



DPTO. QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES QUÍMICAS
CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Borilación C(sp²)-H de arenos: Desarrollo y aplicaciones

Memoria presentada por la Licenciada
Rocío López Rodríguez
para optar al grado de Doctora en Química.

Sevilla, Marzo

ÍNDICE GENERAL

Resumen/Summary	1
I. Borilación de arenos <i>orto</i> -dirigida por funciones nitrogenadas.....	3
I.1. Introducción.....	3
I.1.1. Activación/Funcionalización C-H.....	3
I.2. Antecedentes.....	9
I.2.1. Borilación C-H en arenos.....	9
I.2.2. Borilación C-H no dirigida en arenos.....	13
I.2.2.1. Borilación C-H de arenos catalizada por iridio.....	13
I.2.2.1.1. Mecanismo.....	19
I.2.2.1.2. Regioselectividad.....	22
I.2.2.2. Borilación C-H no dirigida catalizada por otros metales.....	28
I.2.3. Borilación C-H dirigida en arenos.....	30
I.2.3.1. Borilaciones C-H <i>orto</i> -dirigidas con grupos directores quelatantes.....	31
I.2.3.2. Borilaciones C-H <i>orto</i> -dirigidas por enlace covalente.....	41
I.2.3.3. Borilaciones <i>orto</i> -dirigidas “de esfera externa”.....	44
I.2.3.4. Borilaciones <i>orto</i> -dirigidas catalizadas por otros metales.....	46
I.3. Objetivos.....	52
I.4. Resultados y Discusión.....	54
I.4.1. Naturaleza del ligando.....	54
I.4.2. Alcance de la borilación C-H <i>orto</i> -dirigida.....	59
I.4.2.1. Borilación C-H <i>orto</i> -dirigida en sistemas heterobifílicos.....	59
I.4.2.2. Extensión de la borilación C-H <i>orto</i> -dirigida a otros sistemas nitrogenados.....	67
I.4.2.2.1. Naturaleza del sustrato.....	67

I.4.2.2.2. Borilación C-H <i>orto</i> -dirigida en <i>N,N</i> -dimetilhidrazonas derivadas de benzaldehído. .	72
I.4.3. Derivatización de los esteres borónicos.	81
I.4.3.1. Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.	81
I.4.3.1.2. Transformación de las hidrazonas en nitrilos y aldehídos.	84
I.4.3.2. Transformaciones en sales de trifluoroborato potásico.	85
I.4.4. Borilación C-H <i>orto</i> -dirigida en arilhidrazonas con pinacolborano.	93
I.4.4.1. Síntesis de ligandos modificados.	93
I.4.4.2. Borilación C-H <i>orto</i> -dirigida en arilhidrazonas con pinacolborano/Acoplamiento de Suzuki-Miyaura secuencial.	96
I.4.5. Diborilación C-H <i>orto</i> , <i>orto'</i> -dirigida en arilhidrazonas.	108
I.4.6. Aspectos mecanísticos.	124
I.4.6.1. Propuesta mecanística.	124
I.4.6.2. Estudios mecanísticos.	125
I.4.6.2.1. Aislamiento de intermedios de reacción.	125
I.4.6.2.2. Estudio del efecto isotópico cinético.	127
I.4.6.2.3. Estudios teóricos sobre el mecanismo de la reacción.	133
I.5. Parte experimental.	136
I.5.1. Síntesis de los ligandos L1-L12	136
I.5.1.1. Síntesis de las piridinohidrazonas L1-L3, L7-10	136
I.5.1.1.1. Síntesis de los aldehídos A1 y A2	136
I.5.1.1.1.1. Síntesis de la 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina-2-carbaldehído (A1).	137
I.5.1.1.1.2. Síntesis de la 4- <i>terc</i> -butilpiridina-2-carbaldehído (A2).	137
I.5.1.1.2. Síntesis de las piridinohidrazonas L1-L3, L7-10	138
I.5.1.1.2.1. Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetilhidrazona de la 2-formilpiridina (L1).	138
I.5.1.1.2.2. Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencilhidrazona de la 2-formilpiridina (L2).	139

I.5.1.1.2.3. Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencilhidrazona de la 2-acetilpiridina (L3).....	140
I.5.1.1.2.4. Síntesis de la <i>N,N</i> -difencilhidrazona de la 2-formilpiridina (L7).....	140
I.5.1.1.2.5. Síntesis de la <i>N,N</i> -fenilmetilhidrazona de la 2-formilpiridina (L8).....	141
I.5.1.1.2.6. Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencilhidrazona de la 2-formil-4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina (L9).....	141
I.5.1.1.2.7. Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencilhidrazona de la 2-formil-4- <i>terc</i> -butilpiridina (L10).....	142
I.5.1.2. Síntesis de las piridinooximas L11 y L12	143
I.5.1.2.1. Síntesis de la <i>O</i> -metiloxima de la 2-formilpiridina (L11).....	143
I.5.1.2.2 Síntesis de la <i>O</i> -benciloxima de la 2-formilpiridina (L12).....	144
I.5.1.3. Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencil-bishidrazona del glioxal (L6).....	144
I.5.2. Síntesis de las arilpiridinas(isoquinolinas) 1a-p y la arilpirimidina 1s	145
I.5.2.1. Síntesis de la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina (1a).....	145
I.5.2.2. Síntesis de la 1-(4-metilnaftalen-1-il)isoquinolina (1b).....	146
I.5.2.3. Síntesis de la 1-(1,2-dihidroacenaftilen-5-il)isoquinolina (1c).....	147
I.5.2.4. Síntesis de la 1-(piren-1-il) isoquinolina (1d).....	147
I.5.2.5. Síntesis de la 3-metil-2-(naftalen-1-il)piridina (1e).....	148
I.5.2.6. Síntesis de la 3-cloro-2-(naftalen-1-il)piridina (1f).....	149
I.5.2.7. Síntesis de la 3-metoxi-2-(naftalen-1-il)piridina (1g).....	149
I.5.2.8. Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-2-(naftalen-1-il)piridin-3-amina (1h).....	150
I.5.2.9. Síntesis de la 1-(2-metoxifenil)isoquinolina (1i).....	151
I.5.2.10. Síntesis de la 2-(naftalen-1-il)piridina (1k).....	151
I.5.2.11. Síntesis de la 4-metil- 2-(naftalen-1-il)piridina (1l).....	152
I.5.2.12. Síntesis de la 5-metil- 2-(naftalen-1-il)piridina (1m).....	153
I.5.2.13. Síntesis de la 1-fenilisoquinolina (1n).....	153
I.5.2.14. Síntesis de la 3-cloro-1-(naftalen-1-il)isoquinolina (1o).....	154

I.5.2.15. Síntesis de la 3-metil-1-(naftalen-1-il)isoquinolina (1p).	154
I.5.2.16. Síntesis de la 2-(naftalen-1-il)pirimidina (1s).	155
I.5.3. Síntesis de las (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazonas 4a-y	155
I.5.3.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del benzaldehído (4a).	156
I.5.3.2. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-metilbenzaldehído (4b).	157
I.5.3.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-metoxibenzaldehído (4c).	157
I.5.3.4. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 1,1'-bifenil-2-carbaldehído (4d).	158
I.5.3.5. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-fluorobenzaldehído (4e).	158
I.5.3.6. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-clorobenzaldehído (4f).	159
I.5.3.7. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-bromobenzaldehído (4g).	159
I.5.3.8. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 1-naftalencarbaldehído (4h).	160
I.5.3.9. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-clorobenzaldehído (4i).	160
I.5.3.10. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-nitrobenzaldehído (4j).	161
I.5.3.11. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-metoxibenzaldehído (4k).	161
I.5.3.12. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-clorobenzaldehído (4l).	162
I.5.3.13. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-fluorobenzaldehído (4m).	162
I.5.3.14. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-nitrobenzaldehído (4n).	163
I.5.3.15. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metilbenzaldehído (4ñ).	164
I.5.3.16. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metilbenzaldehído (4o).	164
I.5.3.17. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,4-diclorobenzaldehído (4p).	165
I.5.3.18. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,4-dimetoxibenzaldehído (4q).	165
I.5.3.19. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-bromobenzaldehído (4r).	166
I.5.3.20. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-naftaldehído (4s).	166
I.5.3.21. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (4t).	167
I.5.3.22. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (4u).	167

I.5.3.23. Síntesis de la (<i>E</i>)-1,4-bis-(<i>N,N</i> -dimetilhidrazona) del tereftaldehído (4v).....	168
I.5.3.24. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,5-diclorobenzaldehído (4w).....	168
I.5.3.25. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,5-dimetoxibenzaldehído (4x).	169
I.X.3.26. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2,6-difluorobenzaldehído (4y).	169
I.5.4. Procedimiento general para la borilación C-H <i>orto</i> -dirigida.	170
I.5.4.1. Síntesis de la 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (12a).....	170
I.5.4.2. Síntesis de la 3-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (12b).....	171
I.5.4.3. Síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-(naftalen-1-il)-1,2-dihidroacenaftilen-4-il)-[1,3,2]-dioxaborolano (12c).	172
I.5.4.4. Síntesis de la 1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piren-il]isoquinolina (12d).....	173
I.5.4.5. Síntesis de la 3-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12e).	174
I.5.4.6. Síntesis de la 3-cloro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12f).....	175
I.5.4.7. Síntesis de la 3-metoxi-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12g).	175
I.5.4.8. Síntesis de la 3- <i>N,N</i> -dimetilamino-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12h).....	176
I.5.4.9. Síntesis de la 1-[2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]isoquinolina (12i).	177
I.5.4.10. Síntesis de la 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (12j)...	178
I.5.4.11. Síntesis de la 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12k).....	179
I.5.4.12. Síntesis de la 4-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12l).....	179

I.5.4.13. Síntesis de la 5-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12m).....	180
I.5.4.14. Síntesis de la 1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]isoquinolina (12n).	181
I.5.4.15. Síntesis de la 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenil)- <i>IH</i> -pirazol (13a).	182
I.5.4.16. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14a)).....	182
I.5.4.17. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14b).	183
I.5.4.18. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14c).	183
I.5.4.19. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1,1'-bifenil-2-carbaldehído (14d).	184
I.5.4.20. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-flúor-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14e).	185
I.5.4.21. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1-naftaldehído (14h).	185
I.5.4.22. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14i).	186
I.5.4.23. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14k).	187
I.5.4.24. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14l).	187
I.5.4.25. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14m).	188
I.5.4.26. Síntesis del 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (16a).	189

I.5.5 Transformaciones en los productos monoborilados 12 y 14	189
I.5.5.1.1. Procedimiento general para la borilación C-H <i>orto</i> -dirigida/acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura secuenciales a partir de las arilhidrazonas 4a,d,e,h-i , y la arilisoquinolina 1a	189
I.5.5.1.1.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (17a).	190
I.5.5.1.1.2. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-fenil-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (17d).	190
I.5.5.1.1.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-flúor-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (17e).	191
I.5.5.1.1.4. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-(4'-metoxifenil)-1-naftaldehído (17h).	192
I.5.5.1.1.5. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cloro-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (17i).	192
I.5.5.1.1.6. Síntesis de la 1-(2-(4-metoxifenil)naftalen-1-il)isoquinolina (18a).	193
I.5.5.1.2. Procedimiento general para la oxidación del grupo hidrazona a ciano en los sistemas 17e y 17i	194
I.5.5.1.2.1. Síntesis del 3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (19e).	194
I.5.5.1.2.2. Síntesis del 4-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (19i).	195
I.5.5.1.3. Procedimiento general para la desprotección del grupo hidrazona a formilo en los sistemas 17e y 17i	195
I.5.5.1.3.1. Síntesis del 3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxaldehído (20e).	195
I.5.5.1.3.2. Síntesis del 4-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxaldehído (20i).	196
I.5.5.2. Procedimiento general para la síntesis de los difluoroboranos 21 y trifluoroboratos 22	196
I.5.5.2.1. Síntesis de la 1,1-difluoro-2,2,5-trimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21b).	197

I.5.5.2.2. Síntesis de la 1,1-difluoro-5-metoxi-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21c).....	198
I.5.5.2.3. Síntesis de la 1,1-difluoro-2,2-dimetil-5-fenil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21d).	198
I.5.5.2.4. Síntesis de la 4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-3 λ^4 ,4 λ^4 -nafto[2,1-d][1,2,3]diazaborinina (21h).	199
I.5.5.2.5. Síntesis de la 6-cloro-1,1-difluoro-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21i).	200
I.5.5.2.6. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)naftalen-1-il)isoquinolina de potasio (22a).....	200
I.5.5.2.7. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)-4-metilnaftalen-1-il)isoquinolina de potasio (22b).	201
I.5.5.2.8. Síntesis de la 1-(4-(trifluoroborato)-1,2-dihidroacenaftilen-1-il)isoquinolina de potasio (22c).	202
I.5.5.2.9. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)piren-1-il)isoquinolina de potasio (22d).	203
I.5.6.1. Procedimiento general para las reacciones secuenciales <i>orto</i> -borilación/acoplamiento de Suzuki en las arilhidrazonas 4.	204
I.5.6.1.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23a).....	204
I.5.6.1.2. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23c).....	205
I.5.6.1.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cloro-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23i).	205
I.5.6.1.4. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 5-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23k).....	206
I.5.6.1.5. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 5-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23m).	207
I.5.6.1.6. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23l).	207

I.5.6.1.7. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23ñ).....	208
I.5.6.1.8. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-metoxi-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23o).....	209
I.5.6.1.9. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4,5-cloro-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23p).....	209
I.5.6.1.10. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4,5-dimetoxi-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23q).....	210
I.5.6.1.11. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del [1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (24a).....	211
I.5.6.1.12. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (24c).....	211
I.5.6.1.13. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (24k).....	212
I.5.6.2. Síntesis de los nitrilos 25	213
I.5.6.2.1. Procedimiento general para la oxidación del grupo hidrazona a ciano en los sistemas 23	213
I.5.6.2.1.1. Síntesis del 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25a).....	213
I.5.6.2.1.2. Síntesis del 3-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25c).....	214
I.5.6.2.1.3. Síntesis del 4-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25i).....	214
I.5.6.2.1.4. Síntesis del 5-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25k).....	215
I.5.6.2.1.5. Síntesis del 5-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25m).....	215
I.5.6.2.1.6. Síntesis del 5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25l).....	216
I.5.6.2.1.7. Síntesis del 4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25ñ).....	217
I.5.6.2.1.8. Síntesis del 4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25o).....	217
I.5.6.2.1.9. Síntesis del 4,5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25p).....	218
I.5.6.2.1.10. Síntesis del 4,5-dimetoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25q).....	218

I.5.6.2.2. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de oxidación del grupo hidrazona a ciano ¹⁰⁰ /bromación radicalaria bencílica en los sistemas 23	219
I.5.6.2.2.1. Síntesis del 4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (26).	220
I.5.6.2.2.2. Síntesis del 4'-(bromometil)-4-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (26i).	220
I.5.6.2.2.3. Síntesis del 4'-(bromometil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (26m).....	221
I.5.6.2.2.4. Síntesis del 4'-(bromometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (26l).	221
I.5.6.2.3. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de reducción del grupo formilo/oxidación del grupo hidrazona ¹⁰⁰ en los sistemas 24	222
I.5.6.2.3.1. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (27a).	223
I.5.6.2.3.2. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (27c).....	223
I.5.6.2.3.3. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (27k).	224
I.5.7. Borilación C-H <i>orto</i> , <i>orto'</i> -dirigida en las arilhidrazonas 4	224
I.5.7.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28a).....	225
I.5.7.2. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-cloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28i).	226
I.5.7.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-metoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28k).	227
I.5.7.4. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-cloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28l).	227
I.5.7.5. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-fluoro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28m).	228
I.5.7.6. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metil-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28ñ).	229
I.5.7.7. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-metoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28o).....	229

I.5.7.8. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,4-dicloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28p).	230
I.5.7.9. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,4-dimetoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28q).	231
I.5.7.10. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 1,3-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2-naftaldehído (28s).	231
I.5.7.11. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-ciano-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28t).	232
I.5.7.12. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4- <i>N,N</i> -dimetilamino-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28u).	233
I.5.7.13. Síntesis de la bis[<i>(E)</i> - <i>N,N</i> -dimetilhidrazona] del 2,5-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)1,4-bencenodicarbaldehído (28v).	233
I.5.7.14. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,5-dicloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28w).	234
I.5.7.15. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3,5-dimetoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28x).	235
I.5.8. Funcionalización disimétrica de los diésteres borónicos 28	235
I.5.8.1. Procedimiento general para los acoplamientos de Suzuki-Miyaura secuenciales.	235
I.5.8.1.1. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4'-metoxi-3-fenilbifenil-2-carboxaldehído (30aA).	236
I.5.8.1.2. Síntesis de (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del [1,1':3',1"-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (30aB).	237
I.5.8.1.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4"-metoxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (30aC).	238
I.5.8.1.4. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4-metoxi-6'-metil-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-carbaldehído (30ñ).	238
I.5.8.1.5. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4,6'-dimetoxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-carbaldehído (30o).	239

I.5.8.1.6. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del [1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (30aa).	240
I.5.8.1.7. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 4,4''-dimetoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'- carbaldehído (30ab).	240
I.5.8.1.8. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del [1,1':3',1''-terfenil]- 4,4''-dicarbaldehído (30ac).	241
I.5.8.2. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de acoplamiento de Suzuki/oxidación en las arilhidrazonas 28a , ñ y o	241
I.5.8.2.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (31a).	242
I.5.8.2.2. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-hidroxi-4-metil-[1,1'-bifenil]-2- carbaldehído (31ñ).	243
I.5.8.2.3. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 3-hidroxi-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2- carbaldehído (31o).	243
I.5.8.3. Procedimiento general para la transformación de las hidrazonas 30 en aldehídos 32 . .	244
I.5.8.3.1. Síntesis del 4-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (32aA).....	244
I.5.8.3.2. Síntesis del [1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (32aB).	245
I.5.8.3.3. Síntesis de 4''-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (32aC).	245
I.5.8.4. Procedimiento general para la transformación de hidrazonas 30 en nitrilos 33	246
I.5.8.4.1. Síntesis de 4-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (33aA).....	246
I.5.8.4.2. Síntesis de 4-formil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (33aB).	247
I.5.8.4.3. Síntesis de 4-formil-4''-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (33aC).....	248
I.5.9. Síntesis de intermedios de reacción.	248
I.5.9.1. Intento de síntesis de [Ir(Bpin) ₃ (L2)(coe)].....	248
I.5.9.2. Intento de síntesis de [Ir(Bpin) ₃ (L2)(4y)].	249
I.5.10. Estudios sobre el efecto isotópico cinético.	249
I.5.10.1 Síntesis de los sustratos deuterados.	249

I.5.10.1.1. Síntesis de la 2'-deutero-1-(1-naftil)isoquinolina (1a').....	249
I.5.10.1.2. Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-deutero-benzaldehído (4a').....	250
I.5.10.1.2.1. Síntesis de la (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-trifluorometilsulfonatobenzaldehído (35).....	250
I.5.10.1.2.2. Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-deuterobenzaldehído (4a').....	251
I.5.10.1.2.3. Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetilhidrazona del 2-deuterobenzaldehído (4a').....	251
I.5.10.2. Experimentos de competición.....	252
I.5.10.2.1. Experimento de competición intermolecular con el sistema 1a/1a'	252
I.5.10.2.2. Experimentos de competición intramolecular con el sistema 14a'	253
II. Síntesis asimétrica de heterobiarílos con quiralidad axial.....	252
II. 1. Introducción.....	252
II.2. Antecedentes.....	259
II.2.1. Compuestos heterobiarílicos: Importancia y síntesis.....	259
II. 3.Objetivos.....	265
II.4 Resultados y discusión.....	267
II.4.1. Borilación asimétrica en arilpiridinas(isoquinolinas) <i>via orto</i> -borilación C-H.....	267
II.4.2. Síntesis asimétrica de heterobiarílos vía DKR mediante acoplamiento cruzado C-C....	274
II.4.2.1. Estudio inicial de ligandos.....	276
II.4.2.2. Estudio de la temperatura.....	281
II.4.2.3. Estudio de la naturaleza de la fuente de paladio.....	282
II.4.2.4. Estudio de la influencia del disolvente.....	284
II.4.2.5. Estudio de la influencia de la naturaleza de la base.....	285
II.4.2.6. Diseño del ligando de tipo MOP.....	286
II. 6. Parte experimental.....	295
II.6.1. Versión asimétrica en la borilación C-H en arilpiridinas/isoquinolinas.....	295

II.6.1.1. Síntesis de las naftilisoquinolinas 37 y 38	295
II. 6.1.1.1. Síntesis de la 1-(8-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina (37).	295
II.6.1.1.2. Síntesis de 1-(8-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (38).....	296
II.6.1.2. Procedimiento general para los ensayos de borilación asimétricos con la naftilisoquinolina 37	297
II.6.2. Síntesis asimétrica de heterobiarílos vía DKR mediante acoplamiento cruzado C-C. ...	298
II.6.2.1. Síntesis de ligandos de tipo MOPs.	298
II.6.2.1.1. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftalenos 39	298
II.6.2.1.1.1. Síntesis del (1 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butil(fenil)fosfinil)-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftaleno (39b).....	299
II.6.2.1.2. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-hidroxi-1,1'-binaftalenos 40	300
II.6.2.1.2.2. Síntesis del (<i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butil(fenil)fosfinil)-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno (40b).	302
II.6.2.1.3. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-metoxi-1,1'-binaftalenos 41	303
II.6.2.1.3.1. Síntesis del (1 <i>S</i>)-2-(di(4-fluorofenil)fosfinil)-2'-metoxi-1-1'-binaftaleno (41a). .	304
II.6.2.1.3.2. Síntesis del (<i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butil(fenil)fosfinil)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (41b).	305
II.6.2.1.3.3. Síntesis del (<i>S</i>)-2-(Di(2-metilfenil)fosfinil)-2'-metoxi-1-1'-binaftaleno (41c).	306
II.6.2.1.4. Síntesis de los 2-fosfino-2'-metoxi-1,1'-binaftalenos 42	307
II.6.2.1.4.1. Síntesis del (<i>S</i>)-2-((4-fluorofenil)fosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (42a).	308
II.6.2.1.4.2. Síntesis del (1 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butil(fenil)fosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (42b). ...	309
II.6.2.1.4.3. Síntesis del (<i>R</i>)-2-(Difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.	310
II.6.2.1.4.4. Síntesis del (<i>S</i>)-2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.	311
Conclusiones	312
Conclusions	314
APÉNDICE I. Abreviaturas.	316
APÉNDICE II. Métodos generales.	319

APÉNDICE III. Productos comerciales.	322
APÉNDICE IV. Síntesis de materias primas.	327

Resumen/Summary

Los objetivos fundamentales de esta tesis doctoral se enmarcan en el área de la catálisis mediada por metales de transición, concretamente en los campos de la funcionalización C-H en sistemas aromáticos y la síntesis asimétrica mediante reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura.

En el capítulo I se describe una nueva metodología para la borilación C-H de arenos dirigida por funciones nitrogenadas. Empleando catalizadores de Ir modificados basados en un diseño racional, la estrategia presenta como elemento clave la utilización de ligandos nitrogenados hemilábiles, capaces de generar temporalmente las vacantes de coordinación necesarias para habilitar los efectos directores. Empleando ligandos piridino-hidrazona con potencial hemilabilidad se han llevado a cabo borilaciones *orto*-selectivas empleando arilpiridinas(isoquinolinas) y *N,N*-dimetilhidrazonas aromáticas como sustratos. Los ésteres borónicos obtenidos han demostrado ser intermedios sintéticos valiosos en varias transformaciones de interés. Adicionalmente, el desarrollo de ligandos modificados ha permitido llevar a cabo estas borilaciones empleando pinacolborano como reactivo, con un mayor nivel de economía atómica. Finalmente, la técnica ha permitido llevar a cabo un proceso de *orto,orto*-diborilación de *N,N*-dimetilhidrazonas aromáticas, que combinada con una funcionalización disimétrica representa un proceso muy eficiente de síntesis de compuestos aromáticos polifuncionales.

En el capítulo II, los productos de borilación de 1-aril isoquinolinas obtenidos en el capítulo I han sido utilizados como sustratos en reacciones de Suzuki-Miyaura asimétrica con haluros de arilo, proceso que representa un caso singular de resolución cinética dinámica. Estas reacciones se han llevado a cabo empleando catalizadores de Pd(0) basados el ligandos con quiralidad axial de tipo MOP. El sistema mejor sistema hasta el momento contiene adicionalmente fosfinas *P*-estereogénicas, que han conducido al producto de acoplamiento deseado con excesos enantioméricos de hasta el 68%. Esta línea de investigación supone una contribución a las escasas aproximaciones para la síntesis asimétrica de heterobiarilos.

The central objectives of this Doctoral Thesis lie in the broad field of transition–metal catalyzed transformations directed towards organic synthesis, and more specifically in C–H functionalization reactions and asymmetric catalysis using Suzuki–Miyaura cross–coupling reactions.

Chapter I describes a new methodology for the nitrogen–directed C–H borylation of arenes. A rational design led to the use of modified Ir catalysts containing hemilabile N/N ligands. The strategy relies on the temporary generation of coordination vacancies necessary to enable the required directing effects. Thus, using pyridino–hydrazones as the hemilabile ligands, the desired *ortho*-selective Ir-catalyzed borylation has been performed using 2-arylpiperidines (isoquinolines) and aromatic *N,N*-dimethylhydrazones as substrates. The borylated products have demonstrated a high synthetic value, being easily transformed into products of interest. Additionally, the development of modified, more efficient ligands allowed the use of pinacolborane as the borylation reagent, thereby increasing the atom economy of the process. Finally, this technique has been applied to the *ortho,ortho'*-diborylation of *N,N*-dimethylhydrazones, that, combined with a sequential dissymmetric functionalization with two different electrophiles, provides a very efficient route to densely functionalized arenes.

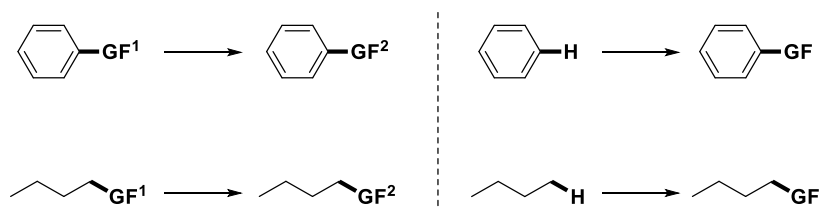
In Chapter II, the 2'-borylated 1-arylisquinolines obtained in Chapter I have been used as substrates in asymmetric Suzuki–Miyaura cross–couplings with aryl halides, in a process that represent a singular case of dynamic kinetic resolution (DKR). These reactions have been performed using Pd(0) catalysts with axially chiral MOP-type ligands. The best ligands to date contain additional P-stereogenic phosphines, leading to coupling products with enantiomeric excesses of up to 68%. This method constitutes a contribution to the few available methods for the asymmetric synthesis of heterobiaryls.

I. Borilación de arenos *orto*-dirigida por funciones nitrogenadas.

I.1. Introducción.

I.1.1. Activación/Funcionalización C-H.

La funcionalización directa de enlaces C-H ha emergido como una de las herramientas más poderosas de la química sintética moderna debido a su economía atómica¹ y, principalmente, por constituir una vía directa hacia productos y/o intermedios de gran valor añadido.² La aproximación clásica en Química Orgánica para la funcionalización de una molécula consiste en la transformación de un grupo funcional preexistente o previamente instalado en otro distinto para obtener la funcionalidad química deseada (Esquema 1, izquierda). Por otro lado, los enlaces C-H sp^2 y sp^3 constituyen las unidades más abundantes y comunes en la mayoría de compuestos orgánicos y su uso directo como grupos funcionales representa lo que actualmente denominamos funcionalización C-H (Esquema 1, derecha). Este concepto ha y continúa revolucionando la química orgánica clásica ya que conduce a nuevas e innovadoras estrategias para abordar la retrosíntesis de moléculas complejas.

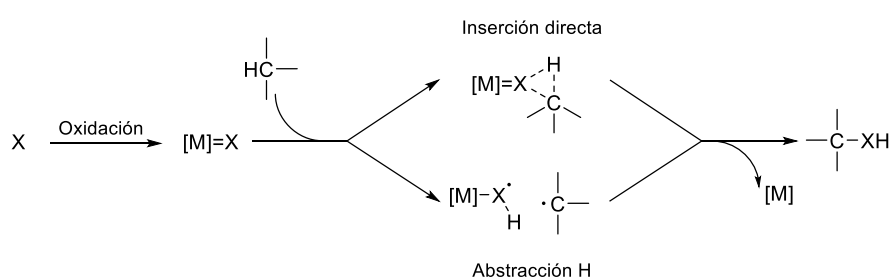
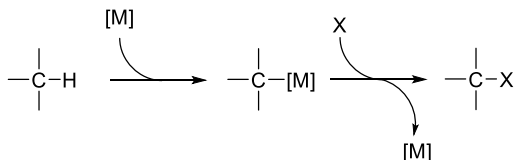


¹ (a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, 254, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 259.

²Activación y funcionalización de enlaces C-H; Goldberg, K. L. Goldman, A. S. Eds., ACS., Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 2004; Vol. 885. Artículos de revisión: (a) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1698. (b) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731. (c) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077. (d) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, 312, 67. (e) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094. (f) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792. (g) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654. (h) Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6495. (i) Choi, J.; Goldman, A. S.; *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 34, 139. (j) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960. (k) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879. (l) Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8927. (m) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nature Chemistry*. **2013**, 5, 369. (n) Kapdi, A. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 3021. (o) Hussain, I.; Singh, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1661. (p) Schranck, J.; Tlili, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9426. (q) Yang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1930.

Esquema 1. Transformación de grupos funcionales vs funcionalización C-H.

Los procesos de funcionalización C-H catalizados por metales de transición pueden clasificarse en dos variantes en función del mecanismo por el cual transcurren.³ El primer tipo de mecanismo, conocido como de “esfera externa” se caracteriza porque la rotura del enlace C-H no produce un enlace C-M (M=Metal). Esta clase de mecanismo, en el que se incluyen las inserciones y oxidaciones C-H, suele operar en los procesos de funcionalización de enlaces de naturaleza sp^3 (Esquema 2, mecanismo a). Por otro lado, el mecanismo de tipo “esfera interna” engloba a los procesos de funcionalización C-H en los que la rotura del enlace C-H genera una especie organometálica con un nuevo enlace C-M (Esquema 2, mecanismo b).

(a) Mecanismo de "esfera externa"**(b) Mecanismo de "esfera interna"****Esquema 2.** Clasificación de los procesos de funcionalización C-H catalizados por metales de transición.

³ Los términos de esfera interna y externa para referirnos al tipo de mecanismo en un proceso de funcionalización C-H se basan en una traducción de los términos originales ‘Inner-sphere’ y ‘Outer-sphere’ mechanism: Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2439. Una definición alternativa fue dada por Robert H. Crabtree empleando los términos de ‘Organometallic’ y ‘Coordination’ para hacer referencia a los mecanismos de tipo ‘Inner-sphere’ y ‘Outer-sphere’, respectivamente: Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437.

El término “activación C-H” hace referencia a la formación de un enlace C-M por rotura de un enlace C-H, de acuerdo con la definición de Labinger y Bercaw.⁴ De acuerdo con ello, todo proceso de activación C-H se caracteriza por la formación de un enlace C-M más débil y por consiguiente mucho más reactivo, el cual evoluciona hasta un enlace C-R, donde R es cualquier grupo diferente de hidrógeno. Los mecanismos por lo que puede tener lugar la etapa de activación C-H se clasifican en cuatro tipos: (a) adición oxidativa, (b) metátesis de enlace σ , (c) metalación electrofílica y (d) metalación-desprotonación concertada, constituyendo los dos últimos las dos vías más predominantes en dichos procesos.⁵

El primer y gran reto de la activación C-H es la naturaleza inerte de este tipo de enlaces mientras que el segundo inconveniente está relacionado con el control de la selectividad del proceso. A pesar de ello, números grupos de investigación han logrado grandes avances en la conversión selectiva de enlaces C(sp²)-H de arenos y enlaces C(sp³)-H bencílicos, alílicos e incluso de alcanos en procesos de arilación,^{2o} alquilación,⁶ alquenilación,^{7,2h} aminación y amidación⁸, borilación,⁹ halogenación¹⁰ y sililación.¹¹

La funcionalización C-H en sistemas (hetero)aromáticos se presenta como un área de enorme importancia debido a la abundancia de este motivo estructural en productos naturales y biológicamente activos. El potencial de esta metodología está íntimamente relacionado con la capacidad para funcionalizar de manera selectiva un determinado enlace C-H sobre el resto presentes en la molécula. Obviamente, este problema queda resuelto cuando se emplean sistemas con enlaces C-H de muy diferente reactividad. Desafortunadamente, en derivados de

⁴ Lanbinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature*, **2002**, *417*, 507.

⁵ Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.

⁶ (a) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866. (b) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.

⁷ (a) Shang, X. Liu, Z. -Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3253. (b) Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 885.

⁸ (a) Thirunavukkasu, V.S.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 29. (b) Davies, H. M. L.; Yu, J.-G. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1926. (c) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, F. *Chem. Commun.* **2009**, 5061.

⁹ (a) Ros, A., Fernández, R.; Lassaleta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3229. (b) Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2011**, *40*, 1992. (c) Mkhaliid, I.A.I., Barnard, J. H.; Marder, T.B.; Murphy, J.M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. (d) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864

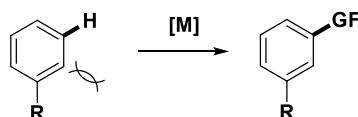
¹⁰ (a) Sadhu, P.; Alla, S. K.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6104. (b) Bedford, R. B.; Haddow, M. F.; Mitchell, C. J.; Webster, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524

¹¹ (a) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092. (b) Cheng, C.; Hartwig, J. F. *Science* **2014**, *343*, 853.

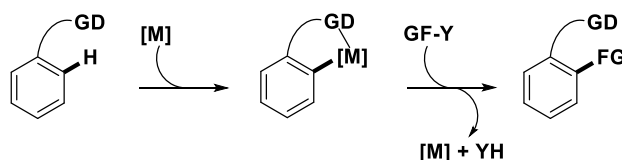
benceno sencillos y así como en parte de heterociclos aromáticos, las diferencias de reactividades entre los distintos enlaces C-H no suelen ser lo suficientemente pronunciadas y se hace necesaria la introducción de elementos adicionales de regio-control. Aunque se han conseguido excelentes resultados en términos de regioselectividad en ausencia de funcionalidades σ -quelatantes: los efectos estéricos de los sustituyentes presentes en el areno conducen generalmente un proceso de activación C-H en la posición *meta* con respecto a los mismos (la posición de menor congestión estérica, Esquema 3, camino a), la introducción de un grupo coordinante, denominado grupo director (GD) se presenta como una alternativa más elegante y eficiente.

El papel del grupo director es usualmente dual, por un lado, su capacidad de coordinación conduce a una situación de mayor proximidad entre el enlace C-H y el centro metálico, lo cual mejora la actividad del proceso por la mayor concentración de especie catalítica en el punto de reacción y por el otro, dirige el proceso de activación C-H hacia una posición específica que generalmente suele ser la posición *orto*¹² vía formación de metalacidos intermedios. (Esquema 3, camino b).

(a) Activación C-H estéricamente controlada: *meta*-funcionalización.



(b) Activación C-H con grupos directores: *orto*-funcionalización.



Esquema 3. Regioselectividad en la funcionalización C-H de (hetero)arenos.

¹² La funcionalización en presencia de un grupo director no tiene por qué tener siempre lugar en la posición *orto*. Ejemplos seleccionados: (a) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature*, **2012**, 486, 518. (b) Wan, L.; Dastbaravardeh, N.; Li, G.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18056.

Ambos protocolos son sintéticamente valiosos ya que proporcionan productos con regioselectividades complementarias. En el primer grupo, destacamos los procesos de borilación y sililación desarrollados por Harwig y col.^{13,11b} mientras la funcionalización C-H *orto*-dirigida se ha empleado en un mayor número de transformaciones y la diversidad de grupos funcionales que han demostrado su carácter *orto*-director es amplia,¹⁴ entre ellos se encuentran ácidos benzoicos,^{15a} ésteres,^{15b,c} cetonas,^{15c} amidas,^{15d} oxazolinas,^{15e} carbamatos^{15f} u oximas.^{15g}

Entre los grupos directores nitrogenados, el fragmento piridina se presenta como uno de los más ampliamente usados y su versatilidad se pone de manifiesto en la variedad de procesos de funcionalización C-H que asiste. Quizás la conocida capacidad de metalación de tales sistemas¹⁶ condujo a su temprano uso¹⁷ como grupos coordinantes en procesos de activación/funcionalización C-H. La arilación C-H dirigida por nitrógeno de naturaleza piridínica¹⁸ es uno de los procesos mejor establecidos en este campo empleándose sistemas catalíticos de diversos metales de transición Pd,^{19a} Rh,^{19b} Ru,^{19c} Fe^{19d} y Co^{19e}. Las funcionalizaciones han sido posible empleando tanto sustratos electrofílicos, haluros y triflatos de arilo (Arlación C-H no oxidativa) como reactivos organometálicos (Arlación C-H oxidativa). Adicionalmente, la mejora de esta metodología hacia procesos que supongan aún una mayor eficiencia en cuanto a economía atómica ha conducido al empleo de dos arenas sin

¹³ Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.

¹⁴ Artículo de revisión: De Sarkar, S.; Liu, W.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461.

¹⁵ (a) Giri, R.; Mangel, N.; Li J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510. (b) Graczyk, K.; Ma, W. Ackermann, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4110. (c) Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2372. (d) Kakiuchi, F.; Matsuura, Y.; Kan, S.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936. (e) Shi, Z.; Li, B.; Wan, X.; Cheng, J.; Fang, Z.; Cao, B.; Qin, C.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5554. (f) Ackermann, P.; Althammer, A.; Born, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619. (g) Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837. (h) Thirunavukkarasu, V. S.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14723.

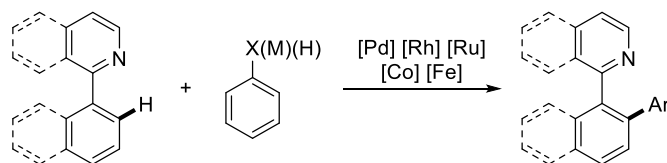
¹⁶ Dedeian, K.; Djurovich, P. I.; Garces, F. O.; Carlson, G.; Watts, R. J. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1685.

¹⁷ El primer ejemplo de activación C-H *orto*-dirigida por derivados de arilpiridinas: Lim, Y.-G.; Kangb, J.-B.; Kim, Y. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1996**, 2201.

¹⁸ El trabajo pionero fue publicado en 1998 por Oi y col. los cuales llevaron a cabo la arilación C-H oxidativa de arilpiridinas con compuestos organometálicos de estaño con el sistema catalítico [RhCl(coe)]₂/PPh₃; Oi, S.; Fukita, S.; Inoue, Y. *Chem Commun.* **1998**, 2439.

¹⁹ (a) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330. (b) Vogler, T.; Studer, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129. (c) Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123. (d) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (e) Li, B.; Wu, Z.-H.; Gu, Y.-F.; Sun C.-L.; Wang, B.-Q.; Shi.; Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1109.

funcionalizar produciéndose una doble activación C-H²⁰ (Arlación deshidrogenativa) (Esquema 4).



Esquema 4. Arilación C-H *orto*-dirigida por arilpiridinas.

Los sistemas arilpiridinas han mostrado ser reactivos y excelentes grupos directores en otros procesos de activación C-H entre los que se incluyen alquilación,^{21a} amidación,^{21b} halogenación,^{21c} cianación,^{21d} sililación^{21e}, fluorinación^{21f} y carbonilación.^{21g}

La ausencia de precedentes de borilación C-H *orto*-dirigida por funciones nitrogenadas nos hizo centrar nuestra atención en esta metodología. Adicionalmente, los ésteres borónicos obtenidos son intermedios muy valiosos debido a su versatilidad sintética y suponen una alternativa frente a sus análogos organometálicos más reactivos.

