



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REDUCCIÓN ESTEREOSELECTIVA DE 2-ALQUINOATOS CON
AGUA MEDIADA POR FOSFINAS Y CATALIZADORES DE Ag(I) Y
Au(I)

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ILSE BIRIDIANA RUIZ SÁNCHEZ

DRA. SUSANA PORCEL GARCÍA.
INSTITUTO DE QUÍMICA, CIUDAD DE MÉXICO, UNAM

DICIEMBRE, 2016

Este trabajo se presentó en el siguiente evento científico:

51° Congreso Mexicano de Química y 35° Congreso Nacional de Educación Química celebrado en la ciudad de Pachuca, Hidalgo del 28 de septiembre al 1 de octubre del 2016.

A mi abuelo, Sinforoso Sánchez Sampallo†
por su amor y sabiduría.

AGRADECIMIENTOS

A mi *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi casa desde hace 10 años.

A mi asesora, Dra. Susana Porcel García, por permitirme formar parte de su equipo de investigación, por su ayuda y dirección durante la realización de este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de maestría (No. de becario 583147 y No. de CVU 579894).

A los miembros de mi jurado: Dr. Francisco Yuste López, Dr. José Luis Arias Téllez., Dr. Jesús Armando Luján Montelongo, Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla y Dr. Luis Ángel Polindara García, por sus valiosas contribuciones a esta tesis.

A los técnicos académicos del Instituto de Química: Elizabeth Huerta Salazar, María de los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz, María Isabel Chávez Uribe, Héctor Ríos Olivares, Rubén Gaviño Ramírez, María del Rocío Patiño Maya, Francisco Javier Pérez Flores, Luis Velasco Ibarra y María del Carmen García González por la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, Infrarrojo, Masas Exactas y Análisis Elemental.

Al proyecto PAPIIT (DGAPA, UNAM) No. IA201615 por el financiamiento.

A mis compañeros de laboratorio, por su ayuda y consejo durante la realización de este proyecto. En especial a Rogelio Pedraza, Elisa Norzagaray y Jonathan Rojas por participar activamente en el proceso experimental del mismo. A Jonathan Rojas Ocampo por ser mi guía y amigo durante estos dos años.

A mis amigos de licenciatura, por seguir presentes en mi vida. En especial a Gerardo Mendoza y Paola Barbosa, por su amistad incondicional.

A Oscar Cortés Salmerón, quién me acompañó desde el inicio de esta maestría y ha sido mi punto de apoyo. Por compartir los momentos más difíciles y los más felices de estos dos últimos años.

A mi madre, María de los Ángeles Sánchez Jiménez por todo su sacrificio y cariño incondicional. A mis hermanos, Ángel Patricio Ruiz Sánchez y Roberto Arturo Ruiz Sánchez por su amistad, consejo y cariño.

ÍNDICE

Abreviaturas y Símbolos	1
Antecedentes	4
1. Síntesis estereoselectiva de alquenos	4
1.1 Olefinación de compuestos carbonílicos	4
1.2 Metátesis de olefinas	6
1.3 Reacciones de acoplamiento cruzado	7
1.4 Eliminación de haluros	7
1.5 Reducción de alquinos	9
2. Reactividad de fosfinas terciarias con alquinos	12
2.1 Isomerizaciones desoxigenativas	13
2.2 Adiciones α , adiciones β y adiciones γ	13
2.3 Ciclaciones	15
3. Activación de alquinos con Au(I) y Ag (I).....	17
3.1 Activación de triples enlaces C-C con Au(I).....	17
3.2 Activación de triples enlaces C-C con Ag(I).....	19
Planteamiento del problema.....	21
Hipótesis.....	22
Objetivo	23
Resultados y discusión.....	24
Resumen y conclusiones	40
Sección experimental	41
Bibliografía	50

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

°C	Grados Celsius
¹³ C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
¹ H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
a.r.	Abundancia relativa
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AgIO ₃	Yodato de plata
AgNTf	Bis(trifluorometanosulfonil)imida de plata (I)
AgOAc	Acetato de plata (I)
AgOTf	Trifluorometanosulfonato de plata (I)
BH ₃ -THF	Borano estabilizado en tetrahidrofurano
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
c	Señal cuádruple
C ₆ H ₆	Benceno
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CHCl ₃	Triclorometano o cloroformo
CH ₃ OH	Alcohol metílico
cod	1,5-Ciclooctadieno
Cp*	1,2,3,4,5-Pentametilciclopentadieno
d	Señal doble
D ₂ O	Óxido de deuterio o agua deuterada
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
dme	1,2-dimetoxietano
DIPA	Diisopropilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
E.M.	Espectrometría de masas

E1	Eliminación unimolecular
E1cB	Eliminación unimolecular, base conjugada
E2	Eliminación bimolecular
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
Et ₂ O	Éter etílico
EtOH	Alcohol etílico
GEA	Grupos electroattractores
h	Horas
HCO ₂ H	Ácido fórmico
Hz	Hertz
IR	Espectroscopía de infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
LDA	Di-isopropilamiduro de litio
LUMO	Orbital no ocupado de más baja energía (siglas en inglés de Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
MAP	Ligantes monoarilóxido-pirrolidina
Me ₃ P	Trimetilfosfina
(MeO) ₃ SiH	Trimetoxisilano
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
NaOCH ₃	Metóxido de sodio
NaOAc	Acetato de sodio
<i>n</i> Bu ₃ P	Tri(<i>n</i> -butil)fosfina
Et ₃ N	Trietilamina
Ph ₃ P	Trifenilfosfina
PhSiH ₃	Fenilsilano
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
q	Señal quíntuple

RCM	Metátesis de cierre de anillo (siglas en inglés de Ring Closing Metathesis)
s	Señal simple
t	Señal triple
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
triphos	Bis (2-difenilfosfinoetil)fenilfosfina
TPTP	Tri(<i>o</i> -tolil)fosfina

ANTECEDENTES

Los alquenos poseen una marcada importancia química. Debido al gran número de reacciones en las que pueden participar, por ejemplo, son usados en gran escala como precursores de disolventes, polímeros y fármacos.^{1a,b} Por otro lado, una gran variedad de moléculas biológicamente activas incorporan enlaces dobles C-C con configuraciones definidas *E* o *Z*, como pesticidas, fungicidas y hormonas.^{1c} A modo de ejemplo, la actividad del fungicida diniconazol^{1d} es dependiente de la geometría del doble enlace, de manera que sólo el isómero *E* interrumpe el metabolismo de hongos (Figura 1).

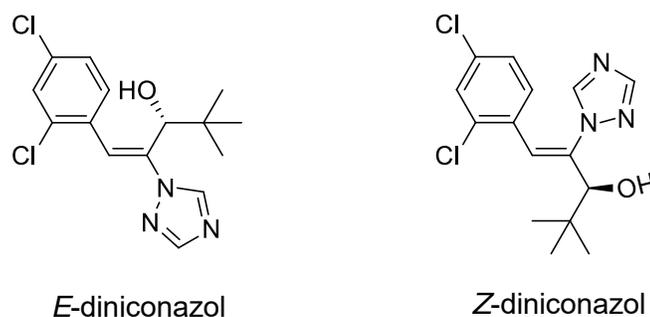


Figura 1. Estructura de los isómeros *E* y *Z* del diniconazole.

Debido a su importancia, se han desarrollado una amplia variedad de metodologías que permiten tener acceso a estos bloques estructurales. En las siguientes secciones se mostrarán a modo de resumen los métodos más importantes.

1. Síntesis estereoselectiva de alquenos.

1.1 Olefinación de compuestos carbonílicos.

El uso de compuestos carbonílicos para llevar a cabo olefinaciones ha sido de gran utilidad para la síntesis orgánica, y a la fecha se siguen estudiando para contar con un mayor acervo de herramientas que permitan la obtención de compuestos de interés (Tabla 1).

En 1950, Wittig y colaboradores reportaron la síntesis de alquenos a partir de aldehídos o cetonas, halogenuros de alquilo y fosfinas, permitiendo controlar la obtención del isómero *E* o *Z* en función de los sustituyentes del halogenuro.² En 1960 Horner, Emmons y Wadsworth demostraron que el uso de fosfonatos en lugar de fosfinas, permiten aplicar condiciones de reacción más suaves,^{3a} y aunque la estereoselectividad es altamente dependiente del sustrato, en general se ha observado preferencia hacia el isómero *Z* al utilizar fosfonatos sustituidos con un grupo R=OCH₂CF₃ o (Me₂N)₂P(O)CH₂R.^{3b,c}

Por su parte, D. J. Peterson reportó el uso de carbaniones α-sililsustituidos en presencia de compuestos carbonílicos vía β-sililcarbinoles para la obtención de *E* o *Z*-alquenos dependiendo de si se utilizan condiciones básicas o ácidas.⁴

Otra reacción que permite la obtención de *E*-alquenos es la reacción de Julia-París,^{5a} mediante la reducción de β-aciloxisulfonas. Una modificación de esta metodología, demostró que mediante el uso de sulfonas heteroaromáticas, se permite un control en la estereoselectividad de los productos.^{5b}

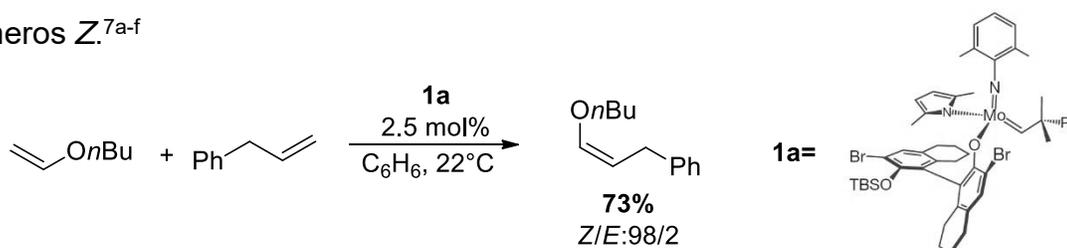
Tabla 1. Reacciones de olefinación de compuestos carbonílicos.

X	REACCIÓN	ESTEREOSELECTIVIDAD
R ₃ P ⁺	Wittig	<i>E</i> ó <i>Z</i>
R ₂ P(=O)	Horner-Wittig	<i>Z</i>
(RO) ₂ P(=O)	Horner-Wadsworth- Emmons (HWE)	<i>E</i>
R ₃ Si	Peterson	<i>E</i> ó <i>Z</i>
ArS(=O) ₂ o HetS(=O) ₂	Julia-París	<i>E</i>

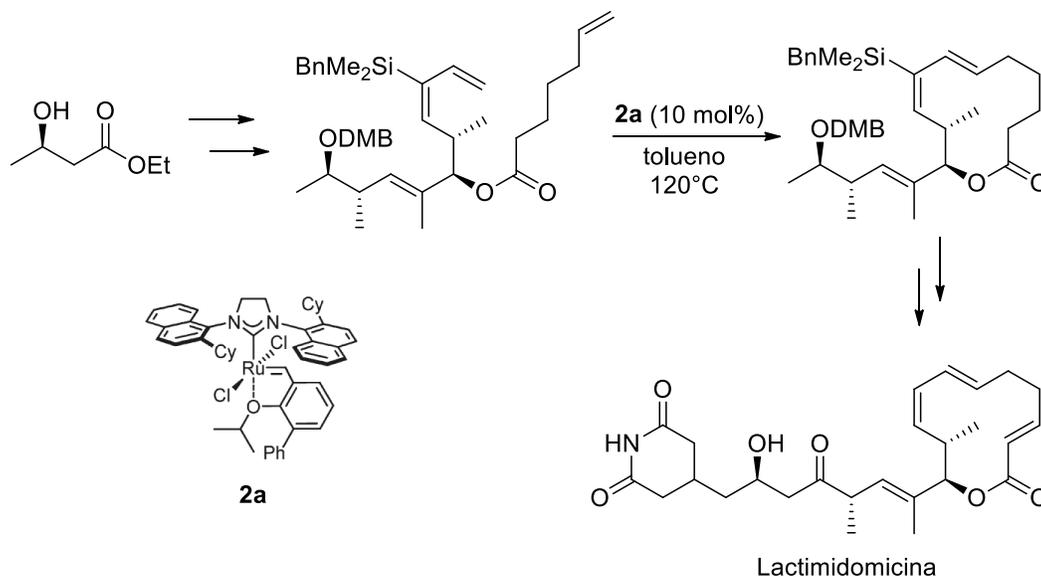
1.2 Metátesis de olefinas.

La síntesis de alquenos con estereoquímica definida utilizando metátesis de olefinas es bastante extensa,⁶ dada la naturaleza de los intermediarios de la reacción, existe una preferencia por el isómero *E*.^{6e} Aunque, en los últimos años se han desarrollado diversas metodologías que permiten la obtención del isómero *Z*, el cual es el producto termodinámicamente no favorecido.

Por ejemplo, el uso de catalizadores tipo MAP (molibdeno - monoariloxido monopirrolidina) ha facilitado la metátesis cruzada de olefinas, obteniendo isómeros *Z*.^{7a-f}

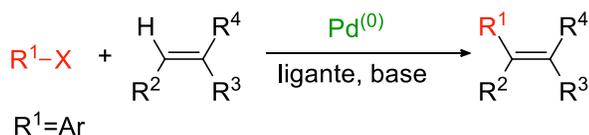


Catalizadores de rutenio también han servido para la obtención de alquenos con geometría *Z*, a través de metátesis cruzada^{8a-c} y metátesis de cierre de anillo (RCM),^{8d-f} permitiendo la obtención de macrociclos, tal como el que contiene el antibiótico lactimidomicina (Esquema 1).^{8e}



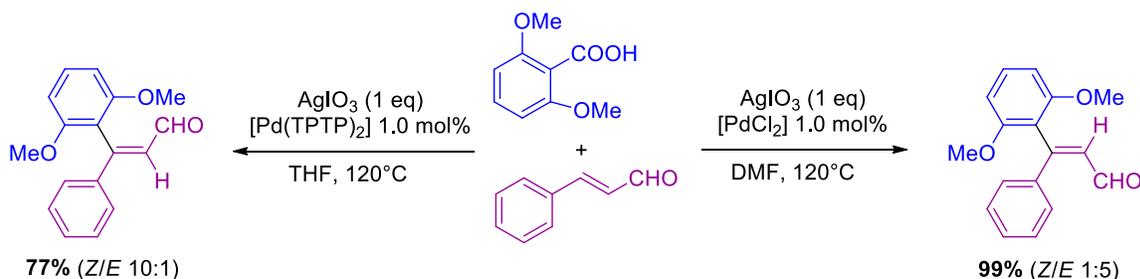
1.3 Reacciones de acoplamiento cruzado.

La reacción de acoplamiento de tipo Heck es una de las reacciones de acoplamiento C(sp²)-C(sp²) mediadas por paladio más conocidas.^{9a} Permite la obtención de alquenos disustituídos a partir de alquenos monosustituídos y halogenuros/pseudohalogenuros de arilo (esquema 3), generando preferentemente el isómero *E*, debido a la naturaleza de los pasos de adición y eliminación *syn*, que involucra una rotación interna del enlace C-C.^{9b}



Esquema 3. Reacción de Heck.

Existen varias modificaciones de esta reacción,^{9c} una de ellas permite el control en la estereoselectividad *E* o *Z* del alqueno, en función del disolvente empleado cuando se usan ácidos carboxílicos en lugar de halogenuros de arilo (Esquema 4).^{9d-f}

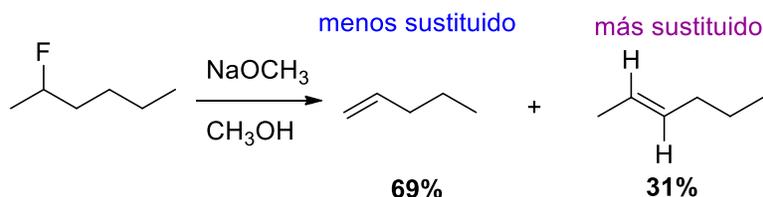


Esquema 4. Obtención de alquenos *E* y *Z* mediante acoplamiento descarboxilativo.

