y 0,148 g (1,0 mmol) de indio en polvo. El sistema se purgó realizando tres ciclos de vacío/nitrógeno y se agregaron, gota a gota, 0,23 g (1,2 mmol) del cloruro de 1-naftoilo (**2h**). Se repiten los ciclos de purgado y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 60°C (baño de aceite) durante 7 h. Se agregaron 2 mL de una solución de NaOH al 10% (m/v) y se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente; a continuación se extrajo con 5 mL de EEt. La fase orgánica se lavó con agua destilada (2 x 5 mL) y una solución saturada de NaCl (1 x 5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con vacío. El bruto de reacción así obtenido se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1), obteniéndose **3gh** (0,189 g, 77%) como un sólido blanco; p.f.: 45-47°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,74-7,65 (m, 3H); 7,57-7,50 (m, 3H); 7,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200,1 (CO); 139,5 (C); 138,1 (C); 136,4 (C); 133,8 (C); 132,4 (CH); 132,3 (C); 131,3 (CH); 130,9 (CH); 130,3 (CH); 130,1 (CH); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 126,4 (CH); 125,7

(CH); 125,3 (CH); 124,2 (CH); 20,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 246 (88, M⁺), 231 (22), 127 (100).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.4.2.1.2. Benzofenonas impedidas previamente caracterizadas

Las benzofenonas que se nombran a continuación fueron primeramente sintetizadas con el protocolo *o*-DCB sin catalizador (4.3.2.3); entre parentesis se detalla la temperatura y tiempo de reacción y el rendimiento de producto aislado.

(2-Metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3gk), 100°C, 1 h, 49%.

(2-Metilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona¹⁹² (3gl), TA, 27 h, 67%.

(2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(1-naftil)metanona (3ih), 60°C, 2 h, 91%.

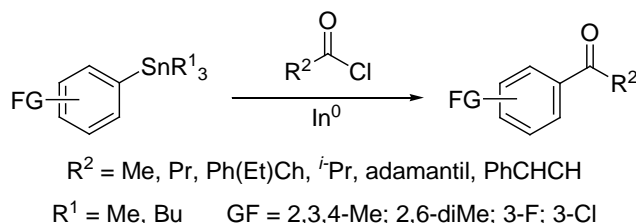
(2-Isopropil-4-metoxi-5-metilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona (3ik), 80°C, 2h, 80%.

(2,6-Dimetilfenil)(1-naftil)metanona (3jh), 60°C, 2 h, 64%.

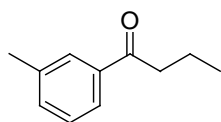
(2,6-Dimetilfenil)(2,6-dimetoxifenil)metanona¹⁹³ (3jk), 80°C, 2 h, 52%.

(2,6-Dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)metanona (3jl), 60°C, 3 h, 62%.

4.4.2.2. Síntesis y caracterización de alquil aril cetonas



4.4.2.2.1. 1-(3-Metilfenil)butanona (3qp)¹⁹⁸



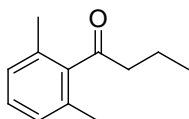
Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.4.2.1.1. Luego de 6 h de agitación, a temperatura ambiente, el bruto de reacción se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 85/15), obteniéndose **3qp** como un líquido amarillo con un rendimiento del 49%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,76-7,71 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 2H); 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200,6 (CO); 138,3 (C); 137,2 (C); 133,5 (CH); 128,5

¹⁹⁸ Wagner, P. J.; M. J. Thomas, M. J.; Harris, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7675-7679.

(CH); 128,4 (CH); 125,3 (CH); 40,6 (CH₂); 21,3 (CH₃); 17,8 (CH₂); 13,9 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 162 (18, M⁺), 147 (3), 134 (5), 119 (100).

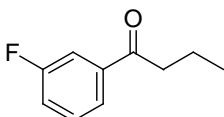
Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.4.2.2.2. 1-(2,6-Dimetilfenil)butanona (3jp)



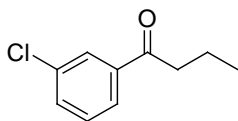
Tiempo de reacción: 6 h. Temperatura: TA. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 85/15). Líquido amarillo. Rendimiento: 72%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,13 (s, 6H); 1,66 (m, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) (**Espectro 5.1**). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 210,3 (CO); 142,5 (C); 132,7 (C); 128,3 (CH); 127,6 (CH); 46,5 (CH₂); 19,0 (CH₃); 17,6 (CH₂); 13,7 (CH₃) (**Espectro 5.2**). **EM** *m/z* (% int. rel.) 176 (4, M⁺), 133 (100), 105 (39). **Análisis Elemental Calculado** C₁₂H₁₆O (176,25): C 81,77; H 9,15; **Encontrado:** C 81,95; H 9,13.

4.4.2.2.3. 1-(3-Fluorofenil)butanona (3rp)



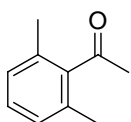
Tiempo de reacción: 5 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 80/20). Líquido amarillo. Rendimiento: 55%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,64 (m, 1H); 7,45 (m 1H); 7,23 (m, 1H); 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) (**Espectro 5.3**). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197,6 (d, ⁴*J*_{CF} = 1,5 Hz, CO); 163,1 (d, ¹*J*_{CF} = 247 Hz, C); 139,0 (d, ³*J*_{CF} = 5,4 Hz, C); 130,2 (d, ³*J*_{CF} = 7,7 Hz, CH); 123,7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3,0 Hz, CH), 119,8 (d, ²*J*_{CF} = 22 Hz, CH); 114,7 (d, ²*J*_{CF} = 22 Hz, CH); 40,6 (CH₂); 17,6 (CH₂); 13,8 (CH₃) (**Espectro 5.4**). **EM** *m/z* (% int. rel.) 166 (12, M⁺), 138 (11), 123 (100). **Análisis Elemental Calculado** C₁₀H₁₁FO (166,19): C 72,27; H 6,67; **Encontrado:** C 71,99; H 6,79.

4.4.2.2.4. 1-(3-Clorofenil)butanona (3sp)¹⁹⁹



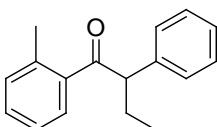
Tiempo de reacción: 5 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2). Líquido amarillo. Rendimiento: 49%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,92 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,52 (ddd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 1,9 Hz, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 2,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198,9 (CO); 138,7 (C); 134,9 (C); 132,7 (CH); 129,9 (CH); 128,2 (CH); 126,1 (CH); 40,6 (CH₂); 17,6 (CH₂); 13,8 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 182 (5, M⁺), 139/141 (100/30), 111/113 (56/17).

4.4.2.2.5. 1-(2,6-Dimetilfenil)etanona (3jq)²⁰⁰



Solvente: PhCF₃, 1ml/mmol de sustrato. Tiempo de reacción: 8 h. Temperatura: TA. Purificado cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 75/25). Líquido amarillo. Rendimiento: 57%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,08 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,20 (s, 6H). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208,0 (CO); 142,6 (C); 132,2 (C); 138,5 (CH); 127,8 (CH); 32,0 (CH₃); 19,1 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 148 (21, M⁺), 133 (100), 91 (8), 77 (41).

4.4.2.2.6. 1-(2-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)

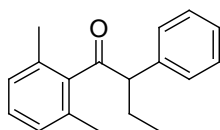


Tiempo de reacción: 3 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 85/15). Líquido amarillo. Rendimiento: 76%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,74 (m, 1H); 7,52-7,32 (m, 8H); 4,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,46 (m, 1H enantiotropico); 2,07 (m, 1H enantiotropico); 1,16 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H) (**Espectro 5.5**). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 204,4 (CO); 139,2 (C); 138,9 (C); 137,7 (C); 131,5 (CH); 130,6 (CH); 128,6 (CH); 128,4 (CH); 127,7 (CH); 126,9 (CH); 125,3 (CH); 58,8 (CH); 26,5 (CH₂); 20,5 (CH₃); 12,3 (CH₃) (**Espectro 5.6**). **EM** *m/z* (% int. rel.) 238 (1, M⁺), 119 (100), 91 (59). **Análisis Elemental Calculado** C₁₇H₁₈O (238,32): C 85,67; H 7,61; **Encontrado**: C 85,90; H 7,63.

¹⁹⁹ Carroll, F. I.; Blough, B. E.; Abraham, P.; Mills, A. C.; Holleman, J. A.; Wolckenhauer, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Forster, M. J. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6768-6781.

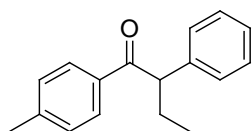
²⁰⁰ Fuson, R. C.; House, H. O. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 496-500.

4.4.2.2.7. 1-(2,6-Dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)



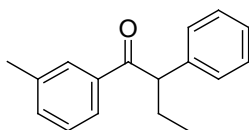
Tiempo de reacción: 32 h. Temperatura: TA. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 85/15). Líquido amarillo claro. Rendimiento: 75%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,26-7,19 (m, 3H); 7,16 (m, 2H); 7,09 (m, 1H); 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,91 (dd, $J = 5,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H); 2,32-2,01 (m, 2H); 1,93 (s, 6H); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H) (**Espectro 5.7**). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209,1 (CO); 141,8 (C); 136,8 (C); 133,4 (C); 129,2 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 127,6 (CH); 127,2 (CH); 55,3 (CH); 27,1 (CH_2); 21,4 (CH_3); 12,3 (CH_3) (**Espectro 5.8**). **EM** m/z (% int. rel.) 133 (100), 105 (33), 91 (20). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ (252,35): C 85,67; H 7,99; **Encontrado**: C 85,82; H 7,96.

4.4.2.2.8. 1-(4-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3lr)²⁰¹



Tiempo de reacción: 3 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 90/10). Líquido amarillo. Rendimiento: 65%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,22-7,14 (m, 4H); 7,10-7,06 (m, 3H); 4,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,11 (m, 1H enantiotropico); 1,76 (m, 1H enantiotropico); 0,80 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199,6 (CO); 143,4 (C); 139,9 (C); 134,6 (C); 129,1 (CH); 128,7 (CH); 128,2 (CH); 126,8 (CH); 55,3 (CH); 27,1 (CH_2); 21,4 (CH_3); 12,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 238 (2, M^+), 119 (100), 91 (51).

4.4.2.2.9. 1-(3-Metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)

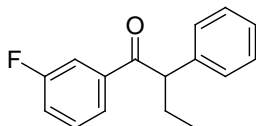


Tiempo de reacción: 6 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 75/25). Sólido blanco, p.f.: 70-71°C. Rendimiento: 84%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,77-7,74 (m, 2H); 7,31-7,20 (m, 6H); 7,17 (m, 1H); 4,44 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,21 (m, 1H enantiotropico); 1,85 (m, 1H enantiotropico); 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) (**Espectro 5.9**). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200,3 (CO); 139,7 (C); 138,2 (C); 137,2 (C); 133,5 (CH); 129,1 (CH); 128,7 (CH); 128,3 (CH); 128,2 (CH); 126,8 (CH); 125,8 (CH); 55,4 (CH); 27,1 (CH_2); 21,3 (CH_3);

²⁰¹ Smyth, T. P.; Corby, B. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8946-8951.

12,2 (CH₃) (**Espectro 5.10**). **EM** m/z (% int. rel.) 238 (1, M⁺), 165 (3), 119 (100), 104 (2), 91 (58). **Análisis Elemental Calculado** C₁₇H₁₈O (238,32): C 85,67; H 7,61; **Encontrado**: C 85,38; H 7,58.

4.4.2.2.10. 1-(3-Fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)



Tiempo de reacción: 7 h. Temperatura: 80°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 75/25). Sólido blanco, p.f.: 55°C. Rendimiento:

61%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 7,30-7,06 (m, 7H); 4,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 2,12 (m, 1H enantiotropico); 1,78 (m, 1H enantiotropico); 0,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H) (**Espectro 5.11**). ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198,8 (d, $^4J_{CF} = 1,9$ Hz, CO); 162,8 (d, $^1J_{CF} = 248$ Hz, C); 139,3 (C); 139,2 (C); 130,1 (d, $^3J_{CF} = 7,5$ Hz, CH); 128,9 (CH); 128,2 (CH); 127,1 (CH); 124,3 (d, $^4J_{CF} = 2,7$ Hz, CH); 119,7 (d, $^2J_{CF} = 22$ Hz, CH); 115,4 (d, $^2J_{CF} = 22$ Hz, CH); 55,8 (CH₂); 27,0 (CH₂); 12,2 (CH₃) (**Espectro 5.12**). **EM** m/z (% int. rel.) 242 (9, M⁺), 183 (5), 123 (100), 104 (6), 91 (92). **Análisis Elemental Calculado** C₁₆H₁₅FO (242,29): C 79,32; H 6,24; **Encontrado**: C 79,10; H 6,21.

4.4.2.2.11. Alquil aril cetonas previamente caracterizadas

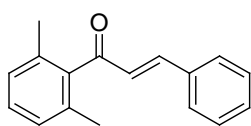
Las alquil aril cetonas terciarias que se nombran a continuación fueron primeramente sintetizadas con el protocolo *o*-DCB sin catalizador (4.3.2.3), entre parentesis se detalla la temperatura y tiempo de reacción y el rendimiento aislado. La síntesis de estas cetonas requirio, bajo estas condiciones de reacción, una relación sustrato/reactivo de 1/2.

(1-Adamantil)(2-metilfenil)metanona (3gm, 80°C, 14 h, 51%).

(1-Adamantil)(3-metilfenil)metanona (3qm, 80°C, 5 h, 69%).

1-(3-Metilfenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3qn, 60°C, 22 h, 55%).

4.4.2.2.12. 1-(2,6-Dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)



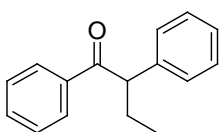
Tiempo de reacción: 3 h. Temperatura: 60°C. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 65/35). Líquido amarillo. Rendimiento: 47%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) (ppm)

7,40 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 2H); 7,29-7,27 (m, 3H); 7,11 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 16$

Hz, 2H); 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 2,14 (s, 6H) (**Espectro 5.13**). ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200,9 (CO); 146,8 (CH); 146,6 (C); 139,9 (C); 134,4 (C); 134,0 (CH); 130,8 (CH); 128,9 (CH); 128,4 (CH); 127,8 (CH); 127,3 (CH); 19,4 (CH_3) (**Espectro 5.14**). **EM** m/z (% int. rel.) 236 (25, M^+), 221 (9), 207 (9), 193 (9), 178 (11), 159 (10), 145 (100), 133 (20). **Análisis Elemental Calculado** $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ (236,31): C 86,40; H 6,82; **Encontrado**: C 86,71; H 6,80.

4.4.3. Reacciones catalizadas con In(0) aplicando ultrasonido

4.4.3.1. 1,2-Difenilbutanona (3ñr)²⁰²



Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.4.2.1.1. Una vez que la mezcla de reacción se colocó en un tubo de Schlenk, se sumerge en un baño de aceite, a 80°C, junto con la punta sonicadora. Se emplea una potencia de 70% y unos ciclos de 70%. Luego de 50 min, el bruto de reacción se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2), obteniéndose **3ñr** como un aceite incoloro con un rendimiento del 84%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) (ppm) 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,30-7,23 (m, 4H); 7,22-7,14 (m, 1H); 4,44 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,20-2,14 (m, 1H); 1,85-1,78 (m, 1H); 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200,3 (CO); 139,5 (C); 137,0 (C); 132,8 (CH); 129,1 (CH); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 128,3 (CH); 126,9 (CH); 55,4 (CH_2); 27,3 (CH_2); 12,4 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 224 (25, M^+), 165 (10), 152 (6), 115 (10), 105 (100).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.4.3.2. Alquil aril cetonas previamente caracterizadas

Las alquil aril cetonas que se nombran a continuación fueron primeramente sintetizadas con el protocolo en presencia de In(0) (4.4.2.1); entre paréntesis se detalla la temperatura, tiempo de reacción y el rendimiento de producto aislado. Cuando la temperatura de trabajo fue de 60°C se utilizó un baño de agua/detergente.

1-(3-Metifenil)butanona¹⁹⁸ (**3qp**, 60°C, 10 min, 47%).

1-(3-Fluorofenil)butanona (**3rp**, 60°C, 10 min, 55%).

1-(3-Clorofenil)butanona¹⁹⁹ (**3sp**, 60°C, 10 min, 53%).

1-(3-Metilfenil)-2-fenilbutanona (**3qr**, 80°C, 30 min, 79%).

²⁰² Lou, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264-1266.

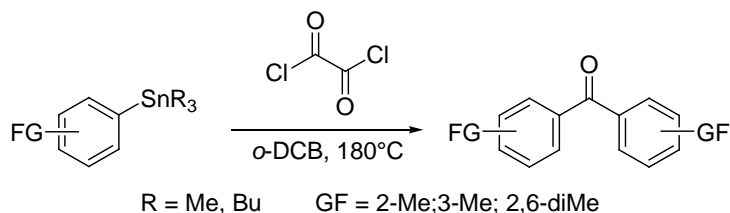
1-(3-Fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr, 80°C, 45 min, 62%).

(1-Adamantil)(3-metilfenil)metanona (3qm, 80°C, 53 min, 70%).

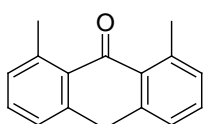
1-(3-Metilfenil)-2,2-dimetil-1-propanona (3qn, 80°C, 70 min, 52%).

4.5. Reacciones con cloruro de oxalilo

4.5.1. Síntesis y caracterización de benzofenonas simétricas



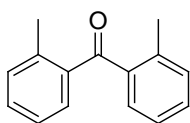
4.5.1.1. 2,2',6,6'-Tetrametilbenzofenona (7j)²⁰³



En un tubo de Schlenk de 25 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de N₂, se preparó una solución con 0,27 g (1,0 mmol) de (trimetil)2,6-dimetilfenilestannano (**1j**) en 1 mL de o-DCB. El sistema se purgó realizando tres ciclos de vacío/nitrógeno y se agregaron 0,044 mL (0,5 mmol) del cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 180°C (baño de aceite) durante 2 h. Se agregaron 2 mL de una solución de NaOH al 10% (m/v); luego de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se agregaron 5 mL de EEt. La fase orgánica se lavó con agua destilada (2 x 5 mL) y una solución saturada de NaCl (1 x 5 mL). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró con vacío. El bruto de reacción se purificó por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 8/2), obteniéndose **7j** (0,19 g, 80%) como un sólido blanco; p.f.: 129-131°C (Lit. 132-133°C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,21 (m, 2H); 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 4H); 2,17 (s, 12H). ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 202,7 (CO); 140,7 (C); 136,5 (C); 130,1 (CH); 192,1 (CH); 20,7 (CH₃). EM m/z (% int. rel.) 238 (1, M⁺), 223 (100), 208 (27).

Empleando la técnica descrita se obtuvieron las siguientes cetonas.

4.5.1.2. 2,2'-Dimetilbenzofenona (7g)²⁰⁴



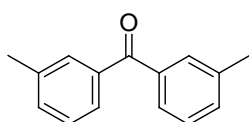
Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 8/2). Sólido blanco,

²⁰³ Nudelman, N. S.; Outumuro, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4347-4348.

²⁰⁴ Yang, L.; Zeng, T.; Shuai, Q.; Guo, X.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2161-2163.

p.f.: 60-62°C (Lit. 64-66°C). Rendimiento: 45%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,37 (m, 2H); 7,31 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,22 (m, 2H); 2,42 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201,2 (CO); 139,5 (C); 138,7 (C); 131,4 (CH); 131,3 (CH); 130,4 (CH); 125,4 (CH); 20,8 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 210 (3, M^+), 209 (9), 195 (100).

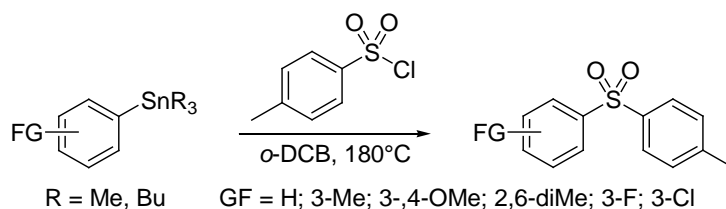
4.5.1.3. 3,3'-Dimetilbenzofenona (7q)²⁰⁵



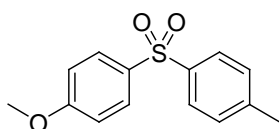
Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 9/1). Aceite incoloro. Rendimiento: 40%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,62 (s, 2H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,31-7,44 (m, 4H); 2,41 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) (ppm) 197,2 (CO); 138,1 (C); 137,7 (C); 133,1 (CH); 130,4 (CH); 128,0 (CH); 127,3 (CH); 21,3 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 210 (25, M^+), 195 (15), 165 (9), 152 (5), 119 (100).

4.6. Reacciones de sulfonilación

4.6.1. Síntesis y caracterización de diaril sulfonas



4.6.1.1. (4-Metoxifenil)(4-metilfenil)sulfona (9k)²⁰⁶



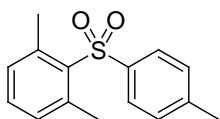
Se utilizó un procedimiento similar al descrito en 4.3.2.3.1. Luego de 2 h de calentamiento se purificó por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 1:1) obteniéndose **9k** como un sólido blanco; p.f.: 94-96°C (Lit. 100-101°C), con un rendimiento del 65%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 2,37 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163,2 (C); 143,7 (C); 139,5 (C); 133,6 (C);

²⁰⁵ Kobayashi, K.; Nishimura, Y.; Gao, F.; Gotoh, K.; Nishihara, Y.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10949-1952.

²⁰⁶ Cachi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5608-5614

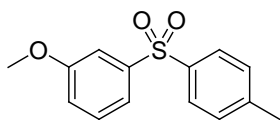
129,8 (CH); 129,7 (CH); 127,3 (CH); 114,4 (CH); 55,6 (CH₃); 21,4 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 262 (45, M⁺), 155 (71), 123 (100).

4.6.1.2. (1,3-Dimetilfenil)(4-metilfenil)sulfona (9j)²⁰⁷



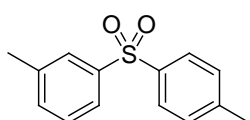
Tiempo de reacción: 3 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel (hexano/DCM = 1/1). Sólido blanco, p.f.: 108-110°C (Lit. 120-121°C). Rendimiento: 61%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,32-7,25 (m, 3H); 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,63 (s, 6H); 2,39 (s, 3H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143,5 (C); 140,5 (C); 140,0 (C); 137,2 (C); 132,6 (C); 131,4 (CH); 129,5 (CH); 129,3 (CH); 22,9 (CH₃); 21,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 260 (6, M⁺), 242 (55), 225 (36), 194 (57), 179 (53), 165 (38), 151 (38), 119 (19), 103 (52), 91 (90), 77 (100).

4.6.1.3. (3-Metoxifenil)(4-metilfenil)sulfona (9p)²⁰⁶



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 1/1). Sólido blanco, p.f.: 75-77°C (Lit. 75-76°C). Rendimiento: 60%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,37 (t, *J* = 8,0, 1H); 7,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,05 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,39 (s, 3H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 160,0 (C); 144,1 (C); 143,2 (C); 138,7 (C); 130,3 (C); 129,9 (CH); 127,7 (CH); 119,8 (CH); 112,2 (CH); 55,6 (CH₃); 21,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 262 (75, M⁺), 155 (73), 139 (100).

4.6.1.4. (3-Metilfenil)(4-metilfenil)sulfona (9q)²⁰⁶

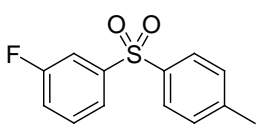


Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 1/1). Sólido blanco, p.f.: 104-107°C (Lit. 102-103°C). Rendimiento: 56%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,77-7,71 (m, 2H); 7,38-7,31 (m, 2H); 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 6H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144,0 (C); 141,9 (C); 139,4 (C); 139,0 (C); 133,7 (CH); 129,8 (CH); 129,0 (CH); 127,8

²⁰⁷ Burton, H.; Prail, P. *J. Org. Chem.* **1955**, 887-889.

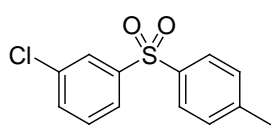
(CH); 127,7 (CH); 124,7 (CH); 21,5 (CH₃); 21,3 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 246 (25, M⁺), 165 (10), 139 (100).

4.6.1.5. (3-Fluorofenil)(4-metilfenil)sulfona (9r)²⁰⁶



Tiempo de reacción: 6 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 1/1). Cera amarillo claro. Rendimiento: 44%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,54 (m, 1H); 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,15 (m, 1H); 2,32 (s, 3H). **¹³C RMN** (75.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162,4 (d, ¹*J*_{CF} = 252 Hz, C); 144,6 (C); 144,1 (d, ³*J*_{CF} = 6,4 Hz, C); 137,9 (C); 131,0 (d, ³*J*_{CF} = 7,7 Hz, CH); 130,0 (CH); 127,8 (CH); 123,2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3,3 Hz CH); 120,1 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz, CH); 114,8 (d, ²*J*_{CF} = 24 Hz, CH); 21,5 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 250 (38, M⁺), 143 (19), 139 (64), 107 (100).