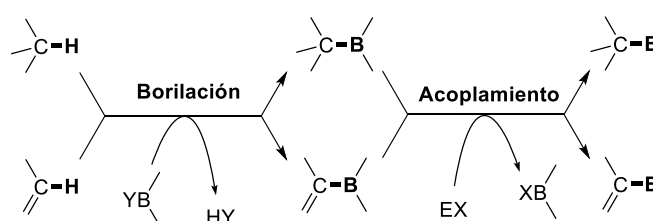
²⁰ Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904.

²¹ (a) Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634. (b) Thu, H.-Y.; Yu, W. Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048. (c) Kalyani, D.; Dick, A. R.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2523. (d) Kim, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10272. (e) Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1585. (f) Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060. (g) Yu.; W.-Y. Sit, W. N.; Lai, K.-M.; Zhou, Z.; Chan, A. S. *C.J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3304.

I.2. Antecedentes.

I.2.1. Borilación C-H en arenos.

La activación de enlaces C-H de naturaleza sp^2 en arenos seguida de un proceso de borilación se ha convertido en una de las transformaciones más eficientes en la última década en el área emergente de la funcionalización C-H.⁹ Adicionalmente, en los últimos años se han alcanzado notables progresos en la borilación directa de enlaces C(sp^2)-H en alquenos²² y especialmente en enlaces C(sp^3)-H menos reactivos en sistemas alifáticos,²³ bencílicos,²⁴ o alílicos.²⁵ Estas metodologías en combinación con procesos de acoplamiento cruzado constituyen una herramienta atractiva para la síntesis de intermedios y/o moléculas complejas a partir de sustancias de partida sencillas. (Esquema 5).



Esquema 5. Combinación de borilación C-H y acoplamiento cruzado.

La borilación C-H de arenos constituye actualmente la metodología más directa y sostenible para la síntesis de ésteres borónicos ya que suprime el uso de sustancias de partida previamente funcionalizadas (Método a, Esquema 6). El método clásico para la preparación de

²² Ejemplos seleccionados: (a) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051. (b) Ohmura, T.; Takasaki, Y.; Furukawa, H.; Suginome, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2372. (c) Sasaki, I.; Doi, H.; Hashimoto, T.; Kikuchi, T.; Ito, H.; Ishiyama, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7546. (d) Takaya, J.; Kirai, N.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12980.

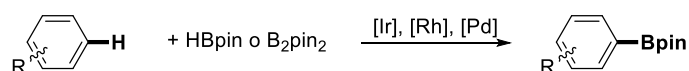
²³ Ejemplos seleccionados: (a) Murakami, R.; Tsunoda, K.; Iwai, T.; Sawamura, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13127. (b) Ohmura, T.; Torigoe, T.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6333. (c) Kawamorita, S.; Murakami, R.; Iwai, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2947. (d) Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375. (e) Liskey, C. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12422. (f) Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, *277*, 211; (g) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995.

²⁴ Ejemplos seleccionados: (a) Cho, S. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8157. (b) Cho, S. H.; Hartwig, J. F. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 694.

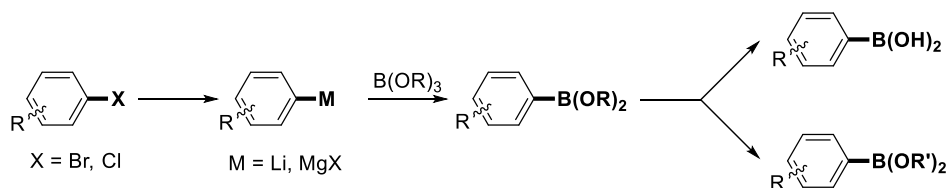
²⁵ Ejemplos seleccionados: (a) Olsson, V. J.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6891. (b) Olsson, V. J.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7715.

ácidos y ésteres arilborónicos se basa en la transformación de un haluro de arilo en el correspondiente compuesto organometálico de magnesio o litio seguido de la transmetalación con un trialquilborato. La transesterificación con un diol o hidrólisis ácida conducen al éster o ácido borónico correspondiente, respectivamente. El principal inconveniente de este método, además del empleo de compuestos de Grignard y organolíticos de escasa estabilidad, radica en la incompatibilidad con multitud de grupos funcionales sensibles a bases (aldehídos, cetonas, nitrilos, etc.) haciéndose necesarias las etapas de protección y desprotección de los sustratos (Método b, Esquema 6). Alternativamente, una metodología más reciente, basada en el acoplamiento de haluros o triflatos de arilo con agentes borilantes catalizada por metales de transición (Pd, Ni, Cu)²⁶ tolera la presencia de multitud de grupos funcionales, es regioselectiva pero continúa requiriendo del empleo de sustratos de partida previamente funcionalizados (Método c, Esquema 6).

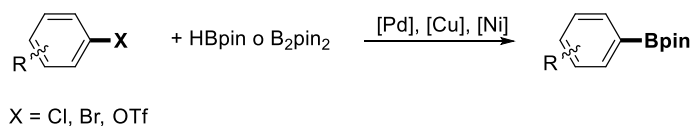
(a) Borilación C-H directa.



(b) Método clásico: Intercambio metal/halógeno, transmetalación.



(c) Borilación de haluros/triflatos de arilo.



Esquema 6. Métodos de síntesis de ésteres arilborónicos.

²⁶ Artículo de revisión: Chow, W. K.; Yuen, O. I.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. *RSC Adv.* **2013**, 3, 12518.

Los ésteres arilborónicos son intermedios sintéticos muy valiosos que adicionalmente presentan importantes ventajas frente a otros reactivos organometálicos que suelen ser más básicos. Destacan su estabilidad frente a la humedad y al aire, la no toxicidad y fácil manejo así como su compatibilidad con mayor número de grupos funcionales. La versatilidad sintética de estos derivados es enorme y son numerosos los protocolos secuenciales borilación C-H/transformación del grupo borilo desarrollados.^{9d} La aplicación más evidente de estos derivados es su uso como nucleófilos en el acoplamiento C-C cruzado de Suzuki-Miyaura,²⁷ usando haluros aromáticos para construir la unidad estructural biarílica^{27b} o bien haluros alifáticos para obtener arenos alquilados.^{27c} Sin embargo, las posibilidades de transformación de los ésteres borónicos son mucho más amplias, de este modo, se pueden obtener los correspondientes fenoles mediante un proceso de oxidación,²⁸ los yoduros²⁹ bromuros,³⁰ cloruros³⁰, o fluoruros³¹ mediante halogenación, las aminas o alcoholes³² mediante el acoplamiento de Chan-Lam-Evans,³³ nitrilos mediante cianación,³⁴ y los ácidos carboxílicos mediante carbonilación³⁵ entre otros productos de interés. Adicionalmente, se pueden llevar a cabo derivatizaciones más clásicas entre las que se incluyen las adiciones 1,2 y adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos,³⁶ o su conversión en los correspondientes ácidos borónicos o sales de

²⁷(a) Miyaura, N. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2008; pp 41-123. (b) Metodología secuencial borilación C-H/Acoplamiento de Suzuki con haluros aromáticos: López-Rodríguez, R.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9915. (c) Metodología secuencial borilación C-H/Acoplamiento Suzuki con haluros alifáticos, alílicos y bencílicos: Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 933.

²⁸ (a) Webb, K. S.; Levy, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5117. (b) Metodología secuencial borilación C-H/Oxidación: Maleczka, Jr. R. E.; Shi, F.; Holmes, D.; Smith, III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7792.

²⁹ Metodología secuencial borilación C-H/Iodación: Partridge, B. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 140.

³⁰ Metodología secuencial borilación C-H/Bromación-Cloración: Murphy, J. M.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15434.

³¹ Fier, P. S.; Luo, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2552.

³² Tzschucke, C. C.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *129*, 15434.

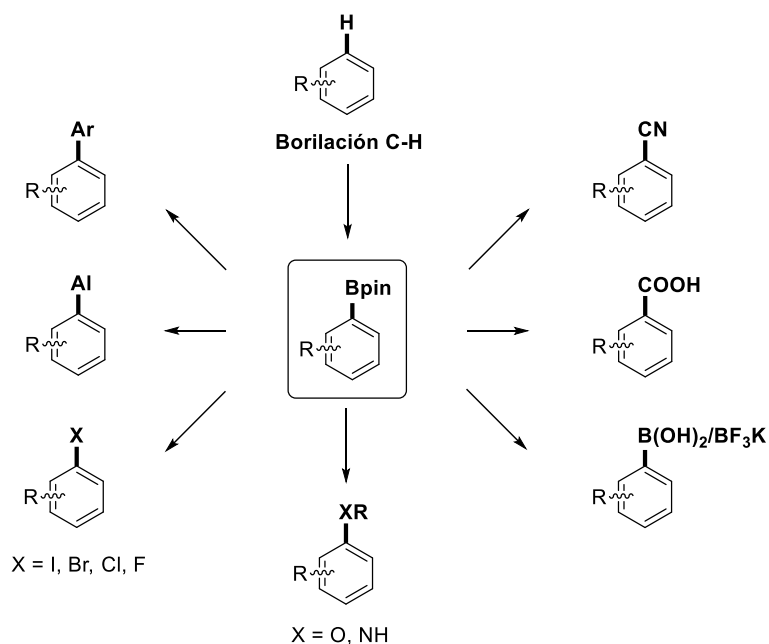
³³ Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 829.

³⁴ (a) Kim, J.; Choi, J.; Shin, K.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2528. (b) Liskey, C. W.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11389.

³⁵ Ohishi, T.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792.

³⁶ (a) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279. (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768. (c) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.

trifluoroborato potásico.³⁷ Esta última transformación es especialmente atractiva, ya que a veces es necesario el empleo de derivados borados más reactivos, por ejemplo, si comparamos ácido y éster borónico análogos como sustratos en un acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura, el ácido es más reactivo por sus características electrónicas y estéricas: la activación por la base y consiguiente trasmetalación están más favorecida por la menor congestión estérica en torno al átomo de boro y la mayor electrofilia del mismo (Esquema 7).



Esquema 7. Versatilidad sintética de los ésteres arilborónicos.

³⁷ Metodología secuencial borilación C-H/transformación a B(OH)₂ o BF₃K: Murphy, J. M.; Tzschucke, C. C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757.

I.2.2. Borilación C-H no dirigida en arenos.

Tras los trabajos pioneros de Hartwig y col.³⁸ empleando complejos metal-borilo del tipo $[M(Cp^*)(B(OR)_2(CO)_n)]$ (M=Mn, Re, Fe; n=5, 2) para la funcionalización C-H de alcanos y benceno; en los años 2000 y 2001, los grupos de Hartwig, Marder y Smith III publicaron la borilación de arenos en condiciones térmicas catalizada por complejos de rodio e iridio. El trabajo de Hartwig³⁹ estuvo centrado fundamentalmente en la borilación de alcanos con bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2) empleando $[Cp^*Rh(\eta^4-C_6Me_6)]$ mientras que Marder y col.⁴⁰ diseñaron un nuevo precursor catalítico de Rh (I) $[RhCl(P^iPr_3)(N_2)]$ que resultó ser activo en la funcionalización de enlaces $C(sp^2)-H$ en arenos y enlaces $C(sp^3)-H$ bencílicos con pinacolborano (HBpin). Por su parte, Smith III y col.⁴¹ llevaron a cabo la borilación de una serie de arenos, resultando de mayor interés los sistemas bencénicos 1,3-disustituídos que generaron de manera regioselectiva los correspondientes boronatos 3,5-sustituídos. A pesar del diseño del nuevo complejo de Ir(III) $[Ir(Cp^*)(PMe_3)(H)(Bpin)]$, los resultados obtenidos con el sistema $[Cp^*Rh(\eta^4-C_6Me_6)]$ previamente empleado por Hartwig,³⁹ fueron, en general superiores.

I.2.2.1. Borilación C-H de arenos catalizada por iridio.

Inspirados por los resultados prometedores obtenidos con los complejos de iridio de tipo Cp^* , Smith, Malezka y col.⁴² probaron combinaciones de $[Ir(Ind)(cod)]$ y distintas fosfinas (PMe_3 , dmpe y dppe) como sistemas catalíticos para la borilación de arenos con HBpin. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleaba una relación 1:1 ligando: precursor de Ir(I) con ligandos difosfinas u 2:1 cuando el ligando se tratada de la trimetilfosfina (Esquema 8). A pesar de la mejora de reactividad con respecto a los complejos de iridio basados en ligandos ciclopentadienilo, se requerían altas temperaturas para la obtención de buenas conversiones y las reacciones se llevaban a cabo usando el propio sustrato como disolvente.

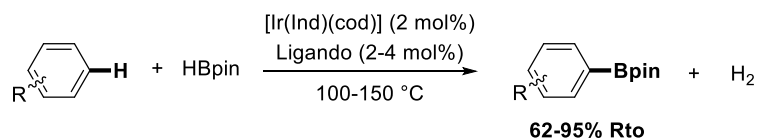
³⁸ (a) Waltz, K. M.; He, X.; Muhoro, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11357. (b) Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.

³⁹ Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995.

⁴⁰ Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168.

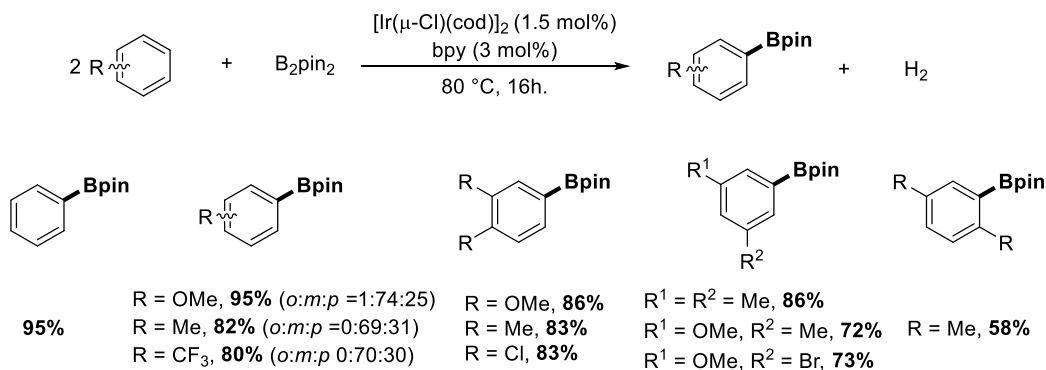
⁴¹ (a) Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696. (b) Cho, J.-Y.; Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868. (c) Tse, M. K.; Cho, J.-Y.; Smith III, M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2831.

⁴² Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka Jr., R. E.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305.



Esquema 8. Borilación de arenos con el sistema [Ir(Ind)(cod)]/fosfina.

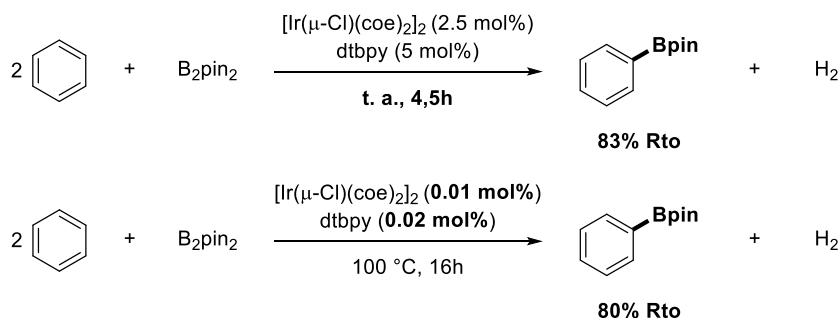
De manera simultánea a Smith y col., en 2002 Miyaura, Ishiyama y Hartwig¹³ describieron un nuevo sistema catalítico basado en el dímero de Ir(I) comercialmente disponible [Ir(μ -Cl)(cod)]₂ (cod=1,5-ciclooctadieno) y la 2,2'-bipiridina (bpy) como ligando, el cual catalizaba la borilación de arenos con B₂pin₂ a 80 °C usando sólo un 2 mol% de catalizador. La metodología toleró la presencia de grupos electrón-donadores y electrón-atrayentes generando los correspondientes ésteres borónicos con excelentes rendimientos. Los sustratos con un único sustituyente generaron mezclas de los regioisómeros *meta* y *para*-disustituidos en relaciones de aproximadamente 2:1. Los arenos 1,2-, 1,3- y 1,4-disustituidos condujeron a un único producto, resultante de la funcionalización del enlace C-H menos impedido estéricamente. Adicionalmente, el proceso de borilación C-H fue selectivo incluso en presencia de enlaces C-Cl y C-Br (Esquema 9).



Esquema 9. Borilación C-H de arenos con el sistema [Ir(μ -Cl)(cod)]₂/bpy.

Los experimentos de competición entre trifluorometilbenceno y tolueno, trifluorometilbenceno y anisol y tolueno y anisol demostraron que los anillos más pobres en electrones son más reactivos que sus análogos más ricos. Durante el estudio sobre el mecanismo de este proceso, se observó que la reacción comenzaba tras un periodo de inducción en el cual el ligando 1,5-ciclooctadieno (cod) era reducido hasta cicloocteno (coe). De acuerdo con ello, la

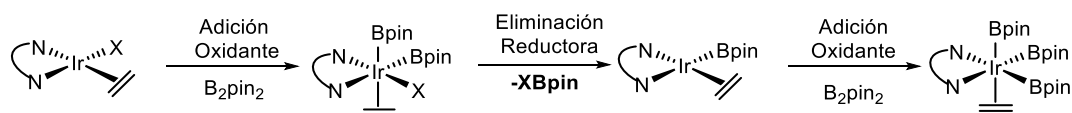
combinación del precursor de Ir(I) $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$ y la 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (dtbpy) la cual generaba complejos de iridio más solubles catalizó la borilación C-H del benceno a temperatura ambiente sin un periodo de inducción previo. Esta reacción constituyó el primer ejemplo de borilación de un areno a temperatura ambiente. El experimento llevado a cabo a 100 °C generó el éster borónico del benceno con un 80% de rendimiento con 8000 TONs (Esquema 10).¹³



Esquema 10. Borilación C-H del benceno con el sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2/\text{dtbpy}$.

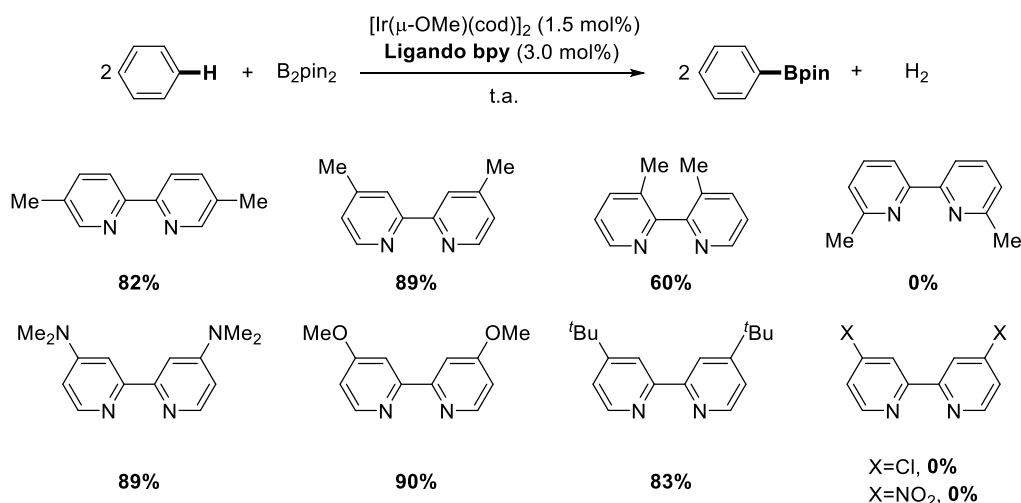
Los mismos autores, basados en los excelentes resultados obtenidos con el sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{bpy}$, decidieron investigar otras combinaciones relacionadas con el objetivo de desarrollar un nuevo catalizador más activo que el inicial.⁴³ Tras un intenso estudio sistemático a temperatura ambiente en el que se varió tanto el precursor dimérico de Ir(I) como el ligando, llegaron a la conclusión de que el sistema catalítico más activo era el constituido por el precursor metálico $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ y la 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina. Las conclusiones extraídas tras este análisis de sistemas catalíticos fueron principalmente dos. En primer lugar, se observó la fuerte dependencia de la actividad catalítica con la naturaleza del ligando puente en los dímeros de tipo $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2$. Los ligandos puente de tipo alcoxi, más básicos, fueron los que condujeron a los sistemas catalíticos más activos. Este fenómeno se atribuye al hecho de que este tipo de ligandos facilitan el proceso de formación del complejo de Ir(III)-triborilo que representa la especie catalíticamente activa, la cual fue aislada en el trabajo original con el ligando de dtbpy (Esquema 11).¹³

⁴³ Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3056.



Esquema 11. Formación de la especie catalíticamente activa.

En segundo lugar, la naturaleza y posición de los sustituyentes en el ligando provocaron drásticas diferencias en los sistemas catalíticos $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{ligando}$. De este modo se observaron los siguientes fenómenos: (a) la presencia de sustituyentes en las posiciones 3 y 3' dificulta que los anillos de piridina adopten la conformación coplanar necesaria, por lo que conduce a un catalizador menos activo, (b) sustituyentes en las posiciones 6 y 6' adyacentes a los nitrógenos inhiben por completo el proceso de funcionalización C-H como consecuencia de la pérdida de la capacidad de coordinación del ligando, (c) grupos donadores en las posiciones 4 y 4' mejoran la capacidad σ -donadora del ligando bidentado y por tanto, hacen al sistema catalítico más eficiente. (d) las bipyridinas con grupos atractores de electrones (Cl, NO_2) no catalizan el proceso de borilación C-H probablemente por la lábil coordinación de los nitrógenos al centro metálico (Esquema 12).

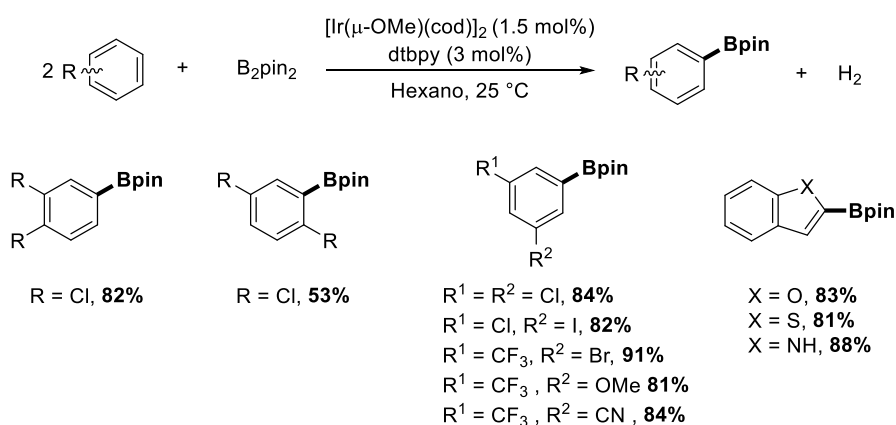


Esquema 12. Borilación C-H de benceno con los sistemas $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{bipiridinas}$.

Señalar que aunque los ligandos con grupos donadores de electrones (Me, ^tBu, NMe₂ y OMe) mostraron reactividades comparables para la borilación del benceno cuando éste se

empleaba como disolvente, la superioridad del catalizador generado por la combinación de $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ y dtbpy en las reacciones de borilación en *n*-hexano permitió seleccionarlo como el mejor sistema.

Ishiyama, Miyaura y Hartwig investigaron la influencia del disolvente en el proceso de funcionalización C-H.⁴³ La velocidad de la borilación C-H de arenos con B_2pin_2 (relación molar 2:1) catalizada por 1.5 mol% $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ y 3 mol% de dtbpy fue mayor en disolventes apolares, tales como *n*-hexano, en comparación con disolventes más polares y coordinantes como el dimetiléter o la dimetilformamida. Con el mejor sistema catalítico, B_2pin_2 como agente borilante, a temperatura ambiente y en *n*-hexano se consiguió la borilación de una amplia variedad de arenos y heteroarenos obteniéndose los correspondientes ésteres borónicos con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 13). Por primera vez, se consiguió la borilación C-H de arenos en un disolvente orgánico distinto del propio sustrato, a temperatura ambiente y en tiempos inferiores a 24 horas poniéndose de manifiesto la eficiencia del nuevo sistema catalítico.



Esquema 13. Borilación C-H de arenos con el sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{dtbpy}$.

El descubrimiento del sistema catalítico basado en la combinación de dímeros de Ir(I) del tipo $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2$ y ligandos de tipo bipyridina para la borilación C-H en arenos produjo en los años posteriores un enorme desarrollo en el área de la funcionalización C-H vía borilación. Como se ha comentado en el inicio de este apartado, el mayor avance en los últimos años ha estado relacionado con la activación de enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de diversa naturaleza.²³⁻²⁵ En contraste con ello, en el campo de la borilación C-H de arenos, el desarrollo ha estado más vinculado a

ampliar el alcance de la metodología en cuanto a sustratos y grupos funcionales así como en el diseño de protocolos secuenciales de borilación C-H/transformación del grupo pinacol para obtener productos con regioselectividades difícilmente o no asequibles empleando métodos más tradicionales. Sin embargo, la aparición de nuevos sistemas catalíticos ha sido relativamente escasa⁴⁴ y los resultados obtenidos no han superado los previamente alcanzados con el sistema de referencia, por lo que actualmente el sistema original continúa siendo el más eficiente y por lo tanto, el más usado en este proceso.

Recientemente, Smith, Maleczka y col. han estudiado de manera exhaustiva en una excelente publicación todas las posibles variables que pueden afectar a los procesos de borilación C-H en arenos con el objetivo de optimizar el sistema catalítico original así como encontrar las condiciones de reacción más idóneas en función del sustrato, ligando y fuente de iridio empleadas.⁴⁵ Con el objetivo de encontrar una combinación de precursor de Ir(I) y ligando más activa decidieron incluir en este estudio la 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina como un candidato prometedor ya que los catalizadores formados in situ a partir de la misma e $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ o $[\text{Ir}(\eta^6\text{-mes})(\text{Bpin})_3]$ exhibieron una excelente actividad para sililación⁴⁶ y borilación^{23e} de enlaces $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$, respectivamente. Los resultados obtenidos revelaron que para sustratos no ricos en electrones las diferencias de reactividad entre la dtbpy y la tmphen no eran significativas. Sin embargo, cuando los ensayos se llevaron a cabo con sistemas menos reactivos (ricos electrónicamente) se obtuvo un resultado superior con el nuevo ligando. Con el objetivo de descubrir si el origen de esta mejora radicaba exclusivamente en la mayor riqueza electrónica del ligando se compararon los dos ligandos anteriores con la 4,4'-bis(dimetilamino)-2,2'-bipiridina. Los resultados obtenidos para la borilación del 2,6-dimetilanisol con pinacolborano indicaron que la tmphen conducía al sistema catalítico más activo. Esta observación demuestra

⁴⁴ Ejemplos seleccionados de sistemas catalíticos basados en complejos de Ir diferentes al sistema de Hartwig: (a) Tagata, T.; Nishida, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1655. (b) Nguyen, D. H.; Pérez-Torrente, J.; Lomba, L.; Jiménez, M. V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8429. (c) Brück, A.; Gallego, D.; Wang, W.; Irran, E.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11478. (d) Waki, M.; Maegawa, Y.; Hara, K.; Goto, Y.; Shirai, S.; Yamada, Y.; Mizoshita, N.; Tani, T.; Chun, W.-J. Muratsugu, S.; Tada, M.; Fukuoka, A.; Inagaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4003. (e) Manna, K.; Zhang, T.; Greene, F. X.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2665. (f) Yinghuai, Z.; Chenyan, K.; Peng, A. T.; Emi, A.; Monalisa, W.; Louis, L. K.-J.; Hosmane, N. S.; Maguire, J. A. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5756.

⁴⁵ Preshlock, S. M.; Ghaffari, B.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7572.

⁴⁶ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Nature* **2012**, *134*, 12422.

que la riqueza electrónica del ligando no es la única contribución en su eficiencia y que la rigidez conformacional del ligando fenantrolina fuerza la coordinación κ^2 necesaria para la formación de la especie catalíticamente activa.

En conclusión, la borilación C-H constituido por el sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2$ y ligandos de tipo bipyridinas o fenantrolinas constituye actualmente uno de las metodologías de funcionalización C-H mejor establecidas en arenos. Su gran compatibilidad con grupos funcionales así como su eficiencia en sustratos de diversa naturaleza han permitido emplear esta metodología para la síntesis de productos naturales o intermedios sintéticos claves en muchos casos mediante su funcionalización en los últimos estadios de la síntesis.

1.2.2.1.1. Mecanismo.

Los esfuerzos y experimentos llevados a cabo por los grupos de investigación de Ishiyama, Miyaura y Hartwig por dilucidar el mecanismo de la borilación C-H con el sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2/\text{dtbpy}$ condujeron al descubrimiento de las especies intermedias claves del ciclo catalítico así como las etapas determinantes de la velocidad del proceso.^{47,13}

El intermedio que ha demostrado ser la especie catalíticamente activa (realmente, el precursor directo de la especie catalíticamente activa) se basa en un complejo de Ir(III) hexacoordinado con tres ligandos borilos en posición facial, el ligando bidentado nitrogenado dtbpy y un alqueno η^2 (ciclooctadieno o cicloocteno) $[\text{Ir}(\text{dtbpy})(\text{Bpin})_3(\eta^2\text{-alqueno})]$ **I** (Figura 1).

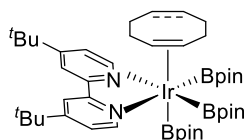


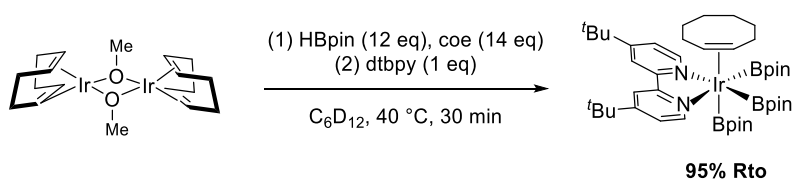
Figura 1. Precursor catalítico.

Inicialmente, el complejo $[\text{Ir}(\text{dtbpy})(\text{Bpin})_3(\eta^2\text{-coe})]$ se sintetizó y aisló con un bajo 15% de rendimiento. La preparación se llevó a cabo a partir del dímero $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$ empleando 2 equiv de dtbpy y 10 equiv de B_2pin_2 en mesitileno como disolvente a 50 °C. La

⁴⁷ Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.

obtención de cristales permitió su estudio por difracción de rayos X.¹³ La disolución del complejo de Ir(III)-triborilo en benceno deuterado generó PhBpin en un 80% de rendimiento tras pocos minutos a temperatura ambiente. Esta reactividad proporcionó una clara evidencia de que **I** es un intermedio o bien conduce al mismo en el proceso de borilación C-H.

Más tarde, los mismos autores mejoraron el procedimiento de síntesis del complejo $[\text{Ir}(\text{dtbpy})(\text{Bpin})_3(\eta^2\text{-coe})]$. Los principales inconvenientes de la preparación inicial radicaban en la escasa solubilidad de los reactivos así como en la necesidad de separar al complejo de Ir(III) formado del exceso de B_2pin_2 y otros subproductos tales como pinBOBpin o B_2pin_3 . Tras varios intentos empleando diversos precursores de Ir(I), la reacción de $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ con HBpin y coe en ciclohexano deuterado a 40 °C generó tras 30 min el intermedio de Ir(III)-triborilo con un rendimiento del 95% (Esquema 14).⁴⁷



Esquema 14. Síntesis del complejo Ir(III)-triborilo.

Caben destacar varios aspectos: en primer lugar, la reacción ocurre con rendimientos superiores empleando como fuente de Ir(I) el dímero con ligando puente OMe que aquellos que presentan un puente Cl. Este resultado está de acuerdo con el hecho de que el sistema catalítico más activo es el generado por la combinación $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2/\text{dtbpy}$ siendo X un grupo alcoxi.⁴³ En segundo lugar, la conversión hacia el complejo de Ir(III) deseado depende fuertemente del orden de adición de los reactivos: sólo se obtienen altas conversiones cuando el alqueno y el pinacolborano son añadidos previamente al ligando nitrogenado.⁴⁸ Este fenómeno está en total consonancia con el periodo de inducción observado en el cual el ligando cod es reducido hasta coe, de ahí el papel del HBpin como agente reductor.

⁴⁸ Este fenómeno contrasta con los resultados obtenidos en una publicación reciente de Smith III y col. Ref 45 en la cual la actividad catalítica del sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{dtbpy}$ en la borilación del 3-bromotolueno con pinacolborano no muestra dependencia con el orden de adición del ligando, precursor metálico y agente borilante.

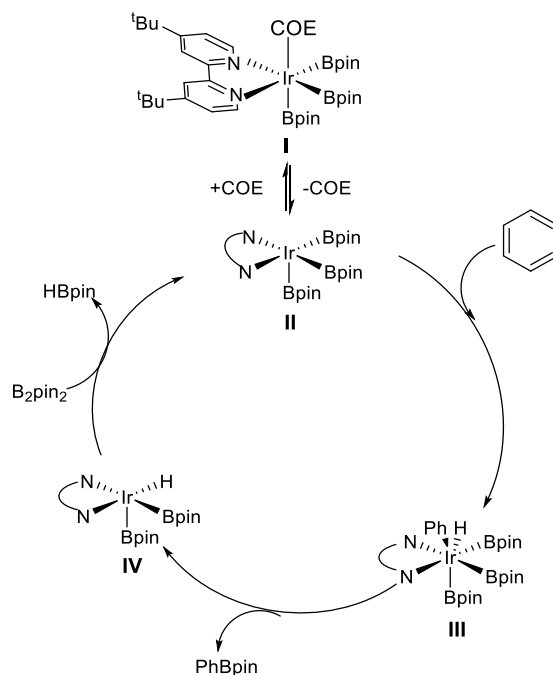
Llegados a este punto, se consideraron dos complejos de Ir como intermedios para promover la activación C-H del areno. Por un lado, el complejo de Ir(III) de $16e^-$ [Ir(dtbpy)(Bpin)₃] generado vía disociación del ligando coe, y por el otro, el complejo de Ir(I) [Ir(dtbpy)(Bpin)] de $14e^-$, formado por la disociación del alqueno y la eliminación reductora de B₂pin₂. Para investigar la identidad del intermedio catalítico, se estudió la borilación del 1,2-diclorobenceno con [Ir(dtbpy)(η^2 -coe)(Bpin)₃] en presencia de B₂pin₂-d₂₄ en ciclohexano. El seguimiento de la reacción mediante espectroscopia de RMN de ¹H indicó la formación inicial del ArBpin previa a la aparición de B₂pin₂. Este resultado proporciona una fuerte evidencia de que el complejo Ir(III)-triborilo es la especie catalíticamente activa.⁴⁷ Adicionalmente, experimentos cinéticos permitieron determinar que la etapa determinante del proceso es la activación C-H observándose un efecto cinético isotópico primario.⁴⁷

Sobre la base de todos los resultados obtenidos, Hartwig y col. propusieron el mecanismo mostrado en el Esquema 15 para la borilación de arenos catalizada por complejos de Ir-dtbpy. En primer lugar, el ligando coe se disocia reversiblemente del complejo Ir(III)-triborilo estable **I**. El intermedio de 16 electrones resultante **II** reacciona con el areno para generar el correspondiente arilhidruro **III** mediante adición oxidante o bien a través de metátesis de enlace sigma. Este intermedio evoluciona en un proceso de eliminación reductora para generar **IV** y el éster borónico. Finalmente, la incorporación de B₂pin₂ hace posible la regeneración de la especie catalítica **I**, que cierra el ciclo de borilación C-H.

Este mecanismo propuesto para el sistema catalítico de tipo Ir/bpy ha encontrado apoyo en cálculos teóricos posteriores⁴⁹ así como en el aislamiento de complejos de Ir(III)-pentacoordinados de $16e^-$ como [Ir(dippe)(Bpin)₃] (dippe= 1,2-(bis(diisopropilfosfino))etano) el cual se mostró activo frente a la borilación de enlaces C(sp²)-H.⁵⁰

⁴⁹ Vanchura II, B. A.; Preshlock, S. M.; Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Staples, R. J.; Maleczka, R. E.; Singleton, D. A.; Smith III, M. R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7724.

⁵⁰ Chotana, G. A.; Vanchura II, B. A.; Tse, M. K.; Staples, R. J.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Chem. Commun.*, **2009**, 5731.



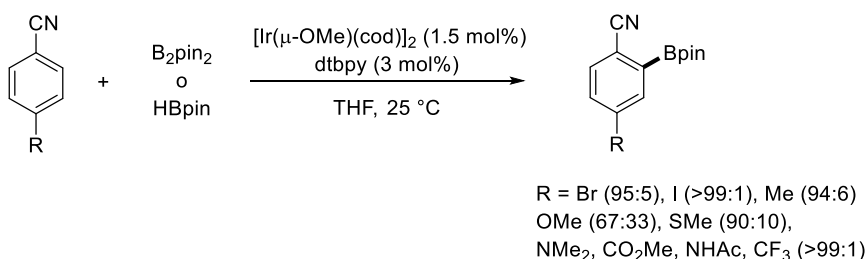
Esquema 15. Propuesta mecanística.

I.2.2.1.2. Regioselectividad.

La funcionalización C-H de arenos mediante borilación catalizada por el sistema de Hartwig Ir/dtbpy transcurre con una regioselectividad gobernada por factores de naturaleza estérica en ausencia de sustituyentes coordinantes que puedan actuar como grupos directores o sistemas aromáticos que presenten enlaces C-H con reactividades muy distintas.

De acuerdo con ello, la selectividad de la borilación de enlaces C-H aromáticos está determinada por una regla muy simple: la reacción no ocurre en posición *orto* al sustituyente cuando existen enlaces C-H disponibles que no presentan sustituyentes en la/s posición/es adyacente/s. Los sistemas simétrica o no simétricamente 1,3-disustituidos y 1,2,3-trisustituidos conducen únicamente a los ésteres borónicos 3,5-disustituidos y 3,4,5-trisustituidos, respectivamente, mientras que los que presentan un único sustituyente dan lugar a una mezcla de isómeros *orto*-, *meta*- y *para* borilados en una proporción prácticamente estadística (Esquema 9 y Esquema 13). Las reacciones de compuestos 1,4-disustituidos dan lugar, sin embargo, a productos de funcionalización C-H en *orto*. Para sustratos *para*-disustituidos simétricos se generará un único producto 1,2,4-trisustituido (Esquema 9 y Esquema 13).

Desafortunadamente, las borilaciones de arenos *para*-disustituídos no simétricos generan, en principio, mezclas de compuestos. Sin embargo, para estos sustratos es posible que uno de los dos regioisómeros pueda formarse preferentemente frente al otro si las propiedades estéricas de los sustituyentes presentes en el sistema de partida son substancialmente diferentes. Este efecto ha sido estudiado en particular, para la borilación de benzonitrilos.⁵¹ El grupo ciano es relativamente pequeño por lo que se genera mayoritariamente el correspondiente *orto*-borilbenzonitrilo. Como es de esperar, los sustituyentes más voluminosos tales como el yoduro, dimetilamino, trifluorometilo o etoxicarbonilo conducen prácticamente a los 2-borilbenzonitrilos (> 99:1) mientras que el grupo metoxi genera una mezcla 67:33 de los posibles ésteres borónicos regioisoméricos (Esquema 16).



Esquema 16. Borilación de benzonitrilos catalizada por $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{dtbpy}$.

La regioselectividad de la borilación C-H en arenos simples está dictada principalmente por factores de índole estérica mientras que el sitio de funcionalización C-H preferido en heterociclos aromáticos depende de la posición que ocupe el heteroátomo en el sistema. La densidad electrónica en las diferentes posiciones del sistema varía con la distribución de los heteroátomos y por lo tanto, la regioselectividad observada en estos sustratos será el resultado de la combinación entre sus propiedades electrónicas y estéricas.⁵²

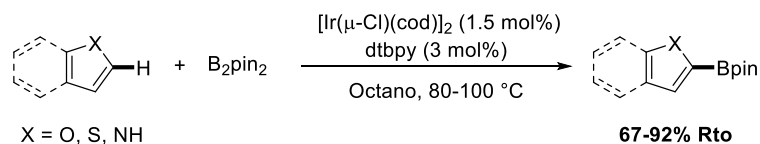
En 2002, Ishiyama, Miyaura, Hartwig y col. investigaron el alcance de la borilación C-H de arenos, extendiendo la metodología a sistemas heterocíclicos.⁵³ Las borilaciones en sistemas heteroaromáticos de cinco miembros tienen lugar en el enlace C-H *alfa* al heteroátomo.