1.4 Eliminación de halogenuros.

La formación de dobles enlaces C-C mediante eliminación a partir de halogenuros de alquilo, es una reacción clásica en química orgánica.^{10a} Cuya estereoselectividad depende del mecanismo por el cual se lleva a cabo. En una eliminación unimolecular (E1), se forma un carbocatión como intermediario, la

En el caso de la eliminación E1cB se forma un intermediario carbaniónico, provocando que se prefieran alquenos menos sustituidos y que la estereoselectividad dependa de cual sea la conformación termodinámica más estable del carbanión. En el esquema 7, se muestra que el 2-fluorohexano reacciona con metóxido de sodio para dar dos productos: hex-1-eno y (*E*)-hex-2-eno, obteniéndose mayoritariamente el producto hex-1-eno por ser el alqueno menos sustituido. No se observa (*Z*)-hex-2-eno, debido a que es la conformación con mayor impedimento estérico.^{10d}



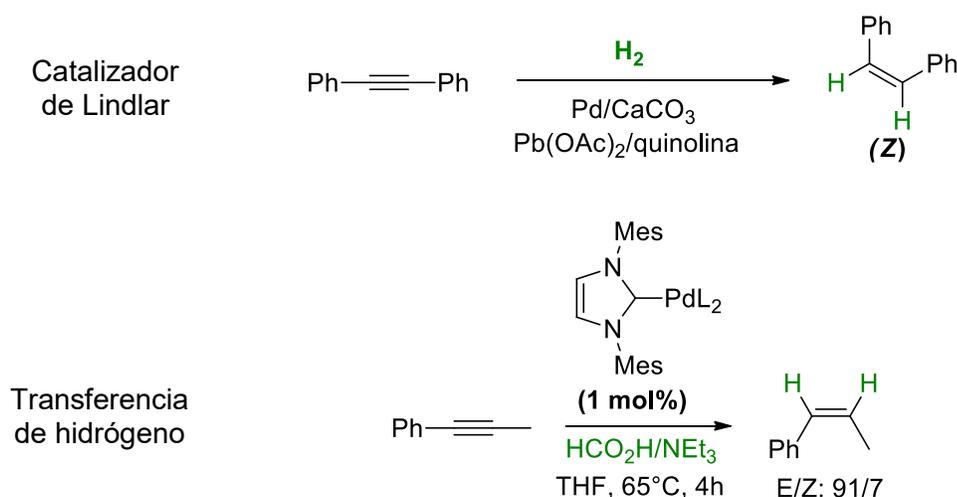
Esquema 7. Reacción de eliminación de halogenuros por mecanismo E1cB.

1.5 Reducción de alquinos.

La hidrogenación parcial de alquinos es uno de los métodos más directos y eficientes para la obtención de alquenos.¹¹ Debido al bajo costo y alta accesibilidad de los alquinos, se han realizado muchos esfuerzos para llevar a cabo esta transformación de manera selectiva. Los mayores progresos se han alcanzado en la obtención selectiva de alquenos con configuración *Z*. Varios metales como Ru,¹² Rh,¹³ Ir,¹⁴ Cr,¹⁵ Au,¹⁶ Cu,¹⁷ Ni,¹⁸ V,¹⁹ Nb²⁰ y Fe²¹ catalizan de manera eficiente la reducción de alquinos a alquenos *Z*. Sin embargo, el metal más popular hasta el momento para este tipo de transformaciones ha sido el paladio.^{11d} Hasta ahora el catalizador más popular basado en Pd es el catalizador de Lindlar,²² el cual emplea hidrógeno como agente reductor.

En la reducción de Lindlar, así como en la mayoría de catalizadores heterogéneos,²³ la geometría del alqueno que se genera se debe a que los dos átomos de hidrógeno se incorporan de manera *syn* al sistema π del alquino, mediante una secuencia de hidrometalación y eliminación reductora. El inconveniente de esta metodología es que para llevar a cabo la reacción se

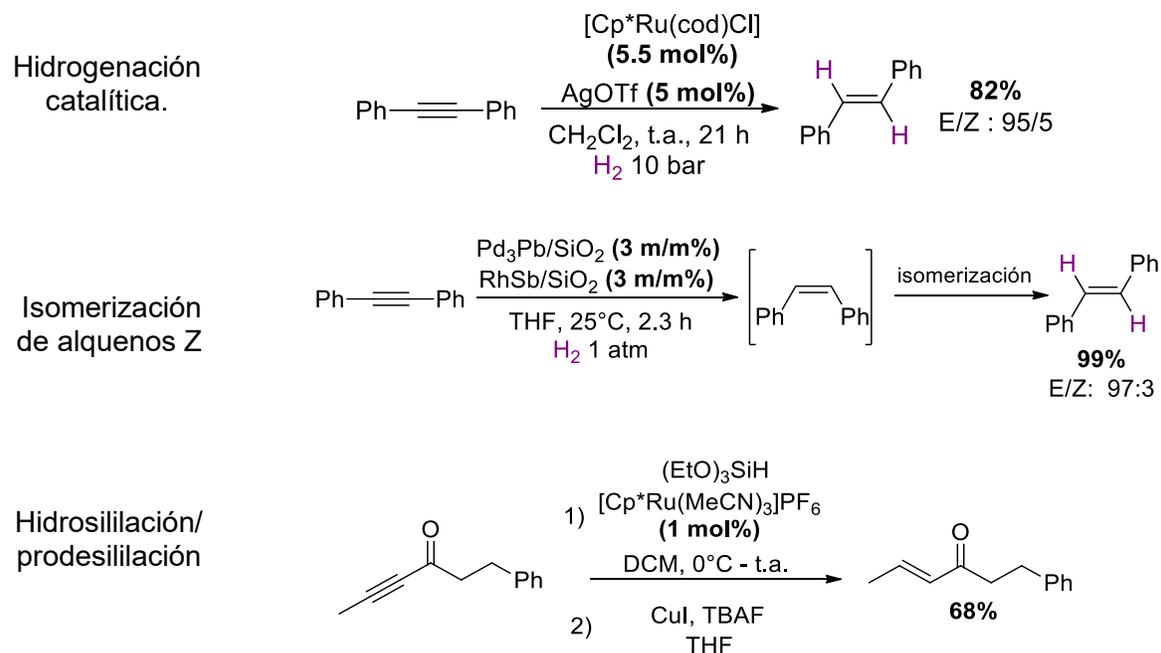
requiere un protocolo experimental elaborado y un control estricto de la cantidad de H_2 , para evitar una sobrerreducción hasta el alcano. Además, en ocasiones se produce una isomerización del alqueno Z al E^{22e} y a veces se tienen problemas con la reproducibilidad de la reacción.^{22f} Como alternativa, se han desarrollado métodos de transferencia catalítica de hidrógeno, en donde los donadores de hidrógeno son moléculas orgánicas,²⁴ o métodos que activan la molécula de H_2 usando la cooperatividad de ácidos de Lewis estéricamente frustrados.²⁵ Entre las limitaciones de estos métodos se encuentra la necesidad de emplear ligantes sensibles o costosos, así como el uso de temperaturas elevadas para forzar la transferencia de hidrógeno (Esquema 8).^{24g}



Esquema 8. Obtención de alquenos Z , utilizando H_2 o agentes de transferencia de hidrógeno.

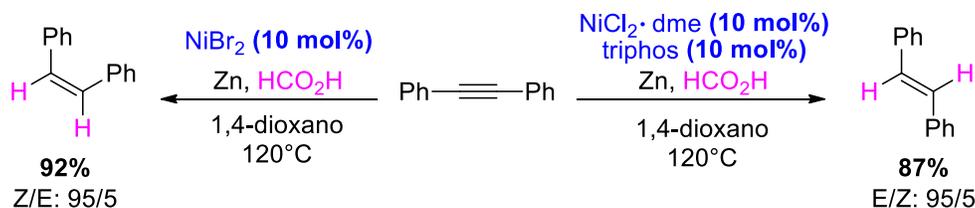
En comparación, los métodos catalíticos para obtener olefinas con geometría E están menos desarrollados.²⁶ Tradicionalmente la reacción de Birch permite la obtención de este tipo de alquenos,²⁷ no obstante, la reacción es estequiométrica y se requieren fuertes condiciones reductoras con metales alcalinos en amoníaco líquido, que son incompatibles con alquinos funcionalizados con grupos fácilmente reducibles. Entre las alternativas para llevar a cabo esta transformación de manera catalítica se encuentran: la formación catalítica del alqueno Z y su posterior isomerización hacia el alqueno E ,²⁸ o la hidrosililación

catalítica, en el cual el alquino es el primero sometido a una reacción de hidrosililación y posteriormente a una prodesililación (esquema 9).²⁹



Esquema 9. Obtención de isómero *E* mediante reducción directa,^{26d} isomerización o hidrosililación/prodesililación.

Tanto en los métodos de hidrogenación como en los de transferencia de hidrógeno, el control de la estereoquímica así como la formación de productos sobrereducidos continúa siendo un reto, de modo que el desarrollo de métodos más sencillos, suaves y menos tóxicos para la reducción parcial de alquinos seguirá siendo un tema de interés. Además, existen pocos protocolos que permitan la obtención tanto del isómero *Z* o *E* de manera selectiva en la misma transformación. A la fecha se ha logrado con metales como Ni,³⁰ Pd³¹ y Ru³² e inclusive sin metal.³³ Uno de los ejemplos más recientes es la semirreducción de alquinos catalizada por níquel vía transferencia hidrogenativa con Zn y ácido fórmico, la selectividad en la configuración de los alquenos depende del ligante utilizado en la reacción (Esquema 10).^{30b}

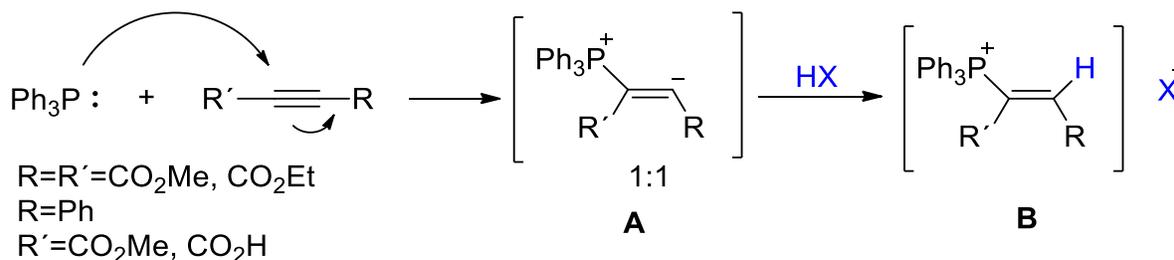


Esquema 10. Reducción estereoselectiva de alquinos empleando un catalizador de Ni.

2. Reactividad de fosfinas terciarias con alquinos.

En las últimas dos décadas ha surgido un interés notable por las reacciones orgánicas mediadas con fosfinas terciarias, debido a que poseen propiedades tales como una excelente nucleofilia, una buena habilidad como grupo saliente y una alta oxofilia.³⁴

Las fosfinas terciarias reaccionan de manera nucleofílica con electrófilos insaturados como los alquinos electrodeficientes.³⁵ Al hacerlo, forman un aducto zwitteriónico (**A**) de proporción 1:1, que en presencia de ácidos de Brønsted forma una sal de vinilfosfonio (**B**) (Esquema 11).³⁶

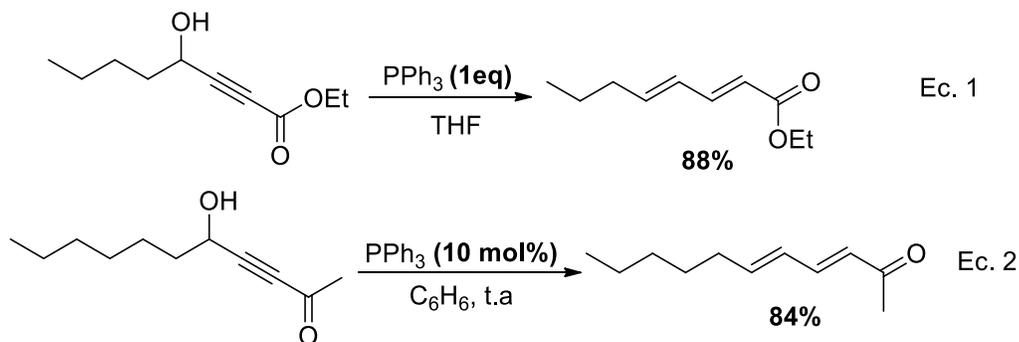


Esquema 11. Reactividad de fosfinas terciarias con alquinos electrodeficientes.

La reactividad de este intermediario ha permitido que las reacciones de alquinoatos con fosfinas se convierta en una herramienta poderosa en síntesis orgánica. A continuación, se presentan algunos de los métodos que se han desarrollado al respecto.

2.1 Isomerizaciones desoxigenativas.³⁷

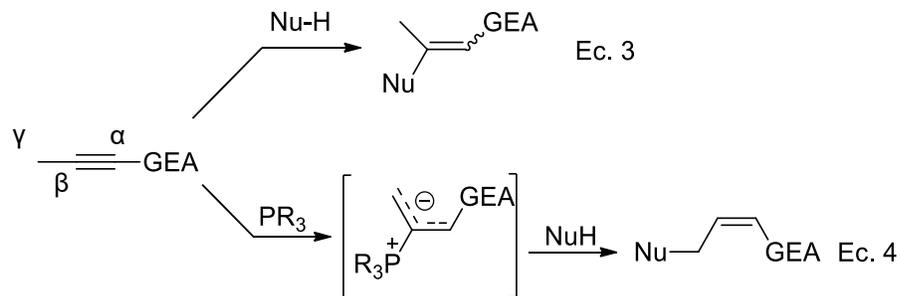
Alquinoatos con un grupo hidroxilo en posición propargílica sufren isomerizaciones desoxigenativas al tratarse con trifenilfosfina dando lugar a (*E,E*)-dienoatos (esquema 12, ec. 1).^{37a} Por otro lado al tratar γ -hidroxi- α,β -inonas en presencia de cantidades catalíticas de fosfina se obtienen $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienonas (Esquema 12, ec. 2).^{37b}



Esquema 12. Isomerizaciones desoxigenativas mediadas por trifenilfosfina.

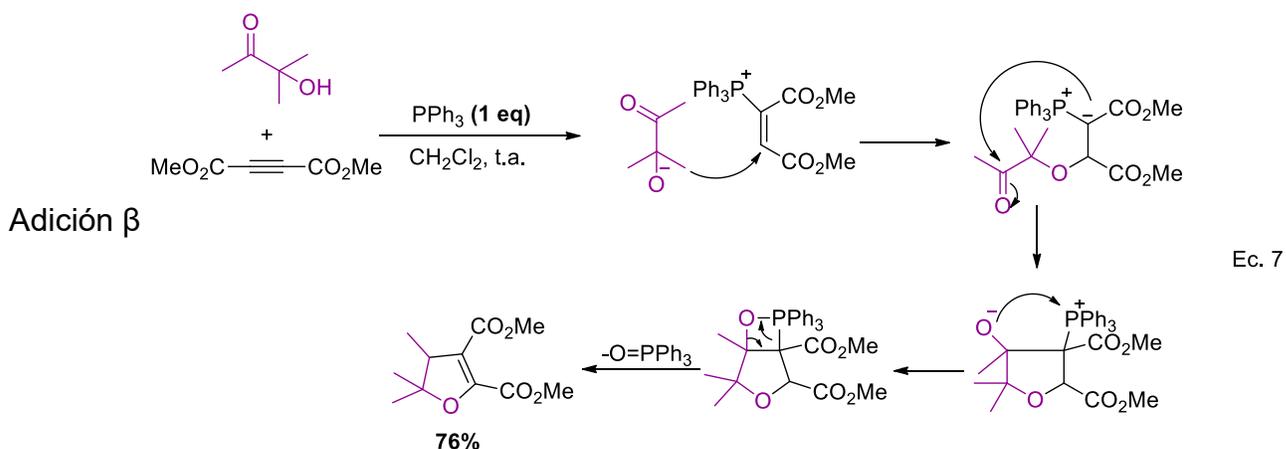
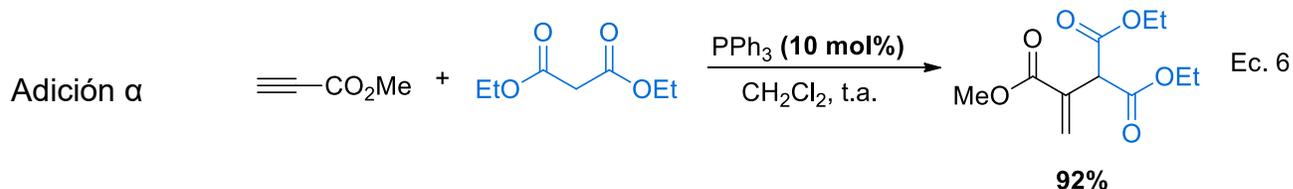
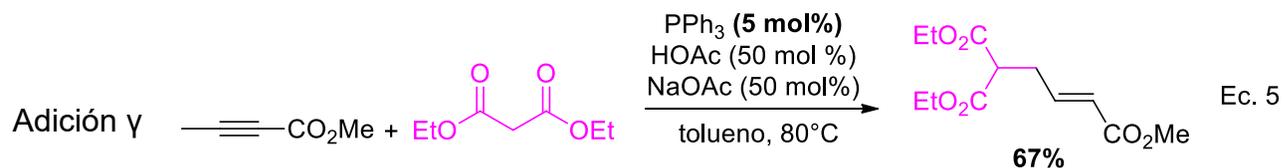
2.2 Adiciones α ,³⁸ β ³⁹ y γ .⁴⁰

En los alquinoatos, la conjugación de los grupos electroattractores con el triple enlace C-C permite que el carbono β actúe como electrófilo (Esquema 13, Ec. 3) mientras que promueve la desprotonación del carbono γ , confiriéndole una naturaleza nucleofílica, pero que en presencia de fosfina tiene una reactividad inversa, reaccionando como electrófilo (Esquema 13, Ec. 4).