4.6.1.6. (3-Clorofenil)(4-metilfenil)sulfona (9s)²³



Tiempo de reacción: 5 h. Purificado por cromatografía flash con silicagel dopada con 10% de KF (hexano/DCM = 1/1). Sólido blanco, p.f.: 113-115°C (Lit. 125°C). Rendimiento: 50%. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,90 (t, *J* = 1,8 Hz 1H,); 7,83-7,80 (m, 3H); 7,50 (m, 1H); 7,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,31(d, *J* = 8,2, 2H); 2,41 (s, 3H). **¹³C RMN** (75,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 144,6 (C); 143,9 (C), 138,0 (C), 135,4 (C); 133,1 (CH); 130,5 (CH); 130,1 (CH); 127,9 (CH), 127,6 (CH); 125,6 (CH); 21,6 (CH₃). **EM** *m/z* (% int. rel.) 266 (39, M⁺), 159 (14), 139 (70), 107 (100).

4.7. Procedimiento de recuperación de Me₃SnCl

La solución acuosa (~15 mL/mmol de Sn) se saturó con KF. La misma se extrajo con 10 mL de EEt mediante agitación vigorosa durante 15 min. Luego por filtración con vacío se separó el Me₃SnF²⁰⁸ precipitado (0,297 g, 81%), y se almacenó para una futura reconversión a Me₃SnCl por tratamiento con un exceso de NaCl en THF.²⁰⁹

²⁰⁸ Leibner, J. E.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449-450. Los compuestos organoestánicos fluorados poseen moderada toxicidad. Son no volátiles, insolubles en solventes orgánicos o agua, y no son absorbidos fácilmente por piel.

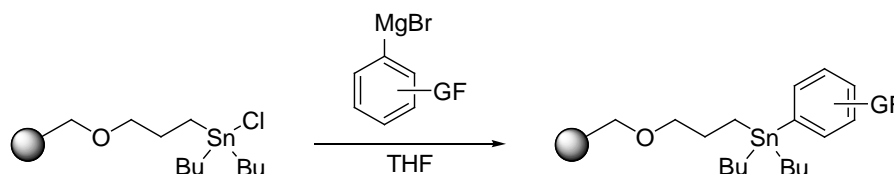
²⁰⁹ Mitchell, T. N.; Kwetkat, K.; Godry, B. *Organometallics* **1991**, *10*, 1633-1634.

4.8. Procedimiento de recuperación de Bu_3SnCl

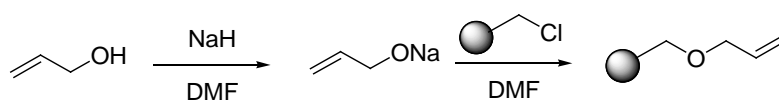
Luego de cromatografiar el bruto de reacción (10 g de silica gel dopada con 10% KF por mmol de Sn)²¹⁰ la columna se eluyó con 100 mL de THF. La silica se colocó en un balón de 100 mL equipado con condensador y atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 50 mL de THF y NaCl (0,293 g, 5,0 mmol) manteniendo la mezcla a reflujo y agitación constante durante 4 días.²⁰⁹ Se dejó llegar a temperatura ambiente y la silica se empaquetó en una columna cromatográfica de forma convencional y se procediendo a la elución del THF con presión de aire seguido de dos eluciones con EEt (50 mL). Por destilación de los solventes de elución se recuperó un 80% de Bu_3SnCl con respecto al ariltributilestannano de partida.

4.9. Reacciones con arilestannanos soportados

4.9.1. Síntesis y caracterización de dibutylarilestannanos soportados



4.9.1.1. Síntesis y caracterización del éter alílico soportado

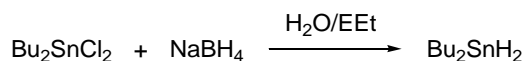


En un balón de 25 mL de una boca, provisto de agitador magnético y en atmósfera de argón, se colocaron 15 mL de DMF anhidro y 0,263 g de NaH (6,6 mmol; 60%). Se realizaron lavados con hexano anhidro (3 x 5 mL) y se eliminó el exceso de solvente con rotaevaporador, siempre bajo atmósfera inerte. Luego se agregaron, gota a gota, 0,44 mL (6,5 mmol) de alcohol alílico manteniendo el sistema a 0°C. Una vez completada la adición se mantuvo con agitación constante durante 2 h a temperatura ambiente. Sobre la solución del alcóxido se agregó 1 g de la resina de Merrifield (VC = 2,0 mmol/g) y se mantuvo en agitación constante durante 20 h a temperatura ambiente. El material soportado se colectó por filtración y se lo lavó con DMF, H_2O , MeOH, DCM y EEt (2 x 10 mL de cada solvente, agitando durante 10 min en cada

²¹⁰ Ferrer Flegeau, E.; Popkin, M. E.; Greaney, M.F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3303-3306.

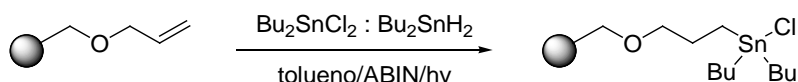
lavado antes de filtrar). La resina se secó bajo vacío. $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, fase gel en CDCl_3) δ (ppm) 134,9 (CH); 117,0 (CH); 72,0 (CH_2); 70,9 (CH_2) (**Espectro 5.15**).

4.9.1.2. Síntesis de Bu_2SnH_2



En un balón de dos bocas de 250 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante, ampolla igualadora y en atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de 3 g (80 mmol) de NaBH_4 en 50 mL de H_2O fría. Se realizó una purga del sistema con nitrógeno durante 20 min y luego se agregó, gota a gota y desde ampolla igualadora una solución de 4,5 g (15 mmol) de Bu_2SnCl_2 en 50 mL de EEt, manteniendo la mezcla de reacción a 0°C . Una vez finalizado el agregado se mantuvo agitando la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente. Luego se realizó una separación de fases; la fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 25 mL), se secó con MgSO_4 y se concentró con rotaevaporador. Durante estos pasos se trató de mantener todo el sistema en atmósfera inerte realizando cada secuencia rápidamente. El Bu_2SnH_2 así generado se utilizó inmediatamente. IR (banda Sn-H) 1840 cm^{-1} .

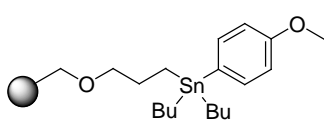
4.9.1.3. Síntesis y caracterización del cloruro de dibutilestaño soportado



En un balón de boca ancha de 100 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de argón, se colocaron 1 g de éter alílico soportado ($\text{VC} = 1,92\text{ mmol/g}$), 1,5 g (5,0 mmol) de Bu_2SnCl_2 , 0,025 mg de ABIN y 25 mL de tolueno. Una vez lograda una suspensión homogénea el sistema se mantuvo a una temperatura de 20°C y se agregaron, gota a gota, 0,83 mL (1,2 g; 5,0 mmol) de Bu_2SnH_2 . Una vez finalizado el agregado, manteniendo el baño a 20°C , se irradió la mezcla con luz UV, con agitación constante durante 30 h y agregando, a las 12 h, una nueva porción de 0,025 mg de ABIN. Una vez finalizado el tiempo de reacción la resina se colectó por filtración y se lavó con tolueno, etanol, acetona, tolueno, acetona, DCM y EEt (2 x 10 mL con 10 min de agitación). Finalmente, la resina se secó bajo vacío. $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, fase gel en CDCl_3) δ (ppm) 73,0 (CH_2); 70,9 (CH_2); 28,2 (CH_2); 27,8 (CH_2); 26,7 (CH_2); 18,5

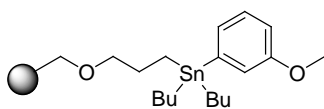
(CH₂); 14,9 (CH₃); 13,6 (CH₂) (**Espectro 5.16**). ¹¹⁹Sn RMN (119,9 MHz, fase gel en CDCl₃) δ (ppm) 69,7.

4.9.1.4. Dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)



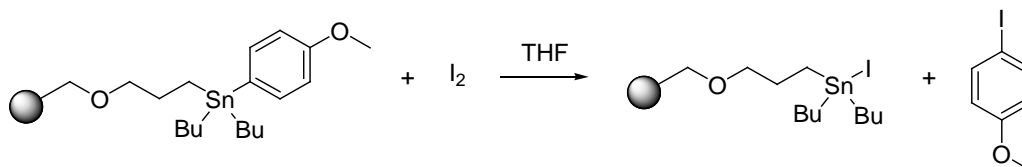
En un balón de dos bocas de 50 mL, provisto de agitador magnético, refrigerante, ampolla igualadora y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 3 mL de THF anhidro y 1 g de cloruro de estaño soportado (VC = 1,26 mmol/g), manteniendo la mezcla a 0°C. Desde ampolla igualadora se agregaron, gota a gota, 5,0 mmol del reactivo de Grignard correspondiente. Una vez finalizado el agregado se mantuvo la mezcla en agitación constante y a reflujo durante 20 h. A la resina así obtenida se la colectó por filtración y se lavó con THF, H₂O, NH₄Cl aq., MeOH, DCM y EEt (2 x 10 mL con 10 min de agitación) y se secó con vacío. ¹³C RMN (75,5 MHz, fase gel en CDCl₃) δ (ppm) 137,4 (CH); 114,0 (CH); 73,4 (CH₂); 72,7 (CH₂); 54,9 (CH₂); 29,1 (CH₂); 27,4 (CH₂); 26,9 (CH₂); 13,7 (CH₂); 9,6 (CH₃); 5,6 (CH₂) (**Espectro 5.17**). ¹¹⁹Sn RMN (119,9 MHz, fase gel en CDCl₃) δ (ppm) -34,3 (**Espectro 5.18**).

4.9.1.5. Dibutil(3-metoxifenil)estannano soportado (P-1p)



Se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el reactivo de Grignard correspondiente. ¹³C RMN (75,5 MHz, fase gel en CDCl₃) δ (ppm) 122,6 (CH); 122,0 (CH); 113,0 (CH); 73,4 (CH₂); 72,8 (CH₂); 54,9 (CH₂); 29,0 (CH₂); 27,3 (CH₂); 26,9 (CH₂); 13,7 (CH₂); 9,6 (CH₃); 5,6 (CH₂) (**Espectro 5.19**).

4.9.1.6. Cálculo de la carga real de los arildibutilestannanos soportados

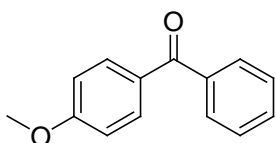


En un balón de dos bocas de 10 mL, provisto de agitador magnético, ampolla igualadora y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0,2 g del dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado y se agregó, gota a gota y desde ampolla igualadora, una solución de 0,086 g (0,34 mmol) de I₂ en 3 mL de THF. Una vez finalizado el

agregado el sistema se mantuvo en agitación y en oscuridad durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de Na_2SO_3 (5 mL) y H_2O (5 mL). La fase orgánica se llevó a volumen en matraz aforado y se procedió a la cuantificación por CG. Se obtuvo un rendimiento del 86% de 4-iodoanisol, lo que permitió establecer como **Carga Real 1,00 mmol/g de resina**.

4.9.2. Reacción de aroilación

4.9.2.1. 4-Metoxibenzofenona (3ka)²¹¹



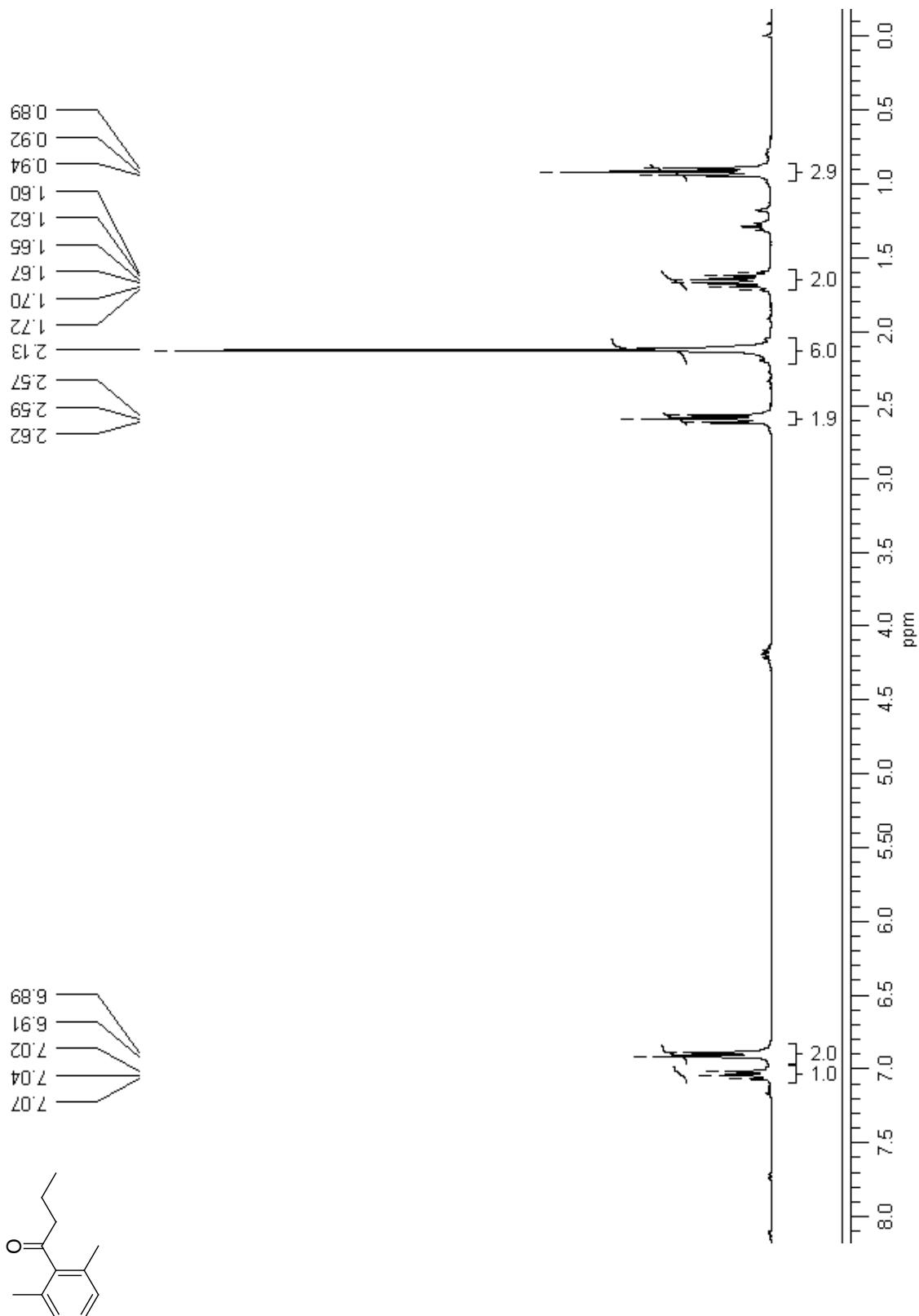
En un balón de dos bocas de 10 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de nitrógeno, se colocaron 2 mL de DCM anhidro y 0,048 g (0,36 mmol) de AlCl_3 , cuando la mezcla se tornó homogénea, se agregó, gota a gota y desde jeringa 0,050 g (0,36 mmol) de cloruro de benzoílo (**2a**), recién destilado. Luego de 5 minutos en agitación constante la solución así obtenida se agregó, gota a gota y con jeringa, a una suspensión de 0,30 g (VC = 1,0 mmol/g) del arilestannano soportado (**P-1k**) en 1 mL de DCM anhidro, contenida en un balón de 10 mL, provisto de agitador magnético y en atmósfera de nitrógeno. El sistema se colocó en un baño de hielo y se purgó realizando tres ciclos de vacío/nitrógeno. Luego, se dejó en agitación constante a una velocidad moderada durante 20 h, a temperatura ambiente. La mezcla se filtró; la solución resultante se almacenó y la resina se lavó con DCM (3 x 10 mL, agitando durante 10 min antes de cada lavado). La solución resultante del lavado de la resina se juntó con la primera solución. De esta manera la nueva solución se trató con una solución de NaOH 10% (m/v); a continuación se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua destilada (2 x 5 mL) y una solución saturada de NaCl (1 x 5 mL). Se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró con vacío; obteniéndose **3ka** como un aceite amarillo con un rendimiento de 40%. $^{13}\text{C RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196,0 (CO); 163,7 (C), 138,7 (C), 134,0 (C); 132,9 (CH); 132,2 (CH); 130,1 (CH); 128,6 (CH), 114,0 (CH); 55,9 (CH_3). **EM** m/z (% int. rel.) 212 (53, M^+), 181 (5), 135 (100).

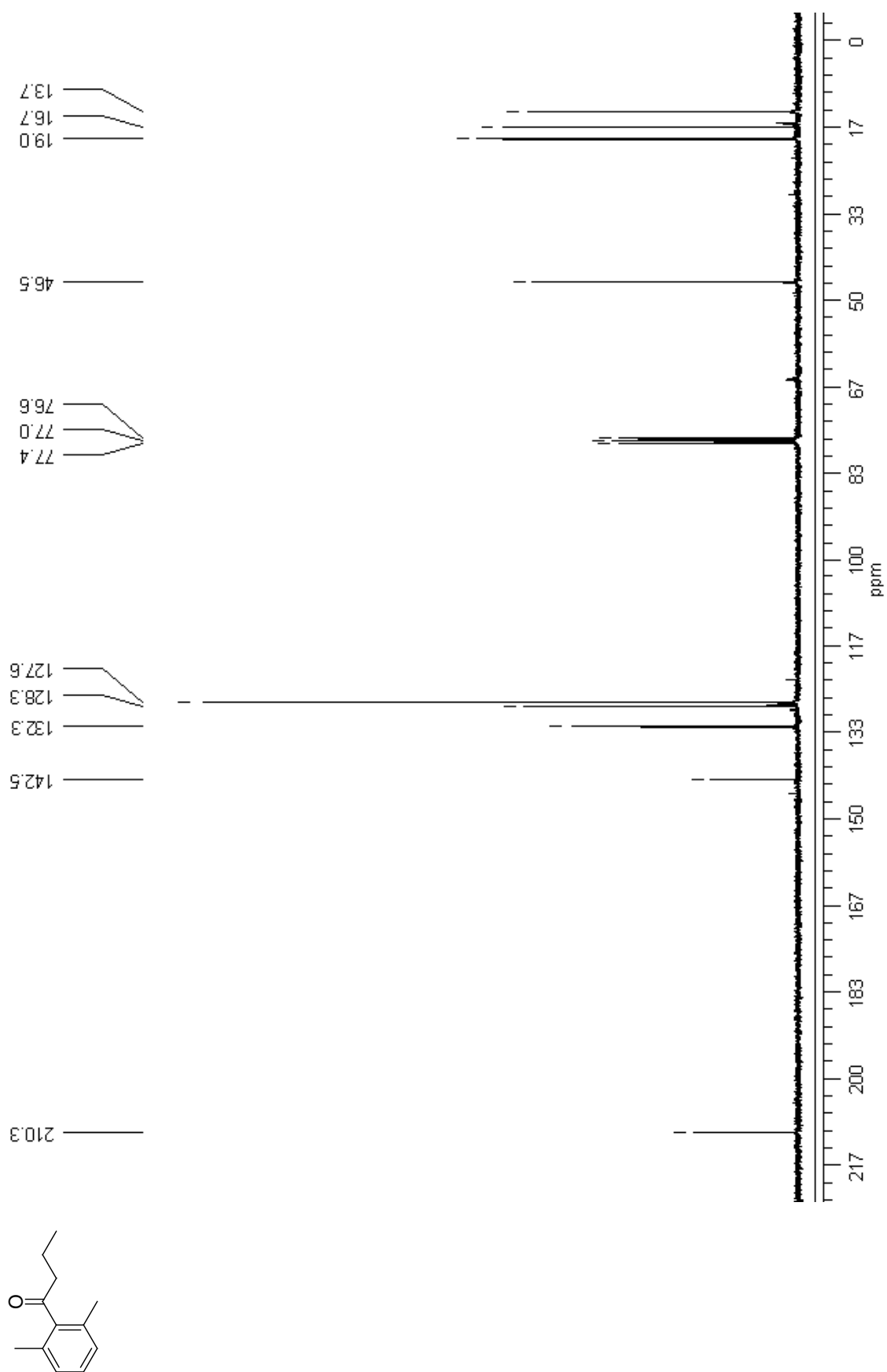
²¹¹ Los datos espectroscópicos concuerdan con una muestra comercial.

CAPÍTULO 5: Espectros

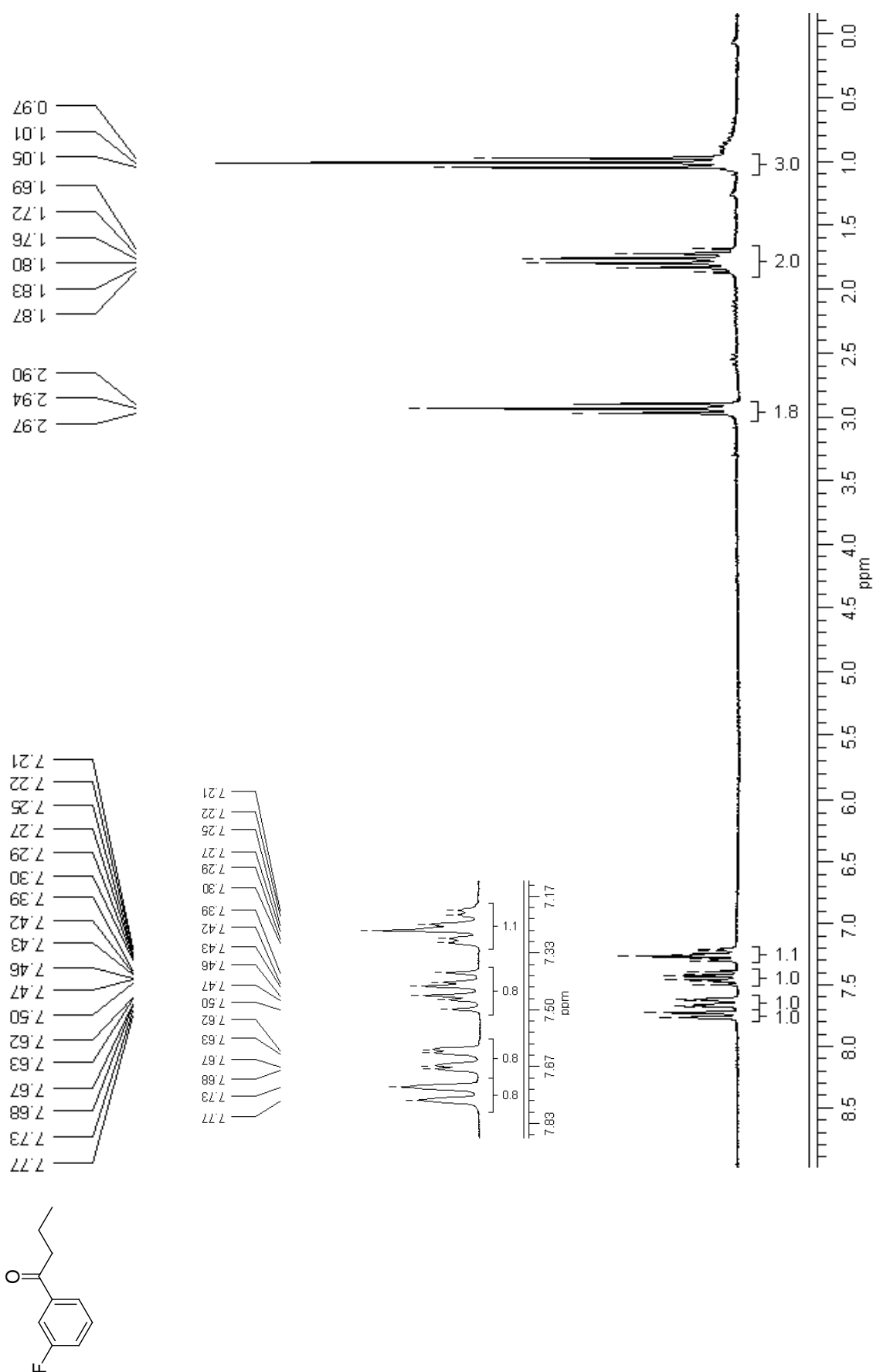
En este capítulo se presentan los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de aquellos compuestos nuevos que aún no hemos publicado.