⁵¹ Chotana, G. A.; Rak, M. A.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10539.

⁵² Artículo reciente sobre regioselectividad y alcance de la borilación C-H en sistemas heteroaromáticos: Larsen, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287.

⁵³ Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649.

De este modo, las reacciones sobre furano, tiofeno y pirrol originan los correspondientes derivados borilados en la posición 2 detectándose en algunos casos como productos minoritarios los diésteres 2,5-disustituidos. La funcionalización en anillos condensados tales como el benzofurano, benzotiofeno o indol también conduce selectivamente a los ésteres borónicos con el grupo borilo adyacente al heteroátomo. La entrada del Bpin en el carbono contiguo al heteroátomo es consistente con estudios computacionales que establecen que la activación C-H más favorable es aquella que corresponde al enlace C-H más ácido en ausencia de efectos estéricos (Esquema 17)⁵⁴

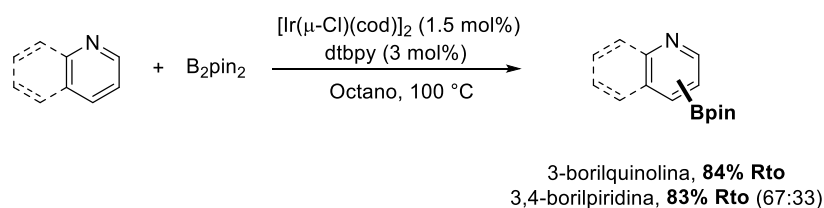


Esquema 17. Borilación C-H de sistemas heteroaromáticos en la posición 2.

En contraste con estos resultados, la borilación de la piridina, que requirió de una temperatura más alta, generó una mezcla de productos 3- y 4-borilados siendo mayoritaria la 3-borilpiridina. La quinolina, por su parte, condujo a un único éster borónico procedente de la borilación en la posición 3 (Esquema 18). La menor reactividad de estos sistemas con respecto a sus análogos de 5 miembros puede explicarse en base a la excelente capacidad σ -donadora del nitrógeno piridínico. La coordinación del sustrato a la especie catalíticamente activa bloquea la vacante de coordinación para la etapa de activación C-H lo cual ralentiza el proceso de borilación C-H.⁵² De hecho, se ha demostrado que la borilación de derivados de piridina 2-sustituidos transcurre más rápidamente, lo cual está de acuerdo con la idea anterior debido a la pérdida de capacidad de coordinación por congestión estérica.⁵⁵ La regioselectividad observada para estos dos últimos sistemas (piridina y quinolina) fue inesperada; ya que la posición 2 corresponde a la más ácida cinéticamente. Recientes estudios cinéticos y cálculos teóricos están de acuerdo con la regioselectividad observada y se propone la coordinación inicial de la piridina a la especie catalíticamente activa y la posterior etapa de activación C-H como la determinante de la velocidad de la reacción.⁵²

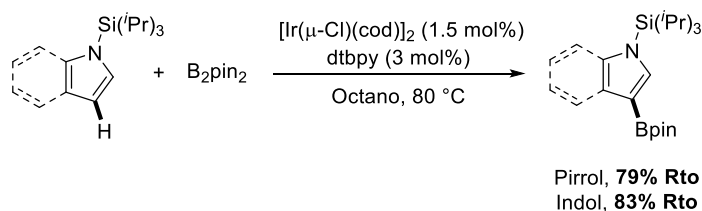
⁵⁴ Vanchura, I.I.B.A.; Preshlock, S. M.; Roosen, D. A. Kallepalli, V. A.; Staples, R. J.; Maleczka, D. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7724.

⁵⁵ Mkhaliid, I. A. I.; Coventry, D. N.; Albesa-Jove, D.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K. Perutz, R. N.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 489.



Esquema 18. Borilación C-H en piridina y quinolina.

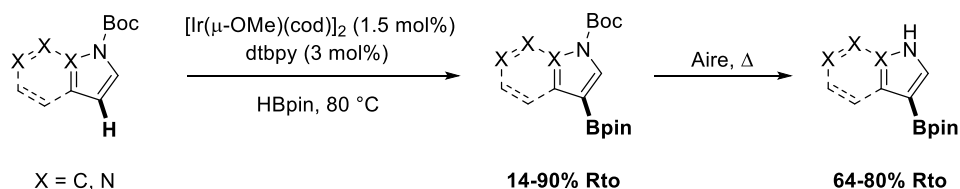
Astutamente, se puede alterar la regioselectividad de la borilación C-H en los azoles mediante la protección del nitrógeno o por introducción de un sustituyente en la posición más reactiva. De acuerdo con la primera estrategia, las reacciones de los azoles que contienen un sustituyente muy voluminoso unido al nitrógeno generan los correspondientes 3-borilderivados como consecuencia de la alta congestión estérica en la posición 2. Así, Hartwig, Ishiyama, Miyaura y col. demostraron que el pirrol y el indol experimentan un proceso de borilación selectivo en la posición 3 en presencia de un grupo protector voluminoso en el átomo de nitrógeno (Esquema 19).⁵³



Esquema 19. Borilación C-H en azoles *N*-TIPS protegidos.

En el año 2009, Smith, Maleczka y col. sustituyeron el grupo triisopropilsililo (TIPS) por el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) para lograr la borilación selectiva en la posición 3 de una serie de índoles y azoles con la consiguiente desprotección del nitrógeno, lo cual no había sido logrado para los sistemas *N*-TIPS sustituidos (Esquema 20).⁵⁶

⁵⁶ Kallepalli, V. A.; Shi, F.; Paul, S.; Omyeozili, E. N.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9199.

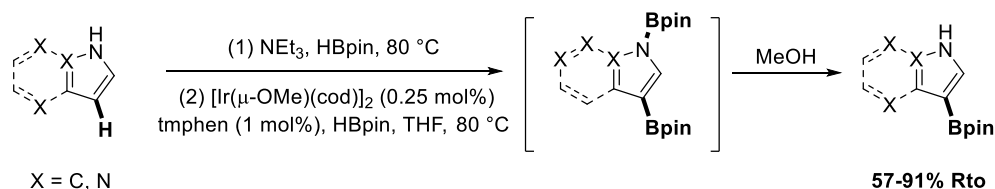


Esquema 20. Borilación C-H en azoles *N*-Boc protegidos.

A pesar de que el grupo Boc es ampliamente usado para la protección de funcionalidades nitrogenadas, su previa instalación y posterior eliminación suponen siempre una desventaja en cuanto a la pérdida de rendimiento global que supone la introducción de etapas adicionales en una determinada ruta sintética. En el caso de los ésteres borónicos *N*-Boc protegidos, la desprotección supone un problema debido a que las condiciones habituales son incompatibles con el grupo borilo. De hecho, Smith, Malecza y col. no consiguieron extender la etapa de desprotección en los sistemas azaindoles.⁵⁶

En este sentido, recientemente los mismos autores han desarrollado una elegante metodología basada en la borilación de azoles protegidos como *N*-Bpin que son selectivamente borilados en la posición 3.⁵⁷ Uno de los grandes atractivos de este procedimiento se basa en que reacciones de borilación N-H y C-H transcurren en la misma etapa de manera secuencial con el sistema catalítico de Hartwig $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{tmphen}$ (tmphen = 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina), excepto para los sistemas pirrol e indol en los que es necesaria una etapa previa de borilación N-H empleando pinacolborano y trietilamina. La segunda ventaja es la labilidad del grupo protector introducido que permite su eliminación con el tratamiento del crudo de reacción con MeOH obteniéndose directamente el producto desprotegido selectivamente funcionalizado en la posición 3. Adicionalmente, este novedoso protocolo permitió acceder a los sistemas 4- y 7-azaindoles que sufrieron descomposición en los ensayos de desprotección del *N*-Boc (Esquema 21).

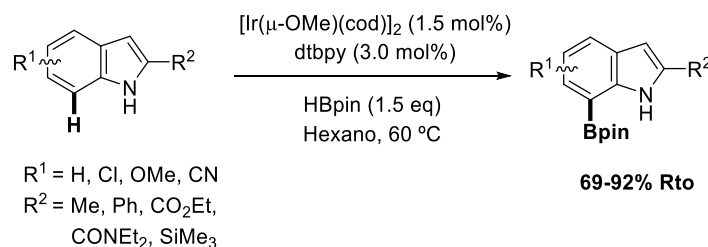
⁵⁷ Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12915.



Esquema 21. Borilación C-H selectiva en azoles vía intermedios *N*-Bpin protegidos.

Como hemos comentado anteriormente, la otra alternativa para alterar la selectividad en sistemas heteroaromáticos radica en el bloqueo de la posición más ácida, la más reactiva, por introducción de un sustituyente. De acuerdo con esta idea en 2006, Smith y col.⁵⁸ exploraron la borilación C-H de una serie de índoles 2-sustituidos obteniéndose de manera exclusiva los correspondientes 7-borilazoles (Esquema 22). Para explicar el origen de la regioselectividad observada los autores propusieron tres mecanismos diferentes. En el primero de ellos, la rotura del enlace N-H y desplazamiento de uno de los ligando borilo de la especie activa de Ir(III) conducirían a la formación del complejo Ir-N en el cual el enlace C-H en la posición 7 se encuentra más próximo y por lo tanto, es el más susceptible para la activación C-H. La segunda posibilidad se basa en el establecimiento de un enlace de hidrógeno entre el grupo N-H del sustrato y el oxígeno de uno de los borilos de la especie de Ir(III) favoreciendo la proximidad con el enlace C-H en la posición 7. Por último, también sería posible la coordinación directa del indol al centro metálico y consiguiente activación C-H. Experimentos llevados a cabo con un sistema indol *N*-deuterado permitieron descartar la primera propuesta ante la no observación de incorporación de deuterio en el pinacolborano cuando el proceso de borilación C-H había alcanzado un 50% de conversión. Finalmente, la borilación del benzofurano generó una mezcla de los diésteres borónicos 2,6- y 2,7-sustituidos con rendimientos del 17 y 65%, poniéndose de manifiesto que la formación del enlace de hidrógeno no es la clave de la selectividad. Con estos resultados, Smith y col. propusieron que el mecanismo de la borilación C-H en índoles 2-sustituidos transcurre selectivamente en la posición 7 por coordinación del heteroátomo del sustrato al centro metálico o al átomo de boro de alguno de los ligandos borilos en la especie catalíticamente activa.

⁵⁸ Paul, S.; Chotana, G. A.; Holmes, D.; Reichle, R. C.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552.



Esquema 22. Borilación C-H de indoles sustituidos en la posición 2.

I.2.2.2. Borilación C-H no dirigida catalizada por otros metales.

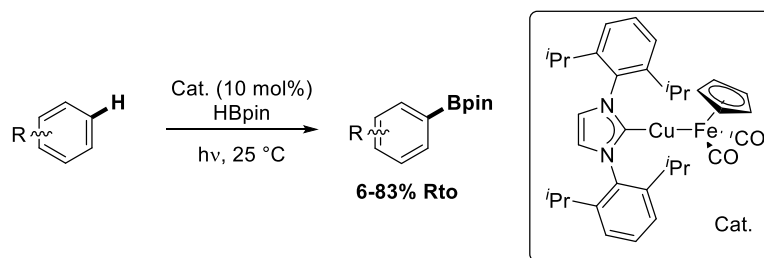
La borilación C-H de arenos no dirigida ha sido desarrollada de una manera muy eficiente empleando sistemas catalíticos basados en iridio. Con el objetivo de desarrollar nuevos sistemas libres de metales nobles tales como Ir o Rh^{39-41,59} y motivados por el trabajo pionero de Hartwig con el complejo [Fe(Cp)(Bcat)(CO)₂]³⁸ varios grupos de investigación han explorado la catálisis de la borilación C-H empleando complejos de FeCp* con ligandos carbenos *N*-heterocíclicos,^{60a} nanopartículas de Fe₂O₃^{60b} o complejos de FeCp con ligandos fosfinas.^{60c} Sin embargo, estos métodos no proporcionan ninguna mejora ya que se requieren altas cargas catalíticas, largos tiempos de reacción y la variedad de sustratos ensayados es muy limitada.

Debido a estos moderados resultados y con teniendo en cuenta el reto que supone la sustitución de metales nobles en los procesos de borilación C-H, Mankad y col. exploraron la reactividad de una serie de complejos heterobimetálicos en la borilación fotoquímica de benceno deuterado seleccionándose como el sistema más activo un complejo bimetálico Cu-Fe en el cual el cobre se encuentra coordinando a un carbeno *N*-heterocíclico con alta congestión estérica (IPr, *N,N*'-bis-(2,6-di-*isopropil*fenil)imidazol-2-ilideno) y el hierro se coordina con un ciclopentadienilo y dos carbonilos. La reacción transcurre en condiciones fotoquímicas con un limitado número de arenos y los rendimientos obtenidos van moderados a bajos (Esquema 23).⁶¹

⁵⁹ Murata, M.; Odajima, H.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1980.

⁶⁰ (a) Hatanaka, T.; Ohki, Y.; Tatsumi, K.; *Chem. Asian. J.* **2010**, 5, 1657. (b) Yan, G.; Jiang, Y. Kuang, C.; Wang, S.; Liu, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3170. (c) Mazzacano, T. J.; Mankad, N. P. *Chem. Commun.* **2015**,

⁶¹ Mazzacano, T. J.; Mankad, N. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17258.

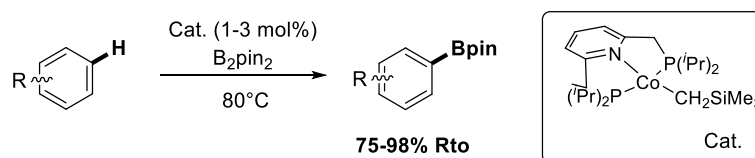


Esquema 23. Borilación C-H de arenos catalizada por complejo bimetálico de Cu-Fe.

Muy recientemente, Chirik y col. inspirados por su trabajo de hidroborcación de alquenos catalizado por Co⁶² postularon que complejos de Co(I)-alquilo con suficiente riqueza electrónica deberían ser capaces de activar enlaces C-H en arenos y por lo tanto, ser potenciales sistemas catalíticos para la borilación C-H.⁶³ Tras probar la actividad catalítica de una familia de complejos de Co(I)-alquilo con ligandos de tipo pinza en la borilación del 2-metilfurano con pinacolborano, llegaron a la conclusión de que el complejo de Co(I)-alquilo con el ligando pinza 2,6-bis((diisopropilfosfino)metil)piridina constituía el catalizador más eficiente generando selectivamente el correspondiente 2-borilheterociclo con un rendimiento del 98% tras 5 horas a 60 °C. Este resultado está de acuerdo con su hipótesis inicial relacionada con que centros de cobalto ricos electrónicamente facilitan la etapa de adición oxidante. Para demostrar la validez de este novedoso sistema catalítico, se llevó a cabo además de la borilación del furano y derivados, la funcionalización C-H de una serie de piridinas. Los sistemas 2,6- y 2,4-disustituídos condujeron a un único producto mientras que los azoareños 2-sustituídos generaron los tres posibles isómeros de posición. Adicionalmente, llevaron a cabo la borilación de arenos simples con distintos patrones de sustitución observando la misma regioselectividad que con el sistema catalítico de Hartwig. Desafortunadamente, en este último caso, sólo se consiguieron reactividades comparables al sistema de referencia cuando las reacciones fueron llevadas a cabo empleando el sustrato como disolvente (Esquema 24).

⁶² Obligation, J. V.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19107.

⁶³ Obligation, J. V.; Semproni, S. P.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4133.



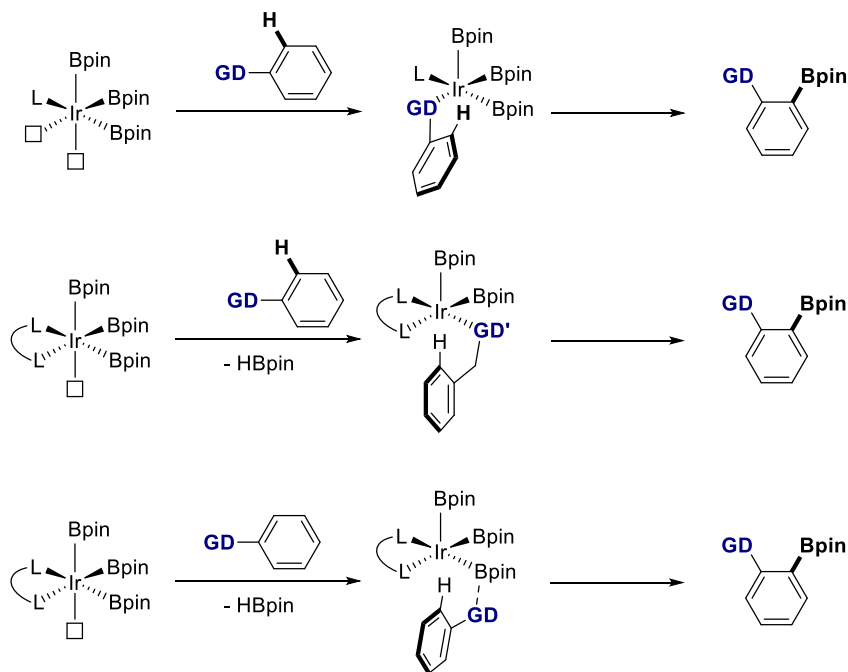
Esquema 24. Borilación C-H de arenos catalizada por complejo de Co(I)-alquilo.

I.2.3. Borilación C-H dirigida en arenos.

La metalación *orto*-dirigida (*DoM*) constituye una metodología sintética atractiva y ampliamente usada en Química Orgánica.⁶⁴ Como hemos comentado, el rápido y enorme desarrollo de la borilación C-H en arenos ha proporcionado un protocolo alternativo para la funcionalización de sistemas aromáticos sencillos, evitando los inconvenientes de la primera metodología entre los que destaca la no compatibilidad con algunos grupos funcionales tales como ésteres así como el alto coste energético derivado del uso de temperaturas muy bajas. La borilación de arenos con el sistema catalítico de Hartwig ha exhibido una regioselectividad complementaria a las reacciones de sustitución electrofílica aromática ($S_{\text{E}}\text{Ar}$) y a los procesos de *DoM*, es por ello, que el diseño de procedimientos de borilación C-H *orto*-dirigidos se presenta como alternativa sintética poderosa y elegante. Estos nuevos procesos de funcionalización requieren la introducción de elementos de regiocontrol lo cual es posible mediante la modificación del catalizador/ligando y/o sustratos. El interés por alcanzar este reto sintético ha conducido a un desarrollo brutal de protocolos de borilación C-H *orto*-selectivos en los últimos siete años. La *orto*-regioselectividad se consigue en todos los casos por la presencia en el sustrato de un grupo con capacidad de coordinación al centro metálico o bien con habilidad para interactuar con alguno de los ligandos del complejo catalítico. Dicho grupo recibe la denominación de *grupo director* (GD). Según sea el mecanismo por el cual procede la borilación C-H podemos distinguir tres tipos de estrategias: la primera y más común se basa en el uso de un grupo σ -quelatante (GD) que se coordina directamente al centro metálico del complejo catalíticamente activo. El principal requisito de esta modalidad se basa en la necesidad de una vacante de coordinación adicional que permita la posterior etapa de activación C-H del enlace más próximo (Camino a, Esquema 25). En el caso en el que la generación de una vacante de coordinación adicional no es posible por la naturaleza del ligando el proceso de *orto*-

⁶⁴ Hurst, T. E.; Macklin, T. K.; Becker, M.; Hartmann, E.; Kügel, W.; Parisiene-La Salle, J. C.; Batsanov, A. S.; Marder, T. B.; Snickus, V. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8155.

funcionalización transcurre por el intercambio de uno de los ligandos borilos de la especie de Ir(III) con el grupo director del sustrato mediante un proceso de metátesis de enlace σ (Camino b, Esquema 25). La tercera estrategia, la más reciente, se basa en la interacción un grupo funcional del sustrato con uno de los ligandos del complejo catalítico. (Camino c, Esquema 25).

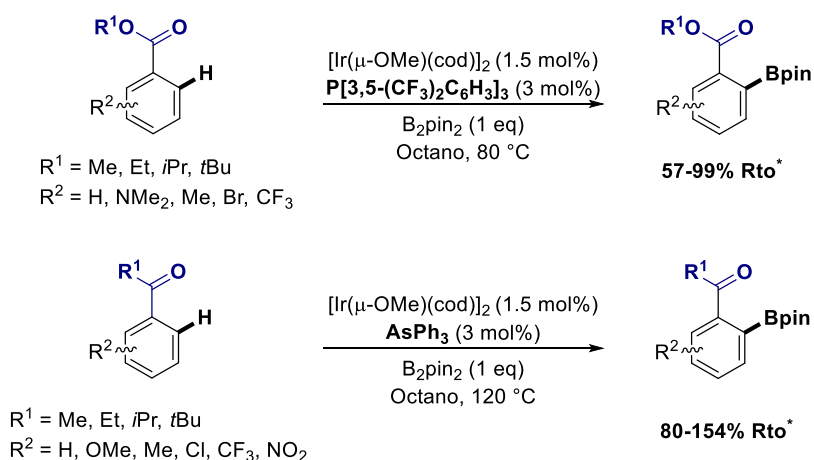


Esquema 25. Estrategias de borilación C-H *orto*-selectiva.

I.2.3.1. Borilaciones C-H *orto*-dirigidas con grupos directores quelatantes.

Esta metodología se basa, como ya hemos comentado, en la coordinación inicial del grupo quelatante del sustrato (grupo director más clásico) a la especie catalíticamente activa con la consiguiente etapa de activación C-H. Por consiguiente, la clave de esta estrategia reside en un diseño adecuado del ligando que permita la generación de la vacante de coordinación adicional necesaria. Ishiyama, Miyaura y col. desarrollaron un novedoso sistema catalítico basado en el uso de $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})_2]$ como fuente de iridio y una fosfina pobre en electrones tal como la $\text{P}[3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_3$ como ligando, el cual demostró su eficiencia en la borilación C-H *orto*-selectiva de una gran variedad de arenos con grupos directores oxigenados. Este método

se aplicó inicialmente a alquilbenzoatos.⁶⁵ Las reacciones, usando B₂pin₂ como agente borilante, tuvieron lugar en octano a 80 °C conduciendo a los correspondientes 2-borilbenzoatos con excelentes rendimientos y completa regioselectividad. La borilación toleró metil, etil, isopropil y *tert*-butil ésteres así como la presencia de sustituyentes de naturaleza electrón-atrayente y electrón donadora. Un año más tarde, la metodología se extendió a arilcetonas, sin embargo el uso del sistema catalítico inicial condujo sólo a un 56% de rendimiento de la 2-borilacetofenona. La sustitución del ligando fosfina por la trifenilarsina AsPh₃ mejoró la actividad catalítica del sistema permitiendo llevar a cabo la borilación regioselectiva de una familia de arilcetonas (Esquema 26).⁶⁶ Adicionalmente, la combinación Ir(μ-OMe)(cod)]₂: AsPh₃ ha catalizado la borilación C-H en ésteres α,β-insaturados en la posición vinílica β.⁶⁷



* Rendimientos basados en el agente borilante B₂pin₂

Esquema 26. Borilación C-H *orto*-dirigida por funciones oxigenadas empleando ligandos monodentados.

Inspirados en la estrategia diseñada por nuestro grupo de investigación sobre el empleo de ligandos hemilábiles,⁶⁸ Clark y colaboradores exploraron la actividad catalítica de la combinación de [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ y 2-picolilamina en la borilación C-H de una serie de

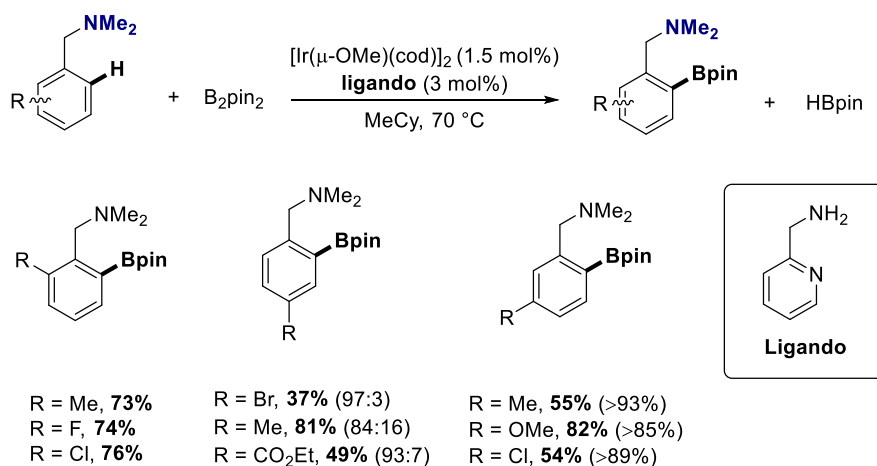
⁶⁵ Ishiyama, T.; Isou, T.; Kikuchi, T.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 159.

⁶⁶ Itoh, H.; Kikuchi, T.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1007.

⁶⁷ Sasaki, I.; Doi, H.; Hashimoto, T.; Kikuchi, T.; Ito, H.; Ishiyama, T. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7546.

⁶⁸ Ros, A.; Estepa, B.; López-Rodríguez, R.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11724.

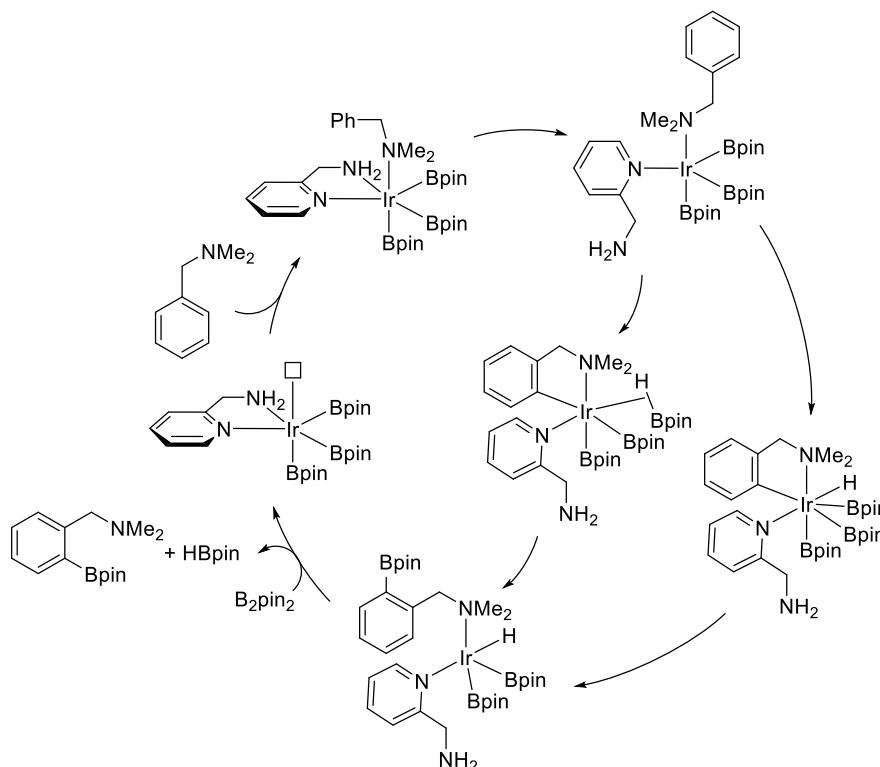
bencilaminas obteniéndose los correspondientes estéres borónicos con rendimientos de moderados a buenos. La regioselectividad hacia el isómero *orto* fue completa únicamente para los sistemas 1,2-disustituídos. Las bencilaminas *para*-disustituídas proporcionaron pequeñas cantidades del derivado *orto*, *orto'*-diborilado mientras que los sustratos *meta*-disustituídos generaban mezclas de las dos posibles *orto*-borilbencilaminas siendo mayoritario el éster borónico en el que se ha funcionalizado el enlace C-H adyacente al grupo director menos impedido estéricamente además del producto de diborilación. (Esquema 27).⁶⁹



Esquema 27. Borilación C-H *orto*-dirigida de bencilaminas.

Como hipótesis inicial, estos autores pensaron que el origen del efecto *orto*-director podría deberse a una interacción por enlaces de hidrógeno entre uno de los hidrógenos del grupo NH₂ del ligando y el nitrógeno del grupo NMe₂ de los sustratos. Sin embargo, un experimento llevado a cabo usando como ligando la *N,N*-dimetilpicolilamina reveló que la regioselectividad se mantenía incluso en ausencia de grupos que pudieran establecer dichas interacciones. De acuerdo con este resultado y teniendo en cuenta el carácter hemilábil del ligando empleado, los autores propusieron el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 28, donde la especie catalíticamente activa es un complejo de Ir(III) pentacoordinado con tres ligandos borilos análogo al aislado por Hartwig y col. y la etapa clave es la disociación del nitrógeno amínico del ligando para permitir la adición oxidante o metátesis σ del enlace C-H más próximo.

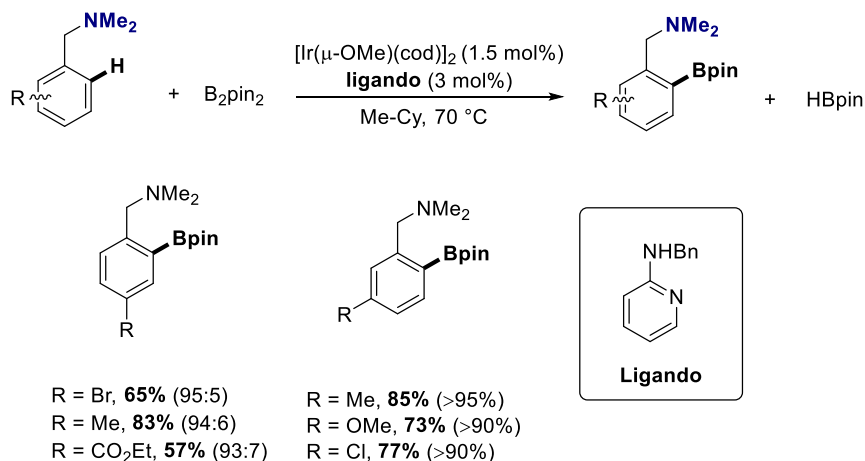
⁶⁹ Roering, A. J.; Hale, L. V. A.; Squier, P. A.; Ringgold, M. A.; Wiederspan, E. R.; Clark, T. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3558.



Esquema 28. Mecanismo para la borilación C-H *orto*-dirigida de bencilaminas con picolilamina como ligando.

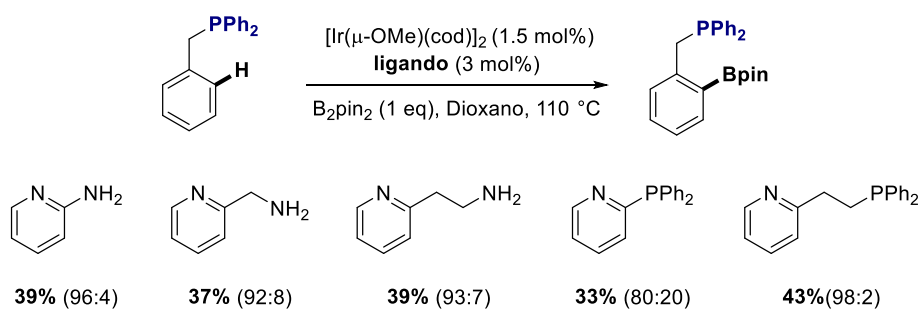
Con el objetivo de mejorar la selectividad y reactividad de las bencilaminas *meta*- y *para*-disustituidas Clark y col. ensayaron diferentes ligandos relacionados con la 2-picolilamina manteniendo el precursor dimérico de Ir(I).⁷⁰ Se variaron los sustituyentes en la amina y se introdujeron grupos en el anillo aromático para modificar las capacidades donadoras de ambos nitrógenos. Además, se prepararon derivados del ligando original con diferentes ángulos de mordedura. De todos los sistemas analizados, el ligando que mostró la mejor combinación de actividad y selectividad fue la 2-*N*-bencilaminopiridina cuyo menor ángulo de mordedura con respecto a la 2-picolilamina parece favorecer la etapa de eliminación reductora que conduce al producto de la reacción. El ligando modificado en conjunto con $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})_2]$ catalizó la borilación de las 1,3 y 1,4-bencilaminas disustituidas proporcionando mejores rendimientos y selectividades en comparación con la 2-picolilamina (Esquema 29).

⁷⁰ Hale, L. V. A.; McGarry, K. A.; Ringgold, M. A.; Clark, T. B. *Organometallics* **2015**, *34*, 51.



Esquema 29. Borilación C-H *ortho*-dirigida de bencilaminas.

Recientemente, este mismo grupo de investigación ha publicado el primer ejemplo de borilación C-H *ortho*-dirigida en fosfinas.⁷¹ El gran reto de esta metodología se basa en emplear el ligando adecuado que desplace al sustrato borilado para regenerar de este modo la especie catalíticamente activa. De acuerdo con esta idea, se ensayó la borilación C-H de la bencildifosfina con B₂pin₂ en dioxano a 110 °C empleando distintos ligandos bidentados N,N y P,N derivados de piridinas 2-sustituidas. Los resultados obtenidos fueron buenos en cuanto a la selectividad ya que sólo se observó funcionalización en la posición 2 y la peor relación producto monoborilado: producto diborilado fue 4:1. Sin embargo, las conversiones fueron moderadas alcanzado un valor máximo del 43% con la 2-(2-difenilfosfinoetil)piridina. Un ensayo en ausencia de ligando generó el mejor resultado obteniéndose una conversión del 96% (Esquema 30).

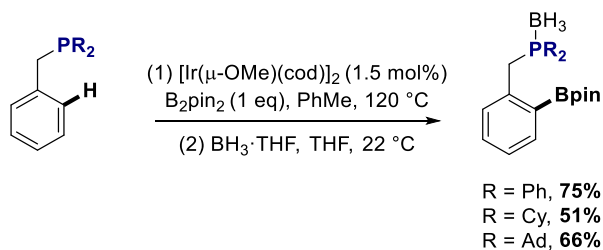


⁷¹ Crawford, K. M.; Ramseyer, T. R.; Daley, C. J. A.; Clark, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7589.

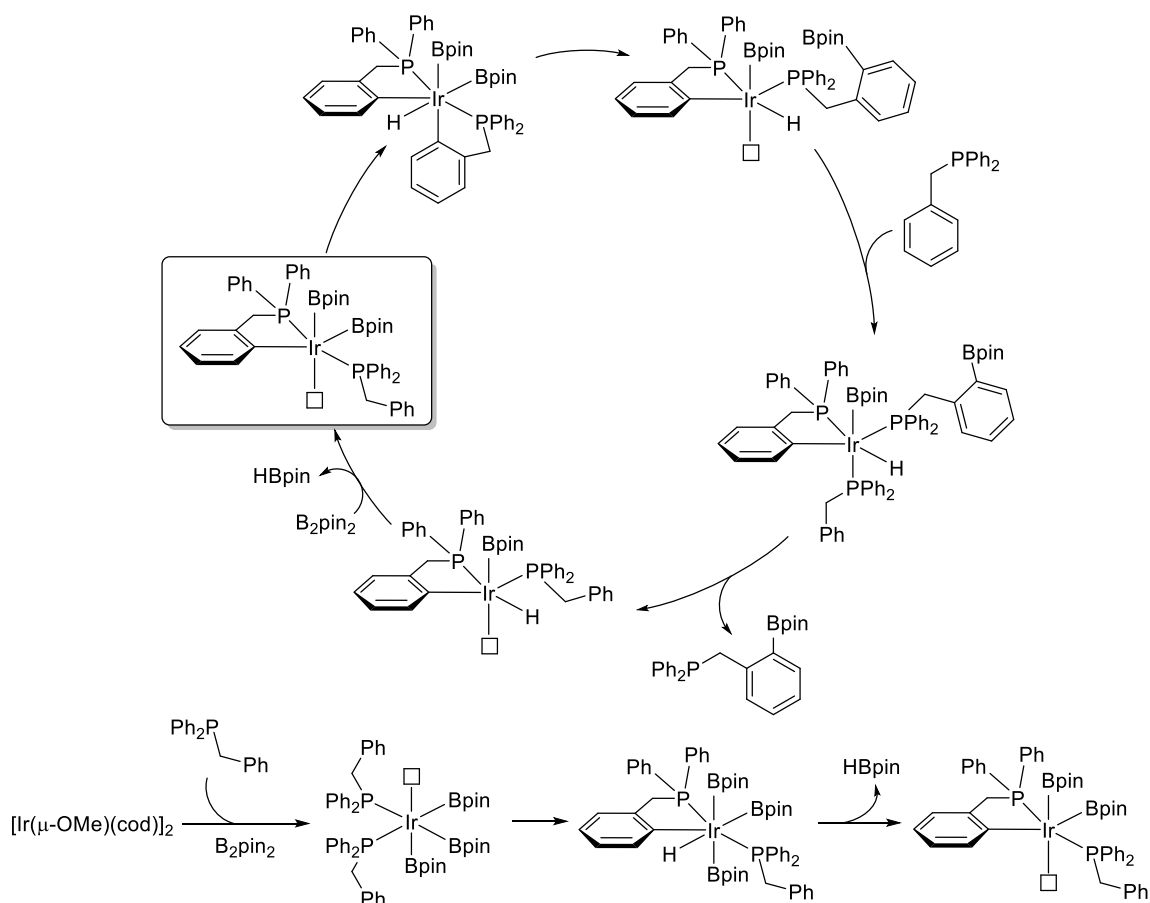
Esquema 30. Estudio de ligandos en la borilación C-H de la bencildifenilfosfina.

Tras optimizar el disolvente, se encontró que en tolueno la selectividad mejoraba desde 71:29 hasta 96:4. Con las mejores condiciones se extendió la metodología a varias fosfinas terciarias obteniéndose los ésteres borónicos con moderados rendimientos y buenas selectividades (

Esquema 31).

**Esquema 31.** Borilación C-H de fosfinas terciarias.

Finalmente, los autores proponen un mecanismo para la borilación C-H de fosfinas terciarias siendo el aspecto que más difiere con respecto al aceptado para el sistema de Hartwig la generación de la especie catalíticamente activa. El intermedio catalítico se basa en complejo de Ir(III) de $16e^-$ pentacoordinado en el que uno de los ligandos borilos ha sido reemplazado por el fenilo del ligando/sustrato (Esquema 32).

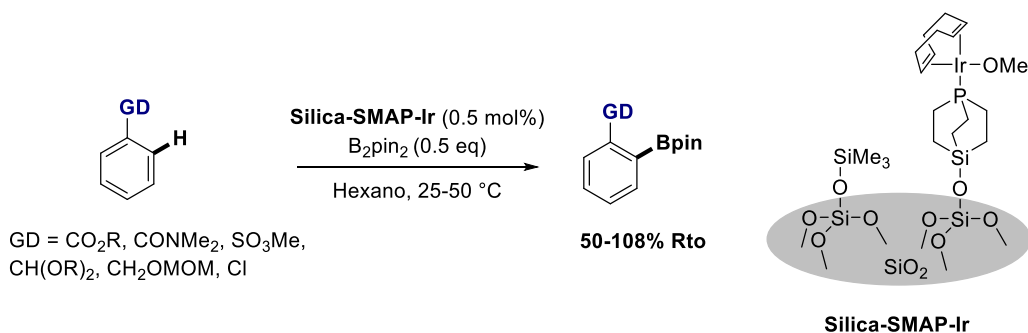


Esquema 32. Formación de la especie catalítica y mecanismo para la borilación C-H de fosfinas.

Una aproximación completamente diferente para borilaciones *orto*-selectivas ha sido llevada a cabo por Sawamura y col.⁷² El diseño de un sistema basado en una monofosfina soportada sobre sílice denominado Silica-SMAP-Ir es un catalizador excelente para la *orto*-borilación de arenos funcionalizados. Las reacciones tienen lugar con una amplia variedad de sustratos con grupos directores oxigenados tales como benzoatos, benzamidas, arilsulfonatos y fenoles protegidos como acetales o metoximetiléteres conduciendo a los ésteres borónicos con buenos rendimientos y selectividades. Destacar, que en estas condiciones, incluso el

⁷² Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058.

sustituyente cloruro se comporta como grupo director aunque la regioselectividad no es completa en este caso (92:8 *m:p*) (Esquema 33).