Esquema 13. Adiciones tipo Michael (superior), adición γ (inferior).

Las adiciones sobre el carbono γ se han reportado empleando cantidades catalíticas de trifenilfosfina, malonato de dietilo, ácido acético y acetato de sodio en tolueno (Esquema 14, Ec. 5).^{40a} Utilizando los mismos reactivos, trifenilfosfina y malonato de dietilo, en diclorometano a temperatura ambiente, se observa el producto de adición α (Esquema 14, Ec. 6).^{38b} Mientras que al utilizar cantidades estequiométricas de trifenilfosfina, en presencia de α -hidroxicetonas se favorece la adición β ,^{39a} seguida de una reacción intramolecular tipo Wittig, formando furanos tetrasustituídos (Esquema 14, Ec. 7).

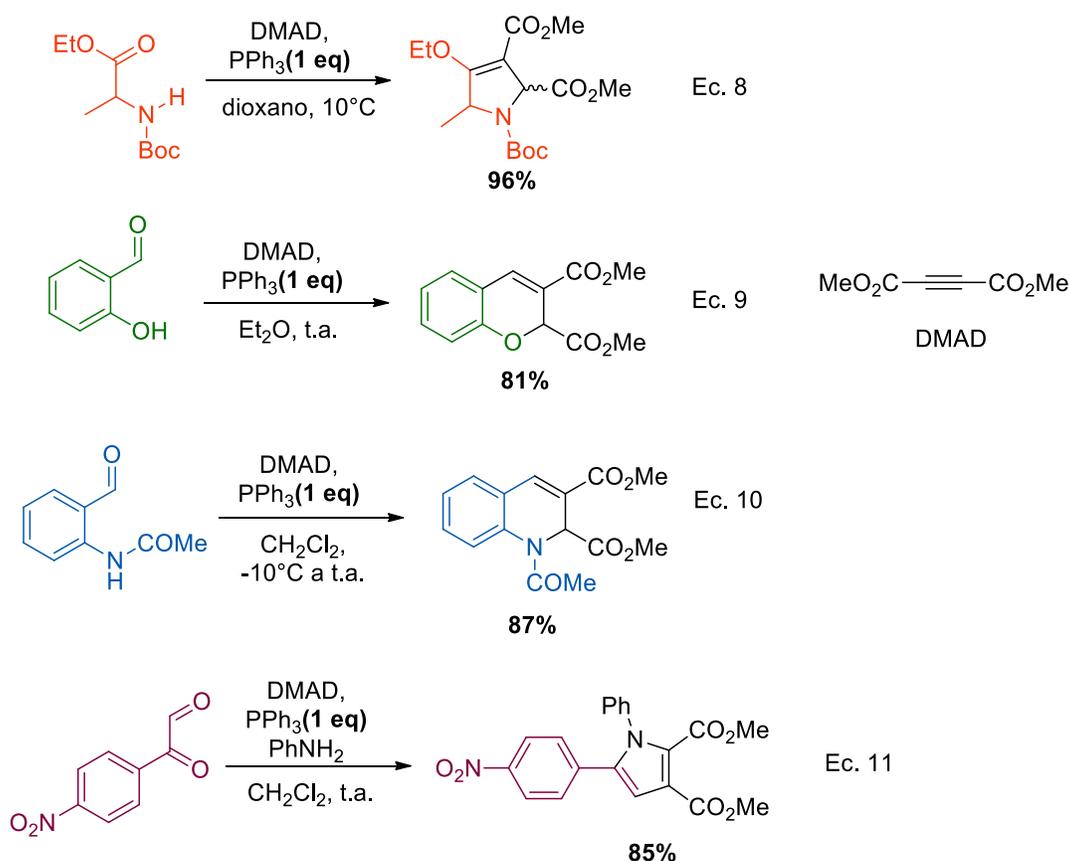


Esquema 14. Adiciones α , β y γ a alquinoatos, mediada por trifenilfosfina.

2.3 Ciclaciones.

Se han descrito un gran número de metodologías para la síntesis de ciclos y heterociclos, utilizando como sustratos alquinos electrodeficientes en ciclaciones mediadas por fosfinas.

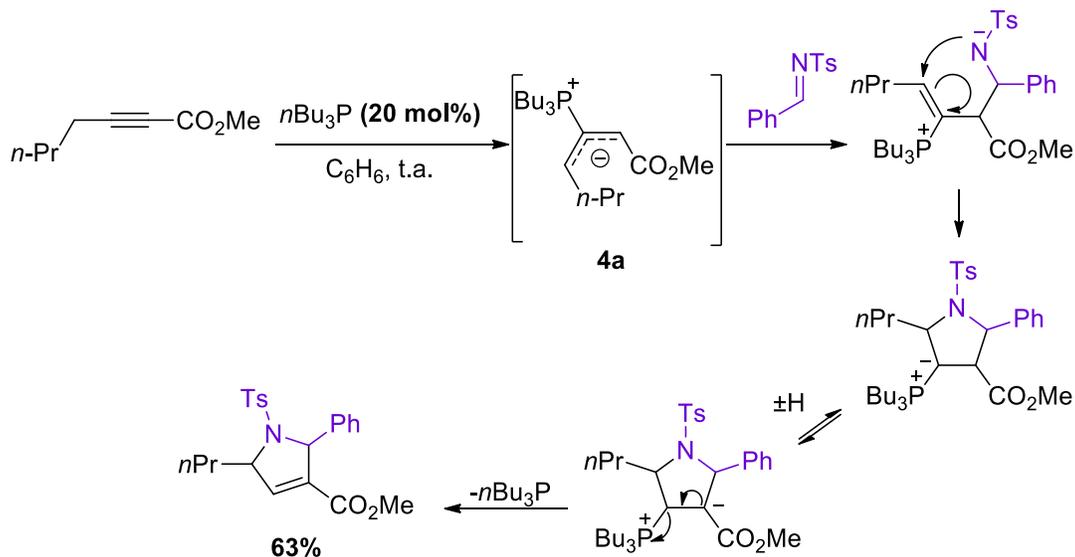
Dentro de ellas se encuentra el uso de acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD) para formar dihidropirroles (Ec. 8),⁴¹ quinolinas (Ec. 9),⁴² O-quinolinas (Ec. 10)⁴³ y pirroles (Ec. 11)⁴⁴ (Esquema 15). Las reacciones proceden de manera muy similar a la formación de dihidrofuranos descrita en la anterior sección (Esquema 14, Ec 7).



Esquema 15. Síntesis de heterociclos mediada por fosfinas.

Asimismo se ha reportado la síntesis de pirrolinas y ciclopentenos a partir de alquinoatos y fosfinas.⁴⁵ Una vez que se forma el intermediario zwitteriónico

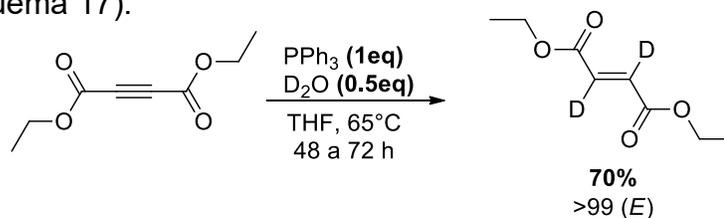
(4a), se lleva a cabo una cicloadición [3+2] con la *N*-tosilimina o con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, formando los ciclos correspondientes (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de pirrolinas mediada por tributilfosfina.

De los ejemplos expuestos se desprende que las reacciones de alquinoatos mediadas con fosfinas representan una importante herramienta para la síntesis orgánica.

Junto con estos ejemplos en los que aumenta la complejidad estructural, el intermediario zwitteriónico, que se forma por adición de la fosfina sobre el alquinoato, ha sido empleado para llevar a cabo reacciones de reducción en presencia de agua. A pesar del interés sintético de esta transformación, ésta no ha sido muy estudiada.⁴⁶ Los protocolos desarrollados hasta el momento son escasos e implican altas temperaturas y tiempos de reacción prolongados. No obstante, en ellos se pone de manifiesto una preferencia por la obtención del isómero con geometría *E* (Esquema 17).



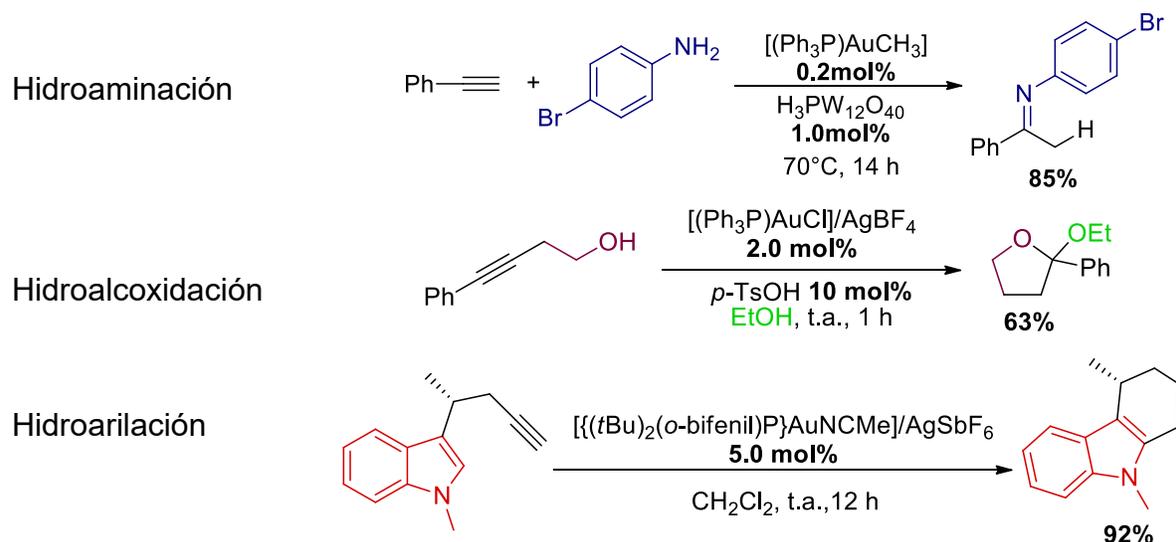
Esquema 17. Reducción de acetilendicarboxilato de etilo mediada por trifenilfosfina.

3. Activación de alquinos con Au(I) y Ag(I).

3.1 Activación de triples enlaces C-C con Au(I).

Los compuestos de oro son conocidos por comportarse como ácidos de Lewis carbofílicos, ya que poseen una enorme afinidad por enlaces C-C múltiples, especialmente alquinos.⁴⁷ Las reacciones de activación de alquinos pueden ser mediadas por Au(I) y Au(III), sin embargo, frecuentemente se eligen complejos de Au(I) debido a la tendencia del Au(III) a generar más subproductos y a reducirse ya sea a Au(I) o Au(0), lo que dificulta determinar su estado de oxidación real durante las reacciones.

La adición de nucleófilos a alquinos activados con complejos de Au(I) comenzó a estudiarse en 1998, cuando Teles observó que compuestos catiónicos de Au(I), formados *in situ* por la protonación de Ph₃PAuMe, eran los más activos en reacciones de adición de alcoholes y agua a acetilenos.^{50a} Desde entonces, se han llevado a cabo hidrocloraciones,⁴⁸ hidroaminaciones,⁴⁹ hidroalcoxidaciones,⁵⁰ hidrataciones,⁵¹ hidroxicarboxilaciones⁵² y hidroarilaciones.⁵³ Algunos de estos protocolos se ilustran en el Esquema 18.



Esquema 18. Activación de alquinos con Au(I) frente a ataques nucleofílicos.

La gran afinidad del oro por los alquinos, así como su reactividad frente a los mismos, puede explicarse en base a su estructura electrónica.⁵⁴ El oro es el elemento en donde se puede observar una máxima contracción del orbital 6s (Figura 2), provocada por el efecto conocido como *contracción lantánida*. Por otro lado, los electrones en orbitales *d* y *f*, debido a que son más eficientemente apantallados por la contracción de las capas *s* y *p*, se orientan radialmente hacia fuera y suben en energía. La contracción del orbital 6s y la expansión de los orbitales 5*f* del oro, incide de manera directa en la reactividad del Au(I) frente a los alquinos. Las especies catiónicas de Au(I) son ácidos de Lewis más fuertes que otros metales del grupo 11, debido a que la contracción de su orbital 6s supone una disminución de la energía de su LUMO. Adicionalmente debido a que el Au(I) es un catión de tamaño grande y difuso, es un ácido de Lewis blando que prefiere coordinarse con electrófilos blandos como los alquinos.

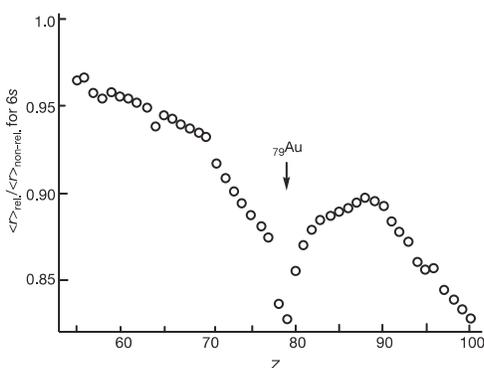
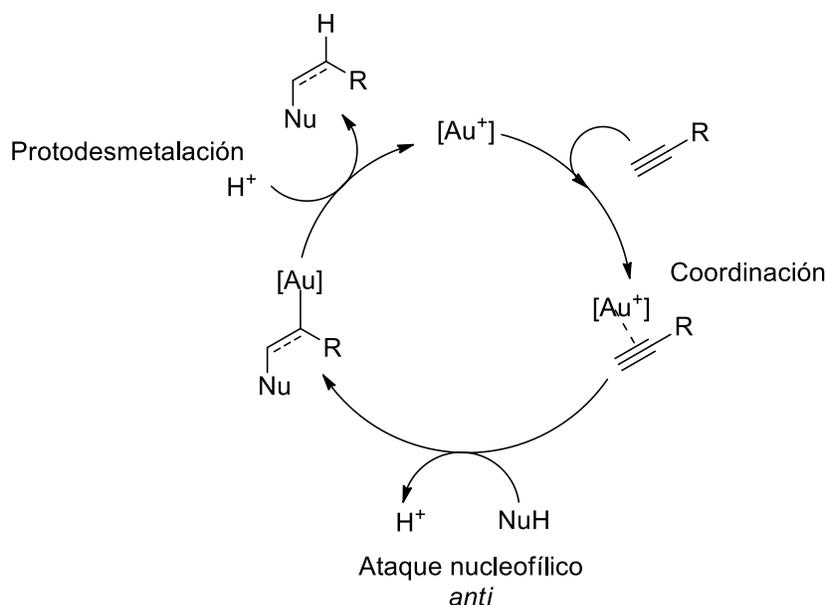


Figura 2. Contracción relativista del orbital 6s.

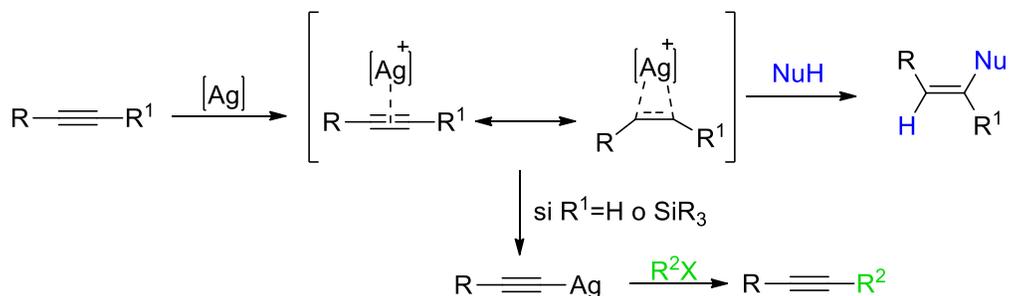
Una vez coordinado, a diferencia de otros metales de transición, el oro no tiene capacidad de retrodonar densidad electrónica debido a que los orbitales de antienlace se encuentran muy altos en energía. Como consecuencia, estos ligantes al unirse al Au(I) se vuelven más electrodeficientes, ayudando a que un ataque nucleofílico suceda. Desde el punto de vista mecanístico se cree que estas reacciones proceden vía ataque *anti* del nucleófilo sobre el enlace múltiple C-C, activado por coordinación con oro (complejo π), seguido de la protodesmetalación del complejo σ resultante (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo general de la hidrofuncionalización de alquinos.