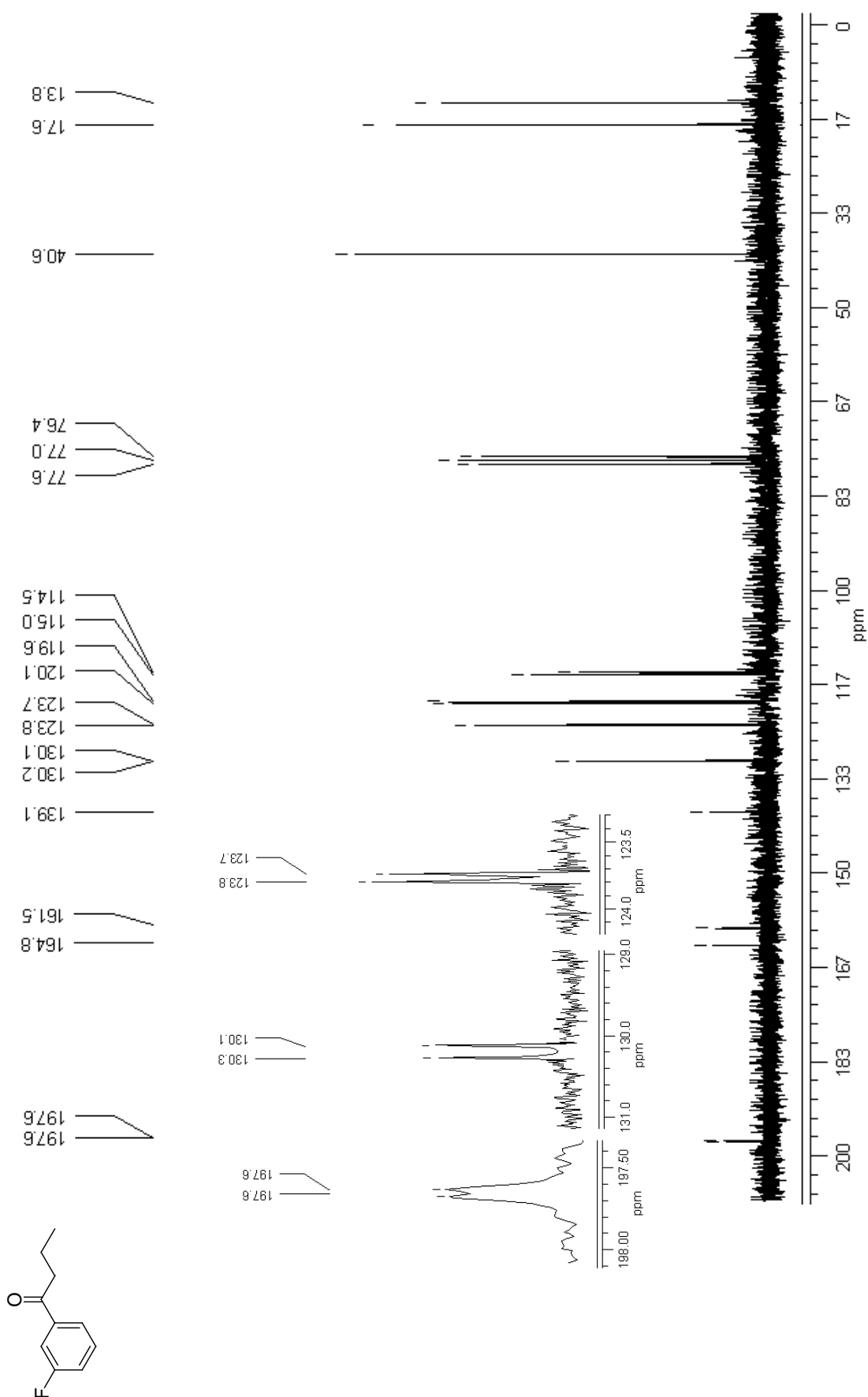
Espectro 5.1. ^1H RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)butanona (3jp)



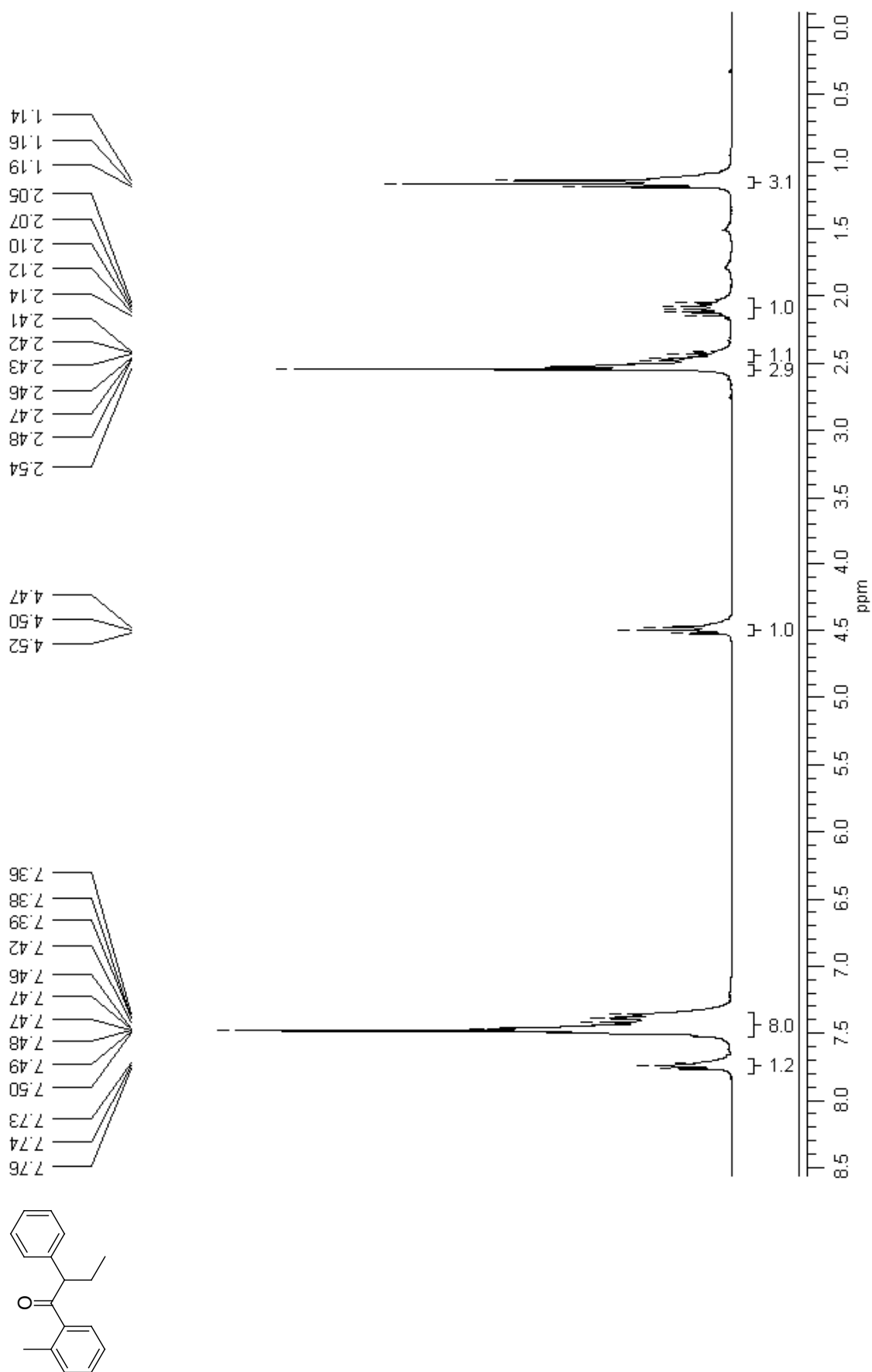
Espectro 5.2. ^{13}C RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)butanona (3jp)

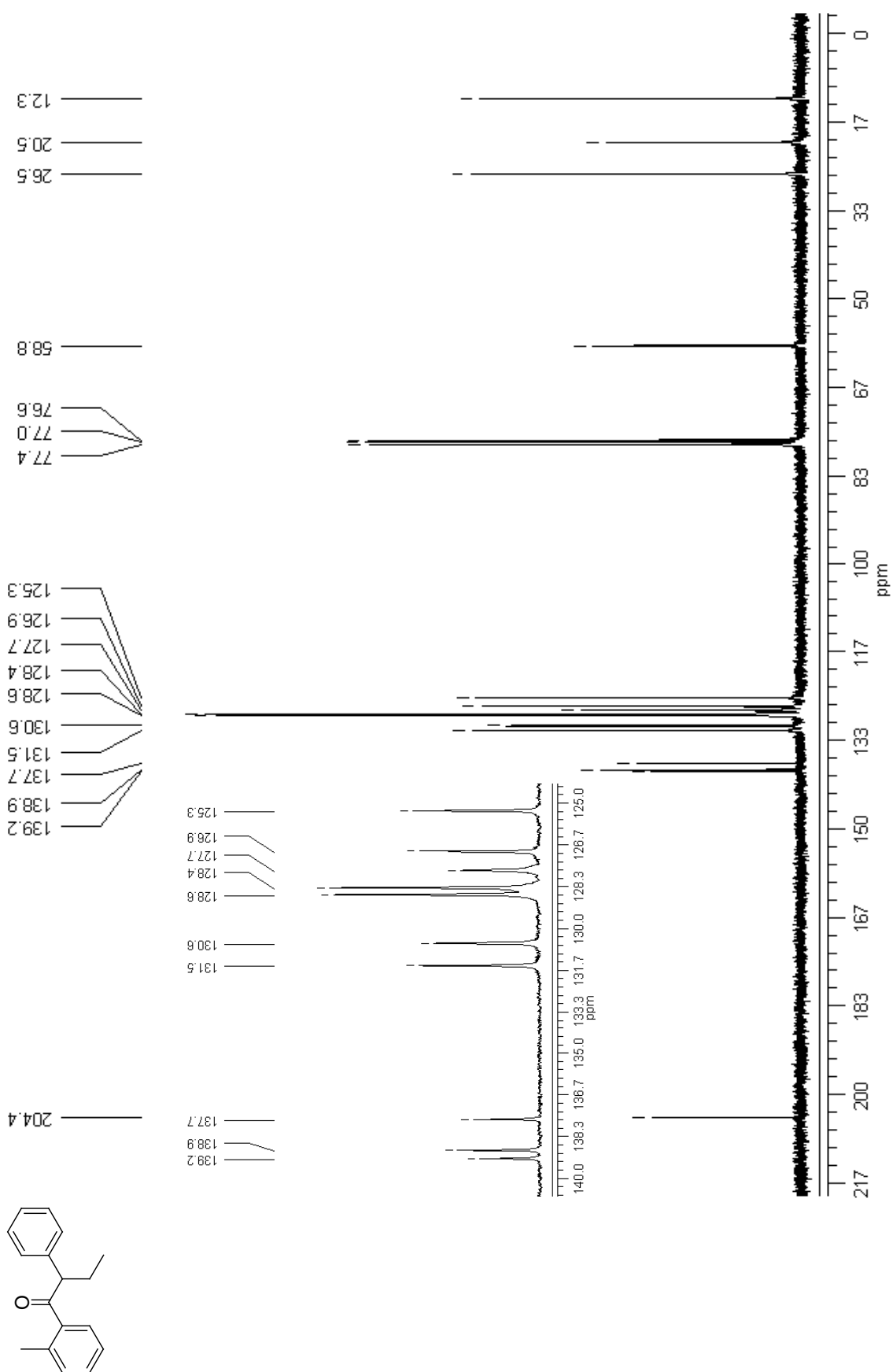
Espectro 5.3. ^1H RMN de 1-(3-fluorofenil)butanona (3rp)



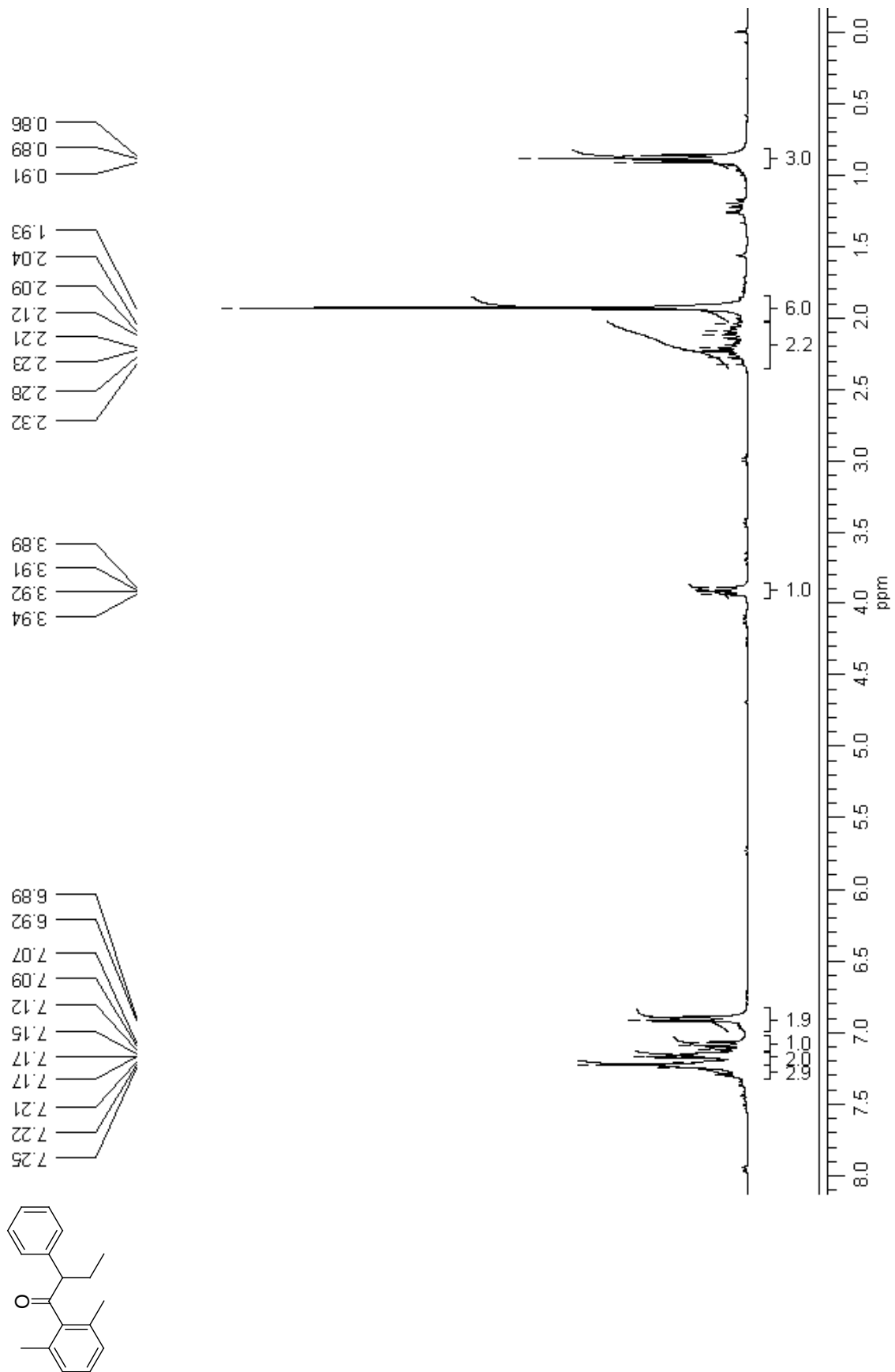
Espectro 5.4. ^{13}C RMN de 1-(3-fluorofenil)butanona (3rp)

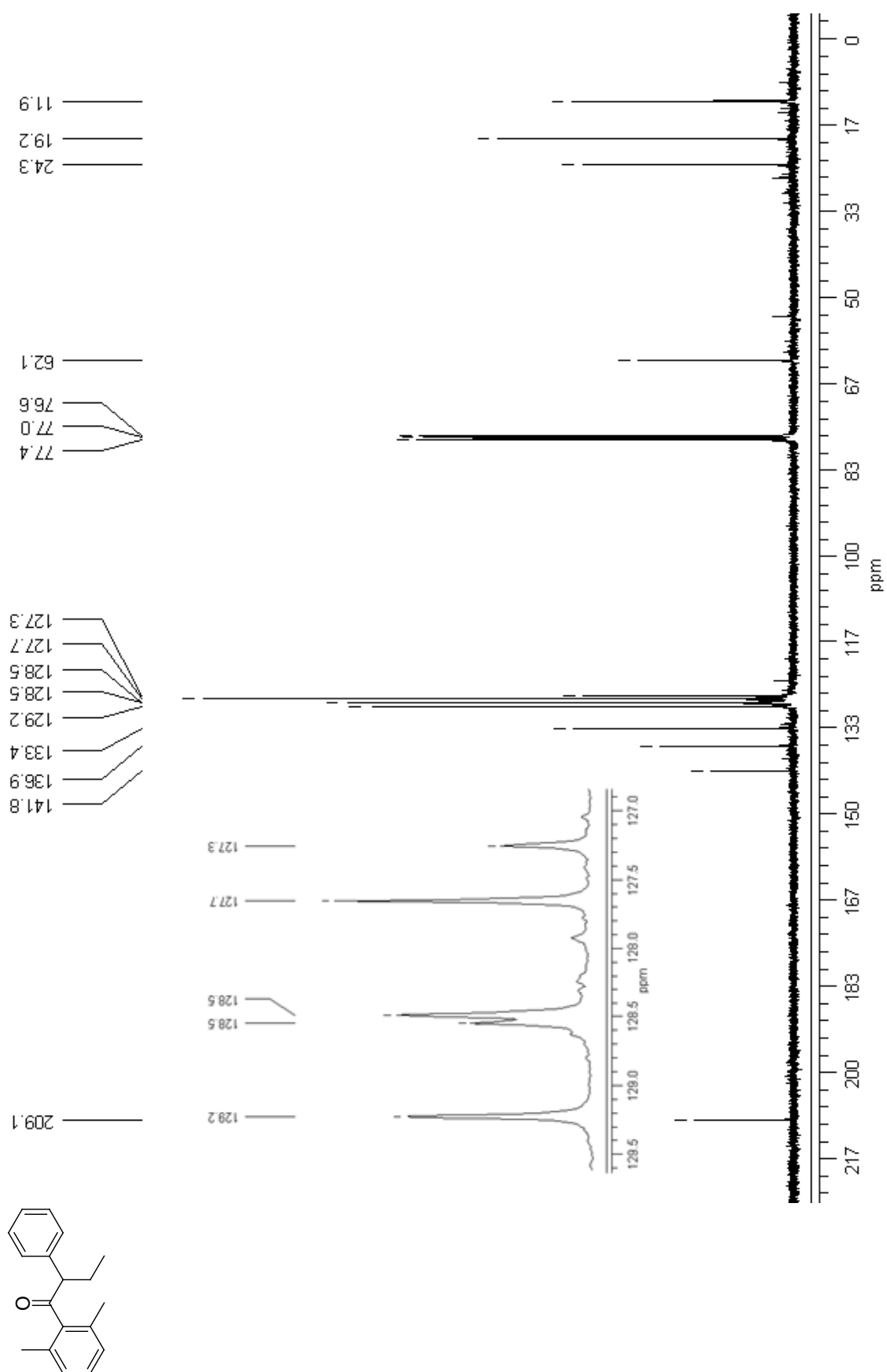
Espectro 5.5. ^1H RMN de 1-(2-metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)



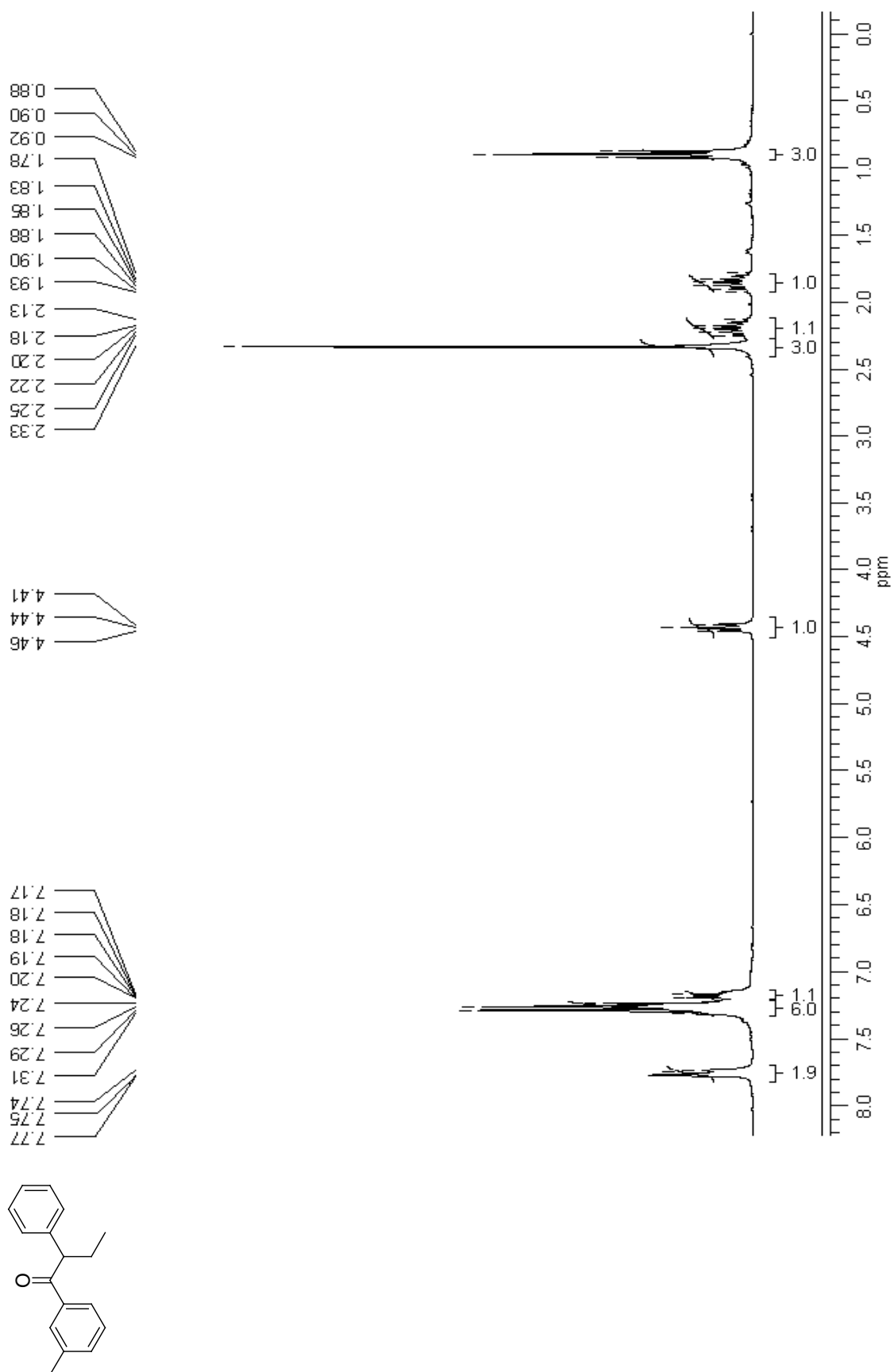
Espectro 5.6. ^{13}C RMN de 1-(2-metilfenil)-2-fenilbutanona (3gr)

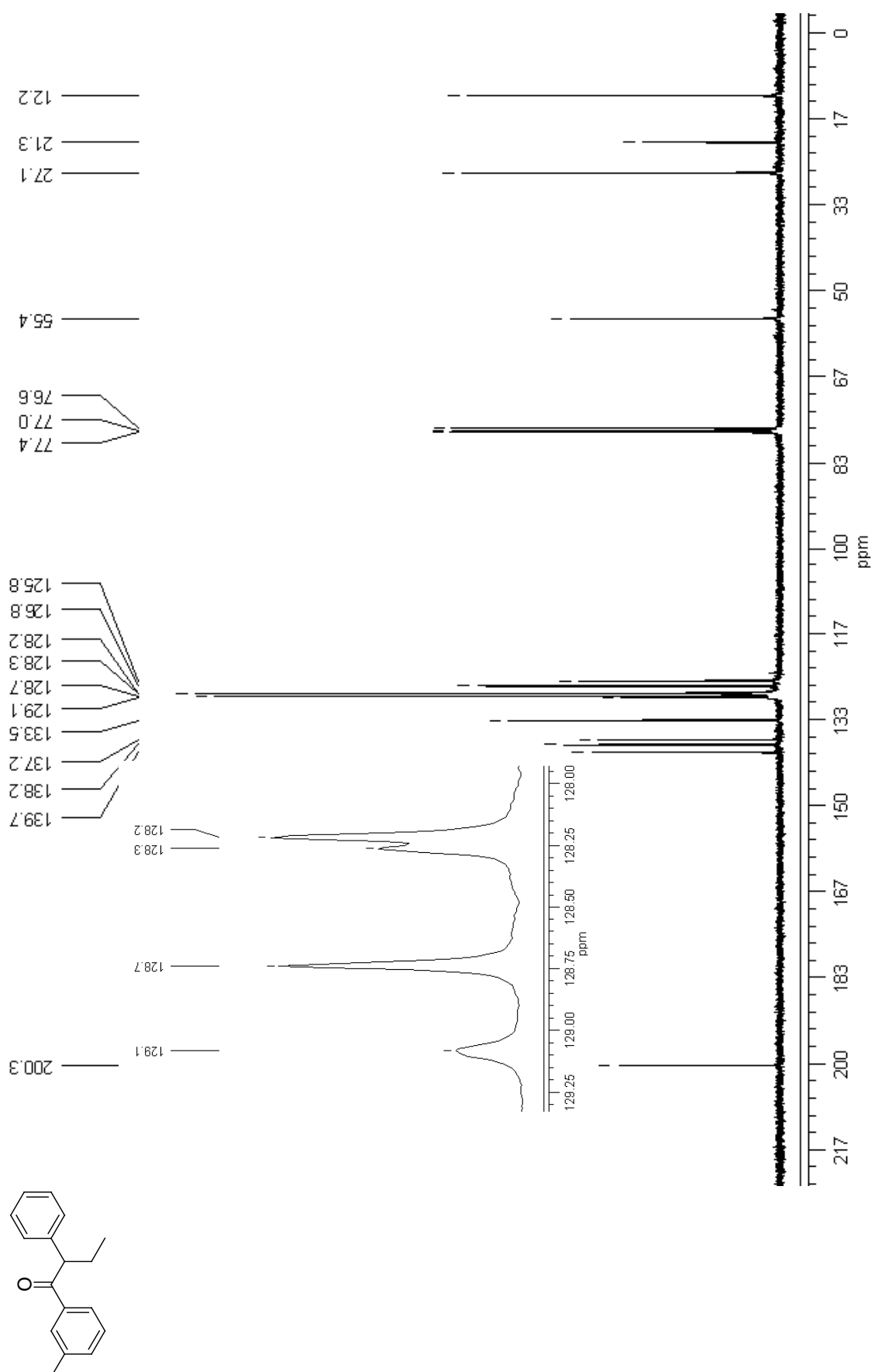
Espectro 5.7. ^1H RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)