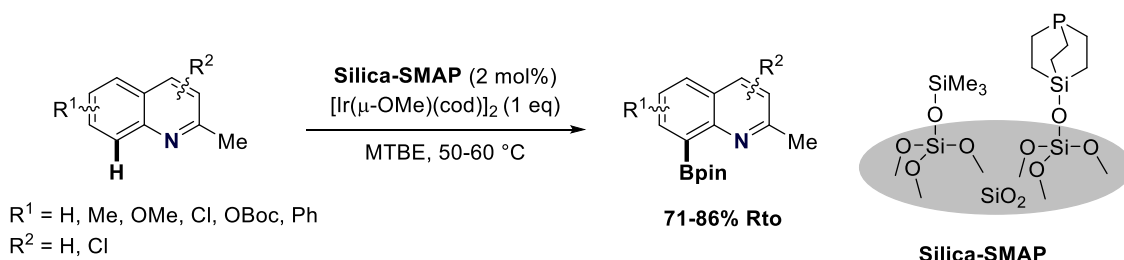


Esquema 33. Borilación de arenos con funciones oxigenadas catalizada por Silica-SMAP-Ir.

La inmovilización de la fosfina es clave para la eficiencia del sistema catalítico ya que se cree que el catalizador soportado asiste la formación de intermedios de 14e⁻ necesarios para las etapas sucesivas de coordinación del grupo director y activación del enlace C-H. Los dos principales inconvenientes de esta metodología son el empleo de un sistema catalítico sofisticado y su no posibilidad de reciclado. Posteriormente la metodología se extendió a carbamatos aromáticos⁷³ así como heteroareños⁷⁴ tales como pirrol, tiofeno, furano y su análogos fusionados con benceno siendo los grupos directores el *N,N*-dietilcarbamoiloxi y el 2-metoxicarbonil, respectivamente (Esquema 34).

⁷³ Yamazaki, K.; Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978.

⁷⁴ Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3855.



Esquema 35. Borilación C-H *ortho*-dirigida en 2-metilquinolinas.

En 2014, Smith, Maleczka, Krska y col.⁷⁷ inspirados en el trabajo de Ishiyama y Miyaura con ligandos monodentados de tipo fosfina y la publicación pionera de Hartwig con grupos directores sililados diseñaron un novedoso ligando heterobidentado P,Si. Las características estructurales y electrónicas de este quelato deberían conducir a un proceso de borilación C-H *ortho*-selectivo: por un lado, la gran capacidad σ -donadora de la fosfina debería asegurar la actividad del sistema catalítico y por el otro, el grupo hidrosililo al coordinarse al centro metálico reemplazaría a uno de los ligando borilo generando la vacante de coordinación adicional necesaria para la coordinación del GD y posterior activación C-H (Figura 2).

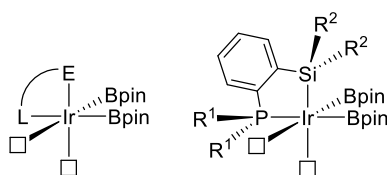
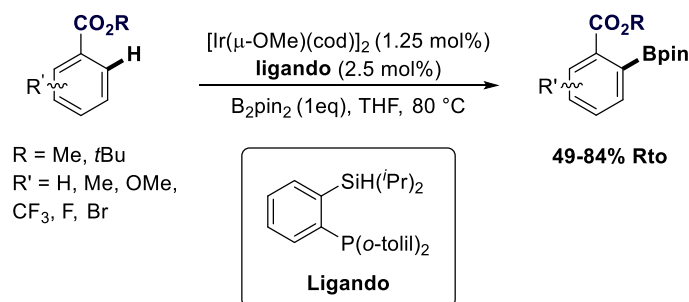


Figura 2. Hipótesis de partida sobre la regioselectividad con el ligando P,N.

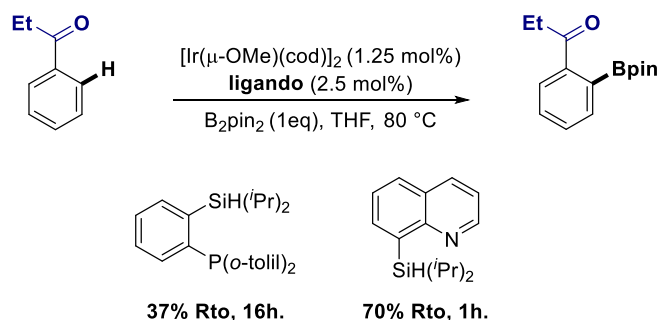
La actividad y selectividad de este ligando fue ensayada en combinación con $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})_2]$ en la borilación del benzoato de metilo con B_2pin_2 en THF a 80 °C. El resultado obtenido reveló que el catalizador generado con este ligando es superior en actividad a los generados con las monofosfinas de Ishiyama-Miyaura o la monofosfina soportada de Sawamura **silica-SMAP**. De acuerdo con ello, la metodología se empleó en la borilación de una familia de alquilbenzoatos generándose los correspondientes ésteres borónicos con rendimientos de moderados a buenos. Los sustratos 1,4-disustituídos se mostraron como los más problemáticos ya que generan al menos un 10% del 2,6-diborilbenzoato (Esquema 36).

⁷⁷ Ghaffari, B.; Preshlock, S. M.; Plattner, D. L.; Staples, R. J.; Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345.



Esquema 36. Borilación C-H *orto*-dirigida de alquilbenzoatos.

Adicionalmente, el sistema catalítico demostró su eficiencia en la borilación selectiva de otros sustratos con grupos funcionales oxigenados así como en arilpiridinas o tiofenos. Finalmente, el desarrollo de un ligando mixto N,Si derivado del anterior exhibió una superior actividad cuando se llevó a cabo la borilación de la propiofenona inhibiendo el proceso no deseado de reducción de la cetona hasta alcohol (Esquema 37).



Esquema 37. Borilación C-H *orto*-dirigida de la fenil etil cetona.

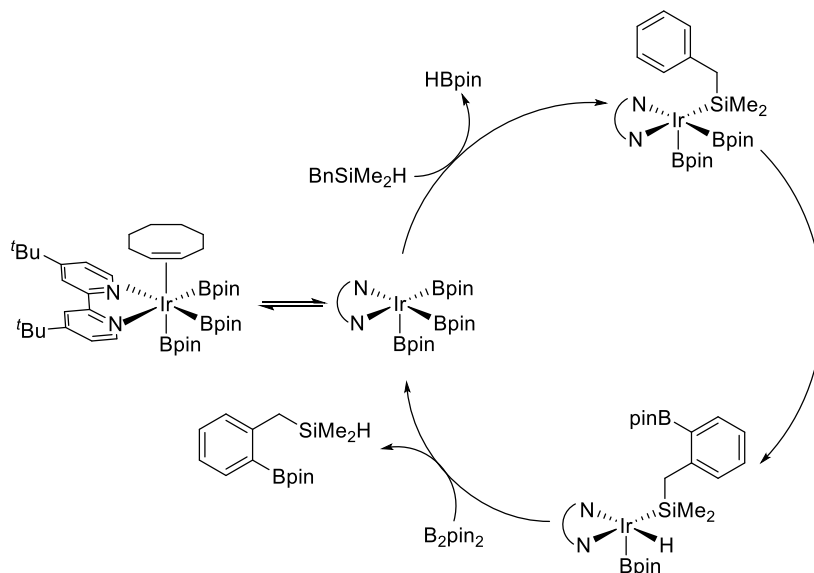
I.2.3.2. Borilaciones C-H *orto*-dirigidas por enlace covalente.⁷⁸

La segunda estrategia para conseguir un proceso de borilación C-H *orto*-selectivo fue diseñada por Hartwig y col.⁷⁹ En este caso, la clave de la regioselectividad reside en el sustrato y no en el ligando. Hasta la fecha, este tipo de metodología ha funcionado únicamente para sistemas que contienen hidrosilanos como grupos directores. En este escenario, la especie catalítica de Ir(III)-trisborilo evoluciona hasta un intermedio de Ir(III)-silil-bisborilo via

⁷⁸ La denominación correcta de este tipo de borilación *orto*-dirigida es “Relay-directed Borylations”.

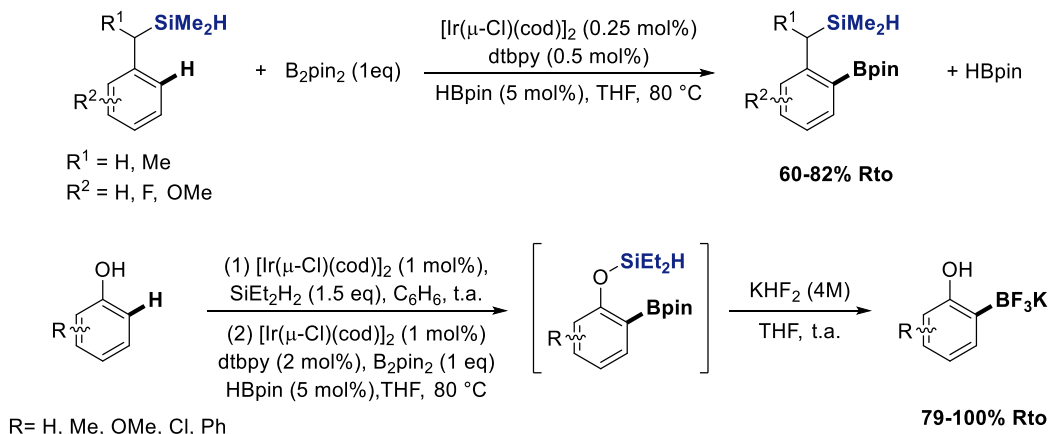
⁷⁹ Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534.

metátesis de enlace sigma Si-H/Ir-B liberándose una molécula de pinacolborano. Esta especie de $16e^-$ posee la vacante de coordinación necesaria para la activación del enlace C-H *orto* del areno vía adición oxidante. Finalmente el intermedio de Ir(V) regenera a la especie catalítica por eliminación reductora y reacción con el B_2pin_2 (Esquema 38).



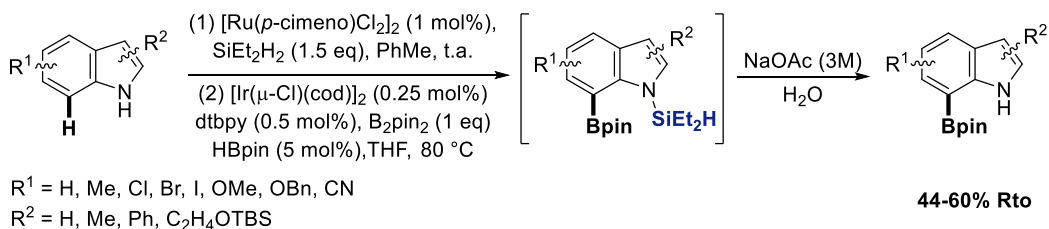
Esquema 38. Mecanismo para la borilación C-H de arenos dirigida por hidrosilanos.

Bajo las condiciones óptimas, este procedimiento genera los correspondientes productos *orto*-borilados de manera regioselectiva y con rendimientos de buenos a excelentes, aunque en algunos casos se ha observado la formación de pequeñas cantidades de los ésteres borónicos *diorto*-funcionalizados. Inicialmente, la reacción se ensayó con bencilhidrosilanos y aunque estos sistemas pueden ser convertibles en otros intermedios, la metodología se aplicó a sustratos más interesantes tales como fenoles. En estos últimos, la instalación del grupo director mediante alcoholisis del dietilsilano y posterior borilación C-H de manera secuencial condujo a los *orto*-boril silil éteres deseados. La protodesboronación de los ésteres borónicos obtenidos mediante su purificación condujo al desarrollo de una metodología tándem sililación/borilación C-H/transformación a sal de trifluoroborato conduciendo a los correspondientes fenoles 2-funcionalizados con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 39). Este mismo protocolo se aplicó a la *N*-metil-2-cloroanilina generándose la 2-borilanilina en un moderado 37% tras purificación cromatográfica mientras que el rendimiento estimado por RMN fue del 85%.



Esquema 39. Borilación C-H de arenos dirigida por hidrosilanos.

La borilación C-H dirigida por el grupo hidrosililo ha sido aplicada para la funcionalización selectiva de índoles en la posición 7.⁸⁰ La principal ventaja que ofrece esta metodología es que no requiere el uso de índoles 2-sustituídos para bloquear la posición más reactiva para la metalación.^{58,81} La preferencia por la activación del enlace C(7)-H frente al C(2)-H se debe a la formación de un metalaciclo de cinco miembros frente al iridaciclo de 4 miembros que conduciría a la entrada del borilo en la posición adyacente al heteroátomo. Los índoles fueron sometidos a una *N*-sililación catalizada por rutenio y la posterior borilación C-H y tratamiento en medio básico generó los correspondientes 7-borilazoderivados con rendimientos moderados para las tres etapas de reacción (Esquema 40).



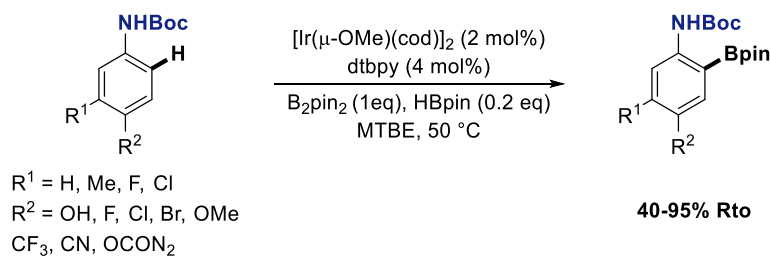
Esquema 40. Borilación C-H selectiva de índoles dirigida por el grupo hidrosililo.

⁸⁰ Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068.

⁸¹ Síntesis de índoles 7-sustituídos mediante *orto*-litiación: Hartung, C. G.; Fecher, A.; Chapell, B.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899.

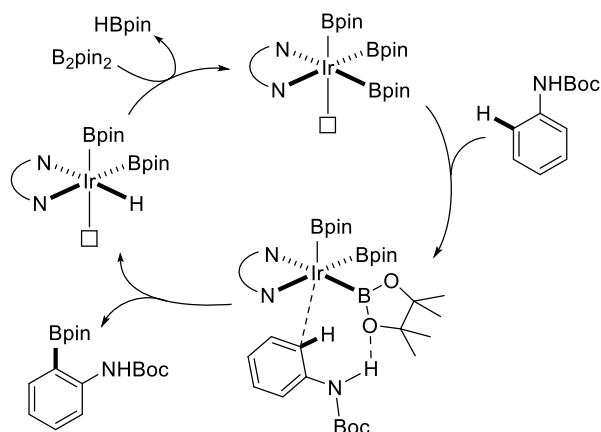
I.2.3.3. Borilaciones *orto*-dirigidas “de esfera externa”.

En las dos estrategias anteriores el regiocontrol sobre la funcionalización C-H se consigue mediante la coordinación del grupo director al centro metálico del catalizador, y por lo tanto, son procesos denominados “*de esfera externa*”. La última aproximación de borilaciones C-H *orto*-dirigidas tiene lugar, en contraste con lo anterior, por un mecanismo fuera de esfera. El término fuera de esfera, en este contexto, describe el reconocimiento de una funcionalidad del sustrato por un ligando de la especie catalítica. De acuerdo con esta idea, Smith, Maleczka, Singleton y col.⁸² exploraron la capacidad directora de anilinas *N*-Boc protegidas. Las reacciones de borilación llevadas a cabo con el sistema catalítico [Ir(μ -OMe)(cod)]₂/dtbpy empleando B₂pin₂ como agente borilante mostraron una significativa *orto*-regioselectividad. Varios experimentos llevados a cabo con sustratos en los que se podían establecer distintos tipos de interacciones grupo director-catalizador así como estudios computacionales llevaron a que el origen de la selectividad radicaba en la capacidad del grupo NH para formar un enlace de hidrógeno con uno de los oxígenos de los ligandos borilos de la especie activa. La eficiencia de la interacción grupo director-ligando aumenta con la basicidad del oxígeno del pinacolato, lo cual fue demostrado cuando se sustituyeron los grupos *tert*-butilos del ligando por grupos con mayor y menor capacidad donadora. Esta novedosa metodología toleró la presencia de grupos electrón-donadores y atrayentes en el anillo aromático, pero únicamente se obtuvo una completa selectividad en los sistemas 1,4-disustituídos. Desafortunadamente con anilinas 1,3-disustituídas se obtuvieron mezclas de 5- y 6-boril-*N*-Boc-anilinas. (Esquema 41). En base a los resultados obtenidos los autores propusieron el mecanismo mostrado en el Esquema 42.



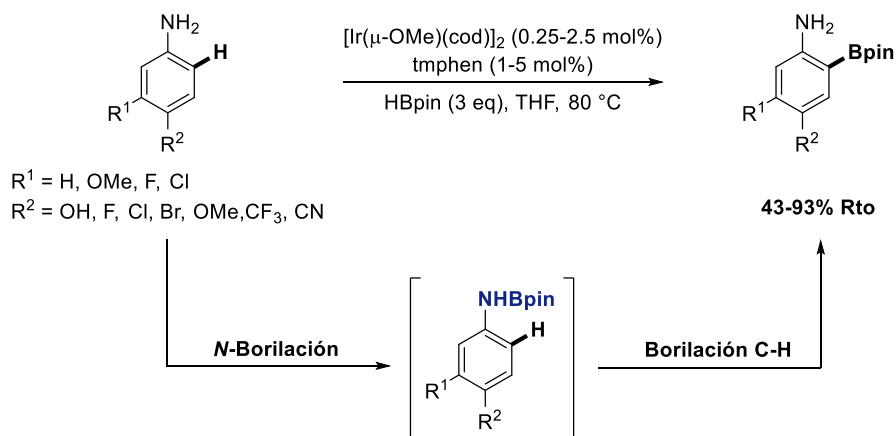
Esquema 41. Borilación C-H *orto*-selectiva de anilinas *N*-Boc protegidas.

⁸² Roosen, P. C.; Kallepalli, V. A.; Chattopadhyay, B.; Singleton, D. A.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11350.



Esquema 42. Mecanismo de borilación *orto*-dirigida en esfera interna.

Esta estrategia inicialmente falló en anilinas no protegidas, obteniéndose muy bajas conversiones aunque el producto mayoritario provenía de la funcionalización en la posición *orto* con respecto al grupo amino. Recientemente, esta limitación ha sido resuelta por los mismos autores⁵⁷ empleando condiciones de borilación ligeramente distintas (HBpin como agente borilante y 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina como ligando) las cuales permiten una previa *N*-borilación del sustrato que seguidamente es funcionalizado en la posición adyacente al motivo HNBpin que actúa como grupo director del proceso de borilación C-H. La gran ventaja de esta metodología es que el grupo director es instalado y eliminado en la misma etapa de reacción y los rendimientos superan a los obtenidos cuando el grupo director es el fragmento NHBoc. Sin embargo, al igual que ocurría con las anilinas *N*-Boc protegidas los sustratos *meta*-disustituídos continúan generando mezclas de los ésteres borónicos con el grupo borilo en las posiciones 5 y 6. Por lo tanto, la reacción está limitada a sistemas 1,4 y 1,3,4-sustituídos (Esquema 43).



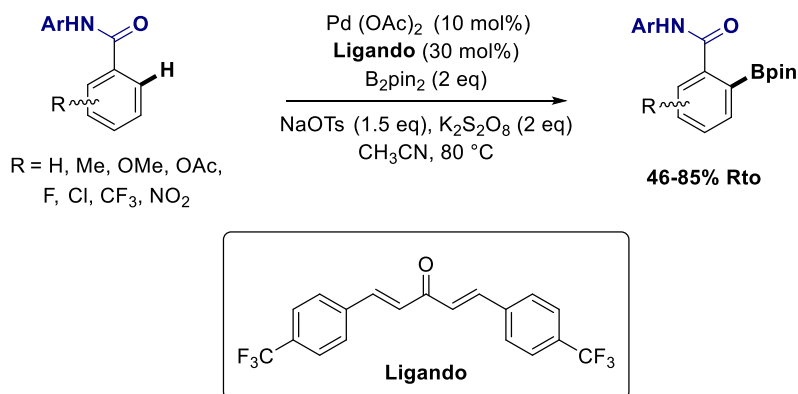
Esquema 43. Borilación C-H *orto*-selectiva de anilinas.

I.2.3.4. Borilaciones *orto*-dirigidas catalizadas por otros metales.

Los procesos de borilación C-H catalizados por paladio son escasamente empleados debido al hecho de que los ésteres borónicos obtenidos son susceptibles de sufrir descomposición vía transmetalación con las especies de paladio (II). Sin embargo, varios grupos de investigación han conseguido resolver este problema mediante la elección adecuada de las condiciones de reacción.

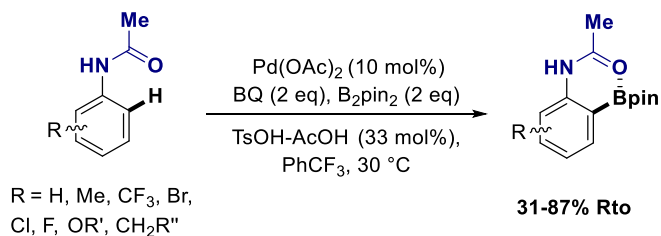
Yu y col.⁸³ han publicado la borilación C-H de *N*-arilbenzamidias con bispinacolato diboro. El éxito de su estrategia se basa en el empleo de una base débil la cual promueve la transmetalación del agente borilante sin activar al éster borónico formado. Después de una exhaustiva búsqueda de condiciones de reacción, llegaron a la conclusión de que el sistema catalítico idóneo consiste en la combinación Pd(OAc)₂/dba en una relación 1:3, NaOTs como base y K₂S₂O₈ como oxidante. La actividad del catalizador se mejoró por la introducción de grupos trifluorometilos en la posición 4 de los anillos aromáticos del ligando dibencilidenacetona. La metodología se empleó entonces para la borilación C-H oxidativa de una serie de benzamidias con el grupo director CONHAr (Ar = (4-CF₃)C₆F₄) obteniéndose los correspondientes ésteres borónicos con rendimientos de moderados a buenos. La formación de pequeñas cantidades de productos *orto,orto'*-diborilados fue observada en algunos casos (Esquema 44).

⁸³ Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134.



Esquema 44. Borilación C-H de *N*-arilbenzamidias catalizada por Pd.

Otro ejemplo de borilación C-H catalizada por paladio ha sido llevada a cabo por el grupo de investigación de Fu.⁸⁴ En este caso, las reacciones se llevan a cabo en medio ácido para evitar la descomposición del éster borónico. De este modo, se consiguió borilar una serie de acetanilidas bajo condiciones suaves empleando Pd(OAc)₂ como catalizador, B₂pin₂ como agente borilante y benzoquinona como oxidante. Las reacciones no requirieron el uso de atmósfera inerte y la regioselectividad obtenida fue completa debido al establecimiento de una interacción intramolecular B-O en los productos obtenidos lo cual incapacita al grupo director para un segundo proceso de *orto*-funcionalización (Esquema 45).

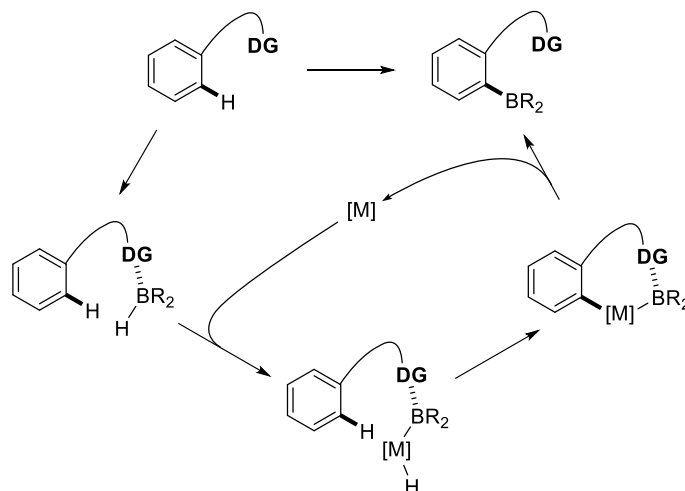


Esquema 45. Borilación C-H de acetanilidas catalizada por Pd.

En las metodologías de *orto*-borilación catalizadas por paladio descritas anteriormente al igual que en la mayoría de los protocolos *orto*-selectivos de borilación catalizados por iridio, el grupo director actúa como una base de Lewis coordinándose al centro metálico. En contraste

⁸⁴ Xiao, B.; Li, Y.-M.; Liu, Z.-J.; Yang, H. Y.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4854.

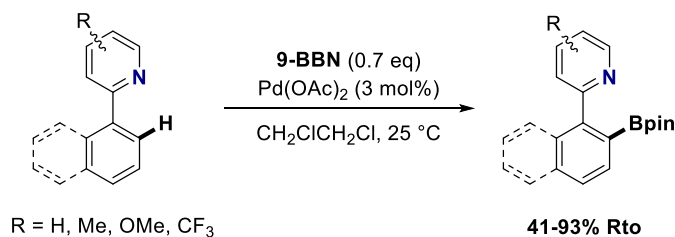
con ello, Kuninobu, Takai y col.⁸⁵ han introducido una nueva estrategia de regiocontrol en la borilación C-H de arilpiridinas. La novedad de la metodología reside en que el grupo director se coordina al boro electrófilico del agente borilante HBR_2 . El aducto de Lewis resultante experimenta adición oxidante vía excisión del enlace B-H, seguida de la activación selectiva del enlace C-H mediante metátesis C-H/Ir-H. Finalmente, la eliminación reductora del metalaciclo conduce a la obtención del producto borado y regeneración del catalizador (Esquema 46).



Esquema 46. Mecanismo de *orto*-borilación basado en interacción grupo director-borano.

Inicialmente, se exploró la viabilidad de esta estrategia empleando el reactivo común HBpin en la borilación de la 2-fenilpiridina en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no obteniéndose reactividad alguna. La sustitución del agente borilante por el 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) más electrófilico condujo a la formación de la 2'-boril-2-fenilpiridina con un 87% de rendimiento. Entonces, la metodología se extendió a una serie de sustratos nitrogenados basados principalmente en arilpiridinas obteniéndose los correspondientes boranos como aductos de Lewis por interacción con el nitrógeno en rendimientos moderados. (Esquema 47). Adicionalmente, las borilaciones transcurrieron en condiciones más drásticas en ausencia de catalizador para lo cual los autores proponer un mecanismo radicalario siendo los rendimientos obtenidos inferiores al proceso catalizado.

⁸⁵ Kuninobu, Y.; Iwanaga, T.; Omura, T.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4431.



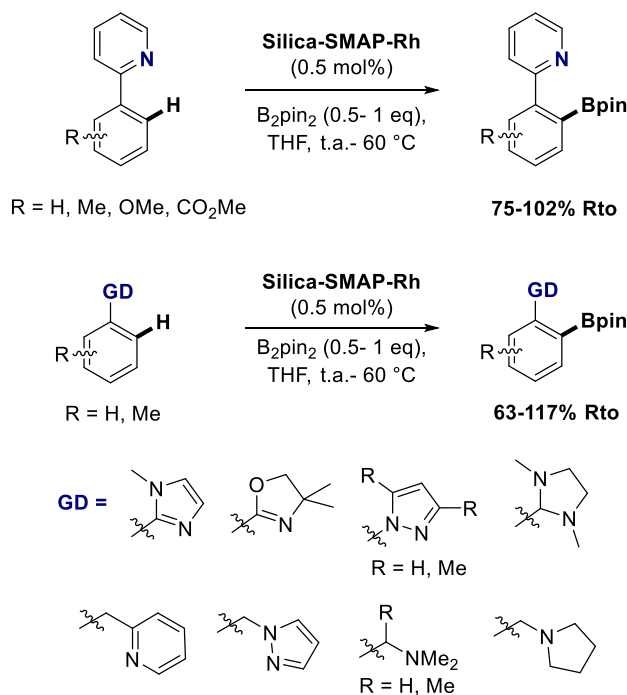
Esquema 47. Borilación C-H de arilpiridinas con 9-BBN.

Las borilaciones C-H de arenos en ausencia de grupos directores han sido típicamente catalizadas por iridio, ya que los sistemas basados en rodio, requieren en general condiciones de reacción más drásticas. En el campo de las borilaciones *orto*-selectivas, Sawamura y col.⁸⁶

demonstraron que el catalizador generado *in situ* a partir del dímero $[\text{Rh}(\mu\text{-OH})(\text{cod})_2]$ y la monofosfina soportada **Silica-SMAP** es altamente eficiente para sustratos con grupos directores nitrogenados. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de este proceso, la inmovilización de la fosfina parece jugar un papel crucial tanto en la actividad como en la selectividad. En primer lugar, la reacción de borilación de la 2-fenilpiridina empleando la fosfina análoga no soportada Ph-SMAP generó un pobre 17% de rendimiento frente al 98% obtenido en condiciones heterogéneas. En segundo lugar, se ha demostrado que cada fósforo del ligando soportado se unen únicamente a un centro metálico para generar complejos de rodio de tipo monofosfina lo cual permite, tras la coordinación del nitrógeno director, la generación de especie de $16e^-$ capaces de activar el enlace C-H más próximo.

Con el excelente resultado obtenido para el sistema modelo 2-fenilpiridina, la metodología se extendió a una amplia variedad de sistemas nitrogenados entre los que se incluyen arilpiridinas, imidazoles, pirazoles, oxazolinas así como sustratos con nitrógenos sp^3 obteniéndose los ésteres borónicos con rendimientos de buenos a excelentes (Esquema 48). En algunos casos de observó como producto minoritario el éster borónico di-*orto*-funcionalizado. A pesar de la versatilidad de esta metodología en cuanto a grupos funcionales, el alto grado de sofisticación del catalizador hace difícil sus modificaciones estructurales además de la imposibilidad de reciclado.

⁸⁶ Kawamorita, S.; Miyazaki, T.; Ohmiya, H.; Iwai, T.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19310.

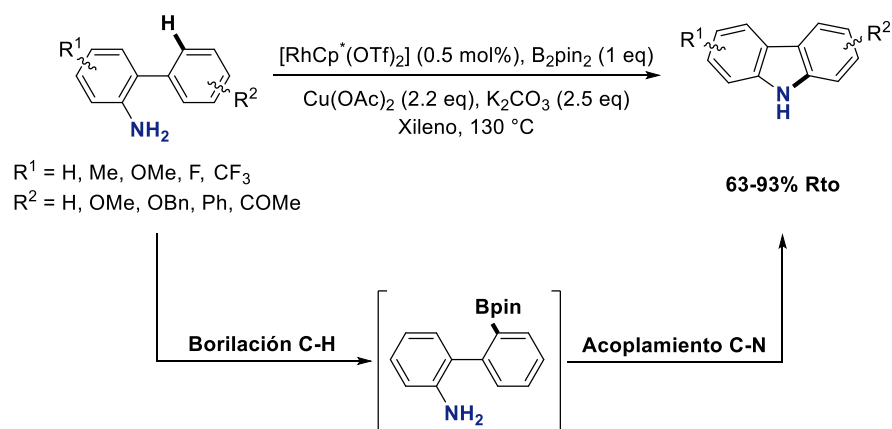


Esquema 48. Borilación C-H *orto*-dirigida por funciones nitrogenadas empleando Silica-SMAP-Rh.

Un segundo ejemplo de borilación C-H *orto*-dirigida con rodio ha sido recientemente publicado por Chen, Yan y col.⁸⁷ En este caso, el grupo amino de 2-amino-1,1'-bifenilos dirige la borilación C-H en la posición 2'. La novedad de esta estrategia reside en el desarrollo de un protocolo "one pot" borilación C-H/aminación intramolecular para generar carbazoles. El complejo de rodio (III) [RhCp^{*}(OTf)₂] se mostró como el más activo para el proceso de funcionalización C-H aunque los rendimientos obtenidos eran bajos. Los resultados se mejoraron en presencia de 2.2 eq de Cu(OAc)₂ obteniéndose en estas circunstancias el carbazol en rendimientos moderados. El papel de la sal de cobre se propuso como dual: por un lado, actúa como agente oxidante regenerando la especie catalíticamente activa de Rh(III) y por el otro, cataliza la etapa de acoplamiento C-N. Finalmente, la adición de una base, K₂CO₃ al medio de reacción la cual puede promover la desprotonación de la amina incrementó significativamente el rendimiento del carbazol obtenido. En las mejores condiciones, se aplicó

⁸⁷ Jiang, Q.; Duan-Mu, D.; Zhong, W.; Chen, H.; Yan, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1903.

la metodología a una familia de 2-amino-1,1'-bifenilos con sustituyentes en uno o ambos anillos de naturaleza electrón-atrayente y electrón-donadora conduciendo a los carbazoles deseados con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 49).



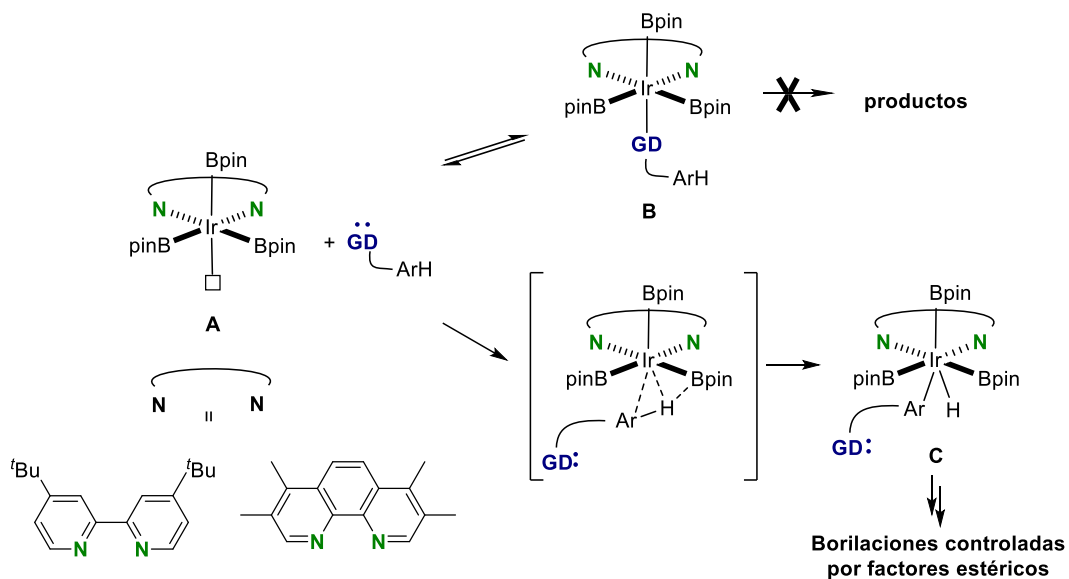
Esquema 49. Procedimiento secuencial *orto*-borilación C-H/acoplamiento C-N.

I.3. Objetivos.

El interés de nuestro grupo de investigación por el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la obtención de intermedios sintéticos versátiles de una manera más directa a partir de sustratos de partida simples nos hizo centrar nuestra atención en las estrategias de borilación C-H de arenos. El enorme atractivo de los protocolos emergentes de borilaciones *orto*-selectivas y la ausencia de trabajos en los que se emplearan grupos directores nitrogenados cuando se inició esta tesis doctoral⁸⁸ nos hicieron centrar nuestra atención hacia tal propósito.

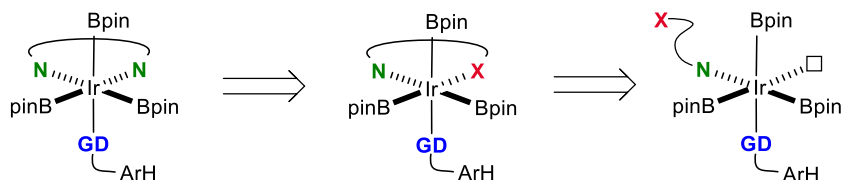
Como ya se ha comentado previamente en los antecedentes de este capítulo, la regioselectividad de la borilación C-H en arenos con el sistema catalítico de Hartwig está controlada por factores de naturaleza estérica y por lo tanto, la funcionalización C-H ocurre en la posición menos impedida. Dicha selectividad resultante del empleo de dímeros de Ir(I) $[\text{Ir}(\mu\text{-X})(\text{cod})]_2$ y ligandos nitrogenados de tipo bipyridina o fenantrolina puede ser atribuida a la ausencia de una vacante de coordinación en el complejo **B** generado a partir de la coordinación de un grupo director del sustrato a la especie catalítica establecida **A**.⁴⁷ En este escenario, la única vía de borilación C-H posible procede a través del intermedio **C** que es el resultado de la activación C-H del enlace menos impedido (Esquema 50)

⁸⁸ Simultáneamente a nuestro trabajo sobre borilaciones C-H *orto*-dirigidas por funciones nitrogenadas el grupo de Sawamura publicó sus resultados acerca de borilaciones C-H *orto*-dirigidas por funciones nitrogenadas catalizada por Rh: véase referencia 86.



Esquema 50. Regioselectividad en la borilación C-H de arenos con el sistema de Hartwig.

Como hipótesis de partida, se propone que la borilación *orto*-dirigida requiere la generación de una vacante de coordinación adicional en el intermedio **B** en el momento adecuado del transcurso de la reacción. Basándonos en esta premisa, la sustitución del ligando de tipo bpy o fenantrolina por otro de naturaleza hemilábil podría generar la vacante de coordinación necesaria por disociación temporal del brazo hemilábil (Esquema 51).



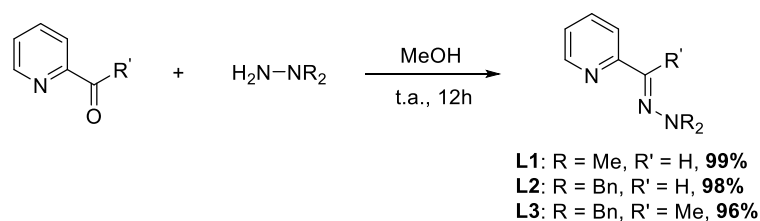
Esquema 51. Propuesta sobre la hemilabilidad del ligando.

I.4. Resultados y Discusión.

I.4.1. Naturaleza del ligando.

De acuerdo con la hipótesis de partida y teniendo en cuenta que los ligandos más ampliamente usados en los procesos de borilación son de naturaleza nitrogenada y en algunos casos basados en fosfinas, decidimos centrar nuestro esfuerzo en el diseño de ligandos bidentados *N,N*. La clave reside en sintetizar ligandos potencialmente hemilábiles⁸⁹ por la presencia de dos nitrógenos con diferentes capacidades donadoras. Adicionalmente, el nitrógeno con mayor capacidad de coordinación debe presentar un carácter σ -donador relativamente fuerte que asegure la riqueza electrónica del centro metálico y por consiguiente, su actividad catalítica.

Basándonos en la experiencia de este grupo de investigación con ligandos relacionados⁹⁰ se sintetizaron las piridinohidrazonas **L1-L3**, en las cuales se mantenía una de las unidades de piridina en su estructura pero se remplazaba la otra por una funcionalidad hidrazona, esperándose de este último nitrógeno sp^2 el comportamiento hemilábil. Los ligandos se obtuvieron con buenos rendimientos por condensación de la correspondiente 2-carbonilpiridina con las hidracinas *N,N*-disustituidas (Esquema 52).

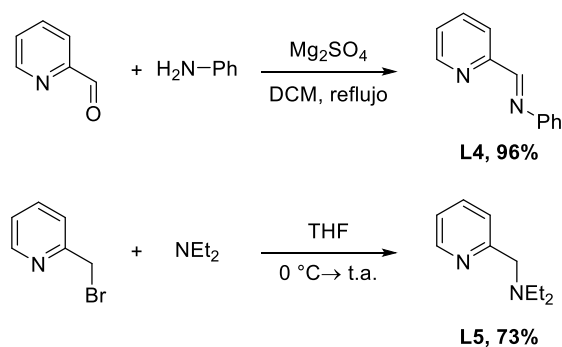


Esquema 52. Síntesis de los ligandos piridino-hidrazonas **L1-L3**.

Para estudiar la influencia de la naturaleza del fragmento hemilábil se sintetizaron las piridinoimina y piridinoamina **L4** y **L5**. Las síntesis de **L4** se efectuó mediante condensación entre la 2-formilpiridina y la anilina mientras que el ligando **L5** se obtuvo vía sustitución nucleofílica de la 2-(bromometil)-piridina con dietilamina. (Esquema 53).