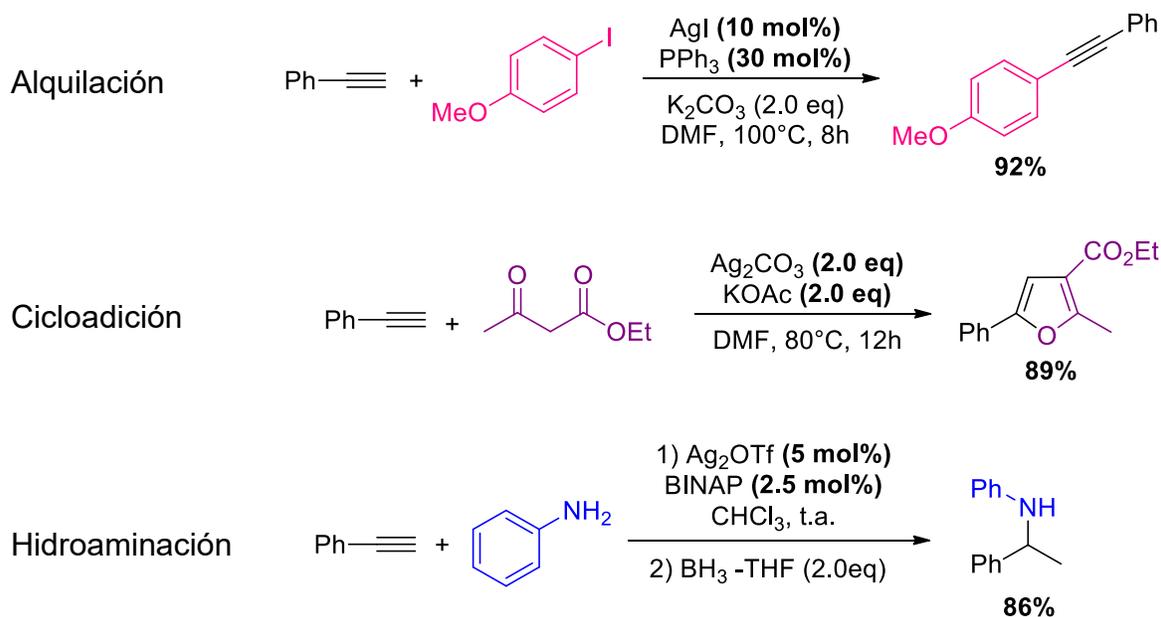
3.2 Activación de triples enlaces C-C con Ag(I) .

Al igual que el Au(I) , las sales de Ag(I) exhiben propiedades especiales para la activación de enlaces múltiples C-C, (fundamentalmente alquinos), debido a su configuración electrónica d^{10} , siendo considerado junto con el oro uno de los activadores más fuertes de enlaces C-C múltiples.⁵⁵ Tras la coordinación con el triple enlace del alquino, las sales de plata llevan a la formación de complejos π , facilitando la formación de enlaces C-X^{55b} ($\text{X} = \text{C}, \text{N}, \text{O}, \text{halógeno}, \text{P}, \text{etc}$) mediante ataque nucleofílico. En el caso de alquinos sililados en posición terminal, la reacción puede involucrar una conversión diferente hacia un acetiluro de plata, vía desprotonación/desiliconización en presencia de bases,⁵⁶ el cual reacciona después como un nucleófilo ante especies con carácter electrofílico (Esquema 20), conduciendo a reacciones de acoplamiento cruzado a través de procesos de transmetalación.



Esquema 20. Reactividad de Ag(I) ante alquinos.

En comparación con la extensa bibliografía que existe actualmente sobre catálisis con oro, la cantidad de estudios sobre la actividad catalítica de la plata es mucho menor. Aun así, se ha mostrado como un catalizador eficiente en reacciones tales como alquilación,⁵⁷ cicloadición,⁵⁸ cicloisomerización⁵⁹ e hidrofuncionalización (Esquema 21).⁶⁰



Esquema 21. Ejemplos de reacciones catalizadas por plata.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la importancia de los alquenos es sustancial contar con una gran variedad de metodologías que permitan obtenerlos de manera estereoselectiva. La reducción parcial de alquinoatos mediada por fosfinas terciarias presenta una gran oportunidad para sintetizar alquenoatos, ya que evita el uso de agentes de transferencia de hidrógeno o H_2 en altas presiones. Gracias a que esta metodología utiliza agua como fuente de hidrógeno.

Lamentablemente, esta metodología requiere de largos tiempos de reacción, así como altas temperaturas. De manera que en nuestro grupo de trabajo decidimos utilizar catalizadores de Au(I) y Ag(I) para acelerar la reacción, debido a que se conoce que estos metales activan alquinos hacia ataques nucleofílicos.

HIPÓTESIS

Las sales y complejos de Au(I) y Ag(I) gracias a su carbonofilía y acidez de Lewis, pueden acelerar la reducción de alquinoatos con agua mediada por fosfinas, activando el alquino frente al ataque nucleofílico de la fosfina.

OBJETIVO

Desarrollar un método eficiente de reducción de alquinoatos, empleando el sistema reductor $\text{H}_2\text{O}/\text{PR}_3$ en presencia de catalizadores de Ag(I) y Au(I) .

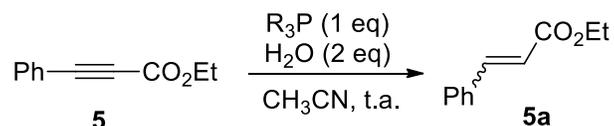
OBJETIVOS PARTICULARES

1. Establecer las condiciones idóneas de reacción para la reducción de alquinoatos con fosfinas en presencia de sales de Ag(I) , así como para compuestos de Au(I) .
2. Sintetizar una variedad de alquinoatos, con diferentes grupos sustituyentes que nos permitan realizar pruebas del alcance del protocolo desarrollado.
3. Realizar un estudio comparativo entre la reactividad de las sales de Ag(I) y los Au(I) en la reacción de reducción de alquinoatos con fosfinas.
4. Caracterizar los alquenoatos obtenidos, por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Comenzamos nuestro estudio tomando como modelo la reacción de reducción de un alquinoato disponible comercialmente, el 3-fenilpropinoato de etilo (**5**). Puesto que la reducción de dicho sustrato con fosfinas no se había descrito anteriormente en bibliografía, en primer lugar, examinamos la reducción del mismo en presencia de fosfinas de distinta naturaleza electrónica. En particular escogimos dos fosfinas alquílicas la Me_3P y la $n\text{-Bu}_3\text{P}$, y una arílica la Ph_3P . Como disolvente escogimos el acetonitrilo, esperando que la polaridad del mismo favoreciese la formación de intermediarios cargados de tipo fosfonio (Tabla 2).

Tabla 2. Reducción del 3-fenilpropinoato de etilo con fosfinas.

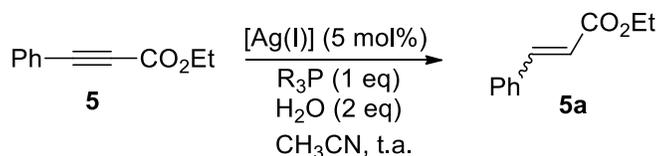


Entrada	R_3P	t	Rendimiento%, (<i>E:Z</i>)
1	Me_3P	30 min	85, (17:83)
2	$n\text{-Bu}_3\text{P}$	1 h	87, (83:17)
3	Ph_3P	72 h	<5, (<1:99)

En consonancia con el carácter nucleofílico de las fosfinas, observamos que la reacción de reducción con Me_3P y la $n\text{-Bu}_3\text{P}$ fue mucho más rápida que con Ph_3P . Concretamente, la reacción mediada por Me_3P concluyó en 30 min. (entrada 1, 85%), la mediada por $n\text{-Bu}_3\text{P}$ en 1 h (entrada 2, 87%), y la mediada por Ph_3P dio lugar a menos del 5% de cinamato de etilo (**5a**) tras 72 h de reacción (entrada 3). De manera interesante comprobamos que la estereoselectividad de la reacción se modifica en función del tipo de fosfina empleado. Así, mientras que con Me_3P y Ph_3P se forma mayoritariamente el *cis*-cinamato de etilo (entradas. 1 y 3), con $n\text{-Bu}_3\text{P}$

Bu₃P se invierte la estereoselectividad obteniéndose el *trans*-cinamato de etilo (entrada 2). A continuación, analizamos el efecto de la adición de sales de Ag(I) (Tabla 3).

Tabla 3. Efecto de la adición de sales de Ag(I) a la reducción del 3-fenilpropinoato de etilo.



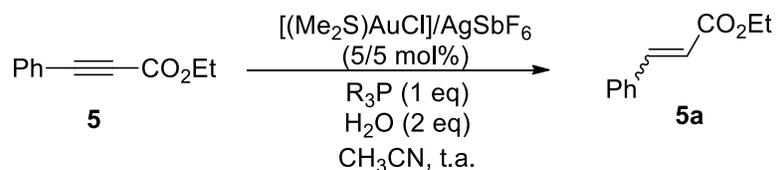
Entrada	[Ag(I)]	R ₃ P	t	Rendimiento%, (E:Z)
1	Ag ₂ CO ₃	Me ₃ P	30 min	80, (33:67)
		<i>n</i> Bu ₃ P	1 h	98, (>99:1)
		Ph ₃ P	72 h	80, (5:95)
2	AgOAc	Me ₃ P	30 min	63, (17:83)
		<i>n</i> Bu ₃ P	1 h	92, (99:1)
		Ph ₃ P	72 h	82, (<1:99)
3	AgBF ₄	Me ₃ P	30 min	69, (17:83)
		<i>n</i> Bu ₃ P	1 h	99, (>99:1)
		Ph ₃ P	72 h	58, (2:98)
4	AgOTf	Me ₃ P	30 min	55, (23:77)
		<i>n</i> Bu ₃ P	1 h	98, (>99:1)
		Ph ₃ P	72 h	99, (1:99)
5	AgSbF ₆	Me ₃ P	30 min	30, (34:66)
		<i>n</i> Bu ₃ P	1 h	68, (>99:1)
		Ph ₃ P	72 h	78, (1:99)

De manera general pudimos advertir que independientemente de la naturaleza del contranión de la sal de Ag(I), las reacciones mediadas por Me₃P y *n*-Bu₃P transcurren a la misma velocidad que en ausencia de Ag(I). No obstante, las reacciones mediadas por Ph₃P experimentan una aceleración notable en presencia de las sales de Ag(I). Además, se observa que la presencia de las sales de plata produce un incremento de la estereoselectividad de la reducción independientemente del tipo de fosfina empleada. En particular como puede observarse, excepto en el caso del AgSbF₆ (entrada 5), para el resto de las sales, los rendimientos más altos se obtuvieron empleando como fosfina *n*-Bu₃P (92-99%, entradas 1-4). Al igual que en ausencia de plata, esta fosfina favoreció la formación del alqueno con geometría *E*, con la diferencia de que la estereoselectividad aumentó, obteniéndose de manera casi exclusiva este isómero (*E:Z*, 99:1). Las reacciones mediadas con Ph₃P transcurrieron con rendimientos que oscilan desde el 58% con AgBF₄ (entrada 3) al 99% con AgOTf (entrada 4), con una estereoselectividad que favorece al alqueno *Z* (*E:Z*, 1:99). Por otro lado, la reacción mediada por Me₃P procedió en todos los casos con rendimientos inferiores al rendimiento de reducción en ausencia de metal, mientras que la estereoselectividad se mantuvo del mismo orden con preferencia hacia el isómero *Z*.

A continuación, estudiamos la reducción en presencia de Au(I) (Tabla 4). Como precursor elegimos el complejo [(Me₂S)AuCl], el cual se activa hacia su forma catiónica más electrofílica mediante la adición de AgSbF₆, encargado de abstraer el átomo de cloro en forma de AgCl, que precipita en el medio de reacción.⁶¹ Acorde con trabajos previos,⁶² observamos una aceleración de la reacción mayor que en el caso de la plata. Los tiempos de reacción de la Me₃P y la *n*Bu₃P se redujeron a 10 y 15 min respectivamente (entradas 1 y 2), con rendimientos del 67% para la Me₃P y 81% para la *n*-Bu₃P. El tiempo de reacción de la Ph₃P disminuyó a tan solo 6 h con un rendimiento del 90% (entrada 3). En cuanto a la estereoselectividad, esta se mantuvo alta con *n*-Bu₃P (*E:Z*, >99:1) y Ph₃P (*E:Z*, <1:99), y moderada con Me₃P (*E:Z*, 23:77), tal y como ocurre en presencia de plata. Por último, con objeto de intentar disminuir el tiempo de

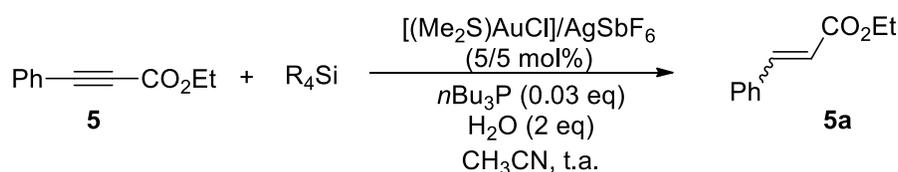
reacción de la reducción mediada por Ph_3P , examinamos dicha reacción a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (entrada 3). No obstante, pudimos comprobar que a pesar de que bajo estas condiciones el tiempo de reacción disminuyó a 2.5 h, la estereoselectividad también disminuyó (*E:Z*, 23:77).

Tabla 4. Efecto de la adición de complejos de Au(I) a la reducción del 3-fenilpropinoato de etilo.



Entrada.	R ₃ P	T (°C)	t	Rendimiento%, (<i>E:Z</i>)
1	Me ₃ P	25	10 min	67, (23:77)
2	<i>n</i> -Bu ₃ P	25	15 min	81, (>99:1)
3	Ph ₃ P	25	6 h	90, (<1:99)
	Ph ₃ P	50	2.5 h	84, (23:77)

Puesto que en la bibliografía se ha descrito que en reacciones mediadas por fosfinas es posible disminuir la cantidad de las mismas mediante la reducción *in situ* de los correspondientes óxidos con silanos,⁶³ decidimos examinar esta posibilidad llevando a cabo la reacción de reducción con cantidades subestequiométricas de fosfina en presencia de $(\text{MeO})_3\text{SiH}$ y PhSiH_3 (Tabla 5).

Tabla 5. Efecto de la adición de silanos para la reducción del óxido de fosfina.

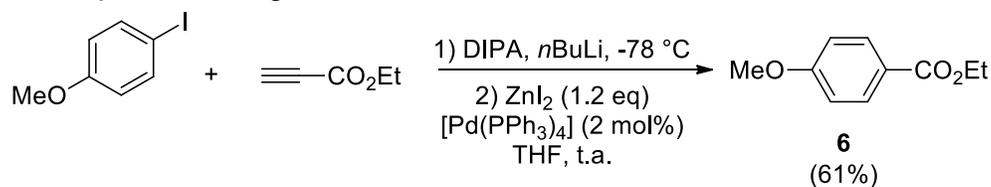
Entrada	R ₄ Si	t	Rendimiento%, (E:Z)
1	(MeO) ₃ SiH	25 min	29, (>99:1)
2	PhSiH ₃	20 min	26, (>99:1)

De la tabla anterior se desprende que en presencia de silanos, el producto de reducción se formó en un rendimiento proporcional a la cantidad de fosfina adicionada, lo que indica que el silano no llevó a cabo su papel de reductor. Probablemente sea debido a que los silanos no son compatibles con las condiciones de reacción que requieren de la presencia de agua para que se forme el óxido de fosfina.

A partir de estos resultados, para llevar a cabo los estudios posteriores de aplicabilidad de la reacción de reducción sobre diferentes sustratos, elegimos las siguientes condiciones: a) como fosfinas *n*-Bu₃P y Ph₃P, ya que son las que dieron lugar a los rendimientos más altos y a las mejores estereoselectividades b) como catalizador de plata AgOAc, debido a que generó valores altos de rendimiento y estereoselectividad, siendo además una fuente de plata accesible, estable y de bajo costo, c) como precursor de Au(I) al complejo [(Me₂S)AuCl] y d) decidimos trabajar a temperatura ambiente ya que se observó que el calentamiento promueve la isomerización del doble enlace (tabla 4, entrada 3).