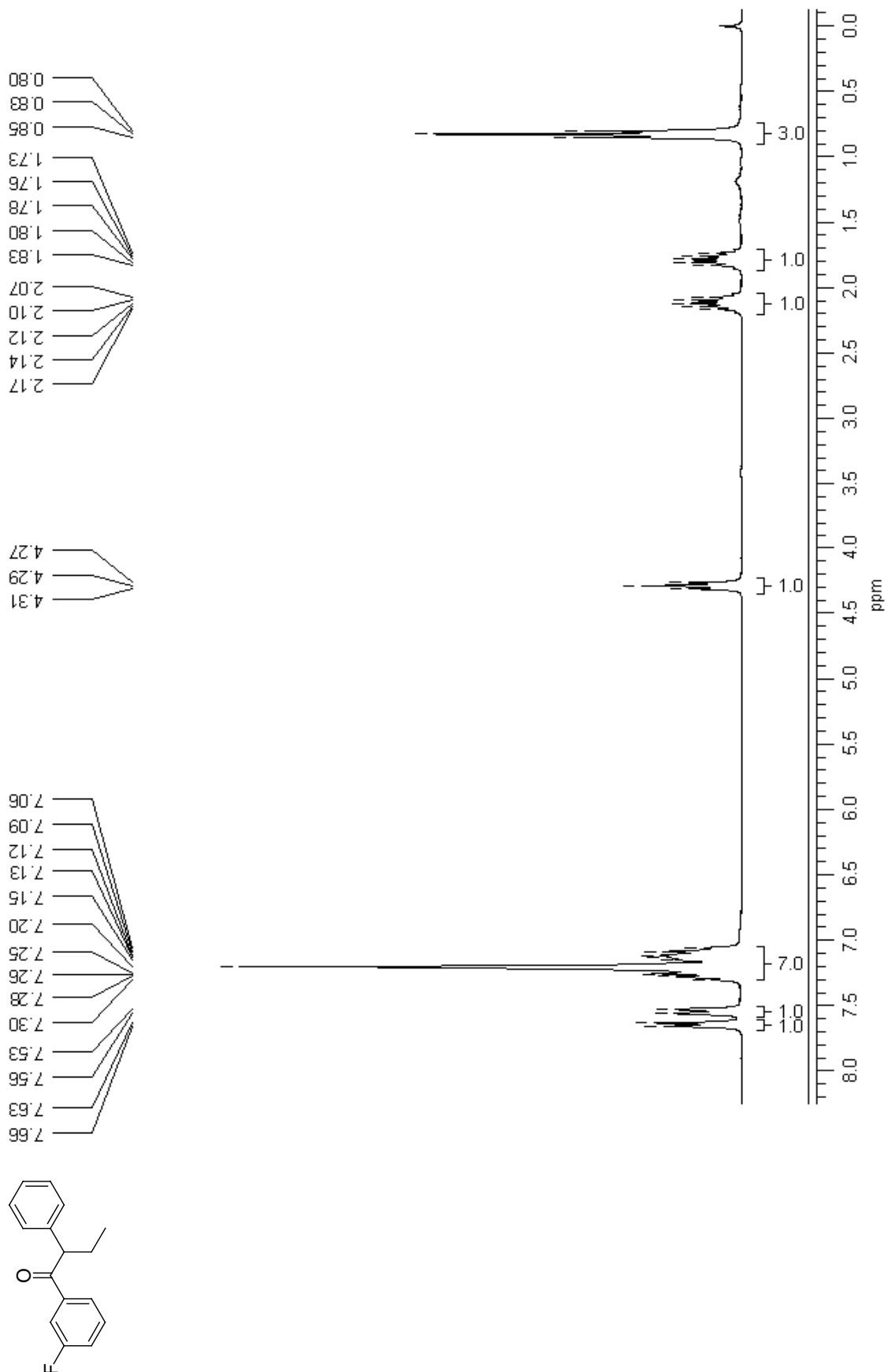
Espectro 5.8. ^{13}C RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)-2-fenilbutanona (3jr)

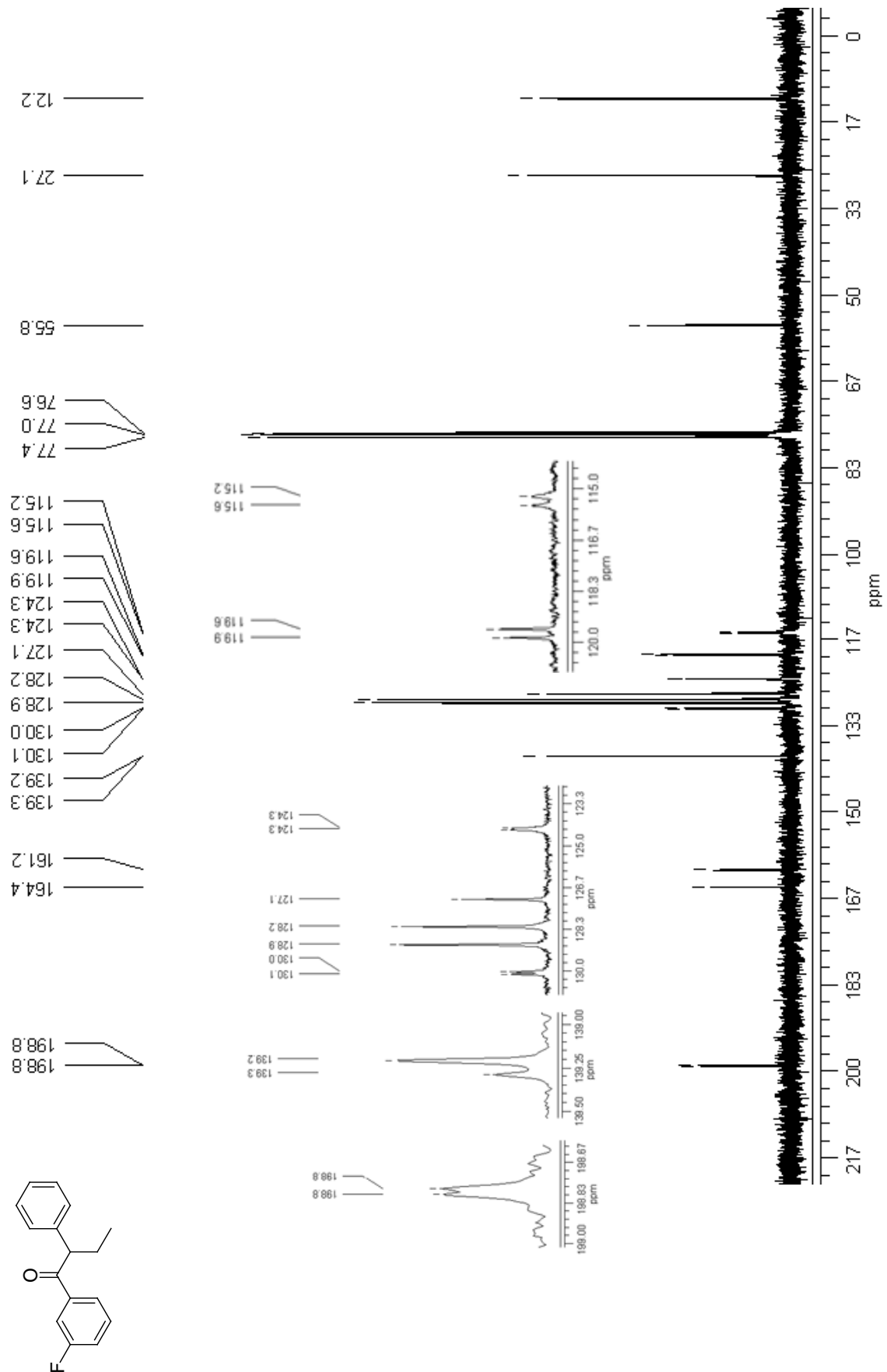
Espectro 5.9. ^1H RMN de 1-(3-metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)



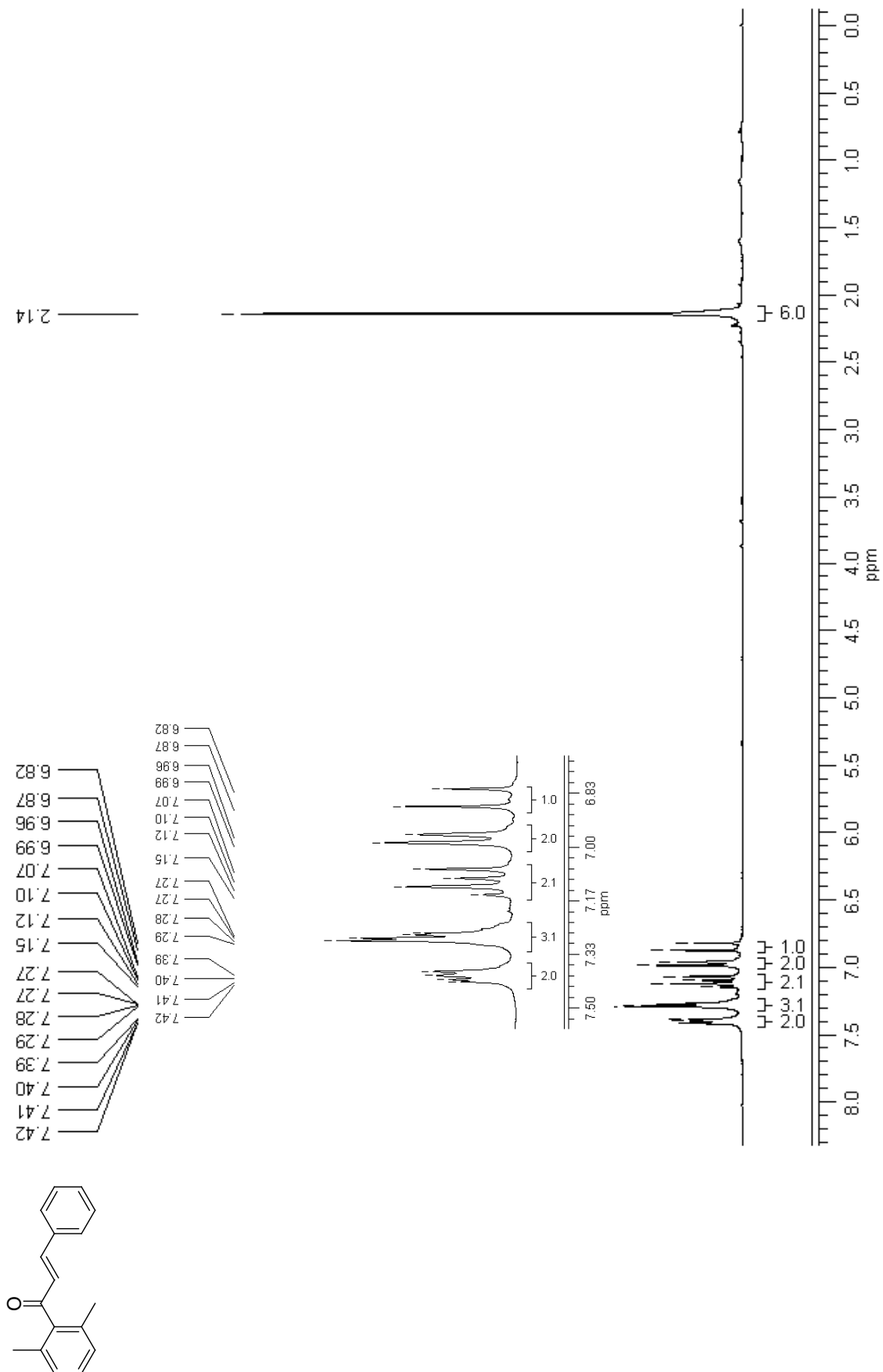
Espectro 5.10. ^{13}C RMN de 1-(3-metilfenil)-2-fenilbutanona (3qr)

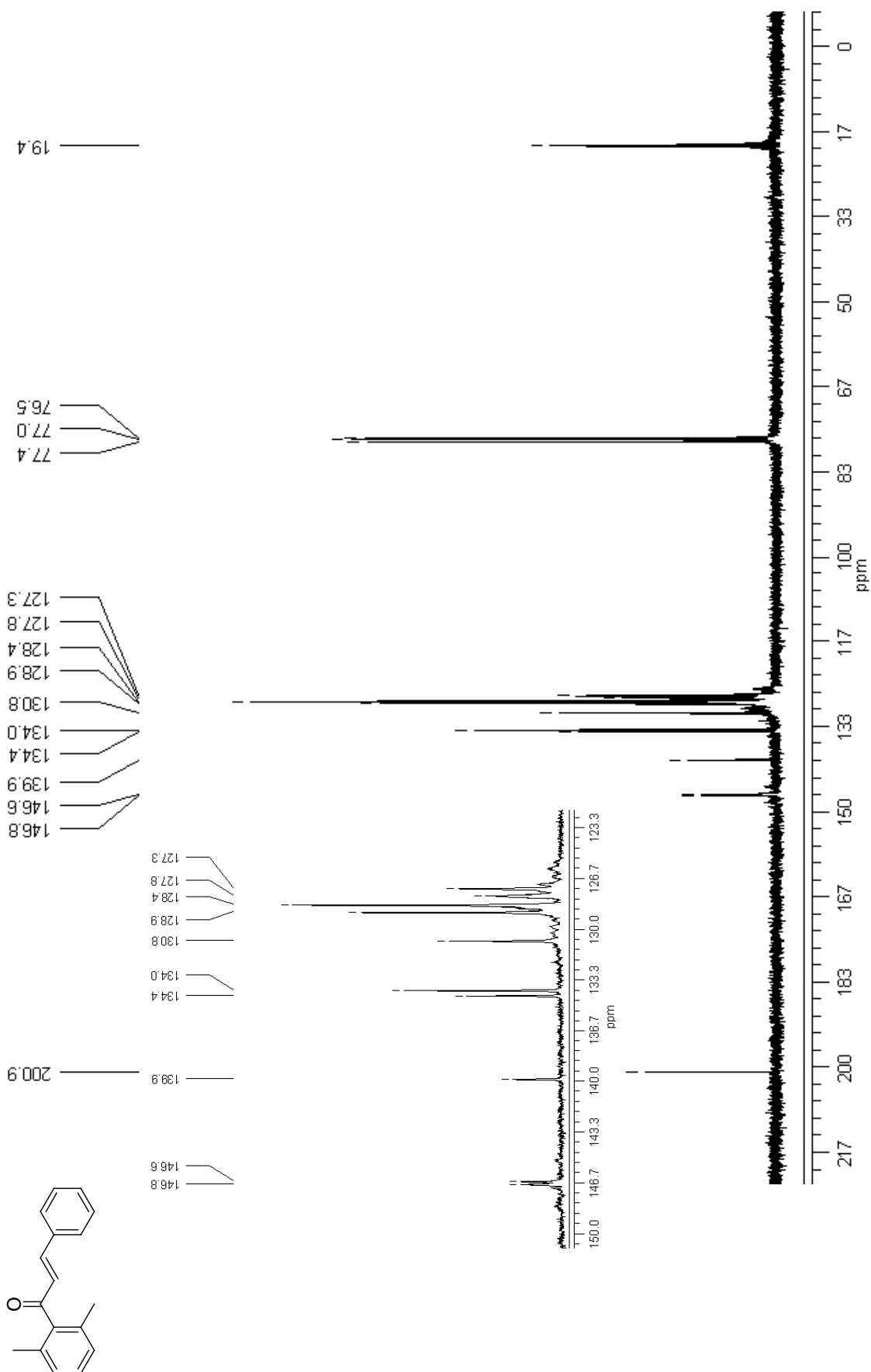
Espectro 5.11. ^1H RMN de 1-(3-fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)



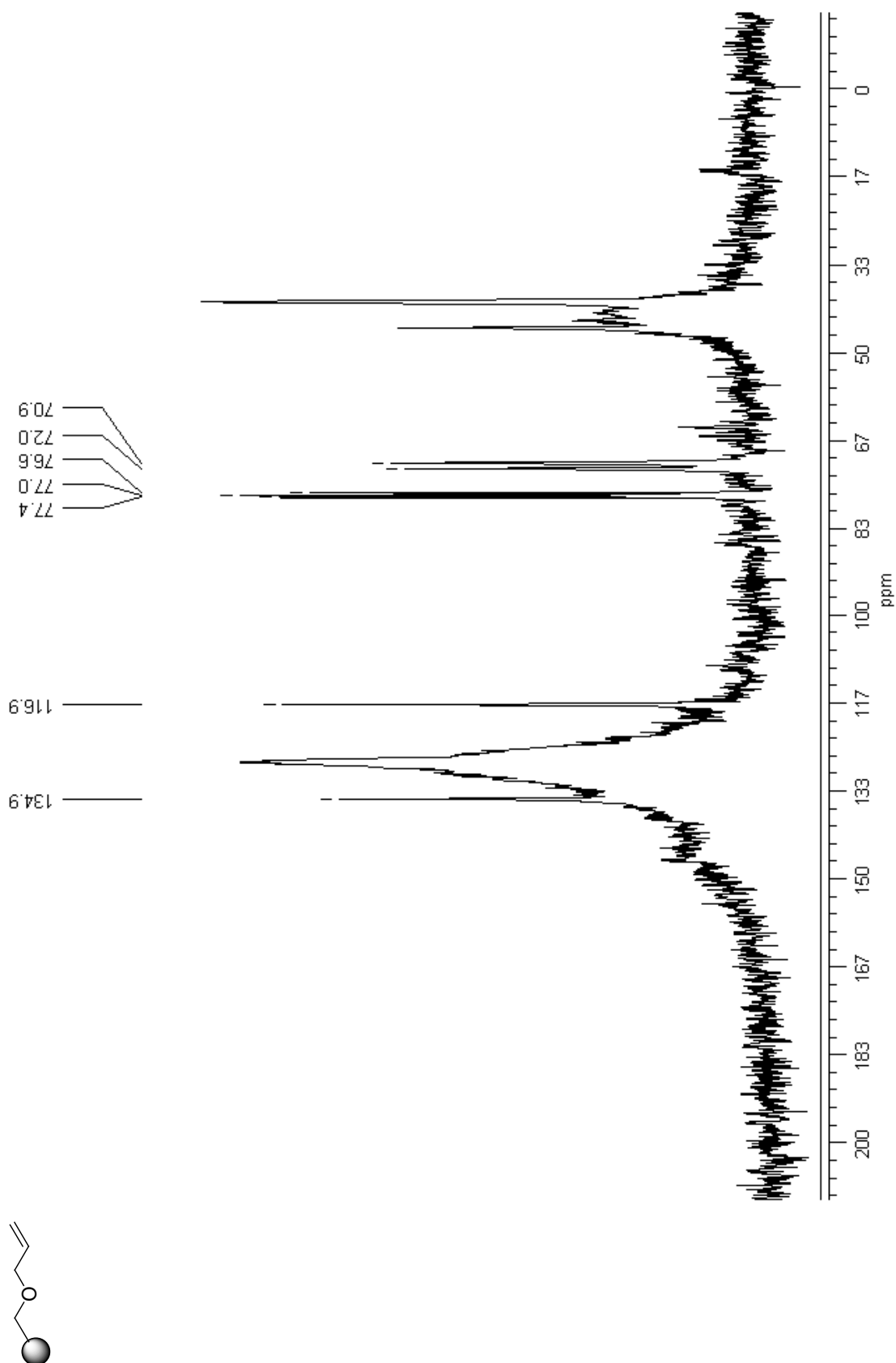
Espectro 5.12. ^{13}C RMN de 1-(3-fluorofenil)-2-fenilbutanona (3rr)

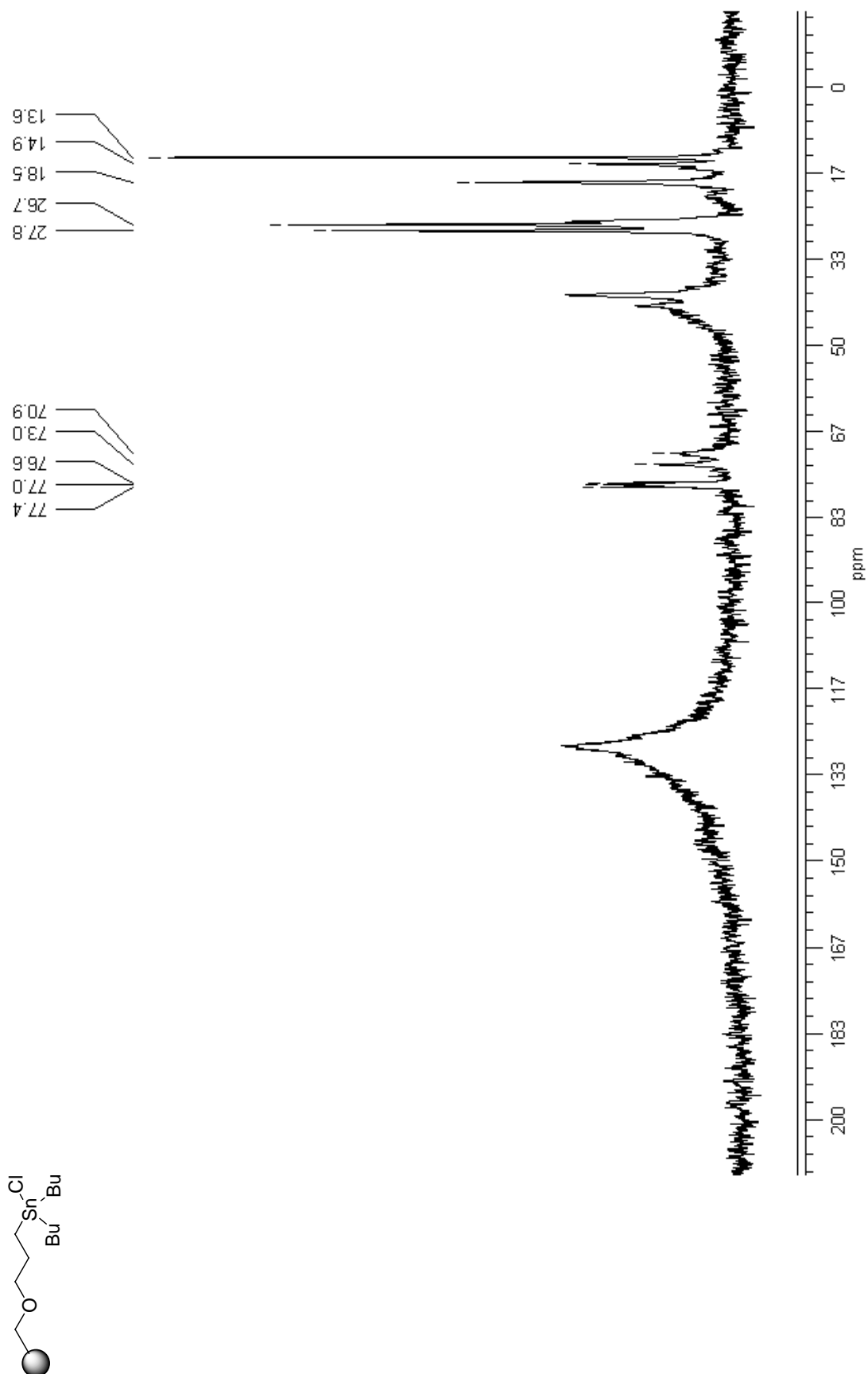
Espectro 5.13. ^1H RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)