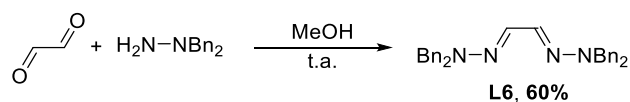
⁸⁹ Sobre ligandos con carácter hemilábil, ver: (a) Slone, C. S.; Weinberger, D. A.; Mirkin, C. A. *Prog. Inorg. Chem.* **1999**, *48*, 233. (b) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680.

⁹⁰ (a) Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Commun.* **2004**, 298. (b) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.



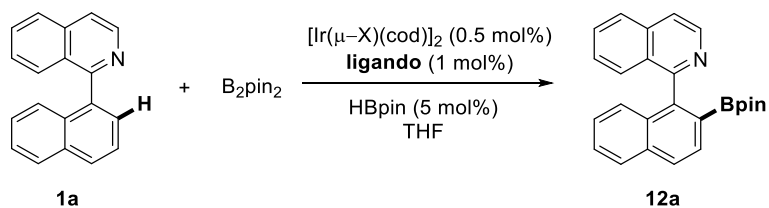
Esquema 53. Síntesis de los ligandos **L4** y **L5**.

Por otra parte, la bishidrazona derivada del glioxal **L6** podría ser efectiva teniendo en cuenta la riqueza electrónica del enlace C=N, que dependerá del grado de la conjugación $n \rightarrow \pi$. En ella, un simple cambio de conformación podría ayudar a modular sus propiedades electrónicas en el transcurso del ciclo catalítico. De manera análoga a los anteriores, este ligando C2-simétrico se obtuvo por condensación del glioxal con la *N,N*-dibencilhidracina (Esquema 54).



Esquema 54. Síntesis del ligando **L6**.

El siguiente paso en nuestra investigación fue probar la relación actividad/selectividad de los diferentes catalizadores formados in situ a partir de la combinación de $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})_2]$ y los ligandos sintetizados **L1-L6**. Adicionalmente, en este estudio preliminar se incluyó el ligando de Hartwig, la di-*tert*-butilbipiridina a efectos comparativos. Como reacción modelo se eligió la borilación de la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina (**1a**) usando bis(pinacolato)diboro como agente borilante en THF seco. En todos los casos, se añadió en el medio de reacción un 5 mol% de pinacolborano con el fin de acelerar la formación de la especie catalíticamente activa.⁴⁷ Inicialmente los experimentos se llevaron a cabo a una temperatura de 50 °C (Entradas 1-7, Tabla 1).

Tabla 1. Estudio de la naturaleza del ligando en la borilación de la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina.^a

Entrada	Ligando	X	T(°C)	t(h)	Rto(%) ^b
1	dtbpy	Cl	50	14	n.d. ^c
2	L1	Cl	50	20	67
3	L2	Cl	50	20	78
4	L3	Cl	50	20	79
5	L4	Cl	50	20	60
6	L5	Cl	50	14	- ^d
7	L6	Cl	50	20	- ^d
8	L5	Cl	80	20	80
9	L6	Cl	80	20	75
10	-	Cl	80	20	0
11	L2	OMe	50	7	84
12	dtbpy	OMe	t.a.	24	n.d. ^c
13	L2	OMe	t.a.	24	70 ^e
14	L4	OMe	t.a.	24	50 ^e
15	L5	OMe	t.a.	24	5 ^e
16	L6	OMe	t.a.	24	10 ^e

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de 1-(naftalen-1-il)isoquinolina **1a**, 0.5 mmol de B₂pin₂, ligando (1.0 mol%), [Ir(μ-X)(cod)]₂ (0.5 mol%), HBpin (5.0 mol%) en 1 mL de THF seco.

^b Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna a menos que se especifique lo contrario.

^c Mezcla compleja de productos de borilación, el rendimiento no fue determinado (n.d.).

^d No reacción.

^e Los rendimientos fueron estimados por las conversiones calculadas a través de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción.

Tal y como esperábamos, el catalizador basado en el ligando dtbpy es altamente activo pero nada selectivo, generando una mezcla compleja de productos de borilación, los cuales no fueron aislados (Entrada 1, Tabla 1). Por el contrario y para nuestra satisfacción, una excelente selectividad fue observada en las reacciones llevadas a cabo con los ligandos piridinohidrazonas **L1-L3**, los cuales conducen exclusivamente al producto de *orto*-borilación C-H **12a** en buenos rendimientos (Entradas 2-4, Tabla 1). De igual modo, la regioselectividad observada con la piridinoimina **L4** fue completa aunque su actividad fue sólo moderada a 50 °C (Entrada 5, Tabla 1). Por otro lado, los catalizadores derivados de la piridinoamina **L5** y la bishidrazona **L6** no exhibieron reactividad alguna a 50 °C (Entradas 6 y 7, Tabla 1). Con el objetivo de investigar su comportamiento, se decidió repetir los experimentos a una temperatura de 80 °C. En estas condiciones, ambos ligandos mostraron ser activos frente al proceso de borilación además de generar exclusivamente el producto deseado **12a** (Entradas 8-9, Tabla 1).

Los resultados obtenidos sugieren que la naturaleza del ligando ejerce un fuerte efecto tanto en la selectividad como en la actividad. En general, sólo los ligandos con carácter hemilábil conducen a un único producto de reacción y aquellos que mantienen en su estructura el fragmento piridina se muestran como los más activos. A pesar de estas observaciones, decidimos llevar a cabo un ensayo en ausencia de ligando no teniendo lugar la reacción (Entrada 10, Tabla 1). Adicionalmente, la sustitución del precursor de Ir(I) Ir[(μ-Cl)(cod)]₂ por el que tiene como ligandos puente grupos OMe generó un sistema catalítico más activo conservando el nivel de selectividad (Entrada 11, tabla 1).

Con el objetivo de observar efectos más marcados en la actividad, se repitieron los ensayos de borilación a temperatura ambiente con los ligandos dtbpy, **L2**, **L4**, **L5** y **L6** y el precursor metálico Ir[(μ -OMe)(cod)]₂ (Entradas 12-16, Tabla 1). En este estudio, no se aisló el éster borónico **12a** sino que se estimó la conversión y rendimiento del proceso mediante el análisis por RMN de ¹H. La superior actividad de la piridinohidrazona **L2** la convirtió en el ligandos eleccionado para los futuros experimentos con diferentes sistemas nitrogenados (Figura 3).

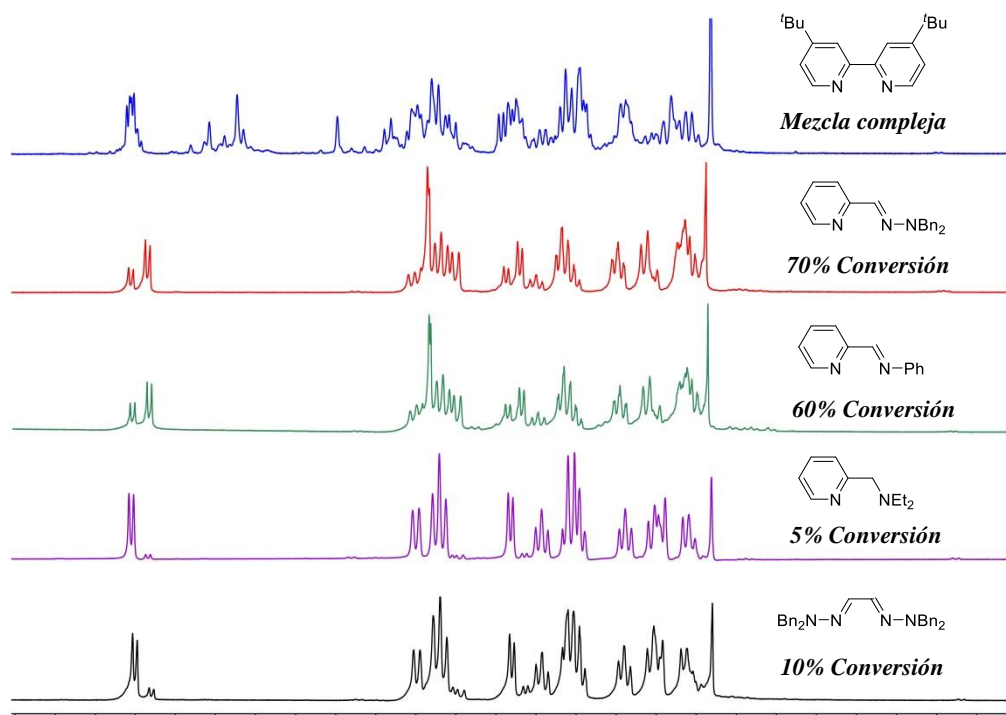


Figura 3. Estudio de ligandos a temperatura ambiente.

I.4.2. Alcance de la borilación C-H *orto*-dirigida.

I.4.2.1. Borilación C-H *orto*-dirigida en sistemas heterobiarfílicos.

Una vez seleccionado el ligando **L2** en combinación con el dímero de iridio (I) [Ir(μ -OMe)(cod)]₂ como sistema catalítico para la borilación C-H *orto*-selectiva, se decidió estudiar el alcance de la metodología empleando una amplia variedad de sistemas heterobiarfílicos basados en arilpiridinas, arilisoquinolinas y arilpirimidinas (**1a-s**). Los sistemas incluyen grupos donadores (Me, OMe, NMe₂) y atractores de electrones (Cl) para probar la versatilidad del método; además, se prepararon dos sustratos con sustituyentes en la posición 3 del anillo de isoquinolina **1o** y **1p**, metilo y cloro, respectivamente. Nuestra hipótesis es que estos sistemas deben mostrar una reactividad diferente al resto ya que un sustituyente voluminoso adyacente al grupo director podría dificultar o incluso anular la coordinación del nitrógeno a la especie catalítica. Por otro lado, se decidió incluir en este estudio los sustratos **1q** y **1r** ambos con grupos voluminosos en las posiciones *orto* y *orto'* del sistema biarfílico. Finalmente, se sintetizó la naftilpirimidina **1s** con el objetivo de investigar la influencia de dos átomos directores (Figura 4).

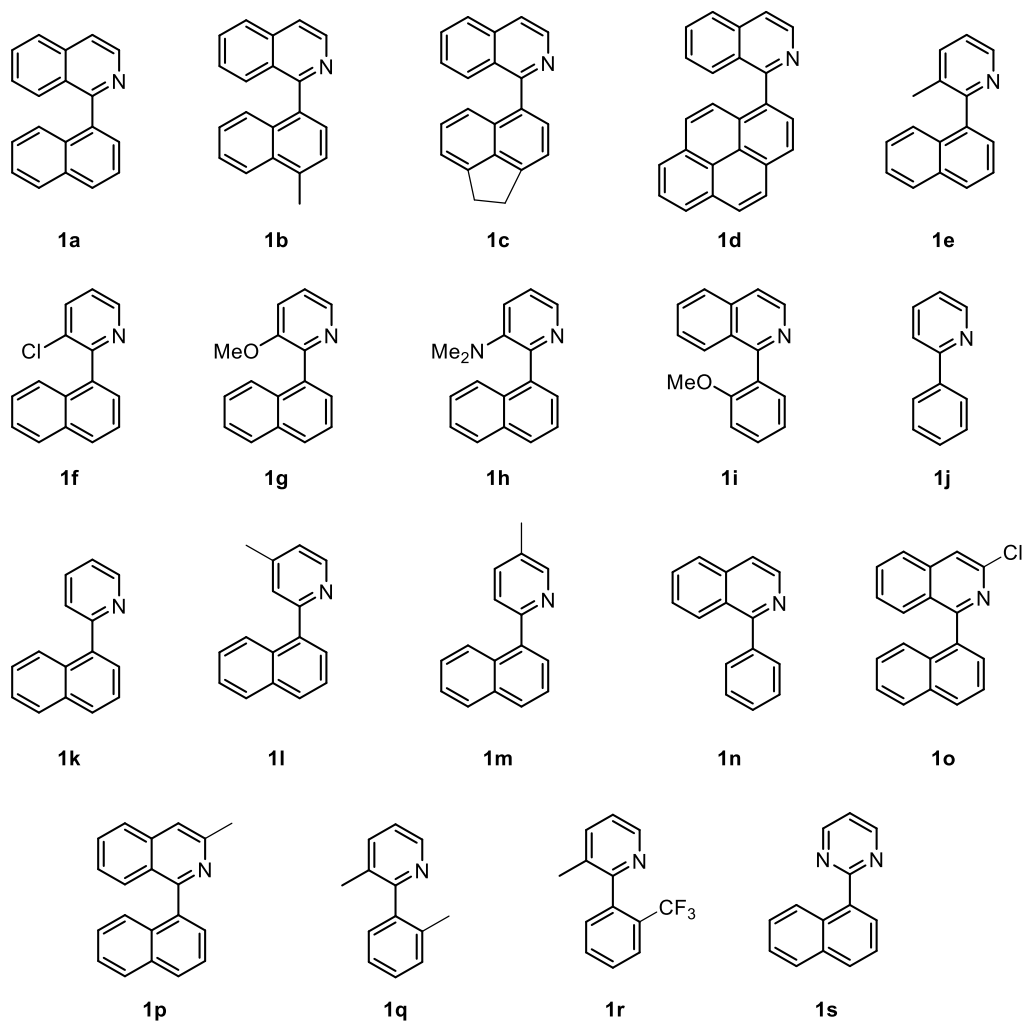
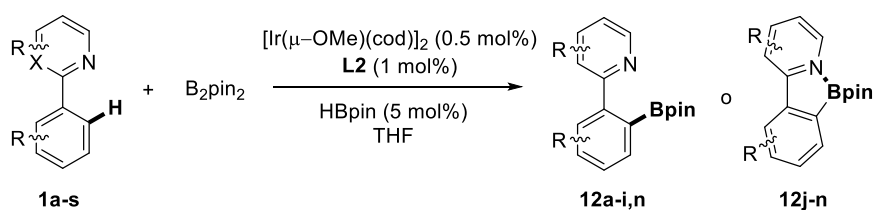


Figura 4. Sistemas heterobiphenílicos.

Las reacciones de borilación se llevaron a cabo empleando 1 equivalente del agente borilante, B_2pin_2 , 1 equivalente del compuesto azaaromático y 5 mol% de pinacolborano en THF seco a 50 °C u 80 °C en función del sustrato. La carga catalítica se mantuvo en todos los casos fija en 1 mol% usando para ello 1 mol% del ligando **L2** y un 0.5 mol% del dímero de Ir(I) (Tabla 2).

Tabla 2. Borilación *orto*-dirigida en sistemas heterobiarílicos.^a

Entrada	Sustrato	t(h)	δ_{11B} (ppm)	$\Delta_{H(Me-pin)}$ (ppm)	Producto	Rto(%) ^b
1	1a	7	31.1	0.75,0.95	12a(A)	84
2	1b	10	31.1	0.75,0.94	12b(A)	77
3	1c	7	30.3	0.86	12c(A)	79
4	1d	7	30.5	0.83, 1.01	12d(A)	62
5	1e	7	30.2	1.11	12e(A)	84
6 ^c	1f	12	29.9	1.14	12f(A)	58
7 ^c	1g	12	30.4	1.15	12g(A)	69
8	1h	7	29.5	1.15	12h(A)	70
9	1i	7	30.0	0.85	12i(A)	88
10 ^c	1j	48	13.3	1.43	12j(B)	64 ^d
11 ^c	1k	20	15.2	1.43	12k(B)	73 ^d
12	1l	7	13.9	1.44	12l(B)	84
13	1m	7	15.2	1.44	12m(B)	85
14	1n	7	22.1	1.27	12n^e	78
15	1o	24	-	-	-	0 ^f
16	1p	24	-	-	-	0 ^f

17	1q	24	-	-	-	- ^g
18	1r	21	-	-	-	- ^g
19	1s	20	-	-	-	- ^h

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de sustrato **1**, 0.5 mmol de B₂pin₂ y 1 mL de una disolución stock de catalizador⁹¹ a 80 °C.

^b Los rendimientos se calcularon tras aislar los ésteres borónicos mediante cromatografía en columna con gel de sílice o por precipitación con *n*-hexano.

^c Las reacciones se llevaron a cabo a a 80 °C.

^d Se usó 0.25 mmol de B₂pin₂.

^e Un equilibrio rápido entre las estructuras de tipo A y B para el compuesto **12n** es propuesto.

^f Las reacciones se repitieron a 100 °C y no se observó reactividad alguna.

^g Se detectó una pequeña cantidad de producto de *orto*-monoborilación después de calentar hasta 80 °C.

^h No se detectó producto de borilación.

En general, la mayoría de las reacciones funcionaron bien obteniéndose los correspondientes ésteres borónicos **12a-n** de manera selectiva y con rendimientos de moderados a buenos (Entradas 1-14, Tabla 2).

Los sistemas **1a-i** en los cuales sólo hay una posición disponible para el proceso de borilación C-H *orto*-selectivo condujeron de manera exclusiva a los productos **12a-i** en rendimientos del 58 al 88% (Entradas 1-9, tabla 2). La metodología toleró la presencia de grupos electrón-donadores (**1e**, **1g** y **1h**) y electrón-atrayentes (**1f**) en el anillo de piridina. Se observó que los sustratos con anillos de piridina más ricos electrónicamente y por lo tanto, con una mayor capacidad de coordinación del grupo director exhibían una mayor reactividad (entradas 5, 7-8, tabla 2) frente al sustrato con la piridina más deficiente en electrones **1f** (entrada 6, tabla 2).

Como hemos comentando, el proceso transcurre de manera selectiva para la mayoría de los sistemas heterobiarílicos ensayados. Una excepción la constituyen las piridinas más simples **1j** y **1k** las cuales generan productos de poliborilación. De este modo, las reacciones de borilación empleando 1 equivalente de agente borilante a 50 °C generaron los ésteres borónicos

⁹¹ La disolución stock del catalizador fue preparada disolviendo el ligando **L2** (37.7 mg, 0.125 mmol) y [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (42.3 mg, 0.063 mmol), en 25 mL de THF. La disolución amarilla-anaranjada se guarda en un tubo schlenk bajo argón.

deseados **12j** y **12k** con rendimientos bajos del 20% y 40 %, respectivamente. El análisis de los crudos de reacción reveló la formación de los diésteres borónicos con entrada del Bpin en la posiciones 4 y 5 del anillo de piridina (en una relación 1:1 aproximadamente) junto con el sitio de funcionalización *orto*-dirigido. Afortunadamente, este problema de selectividad fue mejorado empleando 0.5 de B₂pin₂ y efectuando las reacciones a 80 °C. En estas nuevas condiciones, y después de un periodo de reacción relativamente largo, los productos de monoborilación **12j** y **12k** fueron obtenidos con rendimientos moderados del 64 y 73%, respectivamente (Entradas 10 y 11, tabla 2).

En el caso de los sustratos **1o** y **1p**, los cuales presentan una alta congestión estérica en torno al nitrógeno director, la reacción no tuvo lugar incluso aumentado la temperatura hasta 100° C (Entradas 15 y 16, tabla 2). Este resultado resalta el nivel de selectividad que es logrado con el ligando hemilábil **L2**, el cual se muestra inactivo para la activación no dirigida de enlaces C-H en arenos y sólo permite que la reacción transcurra de manera selectiva cuando el grupo director es debidamente coordinado.⁹²

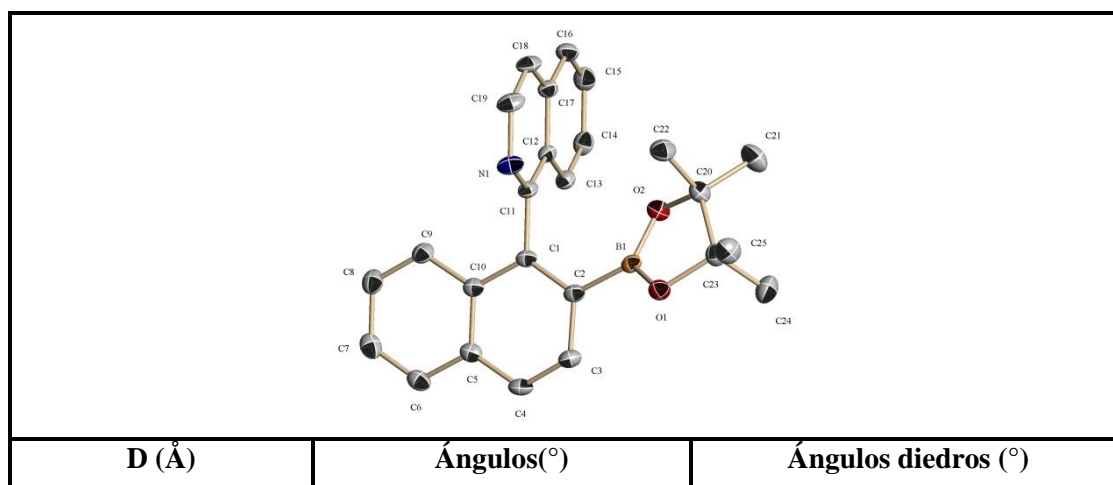
Adicionalmente, se ensayó el proceso de borilación en los sistemas **1q** y **1r** *orto*, *orto'*-sustituídos. Como cabía esperar, ambos sistemas mostraron reactividades de muy baja a nula, respectivamente, en la borilación C-H (Entradas 17 y 18, tabla 2). Para la fenilpiridina **1q** un aumento de la temperatura de reacción desde 50 a 80 °C condujo a una baja conversión hacia el producto monoborilado junto con otros productos de borilación no selectivos que no fuimos capaces de identificar. En el caso del sistema similar, **1r** sólo se detectó en el crudo de reacción el sustrato de partida acompañado del agente borilante. La justificación a esta ausencia de reactividad no puede ser atribuida a la no coordinación del átomo director a la especie de iridio catalíticamente activa ya que el confórmero con los dos anillos en disposición perpendicular más estable termodinámicamente y no presenta impedimento estérico en las proximidades del nitrógeno, sin embargo, ambos sustratos (**1q** y **1r**) presentan una alta inhibición frente a una conformación coplanar o quasicoplanar la cual propondremos como necesaria para la etapa de activación del enlace C-H en *orto* al grupo director. Esta idea es consistente con el hecho de que el sistema con más inhibición a la coplanaridad **1r** no muestre reactividad alguna mientras que la arilpiridina **1r** es capaz de generar, aunque de manera minoritaria y sin selectividad, el

⁹²Este resultado se entenderá mejor después de la propuesta mecanística.

producto de *orto*-borilación deseado. Finalmente, la arilpirimidina **1s** mostró ser inactiva para el proceso de borilación C-H con nuestro sistema catalítico (entrada 19, tabla 2).

La presencia simultánea de un ácido y una base de Lewis en la serie de compuestos **12** genera dos posibles estructuras derivadas de la formación o no del correspondiente aducto de Lewis. La observación de una u otra muestra una alta dependencia con el patrón de sustitución.

Los ésteres borónicos de *tipo A* son aquellos en los cuales el mayor impedimento estérico en la molécula impide el establecimiento de una interacción intramolecular B-N.⁹³ Este es el caso de los productos **12a-i** (entradas 1-9, Tabla 2), los cuales se caracterizan por exhibir una menor polaridad. La obtención de cristales con calidad suficiente para su análisis por difracción de rayos X del compuesto **12a** permitió confirmar la ausencia de interacción B-N en esta familia de compuestos. El derivado **12a** (Figura 5) con una alta inhibición estérica hacia una geometría coplanar muestra una disposición prácticamente perpendicular entre los anillos de isoquinolina y 2-naftilo (ángulo diedro N(1)-C(11)-C(1)-C(2)=82.3°), mientras que el átomo de boro adopta una geometría trigonal-plana casi perfecta que resulta de su hibridación sp^2 (C(2)-B(1)-O(1)-O(2)=180.0°).⁹⁴ Aunque en el diagrama de ORTEP de la Figura 5 sólo se muestra el enantiómero *S*, el producto se presenta en su forma racémica y en la celda unidad pueden encontrarse ambos atropoisómeros.



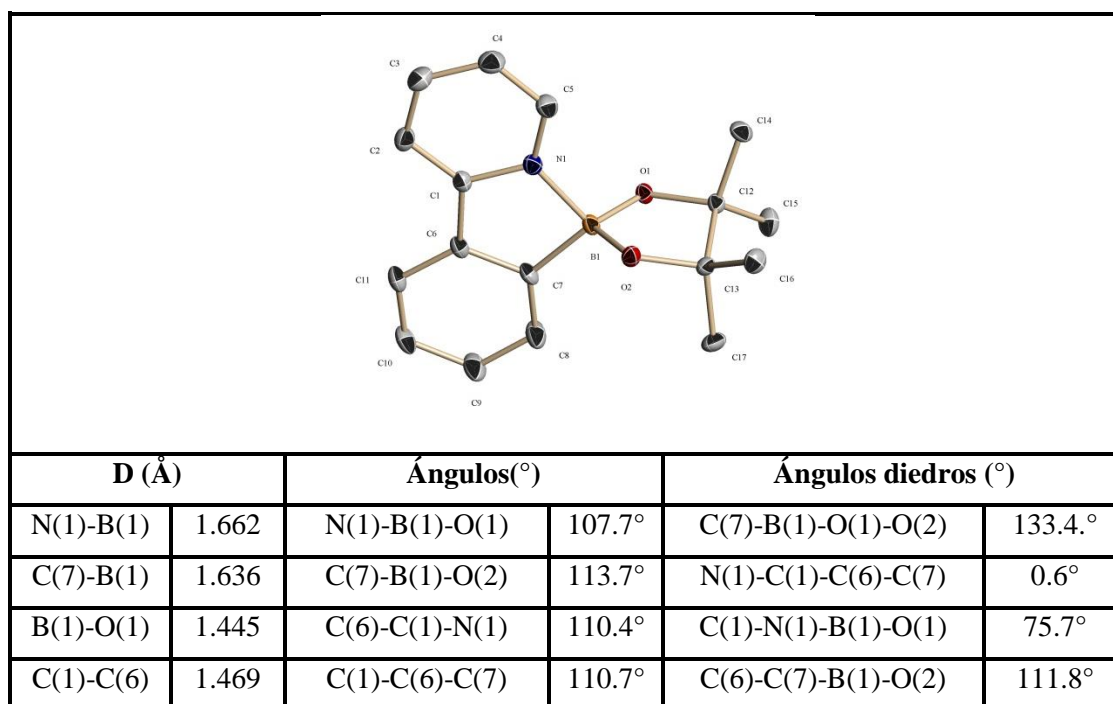
⁹³ En esta serie de compuestos tenemos un eje axial en torno al enlace C(arilo)-C(arilo).

⁹⁴ Los ángulos diedros virtuales presentan un valor de $\pm 180^\circ$ para átomos con geometría planar y $\pm 120^\circ$ para disposiciones tetraédricas, véase: Rankin, K. N.; Boyd, R. J. *Phys. Chem. A.* **2002**, *106*, 11168.

C(2)-B(1)	1.556	C(2)-B(1)-O(2)	124.5°	N(1)-C(11)-C(1)-C(2)	82.3°
C(1)-C(11)	1.506	C(1)-C(11)-N(1)	116.2°	C(11)-C(1)-C(2)-B(1)	0.6°
B(1)-O(1)	1.362	B(1)-C(2)-C(1)	122.3°	C(2)-B(1)-O(1)-O(2)	180.0°

Figura 5. Diagrama ORTEP del compuesto **12a**.

Los productos con menor impedimento estérico *tipo B* (**12j-m**) en los que la interacción N-B es posible muestran una mayor polaridad que permite su purificación mediante precipitación en *n*-hexano tras eliminar el disolvente en el crudo de reacción. Nuevamente, el análisis por difracción de rayos X del compuesto **12j** (Figura 6) es la prueba inequívoca que confirma la existencia de la interacción intramolecular de Lewis. En la estructura de **12j** observamos una clara interacción B-N con una distancia de enlace de 1.66 Å⁹⁵ que conduce a la disposición planar de los anillos de piridina y fenilo (ángulo diedro N(1)-C(1)-C(6)-C(7)= 0.6°) así como la piramidalización del átomo de boro (C(7)-B(1)-O(1)-O(2)=133.4°)⁹⁴



⁹⁵ Para distancias de enlace B-N y desplazamientos químicos de ¹¹B en ésteres borónicos véase: Zhu, L.; Shabbir, S. H; Gray, M.; Lynch, V. M.; Sorey, S.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1222.

Figura 6. Diagrama ORTEP del compuesto **12j**.

Además de en estado sólido, en disolución ambas estructuras pueden ser claramente diferenciadas por las espectroscopias de RMN de ^1H y ^{11}B . Las señales de los grupos metilos del pinacol aparecen en el rango 0.75-1.15 ppm para los ésteres borónicos libres (*tipo A*) mientras que los derivados con interacción N-B (*tipo B*) presentan señales más desapantalladas en el intervalo 1.40-1.45. Los desplazamientos de ^{11}B son realmente los más significativos y determinantes. En los compuestos de *tipo A* las señales aparecen entre 29-31 ppm, mientras que para los ésteres borónicos de *tipo B* las señales muestran un fuerte apantallamiento apareciendo en el rango de 13-15 ppm, lo cual está de acuerdo con los datos publicados para estos tipos de compuestos.⁹⁵ Finalmente, el éster borónico **12n** representa un caso intermedio entre las estructuras de *tipo A* y *B*, ya que la señal en RMN de ^{11}B aparece a 22.1 ppm y los metilos de grupo pinacol salen a 1.27 ppm en el espectro de RMN de ^1H . Nosotros suponemos que esta estructura puede encontrarse en un rápido equilibrio entre la forma libre y el aducto de Lewis (Figura 7).

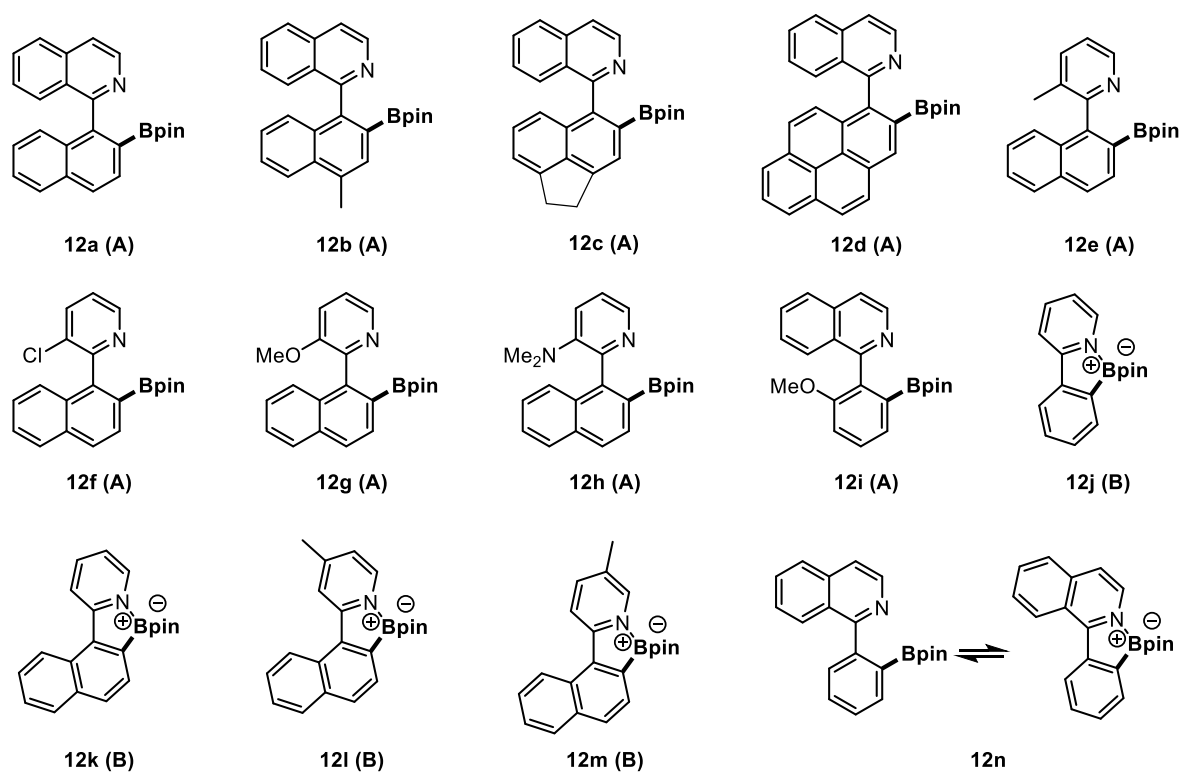


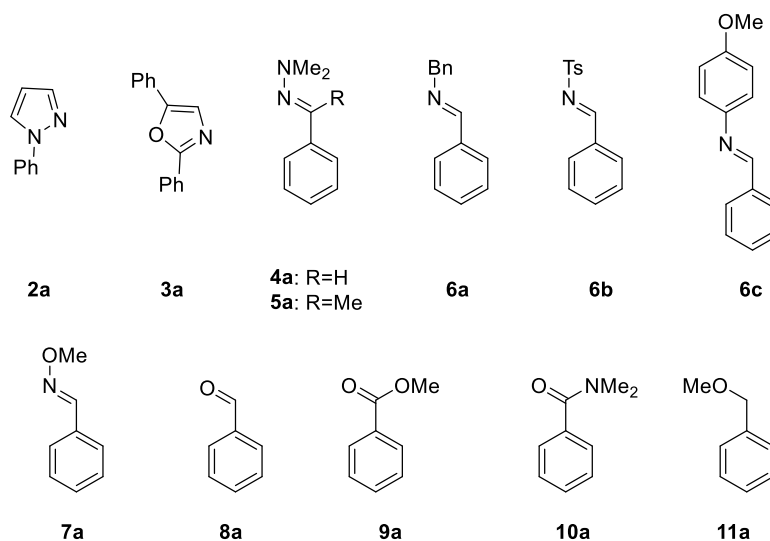
Figura 7. Arilpiridinas(isoquinolinas) boriladas.

Señalar que los ésteres borónicos de *tipo B* presentan una excelente ventaja frente a los de *tipo A* en cuanto a su purificación. Como ya hemos mencionado, su alta polaridad permite purificarlos con una simple precipitación con *n*-hexano mientras que el resto se aíslan por cromatografía en columna en gel de sílice. Esta familia de arilpiridinas(isoquinolinas) boriladas exhibe una limitada estabilidad sobre gel de sílice. De hecho, para el éster borónico **12a** se obtiene un rendimiento del 84% de producto aislado siendo la conversión calculada por RMN de ^1H en el crudo de reacción de prácticamente cuantitativa.

I.4.2.2. Extensión de la borilación C-H *orto*-dirigida a otros sistemas nitrogenados.

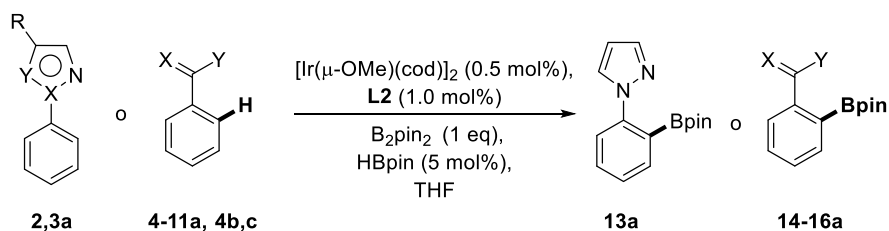
I.4.2.2.1. Naturaleza del sustrato.

El siguiente paso en nuestra investigación fue explorar el alcance de la borilación con respecto al tipo de funcionalidad presente en el sustrato. De este modo, se consideraron otras familias de compuestos con nitrógenos quelatantes tales como pirazoles, oxazoles, hidrazonas, iminas u oximas así como sistemas con heteroátomos con potencial capacidad *orto*-directora entre los que incluimos aldehídos, ésteres, éteres y amidas (Figura 8).

**Figura 8.** Sustratos con potencial capacidad *orto*-directora.

Las reacciones de borilación C-H se llevaron a cabo en las condiciones óptimas: sistema catalítico **L2**/1/2[Ir(μ -OMe)(cod)]₂ (1 mol%), 1 equivalente de B₂pin₂, 5 mol% de HBpin en THF anhidro. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudio de la naturaleza del sustrato con el sistema **L2**/[Ir(μ -OMe)(cod)]₂.^a



Entrada	Sustrato	Producto	T(°C)	t(h)	Conv(%) ^b	Rto(%) ^c
1	2a	-	50	12	-	17
2	2a	13a	50	12	-	39 ^d
3	3a	-	50	12	- ^e	-
4	4a	14a	50	24	80	70
5	4a	14a	80	7	100	80
6	5a	-	80	24	0	0
7	6a	-	80	24	0	0
8	6b	-	80	24	0	0
9	6c	-	80	24	0	0
10	7a	15a	80	7	90	74 ^f
11	8a	-	80	24	0	0
12	9a	16a	80	24	50	45
13	10a	-	80	24	0	0
14	11a	-	80	24	0	0

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de sustrato **1**, 0.5 mmol de B₂pin₂ y 1 mL de una disolución stock de catalizador⁹¹ a 80 °C.

^b Conversiones calculadas mediante el análisis de los crudos de reacción por RMN de ¹H.

^c Rendimientos de los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

^d Se usó 0.25 mmol de B₂pin₂.

^e La conversión no fue calculada porque se obtuvo una mezcla compleja.

^f En el crudo de reacción se detectó 10% de producto de partida, 16% de producto diborilado y un 74 % de producto monoborilado **15a**. En este caso, no se aisló el producto por cromatografía en columna, por lo tanto, el valor de rendimiento se refiere a la conversión estimada por RMN de ¹H desde el crudo de reacción.

En las condiciones de borilación estándar el sistema pirazol **2a** mostró reactividad pero la selectividad hacia el producto de *orto*-funcionalización C-H fue muy pobre. La complejidad del crudo obtenido no nos permitió calcular la conversión y el producto deseado **13a** se aisló por cromatografía en columna obteniéndose un rendimiento bajo del 17% (entrada 1, Tabla 3). La reacción se repitió entonces empleando 0.5 equivalentes de B₂pin₂ mejorándose la selectividad del sistema al aislarse el producto deseado con un rendimiento moderado del 39% (entrada 2, Tabla 3). El 1,3-oxazol **3a** mostró ser incluso menos selectivo frente al proceso de borilación C-H obteniéndose una mezcla muy compleja, por lo que decidimos no repetir el ensayo disminuyendo la cantidad de agente borilante (entrada 3, Tabla 3).

Para nuestra satisfacción, con la *N,N*-dimetilhidrazona derivada del benzaldehído **4a** se obtuvo una buena reactividad y excelente selectividad frente al proceso de borilación C-H. El sistema mostró una reactividad inferior a la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina ya que tras 24 horas de reacción, la conversión estimada por RMN fue del 80% frente al 99% del sistema heterobiarílico. El éster borónico **14a** se aisló mediante cromatografía en columna obteniéndose el producto con un rendimiento del 70% (entrada 4, Tabla 3). Este resultado prometedor nos llevó a repetir el ensayo de borilación a mayor temperatura con el objetivo de incrementar la conversión del producto deseado sin alterar la selectividad. Cuando repetimos la reacción a 80 °C, se observa un aumento significativo de la reactividad del sistema, ya que la conversión es completa tras 7 horas de reacción y el rendimiento de producto aislado del 80% (entrada 5, Tabla 3).

De acuerdo con este resultado, se decidieron llevar a cabo el resto de experimentos a 80 °C en lugar de 50. Cuando se probaron las mismas condiciones de reacción para la *N,N*-dimetilhidrazona derivada de la acetofenona **5a** no se obtuvo reactividad alguna después de 24

horas de reacción. Este resultado parece indicar que la presencia de un metilo adicional impide la coplanarización entre el anillo bencénico y el fragmento hidrazona necesaria para la formación del iridaciclo por activación C-H⁹²(Entrada 6, Tabla 3).⁹⁶

Durante este estudio, se observó que las iminas **6a-c** no exhibieron reactividad alguna, recuperándose en todos los casos los sustratos de partida (Entradas 7-9, Tabla 3) Este resultado fue inesperado dada la semejanza con la hidrazona **4a**. Si comparamos las capacidades quelatantes de los nitrógenos sp², sus magnitudes son equiparables ya que la presencia del grupo NMe₂ en la hidrazona no incrementa la riqueza electrónica del nitrógeno director. En segundo lugar, tampoco podemos atribuir la ausencia de reactividad a la inhibición de la coplanaridad entre el grupo director y el anillo aromático. Finalmente, las iminas **6a** y **6b** presentan anillos aromáticos más pobres en electrones, y por lo tanto, teóricamente más reactivos que la hidrazona **4a**.