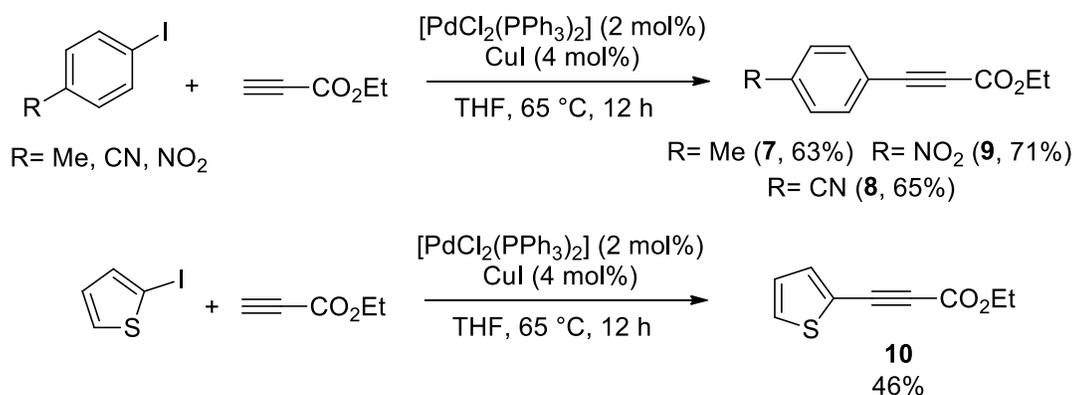
Una vez establecidas las condiciones óptimas de reducción del 3-fenilpropinoato de etilo en presencia de plata y oro, proseguimos a sintetizar una

variedad de alquinos con grupos de distinta naturaleza electrónica sobre el anillo de benceno. En particular sintetizamos derivados con un grupo -Me, -OMe, -CN, -NO₂, y un derivado con un grupo tiofeno en lugar de benceno (Esquemas 22 y 23). Para la síntesis del derivado con un grupo -OMe empleamos un acoplamiento de tipo Negishi (Esquema 22). Mediante la adición de *n*-BuLi sobre *di*-isopropilamina a -78 °C, se formó *in situ* LDA, la cual se empleó para desprotonar al propinoato de etilo. Posteriormente se agregó ZnI₂, generando el correspondiente acetiluro de zinc, seguido de [Pd(PPh₃)₄] y de *p*-yodoanisol. Tras agitar en THF a t.a. durante 12 h, se obtuvo el (4-metoxifenil)propinoato de etilo (**6**), el cual se aisló mediante purificación por cromatografía en columna con un 61% de rendimiento.



Esquema 22. Síntesis del derivado **6** mediante acoplamiento de Negishi.

La síntesis de los derivados con grupos Me, -CN, y -NO₂ se llevó a cabo por medio de un acoplamiento de tipo Sonogashira (Esquema 23). En esta ocasión los yoduros de arilo correspondientes se hicieron reaccionar con propinoato de etilo en presencia de [PdCl₂(PPh₃)₂] (2 mol%), CuI (4 mol%) y K₂CO₃ (1 eq). Después de calentar en THF a 65 °C durante 12 h, y purificación mediante cromatografía en columna, se obtuvieron los alquinoatos correspondientes en rendimientos moderados: **7** (63%), **8** (65%), **9** (71%) y **10** (46%).

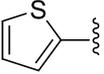


Esquema 23. Síntesis de los derivados **7**, **8**, **9** y **10** mediante acoplamiento de Sonogashira.

Con los arilalquinoatos sintetizados más el acetilendicarboxilato de dietilo, que se adquirió comercialmente, pasamos a estudiar en primer lugar la aplicabilidad de la reacción de reducción catalizada por AgOAc (Tabla 6).

Tabla 6. Reducción de alquinoatos en presencia de AgOAc.

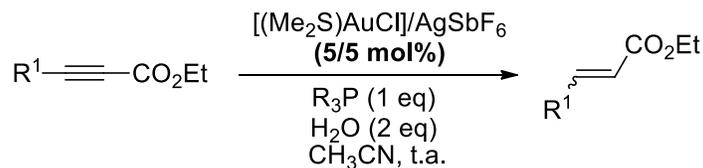
$$R^1-C\equiv C-CO_2Et \xrightarrow[\substack{R_3P (1 \text{ eq}) \\ H_2O (2 \text{ eq}) \\ CH_3CN, \text{ t.a.}}]{AgOAc (5 \text{ mol}\%)} R^1-CH=CH-CO_2Et$$

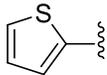
Entrada.	R	R ₃ P	t	Rendimiento%, (E:Z)
1	4-MeC ₆ H ₅ 7	<i>n</i> Bu ₃ P	55 min	87, (99:1)
		Ph ₃ P	56 h	77, (<1:99)
2	4-MeOC ₆ H ₅ 6	<i>n</i> Bu ₃ P	16 h	85, (99:1)
		Ph ₃ P	76 h	22, (3:97)
3	4-CNC ₆ H ₅ 8	<i>n</i> Bu ₃ P	45 min	74, (>99:1)
		Ph ₃ P	75 h	75, (12:88)
4	4-NO ₂ C ₆ H ₅ 9	<i>n</i> Bu ₃ P	15 min	63, (>99:1)
		Ph ₃ P	24 h	54, (66:44)
5	 10	<i>n</i> Bu ₃ P	45 min	71, (>99:1)
		Ph ₃ P	78 h	73, (13:87)
6	-CO ₂ Et 11	<i>n</i> Bu ₃ P	15 min	55, (80:20)
		Ph ₃ P	3 h	79, (70:30)

Al igual que se observó con el alquinoato modelo (**5**), los tiempos de reacción de las reducciones mediadas por *n*-Bu₃P fueron significativamente más cortos que las mediadas por Ph₃P. Los sustratos más reactivos fueron el alquinoato sustituido con un grupo NO₂ y el acetilendicarboxilato de dietilo (entradas 4 y 6). En presencia de *n*-Bu₃P el tiempo de reacción de ambos sustratos fue de 15 min, con un rendimiento del 63% **9** y del 55% para **11**. La estereoselectividad se mantuvo alta con preferencia hacia el isómero *E* (*E*:*Z*, 99:1) en el caso del derivado con el grupo NO₂, mientras que disminuyó con acetilendicarboxilato de dietilo (*E*:*Z*, 80:20). En presencia de Ph₃P los tiempos de reacción se alargaron; 24 h para **9**, y 3 h para **11**. Por otro lado, las estereoselectividades con esta fosfina fueron bajas para ambos sustratos.

Con respecto a los alquinoatos sustituidos con un grupo Me, OMe, CN y tiofeno, (entradas 1, 2, 3 y 5) estos presentaron tiempos de reacción mayores a los anteriores (55 min-16 h con *n*-Bu₃P) y (56-78 h con Ph₃P). No obstante, los rendimientos fueron ligeramente mayores manteniéndose entre el 71-87%, excepto en el caso de **6**, para el cual el rendimiento fue particularmente bajo (22%). En cuanto a la estereoselectividad, en presencia de *n*-Bu₃P fue excelente en todos los casos (*E*:*Z*, 99:1), mientras que en presencia de Ph₃P solo se mantuvo alta para los alquinoatos sustituidos con un grupo Me (*E*:*Z*, <1:99) y OMe (*E*:*Z*, 3:97).

Comparativamente, al igual que ocurrió con el alquinoato modelo (**5**), en presencia de Au(I) los tiempos de reacción disminuyeron con ambas fosfinas y las estereoselectividades en general fueron mayores (Tabla 7).

Tabla 7. Reducción de alquinoatos en presencia de $[\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})]/\text{AgSbF}_6$.

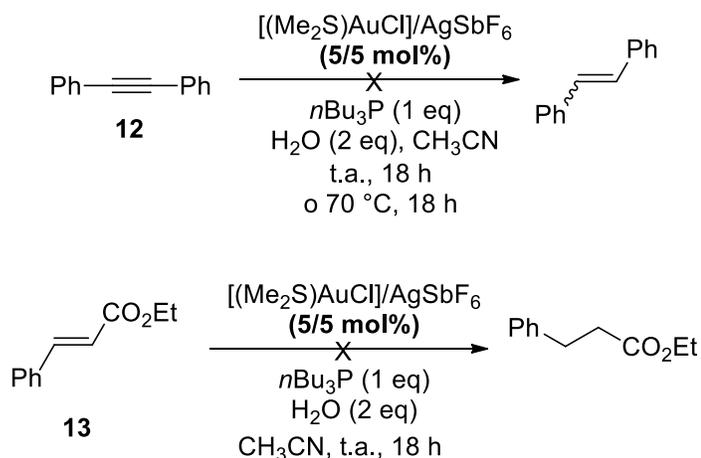
Entrada	R	R ₃ P	t	Rendimiento%, (E:Z)
1	4-MeC ₆ H ₅ 7	<i>n</i> Bu ₃ P	25 min	94, (>99:1)
		Ph ₃ P	8 h	96, (<1:99)
2	4-MeOC ₆ H ₅ 6	<i>n</i> Bu ₃ P	6 h	80, (>99:1)
		Ph ₃ P	48 h	36, (2:98)
3	4-CNC ₆ H ₅ 8	<i>n</i> Bu ₃ P	20 min	78, (>99:1)
		Ph ₃ P	5 h	90, (<1:99)
4	4-NO ₂ C ₆ H ₅ 9	<i>n</i> Bu ₃ P	10 min	65, (>99:1)
		Ph ₃ P	18 h	70, (79:21)
5	 10	<i>n</i> Bu ₃ P	35 min	75, (>99:1)
		Ph ₃ P	12 h	78, (5:95)
6	-CO ₂ Et 11	<i>n</i> Bu ₃ P	5 min	83, (>99:1)
		Ph ₃ P	1 h	77, (<1:99)

De nuevo, el alquinoato **9** y **11** fueron los más reactivos (entradas. 4 y 6). En presencia de *n*-Bu₃P presentaron tiempos de reacción de 10 min. para el derivado con el grupo NO₂ (65%) y de 5 min para el acetilendicarboxilato de dietilo (83%). Las estereoselectividades con esta fosfina fueron excelentes en ambos

casos (*E:Z*, 99:1). En presencia de Ph_3P el tiempo de reacción de **9** fue de 18 h (70%), y de 1 h para **11** (77%). La estereoselectividad se mantuvo excelente con el acetilendicarboxilato de dietilo (*E:Z*, <1:99), no obstante fue baja con el alquinoato del grupo NO_2 (*E:Z*, 79:21).

Los alquinoatos sustituidos con un grupo Me, OMe, CN y tiofeno, (entradas 1, 2, 3 y 5) presentaron tiempos de reacción entre 20 min- 6 h (con *n*- Bu_3P) y 5-48 h (con Ph_3P). Los rendimientos fueron altos oscilando entre el 75% y el 96%, a excepción de **6** para el cual la reacción mediada por Ph_3P transcurrió con un 36% de rendimiento. Las estereoselectividades se mantuvieron excelentes para todos los sustratos, tanto con *n*- Bu_3P como con Ph_3P .

Adicionalmente decidimos examinar si esta reducción podría aplicarse a alquinos no activados con un grupo electroattractor y alquenoatos. Tomamos como modelos difenilacetileno (**12**), y cinamato de etilo (**13**) y examinamos la reactividad de ambos en presencia de Au(I), que es el catalizador más activo en la reducción de alquinoatos (Esquema 24).



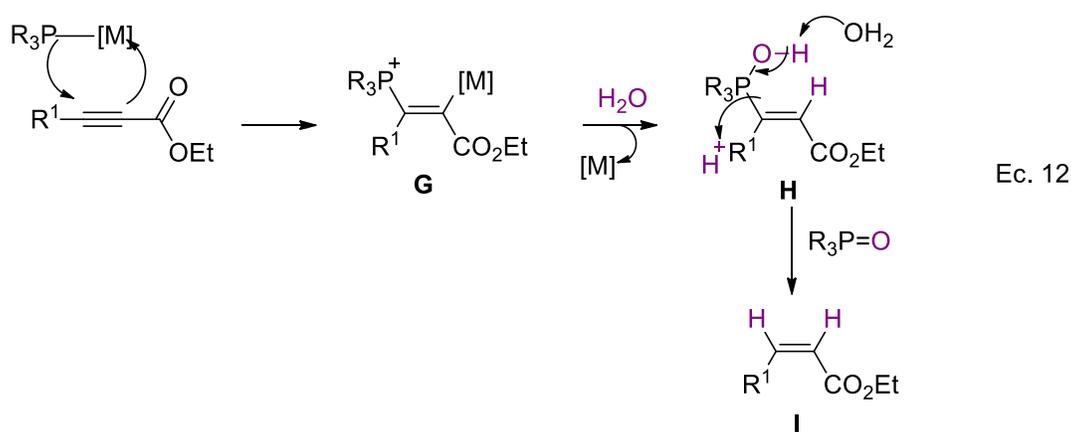
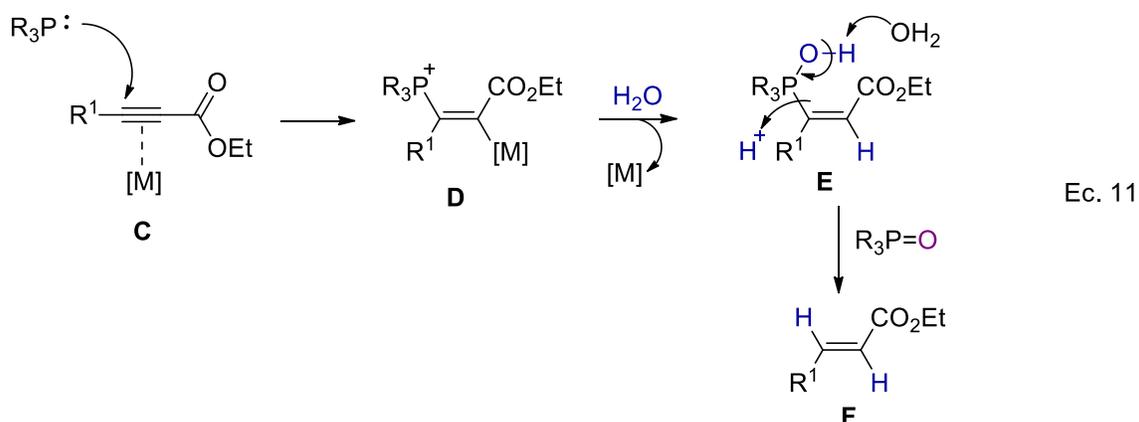
Esquema 24. Estudio de reducción de alquinos no activados y alquenoatos

No obstante, no se observó producto de reducción en ninguno de los casos, lo que significa que tanto el alquino como el grupo éster son funciones requeridas para que la reducción proceda. Desde un punto de vista positivo, el hecho de que la reducción no proceda sobre alquenos α - β insaturados, implica que no es de

esperar productos de sobrerreducción a alcanos, los cuales son subproductos indeseados de manera frecuente en las reacciones de reducción con hidrógeno molecular catalizadas por metales de transición.

De los efectos electrónicos estudiados, se puede concluir que los sustituyentes electroattractores (NO_2 , CO_2Et) aceleran la reacción, mientras que los electrodonadores (Me, OMe, tiofeno) la retardan. Como cabía esperar, ya que cuanto más electrodeficiente sea el alquino más susceptible será al ataque nucleofílico de la fosfina. Un caso particular es el del grupo CN, el cual a pesar de ser un grupo electroattractor, retarda la reacción (Tablas 6 y 7, entrada 4). En cuanto a la estereoselectividad, ésta parece depender principalmente del tipo de fosfina empleado y aumenta en presencia ya sea de oro o de plata. Así, las reacciones medidas por $n\text{-Bu}_3\text{P}$ conducen preferentemente hacia el isómero *E*, mientras que las mediadas por Ph_3P conducen preferentemente hacia el isómero *Z* independientemente del tipo de sustituyente. De nuevo, una excepción es el derivado con el grupo NO_2 para el cual la reacción mediada por Ph_3P da mayoritariamente el isómero *E* (Tablas 6 y 7, entrada 4).