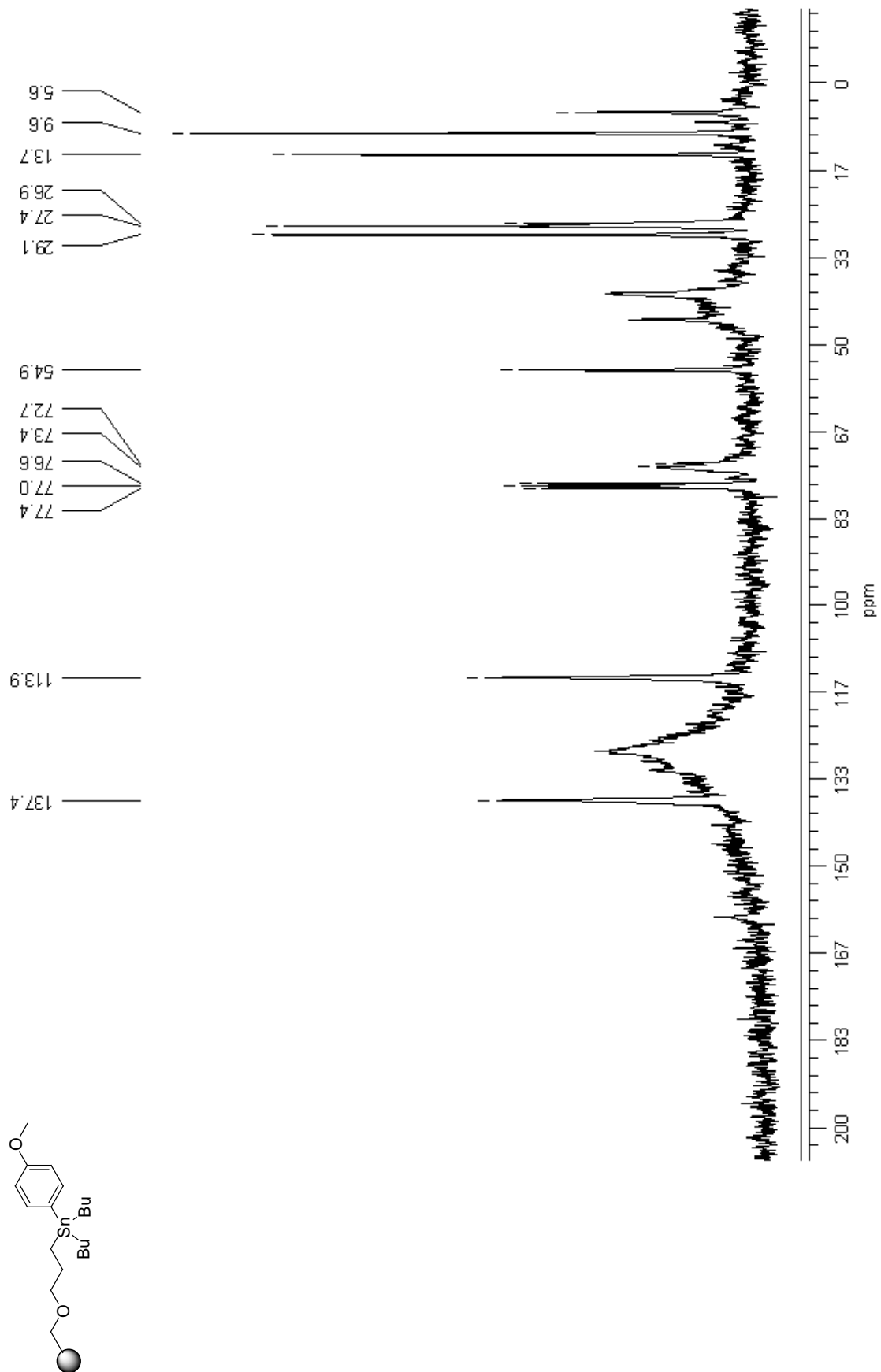
Espectro 5.14. ^{13}C RMN de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-fenil-2-propenona (3jt)

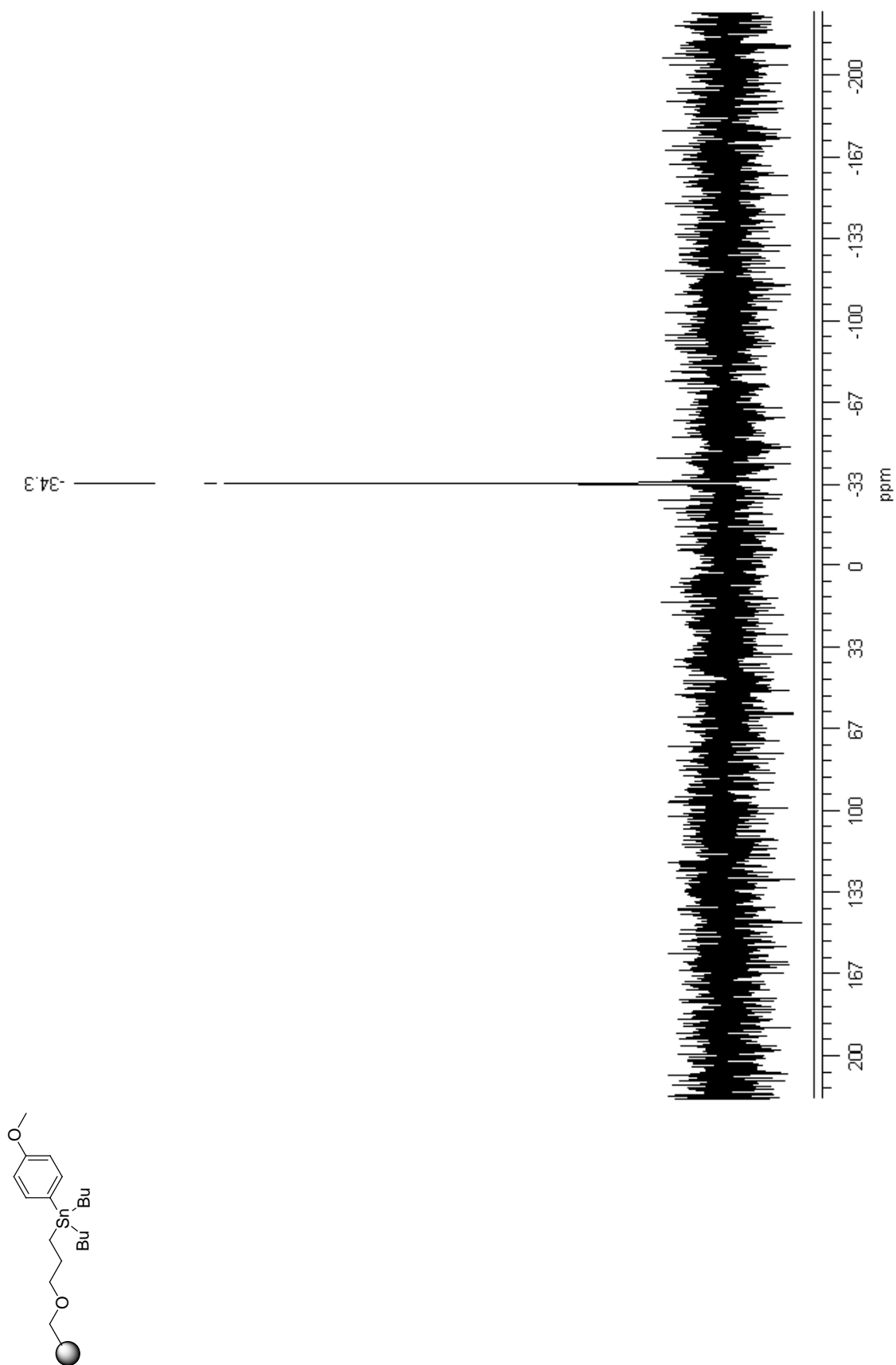
Espectro 5.15. ^{13}C RMN (fg) de éter alílico soportado sobre resina de Merrifield



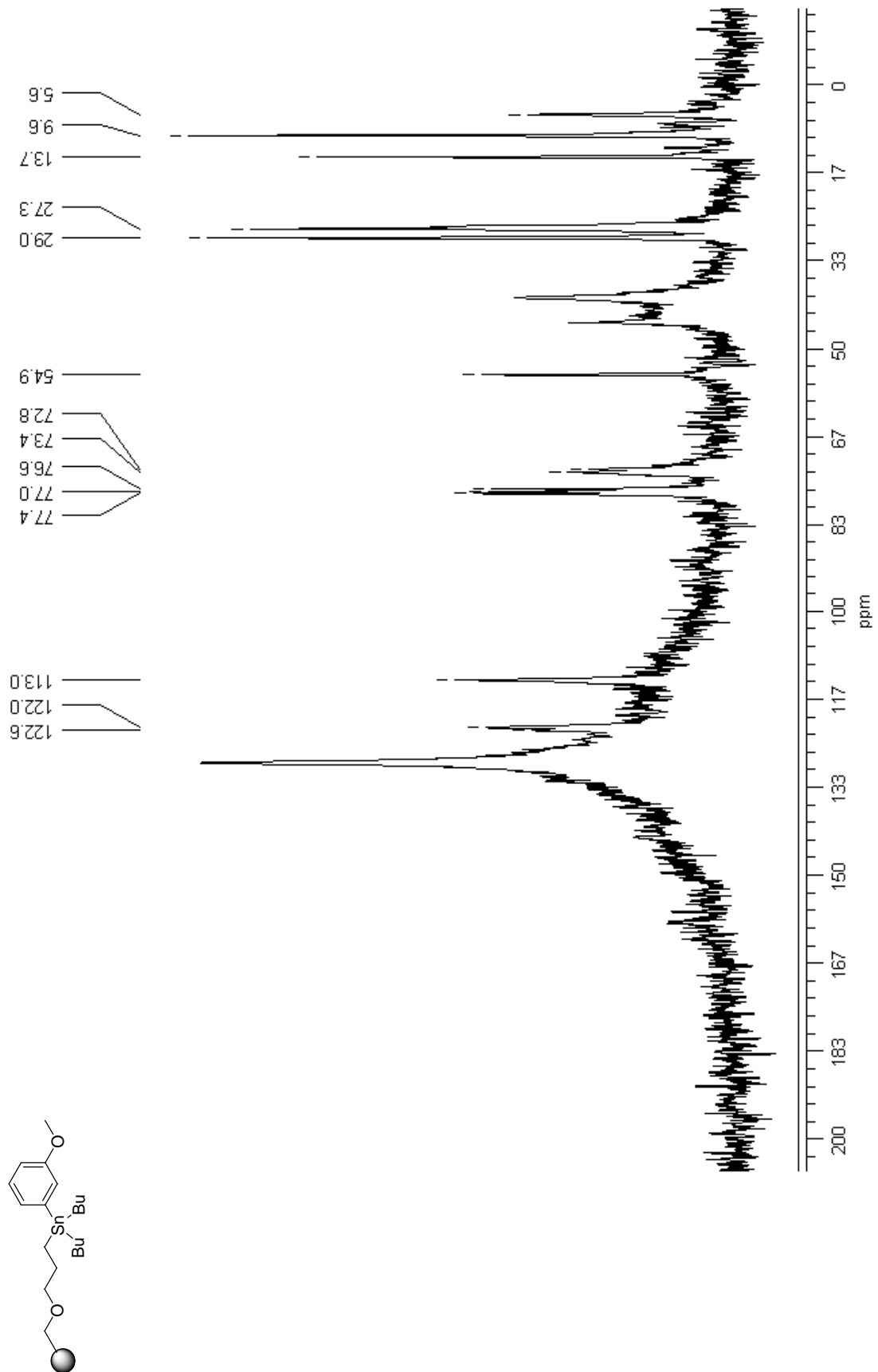
Espectro 5.16. ^{13}C RMN (fg) de cloruro de dibutilestaño soportado sobre resina de Merrifield

Espectro 5.17. ^{13}C RMN (fg) de dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)



Espectro 5.18. ^{119}Sn RMN (fg) de dibutil(4-metoxifenil)estannano soportado (P-1k)

Espectro 5.19. ^{13}C RMN (fg) de dibutil(3-metoxifenil)estannano soportado (P-1q)



APÉNDICE

Publicaciones originadas en la presente Tesis:

* **“Selective synthetic routes to sterically hindered unsymmetrical diaryl ketones via arylstannanes”**. M. J. Lo Fiego, M. T. Lockhart, A. B. Chopa. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1707-1714. American Chemical Society. ISSN: 0022-3263. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo102366q>.

* **“Catalyst-free alkanoylation of aromatic rings via arylstannanes. Scope and limitations”**. M. J. Lo Fiego, M. T. Lockhart, A. B. Chopa. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3674-3678. Elsevier. ISSN: 0022-328X. doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.019.

* **“Efficient catalyst-free bi- and triaroylation of aromatic rings via a single step”**. M. J. Lo Fiego, M. A. Badajoz, G. F. Silbestri, M. T. Lockhart, A. B. Chopa. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9184-9187. American Chemical Society. ISSN: 0022-3263. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo801890e>.

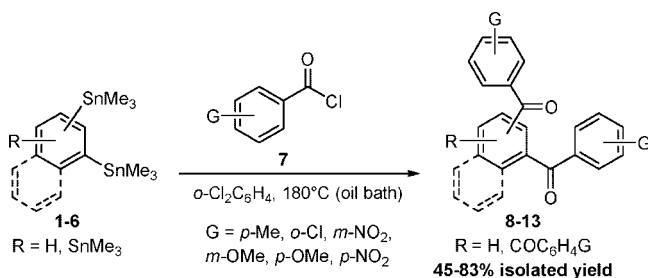
Efficient Catalyst-Free Bi- And Triarylation of Aromatic Rings in a Single Step

Marcos J. Lo Fiego, Mercedes A. Badajoz,
Gustavo F. Silbestri, María T. Lockhart,* and
Alicia B. Chopa*[†]

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad
Nacional del Sur, Avenida Alem 1253,
8000 Bahía Blanca, Argentina

abchopa@uns.edu.ar; lockhart@criba.edu.ar

Received August 29, 2008

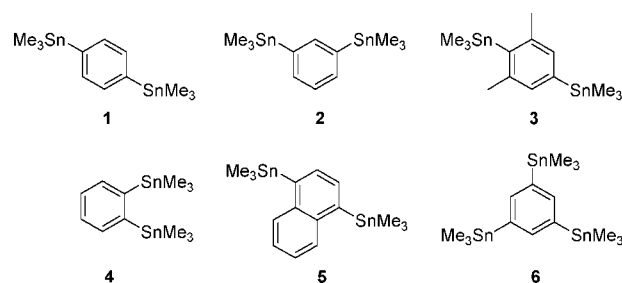


The exceptional leaving group ability of the trimethylstannyl group in electrophilic aromatic substitutions makes possible the synthesis, in a single step, of bi- and triarylarenes through the catalyst-free, regioselective reaction of bi- and tristannylarenes with different aryl halides in *o*-dichlorobenzene as solvent. Specific di- and triketones are obtained in good to excellent yields (45–83%).

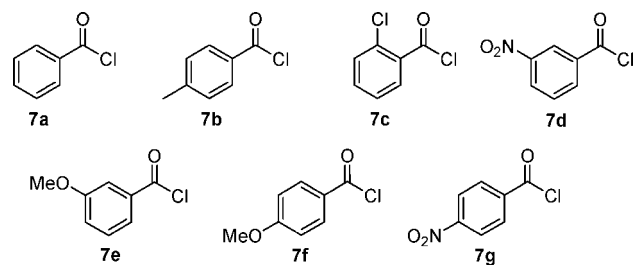
Ketones are vital building blocks in organic synthesis as well as an important functionality found in several natural products and in various pharmaceutical compounds. Electrophilic aromatic substitution such as Friedel–Crafts (F–C) acylation¹ and cross-coupling reactions of acyl chlorides with organometallic reagents² are presumed to be the preferences for the synthesis of wholly aromatic ketones.

In the field of organic synthesis, one important way to achieve efficiency in a reaction is to perform more than one reaction type in a single pot. Usually, diacyl halides are the preferred starting materials for the synthesis of diarylbenzenes involving either a F–C reaction with the appropriate aryl derivative³ or a transition metal-catalyzed cross-coupling reaction with organometallic compounds.⁴ In contrast, there are only few antecedents associated with an electronically counter process, i.e., the reaction of phenylendimetal compounds with acyl halides

allowing the simultaneous introduction of more than one acyl group in an aromatic ring. These antecedents are connected with the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylene-dizincs with acyl chlorides⁵ and with the palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of triorganoindiums with di- and tri-iodobenzenes.⁶ Recently, based on the exceptional leaving group ability of the trimethylstannyl group in electrophilic aromatic substitutions, we have informed the synthesis of unsymmetrical diarylketones by the reaction of aroyl chlorides with arylstannanes, avoiding the use of catalysts.⁷ The results obtained encouraged us to explore its application to efficient reactions in which more than one bond is formed in one step. In this paper we are pleased to inform that bi- and tristannylarenes are useful partners to synthesized bi- and triarylarenes in a simple step by their catalyst-free reaction with different aroyl halides. As far as we know these are the first examples involving organostannanes.



We prepared a series of starting materials supporting two or three trimethylstannyl moieties attached to the aromatic ring (**1–6**)⁸ and we studied their reaction toward different commercially available aroyl chlorides under the reaction conditions previously established for the synthesis of diarylketones, that is, in chlorobenzene as solvent, at 130 °C.⁷ The results obtained are summarized in Table 1.



At first, we carried out the reaction of 1,4-bis(trimethylstannyl)benzene (**1**) with benzoyl chloride (**7a**) (**1/7a**, 1/2.4), and we were pleased to observed that, after 42 h, the desired

(5) (a) Kawamoto, T.; Ejiri, S.; Kobayashi, K.; Odo, S.; Nishihara, Y.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1601. (b) Saiga, A.; Hossain, K. M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4629.

(6) Pena, M. A.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, 485.

(7) Silbestri, G. F.; Bogel Masson, R.; Lockhart, M. T.; Chopa, A. B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1520.

(8) Physical and spectroscopic data are in agreement with those previously reported: (a) Chopa, A. B.; Lockhart, M. T.; Silbestri, G. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 3358. (b) Chopa, A. B.; Lockhart, M. T.; Dorn, V. B. *Organometallics* **2002**, *21*, 1425. (c) Fidelibus, P. M.; Silbestri, G. F.; Lockhart, M. T.; Mandolesi, S. D.; Chopa, A. B.; Podestá, J. P. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 682.

[†] Member of CIC.

(1) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley: New York, 2001.

(2) For a review, see: Dieter, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177.

(3) Rajakumar, P.; Srisailas, M.; Kanagalatha, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5365.

(4) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12917.

TABLE 1. Reactions of Arylstannanes with Aroyl Chlorides in Chlorobenzene^a

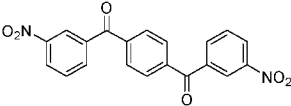
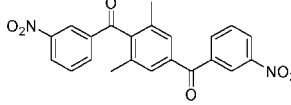
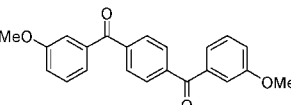
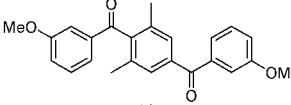
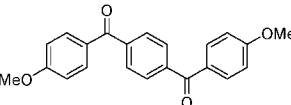
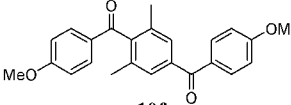
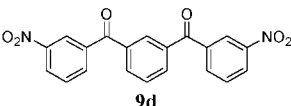
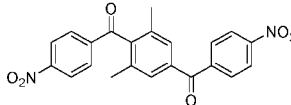
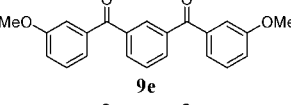
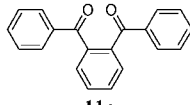
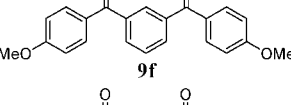
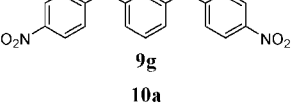
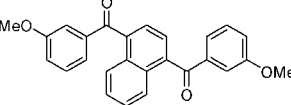
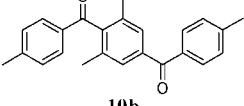
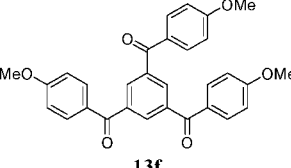
entry	stannane	ArCOCl	ketone	time (h)	yield (%) ^b
1	1	7a		42	56
2 ^c	1	7a	8a	26	82
3	2	7a		40	62
4 ^c	2	7a	9a	24	88
5	1	7b		48	42
6 ^c	1	7b	8b	26	73
7	2	7b		56	68
8 ^c	2	7b	9b	26	85
9	2	7c		112	37
10 ^c	2	7c	9c	74	48
11	1	7c		118	32
12 ^c	1	7c	8c	72	61
13	3	7a		23	72
14	3	7c		48	47
15	5	7a		48	50
16 ^d	6	7a		74	25

^a ArCOCl (2.4 equiv) was used unless otherwise stated. ^b Determined by GC. ^c ArCOCl (4 equiv). ^d ArCOCl (3.6 equiv).

diketone, i.e., 1,4-phenylenebis(phenylmethanone) (**8a**) was obtained in 56% yield (entry 1). A similar reaction carried out with arylstannane **2** proceeded efficiently giving 1,3-phenylenebis(phenylmethanone) (**9a**) (62%, 40 h) (entry 3). The results obtained in the reactions of **1** or **2** with either 4-methylbenzoyl chloride (**7b**) or 2-chlorobenzoyl chloride (**7c**) under similar conditions demonstrate that the reactions also proceed with acid chlorides bearing electron-donating or electron-withdrawing groups (entries 5, 7, 9, and 11). Moreover, the reactions of arylstannanes **3** and **5** with acid chlorides **7a** and **7c** also rendered the desired diketones, i.e., (2,6-dimethyl-1,4-phenylene)bis(phenylmethanone) (**10a**, 72%, 23 h) (entry 13), (2,6-dimethyl-1,4-phenylene)bis[2-chlorophenylmethanone] (**10c**, 47%, 48 h) (entry 14), and naphthalene-1,4-diylbis(phenylmethanone) (**12a**, 50%, 48 h) (entry 15), respectively. It should be mentioned that, in all the experiments, the desired triaryldiketones were accompanied with 15–20% of the corresponding diarylketones, probably as a result of the protodestannylation of one stannyl group under the reaction conditions. Moreover, in the reactions carried out with compound **3** (entries 13 and 14) there were detected (CG/MS) both isomeric monoketones in comparable yields, indicating that there is not a remarkable preference for the electrophilic attack on carbon-1 instead of carbon-4 as it was expected due to the existence of neighboring groups on the arene system.⁷ We also studied the reaction of 1,3,5-tris(trimethylstannyl)benzene (**6**) with benzoyl chloride in order to determine the scope of this reaction for the simultaneous triaroylation of the aromatic ring. With satisfaction we found that the reaction led to benzene-1,3,5-triyltris(phenylmethanone) (**13a**) even though in a low yield (25%) accompanied with a large amount of **9a** (65%).

With these results in hand and with the main goal of reducing reaction times and subproducts, we decided to study the influence of an increment of the ratio aroyl chloride/substrate from 2.4/1 to 4/1. The results obtained demonstrated the effectiveness of this change. In all the experiments carried out, reaction times and monoketones yields were decreased meanwhile yields of diketones were increased (entries 2, 4, 6, 8, 10, and 12). However, this method requires an important excess of acid chlorides which were destroyed during the usual aqueous workup leading to large amounts of waste. Looking for alternative reaction conditions in order to minimize the waste problem, we decided to carry out the reactions at higher temperatures (180 °C) using 1,2-dichlorobenzene as solvent. To demonstrate the efficiency and scope of the method, we applied this system to a variety of organostannanes and of aroyl chlorides. The results summarized in Table 2 demonstrate the efficiency of these reaction conditions. Thus, reaction times decreased dramatically at elevated temperatures without affecting the yield: compare experiments 1, 2, 3, 7, 8, 9, 14, 16, and 22 in Table 2 with the analogous experiments resumed in Table 1. Moreover, the undesired monoketones were detected only in tiny amounts, irrelevant compared with the yields of the diketones obtained, improving their isolated yields. The results obtained in experiment 21 demonstrate that it is also possible to insert two aroyl groups in adjacent positions of the aromatic ring with high yields. Furthermore, experiments 24 and 25 enable us to say that this method could be also applied to the triaroylation of the aromatic ring in a simple step. Other methods available for the synthesis of such

TABLE 2. Reactions of Arylstannanes with Aroyl chlorides in 1,2-Dichlorobenzene^a

entry	stannane	ArCOCl	ketone	time (h)	yield (%) ^b	entry	stannane	ArCOCl	ketone	time (h)	yield (%) ^b
1	1	7a	8a	5	79(70)	16	3	7c	10c	6	57(49)
2	1	7b	8b	7	76(68)						
3	1	7c	8c	36	65 (51)						
4	1	7d	 8d	7	(45)	17	3	7d	 10d	7	(59)
5	1	7e	 8e	6	62(53)	18	3	7e	 10e	8	74(61)
6	1	7f	 8f	6	85(77)	19	3	7f	 10f	7	92(83)
7	2	7a	9a	4	93(79)						
8	2	7b	9b	5	88(72)						
9	2	7c	9c	5	57 (48)						
10	2	7d	 9d	7	(50)	20	3	7g	 10g	5	(58)
11	2	7e	 9e	6	67(58)	21	4	7a	 11a	4	75(68)
12	2	7f	 9f	4	81(71)	22	5	7a	12a	4	83 (74)
13	2	7g	 9g	5	(56)	23	5	7e	 12e	5	75(60)
14	3	7a	10a	4	75(66)	24 ^c	6	7a	13a	16	69(60)
15	3	7b	 10b	5	71(62)	25 ^c	6	7f	 13f	19	49(37)

^a ArCOCl (2.4 equiv) was used unless otherwise stated. ^b Determined by GC; isolated products between parentheses as an average of at least two independent runs. ^c ArCOCl (3.6 equiv).

compounds are the cyclotrimerization of acetylenic ketones⁹ as well as the Pd-catalyzed carbonylative coupling of triiodobenzene with triphenylindium.⁶

It is important to mention that the reactions carried out with 3- (**7d**) and 4-nitrobenzoyl chloride (**7g**) with different substrates could not be analyzed by CG/MS because the corresponding diketones did not elute from the column. These reactions were analyzed by NMR. In all these experiments there was detected, together with the desired diketone, the presence of trimethylstannylated nitrobenzophenone (10–20%) intermediates in the diarylation process. Although longer reaction times produced

a decreased amount of the intermediates, they also led to decomposition of the diketone. So, the reaction times specified in Table 2 (entries 4, 10, 13, 17, and 20) were optimal to avoid decomposition of the desired dinitrodiketones, which were isolated from the crude product by recrystallization. Furthermore, in the reaction carried out between **1** and **7c** (entry 3), the corresponding trimethylstannylated chlorobenzophenone (16%, CG/MS) was also detected, even after 36 h of heating.