La metiloxima **7a** derivada de benzaldehído se presentaba como un sustrato prometedor por sus similitudes electrónicas y estéricas con respecto a la *N,N*-dimetilhidrazona **4a**. Tal y como esperábamos, este sistema se mostró reactivo frente a las condiciones de borilación exhibiendo incluso una reactividad superior al sistema **4a** (entrada 10, Tabla 3). Sin embargo, la alta reactividad de este sistema presenta un inconveniente relacionado con la selectividad: se detectan en el crudo de reacción producto diborilado además del monoborilado de interés, aunque el producto mayoritario es el deseado.

Una vez estudiados los sistemas con grupos directores nitrogenados y teniendo en cuenta los precedentes de borilación C-H dirigida por funcionalidades oxigenadas, se procedió a evaluar la actividad de nuestro sistema catalítico en los sustratos **8-11a**.

Cuando se empleó benzaldehído (**8a**), como era de esperar, no se observa reacción lo que puede explicarse considerando que el oxígeno del carbonilo no es un buen grupo coordinante a pesar de que el anillo aromático es relativamente pobre electrónicamente y por lo tanto, debe

⁹⁶ Este resultado contrasta con la borilación C-H *orto*-dirigida en cetimidias catalizada por el sistema Rh-Silica-SMAP publicada por Sawamura y col. Véase referencia 86.

mostrarse más reactivo para el proceso de borilación C-H. Tampoco en este caso se observa una *borilación no dirigida* (entrada 11, Tabla 3).⁹⁷

No obstante, en el caso del benzoato de metilo (**9a**) se observa reactividad tras 24 horas de reacción a 80 °C (entrada 12, Tabla 3). La funcionalización tiene lugar de manera selectiva pero los valores de conversión y rendimiento de producto aislado son bajos del 45 y 40%, respectivamente. Aunque es conocida la capacidad de *orto*-dirección en benzoatos^{65,72,77} se requiere el uso de ligandos más sofisticados o catalizadores soportados y de ahí nuestro interés en extender nuestro sistema catalítico a esta familia de sustratos.

En el caso de la *N,N*-dimetilbenzamida⁸³ (**10a**) no se observa reactividad alguna frente a la borilación C-H (entrada 13, Tabla 3). Este resultado no puede justificarse en base a las características electrónicas del sistema, puesto que de acuerdo con ellas se esperaría una reactividad superior a la exhibida por el benzoato de metilo. Los resultados obtenidos sugieren que la nula reactividad debe estar relacionada con factores estéricos/conformacionales: el volumen del grupo dimetilamino podría provocar que una vez que el oxígeno del carbonilo se encuentre coordinado al centro metálico, la conformación plana necesaria para la activación C-H se encuentre inhibida por la alta congestión estérica.

Finalmente, se ensayó el proceso de borilación C-H con el bencilmetiléter (**11a**) recuperándose por completo el producto de partida. Teniendo en cuenta que bencilaminas de geometría análoga son boriladas de forma selectiva con un catalizador basado en un ligando hemilábil,⁶⁹ la ausencia de reactividad que hemos observado puede ser debida a que el grupo éter no sea lo suficientemente coordinante y como consecuencia, en la especie catalítica la disociación del sustrato esté más favorecida que la del brazo hemilábil del ligando (Entrada 14, Tabla 3).⁷²

La conclusión que extraemos de este análisis es que los dos sistemas que muestran reactividad y *orto*-selectividad frente al proceso de borilación C-H cuando se emplea el sistema catalítico $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\mathbf{L2}$ son los sustratos **4a** y **7a**, la *N,N*-dimetilhidrazona y *O*-metiloxima derivadas del benzaldehído, respectivamente. El estudio de sustratos

⁹⁷ Para nuestro conocimiento, no hay ejemplos de borilaciones C-H dirigidas por benzaldehído y derivados.

electrónicamente diferentes y así como el empleo de cálculos teóricos⁹⁸ nos pueden ayudar a clarificar el mecanismo y poder de este modo explicar la preferencia hacia ciertos sistemas como las hidrazonas y la metiloximas. Todos los resultados obtenidos apuntan a que la capacidad de coordinación del grupo director así como las características estéricas del sistema son factores cruciales para la activación C-H. Adicionalmente, pensamos que la presencia de un sustituyente en el grupo director tal como NR₂ o OR puede estar desempeñando un papel significativo durante el transcurso de la reacción.

I.4.2.2.2. Borilación C-H *orto*-dirigida en *N,N*-dimetilhidrazonas derivadas de benzaldehído.

Una vez estudiada la reactividad de un amplio número de sustratos con potenciales grupos directores de naturaleza nitrogenada y oxigenada y sabiendo que sólo presentan una buena reactividad la hidrazona **4a** y la oxima **7a**, decidimos explorar la metodología ya desarrollada en estos nuevos sistemas. Nos centramos en el estudio de las hidrazonas debido por un lado, a la mayor selectividad frente a la monoborilación C-H y por el otro, a su mayor versatilidad sintética. De acuerdo con ello, se prepara una familia de *N,N*-dimetilhidrazonas que incluyen sustituyentes en las posiciones *orto*, *meta* y *para* de naturaleza tanto electrón-donadora como electrón atrayente (Figura 9).

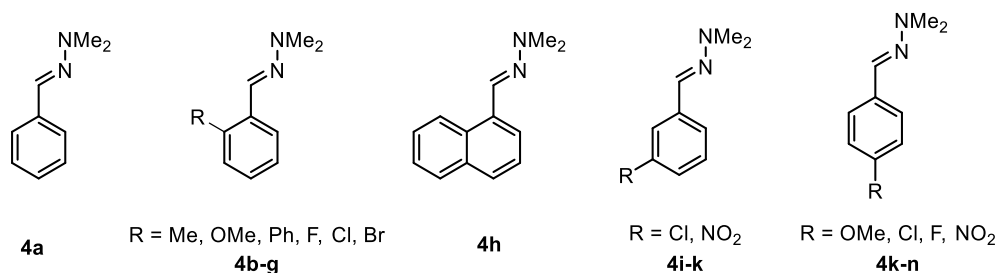


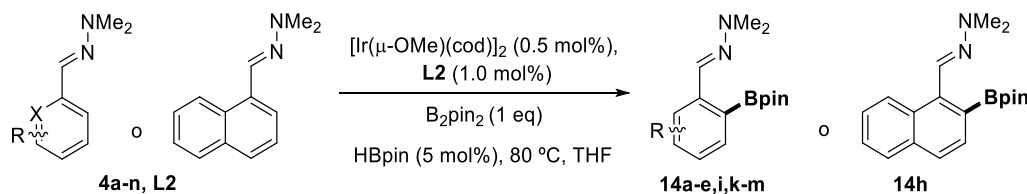
Figura 9. Batería de *N,N*-dimetilhidrazonas.

Los ensayos de borilación se llevaron a cabo en las condiciones óptimas con el sistema catalítico [Ir(μ-OMe)(cod)]₂/L2 (1 mol%) empleando 1 equivalente de B₂pin₂ y 5 mol% de HBpin en THF anhidro a 80 °C. Los resultados obtenidos para los 15 sistemas empleados se recogen en la

⁹⁸ Los cálculos teóricos se discutirán el apartado. **I.4.6.2.3.**

Tabla 4. Destacar que debido a la descomposición de los productos en las placas de cromatografía de capa fina de gel de sílice, la monitorización de las reacciones se efectuó mediante el análisis por RMN de ^1H de alícuotas extraídas de los crudos de reacción.

Tabla 4. Borilación de *N,N*-dimetilhidrazonas aromáticas **4**.^a



Entrada	Sustrato	Producto	t(h)	$\Delta\delta(\text{ppm})^b$	Conv(%) ^c	Rto(%) ^d
1	4a (R = H)	14a	8	0.93	95	80
2	4b (R = <i>o</i> -Me)	14b	24	0.36	99	88
3	4c (R = <i>o</i> -OMe)	14c	24	0.08	99	80
4	4d (R = <i>o</i> -Ph)	14d	24	-	99	90
5	4e (R = <i>o</i> -F)	14e	24	0.21	95	72
6	4f (R = <i>o</i> -Cl)	-	48	0.12	65	-
7	4g (R = <i>o</i> -Br)	-	48	0.12	17	-
8	4h (Naftilo)	14h	24	0.41	100	95
9	4i (R = <i>m</i> -Cl)	14i	17	0.84	93	84
10	4j (R = <i>m</i> -NO ₂)	-	48	-	0	0
11	4k (R = <i>p</i> -OMe)	14k	10	0.84	90	77
12	4l (R = <i>p</i> -Cl)	14l	10	0.89	90	73
13	4m (R = <i>p</i> -F)	14m	7	0.85	90	70
14	4n (R = <i>p</i> -NO ₂)	14n	48	-	0	0
15	L2	-	24	-	0	0

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de arilhidrazona **4**, 0.5 mmol de un 1.0 mL de disolución stock de catalizador⁹¹ en THF anhidro a 80 °C.

^b Diferencia entre el desplazamiento químico del hidrógeno unido al carbono azometínico en los productos borilados **14** con respecto a las arilhidrazonas de partida **4** ($\Delta\delta = \delta_{12} - \delta_4$ (ppm)).

^c Las conversiones son calculadas por el análisis por RMN de ¹H de los crudos de reacción a los tiempos indicados en cada caso.

^d Los rendimientos de los productos **14** hacen referencia a los rendimientos aislados de los mismos tras purificación por cromatografía en columna.

En estos ensayos de borilación se analizó la influencia de las características electrónicas y estéricas de las arilhidrazonas en el proceso de funcionalización C-H. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios ya que la mayoría de los sistemas exhibieron una buena reactividad hacia el producto de *o*-borilación deseado (Tabla 4).

La metodología tolera la presencia de grupos en la posición *orto* al grupo director tanto de naturaleza electrón-donadora (sustratos **4b** y **4c**) como electrón-atrayente (sustratos **4d** y **4e**) siendo los rendimientos de los productos aislados de buenos a excelentes (Entradas 2-5, Tabla 4). El procedimiento de borilación proporcionó también buenos resultados con los sistemas *meta*-disustituídos **4h** y **4j** obteniéndose los correspondientes ésteres borónicos con rendimientos del 95 y 84%, respectivamente (Entradas 8 y 9, Tabla 4). En este caso, a pesar de la existencia de dos enlaces C-H no equivalentes en *orto* al grupo director, la funcionalización transcurre selectivamente en la posición 6, la menos impedida (Figura 10).

Las arilhidrazonas *para*-disustituídas **4k-m** mostraron ser muy reactivas, siendo en todos los casos los tiempos de reacción inferiores a 10 h frente a las 24 horas requeridas para los sistemas análogos con sustituyentes en las posiciones *orto* o *meta*. Las conversiones y rendimientos obtenidos fueron nuevamente buenos encontrándose la tendencia general que los sistemas más pobres en electrones reaccionan más rápidamente que sus análogos con sustituyentes electrón-donadores (Entradas 11-13, Tabla 4). Mayores tiempos de reacción conducen a la formación del correspondiente producto *o,o'*-diborilado junto al producto mayoritario de monoborilación. A pesar de que a priori es posible que dos enlaces C-H en posición *orto* a un grupo director sean susceptibles de funcionalización, no existen precedentes de diborilación *orto*, *orto'*-dirigida (Figura 10).

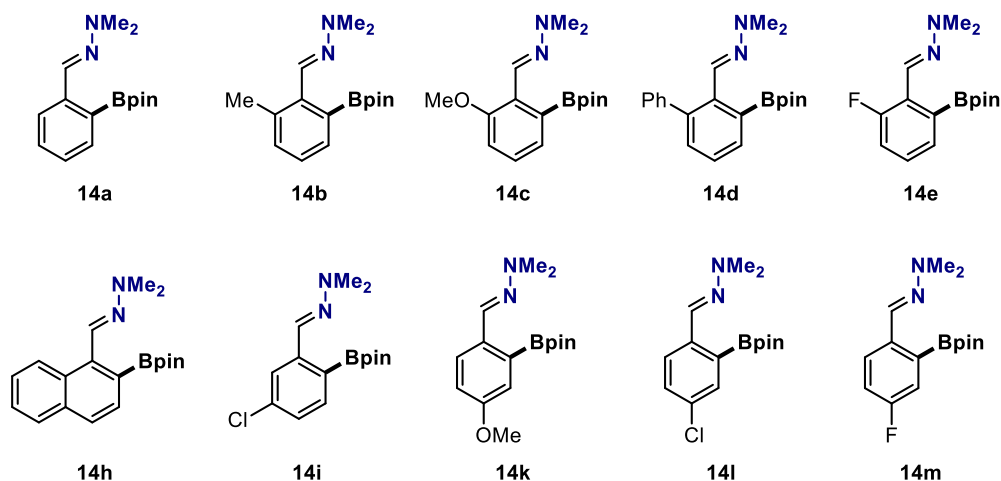


Figura 10. Arilhidrazonas *orto*-boriladas.

La metodología mostró dos claras limitaciones. La primera de ellas, relacionada con la competencia de los sustituyentes con el grupo director hidrazona por la vacante de coordinación del catalizador. De este modo, los sistemas con grupos NO_2 en las posiciones *meta* y *para*, **4j** y **4n**, los cuales por su deficiencia electrónica en el anillo bencénico deberían exhibir una reactividad superior a la de las hidrazonas análogas más ricas en electrones, no mostraron reactividad alguna tras 48 horas de reacción (Entradas 7 y 10, Tabla 4). Estos resultados nos hacen pensar que el grupo nitró pueda estar compitiendo con el grupo hidrazona por la vacante de coordinación del catalizador y además por su carácter quelato esta interacción esté más favorecida resultando irreversible, y por consiguiente, inhibiendo por completo el proceso de funcionalización C-H.

La segunda limitación de la metodología se manifiesta cuando se emplean sustratos con una congestión estérica en torno al grupo hidrazona relativamente alta. De acuerdo con ello, cuando se llevó a cabo la reacción con el sistema *o*-bromosustituido **4g** se obtiene una baja conversión hacia el éster borónico tras un prolongado tiempo de reacción. Este resultado no puede justificarse en base a las propiedades electrónicas del sistema, porque ya hemos visto que la borilación tolera la presencia de grupos atractores de electrones como los halógenos (sistemas **4l** y **4m**). Por tanto, la explicación ha de estar relacionada con las características estéricas del sistema: el gran volumen del átomo de bromo podría hacer que una vez coordinado el nitrógeno imínico de la hidrazona al centro metálico en la especie catalíticamente activa, la conformación

plana que ha de adoptar el sistema para la etapa de activación C-H esté desfavorecida o impedida por la repulsión estérica entre el sustituyente en *orto* al grupo director (bromo) y el hidrógeno del carbono azometínico (Figura 11).

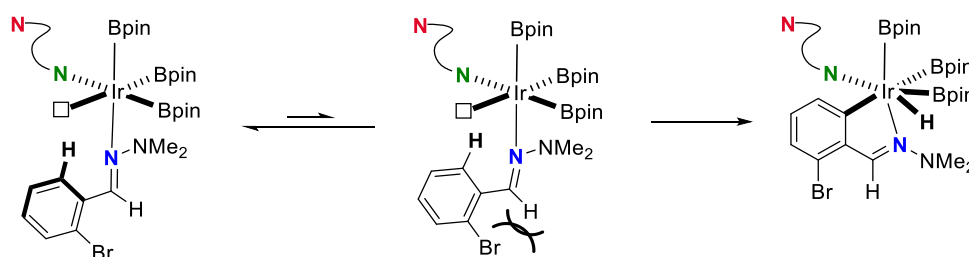
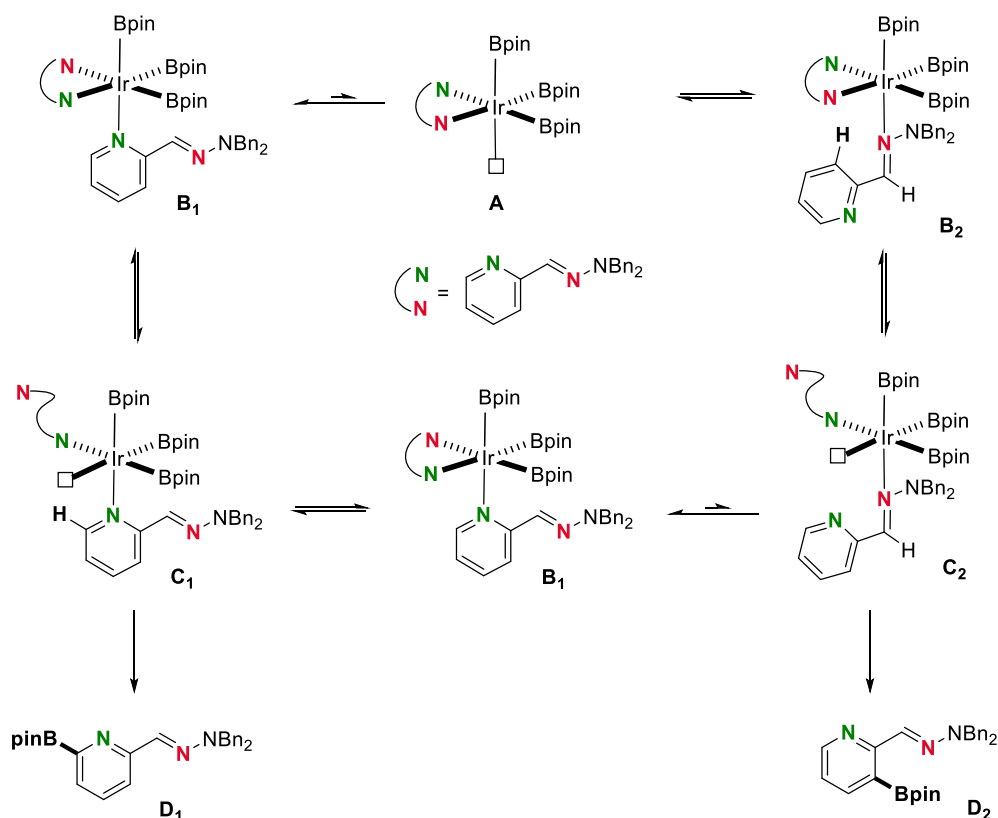


Figura 11. Impedimento en la conformación idónea para activación C-H.

Dentro de este estudio se decidió analizar el comportamiento del propio ligando **L2** empleándolo como sustrato debido a su naturaleza de hidrazona. Este ensayo demostró que el ligando se mantiene inalterado bajo las condiciones de borilación (Entrada 15, Tabla 4). La ausencia de reactividad puede ser razonada a través del Esquema 55. La especie catalítica **A** de $16e^-$ establece dos equilibrios que resultan de la coordinación con los dos grupos quelatantes presentes en la molécula para generar los intermedios **B₁** y **B₂**. Debido a la mayor capacidad σ -donadora del nitrógeno piridínico los dos equilibrios se desplazan hacia la especie **B₁**. La disociación del nitrógeno más lábil en el intermedio **B₁** genera el complejo de Ir(III) coordinativamente insaturado **C₁** que es un precursor potencial para la etapa de activación C-H. Sin embargo, la activación del enlace C-H adyacente a un nitrógeno piridínico no se encuentra favorecida de acuerdo con recientes cálculos teóricos⁵² transcurriendo las borilaciones de piridinas con el sistema catalítico de Hartwig únicamente en las posiciones 3 y 4.⁵³ Por otro lado, la descoordinación del nitrógeno más lábil en la especie **B₂** genera al intermedio pentacoordinado **C₂** el cual podría vía adición oxidante activar el enlace C-H en *orto* al grupo director hidrazona, sin embargo, esta etapa compete con la formación de la especie de $18e^-$ **B₁** siendo este último proceso termodinámicamente más favorable. En este escenario, el catalizador se encuentra secuestrado como **B₁** no observándose ninguno de los posibles productos de borilación.



Esquema 55. Equilibrios entre la especie catalítica y el ligando **L2**.

Los métodos de purificación de los productos borilados incluyen la cromatografía en columna y la precipitación con *n*-hexano desde el crudo de reacción. En el primer caso fue necesaria la sustitución de la fase estacionaria convencional de gel de sílice por alúmina neutra debido a la descomposición parcial de los ésteres borónicos.

La relativa inestabilidad de los productos borilados **14** puede deberse a una interacción intramolecular N-B que podría estar debilitando al enlace C-B y por lo tanto, favorecería el proceso de protodesboronación, hidrólisis, etc. del éster sobre la gel de sílice. No obstante, esta interacción B-N no ha sido observada por RMN de ^{11}B , ya que los derivados borilados muestran picos en torno a 30 ppm que son característicos de ésteres borónicos libres derivados de pinacol y no de los correspondientes aductos de Lewis.⁹⁵ El establecimiento de dicha interacción intramolecular puede encontrarse inhibido por factores estéricos: el grupo pinacol es muy voluminoso, por lo que la repulsión estérica con los grupos metilos de la hidrazona dificultaría

la coordinación del nitrógeno al boro Podíamos pensar en conformaciones alternativas que evitaran tales repulsiones estéricas, tales como la conformación atropoisomérica **A** donde se bloquea la conjugación entre la hidrazona y el anillo aromático o la conformación **B** con una disposición perpendicular de los grupos metilo de la hidrazona en la cual la conjugación $\rightarrow\pi$ quedaría inhibida. (Figura 12). La cristalización del éster borónico **14k** corroboró la ausencia de interacción intramolecular N-B y mostró que el grupo hidrazona y el anillo aromático adoptan una disposición coplanar (Ver Figura 13).

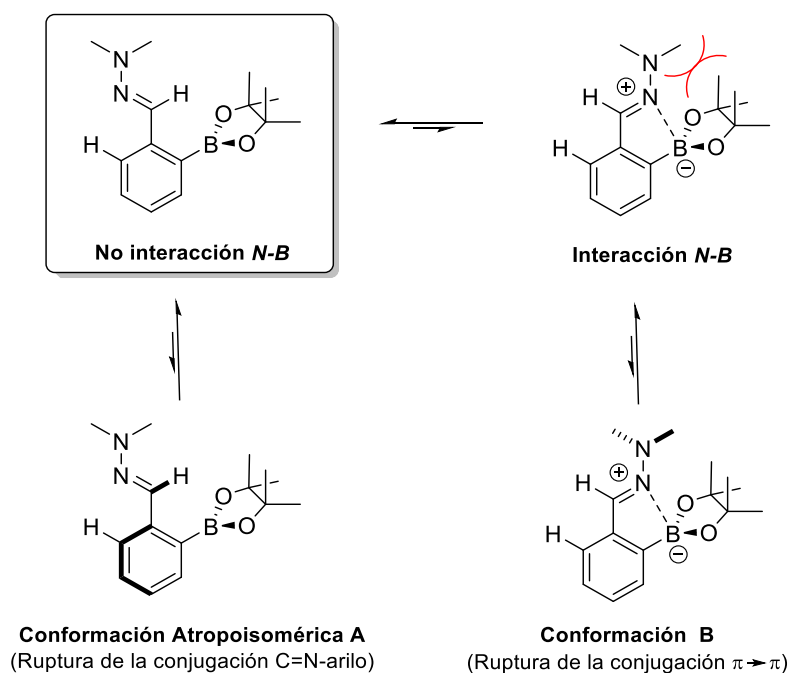


Figura 12. Posibles conformaciones de **14a**.

El análisis por difracción de rayos X del compuesto **14k** (Figura 13) además de confirmar la ausencia de formación del aducto de Lewis reveló la existencia de un enlace de hidrógeno no convencional entre el hidrógeno del carbono azometínico y uno de los átomos de oxígeno del grupo borilo⁹⁹ (d [H-O(3)] = 2.303 Å, \angle C(1)-H(1)-O(3) = 128.1°). Esta interacción podría ser la causa de la relativa inestabilidad de los ésteres **14** en gel de sílice ya que la formación de este

⁹⁹ Para un estudio sobre interacciones CH-O-B relacionadas, véase: Corey, E. J.; Lee, T. W.; *Chem. Commun.* **2001**, 1321.

enlace de hidrógeno intramolecular puede labilizar el enlace B-O y favorecer un proceso de hidrólisis (apertura del anillo de pinacol). La disposición perpendicular del fragmento borilo con respecto al anillo aromático se pone de manifiesto mediante los ángulos de torsión C(2)-C(3)-B(1)-O(3)=10.6 ° y C(1)-C(2)-C(3)-B(1)=1.6 °. Finalmente, el átomo de boro adquiere una geometría trigonal plana según el valor de 179.0 ° del ángulo virtual diedro C(3)-B(1)-O(2)-O(3).⁹⁴

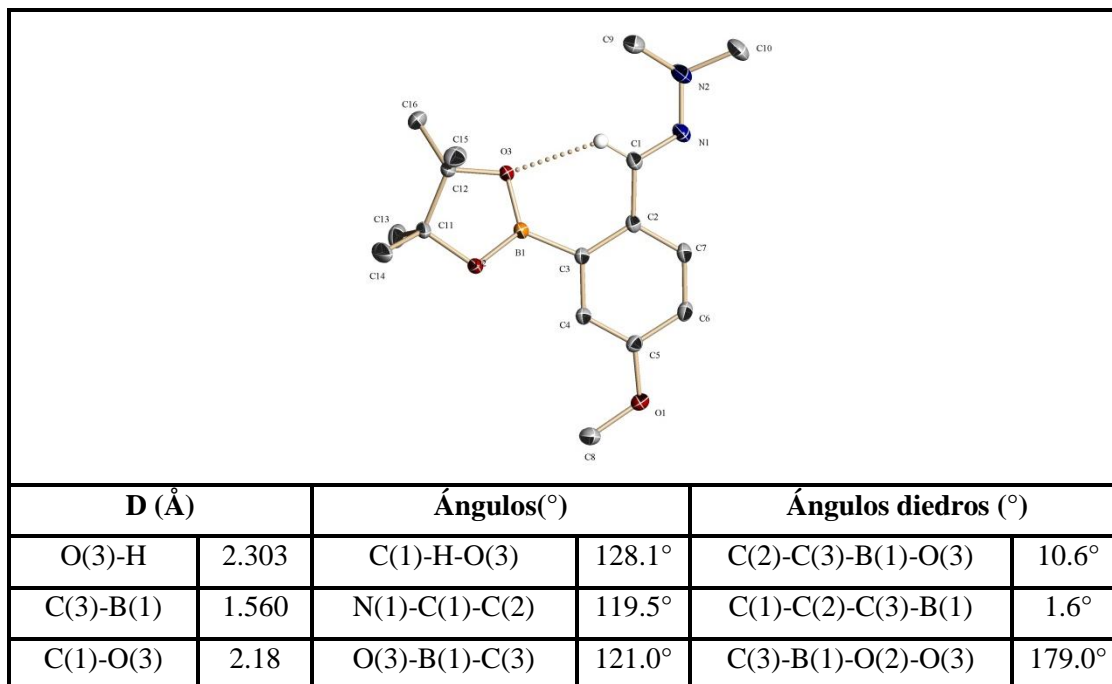


Figura 13. Diagrama ORTEP del compuesto **14k**.

Estas características estructurales observadas por difracción de rayos X también se ponen de manifiesto en disolución. Por un lado, se observa el desapantallamiento del protón azometínico en la serie de ésteres borónicos **14** con respecto a las hidrazonas de partida **4** fruto del enlace de hidrógeno no convencional en el que participa dicho protón y uno de los oxígenos del grupo pinacol más próximo (Columna 5, Tabla 4). La magnitud de esta interacción es totalmente dependiente del grado de coplanaridad adquirido entre los grupos borilo e hidrazona. Teniendo en cuenta que el grado de desapantallamiento del protón azometínico (denotado en la Tabla 4 como $\Delta\delta$) en los ésteres borónicos es una medida directa de la fuerza del enlace de hidrógeno se

espera que aquellos sistemas con mayor inhibición a la coplanaridad presenten señales menos desapantalladas que aquellos derivados en los que la congestión estérica en torno al grupo director sea relativamente baja.

De acuerdo con esta hipótesis, el producto monoborilado más sencillo (sin sustituyentes en el anillo aromático) **14a** así como los sistemas *meta*- y *para*-disustituídos **14i** y **14k-m**, respectivamente en los que las repulsiones estéricas no son significativas ($R^1 = H$, Figura 14) (entradas 1,9, 11-13, Tabla 4) presentan valores de $\Delta\delta$ superiores a 0.84 ppm lo cual supone un elevado desapantallamiento y por lo tanto, se traduce en un enlace de hidrógeno convencional relativamente fuerte (del mismo orden de magnitud que el observado por difracción de rayos X para el éster borónico **14k**).

Por el contrario, en los sistemas *orto*-disustituídos **14b-h** (Entradas 2-8, Tabla 4) el desapantallamiento es menos acusado siendo $\Delta\delta$ menor a 0.5 ppm en todos los casos. En esta serie de compuestos, la magnitud del enlace de hidrógeno vendrá establecida por la naturaleza electrónica y el volumen estérico del sustituyente en la posición 2, responsable de que la torsión del enlace arilo-C=N sea mayor o menor. En las hidrazonas **14b**, **14d** y **14h** (Entradas 2, 4 y 8, Tabla 4) el establecimiento de un enlace H-O más débil se explica por la congestión estérica que ejerce el sustituyente voluminoso mientras que en los sistemas **14c** y **14e** (Entradas 3 y 5, Tabla 4) donde el volumen de los grupos en *orto* es relativamente pequeño, se justifica por la repulsión entre los pares de electrones sin compartir del F u OMe con los del nitrógeno imínico (Figura 14).

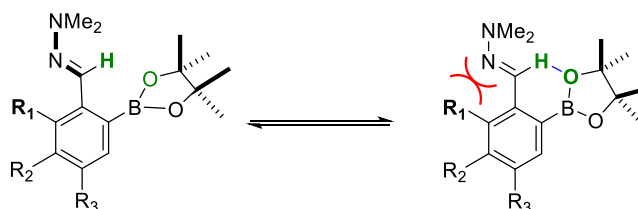


Figura 14. Estructuras presentes en las arilhidronas **14**.

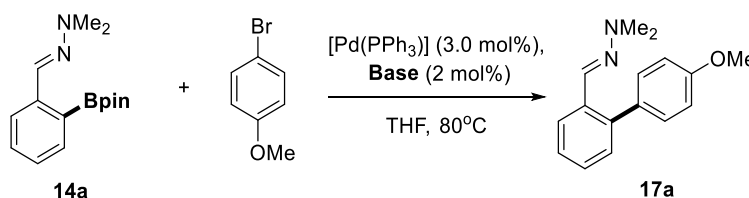
I.4.3. Derivatización de los esteres borónicos.

I.4.3.1. Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

Una aplicación evidente de los productos borilados obtenidos **12** y **14** es su uso como sustratos en las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura. De acuerdo con ello, nos pareció interesante desde el punto de vista sintético combinar nuestra metodología de borilación C-H con la reacción de Suzuki-Miyaura para la obtención de derivados di y triarílicos en un proceso “one pot”.

Inicialmente, se decidió optimizar la etapa de acoplamiento y se eligió como reacción modelo el acoplamiento entre el éster borónico **14a** derivado de la *N,N*-dimetilhidrazona del benzaldehído con el 4-bromoanisol empleando tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3 mol%) como catalizador y THF como disolvente. El disolvente empleado fue THF debido a que posteriormente queremos llevar a cabo el proceso de borilación/acoplamiento “one pot” y por consiguiente, el disolvente en ambas etapas ha de ser el mismo. Los ensayos se llevaron a cabo en todos los casos a 80 °C y el tiempo de reacción se fijó en 12 horas. Las variables que se modificaron fueron los equivalentes relativos de éster borónico y bromuro de arilo empleados, la naturaleza de la base (se emplearon dos bases distintas: Na₂CO₃ y Cs₂CO₃) y la adicción o no de agua en el medio de reacción (Tabla 5).

Tabla 5. Acoplamiento del éster borónico **14a** con el 4-bromoanisol.^a



Entrada	Eq Ester	Eq Br	Base	Adición H ₂ O ^b	Rto(%) ^c
1	1.1	1.0	Na ₂ CO ₃	No	50
2	1.1	1.0	Na ₂ CO ₃	Si	45

3	1.1	1.0	Cs ₂ CO ₃	No	58
4	1.1	1.0	Cs ₂ CO ₃	Si	50
5	1.0	1.2	Na ₂ CO ₃	No	56
6	1.0	1.2	Na ₂ CO ₃	Si	50
7	1.0	1.2	Cs ₂ CO ₃	No	66
8	1.0	1.2	Cs ₂ CO ₃	Si	58

^a Las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.25 mmol de éster borónico o bromuro, 0.5 mmol de base, [Pd(PPh₃)₄] (3.0 mol%), 0.5 mL de THF a 80 °C.

^b Se adicionó 200 μL de H₂O al medio de reacción.

^c Los rendimientos fueron calculados tras la purificación del producto **17a** por cromatografía en columna con gel de sílice.

En todas las condiciones ensayadas se obtuvo el producto de acoplamiento deseado **17a**, el cual se aisló por cromatografía en columna en gel de sílice. Los rendimientos son en todos los casos moderados, una de las razones puede ser la elección de un haluro de arilo rico en electrones y por lo tanto, no muy reactivo, adicionalmente se emplea un éster borónico en lugar del correspondiente ácido lo cual también contribuye a una menor reactividad del sistema.

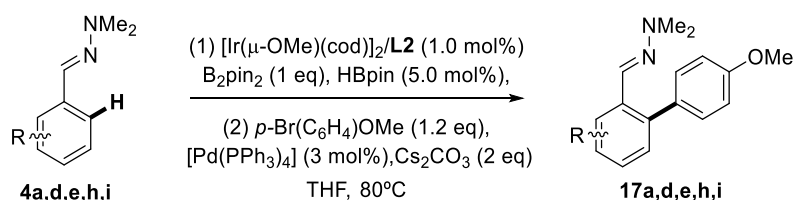
Las conclusiones que extraemos de este análisis son básicamente tres. En primer lugar, se observa un descenso de rendimiento cuando se añade agua al medio de reacción, al comparar por ejemplo las entradas 1 y 2 (Tabla 5), en las que se emplea un exceso de éster borónico con respecto al bromuro y se usa como base carbonato potásico se produce una disminución de rendimiento desde un 50% hasta un 45% con la presencia de agua en el medio de reacción lo cual puede atribuirse a la pérdida de éster borónico mediante un proceso de protodesboronación, favorecido en estas condiciones. En segundo lugar, el empleo de carbonato de cesio como base parece mejorar ligeramente la reactividad del sistema en comparación con el carbonato potásico, de este modo, si comparamos, por ejemplo, las entradas 5 y 7, (Tabla 5) observamos un aumento substancial de rendimiento que pasa del 56 al 67%. Finalmente, los rendimientos se ven incrementados en todos los casos cuando el reactivo en exceso es el bromuro de arilo en lugar del éster borónico (entradas 1-4 vs entradas 5-8, tabla 5).

En conclusión, las mejores condiciones de acoplamiento se basan en el empleo de carbonato de cesio como base, el uso de 1.2 equivalentes de bromuro de arilo con respecto al éster

borónico y la ausencia de agua en el sistema de reacción (entrada 7, tabla 5) obteniéndose en este caso el sistema biarílico **17a** con un rendimiento moderado del 66%.

El siguiente paso en nuestra investigación fue, por consiguiente, llevar a cabo el proceso de borilación/acoplamiento “one pot” empleando las condiciones optimizadas para cada una de las etapas empleando como sustratos los sistemas hidrazonas **4a,d,e,h,i** (tabla 6).

Tabla 6. Borilación/acoplamiento “one pot” de las arilhidrazonas **4**.^a



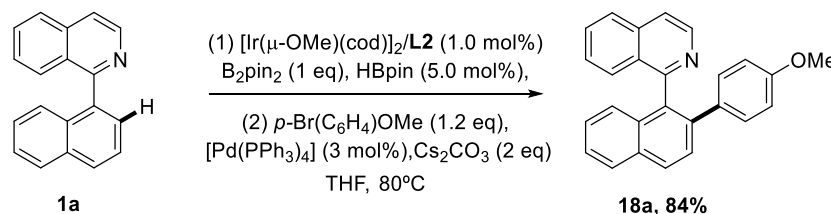
Entrada	Sustrato	Producto	t ₁ (h)	t ₂ (h)	Rto(%) ^b
1	4a (R = H)	17a	8	12	66
2	4d (R = <i>o</i> -Ph)	17d	24	12	55
3	4e (R = <i>o</i> -F)	17e	24	12	72
4	4h (naftilo)	17h	17	12	60
5	4i (R = <i>m</i> -Cl)	17i	24	12	74

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de arilhidrazona **4**, 0.5 mmol de B₂pin₂, y 1 mL de disolución stock⁹¹ a 80°C. Cuando la etapa de borilación acaba se añaden bajo argón 0.6 mmol de bromuro, 1.0 mol de base y [Pd(PPh₃)₄] (3.0 mol%). Ambas reacciones se calentaron a 80 °C.

^b Los rendimientos hacen referencia a los productos **17** aislados por cromatografía en columna.

En todos los casos, se obtuvieron los derivados biarílicos **17** con rendimientos de moderados a buenos, los sistemas con mayor impedimento estérico **4d** y **4h** mostraron una reactividad inferior al resto de sistemas (entradas 2 y 4, tabla 6). Sin embargo, la hidrazona sin sustituir **4a** exhibió una reactividad ligeramente inferior en comparación a los sistemas con mayor congestión estérica **4e** y **4i** (entradas 3 y 5, tabla 6).

Adicionalmente, se empleó la metodología desarrollada en la 1-(1-naftil)isoquinolina (**1a**) obteniéndose el correspondiente producto de acoplamiento **18a** con un rendimiento excelente del 84% (Esquema 56).

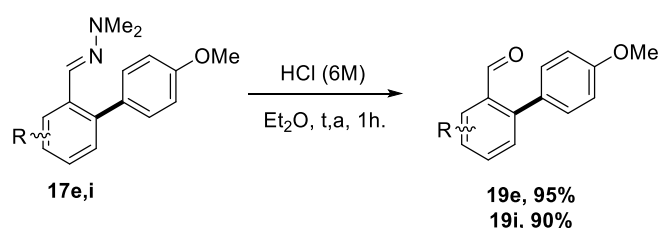


Esquema 56. Borilación/acoplamiento de la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina..

I.4.3.1.2. Transformación de las hidrazonas en nitrilos y aldehídos.

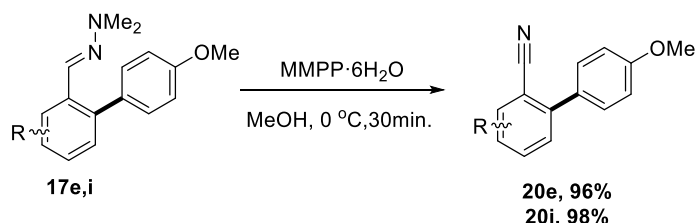
La versatilidad de los ésteres borónicos sintetizados no sólo radica en la reactividad de la funcionalidad borada, sino también en las posibles transformaciones del grupo hidrazona. En este sentido, nos planteamos transformar las hidrazonas en los correspondientes aldehídos y nitrilos. Debido a que los productos de acoplamiento cruzado **17** son más estables que los correspondientes ésteres borónicos **14** de los que proceden, se decidió llevar a cabo esta estrategia con los primeros en lugar de los segundos tomando como sustratos modelo los sistemas biárilicos **14e** y **14i**.

La desprotección de la funcionalidad hidrazona hasta el grupo formilo se llevó a cabo en medio ácido empleando una disolución de HCl 6M en dietiléter a temperatura ambiente. Para nuestra satisfacción, las reacciones transcurrieron en una hora obteniéndose los aldehídos deseados **19e** y **19i** con rendimientos excelentes del 95 y 90%, respectivamente no siendo necesaria su purificación por cromatografía en columna (Esquema 57).



Esquema 57. Transformación de las hidrazonas en aldehídos.

La transformación del grupo hidrazona hasta el correspondiente nitrilo se llevó a cabo empleando condiciones descritas en la bibliografía¹⁰⁰: peroxifalato de magnesio en MeOH a 0 °C siguiéndose un mecanismo de eliminación aza-Cope. Nuevamente, la derivatización fue exitosa y se obtuvieron los correspondientes nitrilos con rendimientos prácticamente cuantitativos, 96 y 98% para los sistemas **20e** y **20i**, respectivamente (Esquema 58).