Como se comentaba en la introducción, son pocos los métodos de reducción de alquinos que permiten la obtención estereoselectiva de ambos isómeros. En los estudios precedentes de reducción de alquinos con fosfinas, este efecto había pasado desapercibido y hasta donde es de nuestro conocimiento, es la primera vez que se observa. En el Esquema 25 se plantea un posible mecanismo para justificar la estereoselectividad, basado en los mecanismos aceptados de reacciones de alquinos mediadas por fosfinas y descomposición de hidróxidos de fosfonio.⁶⁴



Esquema 25. Hipótesis mecánica para la obtención estereoselectiva de alquenos a partir de alquinos.

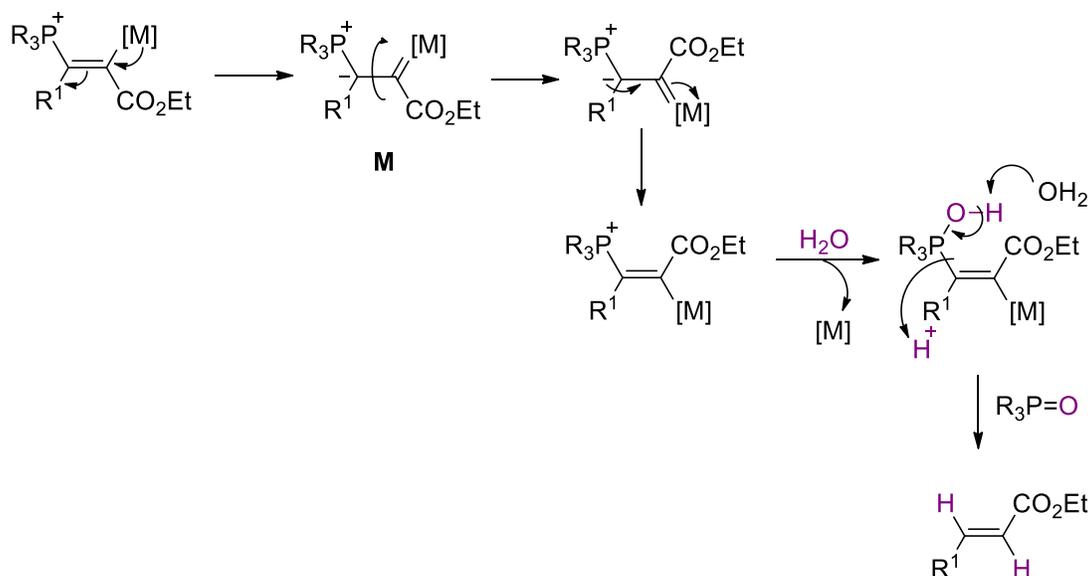
La formación del isómero con geometría *trans* puede justificarse mediante ataque nucleofílico *anti* de la fosfina sobre el alquino activado por coordinación con el metal (Esquema 24, Ec.11). Esta disposición es la observada de manera general en reacciones de ataque nucleofílico sobre alquinos activados por coordinación con oro o plata. Como consecuencia, se formaría una especie vinilfosfonio **D** con un enlace σ a metal en posición *trans*. En presencia de agua este enlace se rompería mediante protonación, dando lugar a la formación de un enlace C-H y a la liberación de un grupo OH⁻. Posteriormente el grupo hidroxilo atacaría al átomo de fósforo cargado positivamente dando lugar a un intermediario **E** en el cual el átomo de fósforo es pentavalente. Este intermediario evolucionaría

manteniendo su geometría, hacia el alqueno *trans* **F**, mediante ruptura y protonación del enlace C-P, promovido por la formación de un enlace doble P=O de alta energía.

La formación del isómero con geometría *cis* **I** se explicaría mediante un mecanismo semejante, con la salvedad de que esta geometría requiere que la fosfina y el metal se adicionen por el mismo lado del alquino (Esquema 25, Ec. 12). Este tipo de adición se ha observado en casos excepcionales en las que el nucleófilo se encuentra unido al metal y suele ser un ligante de tipo básico.^{47c}

Las fosfinas muy nucleofílicas como la *n*-Bu₃P tenderían a adicionarse rápidamente al alquino sin necesidad del metal, o bien con su asistencia en cuyo caso lo harían de manera *anti*, tal como es lo habitual para la mayoría de los nucleófilos. En cambio, las fosfinas menos nucleofílicas como la Ph₃P no tendrían tendencia de adicionarse por sí mismas al alquino y lo harían preferentemente desde la esfera coordinación del metal, en cuyo caso quedarían en disposición *cis* con respecto al mismo, dando lugar a los productos de reducción *cis*.

El caso particular de **9**, para el que la estereoselectividad con Ph₃P da preferentemente el producto de adición *trans*, podría explicarse de acuerdo con el Esquema 26. Es conocido que tanto el oro como la plata pueden utilizar sus orbitales “d” llenos para retrodonar densidad de carga. Cuando esto ocurre en una especie de tipo vinilmetal, se generan carbenos.⁶⁵ En nuestro caso particular, la retrodonación de carga daría lugar a una especie con enlace de tipo carbeno en una posición adyacente a un iluro de fósforo **M**. La formación de este iluro estaría promovida por la presencia de grupos R con sustituyentes electroattractores, como es el caso del grupo *p*-NO₂C₆H₅. En el iluro **M** existiría libertad de giro entorno al carbono cargado negativamente, por lo que el enlace carbénico podría modificar su disposición con respecto al átomo de fósforo, quedando en disposición *trans*. En esa geometría, si el iluro volviese hacia su forma de vinilfosfonio, generaría un vinilfosfonio *trans*, el cual evolucionaría hacia el producto de reducción *trans* tal como se ha comentado previamente.



Esquema 26. Isomerización del *cis*-fosfonio al *trans*-fosfonio.

Con objeto de verificar la hipótesis mecanística, según la cual los productos de reducción *cis* provienen de la adición por el mismo lado del alquino de la fosfina y el átomo metálico, decidimos examinar dicha reducción empleando como fuente de Au(I) un complejo de oro unido a un ligante carbeno. Este tipo de ligantes se unen fuertemente al átomo metálico y no son fácilmente desplazados, de modo que en principio se esperaba que, en presencia de este ligante la adición de la fosfina ocurriese forzosamente por la cara opuesta a la cara de coordinación del complejo de oro.

Para llevar a cabo el estudio elegimos el complejo de oro neutro (IPr)AuCl, adquirido comercialmente, y los complejos catiónicos (IPr)AuSbF₆ y (IPr)AuNTf, los cuales fueron sintetizados a partir del anterior y las correspondientes sales de plata, tal como se muestra en el Esquema 27.

Como puede observarse las reacciones mediadas con $n\text{Bu}_3\text{P}$ presentaron tiempos de reacción de 20-25 min., ligeramente mayores al de la reacción catalizada por el complejo $[(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}]$ (15 min. Tabla 4, entrada 2). Por otro lado, los tiempos de reacción con Ph_3P fueron notablemente mayores al de la reacción catalizada por el complejo $[(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}]$ (6 h. Tabla 4, entrada 3). En cuanto a la estereoselectividad, en contra de lo esperado se observó que en presencia de Ph_3P el isómero mayoritario fue de nuevo el *cis*, y que en las reacciones mediadas por $n\text{Bu}_3\text{P}$ la estereoselectividad disminuyó.

Estos resultados podrían justificarse si suponemos que el ligante carbeno es desplazado de la esfera de coordinación del metal, y que la especie de oro real que cataliza la reacción es un complejo de oro unido a fosfina. Aunque los ligantes carbeno se unen fuertemente al metal, existen precedentes en los que se muestra que en ciertos complejos carbeno, basta un equivalente de una fosfina donadora como la Me_3P para desplazarlos.⁶⁵ Teniendo en cuenta que en nuestro caso particular el ligante carbeno se encuentra en un 5% con respecto a la fosfina, sería posible que en el medio de reacción la fosfina terminase por sustituir al ligante carbeno de la esfera de coordinación del metal. Puesto que la $n\text{Bu}_3\text{P}$ es muy nucleofílica, se esperaría que el desplazamiento fuese rápido y que los resultados de la reducción fuesen similares al del complejo $[(\text{Me}_2\text{S})\text{AuCl}]$. Por su parte, la Ph_3P tardaría más en desplazar al ligante carbeno, lo cual está de acuerdo con tiempos de reacción más prolongados. De manera alternativa, la baja estereoselectividad podría atribuirse a que el ligante carbeno al ser un fuerte donador σ favorece que el oro retrodone densidad de carga al carbono al que está unido, dando lugar a especies carbeno similares a **M** en el Esquema 26, en las que existe libertad de giro entorno al enlace C-C. Lo anterior promueve la isomerización del doble enlace y la pérdida de estereoselectividad.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1) La reacción de reducción de alquinoatos con agua mediada por fosfinas, es catalizada por Au(I) y Ag(I).
- 2) Se puede modular la estereoselectividad de la reacción en función del tipo de fosfina empleado. Así, en presencia de $n\text{Bu}_3\text{P}$ se obtienen preferentemente alquenos con geometría *E*, mientras que en presencia de Ph_3P se obtienen preferentemente alquenos con geometría *Z*.
- 3) Comparativamente el Au(I) resultó mejor catalizador que la Ag(I), dando lugar a los productos de reducción, en menor tiempo, mejores rendimientos y mejor estereoselectividad.
- 4) De manera general los sustituyentes electroattractores aceleran la reacción y los electrodonadores la retardan.
- 5) La naturaleza electrónica de los sustituyentes influye en la estereoselectividad de la reacción, observándose que los sustituyentes electroattractores disminuyen la estereoselectividad.
- 6) La reacción no es aplicable sobre alquinos no activados ni alquenoatos.
- 7) De acuerdo con antecedentes descritos en bibliografía, el mecanismo de la misma procede a través de especies fosfonio. Aunque no se han llevado a cabo estudios mecanísticos rigurosos, la estereoselectividad observada podría justificarse mediante adición *syn* o *anti* sobre el alquino del átomo metálico y la fosfina.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Información general.

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno, utilizando técnicas de Schlenk y línea doble de vacío/gas inerte. Los disolventes empleados se secaron y purificaron conforme a los procedimientos descritos en la literatura.¹ El monitoreo de las reacciones se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina, utilizándose cromatoplasmas de aluminio con gel de sílice 60 Merck G. F. -254. Para la purificación de los productos en columna flash se utilizó sílice de 0.040-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Como fase móvil se utilizaron eluyentes como hexano, acetato de etilo, éter y pentano sin previa purificación.

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN se hicieron a temperatura ambiente, en un espectrómetro marca JEOL modelo Eclipse-300 MHz y en un Bruker Avance 400 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con respecto al tetrametilsilano (TMS). Los espectros de IR se hicieron en pastilla con KBr, o película en un espectrómetro IR Bruker Tensor 27. Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro marca JEOL modelo JMS-T100LC. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y se reportan sin corregir.

Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Sigma - Aldrich y utilizados sin previa purificación: [Pd(PPh₃)₄], [PdCl₂(PPh₃)₂], (IPr)AuCl, propinoato de etilo, fenilpropinoato de etilo, p-yodoanisol, p-yodotolueno, p-yodobenzonitrilo, 1-yodo-4-nitrobenceno, 2-yodotiofeno y acetilendicarboxilato de metilo.

¹ Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*, 2nd Ed.; Stanley Thornes Ltd, 1998. 54-69 pp.

SÍNTESIS DE COMPLEJOS Au(I)-NHC

Síntesis de IPrAuNTf₂²

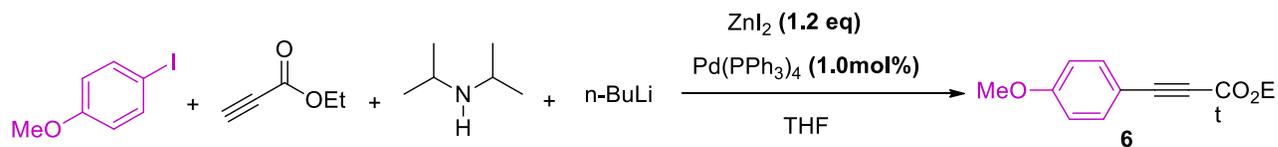
En un matraz Schlenk de 25 mL, se prepara una solución de (IPr)AuCl (0.25 mmol, 155 mg, 1 eq.) en 5 mL de CH₂Cl₂, se añade AgNTf₂ (0.25 mmol, 97 mg, 1 eq.). La solución se agita durante 30 min y se filtra sobre celita, se reduce el volumen de la disolución resultante. Se agrega pentano (10 mL), formándose un precipitado blanco que posteriormente es filtrado. Rendimiento: 55 mg (31%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H_{arom}), 7.28 (s, 2H, H_{imidazol}), 2.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_{alif}), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H, CH₃), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, CH₃).

Síntesis de IPrAuSbF₆¹

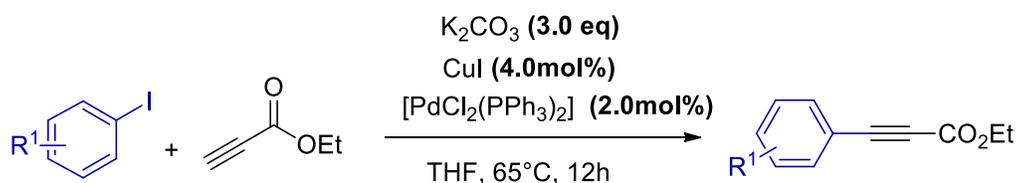
En un matraz Schlenk de 25 mL, se disuelve IPrAuCl (0.25 mmol, 155 mg, 1 eq) en 5 mL de CH₂Cl₂, se agrega AgSbF₆ (0.25 mmol, 86 mg, 1 eq). La solución se agita durante 30 min y se filtra sobre celita, se reduce el volumen de la disolución resultante. Posteriormente, se agrega pentano (10 mL), formándose un precipitado blanco que posteriormente es filtrado. Rendimiento: 160 mg (83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.54-7.26 (m, 6H, H_{arom}), 2.41 (c, *J* = 7.4 Hz, 4H, H_{alif}), 1.2 (d, *J* = 6.9 Hz, 24H, CH₃).

SÍNTESIS DE PROPARGIL ÉSTERES (6-10):

² Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

Síntesis de 3-(4-metoxi) propinoato de etilo (6).³

En un matraz Schlenk de 25 mL provisto de una barra magnética se prepara una disolución de diisopropilamina (1.174 mmol, 0.165 mL, 1.2 eq) en THF (5 mL). Se añade *n*-butillitio (0.73 mL, 1.2 eq) a -78°C, se deja reaccionar por 15 min y posteriormente se adiciona propinoato de etilo (1.174 mmol, 0.12 mL, 1.2 eq) lentamente. Transcurridos otros 15 min a -78°C se agrega yoduro de zinc (375 mg, 1.2 eq), seguido de [Pd(PPh₃)₄] (11 mg, 0.01 eq) y *p*-yodoanisol (0.978 mmol, 228 mg, 1 eq). La temperatura de la reacción se aumenta lentamente hasta temperatura ambiente, y se deja bajo agitación toda la noche. Posteriormente se añade una solución saturada de NH₄Cl y se extrae tres veces con éter etílico (10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran a vacío. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna empleando hexano:AcOEt (9:1) como eluyente.

Síntesis de propargil ésteres (7 - 10), procedimiento general:⁴

En un matraz Schlenk de 25 mL provisto de una barra magnética, se disuelve K₂CO₃ (3.0 eq), el yoduro de arilo correspondiente (1.5 eq) y propinoato de etilo (1.0 eq) en THF (15 mL). A continuación, se añade [PdCl₂(PPh₃)₂] (0.02 eq) y CuI (0.04 eq) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calienta a 65°C durante toda la noche. Posteriormente la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se elimina el sólido por filtración. El filtrado es tratado con

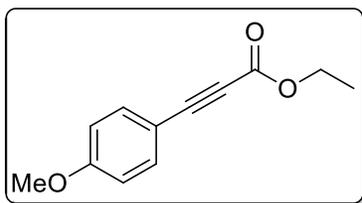
³ Kuroki, Y.; Ishihara, K.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1221.

⁴ Pan, C.; Luo, F.; W. Wang; Ye, Z.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5044.

salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 (15 mL), las fases orgánicas se combinan y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. Después se concentra la fase orgánica, y el crudo es purificado por cromatografía en columna empleando hexano:AcOEt como eluyente.

Caracterización de sustratos

3-(4-Metoxifenil)propinoato de etilo (6).²

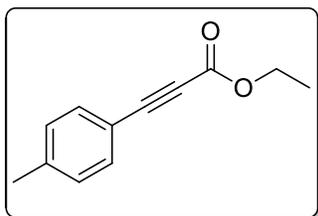


Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (9:1) Obtenido: aceite amarillo; 200 mg (61%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H_{arom}), 6.88 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H_{arom}), 4.29 (c, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 3.83 (s, 3H, OMe), 1.35 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$,

3H, CH_3).