In conclusion, the method proposed is an efficient catalyst-free straightforward route for di- and triarylation of an aromatic ring in a single step. Significantly, these products are known to be very valuable precursors for the synthesis of a variety of materials.^{3,10}

(9) Zhou, Q.-F.; Yang, F.; Guo, Q.-X.; Xue, S. *Synlett* **2007**, 215.

Taking into account that the starting arylstannanes may be synthesized from the corresponding haloarenes,¹¹ phenols^{8b} or anilines,^{8a} the method proposed allows the regioselective substitution of a chloro, a hydroxy or an amino group on an aromatic ring, rendering specific di- and triketones in good global yields.

Nevertheless, one disadvantage of the method is the generation of trimethyltin chloride soluble in the aqueous phase during the workup of the reaction. Because of the environmental problems caused by the well-known toxicity of triorganotin residues, we considered really important to trap the Me₃SnCl generated. With this aim, the organotin chloride is removed in ca. 80%, by filtration as the insoluble trimethyltin fluoride (see the Experimental Section).

Experimental Section

Aryltins were prepared according to literature methods.^{8,11}

Representative Procedure for Aroyldestannylation. Preparation of 1,4-Phenylenebis(phenylmethanone) (8a; Table 2, Entry 1). In an oven-dried 25 mL heavy walled Schlenk tube fitted with a Teflon plug valve was added dropwise 0.28 mL (0.338 g, 2.40 mmol) of benzoyl chloride (**7a**) to a stirred solution of 1,4-bis(trimethylstannyl)benzene (**1**, 0.403 g, 1.00 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1.0 mL) under a nitrogen atmosphere. The system was purged with nitrogen by means of three vac–refill cycles, and the reaction mixture was heated at 180 °C (oil bath) for 5 h (monitoring the disappearance of the stannane by TLC). A few drops of DMSO (0.2 mL) were added,¹² and the mixture was stirred at room temperature for a few minutes, diluted with dichloromethane (5 mL), and washed with water (3 × 5 mL). The resulting aqueous solution was reserved for further treatment

described below, and the organic layer was successively washed with a 10% (m/v) solution of sodium hydroxide, brine, and water, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resultant solid was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt = 97:3) to provide **8a** as a white solid (0.200 g, 70%); mp 141–143 °C (lit.⁴ mp 158–160 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.67–7.79 (m, 4H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 195.8 (CO), 140.6 (C), 136.9 (C), 132.8 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.3 (C); EIMS *m/z* (rel intensity) 286 (M⁺, 55), 209 (62), 181 (12), 152 (15), 105 (100).

Disposal Method for Trimethyltin Chloride. The aqueous solution (~15 mL for 1.0 mmol scale reaction) was saturated with potassium fluoride. Diethyl ether (10 mL) was added, and the mixture was vigorously shaken. The precipitated trimethyltin fluoride¹³ (0.297 g, 81%) was removed by filtration at reduced pressure. The amorphous solid obtained was stored for future applications.¹⁴

Acknowledgment. This work was partially supported by the Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), the Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC), the Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT), and the Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET is thanked for a research fellowship to M.J.L.F.

Supporting Information Available: General experimental procedures, compound characterization data, and copies of spectra. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO801890E

(10) (a) Zhao, W.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 99. (b) Higuchi, M.; Shomura, R.; Ohtsuka, Y.; Hayashi, A.; Yamamoto, K.; Kurth, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4723.

(11) Yammal, C. C.; Podestá, J. C.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5720.

(12) The coordinating ability of DMSO competes with the ketone improving the water solubility of trimethyltin chloride.

(13) Organotin fluorides are relatively benign compounds. They are high melting, nonvolatile, insoluble (in both organic solvents and in water), and not easily absorbed through the skin; therefore, the risks of organotin fluorides are less than those of other organotins: Leibner, J. E.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 449.

(14) Mitchell, T. N.; Kwetkat, K.; Godry, B. *Organometallics* **1991**, *10*, 1633.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jorganchem

Note

Catalyst-free alkanoylation of aromatic rings *via* arylstannanes. Scope and limitationsMarcos J. Lo Fiego, María T. Lockhart*, Alicia B. Chopa*,¹

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 July 2009

Received in revised form 6 July 2009

Accepted 7 July 2009

Available online 12 July 2009

Keywords:

Arylstannanes

Aromatic electrophilic acylation

Tertiary alkyl ketones

ABSTRACT

The reaction of alkanoyl chlorides with arylstannanes in 1,2-dichlorobenzene (180 °C) is a simple and direct route for the catalyst-free and regioselective synthesis of tertiary alkyl aryl ketones in good to excellent isolated yields (55–77%). Nevertheless, under similar conditions, reactions carried out with alkanoyl chlorides bearing α -hydrogens render only the product of protodestannylation.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Ketones are vital building blocks in organic synthesis as well as an important functionality found in several natural products and in various pharmaceutical compounds. Electrophilic aromatic substitution (EAS) such as Friedel–Crafts (F–C) acylation [1] and cross-coupling reactions of acyl chlorides with organometallic reagents [2] are presumed to be the preferences for the synthesis of aromatic ketones. Although these reactions are efficient methods to form ketones in good yields, there are some disadvantages related with them. Thus, intrinsic limitations of F–C reactions are the substituent-directing effects, the reactivity substrate requirements and the fact that recovery and recycling of the catalyst is seldom possible after aqueous work-up and a large amount of toxic waste is generated. On the other hand, although Pd-cross-coupling reactions are effective, Pd-catalysts are expensive and it is usually necessary to find the appropriate catalytic protocol for each pair of reactants. Recently, based on the exceptional leaving group ability of the trialkylstannyl group in electrophilic aromatic substitutions, we have proposed efficient catalyst-free straightforward routes for the mono-, bi- and triarylation of aromatic rings, by the reaction of mono-, bi- and tristannylarenes with different aroyl chlorides [3].

The results obtained encouraged us to explore its application to the mono-, bi- and trialkanylation of aromatic rings. Now, we report the synthetic scope and limitations of these reactions as well

as the special work-up carried out in order to recover the Bu_3SnCl generated.

2. Results and discussion

As electrophilic attack is accelerated by the presence of electron-donating groups on the arene system we started the study of the reactivity of tributyl(4-methoxyphenyl)stannane (**1**) towards different commercially available alkanoyl chlorides such as acetyl and butyryl chloride under the best reaction conditions previously established for the synthesis of triaryl ketones, that is, in 1,2-dichlorobenzene as solvent, at 180 °C [3b]. Unfortunately, the desired ketones were not detected, no starting material was recovered and the reactions led only to the corresponding protodestannylated product, i.e., anisole, indicative of the presence of important amounts of HCl in the reaction mixture. Taking into account that we reduce to an extreme the presence of HCl in the starting acylation agents, we considered that the HCl should be generated under the reaction conditions, probably, by a β -elimination of the alkanoyl chloride [4]. In order to minimize this undesirable reaction we decided to work at lower temperature (130 °C, [3a]). After longer reaction times (72 h) an important decrement of the amount of protodestannylated product was observed but, unfortunately, large amounts of starting substrate **1** was recovered (ca. 80%) and only traces of the desired ketone were detected (GC/MS). In order to prove our hypothesis, we decided to study the reaction of **1** with 1-adamantylcarbonyl chloride (**13a**) which does not possess an α -hydrogen. With pleasure we observed that, after 1 h, the desired ketone, i.e., 1-adamantyl-4-methoxyphenylmethanone (**14a**) was obtained in 76% yield (entry 1, Table 1).

* Corresponding authors. Tel.: +54 291 4595100; fax: +54 291 4595187.

E-mail addresses: teresa.lockhart@uns.edu.ar (M.T. Lockhart), abchopa@uns.edu.ar (A.B. Chopa).¹ Member of CIC.

Table 1
Reactions of arylstannanes with acyl chlorides in 1,2-dichlorobenzene.^a

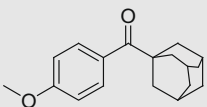
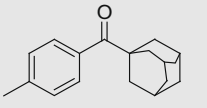
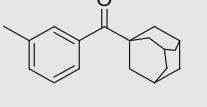
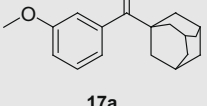
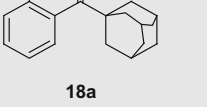
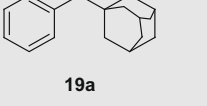
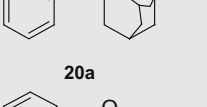
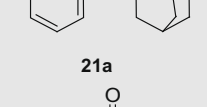
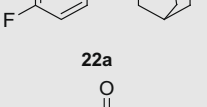
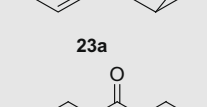
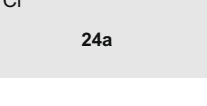
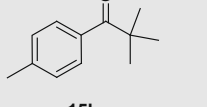
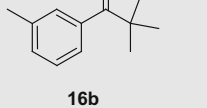
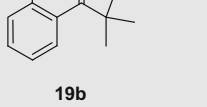
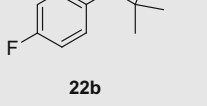
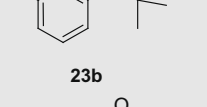
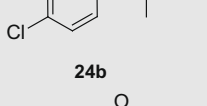
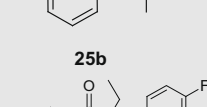
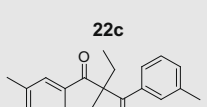
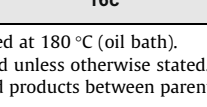
Entry	Stannane	RCOCl ^b	Ketone	Time (h)	Yield (%) ^c
1	1	13a		1	76(68)
2	2	13a		3	75(66)
3	3	13a		4	73(67)
4	4	13a		3	60(58)
5	5	13a		24	72(66)
6	6	13a		16	62(55)
7	7	13a		5	74(69)
8	8	13a		4	36(30)
9	9	13a		2	72(68)
10	10	13a		1.5	84(77)
11	11	13a		6	80(70)

Table 1 (continued)

Entry	Stannane	RCOCl ^b	Ketone	Time (h)	Yield (%) ^c
12	2	13b		4	80(73)
13	3	13b		5	70(62)
14	6	13b		16	69(60)
15	9	13b		3	81(70)
16	10	13b		2	82(71)
17	11	13b		7	79(68)
18	12	13b		6	75(66)
19 ^d	11	13c		48	0
20 ^d	3	13c		48	0

^a All reactions were performed at 180 °C (oil bath).^b RCOCl (1.2 equiv) were used unless otherwise stated.^c Determined by GC.; isolated products between parentheses as an average of at least two independent runs.^d RCOCl (2.4 equiv).

In view of this result we synthesized a series of electronically diverse starting tributylarylstannanes **1–12** (Fig. 1), by reaction of the corresponding aryl Grignard reagent with tributyltin chloride [5], and we studied their reactivity towards commercially available tertiary alkanoyl chlorides **13a–c** (Fig. 1).

The results obtained are summarized in Table 1.

It can be seen that the reactions of arylstannanes bearing either electron-withdrawing or electron-releasing groups proceed in good to high yields with both **13a** and **13b**. As it was predictable,

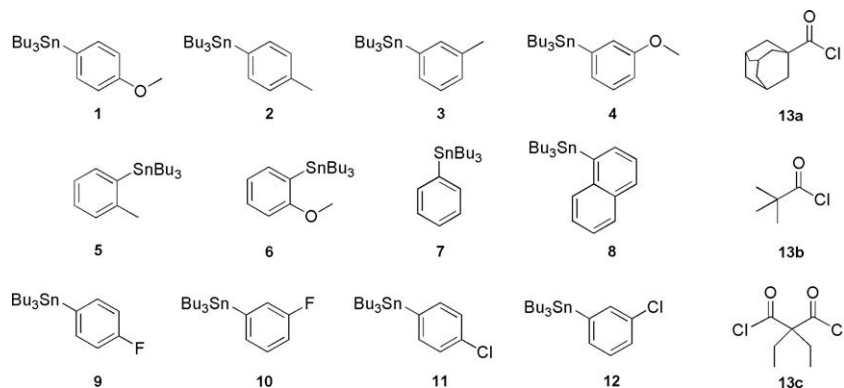
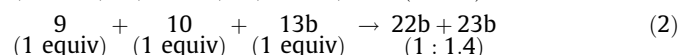
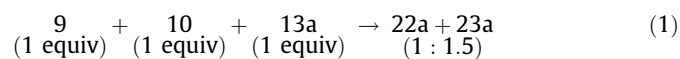


Fig. 1. Starting tributylarylstannanes and acid chlorides.

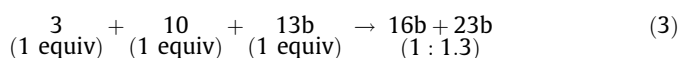
those arylstannanes carrying activating groups in *meta*- and *para*-position (**1–4**) (entries 1–4, 12 and 13) react faster than those carrying a deactivating group such as chlorine in the same positions (**11** and **12**) (entries 11, 17 and 18). The decreased reactivity shown by substrates **5** and **6** (entries 5, 6 and 14) are, probably, due to steric effects. Nevertheless, the results demonstrate that the route proposed is effective for the synthesis of more crowded ketones. On the other hand, the increased reactivity shown by substrates **9** and **10** (entries 9, 10, 15 and 16), which support a fluorine group, is in agreement with the “anomalous” reactivity of fluorobenzene in EAS [6]. Moreover, our results demonstrate that in these reactions substrates **9** and **10** react faster even than substrates bearing activating substituents such as **2**, **3** and **4**.

Also, a global evaluation of the results obtained indicates that **13b** is less reactive than **13a**, rendering similar yields but after longer reaction times (compare entries 2/12, 3/13, 9/15, 10/16 and 11/17).

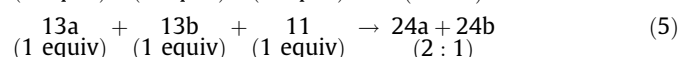
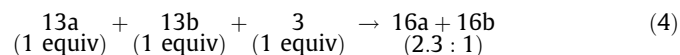
A series of competitive experiments were carried out to confirm the relative reactivity observed in the previous reactions. For example, a mixture of **9** and **10** in a 1:1 equivalent ratio was allowed to react with 1 equivalent of **13a** for 2 h and the products were analyzed by GC/MS. The reaction led to a mixture of the respective ketones, **22a** and **23a**, in 1:1.5 ratio (Eq. (1)). A similar result was obtained when a mixture of **9** and **10** react with **13b** (1:1:1), rendering ketones **22b** and **23b** in 1:1.4 ratio (Eq. (2)). These results confirm the observed higher reactivity of substrate **10** over substrate **9** towards these acylation reagents (compare entries 9/10 and 15/16).



On the other hand, we carried out another competitive reaction of **3** and **10** (1:1) towards **13b** (Eq. (3)). The result obtained (**16b**:**23b**, 1:1.3) corroborate the higher reactivity of substrates containing fluorine over substrates carrying common activating groups.



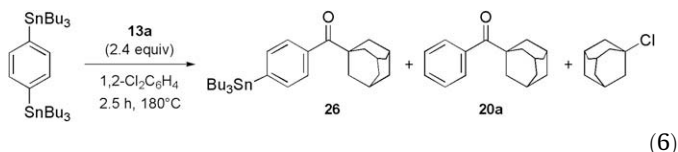
Finally, the higher reactivity of stannylarenes towards **13a** over **13b** was corroborated by the competitive reactions resumed in Eqs. (4) and (5).



It should be mentioned that in all the experiments carried out, small amounts (not quantified) of *ipso*-protodestannylation products were detected (GC/MS), which probably result from minor HCl impurities in the acyl chloride. These protodestannylation products are irrelevant compared with the yields of the corresponding ketones obtained.

In view of our results we considered that the commercially available acyl chloride **13c** could be a good reagent for an efficient acylation reaction in which two bonds could be formed in one step, leading to the corresponding β -diketone. So, we carried out the reaction of both substrates **9** and **3** with **13c** (ratio 2.4/1). Unfortunately, even after 48 h at 180 °C the corresponding β -diketones were not detected and high amounts of starting substrates were recovered (GC/MS) (entries 19 and 20).

With the results obtained in hand and based on our previous experience [3b], with the main goal of introducing more than one alkanoyl group in an aromatic ring, we decided to study the reactivity of bistannylarenes towards **13a**. First, we carried out the reaction of 1,4-bis(trimethylstannyl)benzene with **13a** (1/2.4, 2.5 h, 180 °C) and the crude product was analyzed by GC/MS. The reaction led to a mixture of the monoalkanoyledestannylation product, i.e., 1-adamantyl-4-trimethylstannylphenylmethanone (**26**) and 1-adamantyl-phenylmethanone (**20a**) in an 8.5/1 ratio, accompanied by starting arylstannane and chloroadamantane. The desired bisalkanoylation product was not detected (Eq. (6)).



An increment in the reaction time (5 h) led to a qualitatively analogous product distribution. Nevertheless, we observed that meanwhile the yield of compound **26** decreased with time, the yield of compound **20a** increased (**26**/**20a**, 1.8/1). It should be mentioned that it was also detected larger amounts of chloroadamantane and only traces of starting arylstannane. The results obtained showed that it was not possible to introduce a second alkanoyl group under these reaction conditions. Taking into account that the monoacylated product **26** should be an excellent intermediate for an asymmetric bifunctionalization of the ring [7], we carried out a third reaction using a defect of **13a** (substrate/**13a**, 1/1.2, 5 h) in order to increase the yield of **26**. The GC/MS showed that **26** was the main product and only traces of **20a** were detected, but, unfortunately, large amounts of starting arene were also present which made impossible the isolation of **26** from this mixture. It should be mentioned that, under these conditions, chloroadamantane was not present among the reaction products.

Furthermore, the reaction of 1,3-bis(trimethylstannyl)benzene with **13a** (1/2.4, 2.5 h) led to a mixture of **20a** and chloroadamantane; no monoalkanoyledestannylation product, i.e., 1-adamantyl-3-trimethylstannylphenylmethanone (**27**), was detected. When we used a defect of **13a** (substrate/**13a**, 1/1.2, 2.5 h) compound **27** was obtained together with **20a** in a 1/1.8 ratio and chloroadamantane was not present. No starting substrate was detected under both reaction conditions. We were not able to isolate compound **27** from the mixture obtained.

The results indicate that when there is an excess of **13a** in the reaction media (substrate/**13a**, 1/2.4), compound **20a** increased in time at expense of compounds **26** or **27**. Moreover, the substantial amount of chloroadamantane found under these conditions could be explained as a result of decarbonylation of the unreactive excess of **13a**². It should be mentioned that no alkylation products were detected in agreement with results reported by Neumann [8].

3. Conclusions

The present results show that the protocol presents some limitations in the alkanoylation of an aromatic ring. Thus, acyl chlorides bearing α -hydrogens lead only to protodestannylated products, and it is not possible to introduce a second alkanoyl group, in contrast to the bisaroylation reactions [3b]. Nevertheless, the reaction provides a new simple and direct route for the selective synthesis of tertiary alkyl aryl ketones in good to high yields. Due to the high *ipso*-directing force of the tributylstannyl group [9], all the reactions studied were regioselective and they went, exclusively, through an *ipso*-acyldestannylation independently whether the directing influences of the aryl substituents and the tributylstannyl group are either matched (compounds **1**, **2**, **5**, **9** and **11**) or mismatched (compounds **3**, **4**, **10** and **12**), taking place even with substrates bearing deactivating groups. Thus, this approach overcomes the limited substrate scope and reduced regiocontrol of traditional Friedel–Crafts acylation methods.

It should be mentioned that, in the last years, different strategies have been developed which could be applied to the synthesis of these bulky ketones, for example, F–C reactions catalyzed by In [10], BiCl₃ [11] or silica [12]; cross-coupling reactions with organoboron reagents [13]; the reaction of acyl chlorides and Grignard reagents catalyzed by metal halides [14] and the Pd-mediated cross-coupling of α -oxocarboxylic acids and aryl bromides [15]. The method here proposed enables the high regioselective formation of bulky ketones without employing a catalyst, that is, a more eco-friendly acylation of aromatic rings.

However, one disadvantage is the generation of tributyltin chloride as secondary product. Because of the environmental problems caused by the well-known toxicity of triorganotin residues, we considered really important to trap the Bu₃SnCl generated. With this aim, product purification was carried out by chromatography on a silica gel column doped with KF [16]. Thus, organotin residues were totally removed from final products, trapped as Bu₃SnF. Finally, based on results reported by Mitchell [17], Bu₃SnCl was recuperated (c.a. 80%) by treating the silica gel with an excess of NaCl in THF (see Section 4).

In order to decrease the level of pollution, we have started the study of an alternative route to obtain aryl ketones using polymer-supported organotin reagents as key intermediates. This strategy should combine the advantages of the method described in this paper with those expected from polymer-supported tin reagents. This work is in progress.

4. Experimental

Aryltins were prepared according to literature methods [5].

4.1. Representative procedure for alkanoyldestannylation. Preparation of 1-adamantyl-4-methoxyphenylmethanone (**14a**; Table 1, entry 1)

In an oven-dried 25 mL heavy walled Schlenk tube fitted with a teflon plug valve, 0.240 g (1.2 mmol) of 1-adamantylcarbonylchloride (**13a**) were added to a stirred solution of tributyl(4-methoxyphenyl)stannane (**1**, 0.398 g, 1.0 mmol) in 1,2-dichlorobenzene (1 mL) under a nitrogen atmosphere. The system was purged with nitrogen by means of three vac-refill cycles and the reaction mixture was heated at 180 °C (oil bath) for 1 h (monitoring the disappearance of **1** by TLC). After addition of 10% (m/v) solution of NaOH (2 mL), the mixture was stirred at room temperature for 15 min and then diluted with ether (5 mL). The organic phase was successively washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography on silica gel doped with 10% of KF¹⁶ (hexane/CH₂Cl₂ = 60:40) gave **14a** as a white solid (0.184 g, 68%); mp = 64–66 °C; R_f = 0.33 (hexane/EtOAc = 9:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.05 (br, 9H), 1.76 (br, 6H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 206.8 (CO), 161.4 (C), 131.0 (C), 130.0 (CH), 113.0 (CH), 55.1 (CH₃), 46.6 (C), 39.3 (CH₂), 36.5 (CH₂), 28.6 (CH); EIMS *m/z* (rel intensity) 270 (M⁺, 10), 135 (100), 107 (12). Anal. Calcd for C₁₈H₂₂O₂ (270.37): C, 79.96; H, 8.20. Found: C, 81.16; H, 8.43%.

4.2. Recovering method for tributyltin chloride

After flash chromatographic procedure (10.0 g of 40–63 μ m silica gel for 1.00-mmol scale reaction) the column was eluted with 100 mL of THF. The silica was dried using compressed air and poured into a 100-mL round-bottomed flask fitted with a condenser and a nitrogen T-joint. Sodium chloride (293 mg, 5.00 mmol) and 50 mL of dry THF were added and the mixture was heated at reflux with stirring for 4 days. It is then allowed to cool and poured into a chromatography column plugged with a small piece of cotton wool. All of the THF was drained with air pressure and then the column was eluted with ether (2 \times 50 mL). The combined ethers were concentrated in vacuo giving tributyltin chloride in ca. 80% with respect to the starting aryltributylstannane.

Acknowledgment

This work was partially supported by CONICET, CIC, ANPCYT and the Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET is thanked for a research fellowship to M.J.L.F.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.019.

References

- [1] M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, sixth ed., John Wiley, New York, 2007.
- [2] K. Dieter, *Tetrahedron* 55 (1999) 4177.
- [3] (a) G.F. Silbestri, R. Bogel Masson, M.T. Lockhart, A.B. Chopa, *J. Organometal. Chem.* 691 (2006) 1520; (b) M.J. Lo Fiego, M.A. Badajoz, G.F. Silbestri, M.T. Lockhart, A.B. Chopa, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 9184.
- [4] Ref. [1], page 1532.

² Chloroadamantane was detected (CG/MS) after heating (180 °C, 5 h) a solution of **13a** in 1,2-dichlorobenzene.