Esquema 58. Transformación de las hidrazonas en nitrilos.

I.4.3.2. Transformaciones en sales de trifluoroborato potásico.

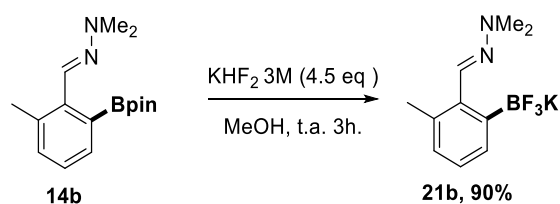
Otra transformación de interés de los ésteres borónicos es su conversión en otros derivados borados fácilmente purificables, como son las sales de trifluoroborato, que han despertado un gran interés durante los últimos años debido a que su gran estabilidad y fácil síntesis, que adicionalmente viene acompañada de una alta reactividad en reacciones de acoplamiento cruzado, adiciones 1,2 y 1,4 a compuestos carbonílicos, etc.¹⁰¹

Siguiendo el procedimiento descrito por el Prof. Aggarwal y col.,¹⁰² el éster borónico **14b** purificado previamente se transformó en el correspondiente trifluoroborato potásico, obteniéndose éste como un sólido de color blanco con un rendimiento del 90% (Esquema 59). Señalar que el grupo hidrazona toleró las condiciones de reacción.

¹⁰⁰ Fernández, R. Gash, C. Lassaletta, J. M. Llera, J. M. Vazquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 141.

¹⁰¹ Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288.

¹⁰² Bagutski, V.; Ros, A.; Aggarwal, V. K. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 9956.



Esquema 59. Transformación de éster borónico **14b** a la sal de trifluoroborato.

Tras este buen resultado, se planteó el desarrollo de un proceso “one pot” borilación-formación BF_3K que evitara la purificación del éster borónico y por tanto que solventara los problemas de pérdida de rendimiento que conlleva. Esta transformación se llevó a cabo en condiciones optimizadas de borilación empleando el sistema catalítico **L2**/[Ir(μ -OMe)(cod)]₂, y una vez finalizada esta etapa (seguida mediante ¹H-RMN), se eliminó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo resultante en metanol y se trató con una disolución ~ 3 M de KHF_2 en H_2O (tabla 7). Esta metodología fue aplicada a varios sustratos tanto con grupos donadores (entradas 1 y 2, tabla 7) como atractores (entradas 3-5, tabla 7), y en todos los casos los trifluoroboratos se obtuvieron con excelentes rendimientos.

La caracterización de los productos obtenidos por RMN de ¹¹B reveló la presencia de tripletes en torno a 4 ppm en lugar de los esperados cuartetos. Adicionalmente, el análisis por espectrometría de masas tampoco nos generaba la masa estimada sino que se detectaba la pérdida de una molécula de fluoruro potásico. Esto nos hizo plantearnos la posibilidad de haber sintetizado los correspondientes amino-difluoroboranos con una interacción B-N interna en lugar de las correspondientes sales de trifluoroboratos. La cristalización y consiguiente análisis por difracción de rayos X de los derivados **21d** y **21h** (Figura 16 y Figura 17, respectivamente) corroboró nuestra hipótesis: se tratan de zwitteriones amino-boranos con una interacción intramolecular boro-nitrógeno. Lo más significativo de estas estructuras es la distancia entre los átomos de boro y el nitrógeno amínico del grupo hidrazona la cual adquiere un valor en ambos casos de aproximadamente 1.63 Å lo cual confirma la formación de un enlace simple entre estos dos átomos (**21d**: $d[\text{B}(1)\text{-N}(2)]=1.639\text{Å}$, **21h**: $d[\text{B}(1)\text{-N}(2)]=1.632\text{Å}$)¹⁰³, adicionalmente podemos observar la piramidalización del átomo de boro en ambas estructuras teniendo en cuenta los valores de los ángulos diedros C(3)-B(1)-F(1)-F(2) de 129.1 y 128.9° para **21d** y **21h**, respectivamente. El resto de distancias, ángulos y torsiones más representativas en estas

¹⁰³ Para estructuras de rayos X de compuestos similares véase: (a) Ren, Y.; Liu, X.; Gao, W.; Xia, H.; Ye, L.; Mu, Y. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 1808. (b) Wei, P.; Atwood, D.A. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4060.

estructuras se recogen en las Figura 16 y Figura 17 y presentan en todos los casos valores muy similares. Como hemos comentado anteriormente, los espectros de RMN de ^{11}B de estos derivados borados **21** son consistentes con esta interacción ya que presenta tripletes en lugar de cuartetos en torno a 4 ppm con constantes de acoplamientos $J_{\text{B,F}}$ de aproximadamente 50 Hz.¹⁰⁴

Debido a la formación de un anillo de seis miembros en los compuestos **21** los dos átomos de flúor no son equivalentes químicamente en estado sólido pero parecen serlo en disolución, probablemente a través de un equilibrio rápido entre las dos posibles conformaciones de *pseudo*-silla del anillo. Esto explicaría porque en los espectros de ^{11}B observamos un triplete de intensidad relativa 1:2:1 en lugar de un doble doblete por el acoplamiento del boro con dos fluoruros magnéticamente no equivalentes. Teniendo en cuenta, por un lado, la equivalencia magnética observada para los fluoruros, por el otro, los espines magnéticos nucleares del ^{11}B y ^{19}F (1/2 y 3/2, respectivamente), las señales en el espectro de ^{19}F deberían aparecer como un cuartete de intensidad 1:1:1:1 en lugar de un cuartete de doblete (Figura 15). Para los aminodifluoroboranos **21b**, **21c** y **21h** observamos un cuartete con picos relativamente anchos e intensidades de aproximadamente 1:1:1:1 siendo la constante de acoplamiento $J_{\text{B,F}}$ en torno a 50 Hz, lo cual está de acuerdo para las calculadas en los espectros de ^{11}B .¹⁰⁴ Para los sistemas **21d** y **21i**, la resolución de las señales es de menor calidad y se observan dobletes muy anchos.

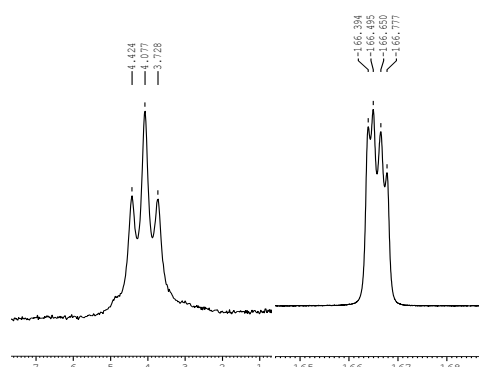


Figura 15. Espectros de ^{11}B y ^{19}F del aminodifluoroborano **21c**.

¹⁰⁴ Datos de RMN de ^{11}B y ^{19}F de compuestos similares véase: (a) Shalom, E.; Takroui, K. Goldberg, I.; Katzhendler, J.; Srebnik, M. *Organometallics*, **2005**, *24*, 5776. (b) Referencia 103(a).

Señalar que la estabilidad de estos compuestos es elevada y se explica por la formación de un anillo de seis miembros además de por el establecimiento de la interacción de Lewis. Familias de compuestos con boro cuaternarios con dos ligandos fluoruro han mostrado interesantes propiedades luminicestas.¹⁰⁵

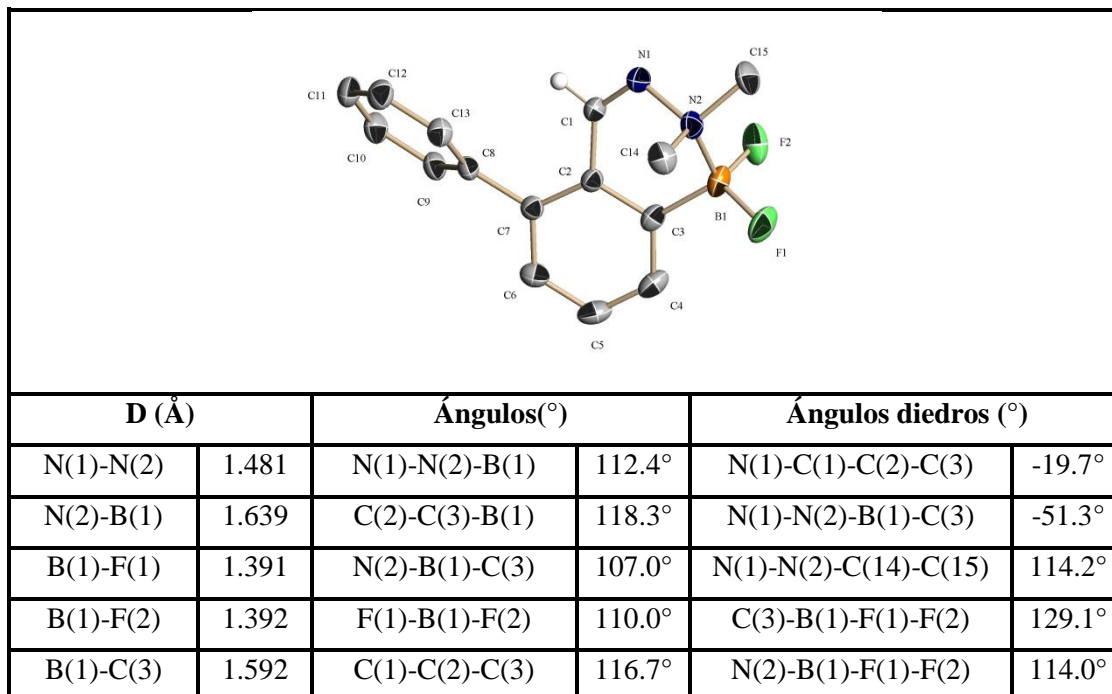
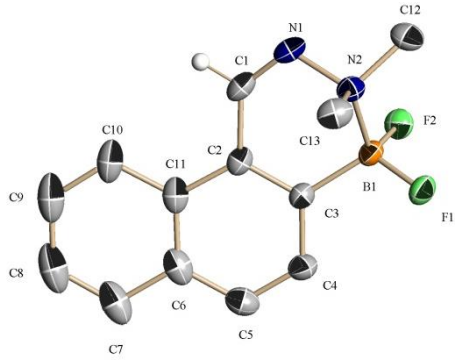


Figura 16. Diagrama ORTEP del compuesto **21d**.

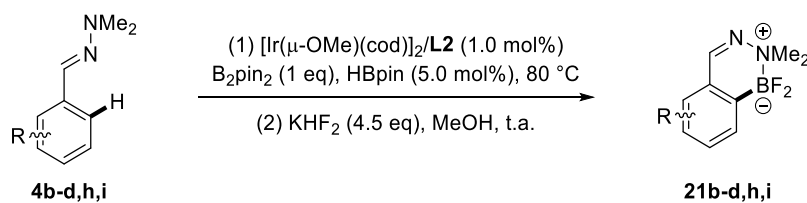
¹⁰⁵ Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290.



D (Å)		Ángulos (°)		Ángulos diedros (°)	
N(1)-N(2)	1.475	N(1)-N(2)-B(1)	113.1°	N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-16.6
N(2)-B(1)	1.632	C(2)-C(3)-B(1)	118.5°	N(1)-N(2)-B(1)-C(3)	-48.7°
B(1)-F(1)	1.389	N(2)-B(1)-C(3)	107.4°	N(1)-N(2)-C(12)-C(13)	113.9°
B(1)-F(2)	1.397	F(1)-B(1)-F(2)	109.5°	C(3)-B(1)-F(1)-F(2)	128.9°
B(1)-C(3)	1.595	C(1)-C(2)-C(3)	117.6°	N(2)-B(1)-F(1)-F(2)	113.5°

Figura 17. Diagrama ORTEP del compuesto **21h**.

Tabla 7. Transformación “one pot” de arilhidrazonas **4** en aminodifluoroboranos **21**.^a



Entrada	Sustrato	Producto	$t_1(\text{h})^b$	$t_2(\text{h})^c$	$\delta (^{11}\text{B})^d$	$\delta (^{19}\text{F})^e$	Rto(%) ^f
1	4b (R = H)	21b	24	2	4.4	-166.9	97
2	4c (R = <i>o</i> -OMe)	21c	24	3	4.1	-166.6	97
3	4d (R = <i>o</i> -Ph)	21d	24	4	4.4	-167.0	96
4	4h (Naftilo)	21h	24	5	4.2	-166.7	98

5	4i (R = <i>m</i> -Cl)	21i	17	3	4.4	-166.6	90
---	------------------------------	------------	----	---	-----	--------	----

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de arilhidrazona **4**, 0.5 mmol de B₂pin₂ y 1.0 mL de una disolución stock de catalizador⁹¹ a 80 °C La transformación a aminodifluoroborano se efectúa sobre el crudo de la borilación seco empleándose MeOH (4.9 mL) y KHF₂ (2.25 mmol) a temperatura ambiente.

^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante RMN de ¹H.

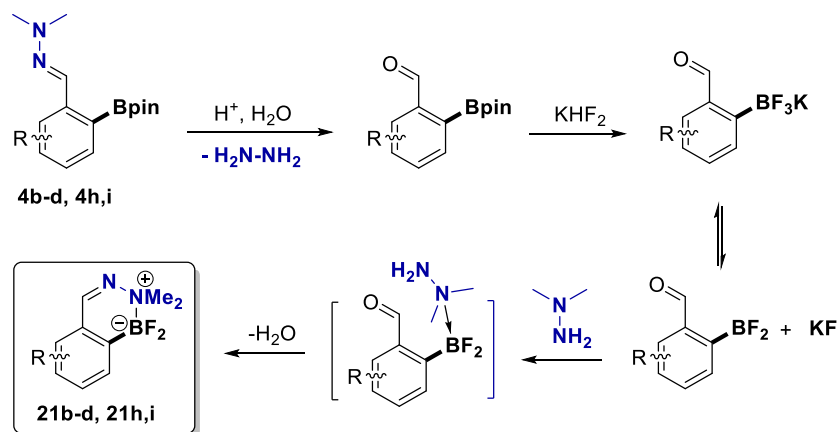
^c Las reacciones fueron monitorizadas mediante CCF.

^d Desplazamientos químicos de las señales en el espectro de ¹¹B-RMN.

^e Desplazamientos químicos de las señales en el espectro de ¹⁹F-RMN.

^f Rendimientos de los productos aislados tras los ciclos de coevaporación MeOH/H₂O y posterior filtración.

La formación de la sal interna podría explicarse según el mecanismo mostrado en el Esquema 60. El proceso se iniciaría con la hidrólisis de la hidrazona seguida de la formación del trifluoroborato potásico derivado del benzaldehído, el cual está en equilibrio con el difluoroborano. En una segunda etapa, la *N,N*-dimetilhidracina libre se coordinaría al boro electrofílico del difluoroborano. Finalmente, este intermedio evolucionaría hasta el aminodifluoroborano de configuración *Z* correspondiente vía ciclación intramolecular.¹⁰⁶ En este caso el pequeño impedimento estérico ejercido por los átomos de flúor, así como la gran electrofilia de un grupo difluoroborano unida con la formación de un ciclo de 6 miembros muy estable termodinámicamente, hacen que sí sea posible una interacción nitrógeno amínico-boro (1.63Å) y la formación de una sal interna muy estable.



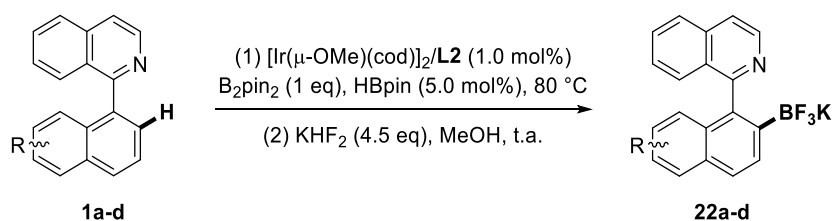
¹⁰⁶ Para la formación de un zwitteriones internos análogos ver: (a) Groziak, M. P.; Chen, L.; Yi, L.; Robinson, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7812. (b) Robinson P. D.; Groziak, M. P.; Yi, L. *Acta Cryst.* **1996**, *C52*, 2826.

Esquema 60. Propuesta mecanística para la formación de los aminodifluoroboranos **21**.

La misma metodología de borilación/ KHF_2 fue aplicada sobre las arilisoquinolinas **1a-d** obteniéndose las sales de trifluoroboratos **22a-d** co con rendimientos de buenos a excelentes (

Tabla **8**). Los productos fueron caracterizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{11}B y ^{19}F . Las señales de ^{11}B , que teóricamente han de ser cuartetos con intensidades relativas 1:3:3:1 se presentan como señales anchas en el intervalo de 3.4-3.8 ppm; del mismo modo que las señales en el espectro de ^{19}F no se resuelven como cuartetos de intensidades relativas 1:1:1:1 sino que aparecen nuevamente como picos muy anchos.¹⁰⁷ La baja resolución de las señales en los espectros de ^{11}B y ^{19}F no nos permitieron a priori descartar una interacción ácido-base interna.

Tabla 8. Transformación de arilisoquinolinas **1** en sales de trifluoroborato **22**.^a



Entrada	Sustrato	Producto	$t_1(\text{h})^b$	$t_2(\text{h})^b$	$\delta (^{11}\text{B})^c$	$\delta (^{19}\text{F})^d$	Rto(%) ^e
1	1a	22a	7	2	3.4	-137.5	83
2	1b	22b	10	3	3.8	137.5	98
3	1c	22c	7	3	3.4	-137.0	92
4	1d	22d	10	3	3.8	-137.0	88

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.25 mmol de arilisoquinolina, 0.25 mmol de B_2pin_2 y 0.5 mL de una disolución stock de catalizador⁹¹ a 80 °C. La transformación a sal de trifluoroborato se efectúa sobre el crudo de la borilación seco empleándose MeOH (2.5 mL) y KHF_2 (1.125 mmol) a temperatura ambiente.

^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante CCF.

^c Desplazamientos químicos de las señales en el espectro de ^{11}B -RMN.

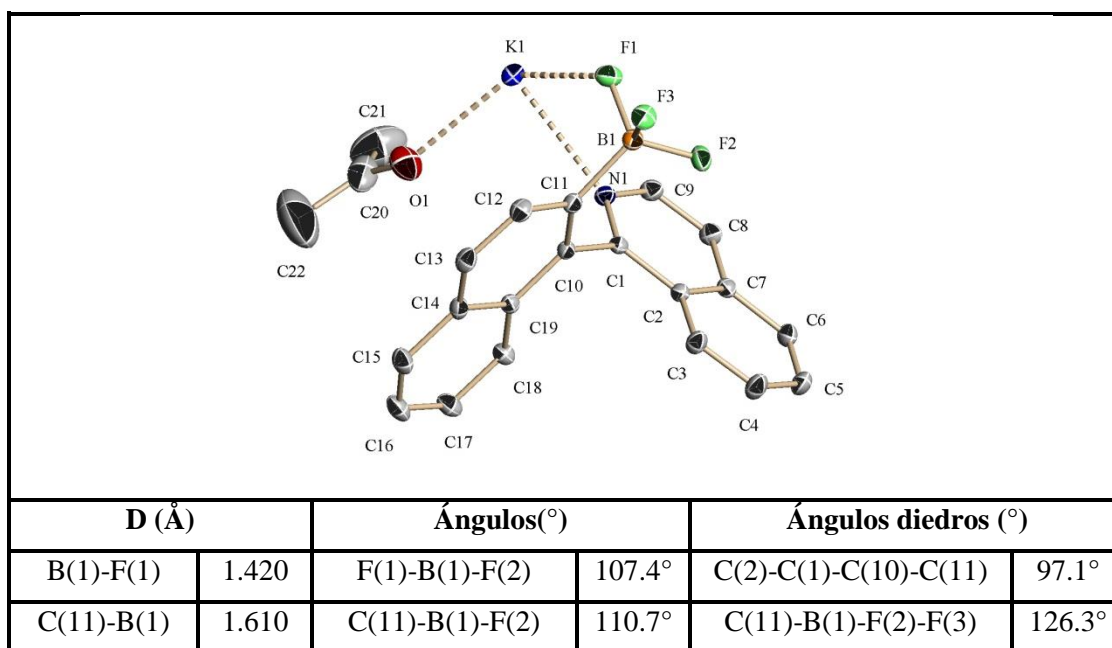
^d Desplazamientos químicos de las señales en el espectro de ^{19}F -RMN.

^e Rendimientos de los productos aislados tras los ciclos de coevaporación MeOH/ H_2O y posterior filtración.

¹⁰⁷ Oliveira, R.A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 873.

La obtención de cristales de calidad para difracción de rayos X del derivado **22a** fue la prueba inequívoca de la obtención de las sales de trifluoroborato (Figura 18). Este compuesto en estado sólido se presenta como una red tridimensional con enlaces fluór-potasio que conecta las diferentes moléculas del trifluoroborato entre sí. Entre los parámetros estructurales más relevantes, cabe destacar el ángulo diedro C(2)-C(1)-C(10)-C(11) que adquiere un valor de 97.1° lo cual es indicativo de la disposición perpendicular de los anillos de isoquinolina y naftaleno y el ángulo diedro C(11)-B(1)-F(2)-F(3)= 126.3° que pone de manifiesto una geometría pseudotetraédrica del boro unido a tres átomos de flúor ($d[B(1)-F(1)]=1.420 \text{ \AA}$).

En estado sólido, este derivado presenta una interacción nitrógeno-potasio ($d[N(1)-K(3)]=2.861 \text{ \AA}$) que no se observa en disolución: los desplazamientos químicos para el protón en *alfa* al nitrógeno isoquinolínico no son superiores a los que muestran los correspondientes ésteres borónicos **12** de los que proceden. Esto se debe a dos efectos fundamentalmente, por un lado, la caracterización por RMN de los compuestos **12** se realizó en cloroformo mientras que los trifluoroboratos **22** necesitaron el uso de un disolvente más polares como el acetonitrilo o acetona; por el otro, la presencia de disolventes coordinantes para la caracterización contribuye a la pérdida de esta interacción por coordinación del nitrógeno o el oxígeno del disolvente al catión potasio.



F(1)-K(1)	2.709	C(10)-C(11)-B(1)	123.5°	N(1)-C(1)-C(10)-C(11)	83.3°
N(1)-K(1)	2.861			B(1)-C(11)-C(10)-C(1)	2.5°

Figura 18. Diagrama ORTEP del compuesto **22a**.

I.4.4. Borilación C-H *orto*-dirigida en arilhidrazonas con pinacolborano.

I.4.4.1. Síntesis de ligandos modificados.

En nuestro deseo de mejorar la actividad catalítica del sistema $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})_2]$ /ligando **L2** se sintetizó una nueva batería de ligandos bidentados *N,N* potencialmente hemilábiles basados en el ligando de referencia **L2**. Se consideraron dos tipos de modificaciones: por un lado, modificaciones estéricas y electrónicas en el fragmento hemilábil y por el otro, la introducción de sustituyentes en el anillo piridínico para mejorar su capacidad de coordinación.

De acuerdo con la primera modificación, se prepararon los ligandos **L7-8** y **L11-12**; presentando los dos primeros fragmentos hidrazonas diferentes al ligando de referencia; por otro lado, en los ligandos **L11** y **L12** se ha reemplazado la funcionalidad hidrazona por una oxima *O*-metil u *O*-bencil sustituida, respectivamente (Figura 19). Los ligandos que presentan sustituyentes en el anillo piridínico son las piridinohidrazonas **L9** y **L10** las cuales incorporan los grupos dimetilamino y *tert*-butilo, donadores de electrones en la posición 4 del anillo, respectivamente (Figura 19).

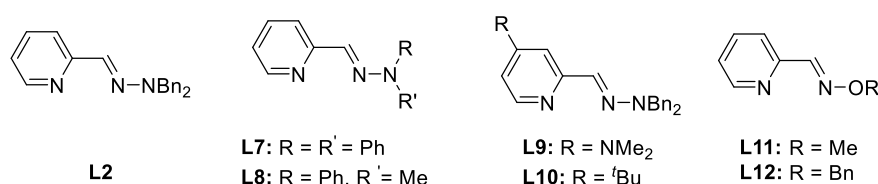
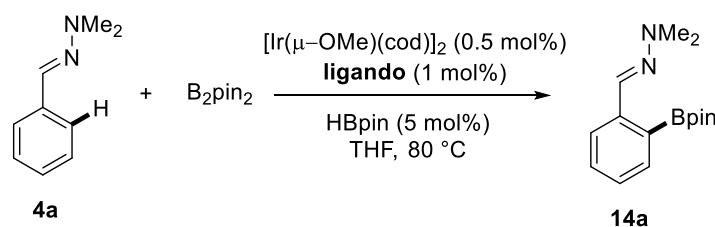


Figura 19. Familia de ligandos *N,N*-hemilábiles para borilación C-H.

Para este análisis de actividad de los ligandos modificados se tomó como reacción modelo la borilación de la *N,N*-dimetilhidrazona del benzaldehído **4a**, usando como agente

borilante el bis(pinacolato)diboro, como fuente de iridio(I) $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ y THF como disolvente. Las reacciones se llevaron a cabo a 80 °C y se analizaron en torno a las 8 horas (Tabla 9).

Tabla 9. Estudio de la naturaleza de los ligandos modificados en la borilación de **4a**.^a



Entrada	Ligando	T(°C)	t(h)	Rto(%) ^b
1	L2	80	8	80 ^c
2	L7	80	8	30
3	L8	80	8	75
4	L9	80	8	95 ^c
5	L10	80	8	90 ^c
6	L11	80	8	34
7	L12	80	8	55

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.25 mmol de la arilhidrazona, 0.25 mmol de B_2pin_2 , ligando (1.0 mol%), $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ (0.5 mol%), HBpin (5.0 mol%) en 0.5 mL de THF anhidro.

^b Los rendimientos se refieren al producto monoborilado **14a** y fueron calculados a través de los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción.

^c Se detectó como producto minoritario la correspondiente arilhidrazona diborilada.

Tal y como esperábamos, las piridinohidrazonas **L9** y **L10** condujeron a los sistemas catalíticos más activos obteniéndose el éster borónico **14a** en rendimientos excelentes y con una buena *orto*-selectividad (Entradas 4 y 5, tabla 9). La introducción de grupos de naturaleza electrón-donadora aumenta la basicidad y por consiguiente, la capacidad σ -donadora del nitrógeno piridínico. En el caso del ligando **L10**, el sustituyente *tert*-butilo cede densidad

electrónica únicamente por efecto inductivo (+I), mientras que para el ligando **L9**, ligeramente más activo la donación proviene de la combinación de los efectos inductivo (+I) y resonante (+R). La mayor riqueza electrónica del catalizador puede tener dos efectos: por un lado, puede acelerar la etapa de activación C-H y por el otro, puede facilitar la descoordinación del nitrógeno hemilábil.

La modificación del fragmento hemilábil produce efectos más pronunciados en la actividad del sistema catalítico. La variación más drástica se observa cuando sustituimos los grupos bencilos del ligando de referencia **L2** por dos grupos fenilos (Ligando **L7**, entrada 2, tabla 9). El carácter electrón-atrayente del grupo fenilo en contraste con el bencilo pueden conducir a una menor capacidad de coordinación del fragmento hemilábil, haciendo que la etapa de disociación del producto de partida no esté favorecida al ser reemplazado por un ligando que es incluso más lábil. En contraste con este resultado, el ligando **L8** en el que el grupo NR_2 de la hidrazona está sustituido por grupos metilo y fenilo exhibe una actividad y selectividad comparable con el ligando de referencia (Entrada 3, tabla 9).

Finalmente, la sustitución de la funcionalidad hidrazona por la oxima en los ligandos **L11** y **L12** condujo a un descenso de la actividad catalítica. En el caso de la *O*-benciloxima se obtuvo un resultado moderado mientras que con la *O*-metil oxima análoga el rendimiento del producto monoborilado fue bajo (Entradas 6 y 7, tabla 9).

La información obtenida de este estudio de ligandos está de acuerdo con el mecanismo que se propondrá, ya que actividad del catalizador se ve claramente aumentada al introducir grupos donadores en el fragmento piridina del ligando, fragmento que está siempre unido al centro metálico. La información obtenida de la modificación del fragmento hidrazona es mucho más ambigua, ya que una leve modificación en el fragmento hemilábil modifica la capacidad de coordinación del mismo haciéndolo más o menos coordinante, como resultado esto provoca, por un lado, que sea mejor ligando y por tanto, su descoordinación esté menos favorecida o por el otro, que pueda ser desplazado por el producto borilado.

I.4.4.2. Borilación C-H *orto*-dirigida en arilhidrazonas con pinacolborano/Acoplamiento de Suzuzi-Miyaura secuencial.

La borilación de arenos catalizada por iridio y su combinación con los procedimientos de acoplamiento cruzado constituyen una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica moderna. La etapa de funcionalización selectiva requiere generalmente el uso de bis(pinacolato)diboro como agente borilante, un reactivo relativamente caro; mientras que el empleo de pinacolborano se presenta como una alternativa muy atractiva por tratarse de una fuente de boro más barata y de mayor economía atómica.¹⁰⁸ Los procedimientos de borilación con pinacolborano son menos frecuentes probablemente debido a que son necesarias, con pocas excepciones,¹⁰⁹ condiciones de reacción más drásticas como elevadas temperaturas y grandes excesos de arenos para la obtención de resultados satisfactorios.¹¹⁰

Nosotros nos planteamos desarrollar un procedimiento de borilación *orto*-dirigida por nitrógeno con una mayor economía atómica para ello sustituiremos al bis(pinacolato)diboro por pinacolborano pero manteniendo la selectividad del proceso así como las condiciones suaves de reacción. Este cambio nos supone un nuevo reto ya que el pinacolborano es un agente borilante menos reactivo¹¹¹ y por lo tanto, se hace necesario el diseño de un sistema catalítico más activo que además nos permita llevar a cabo el proceso de funcionalización bajo condiciones suaves y en tiempos de reacción cortos o moderados.

Teniendo en cuenta la superior actividad exhibida por las piridinohidrazonas **L9** y **L10** en la borilación de **4a** como B₂pin₂, se decidió investigar el comportamiento de los catalizadores generados in situ a partir de estos ligandos e [Ir(μ -OMe)(cod)]₂ en la borilación de la hidrazona modelo **4a** con pinacolborano. En este análisis se incluyó el ligando de referencia **L2**. Los

¹⁰⁸ Por ejemplo, la borilación catalítica de benceno con B₂pin₂ como fuente de boro tiene un valor de economía atómica de 61%, mientras que la misma reacción llevada a cabo con HBpin tiene un valor de economía atómica del 99%.

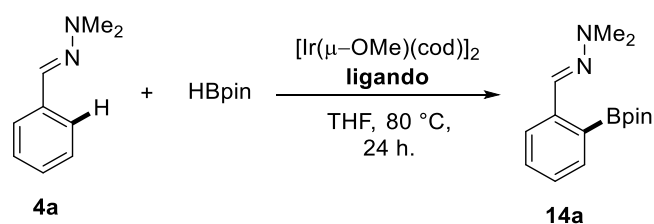
¹⁰⁹ Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168.

¹¹⁰ (a) Cho, J.-Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E., Jr.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305. (b) Paul, S.; Chotana, G. A.; Holmes, D.; Reichle, R. C.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552.

¹¹¹ Las energías de los enlaces B–B, B–C y B–H de compuestos similares ha sido estimada por cálculos teóricos. De acuerdo con ellos, el proceso de borilación empleando B₂pin₂: pinB–Bpin + C–H → C–Bpin + H–Bpin es 15 kcal/mol más favorable que cuando se emplea HBpin: H–Bpin + C–H → C–Bpin + H–H. Véase: (a) Murai, M.; Omura, T.; Kuninobu, Y.; Takai, K. DOI: 10.1039/c4cc09508a (b) Rablen, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4648. (c) Sakaki, S.; Kikuno, T. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 226.

ensayos preliminares se llevaron a cabo en THF a 80 °C con cantidades estequiométricas de agente borilante. Bajo estas condiciones, el sistema catalítico modificado mostró una actividad muy pobre, conduciendo a un 20% de rendimiento hacia el producto monoborilado deseado tras 24 horas de reacción (entrada 1, tabla 10). El ligando modificado con el grupo 'Bu mejoró sólo ligeramente el resultado obtenido con el catalizador de referencia obteniéndose tan sólo un 30% de rendimiento (entrada 2, tabla 10) manteniéndose como era de esperar la completa *orto*-selectividad en el proceso de funcionalización. Afortunadamente, el derivado más básico con el grupo dimetilamino exhibió una actividad muy superior generando el producto monoborilado con un rendimiento del 75% (entrada 3, tabla 10) acompañado de una pequeña cantidad de producto 2,6-diborilado. Sin embargo, para nuestra satisfacción no se detectaron otras trazas de regioisómeros en los crudos de reacción, lo cual indica que aunque el sistema catalítico es más activo y la *orto*-selectividad del proceso se sigue manteniendo.

Los ensayos posteriores permitieron optimizar las condiciones de reacción (entradas 4-9, tabla 10) con el sistema catalítico $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\mathbf{L9}$ en lo que se refiere a equivalentes de agente borilante y carga catalítica. No observamos mejoras significativas al emplear un ligero exceso de 1.2 eq de HBpin (Entrada 4, tabla 10) por lo que decidimos aumentar aún más la cantidad de agente borilante hasta 1.4 eq., consiguiéndose incrementar el rendimiento hasta un 86% (Entrada 5, tabla 10). Por otro lado, el aumento de la carga catalítica de 1 a 1.5 mol% no produjo mejora alguna en el rendimiento del proceso (Entradas 6-9, tabla 10). Ya que cuando se emplearon cantidades de 1 y 1.2 eq. de HBpin (Entradas 6 y 7, tabla 10) se obtuvieron valores de rendimientos muy similares a los obtenidos con 1.0 mol % de catalizador. Finalmente, los ensayos llevados a cabo con 1.4 y 1.6 eq. de HBpin dieron resultados más insatisfactorios ya que se favoreció el proceso de diborilación obteniéndose cantidades considerables del 12-20% del derivado 2,6-diborilado (Entradas 8 y 9, tabla 10). De este estudio concluimos que las mejores condiciones son: 1.0 mol% de $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$, 2 mol% de ligando **L9** y 1.4 eq de HBpin (Entrada 5, tabla 10).

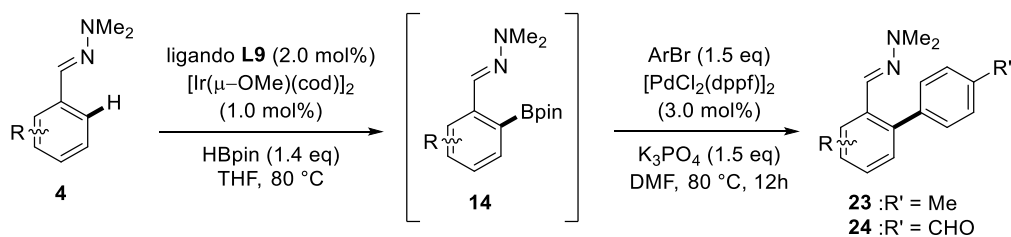
Tabla 10. Estudio de ligandos en la borilación de **4a** con HBpin.^a

Entrada	Ligando	[Ir] (mol%)	L (mol%)	HBpin (eq)	Conv(%) ^b	Rto(%) ^c
1	L2	1	2	1.0	20	20
2	L9	1	2	1.0	30	30
3	L10	1	2	1.0	80	75
4	L9	1	2	1.2	80	75
5	L9	1	2	1.4	91	86
6	L9	1.5	3	1.0	83	75
7	L9	1.5	3	1.2	86	78
8	L9	1.5	3	1.4	92	80
9	L9	1.5	3	1.6	94	74

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.25 mmol de la arilhidrazona **4a**, HBpin (0.25-0.40 mmol), ligando (2 o 3 mol%), [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (1 o 1.5 mol%), en 0.5 mL de THF anhidro a 80 °C.

^b Las conversiones hacen referencia al consumo del producto de partida **2a** y se calculan mediante el análisis de los crudos de reacción por RMN de ¹H.

^c Los rendimientos se refieren al producto monoborilado **14a** y fueron calculados a través de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción.

Tabla 11. Borilación con HBpin/acoplamiento “one pot” en arilhidrazonas **4**.^{a,b}

Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^c	Conv(%) ^d	Rto(%) 14 ^{e,f}	Rto 27- 28 (%) ^g
1	4a	23	24	91	86	79
2	4a	24a	24	91	86	70
3	4c	23c	48	72	72	56
4	4c	24c	48	72	72	60
5	4i	23i	24	90	85	83
6	4k	23k	24	90	84	77
7	4k	24k	24	90	84	78
8	4l	23l	24	85	81	80
9	4m	23m	24	90	82	70
10	4ñ	23ñ	24	99	99	99
11	4o	23o	24	90	85	80
12	4p	23p	26	95	95	80
13	4q	23q	26	94	94	77

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.25 mmol de arilhidrazona **4**, 0.35 mmol de HBpin y 0.5 mL de una disolución stock de catalizador¹¹² a 80 °C

¹¹² La disolución stock del catalizador fue preparada disolviendo el ligando **L9** (86 mg, 0.25 mmol) y $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$ (83 mg, 0.125 mmol), en 25 mL de THF anhidro y se almacena bajo argón.

^b Sobre el crudo de borilación seco (se evapora el THF bajo presión reducida) se adiciona [PdCl₂(dppf)] (3.0 mol%), K₃PO₄ (0.375 mmol), ArBr (0.375 mmol) y 2 mL de DMF anhidra. La reacción se calienta a 80 °C 12h.

^c Las reacciones de borilación se monitorizaron por RMN de ¹H. Los tiempos hacen referencia a la última monitorización antes de parar la reacción.

^d Las conversiones hacen referencia al consumo del producto de partida **4** y se calculan mediante el análisis de los crudos de borilación por RMN de ¹H.

^e Los rendimientos se refieren los productos monoborilados **14** y fueron calculados a través de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción.

^f La diferencia entre las conversiones y los rendimientos corresponde al porcentaje de producto 2,6-diborilado formado.

^g Los rendimientos de los productos de acoplamiento **27** y **28** hacen referencia a los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

Teniendo en cuenta que los derivados monoborilados **14** muestran relativa estabilidad y debido a la alta pureza de los crudos de borilación, decidimos someter a dichos crudos a una transformación *in situ* y aislar el producto resultante. Como es bien conocido, los derivados borados son de gran interés como nucleófilos en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura.¹¹³ De acuerdo con ello, nos pareció interesante desde el punto de vista sintético combinar nuestra metodología de borilación C-H con la reacción de Suzuki-Miyaura para la obtención de derivados di y triarílicos en un proceso “*one pot*”. Los ésteres borónicos derivados de pinacol presentan cierta dificultad para la etapa de transmetalación, debido al gran volumen estérico ejercido por este, en comparación con ácidos borónicos y trifluoroboratos, y a menudo reacciones secundarias como la desboronación suelen observarse. Por ello, la elección del catalizador, la base y disolvente a usar son cruciales. Basándonos en precedentes conocidos,¹¹⁴ las condiciones seleccionadas para el acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura fueron el [PdCl₂(dppf)]₂ (3.0 mol%) como catalizador, K₃PO₄ como base y DMF como disolvente. Las reacciones de acoplamiento transcurrieron a 80 °C, usando como electrófilos el 4-bromotolueno y el 4-bromobenzaldehído (tabla 11), obteniéndose tras 12 horas de reacción los productos de *orto*-arilación deseados **23** y **24** con rendimientos de moderados a excelentes (56-99%) en un proceso de dos etapas “*one pot*”. Esta metodología secuencial toleró tanto la presencia de grupos electrón-donadores (**c**, **k**, **ñ**, **o**, **q**, entradas 3,4,6,7,10,11 y 13, tabla 11), como electrón-atrayentes (**i**, **l**, **m**, **p**, entradas 5, 8, 9, 12, tabla 11) en las posiciones *orto*, *meta* y

¹¹³ (a) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, London, 1988; (b) *Boronic Acids*, ed. Hall, D. G., Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

¹¹⁴ Kikuchi, T.; Nobuta, Y.; Umeda, J.; Yamamoto, Y.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4967.

para. Además, el proceso también funcionó en derivados disustituidos (**4q** y **4p**, entradas 12 y 13, tabla 11).