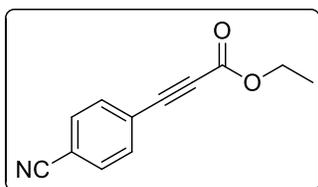
3-(4-Metilfenil)propinoato de etilo (7).³



Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Obtenido: aceite amarillo; 300 mg (63%).

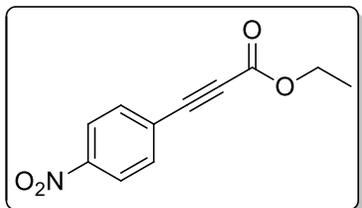
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7.18 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H, H_{arom}), 4.30 (c, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H, CH_2); 2.38 (s, 3H, CH_3); 1.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

3-(4-Cianofenil)propinoato de etilo (8)⁵



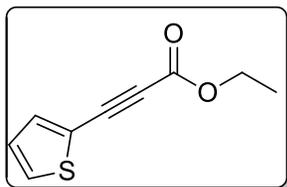
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Obtenido: sólido blanco; 250 mg (65%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 4H, H_{arom}), 4.30 (c, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

3-(4-Nitrofenil)propinoato de etilo (9)⁴



Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Obtenido: sólido blanco; 300 mg (71%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7.73 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 4.31 (c, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 1.35 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H, CH_3).

⁵ Walspurger, S.; Vasil'ev, A. V.; Sommer, J.; Pale, P.; Savechenkov, P. Yu.; Rudenko, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1485.

3-(Tien-2-il)propinoato de etilo (10)⁶

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Obtenido: aceite amarillo; 250 mg (46%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 4.29 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂); 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

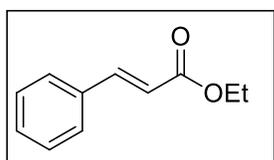
REDUCCIÓN DE PROPARGIL ÉSTERES**Reducción mediada con AgOAc, procedimiento general:**

En un matraz Schlenk de 25 mL se disuelve AgOAc (0.05 eq) en 0.6 mL de CH₃CN, se añade el propargil éster correspondiente (1.0 eq) y agua destilada (2.0 eq). Por último, se agrega la fosfina (1.0 eq). La reacción se sigue por CCF, una vez que se consume la materia prima, la mezcla se filtra sobre celita y se reduce su volumen. El crudo es purificado por cromatografía en columna.

Reducción mediada con [(Me₂S)AuCl], procedimiento general:

En un matraz Schlenk de 25 mL se disuelve AgSbF₆ (0.05) en 0.6 mL de CH₃CN, se añade [AuCl(SMe₂)] formándose un precipitado blanco (AgCl) que enturbia la mezcla de reacción. En seguida se agrega el propargil éster correspondiente (1.0 eq) y agua destilada (2.0 eq). Finalmente se agrega la fosfina (1.0 eq). La reacción se monitorea por CCF, una vez que se consume la materia prima, la mezcla se filtra sobre celita y se reduce su volumen. El crudo es purificado por cromatografía en columna.

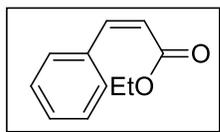
Caracterización de productos.

(E) – Cinamato de etilo.⁷

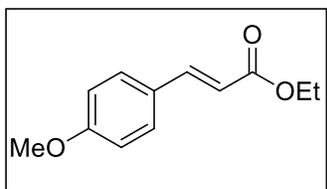
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H_{alq}), 4.26 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.07 (C=O); 144.51 (CH_{alq}), 134.51 (C), 130.29 (CH), 128.95 (CH), 128.12 (CH), 118.32 (CH_{alq}), 60.57 (CH₂), 14.40 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 177 [M⁺] (100%); 131 [M⁺-C₂H₅O] (20%). EMAR calculado para: C₁₁H₁₃O₂ [M+H]⁺: 177.09155; observado: 177.09230. IR: (Película, cm⁻¹) 1707.95 (C=O); 1636.34 (-C=C-).

⁶ Catagnolo, D.; Bota, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3224.

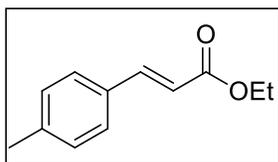
⁷ Cao, P.; Li, C.-Y.; Kang, Y.-B.; Xie, Z.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6628.

(Z) – Cinamato de etilo.⁸

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ. 7.58 (d, J= 5.7Hz, 2H, CH), 7.37-7.34 (m, 3H), 6.95 (d, J= 12.6Hz, 1H, CH_{alq}), 5.95 (d, J= 12.6Hz, 1H, CH_{alq}), 4.18 (c, J= 7.2, 2H, CH₂), 1.25 (t, J= 7.2Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.34 (C=O), 143.09 (CH_{alq}), 135.00 (C), 129.80 (CH), 129.08 (CH), 128.10 (CH), 120.02 (CH_{alq}), 60.42 (CH₂), 14.21 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 177 [M⁺] (100%); 131 [M⁺-C₂H₅O] (15%). EMAR calculado para: C₁₁H₁₃O₂ [M+H]⁺: 177.09155; observado: 177.09193. IR: (Película, cm⁻¹) 1707.85 (C=O); 1636.31 (-C=C-).

(E) – 3-(4-Metoxifenil)acrilato de etilo.⁹

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (98:2). Aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.89-6.82 (m, 3H), 5.82 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CH_{alq}), 4.19 (c, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.38 (C=O), 143.16 (CH_{alq}), 132.12 (CH), 127.39 (C), 117.27 (CH_{alq}), 113.39 (CH), 60.15 (CH₂), 55.29 (CH₃), 14.20 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) [M⁺] (%); EMAR calculado para: C₁₂H₁₅O₃ [M+H]⁺: 207.10212; observado: 207.10189.

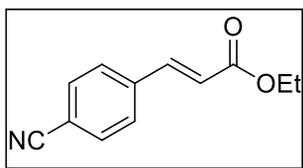
(E) – 3-(4-Metilfenil)acrilato de etilo.¹⁰

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH_{alq}), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_{arom}), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH_{alq}), 4.26 (c, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.26 (C=O), 144.72 (CH_{alq}), 140.75 (C), 131.87 (C), 129.74 (CH), 128.18 (CH), 117.32 (CH_{alq}), 60.55 (CH₂), 21.60 (CH₃), 14.49 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 190 [M⁺] (100%); 145 [M⁺-C₂H₅O] (80%); 117 [M⁺-C₃H₅O₂] (18%); 91 [M⁺-C₅H₇O₂]. EMAR calculado para: C₁₂H₁₅O₂ [M+H]⁺: 191.10702; observado: 191.10712. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 1708.11 (C=O); 1634.50-1608.61 (-C=C-).

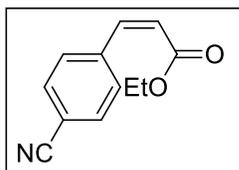
⁸ Savioa, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5340.

⁹ Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887.

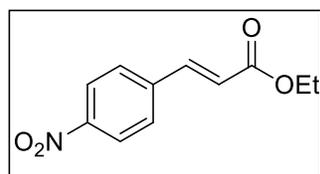
¹⁰ Kim, H.-J.; Lindesey, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5475.

(E) – 3-(4-Cianofenil)acrilato de etilo.¹¹

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Sólido blanco. Punto de fusión: 67-68°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.55 (m, 5H), 6.51 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH_{alq}), 4.27 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.24 (C=O), 142.23 (CH_{alq}), 138.86 (C), 132.75 (CH), 128.48 (CH), 121.99 (CH_{alq}), 118.74 (C≡N), 113.46 (C), 61.05 (CH₂), 14.39 (CH₃). (E.M (m/z (a.r)) 201[M⁺] (22%); 173 [M⁺-CN] (21%); 156 [M⁺-C₂H₅O] (80%); 128 [M⁺-C₃H₅O₂] (100%); 101 [M⁺-C₅H₇O₂] (70%); 75 [M⁺-C₆H₇NO₂] (45%). EMAR calculado para: C₁₂H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 202.08680; observado: 202.08676. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 2223.34 (C≡N); 1706.99 (C=O); 1634.22 (-C=C-).

(Z) – 3-(4-Cianofenil)acrilato de etilo.

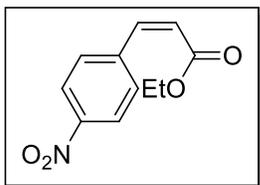
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 4H, H_{arom}), 6.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H_{alq}), 6.09 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H_{alq}), 4.15 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.42 (C=O), 140.96 (CH_{alq}), 139.50 (C), 131.71 (CH), 129.98 (CH), 122.83 (CH_{alq}), 118.66 (C≡N), 112.17 (C), 60.69 (CH₂), 14.05 (CH₃).

(E) – 3-(4-Nitrofenil)acrilato de etilo.¹²

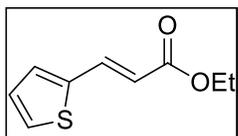
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Sólido blanco. Punto de fusión: 142-143°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.70 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H_{alq}), 7.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{arom}), 6.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH_{alq}), 4.28 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.11 (C=O), 148.58 (C), 141.70 (CH_{alq}), 140.70 (C), 128.72 (CH), 124.27 (CH), 122.71 (CH_{alq}), 61.11 (CH₂), 14.38 (CH₃). (E.M (m/z (a.r)) 221[M⁺] (25%); 193 [M⁺-C₂H₅] (40%); 176 [M⁺-C₂H₅O] (100%); 102 [M⁺-C₃H₅NO₄] (90%). EMAR calculado para: C₁₁H₁₂NO₄ [M+H]⁺: 222.07663; observado: 222.07697. IR: (Película, cm⁻¹) 1708.18 (C=O); 1643.25 (-C=C-); 1334.71 (N – O).

¹¹ Cheng, G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468.

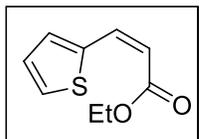
¹² Singh, A. S.; Patil, U. B.; Nagarkar, J. M. *Catal. Commun.* **2013**, *36*, 109.

(Z) – 3-(4-Nitrofenil)acrilato de etilo.¹³

Mezcla E/Z: 80/20. Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}(E)), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}(Z)), 7.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_{alq}(E)), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}(Z y E)), 7.00 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{alq}(Z)), 6.54 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_{alq}(E)), 6.12 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, H_{alq}(Z)), 4.28 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂(E)), 4.16 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂(Z)), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃(E)), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃(Z)).

(E) – 3-(Tien-2-il)acrilato de etilo.¹⁴

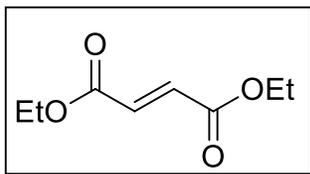
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Aceite café. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH_{alq}), 7.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.18 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.98 (dd, *J* = 4.9, 3.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_{alq}), 4.18 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.98 (C=O), 139.74 (C), 137.16 (CH), 130.93 (CH); 128.46 (CH), 128.19 (CH), 117.19 (CH), 60.63 (CH₂), 14.47 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 183 [M⁺] (93%); 137 [M⁺-C₂H₅O] (100%); EMAR calculado para: C₉H₁₁O₂S [M+H]⁺: 183.04797; observado: 183.04759. IR: (Película, cm⁻¹) 1705.01 (C=O); 1610.52 (-C=C-).

(Z) – 3-(Tien-2-il)acrilato de etilo.

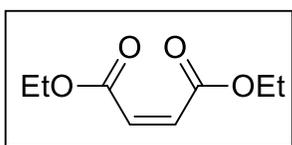
Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (100:1). Aceite café. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H_{alq}), 6.98 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H_{arom}), 5.68 (d, *J* = 12.3, 1H, H_{alq}), 4.18 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.55 (C=O), 137.72 (C), 136.64 (CH_{alq}), 135.74 (CH), 132.07 (CH), 126.64 (CH), 113.82 (CH_{alq}), 60.36 (CH₂), 14.45 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 183 [M⁺] (93%); 137 [M⁺-C₂H₅O] (100%); EMAR calculado para: C₉H₁₁O₂S [M+H]⁺: 183.04797; observado: 183.04817. IR: (Película, cm⁻¹) 1705.01 (C=O); 1610.52 (-C=C-).

¹³ Kojima, S.; Takagi, R.; Akiba, K.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5970.

¹⁴ Li, Y.; Li, Z.; Li, F.; Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6159.

(E) – Butenodiato de dietilo.¹⁵

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (s, 2H, CH_{alq}), 4.24 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.10 (C=O), 133.74 (CH_{alq}), 61.43 (CH₂), 14.22 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) [M⁺1] (%); [M⁺-C₂H₅O] (%); [M⁺-C₃H₅O₂] (%); EMAR calculado para: C₈H₁₃O₄ para: [M+H]⁺: 173.08138; observado: 173.08171. IR: (Pastilla/KBr, cm⁻¹) 1718.73 (C=O); 1646.19 (-C=C-).

(Z) – Butenodiato de dietilo.¹⁵

Purificación por cromatografía en columna con hexano: AcOEt (95:5). Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (s, 2H, CH_{alq}), 4.25 (c, *J* = 7.2 Hz, 4H, CH₂), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.39 (C=O), 129.92 (CH_{alq}), 61.37 (CH₂), 14.15 (CH₃). E.M (m/z (a.r)) 173 [M⁺1] (75%); 127 [M⁺-C₂H₅O] (100%); 99 [M⁺-C₃H₅O₂] (58%); calculado para: C₈H₁₃O₄ para: [M+H]⁺: 173.08138; observado: 173.08185. IR: (Película, cm⁻¹) 1722.00 (C=O); 1640.68 (-C=C-).

¹⁵ Yoshino, T.; Imori, S.; Togo, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1309.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) a) Abdel-Rahman, F. H.; Alaniz, N. M.; Saleh, M. A. *J. Environ. Sci. Health Part B* **2012**, *48*, 16. b) Strauss, J. S.; Krowchuk, D. P.; Leyden, J. J.; Lucky, A. W.; Shalita, A. R.; Siegfried, E. C.; Thiboutot, D. M.; Van Voorhees, A. S.; Beutner, K. A.; Sieck, C. K.; Bhushan, R. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *56*, 651. c) Wade, L. *Química Orgánica*, Quinta Ed.; Pearson Educación: Madrid, España, 2004. pp. 272-289. d) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st Ed.; Oxford University Press: New York, United States, 2001. pp. 804-805.
- (2) a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 963. b) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic application of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005. p. 212.
- (3) a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733. b) Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6816. c) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.
- (4) a) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic application of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005. p. 344. b) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.
- (5) a) Julia, M.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833. b) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, *23*, 2563.
- (6) a) Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 98. b) Wengrovius, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Missert, J. R. and Youngs, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4515. c) Feldman, J.; Murdzek, J. H.; Davis, W. M.; Schrock R. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2260. d) Oskam, J. H.; Fox, H. H.; Yap, K. B.; McConville, D. H.; O'Dell, R.; Lichtensein, B. J.; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 185. e) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 1st Ed.; Wiley-VCH: Germany, 2003. f) Lacombe, F.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315.; g) Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2002**, *18*, 2182. h) France, M. B.; Grubbs, R. H.; McGrath, V. and Paciello R.A. *Macromolecules*, **1993**, *26*, 4742; i) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974; j) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1124.
- (7) a) Flook, M. M.; Jiang, A. J.; Schrock, R. R.; Müller, P.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7962. b) Jiang, A. J.; Zhao, Y.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16630. c) Marinescu, S. C.; Schrock, R. R.; Müller, P.; Takase, M. K.; Hoveyda, A. H. *Organometallics* **2011**, *30*, 1780. d) Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *471*, 461. e) Marinescu, S. C.; Levine, D. S.;

- Zhao, Y.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11512. f) Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Zhang, H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2016**, *531*, 459.
- (8) a) Keitz, B. K.; Endo, K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9686. b) Endo, K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8525. c) Keitz, B. K.; Endo, K.; Patel, P. R.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693. d) Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108. e) Gallenkamp, D.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9232. f) Wang, Y.; Jimenez, M.; Hansen, A. S.; Raiber, E. A.; Schreiber, S. L.; Young, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9196.
- (9) a) Johansson-Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062. b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. c) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: New Jersey, USA, 2014. pp. 384-390. d) Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030. e) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170. f) Ban, S. R.; Wang, H. N.; Toader, V.; Bohle, D. S.; Li, C. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 6282.
- (10) a) Smith, M. B., March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions: Mechanisms, and Structure*, 5th Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2001. 1299-1376 pp. b) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1st Ed.; Oxford University Press: New York, United States, 2001. 478-501 pp. c) Cram, D. J.; Greene, F. D.; Depuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 790. d) Alunni, S.; De Angelis, F.; Ottavi, L.; Papavasileiou, M.; Tarantelli, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15151.
- (11) a) Kluwer, A. M.; Elsevier, C. J. *In Handbook of Homogeneous Hydrogenation.*; de Vries, J. G., Elsevier, C. J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2007. pp. 375-394. b) Munslow, I. *J. Mod. Reduct. Methods* **2008**, 363. c) Oger, C.; Balas, L.; Durand, T.; Galano, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1313. d) Ackroyd, J.; Scheinmann, F. *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 321. e) Molnár, Á.; Sárkány, A.; Varga, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, *173*, 185.
- (12) a) Albers, M. O.; Singleton, E.; Viney, M. M. *J. Mol. Catal.* **1985**, *30*, 213. b) Nkosi, B. S.; Coville, N. J.; Albers, M. O.; Singleton, E. *J. Mol. Catal.* **1987**, *39*, 313. c) Belger, C.; Neisius, N. M.; Plietker, B. *Chem. – A Eur. J.* **2010**, *16*, 12214. d) Gao, Y.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. J. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 915.
- (13) a) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2143. b) Sagar, P.; Rani, V. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.* **2010**, *40*, 754. c) Burch, R. R.; Muetterties, E. L.; Teller, R. G.; Williams, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4257.