- [5] (a) H. Schumann, I. Schumann, *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie*, Band 29, Zinn-Organische Verbindungen, Teil 2, Springer Verlag, New York, 1975. Physical and spectroscopic data are in agreement with those previously reported. Compounds **1**, **2**, **5–8**;
(b) M.B. Faraoni, L.C. Koll, S.D. Mandolesi, A.E. Zuñiga, J.C. Podestá, *J. Organometal. Chem.* 613 (2000) 236. Compounds **3**, **4**, **11**;
(c) M. Zhang, K. Kumata, M. Takei, T. Fukumara, K. Suzuki, *Appl. Radiat. Isot.* 66 (2008) 1341. Compound **9**;
(d) T. Furuya, A.E. Strom, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 1662. Compound **12**;
(e) A.S.-Y. Lee, W.-C. Dai, *Tetrahedron* 53 (1997) 859.
- [6] J. Rosenthal, D.I. Schuster, *J. Chem. Ed.* 80 (2003) 679. and references cited therein.
- [7] The remaining trimethylstannyl group could be substituted by different electrophiles. A.G. Davies, *Organotin Chemistry*, VCH, Weinheim, 1997.
- [8] W.P. Neumann, H. Hillgärtner, K.M. Baines, R. Dicke, K. Vorspohl, U. Kobs, U. Nussbeutel, *Tetrahedron* 45 (1989) 951.
- [9] (a) C. Dallaire, M.A. Brook, *Organometallics* 12 (1993) 2332;
(b) C. Eaborn, K.C. Pande, *J. Chem. Soc.* (1960) 1566.
- [10] D.O. Jang, K.S. Moon, D.H. Cho, J.-G. Kim, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 6063.
- [11] S. Repichet, C. Le Roux, N. Roques, J. Dubac, *Tetrahedron Lett.* 44 (2003) 2037.
- [12] H. Ishitani, H. Naito, M. Iwamoto, *Catal. Lett.* 120 (2008) 14.
- [13] H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5615.
- [14] R. Vicha, M. Potacek, *Tetrahedron* 61 (2005) 83.
- [15] L.J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 3043.
- [16] E. Ferrer Flegeau, M.E. Popkin, M.F. Greaney, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 3303. Authors thank Dr. Greaney for the personal information about preparation of silicagel doped with KF.
- [17] T.N. Mitchell, K. Kwetkat, B. Godry, *Organometallics* 10 (1991) 1633.

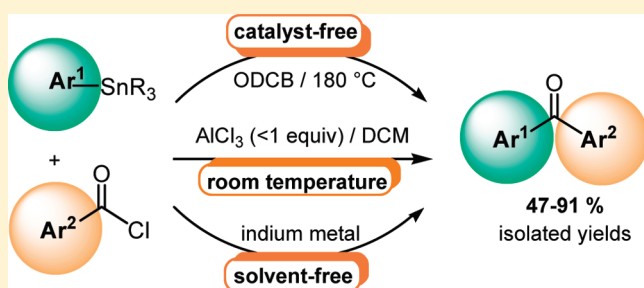
Selective Synthetic Routes to Sterically Hindered Unsymmetrical Diaryl Ketones via Arylstannanes

Marcos J. Lo Fiego, Gustavo F. Silbestri, Alicia B. Chopa,^S and María T. Lockhart*

Instituto de Química del Sur (CONICET – UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, Bahía Blanca, B8000CPB, Argentina

S Supporting Information

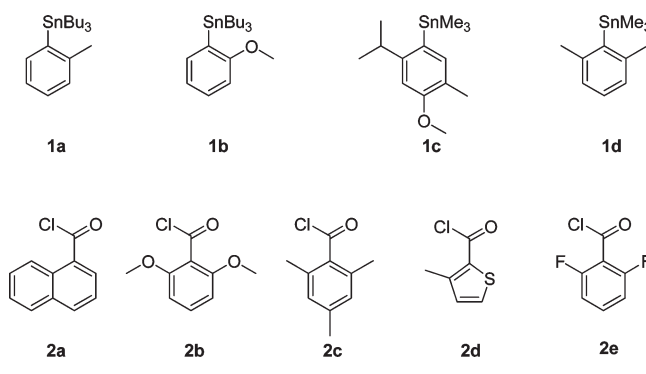
ABSTRACT: Bulky arylstannanes and bulky aryl chlorides are good reaction partners for the synthesis of two-, three-, and even four-ortho-substituted benzophenones, in good to excellent isolated yields (47–91%). Three simple and direct routes, with differential advantages, are proposed: (i) a catalyst-free protocol, in *o*-dichlorobenzene (ODCB) at 180 °C; (ii) a room temperature protocol, using AlCl₃ (0.5 equiv), in dichloromethane (DCM); and (iii) a solvent-free, indium-promoted procedure. A radical mechanism is proposed for the indium-mediated reactions.



INTRODUCTION

Benzophenones are common structures found in organic materials as well as in natural products and pharmaceutical compounds. Most of the biologically active benzophenones are sterically crowded substrates possessing, at least, substituents on both ortho positions to the ketone moiety.¹ These compounds are not readily accessible by conventional routes. Thus, electrophilic aromatic substitution (EAS) such as Friedel–Crafts (F–C) acylation² and cross-coupling reactions of acyl chlorides with organometallic reagents³ are efficient and preferred methods to form ketones in good yields, but they are generally limited to the synthesis of noncrowded ketones. These congested substrates could be synthesized through the addition of aryllithium or arylmagnesium to aldehydes followed by oxidation of the corresponding carbinols.⁴ Most recently, there have been proposed two more gentle additional protocols: rhodium-catalyzed oxidative arylation of aldehydes⁵ and carbonylative Suzuki–Miyaura couplings of aryl boronics with ortho-disubstituted aryl iodides.⁶ In the last years we have been involved in the synthesis of arylstannanes as well as in their application as intermediates in organic synthesis;⁷ recently, we have developed new procedures for the regioselective⁸ catalyst-free mono-, bi-, and triarylation of aromatic rings based on the exceptional leaving group ability of the trialkylstannyl group in EAS.⁹ Taking into account our experience and that the proposal of new routes for the synthesis of severely hindered benzophenones would be highly desirable, we considered it interesting to explore the application of the reaction of arylstannanes with aryl chlorides to the synthesis of these especial ketones. Herein, we are gratified to report the synthetic potential of this pair of reagents, under three different protocols, as well as the special workup carried out in order to recover the trialkyltin chlorides generated (see the Experimental Section).

Chart 1



RESULTS AND DISCUSSION

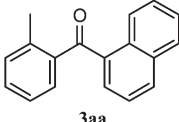
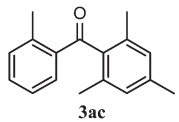
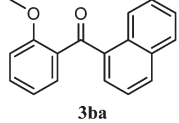
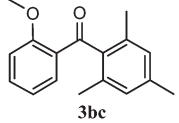
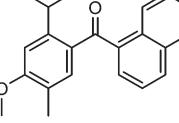
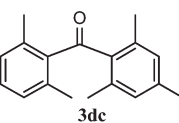
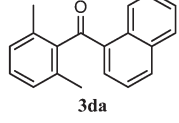
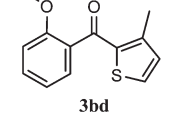
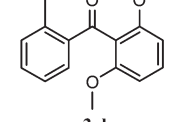
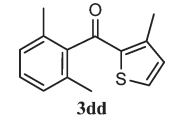
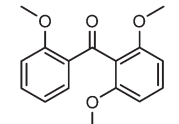
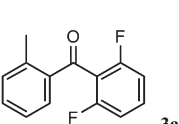
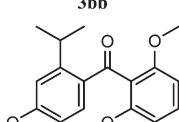
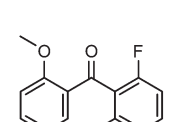
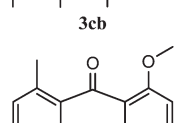
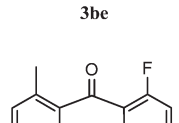
Reactions in *o*-Dichlorobenzene (ODCB). We prepared a representative series of arylstannanes carrying either one or two substituents attached to the ortho positions of the aromatic ring (1a–d)¹⁰ and we studied their reaction toward different commercially available ortho-substituted aryl chlorides (2a–e) (Chart 1) under the optimized reaction conditions we have previously established, that is, in ODCB as solvent, at 180 °C.^{9b} The results obtained are summarized in Table 1.

First, we carried out a series of reactions between 1-naphthoyl chloride (2a), carrying only one ortho substituent, and different stannanes (1a–d) with increasing steric requests; pleasantly, we noticed that all reactions occurred through the *ipso*-substitution

Received: November 29, 2010

Published: February 22, 2011

Table 1. Reactions of Arylstannanes with Aroyl Chlorides in ODCB

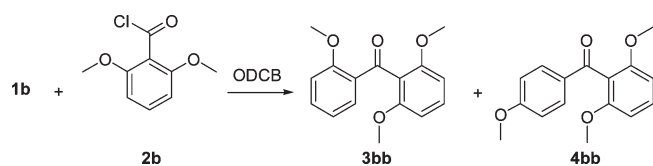
Entry ^a	Ar ¹ SnR ₃	Ar ² COCl	Ketone	Time (h)	Yield ^b (%)	Entry	Ar ¹ SnR ₃	Ar ² COCl	Ketone	Time (h)	Yield (%)
1	1a	2a	 3aa	3	80 (77)	9	1a	2c	 3ac	2	69 (62)
2	1b	2a	 3ba	5	66 (61)	10	1b	2c	 3bc	4	31 ^d
3	1c	2a	 3ca	2	89 (85)	11	1d	2c	 3dc	2	66 (62)
4	1d	2a	 3da	2	83 (79)	12	1b	2d	 3bd	4	60 (57)
5	1a	2b	 3ab	3	60 (57)	13	1d	2d	 3dd	2	78 (75)
6	1b	2b	 3bb	2	17 ^c	14	1a	2e	 3ae	9	71 (66)
7	1c	2b	 3cb	2	75 (71)	15	1b	2e	 3be	12	55 (50)
8	1d	2b	 3db	3	57 (53)	16	1d	2e	 3de	7	73 (69)

^a All reactions were conducted in 1.0 M Ar¹SnR₃ with 1.2 equiv of Ar²COCl at 180 °C (oil bath). ^b Determined by GC (using tetradecane as internal standard). Isolated yields from 1.0 mmol scale experiments (column chromatography) are given in parentheses. ^c Together with **4bb** (35%). ^d Together with **4bc** (25%).

of the stannyl group providing the expected ketones in good to excellent isolated yields (61% to 85%, entries 1 to 4) in rather short times (2 to 5 h).

To explore the synthetic potential of this approach to the access to sterically hindered benzophenones we carried out a series of reactions between the arylstannanes and different mono- or di-ortho-substituted aroyl chlorides (**2b–e**) (Table 1). With only two exceptions, the reactions were regioselective affording the desired ketones in good yields (53% to 71%). Moreover, experiments 12 to 16 confirm that it is possible to synthesize heterocyclic benzophenones as well as benzophenones bearing electron-attracting groups such as fluorine in both ortho positions.

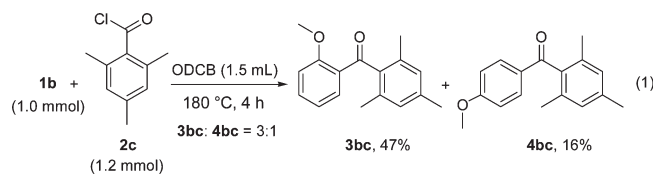
Much to our regret, the reaction of **1b** with **2b** gave a mixture of isomeric ketones, i.e., (2,6-dimethoxyphenyl)(2-methoxyphenyl)methanone (**3bb**) and (2,6-dimethoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4bb**) (1:2 ratio), generated by acylstannylation and direct acylation–protodestannylation of the ring, respectively (entry 6). Similarly, the reaction of **1b** and **2c** afforded a mixture of (2,4,6-trimethylphenyl)(2-methoxyphenyl)methanone (**3bc**) and (2,4,6-trimethylphenyl)(4-methoxyphenyl)methanone (**4bc**) in a 1.25:1 ratio (entry 10).¹¹ So, we set out to investigate the reaction of **1b** and **2b** with the aim of finding the most suitable conditions for reducing the competing non-*ipso*-substitution (Table 2).

Table 2. Optimization of the Acyldestannylation Reaction of 1b with 2b in ODCB

entry	1b [M]	temp (°C)	time (h)	products (%) ^a		
				3bb	4bb	3bb:4bb
1	1.00	180	2	17	35	1:2
2	0.66	180	6	52	8	6.7:1
3	1.00	130	9	43	9	5:1
4	0.66	130	12	60	10	6:1

^aDetermined by GC (using tetradecane as internal standard).

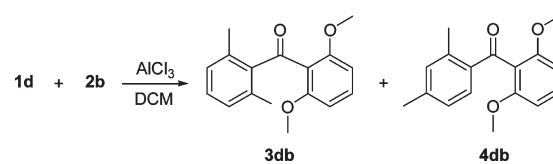
We first studied the effect of dilution. The GC analysis of the isomer compositions showed that an increment of dilution produced an increase of ketone **3bb** over **4bb** (6.7:1 ratio) (Table 2, entry 2); unfortunately, we were not able to obtain an isomerically pure product.¹² On the other hand, considering the outstanding leaving group ability of the trialkylstannyl group, we supposed that under lower reaction temperatures, acyldestannylation would be more competitive over direct acylation, so, we carried out a series of reactions at lower temperatures. Once more, we obtained a mixture of ketones although with a sensible increment of the amount of **3bb** over **4bb** (5:1 ratio) (Table 2, entry 3).¹³ Taking into account these results we carried out an experiment working both at 130 °C and at lower concentration, but a similar result was obtained (Table 2, entry 4). Thus, it was not possible to avoid the unwanted direct acylation of the ring, with dilution being the most appropriate condition to decrease it although longer reaction time (6 h) was required for completion. Under the optimized conditions the reaction of **1b** with **2c** gave also a mixture of **3bc** and **4bc** in a 3:1 ratio (eq 1).



Taking into account the results obtained in the reactions performed between **1b** and different aroyl chlorides, it is probable that the mixtures of isomeric ketones obtained in experiments 6 and 10 (Table 1) are the result of an improvement of the competitiveness of the direct acylation reaction due to steric requirements (ketones **3bb** and **3bc** supported three bulky groups in the ortho-position). On the other hand, experiments 2, 12, and 15 (Table 1) proceed with total selectivity (ketones **3ba** and **3bd** supported only two ortho-groups and in ketone **3be** steric requirements of fluor are small).¹⁴

On the basis of the results obtained, we can say that the reaction of bulky arylstannanes with bulky aroyl chlorides in ODCB, at 180 °C, is, in general, adequate for the catalyst-free regioselective synthesis of bi-, tri-, and even tetra-ortho-substituted benzophenones in reasonable yields.

AlCl₃-Catalyzed Reactions. Neumann has reported that AlCl₃ is an effective catalyst in diverse substitution reactions

Table 3. Optimization of Conditions for the AlCl₃-Catalyzed Reaction of 1d with 2b

entry ^a	temp (°C)	time (h)	products (%) ^b		
			3db	4db	3db:4db
1	-10	4	17	—	
2	0	4	19	—	
3	10	4	30	—	
4	RT	4	49	—	
5	40	4	25	25	1:1
6	RT	6	58	—	
7	RT	14	60	20	3:1
8 ^c	RT	14	78	—	

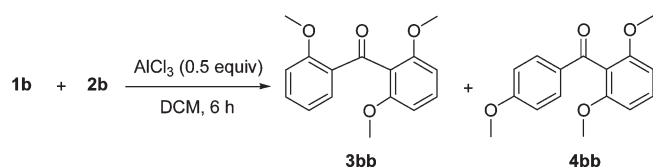
^aAll reactions were conducted in DCM at 0.10 M concentration of Ar¹SnR₃, using 1.2 equiv of Ar²COCl in the presence of 1.2 equiv of AlCl₃ unless otherwise stated. ^bDetermined by GC (using tetradecane as internal standard). ^cPerformed in the presence of 0.5 equiv of AlCl₃.

performed with arylstannanes.¹⁵ Looking for alternative reaction conditions for the synthesis of crowded benzophenones, we search the best conditions for the selective reaction of bulky arylstannanes with bulky aroyl chlorides using AlCl₃ as catalyst in dichloromethane (DCM) as solvent.

First, we optimized conditions for the reaction of **1d** with **2b**, which would give the most crowded ketone **3db**. The results are shown in Table 3.

It was clear that temperature rise (from -10 to 40 °C) produced an increase of the yields (Table 3, entries 1–5); nevertheless, at 40 °C the selectivity fails and both isomeric ketones, **3db** and **4db**, were detected in a 1:1 ratio (GC/MS). Therefore, we worked at room temperature. Experiments 6 and 7, carried out with the main goal of determining the optimal reaction time, showed that although yields increased with time, unexpectedly, after 14 h, a mixture of ketones **3db** and **4db** (3:1) was obtained. Could it be possible to assume that the presence of **4db** is related to the reversibility of the reaction? It is known that F–C acylations are virtually irreversible.² Nevertheless, when the resonance stabilization is reduced because the acyl group is tilted out of the plane of the aromatic nucleus by neighboring bulky substituents, as in our case, the pattern of irreversibility of F–C acylation may be confronted.¹⁶ To prove our hypothesis, a mixture of **3db**, AlCl₃, and Me₃SnCl, 1:1:1,¹⁷ was stirred at room temperature. After 14 h, the GC/MS of the crude product effectively showed a mixture of **3db** and **4db** (2.3:1), confirming the reversibility of the reaction. On the other hand, a mixture of **3db**, AlCl₃, and Me₃SnCl, 1:1:1, was stirred at 40 °C for 4 h; only traces of **4db** were detected in the crude product indicating that the results obtained in experiment 5 were due to the effective competition of the direct acylation of the ring under those conditions.

The results obtained show that the percentage of ketone **4db** increases with reaction time and temperature. This could be explained by considering that the generation of ketone **3db** is a

Table 4. Optimization of the AlCl₃-Catalyzed Acyldestannylation Reaction of 1b with 2b

entry ^a	temp (°C)	products (%) ^b		
		3bb	4bb	3bb:4bb
1	0	43	29	1.5:1
2	RT	40	20	2:1
3	40	40	27	1.5:1
4 ^c	RT	56 (47)	2.0	10:1

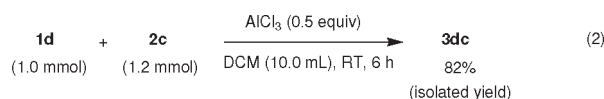
^a All reactions were conducted in 0.10 M Ar¹SnR₃ with 1.2 equiv of Ar²COCl in the presence of 0.5 equiv of AlCl₃ unless otherwise stated.

^b Determined by GC (using tetradecane as internal standard). Isolated yield from 1.0 mmol scale experiment (column chromatography) is given in parentheses. ^c Performed in 0.05 M Ar¹SnR₃.

kinetically controlled process, while the formation of isomer 4db is the result of low stannyldesacylation of 3db and the major thermodynamic stability of isomer 4db.

To minimize the inconvenience caused by the reversibility of the reaction we analyzed the effect of using minor amounts of AlCl₃ as catalyst and, pleasantly, we found that 0.5 equiv of AlCl₃ was enough for the synthesis of 3db (14 h), at room temperature, in 78% yield (entry 8). Probably, the Me₃SnCl produced during the reaction may also work as a weak Lewis acid.¹⁸

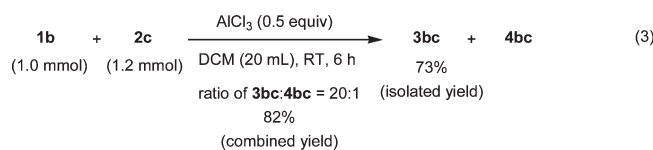
The optimized conditions were applied to the reaction of 1d with 2c, which afforded isomerically pure ketone 3dc in high isolated yield (eq 2).



Our next goal was to find optimal reaction conditions to overcompensate the high para-directing force of the OMe group which had inhibited the selective synthesis of both 3bb and 3bc in ODCB (Table 1). With this purpose we carried out a series of reactions between 1b and 2b (Table 4). Experiments 1 to 3 are representative of the influence of temperature, showing that there are no relevant changes either in the yield or in the isomer mixtures obtained, working from 0 to 40 °C.

On the other hand, experiment 4 showed that dilution produced a pronounced increment in the selectivity of the reaction providing a mixture of 3bb and 4bb in a 10:1 ratio.¹²

The same conditions applied to the reaction of 1b with 2c providing 82% of a mixture of 3bc and 4bc in a 20:1 ratio (eq 3).



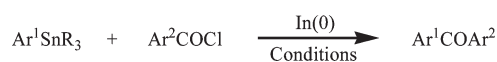
It is noteworthy that the high selectivity achieved allowed us to isolate isomerically pure ketones 3bb and 3bc in 47% and 73% yield, respectively.

On the basis of the results obtained we can say that AlCl₃ is an effective catalyst for the synthesis of these highly hindered benzophenones, through the reaction of bulky aryl chlorides with bulky arylstannanes, at room temperature. Moreover, it is almost possible to compensate the steric hindrance and the para-directing effect of the OMe group. However, one disadvantage is that, although we used a deficiency of catalyst, it cannot be recovered after aqueous workup and a considerable amount of toxic waste is generated.

Indium-Mediated Reactions. In the last years, indium-mediated reactions have expanded in the literature due to the special properties of indium metal.¹⁹ Thus, it is unaffected by air, moisture, or oxygen at ambient temperature and, most importantly, the element itself is without any apparent toxicity. On the basis of the fact that In(0) acts as a Lewis acid catalyst in aromatic F–C reactions,¹⁹ we considered it interesting to examine the possibility of promoting acyldestannylation reactions by means of In(0) as catalyst instead of AlCl₃.

First, a mixture of arylstannane 1a, aryl chloride 2a, and In(0) (1:1.2:1) in DCM as solvent was stirred at room temperature. After 8 h no starting material was detected by TLC and the GC/MS analysis of crude showed the presence of low amounts of ketone together with a large amount of toluene, that is, proto-destannylation product. Second, we performed the same reaction but employing α,α,α-trifluorotoluene instead of DCM. Once more, only traces of ketone were detected and toluene was the main product. Finally, we decided to carry out the reaction in the absence of solvent. In the course of time the reaction mixture became quite viscous and after 13 h the stirring was not possible. Anyway, the GC/MS analysis of the mixture showed the presence of ketone together with starting material and only traces of toluene. To achieve an efficient stirring throughout the reaction time we carried out a reaction at 60 °C (oil bath). The starting material was consumed after 7 h as shown by TLC. Purification by column chromatography (from independent experiments) gave the desired ketone 3aa, identified by NMR, in 78% yield (Table 5, entry 1). It is important to note that a control experiment showed that no reaction occurred in the absence of In(0), indicating that the metal acts as a promoter of the reaction. These results encouraged us and we carried out a series of representative experiments which are summarized in Table 5.

It should be mentioned that each reaction was performed at the lowest temperature, which allowed keeping the stirring of the reaction mixture during reaction time. An analysis of the results summarized in Table 5 shows that the indium-mediated selective synthesis of hindered benzophenones 3aa, 3ca, 3da, 3ab, 3cb, 3db, 3ac, and 3dc in good to excellent isolated yields (49 to 91%) is possible. Moreover, an increase in reaction temperature causes a sharp reduction of reaction time without affecting the yield (entry 9 vs 10). More significantly, use of substoichiometric amounts (0.2 equiv) of In(0) does not have a major detrimental effect on the yield (entry 7). Unfortunately, the results obtained with the more electrophilic acid chlorides 2d and 2e were unsuccessful. At room temperature, the reactions of 1d with 2d and 2e were negative even after long reaction times (entries 11 and 14). The same reactions performed at higher temperature (60 °C) provided the expected ketone but the major products were those derived from the unwanted direct acylation, i.e., 4dd and 4de, respectively (entries 12 and 15). Moreover, stannane 1a did not react with 2e even after 52 h at 60 °C (entry 13). These unexpected reaction outcomes, in spite of the high

Table 5. Indium-Mediated Reactions of Arylstannanes with Aroyl Chlorides

entry ^a	Ar ¹ SnR ₃	Ar ² COCl	temp (°C)	time (h)	Ar ¹ COAr ²	yield ^b (%)
1	1a	2a	60	7	3aa	82 (78)
2	1c	2a	60	2	3ca	95 (91)
3	1d	2a	60	2	3da	67 (64)
4	1a	2b	100	1	3ab	52 (49)
5	1c	2b	80	2	3cb	83 (80)
6	1d	2b	80	2	3db	55 (52)
7 ^c	1d	2b	80	2	3db	49
8	1a	2c	RT	27	3ac	70 (67)
9	1d	2c	RT	25	3dc	58 (54)
10	1d	2c	60	3	3dc	66 (62)
11	1d	2d	RT	14	3dd	— ^d
12	1d	2d	60	3	3dd	32 ^e
13	1a	2e	60	52	3ae	— ^d
14	1d	2e	RT	55	3de	— ^d
15	1d	2e	60	13	3de	15 ^f

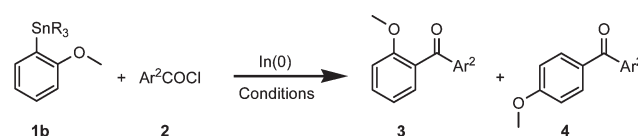
^a All reactions were conducted in solvenless conditions with 1.0 equiv of Ar¹SnR₃, 1.2 equiv of Ar²COCl, and 1.0 equiv of indium metal, unless otherwise stated. ^b Determined by GC (using tetradecane as internal standard). Isolated yields from 1.0 mmol scale experiment (column chromatography) are given in parentheses. ^c Performed with 0.2 equiv of indium metal. ^d Starting material was almost completely recovered. ^e Together with 32% of 4dd. ^f Together with 30% of 4de.

electrophilicity of **2d** and **2e**, led us to suppose that these reactions promoted by indium did not go through a conventional electrophilic attack. So, we it considered interesting to investigate whether this procedure could be suitable for the *ipso*-arylation of reluctant compound **1b**. The results obtained are displayed in Table 6.

It can be seen that whatever the aroyl chloride employed, even using a deficiency or an excess of In(0) (experiments 3 and 4) or working at different temperatures (entries 5 to 7) it was not possible to overcome the strong para-directing effect of the OMe group. These reactions led to a mixture of the expected ketone together with that generated by direct acylation of the ring. It should be mentioned that in experiment 6, carried out at 0 °C, the presence of the direct acylation product supporting the tributyltin group, i.e., mesityl(3-(tributylstannyl)-4-methoxyphenyl)methanone was detected (GC/MS), indicating that this ketone acts as an intermediate in the generation of **4bc**. It should be mentioned that, once more, reactions performed with **2e** were negative even at 60 °C recovering starting materials.

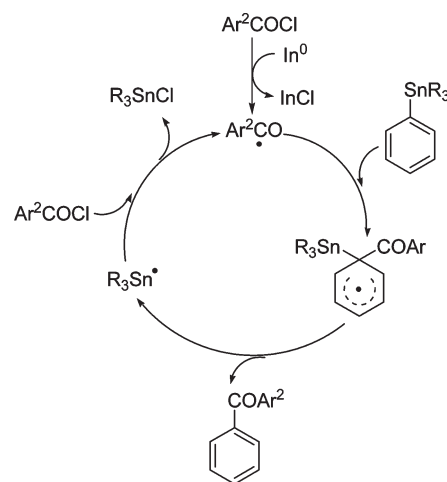
It is known that, because of its low first ionization potential, In(0) is capable of promoting single-electron transfer (SET) processes.¹⁹ To prove whether acyldestannylation proceeded through a polar or a free radical pathway, we performed the reaction of **1d** and **2b** in the presence of 0.5 equiv of di-*tert*-butylnitroxide (DTBN) as radical scavenger. Compared with a blank reaction, we noticed that the addition of DTBN had a dramatic retardation effect and only traces of ketone were detected recovering the starting substrate.

On the basis of these results, we believe that the reaction proceeds initially through a SET from In(0) to the aroyl chloride

Table 6. Indium-Mediated Reactions of 1b with Aroyl Chlorides

entry ^a	Ar ² COCl	temp (°C)	time (h)	products, yield (%) ^b	
1	2a	60	4	3ba, 26	4ba, 52
2	2b	80	4	3bb, 29	4bb, 41
3 ^c	2b	80	5	3bb, 3	4bb, 29
4 ^d	2b	80	3	3bb, 30	4bb, 42
5	2c	RT	4	3bc, 16	4bc, 33
6	2c	0	2	3bc, 14	4bc, 43
7	2c	80	2	3bc, 19	4bc, 26

^a All reactions were conducted in solvenless conditions using 1.0 equiv of Ar¹SnR₃, 1.2 equiv of Ar²COCl and 1.0 equiv of indium metal, unless otherwise stated. ^b Determined by GC (using tetradecane as internal standard). ^c Performed with 0.5 equiv of indium metal. ^d Performed with 2.0 equiv of indium metal

Scheme 1. Proposed Mechanistic Pathways for the Indium-Mediated Homolytic Aromatic *ipso*-Substitution of Aryltins

with generation of an acyl radical and In(I) chloride salt. The acyl radical thus formed reacts with the arylstannane through a homolytic *ipso* aromatic substitution affording the ketone. The selective *ipso*-substitution is a consequence of the enhanced hyperconjugation of the unpaired electron with the β -carbon–tin bond, namely, the β -effect.²⁰ The tin radical should be rapidly lost and reacts with the aroyl chloride, regenerating an acyl radical (Scheme 1). Thus, In(0) acts as an initiator of the radical process. This is supported by the fact that 0.2 equiv of In(0) is enough to promote the acyldestannylation reaction.

CONCLUSIONS

Our results enable us to affirm that bulky arylstannanes and bulky aroyl chlorides are good reaction partners for the synthesis of two-, three-, and even four-ortho-substituted benzophenones, in good to excellent yields. We proposed three different procedures which broaden the applicability of these transformations.

Initially, we have demonstrated the effectiveness of the catalyst-free reaction of these reagents carried out in ODCB, at 180 °C. Thus, highly hindered benzophenones were regioselectively synthesized in good yields (53 to 85%) in generally short times. Nevertheless, the high leaving group ability of tin was not enough to overcompensate the steric bulk and the para-directing effect of the OMe group in the synthesis of **3bb** and **3bc** from **1b**.

This drawback could be reversed working in DCM, using AlCl_3 as catalyst. Thus, we have been able to find optimal reaction conditions not only for the synthesis of highly hindered benzophenones but also for the highly selective synthesis of ketones **3bb** and **3bc**. It is important to mention that these reactions were carried with a substoichiometric amount of catalyst (0.5 equiv) and at room temperature.

Finally, we have established that In metal acts as a promoter in these reactions and that even substoichiometric amounts (0.2 equiv) of In(0) are enough to promote them. The ketones are synthesized in good to excellent yields (49–91%) at relatively low temperatures and in the absence of solvent. Unfortunately, these conditions were not suitable for the regioselective arylation of the *o*-methoxy-substituted aryltin **1b**; furthermore, highly electrophilic acid chlorides like **2d** and **2e** give a mixture of the desired ketones together with important amounts of the unwanted direct acylation products. As far as we know, these are the first reported examples of In(0)-catalyzed-reactions connected with substitution reactions on organostannanes. We believe that these reactions proceed through a SET process. A detailed investigation on the mechanism and on the scope and limitations of this method for the synthesis of carbonyl compounds via organostannanes is currently in progress in our laboratory.

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Methods. All reactions were carried out under a dry nitrogen atmosphere. Acid chlorides were commercially available and fractionally distilled under nitrogen before use except for 2,6-dimethoxybenzoyl chloride, which was recrystallized from hexane. Aryltributylstannanes **1a** and **1b** were prepared by transmetalation of the appropriate Grignard reagents with tributyltin chloride in anhydrous THF. Aryltrimethylstannanes **1c** and **1d** were obtained from the corresponding commercial aryl chlorides by photostimulated reaction with Me_3SnNa in liquid ammonia, according to the literature procedures.²¹ Physical and spectroscopic characteristics of compounds **1a**,²² **1b**,²¹ and **1d**²³ are consistent with those previously reported. For unknown compound **1c** evidence of identity and purity are shown below. 1,2-Dichlorobenzene and dichloromethane were distilled from calcium hydride under dry nitrogen atmosphere and stored over 4A molecular sieves. Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on silica gel plates (60F-254) and visualized under UV light or using 5% phosphomolybdic acid in ethanol. Column chromatography was performed over silica gel 60 (70–230 mesh) doped with 10% of potassium fluoride.²⁴ The NMR spectra were recorded on a 300 MHz spectrometer (300.1 MHz for ^1H , 75.5 MHz for ^{13}C). Chemical shifts (δ) are reported in ppm downfield from tetramethylsilane, with residual nondeuterated solvent resonance as internal reference (CDCl_3 : δ 7.27 for ^1H and δ 77.0 for ^{13}C) and coupling constants (*J*) are in Hz. Identity and purity of the products (crude or purified) were established by using a GC/MS instrument (HP5-MS capillary column, 30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm) equipped with a 5972 mass selective detector operating at 70 eV (EI). Program: 50 °C for 2 min with an increase of 10 deg/min to 280 °C. For gas–liquid chromatography (GLC) an instrument equipped with a flame-ionization detector and a HP5 capillary column (30 m \times 0.25 mm \times 0.25 μm) was used.

(2-Isopropyl-4-methoxy-5-methylphenyl)trimethylstannane (1c). Colorless liquid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.31 (s, $^2J_{\text{HSn}} = 26$ Hz, 9H); ^{13}C NMR (75.5 MHz) δ (ppm) 157.5, 143.1, 133.5, 133.2, 131.6, 111.8, 55.2, 26.8, 24.6, 22.7, –8.7 ($^1J_{\text{CSn}} = 165/173$ Hz); MS (EI, 70 eV) *m/z* (% rel intensity, ion) 328 (4, M^+), 313 [60, ($\text{M}^+ - \text{Me}$), Sn pattern], 298 [100, ($\text{M}^+ - 2\text{Me}$), Sn pattern], 297 [17, ($\text{M}^+ - \text{OMe}$), Sn pattern], 283 [40, ($\text{M}^+ - 3\text{Me}$), Sn pattern]. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{OSn}$: C, 51.41; H, 7.40. Found: C, 51.55; H, 7.38.

The experimental procedure employed in the reactions carried out in ODCB has been reported in our previous paper.^{9b}

Representative Procedure for AlCl_3 -Catalyzed Reactions: Synthesis of (2,6-Dimethylphenyl)(2,4,6-trimethylphenyl)methanone (3dc; eq 2).⁵ To a flame-dried two-necked round-bottomed flask loaded with AlCl_3 (0.056 g, 0.5 mmol) and dry DCM (5 mL) was added 1.2 mmol (0.220 g) of 2,4,6-trimethylbenzoyl chloride (**2c**) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred until the suspension had fully dissolved and then was added via syringe to a stirred solution of 1.0 mmol (0.270 g) of (2,6-dimethylphenyl)trimethylstannane (**1d**) in 5 mL of dry DCM contained in a septum-sealed round-bottomed flask. The system (immersed in a cooling bath of liquid nitrogen) was purged with nitrogen by means of three pump-fill cycles. After addition of 10 μL of tetradecane (internal standard) the reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h and then hydrolyzed by adding it to ice (5 g). The aqueous phase was extracted with DCM (3 \times 5 mL) and the organic layers were washed with brine (5 mL). The resulting aqueous solution was reserved for further treatment described below. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, analyzed by GC, and then concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (60 Å, 70–230 mesh) eluting with hexanes/DCM (90:10) to afford 0.207 g (82%) of **3dc** as a white solid: mp 77–79 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.5, 141.3, 140.2, 138.0, 136.9, 136.3, 129.9, 129.8, 128.9, 21.1, 20.7, 20.6. (**3dc** is also found in Table 1, entry 11.)

Representative Procedure for Indium-Mediated Reactions: Synthesis of (2-methylphenyl)-1-naphthylmethanone (3aa; Table 5, Entry 1).²⁵ In a flame-dried Schlenk tube (fitted with a Teflon plug valve) 1.2 mmol (0.230 g) of 1-naphthoyl chloride (**2a**) was added to a stirred mixture of 1.0 mmol (0.382 g) of tributyl(2-methylphenyl)stannane (**1a**) and indium powder (0.148 gr, 1.0 mmol) under a nitrogen gas stream. After the purge procedure, the tube was capped and the heterogeneous reaction mixture was stirred at 60 °C (oil bath) for 7 h. After addition of a 10% (m/v) solution of NaOH (2 mL) and 10 μL of tetradecane, the mixture was stirred at room temperature for 15 min and then diluted with DCM (5 mL). The organic phase was successively washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, analyzed by GC, and then concentrated in vacuo. Purification by column chromatography on silica gel (60 Å, 70–230 mesh) doped with 10% of KF (hexanes/DCM 90:10) gave 0.189 g (77%) of **3aa** as a white solid: mp 45–47 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74–7.65 (m, 3H), 7.57–7.50 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.1, 139.5, 138.1, 136.4, 133.8, 132.4, 131.3, 130.9, 130.3, 130.1, 128.4, 127.7, 126.4, 125.7, 125.3, 124.2, 20.5. (**3aa** is also found in Table 1, entry 1.)

(2,6-Dimethoxyphenyl)(2-methylphenyl)methanone (3ab; Table 1, Entry 5 and Table 5, Entry 4). White solid: mp 115–117 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.3, 157.5, 139.7, 137.6, 131.7, 131.6, 130.6, 125.4, 120.3, 104.2,

55.9, 21.5; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 256 (1, M^+), 241 [2, ($M^+ - Me$)], 225 [100, ($M^+ - OMe$)]. Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}O_3$: C, 74.98; H, 6.29. Found: C, 75.26; H, 6.31.

(2-Methylphenyl)(2,4,6-trimethyl)methanone (3ac; Table 1, Entry 9 and Table 5, Entry 8).⁵ Pale yellow solid: mp 99–101 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.31–7.21 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 202.5, 139.9, 138.5, 138.4, 137.1, 134.3, 132.2, 132.1, 131.8, 128.5, 125.8, 21.6, 21.1, 19.3.

(2,6-Difluorophenyl)(2-methylphenyl)methanone (3ae; Table 1, Entry 14). Pale yellow oil: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.53–7.38 (m, 3H), 7.35–7.19 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 190.7, 159.8 (dd, $J = 252$, 7.1 Hz), 140.1, 136.5, 132.7, 132.2, 132.1, 131.8 (t, $J = 9.6$ Hz), 125.8, 120.6 (t, $J = 18.3$ Hz), 111.8 (m), 21.6; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 232 (30, M^+), 212 [100, ($M^+ - HF$)], 183 (67), 141 [66, ($M^+ - Tol$)], 113 (65). Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}F_2O$: C, 72.41; H, 4.34. Found: C, 72.62; H, 4.35.

(2-Methoxyphenyl)-1-naphthylmethanone (3ba; Table 1, Entry 2). White solid: mp 70–72 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.52–7.29 (m, 6H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 197.8, 158.3, 136.9, 133.8, 132.8, 132.2, 130.8, 130.1, 129.6, 128.3, 127.5, 126.2, 125.9, 124.3, 120.5, 55.7; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 262 (45, M^+), 247 [13, ($M^+ - Me$)], 231 [16, ($M^+ - OMe$)], 135 [80, ($M^+ - Naph$)], 127 (100). Anal. Calcd for $C_{18}H_{14}O_2$: C, 82.42; H, 5.38. Found: C, 82.33; H, 5.40.

(2,6-Dimethoxyphenyl)(2-methoxyphenyl)methanone (3bb; Table 4, Entry 4).²⁶ White solid: mp 132–134 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.71–7.67 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 193.7, 159.6, 157.3, 133.8, 132.1, 130.0, 128.1, 121.4, 120.1, 112.3, 104.1, 55.9.

(2-Methoxyphenyl)(2,4,6-trimethylphenyl)methanone (3bc; eq 3).²⁷ Pale yellow solid: mp 110–112 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98–6.91 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.7, 159.5, 139.4, 138.0, 134.2, 133.9, 132.2, 128.2, 128.1, 120.4, 112.3, 55.9, 21.1, 19.4.

(2-Methoxyphenyl)(3-methylthiophen-2-yl)methanone (3bd; Table 1, Entry 12). White solid: mp 72–74 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95–6.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 188.9, 156.7, 145.5, 137.6, 132.3, 131.6, 131.5, 130.8, 128.5, 120.4, 111.5, 55.7, 16.3; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 232 (39, M^+), 231 [90, ($M^+ - H$)], 217 [100, ($M^+ - Me$)], 201 [33, ($M^+ - OMe$)]. Anal. Calcd for $C_{13}H_{12}O_2S$: C, 67.21; H, 5.21. Found: C, 67.01; H, 5.25.

(2,6-Difluorophenyl)(2-methoxyphenyl)methanone (3be; Table 1, Entry 15). White solid: mp 52–54 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.78 (dd, $J = 7.1$, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 3H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 187.7, 159.9 (dd, $J = 252$, 7.5 Hz), 159.6, 134.9, 131.3, 131.1 (t, $J = 10.2$ Hz), 127.7, 120.7, 120.3 (t, $J = 20.0$ Hz), 112.0, 111.4 (m), 55.7; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 248 (30, M^+), 141 [63, ($M^+ - Ans$)], 135 [100, ($M^+ - C_6H_5F_2$)]. Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}F_2O_2$: C, 67.74; H, 4.06. Found: C, 67.95; H, 4.10.

(2-Isopropyl-4-methoxy-5-methylphenyl)-1-naphthylmethanone (3ca; Table 1, Entry 3 and Table 5, Entry 2). Pale yellow oil: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.1, 159.2, 139.1, 138.0, 133.8, 131.4, 131.1, 131.0, 130.4, 130.3, 128.6, 128.3, 127.2, 126.2, 125.9, 124.3, 113.2, 55.3, 26.4, 22.3, 21.3; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 318 (66, M^+), 317 [50, ($M^+ - H$)], 303 [17, ($M^+ - Me$)], 275 [55, ($M^+ - i-Pr$)], 191 [25, ($M^+ - Naph$)], 127 (100). Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}O_2$: C, 82.99; H, 6.96. Found: C, 83.22; H, 6.97.

(2-Isopropyl-4-methoxy-5-methylphenyl)(2,6-dimethoxyphenyl)methanone (3cb; Table 1, Entry 7 and Table 5, Entry 5). White solid: mp 125–127 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.43 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 195.7, 159.4, 157.2, 140.3, 133.5, 131.2, 130.1, 129.5, 120.7, 113.6, 104.2, 55.9, 55.3, 26.4, 22.3, 22.2; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 328 (2, M^+), 313 [2, ($M^+ - Me$)], 297 [100, ($M^+ - OMe$)], 191 (9), 165 (44). Anal. Calcd for $C_{20}H_{24}O_4$: C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 73.33; H, 7.39.

(2,6-Dimethylphenyl)-1-naphthylmethanone (3da; Table 1, Entry 4 and Table 5, Entry 3). Pale yellow solid: mp 145–147 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.35 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73–7.65 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 202.4, 141.4, 134.6, 134.3, 134.2, 133.9, 132.5, 130.8, 128.8, 128.6, 127.7, 126.6, 126.2, 124.6, 19.5; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 260 (75, M^+), 259 [49, ($M^+ - H$)], 245 [13, ($M^+ - Me$)], 127 (100). Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}O$: C, 87.66; H, 6.19. Found: C, 87.42; H, 6.17.

(2,6-Dimethoxyphenyl)(2,6-dimethylphenyl)methanone (3db; Table 1, Entry 8; Table 3, Entry 8 and Table 5, Entry 6).⁶ White solid: mp 140–142 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.13 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.1, 158.8, 142.4, 135.4, 132.1, 128.5, 127.7, 120.9, 104.7, 56.0, 19.6.

(2,6-Dimethylphenyl)(3-methylthiophen-2-yl)methanone (3dd; Table 1, Entry 13). White solid: mp 94–96 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.23 (br, 3H), 2.12 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 192.7, 145.5, 141.2, 138.0, 133.8, 132.8, 132.5, 128.9, 127.6, 19.1, 16.0; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 230 (16, M^+), 215 [100, ($M^+ - Me$)], 200 [31, ($M^+ - 2Me$)]. Anal. Calcd for $C_{14}H_{14}OS$: C, 73.01; H, 6.13. Found: C, 72.86; H, 6.10.

(2,6-Difluorophenyl)(2,6-dimethylphenyl)methanone (3de; Table 1, Entry 16). White solid: mp 109–111 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.91 (m, 2H), 2.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 194.1, 160.8 (dd, $J = 257$, 6.3 Hz), 141.1, 134.6, 133.3 (t, $J = 10.8$ Hz), 129.6, 128.1, 119.0 (t, $J = 16.0$ Hz), 112.3 (m), 19.5; MS (EI, 70 eV) m/z (% rel intensity, ion) 246 (11, M^+), 226 [100, ($M^+ - HF$)], 211 (37), 141 (54), 133 (28). Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}F_2O$: C, 73.16; H, 4.91. Found: C, 73.33; H, 4.92.

Recovering Method for Trialkyltin Chlorides

Trimethyltin Chloride. The aqueous solution (~10 mL for 1.0 mmol scale reaction) was saturated with KF, 10 mL of Et_2O was added, and the mixture was vigorously shaken, then the precipitated trimethyltin fluoride (0.297 g, 81%) was removed by filtration at reduced pressure and stored for future reconversion to the chloride by treatment with an excess of NaCl in THF, according to the method reported by Mitchell.²⁸

Tributyltin Chloride. After chromatographic procedure (10.0 g of silica gel for a 1.00-mmol scale reaction) the column was eluted with 100 mL of THF. The silica was dried with compressed air and poured

into a 100-mL round-bottomed flask fitted with a condenser and a nitrogen T-joint. NaCl (293 mg, 5.00 mmol) and 50 mL of dry THF were added and the mixture was heated at reflux with stirring for 4 days. It was then allowed to cool and poured into a chromatography column plugged with a small piece of cotton wool. All of the THF was drained with air pressure and then the column was eluted with ether (2×50 mL). The combined ethers were concentrated in vacuo giving tributyltin chloride in ca. 80% with respect to the starting aryltributylstannane.

ASSOCIATED CONTENT

S Supporting Information. General experimental methods, physical and spectroscopic data of compound **1c**, ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds **1c**, **3ab**, **3ae**, **3ba**, **3bd**, **3be**, **3ca**, **3cb**, **3da**, **3dd**, and **3de**, and ^1H NMR spectra of compounds **3aa**, **3ac**, **3bb**, **3bc**, **3db**, and **3dc**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Phone: 54 291 4595100. Fax: 54 291 4595187. E-mail: teresa.lockhart@uns.edu.ar.

Notes

⁵Member of CIC.

ACKNOWLEDGMENT

This work was partially supported by CONICET, CIC, ANPCYT, and the Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. CONICET is thanked for a research fellowship to M.J.L.F.

REFERENCES

- (1) (a) Laursen, B.; Danieul, M.-P.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2231. (b) Jijima, D.; Tanaka, D.; Hamada, M.; Ogamino, T.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5469. (c) Taber, D. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 254.
- (2) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6th ed.; John Wiley: New York, 2007.
- (3) Dieter, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177.
- (4) (a) Hollinshead, S. P.; Nochols, J. B.; Wilson, J. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6703. (b) Patil, M. L.; Desphande, V. H.; Ramlingam, S.; Borate, H. B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1869.
- (5) Chuzel, O.; Roesch, A.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800.
- (6) O'Keefe, B. M.; Simmons, N.; Martin, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301.
- (7) (a) Chopra, A. B.; Lockhart, M. T.; Silbestri, G. F. *Organometallics* **2000**, *19*, 2249. (b) Chopra, A. B.; Lockhart, M. T.; Dorn, V. B. *Organometallics* **2002**, *21*, 1425. (c) Chopra, A. B.; Silbestri, G. F.; Lockhart, M. T. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3865.
- (8) Davies, A. *Organotin Chemistry*; VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, Germany, 1997.
- (9) (a) Silbestri, G. F.; Bogel Masson, R.; Lockhart, M. T.; Chopra, A. B. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1520. (b) Lo Fiego, M. J.; Badajoz, M. A.; Silbestri, G. F.; Lockhart, M. T.; Chopra, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9184.
- (10) The starting arylstannanes were prepared by known procedures (see the Supporting Information).
- (11) Anisole reacted with **2b** and **2c** under similar reaction conditions. After 2 h at 180 °C, ketones **4bb** or **4bc** were obtained as the only products.
- (12) We inform the best result obtained after working at different concentrations.
- (13) We inform the best result obtained after working at different temperatures.
- (14) It should be mentioned that anisole reacted with **2a**, **2d**, and **2e**, under similar reaction conditions, giving the corresponding *p*-isomers as main products.
- (15) Neumann, W. P.; Hillgärtner, H.; Baines, K. M.; Dicke, R.; Vorspohl, K.; Kowe, U.; Nussbeutel, U. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 951.
- (16) Gore, P. H. *Aromatic Ketone Synthesis*. In *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Olah, G. A., Ed.; Wiley- Interscience: New York, 1964; Vol. III, p 1.
- (17) The actual reaction conditions of the isomerization of **3db**
- (18) Kashiwabara, T.; Tanaka, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3958.
- (19) For reviews see: (a) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347. (b) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillia, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (c) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739. (d) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591.
- (20) Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1997.
- (21) Yammal, C. C.; Podestá, J. C.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5720.
- (22) Faraoni, M. B.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Zuñiga, A. E.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *613*, 236.
- (23) Schaeffer, C. D., Jr.; Zuckerman, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 407.
- (24) Ferrer Flegeau, E.; Popkin, M. E.; Greaney, M. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3303.
- (25) Fernández-Ibáñez, M. A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4041.
- (26) Charlton, J. L.; Sayeed, V. A.; Koh, K.; Lau, W. F.; Lai, H. K.; Bell, A. R. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1719.
- (27) Fuson, R. C.; Mon, M. T. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 756.
- (28) Mitchell, T. N.; Kwetkat, K.; Godry, B. *Organometallics* **1991**, *10*, 1633.