- (14) Tani, K.; Iseki, A.; Yamagata, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1821.
- (15) a) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem. Chem.* **1985**, *50*, 1147. b) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Synthesis*. **1993**, 643.
- (16) a) Yan, M.; Jin, T.; Ishikawa, Y.; Minato, T.; Fujita, T.; Chen, L. Y.; Bao, M.; Asao, N.; Chen, M. W.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17536. b) Li, G.; Jin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11347. c) Wagh, Y. S.; Asao, N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 847.
- (17) a) Semba, K.; Fujihara, T.; Xu, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1542. b) Whittaker, A. M.; Lalic, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1112. c) Pape, F.; Thiel, N. O.; Teichert, J. F. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 15934.
- (18) a) Alonso, F.; Osante, I.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 305. b) Reyes-Sánchez, A.; Cañavera-Buelvas, F.; Barrios-Francisco, R.; Cifuentes-Vaca, O. L.; Flores-Alamoand, M.; García, J. J. *Organometallics*. **2011**, *30*, 3340.
- (19) La Pierre, H. S.; Arnold, J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3900.
- (20) a) Kataoka, Y.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 365. b) Gianetti, T. L.; Tomson, N. C.; Arnold, J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14904.
- (21) a) Ilies, L.; Yoshida, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16951. b) Srimani, D.; Diskin-Posner, D.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14131.
- (22) a) Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Ltd. 2010. pp. 1758–1762. b) Nicolaou, K. C.; Xu, J.-Y.; Kim, S.; Ohshima, T.; Hosokawa, S.; Pfeifferkorn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11353. c) Rzasa, R. M.; Shea, H. A.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591. d) Evans, D. A.; Fitch, D. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2536. e) Campos, K. R.; Cai, D. W.; Journet, M.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D. and Reider, P. J., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3634. f) Johnstone, R.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.* 1985, *85*, 129.
- (23) Ejemplo de algunos catalizadores heterogéneos que llevan a cabo reducción de alquinos.
- a) Gruttadauria, M.; Noto, R.; Deganello, G.; Liotta, L. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2857.
- b) Yermakov, Y. I. *Catal. Rev.* **1986**, *13*, 77. c) Gruttadauria, M.; Liotta, L. F.; Noto, R.; Deganello, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2015. d) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Finholt, A. E.; Gilbreath, J. R.; Hoekstra, H. R.; Hyde, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 215. e) Brown, C. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1900. f) Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Chem. Soc.*,

- Chem. Commun.* **1973**, 553. g) Hansen, T. V.; Stenstrom, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 1407. h) Gries, R.; Khaskin, G.; Gries, G.; Bennett, R. G.; King, G. G. S.; Morewood, P.; Slessor, K. N.; Morewood, W. D. *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 2283. i) Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umanironchi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5340. j) Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umanironchi, A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5344.
- (24) a) Brieger, G.; Nestruck, T. J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567. b) Tani, K.; Iseki, A.; Yamagata, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1821. c) Hauwert, P.; Maestri, G.; Sprengers, J. W.; Catellani, M.; Elsevier, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3223. d) Hauwert, P.; Boerleider, R.; Warsink, S.; Weigand, J. J.; Elsevier, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16900. e) Li, J.; Hua, R.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2966. f) Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Gao, X.-W.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, S.-Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1800. g) Drost, R. M.; Bouwens, T.; van Leest, N. P.; de Bruin, B.; Elsevier, C. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1349.
- (25) a) Welch, G. C.; San-Juan, R. R.; Masuda, J. D.; Stephan, D. W. *Science* **2006**, *314*, 1124. b) Stephan, D. W.; Greenberg, S.; Graham, T. W.; Chase, P.; Hastie, J. J.; Geier, S. J.; Farrell, J. M.; Brown, C. C.; Heiden, Z. M.; Welch, G. C.; Ullrich, M. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12338. c) Chernichenko, K.; Madarász, Á.; Pápai, I.; Nieger, M.; Leskelä, M.; Repo, T. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 718.
- (26) a) Santra, P. K.; Sagar, P. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *197*, 37. b) Schleyer, D.; Niessen, H. G.; Bargon, J. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 423. c) Musa, S.; Ghosh, A.; Vaccaro, L.; Ackermann, L.; Gelman, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2351. d) Radkowski, K.; Sundararaju, B.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 355. e) Leutzsch, M.; Wolf, L. M.; Gupta, P.; Fuchs, M.; Thiel, W.; Farès, C.; Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12431. f) Tokmic, K.; Fout, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13700. g) Srimani, D.; Diskin-Posner, Y.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14131. h) Karunananda, M. K.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14598. i) Karunananda, M. K.; Mankad, N. P. *Organometallics* **2016**, Article ASAP.
- (27) a) Birch, A. J. *J. Chem. Soc.* **1944**, 430. b) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic application of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005. p. 60. c) Pasto, D.J. *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 8* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming). Pergamon, Oxford, 1991. p 471.
- (28) Furukawa, S.; Komatsu, T. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2121.
- (29) a) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726. b) Trost, B.M.; Ball, Z.T.; Jöge, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922.

- (30) a) Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 386. b) Richmond, E.; Moran, J. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922.
- (31) a) Luo, F.; Pan, C.; Wang, W.; Ye, Z.; Cheng, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1399. b) Shen, R.; Chen, T.; Zhao, Y.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S.; Wang, X.; Goto, M.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17037.
- (32) a) Schabel, T.; Belger, C.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2858. b) Li, J.; Hua, R. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17*, 8462.
- (33) Liu, Y.; Hu, L.; Chen, H.; Du, H. *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 3495.
- (34) Xu, S.; He, Z. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16885.
- (35) a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535. b) Hudson, H. R. *Nucleophilic Reactions of Phosphines. In The Chemistry of Organophosphorus Compounds; Vol. 1: Primary, Secondary and Tertiary Phosphines, Polyphosphines and Heterocyclic Organophosphorus(III) Compounds.* Hartley, F. R. Ed. Wiley Chichester, 1990. pp. 419-426.
- (36) a) Horner, L.; Hoffmann, H. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 473. b) Allen, D.; Tebby, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *28*, 2361. c) Richards, E.; Tebby, J. C.; Ward, R. S.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1542. d) Hudson, H. R., *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*; 1990; Vol. 1, pp. 386-471.
- (37) a) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 394. b) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1921.
- (38) a) Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595. b) Xue, S.; Zhou, Q.; Zheng, X. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3027. c) Tang, K.; Liu, H.; Xiao, J.; Xue, S. *Synlett* **2010**, *12*, 1833.
- (39) a) Yavari, I.; Hossein Mosslemin, M. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 9169. b) Inanaga, J.; Baba, Y.; Hanamoto, T. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 241. c) Yavari, I.; Ramazano, A. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1449. d) Yavari, I.; Hekmat-Shoar, R.; Zonouzi, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2391. e) Trofimov, B. A.; Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Ushakov, I. A.; Schmidt, E. Y.; Mikhaleva, A. I. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 7527. f) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Polymer* **1997**, *38*, 3655. g) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 433. h) Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 6020. i) Grossman, R. B.; Pendharkar, D. S.; Patrick, B. O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7178. j) Sriramurthy, V.; Barcan, G. A.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12928. k) Yavari, I.; Souri, S.; Sirouspour, M.; Djahaniani, H. *Synthesis*

- 2006, 3243. l) Tejedor, D.; Santos-Expósito, A.; Méndez-Abt, G.; Ruiz-Pérez, C.; García-Tellado, F. *Synlett* **2009**, 1223. m) Sriramurthy, V.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1084.
- (40) a) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3167. b) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10819. c) Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5670. d) Álvarez-Ibarra, C.; Csáky, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8465. e) Álvarez-Ibarra, C.; Csáky, A. G.; Gómez de la Oliva, C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3544. f) Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2225.
- (41) a) Yavari, I.; Ali-Esmaili, A. *J. Chem. Res.* **1998**, 11, 714. b) Evans, L. A.; Griffiths, K. E.; Guthmann, H.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 299.
- (42) Yavari, I.; Ramazani, A.; Ali-Esmaili, A. *J. Chem. Res.* **1997**, 6, 208.
- (43) a) Yavari, I.; Bayat, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2001. b) Yavari, I.; Asghari, S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11853. c) Yavari, I.; Samzadeh-Kermani, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6343.
- (44) a) Anary-Abbesinejad, M.; Charkhati, K.; Anaraki-Ardakani, H. *Synlett* **2009**, 1115. b) Hekmatshoar, R.; Nouri, R.; Beheshtiha, S. Y. S. *Heteroat. Chem.* **2008**, 19, 100.
- (45) a) Zhang, C.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2906. b) Xu, Z.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 549.
- (46) a) Richards, E.; Tebby, J. C.; Ward, R. S.; Williams, D. H. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1542. b) Tsai, M.; Rao, U. N.; Wang, J.-R.; Liang, C.-H.; Yeh, M. C. *J. Chinese Chem. Soc.* **2001**, 48, 869. c) Arbuzova, S. N.; Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Ushakov, I. A.; Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A. *Arkivoc* **2011**, 2011, 183.
- (47) a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180. b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351. c) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208. d) Stephen, A.; Hashmi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5232. e) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. f) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657.
- (48) a) Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1983. b) Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, 96, 292. c) Nkosi, B.; Coville, N. J.; Hutchings, G. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 71. d) Nkosi, B.; Coville, N. J.; Hutchings, G. J. *J. Appl. Catal.* **1988**, 43, 33. e) Nkosi, B.; Coville, N. J.; Hutchings, G. J.; Adams, M. D.; Friedl, J.; Wagner, F. E. *J. Catal.* **1991**, 128, 366. f) Nkosi, B.; Adams, M. D.; Coville, N. J.; Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1991**, 128, 378. g) Hutchings, G. J. *Gold Bull.* **1996**, 29, 123. h) Hutchings, G. J. *Spec. Chem. Mag.* **2003**, 12. i) German, K. *Chemik* **2006**, 59, 242.

- (49) a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975. c) Müller, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5961. d) Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A.-K.; Walter, E.; Yan, Y.-K. *Organometallics* **2000**, *19*, 170. e) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. f) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349. g) Luo, Y.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2675. h) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661. i) Crawley, S. L.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3995.
- (50) a) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415. b) Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925. c) Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409. d) Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.
- (51) a) Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, 629, 2363. b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2013.
- (52) a) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 35. b) Shin, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925. c) Genin, E.; Tullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112. d) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273. e) Kang, J.-E.; Shin, S. *Synlett* **2006**, 717. f) Zhang, J.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6704.
- (53) a) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526. b) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350. c) Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 3155. d) Corkey, B. K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168. e) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejović, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709. f) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Kurpejović, E.; Frost, T. M.; Miehlich, B.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 5806. g) Hashmi, A. S. K.; Haufe, P.; Schmid, C.; Rivas-Nass, A.; Frey, W. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 5376. h) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.
- (54) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*. **2007**, *446*, 395.
- (55) a) Harmata, M. *Silver in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Singapore, 2010. b) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174. c) Fang, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.
- (56) Halbes-Letinois, U.; Pale, P.; Berger, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185.

- (57) a) Mo, G.L.; Tian, Z.-M.; Li, J.-P.; Wen, G.-H.; Yang, X.-M. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 231. b) Li, P.H.; Wang, I. *Synlett.* **2006**, 2261. c) Li, W.-J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748. d) Zhang, X.; Zhang, W.-Z.; Ren, X.; Zhang, L.-L.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2402. e) Zhang, X.; Zhang, W.-Z.; Shi, L.-L.; Zhu, C.; Jiang, J.-L.; Lu, X.-B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9085. f) Yu, D.-Y.; Tan, M.-X.; Zhang, Y.-Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 969. g) Arndt, M.; Risto, E.; Krause, T.; Gooßen, L. *J. Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 484. h) Kim, H.; Kim, K. H.; Hong, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 771. i) Guo, C.-X.; Yu, B. Xie, J.-N.; He, L.-N. *Green Chem.* **2015**, *17*, 474.
- (58) a) Boger, D. L.; Coleman, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2717. b) Sun, J.-W.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4991. c) Sun, J.-W.; Keller, V. A.; Meyer, S. T.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 839. d) Li, H.-Y.; Hsung, R. P.; De Korver, K. A.; Wei, Y.-G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3780. e) Türkmen, Y. E.; Montavon, T. J.; Kozmin, S. A.; Rawal, V.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9062. f) Gao, M.; He, C.; Chen, H.-Y.; Bai, R.-P.; Cheng, B.; Lei, A.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6958. g) Liu, J.-Q.; Fang, Z.-X.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Bi, X.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6953. h) Wang, Z.; Shi, Y.; Luo, X.-Y.; Han, D.-M.; Deng, W.-P. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1742.
- (59) a) Schäfer, C.; Miesch, M.; Miesch, L. *Chem. – A Eur. J.* **2012**, *18*, 8028. b) Shukla, S. P.; Tiwari, R.; Verma, A. K.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9035. c) Boominathan, S. S. K.; Hu, W.-P.; Senadi, G. C.; Wang, J.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3570. d) Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Burriol, I.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 847.
- (60) a) Ji, J.-X.; Au-Yeung, T. T.-L.; Wu, J.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 42. b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Brinkmann, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903. c) Su, Y.-J.; Lu, M.; Dong, B.-L.; Chen, H.; Shi, X.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 692. d) Cao, H.; Wang, X.-J.; Jiang, H.-F.; Zhu, Q.-H.; Zhang, M.; Liu, H.-Y.; *Chem. – A Eur. J.* **2008**, *14*, 11623. e) Luo, K.; Meng, L.-G.; Zhang, Y.-C.; Zhang, X.-L.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 765. f) Ren, Y. Y.; Wang, Y. Q.; Liu, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11759. g) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1871. h) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. i) Yin, J.; Bai, Y.-H.; Mao, M.-Y.; Zhu, G. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9179. j) Nolla-Saltiel, R.; Robles-Marín, E.; Porcel, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4484. k) Thuong, M. B. T.; Mann, A.; Wagner, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434. l) Venkateswara-Rao, K.T.; Sai-Prasad, P. S.; Lingaiah, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1507. o) Chen, Z.-W.; Ye, D.-N.; Ye, M.; Zhou, Z.-G.; Li, S.-H.; Liu, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1373. p) Li, Y.-B.; Liu, X.-H.; Ma, D.-Y.; Liu, B.-F.; Jiang, H.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2683. q) Che, J.-W.; Li, Y.-L.; Zhang, F.; Zheng, R.-W.; Bai, Y.-H.; Zhu, G. G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6240.

- (61) Lu, Z.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4534.
- (62) Patai, S.; Rappoport, Z. In *The Chemistry of Organic Derivatives of Gold and Silver*; John Wiley & Sons, Ltd: Surrey, England, 1999; Vol. 100, pp. 212-311.
- (63) a) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski, K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6836. b) van Kalkeren, H. A.; Leenders, S. H. A. M.; Hommersom, C. R. A.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem.–A Eur. J.* **2011**, *17*, 11290. c) van Kalkeren, H. A.; Bruins, J. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1417. d) Kosal, A. D.; Wilson, E. E.; Ashfeld, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12036.
- (64) Pgilagan, R. U.; McEwen, W. E. *Chem. Comunn.* **1966**, *18*, 652.
- (65) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208.
- (66) Simms, R. W.; Drewitt, M. J.; Baird, M. C. *Organometallics* **2002**, *21*, 2958.