Con el fin de demostrar la utilidad sintética de la metodología de borilación-Suzuki *one pot* desarrollada, decidimos transformar los productos diarilados **27** y **28** en intermedios clave para la síntesis de fármacos de tipo Sartan (Angiotensin II receptor blockers, ARBs), los cuales son conocidos por ser antagonistas de la angiotensina II.¹¹⁵ Estos fármacos han recibido una enorme atención debido a su alta eficacia y seguridad, siendo su producción anual superior las 1000 toneladas. Los ARBs contienen como motivo estructural común una unidad de bifeniltetrazol, la cual es clave para su actividad (Figura 21).

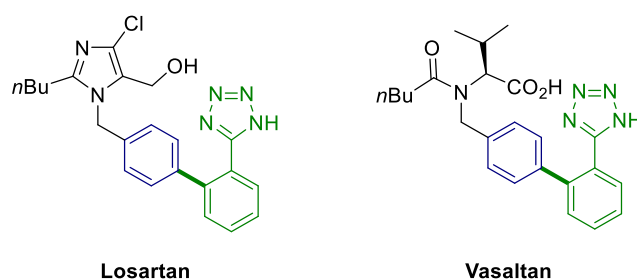


Figura 21. Estructura de los compuestos ABRs.

Los procedimientos clásicos para la síntesis de los ABRs presentan importantes desventajas relacionadas con el uso de cantidades estequiométricas de reactivos organometálicos caros y de difícil manejo, tales como reactivos de Grignard para la instalación del fragmento bifeniltetrazol.¹¹⁶ La química orgánica moderna tiene como objetivo diseñar protocolos sintéticos más eficientes y en este sentido el uso de proceso de

¹¹⁵ (a) Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 625. (b) Blakeney, J. S.; Reid, R. C.; Le, G. T.; Fairlie, D. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2960. (c) Naik, P.; Murumkar, P.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8418.

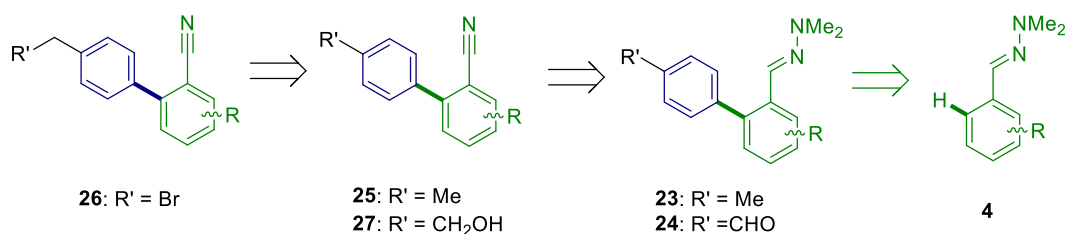
¹¹⁶(a) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschäen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Lo, Y. S.; Rossano, L. T.; Brookes, S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.

(b) Beutler, U.; Boehm, M.; Fuenfschilling, P. C.; Heinz, T.; Mutz, J.-P.; Onken, U.; Mueller, M.; Zaugg, W. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 892.

(c) Kumar, N.; Reddy, S. B.; Sinha, B. K.; Mukkanti, K.; Dandala, R. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1185.

(d) Wang, G.-X.; Sun, B.-P.; Peng, C.-H. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 986.

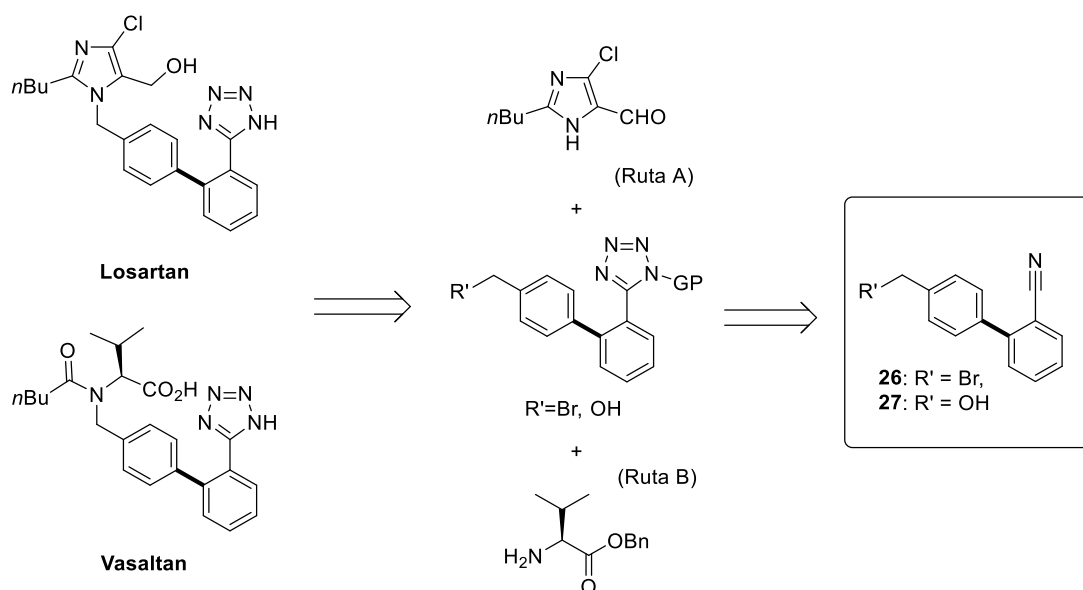
funcionalización/activación C-H constituye una de las herramientas más atractivas y prometedoras. En este sentido, nosotros nos proponemos obtener los intermedios de tipo **26** y **27** para la síntesis de los fármacos Losartan y Vasaltan partiendo desde benzaldehído y sus derivados sustituidos en el anillo aromático empleando nuestra metodología de borilación con pinacolborano/acoplamiento “one pot” (Esquema 61).



Esquema 61. Análisis retrosintético de los intermedios **26** y **27** desde las hidrazonas **4**.

Las arilhidrazonas **4** se obtienen fácilmente y con rendimientos cuantitativos por condensación de los correspondientes aldehídos comerciales con la *N,N*-dimetilhidrazina. El sistema biarílico en los derivados **23** y **24** se construye en la etapa de borilación C-H/acoplamiento cruzado “one pot”. A continuación, la transformación del grupo hidrazona en el correspondiente nitrilo seguido de una bromación radicalaria en los sistemas **23** o la reducción del grupo formilo y posterior transformación de la hidrazona en los compuestos **24** generarían los intermedios **26** y **27**, respectivamente.

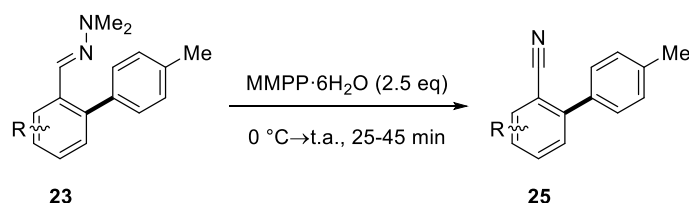
Finalmente, la conversión del nitrilo en el correspondiente anillo de tetrazol y la alquilación de la posición bencílica permiten la obtención de las dos moléculas objetivos, con el atractivo de que se pueden introducir distintos sustituyentes en el anillo aromático enlazado al tetrazol (Esquema 62).



Esquema 62. Análisis retrosintético de los fármacos Sartan a partir de los intermedios **26** y **27**.

Nos proponemos como objetivo llegar a los intermedios **26** y **27** partiendo de los sistemas **23** y **24**, respectivamente, empleando de nuevo una metodología de dos etapas “one pot”. Inicialmente, decidimos empezar con los derivados **23** y transformarlos en los correspondientes nitrilos mediante un proceso de eliminación oxidativa de tipo aza-Cope con peroxifalato de magnesio (MMPP).¹¹⁷ Los compuestos **25** se obtuvieron en estas condiciones de manera cuantitativa en todos los casos siendo los rendimientos de los productos aislados de buenos a excelentes (Tabla 12).

Tabla 12. Transformación de las hidrazonas **23** en los nitrilos **25**.^a



¹¹⁷ Se emplea una metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación y previamente ensayada con éxito en los derivados biarílicos **17**: Fernández, R. Gash, C. Lassaletta, J. M. Llera, J. M. Vazquez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141.

Entrada	Sustrato	Producto	t(min) ^b	Conv(%) ^c	Rto(%) ^d
1	23a	25a	30	100	98
2	23c	25c	35	100	96
3	23i	25i	30	100	82
4	23k	25k	40	100	98
5	23m	25m	30	100	98
6	23l	25l	25	100	98
7	23ñ	25ñ	30	100	89
8	23o	25o	30	100	98
9	23p	25p	40	100	70
10	23q	25q	40	100	92

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.15 mmol de sustrato **23**, 0.375 mmol de MMPP·6H₂O en 1.5 mL de MeOH a t.a.

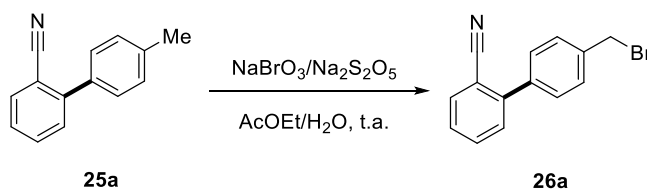
^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía en capa fina, los tiempos recogidos hacen referencia a la consumición total del sustrato **23** por análisis mediante CCF.

^c Las conversiones fueron calculadas mediante el análisis de los crudos de reacción por RMN de ¹H.

^d Los rendimientos de los nitrilos **25** hacen referencia a los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

El siguiente paso consistió en optimizar el proceso de bromación radicalaria en la posición bencílica de los nitrilos **25**. De acuerdo con ello, se escogió como sistema modelo el nitrilo más sencillo **25a** y se ensayó su bromación el sistema NaBrO₃/Na₂S₂O₅ en un medio bifásico agua/AcOEt.¹¹⁸ Se modificaron los equivalentes del agente de bromación desde 3.0 hasta 1.5 equivalentes consiguiéndose aumentar el rendimiento desde un 70 hasta un 84% ().

¹¹⁸ La reacción de bromación se llevó a cabo siguiendo: Huszar, C.; Árvai, G.; Hegedus, A. WO/2011/073703.

Tabla 13).**Tabla 13.** Optimización de la bromación bencílica en **25a**.^{a,b}

Entrada	Sustrato	Producto	Eq NaBrO ₃	Eq Na ₂ S ₂ O ₅	Conv(%) ^c	Rto(%) ^d
1	25a	26a	3.0	3.0	78	70
2	25a	26a	2.5	2.5	81	75
3	25a	26a	2.0	2.0	84	80
4	25a	26a	1.5	1.5	90	84

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.25 mmol de nitrilo **25a**, NaBrO₃ (0.75-0.375mmol), Na₂S₂O₅ (0.75-0.375 mmol) en 2.25 mL de H₂O y 1.0 mL de AcOEt.

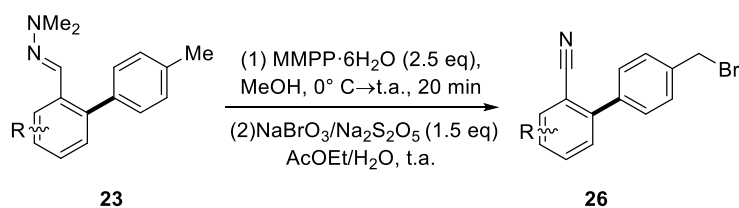
^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía en capa fina siendo los tiempos de reacción de aproximadamente 3 h.

^c Las conversiones fueron calculadas mediante el análisis de los crudos de reacción por RMN de ¹H. Se detectaron 3 especies: el sustrato de partida **25a**, el producto monobromado **26a** y producto dibromado en la posición bencílica.

^d Los rendimientos hacen referencia a los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

Una vez optimizadas las condiciones de halogenación y teniendo en cuenta el alto grado de pureza de los crudos procedentes de la oxidación de las hidrazonas hasta se decidió aplicar sobre 4 sustratos un proceso de oxidación/bromación “one pot” para obtener los derivados **26** a partir de los compuestos **23**. Para nuestra satisfacción se obtuvieron los compuestos deseados con rendimientos de buenos a excelentes (tabla 14)

Tabla 14. Oxidación/bromación bencílica “one pot” de las hidrazonas **23**.^a



Entrada	Sustrato	Producto	t(h) ^b	Rto(%) ^{dc}
1	23a	26a	3.0	80
2	23i	26i	3.5	82
3	23l	26l	3.5	84
4	23m	26m	3.5	78

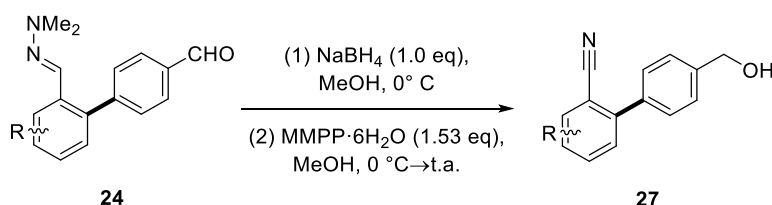
^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.10 mmol de sustrato **23**, 0.25 mmol de MMPP·6H₂O en 1.0 mL de MeOH a t.a. Después de elaborar la reacción los crudos se emplearon en la siguiente etapa: NaBrO₃ (0.15 mmol), Na₂S₂O₅ (0.15 mmol) en 0.45 mL de H₂O y 0.2 mL de AcOEt.

^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía en capa fina. Los tiempos se refieren a la reacción de bromación benfílica.

^c Los rendimientos de los nitrilos **26** hacen referencia a los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

Por último, las hidrazonas **24** se sometieron a un proceso de reducción del grupo aldehído/oxidación hacia nitrilo para generar los alcoholes benfílicos **27**, los cuales son también precursores de fármacos modificados de tipo Sartan (Tabla 15).

Tabla 15. Reducción aldehído/oxidación hidrazona “one pot” de los derivados **24**.^a



Entrada	Sustrato	Producto	T _{red} (min) ^b	T _{ox} (min) ^b	Rto(%) ^c
1	24a	27a	30	25	99

2	24c	27c	35	25	99
3	24k	27k	30	30	99

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.15 mmol de hidrazona **24**, 0.15 mmol de NaBH₄ en 0.5 mL de MeOH. Tras la consumición completa del producto de partida se añade una disolución con 0.23 mmol de MMPP·6H₂O en 0.5 mL de MeOH.

^b Las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía en capa fina.

^c Los rendimientos de los nitrilos **27** hacen referencia a los productos aislados tras purificación mediante cromatografía en columna.

I.4.5. Diborilación C-H *orto*, *orto'*-dirigida en arilhidrazonas.

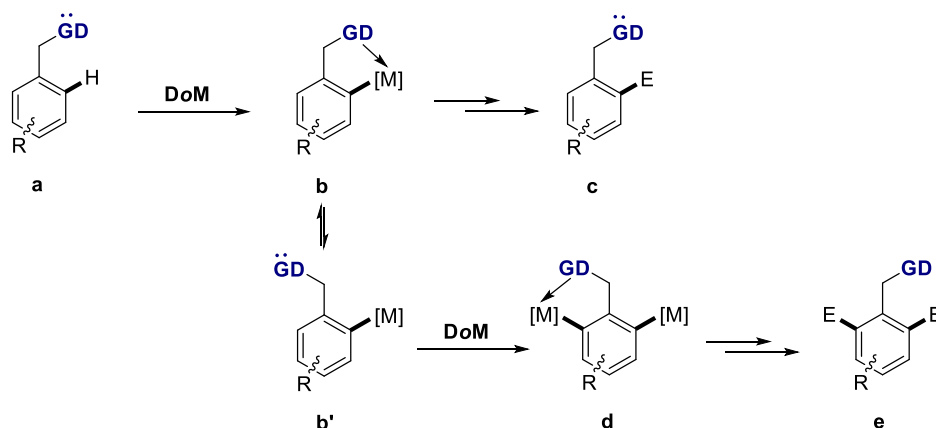
El proceso de metalación *orto*-dirigida (DoM) en arenos funcionalizados (Esquema 63, **a** y **b**) y su combinación con procedimientos de acoplamientos cruzados constituye una de las herramientas mejor establecidas y fundamentales en la síntesis orgánica moderna.¹¹⁹ Una extensión lógica de esta metodología es la doble y directa *orto,orto'*-dimetalación la cual se presenta como una estrategia sumamente atractiva debido a la posibilidad de funcionalizar de manera secuencial a los intermedios **d** con dos electrófilos iguales o diferentes (**e**). En principio, tales procesos sólo requerirían de la disponibilidad del grupo director de metalación (GDM) para coordinarse a una segunda molécula de reactivo y generar el producto dimetalado. Tal requisito no es una cuestión trivial ya que el GDM podría en principio permanecer coordinado intramolecularmente al primer átomo metálico (**b**), estando desfavorecida la liberación del DMG (**b'**). De hecho, sólo existen precedentes de dimetalación *orto*-dirigida en las que los grupos directores consisten en sulfonil¹²⁰ y sulfoxiiminas¹²¹ generan los correspondientes productos dilitiados con el inconveniente de que estos exhiben una limitada estabilidad. Por lo

¹¹⁹ (a) Macklin, T.; Snieckus V. in *Handbook of C-H Transformations*; Dyker, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005, pp. 106–119. (b) Clayden, J. in *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Rappoport, Z.; Marek, I. Eds., Wiley, New York, 2004, pp. 497–648. (c) Ancil, E. J.-G.; Snieckus, V. in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F. Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 761–814. (d) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2256. (e) Hartung, C. G.; Snieckus, V. in *Modern Arene Chemistry* Astruc, D. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2002, pp. 330–367. (f) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

¹²⁰(a) Stoyanovich, F. M.; Fedorov, B. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 127. (b) Stoyanovich, F.M.; Karpenko, R. G.; Gorushkina, G. I.; Gol'dfarb, Y. L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 5017. (c) Stoyanovich, F. M.; Gol'dfarb, Y. L.; Abonin, I. A.; Zhidomirov, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1761.

¹²¹ Wessels, M.; Mahajan, V.; Boßhammer, S.; Raabe, G.; Gais, H.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2431.

tanto, un procedimiento general que permita la dimetalación *orto,orto'* dirigida de derivados de benceno continúa siendo un reto en la química sintética actual.



Esquema 63. Funcionalización mediante *orto,orto'*-dimetalación.

Si se analiza con detenimiento los datos de RMN de ^1H y ^{11}B y así como las estructuras obtenidas por difracción de rayos X de los productos monoborilados derivados de la 1-arilisoquinolinas(piridinas) **12**, así como los derivados de las *N,N*-dimetilhidrazonas **14**, se observa que para las 2-arilpiridinas monoboriladas no impedidas la conformación preferida **1A** es aquella en la que se establece una interacción nitrógeno-boro intramolecular lo cual hace que el átomo de nitrógeno no se encuentre disponible para una dirigir una borilación adicional. Los conforméromos **1B** sólo están favorecidos en productos con una alta inhibición a la coplanaridad con sustituyentes en la posición *orto'*, caso de las 1-naftilisoquinolinas, mientras que las estructuras **1C** se descartan debido a la repulsión estérica entre el grupo borilo y el enlace C-H(R) (Figura 22).

Como ya se comentó en el apartado **I.4.2.2.2**, en los productos monoborilados derivados de las *N,N*-dimetilhidrazonas **14** no se observa interacción N-B ($\delta^{11}\text{B} = 30.9\text{-}32.2$ ppm),⁹⁵ fenómeno que podemos atribuir a la importante interacción estérica entre el grupo dimetilamino del fragmento hidrazona y los grupos metilo del borilo. Por otra parte, los espectros de RMN de ^1H de los derivados **14** sin sustituir en las posiciones 2 y 6 muestran un alto desapantallamiento del protón del carbono azometínico con respecto a las hidrazonas **4** de partida ($\Delta\delta > 0.85$ ppm) lo cual era atribuido a la presencia de un enlace de hidrógeno no convencional entre el hidrógeno

del carbono azometínico y uno de los átomos de oxígeno del borilo (**1C**, Figura 22). La evidencia experimental definitiva fue el análisis por difracción de rayos X ya comentado anteriormente de **14k** (véase Figura 13), el cual mostró una distancia de enlace de hidrógeno relativamente corta ($d[\text{H}(1)-\text{O}(3)]=2.303 \text{ \AA}$, $\text{C}(1)-\text{H}(1)-\text{O}(3) 128.1^\circ$). Teniendo en cuenta la inexistencia de metodologías de *diortometalación* y viendo que la orientación y disponibilidad del nitrógeno sp^2 en los derivados de tipo **14** se sugiere explotar su capacidad de coordinación en una segunda borilación *orto-dirigida*.¹²²

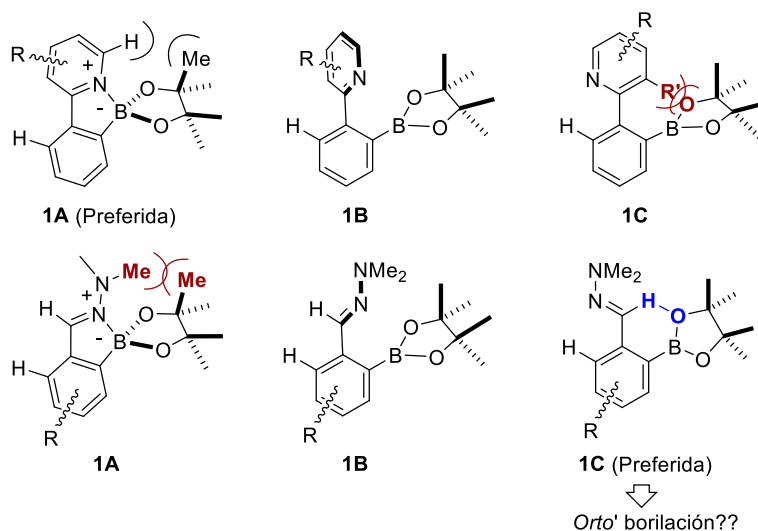
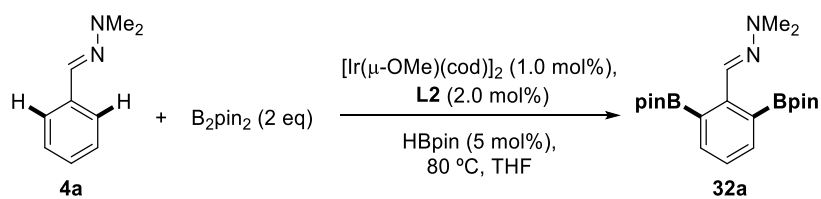


Figura 22. Estructuras preferidas en 2-arilpiridinas(isoquinolinas) **12** e hidrazonas **14**.

Sobre esta base, iniciamos nuestros experimentos empleando el sistema catalítico $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2/\text{L2}$ en una serie de *N,N*-dimetilhidrazonas derivadas del benzaldehído **4**. La *N,N*-dimetilhidrazona de benzaldehído **4a** se escogió como sustrato modelo usando una carga catalítica del 1 mol% y pinacolborano (5 mol%) en THF anhidro a 80 °C. Para nuestra satisfacción, la reacción de este sustrato con 2 equivalentes de bis(pinacolato)diboro generó el producto *orto,orto'*-diborilado deseado **28a** con un rendimiento cuantitativo medido por RMN en un tiempo de reacción razonable de 33 horas (Esquema 64).

¹²² Para trabajos previos sobre el uso de hidrazonas como grupo director en procesos de funcionalización C-H véase: (a) Kakiuchi, F.; Tsuchiya, K.; Matsumoto, M.; Mizushima, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12792. (b) Benesch, L.; Bury, P.; Guillaneux, D.; Houldsworth, S.; Wang, X.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 961.



Esquema 64. *Orto,orto'*-diborilación de la arilhidrazona **4a**.

Debido a la excelente actividad y selectividad del sistema catalítico en el proceso de diborilación de **4a** y teniendo en cuenta la ausencia de antecedentes así como el valor sintético de estos derivados se decidió aplicar la metodología a una serie de *N,N*-dimetilhidrazonas **4** (Figura 23).

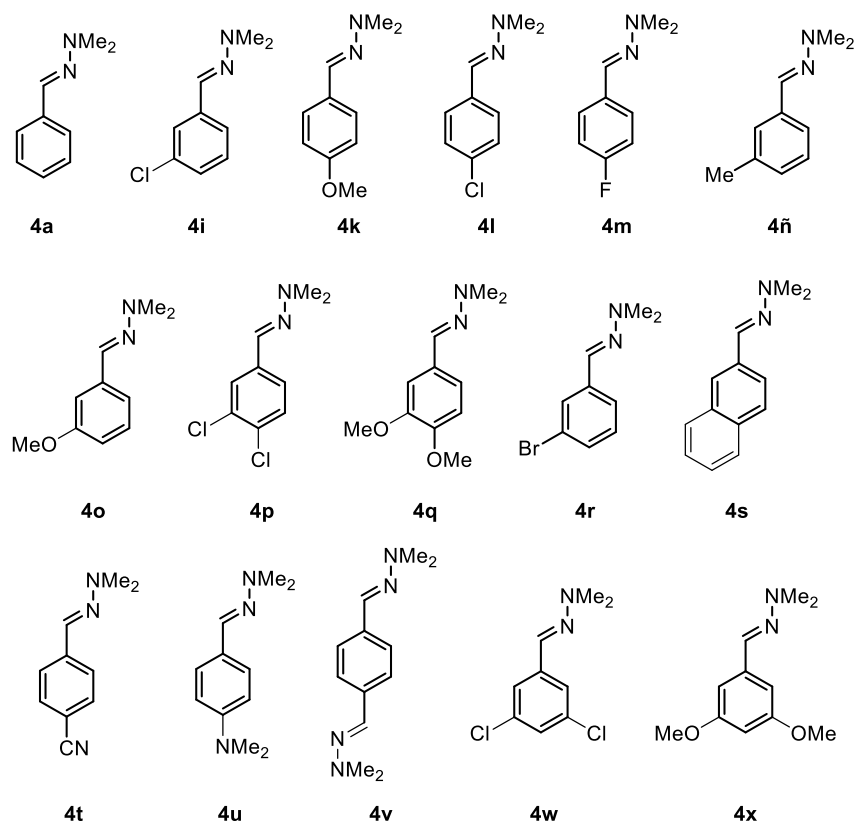
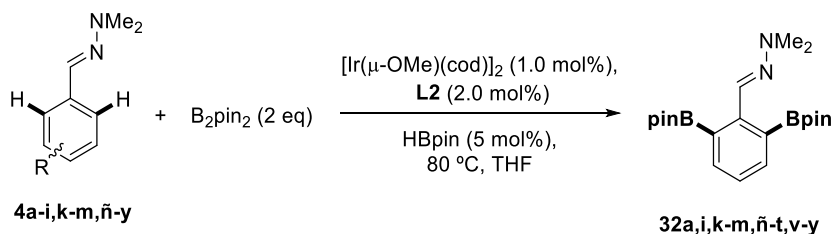


Figura 23. Batería de *N,N*-dimetilhidrazonas.

La metodología funcionó satisfactoriamente obteniéndose en la mayoría de los casos los derivados *orto,orto'*-diborilados **32** con rendimientos prácticamente cuantitativos estimados por RMN de ^1H (tabla 16). Las condiciones de reacción fueron las mismas que las empleadas para el sustrato modelo **4a**.

Tabla 16. *Orto,orto'*-diborilación de *N,N*-dimetilhidrazonas aromáticas **4**.



Entrada	Sustrato	Producto	t(h)	$\Delta\delta(\text{ppm})^b$	Conv(%) ^c	Rto(%) ^d
1	4a	28a	33	1.06	99	65 (76) ^e
2	4i	28i	16	1.03	99	79
3	4k	28k	18	0.95	99	-
4	4l	28l	16	1.14	99	53
5	4m	28m	12	0.99	99	79
6	4ñ	28ñ	44	0.80	99	65 (73) ^f
7	4o	28o	48	0.98	99	58 (60) ^f
8	4p	28p	48	1.02	99	51
9	4q	28q	48	0.95	99	70
10	4r	28r	150	-	40	-
11	4s	28s	144	- ^e	99	-
12	4t	28t	37	1.13	99	80
13	4u	28u	22	0.94	99	-

14	4v	28v	24	0.80	99	70
15	4w	28w	144	0.39	>95	60
16	4x	28x	144	0.37	>95	60

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.5 mmol de arilhidrazona **4**, 1.0 mmol de B₂pin₂, HBpin (5.0 mol%) en 1.0 mL de disolución stock de catalizador¹²³ a 80 °C.

^b Diferencia entre el desplazamiento químico del hidrógeno unido al carbono azometínico en los productos diborilados **32** con respecto a las arilhidrazonas de partida **4** ($\Delta\delta = \delta_{32-4}$ (ppm)).

^c Las conversiones son calculadas por el análisis por RMN de ¹H de los crudos de reacción a los tiempos indicados en cada caso.

^d Los rendimientos de los productos **28** hacen referencia a los rendimientos aislados de los mismos tras purificación por cromatografía en columna o por precipitación con *n*-hexano.

^e Rendimiento obtenido cuando la reacción se repitió a una escala de 20 mmol.

^f Rendimiento obtenido cuando la reacción se repitió a una escala de 4.5 mmol.

Como cabía esperar los sistemas con menor impedimento estérico, es decir, las arilhidrazonas *para*-disustituidas se mostraron como las más reactivas generando en todos los casos los diésteres borónicos **28** cuantitativa y selectivamente en tiempos de reacción inferiores a 22h salvo una excepción. Dentro de la serie, las velocidades de reacción están linealmente relacionadas con las propiedades electrónicas del sustituyente: de este modo, los sistemas más reactivos fueron las hidrazonas **4l** y **4m**, con sustituyentes cloro y flúor, respectivamente que completaron sus reacciones en tiempos inferiores a 16 h (Entradas 4 y 5, tabla 16). La introducción de grupos electrón-donadores en **4k** y **4u** disminuye ligeramente la reactividad del sistema y este descenso está directamente relacionado con la capacidad de donación de densidad electrónica del sustituyente, de este modo la hidrazona *para*-disustituida con un grupo metóxido reaccionó más rápidamente que la análoga con un grupo más fuertemente electrón-donador, dimetilamino (Entradas 3 y 13, tabla 16). La excepción en esta serie la constituye el nitrilo **4t**: su lenta diborilación puede ser atribuida a la capacidad de coordinación del nitrógeno del grupo ciano y por lo tanto, se podría establecer una competición entre este y el nitrógeno imínico de la hidrazona por la vacante de coordinación de la especie catalíticamente activa (Entrada 12, tabla 16).

¹²³ La disolución stock del catalizador fue preparada disolviendo el ligando **L2** (37.7 mg, 0.25 mmol) y [Ir(μ -OMe)(cod)]₂ (42.3 mg, 0.125 mmol), en 25 mL de THF. La disolución amarilla-anaranjada se guarda en un tubo schlenk bajo argón.

Los sistemas **4** con sustituyentes en *meta* exhibieron, en general, y como era de esperar, una reactividad inferior a sus análogos en *para*. Esto es debido a que la entrada del segundo grupo borilo tiene lugar, en estos casos, en *orto* a un grupo diferente de hidrógeno. A excepción de la hidrazona **4i** que reaccionó completamente en 16 h (Entrada 2, tabla 16), para el resto de sustratos de esta serie se necesitaron entre 48-144h para llegar a un rendimiento cuantitativo de los derivados diborilados **32** (Entradas 6-9, 11, tabla 16). Únicamente la hidrazona *meta*-sustituida con un grupo bromuro **4r** generó tras 150h una moderada conversión del 40% hacia el producto 2,6-diborilado. El gran volumen de este sustituyente provoca que bajo estas condiciones moderadas de reacción no se complete el proceso de di-*ortofuncionalización* (entrada 10, tabla 16). Adicionalmente, los sistemas **4w** y **4x** 3,5-disustituídos también generaron los correspondientes diésteres borónicos **32** en tiempos de reacción razonablemente cortos teniendo en cuenta el impedimento estérico ante la entrada de los dos grupos borilo, pero evidentemente constituyen los dos sustratos menos reactivos de la serie ensayada (Entradas 15 y 16, tabla 16).

Por otra parte, el sustrato **4v** presenta una característica especial que lo hace diferente al resto puesto que posee dos grupos hidrazonas en posiciones 1,4 y por lo tanto, dos grupos directores idénticos en la molécula. Después de 24 horas de reacción, se aisló un producto diborilado que tras su análisis por RMN se identificó como la correspondiente 1,4-bisidrazona 2,5-diborilada en lugar de 2,6-diborilada. Un ensayo empleando 4 equivalentes de agente borilante generó nuevamente y de manera selectiva y cuantitativa el mismo producto **32v** (Entrada 14, tabla 16).

Señalar que para los sustratos **4a**, **4ñ** y **4o** se repitieron las reacciones a escala de 20 mmol en el primer caso y 4.5 mmol en los dos últimos obteniéndose los correspondientes productos diborilados con rendimientos superiores del 76, 73 y 60%, respectivamente (Entradas 1, 6 y 7, tabla 16)

Nuevamente y al igual que ocurría para la serie de ésteres borónicos **12** y **14**, los compuestos **28** desborilan en columna de gel de sílice y por tanto, se purificaron mediante precipitación parcial en *n*-hexano o filtro rápido en alúmina neutra. En los casos en los que no se dan los rendimientos aislados (Entradas 3, 11 y 13, tabla 16) no indica que tales productos no hayan sido purificados por alguno de estos métodos, lo que ello significa es que la pureza del

crudo de borilación (únicamente acompañado por el pinacolborano generado como subproducto) fue mayor a la del producto aislado por lo que no se adjunta el valor del rendimiento obtenido y se realizó la caracterización del producto sobre el crudo de la reacción.

De mismo modo que para los productos monoborilados **14** (veáse Tabla 4 en apartado **I.4.2.2.2**), se puede observar un fuerte desapantallamiento del protón unido al carbono azometínico en los derivados **32** con respecto a las hidrazonas de partida **4**) siendo la diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) superior a 0.8 ppm en todos los casos salvo para los sistemas 3,5-disustituídos **w** y **x** con valores de 0.39 y 0.37, respectivamente (Entradas 15-16, tabla 16). Esto sugiere por comparación con las hidrazonas monoboriladas **14** que en los derivados **28** en los que $\Delta\delta$ se acerque a la unidad uno de los dos grupos borilos ha de estar implicado en un enlace de hidrógeno no convencional con el grupo hidrazona mientras que para los sistemas **28w** y **28x** debido al menor desapantallamiento esta interacción se esperaría como más larga y débil.

La estructura de **28a** fue analizada por difracción de Rayos X (Figura 24), y al igual que ocurría con el derivado monoborilado **14k**, el hidrógeno del carbono azometínico está implicado en un enlace de hidrógeno relativamente corto con uno de los átomos de oxígeno del grupo pinacol más cercano ($d[\text{H}(1)-\text{O}(3)] = 2.299 \text{ \AA}$, $\text{C}(1)-\text{H}(1)-\text{O}(3) = 122.0^\circ$). La presencia del enlace de hidrógeno explica el fuerte desapantallamiento que experimenta el protón azometínico con respecto a la hidrazona de partida **4a** siendo la diferencia en ppm igual a 1.06 (

Tabla **16**). La distancia entre el nitrógeno imínico del fragmento hidrazona y el átomo de boro más cercano (B(1)) indica claramente la ausencia de una interacción B-N significativa ($d[\text{N}(1)-\text{B}(1)] = 2.735 \text{ \AA}$)¹²⁴ aunque se observa una incipiente piramidalización del B(1) (ángulo diedro virtual: $\text{C}(3)-\text{B}(1)-\text{O}(2)-\text{O}(1) = 166.4^\circ$).⁹⁴ Señalar que la distancia entre uno de los grupos N-metilos de la hidrazona y el grupo metilo más cercano del fragmento pinacol es levemente inferior a la suma de sus radios de Van der Waals¹²⁵ ($d[\text{C}(9)-\text{C}(14)] = 3.857 \text{ \AA}$). Esta interacción estérica previene de un mayor acercamiento B-N.

¹²⁴ La distancia típica de enlace N-B en derivados de ésteres borónicos suele estar entre 1.6-1.7 Å. Ver como ejemplo la referencia 95

¹²⁵ Pauling, L. The Nature of the Chemical Bond, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1948; pp 187-193.

El derivado **28a** en disolución muestra una estructura simétrica, ya que los ocho grupos metilos de los dos grupos borilos aparecen con una única señal en el espectro de RMN de ^1H así como una única señal en el de ^{11}B , lo cual podría explicarse mediante una estructura promedio resultante de un equilibrio rápido entre las dos conformaciones equivalentes. No obstante, en estado sólido la disposición de los grupos borilos es diferente; uno de ellos, involucrado en el enlace de hidrógeno, adopta una disposición prácticamente coplanar con respecto al anillo aromático ($\text{C}(2)\text{-C}(7)\text{-B}(2)\text{-O}(3)=10.8^\circ$) mientras que el otro adopta una disposición quasiperpendicular en relación al mismo ($\text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-B}(1)\text{-O}(2)=70.4^\circ$). Esta disposición diferente de los dos grupos borilos será la base para la estrategia de funcionalización secuencial con dos electrófilos diferentes.

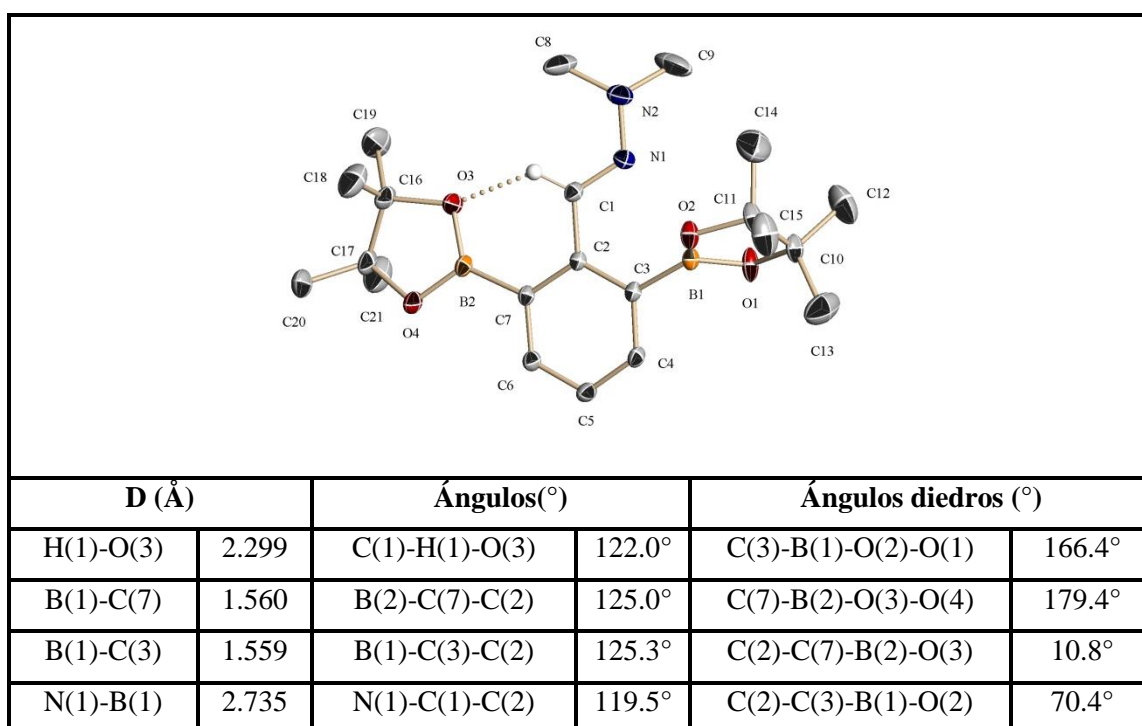


Figura 24. Diagrama ORTEP del compuesto **28a**.

Adicionalmente, se cristalizó mediante difusión lenta en *n*-hexano el derivado diborilado **28w** con átomos de cloro en las posiciones 3,5. Como puede verse en la estructura de rayos-X (Figura 25), en este caso tampoco existe interacción B-N aunque la distancia es ligeramente más corta que para el derivado **28a** ($d[\text{N}(1)\text{-B}(1)]= 2.661 \text{ \AA}$), no habiendo indicios de

piramidalización del boro (ángulo diedro virtual: C(3)-B(1)-O(2)-O(1)= 170.4°).^{124,95} En este caso, y debido al impedimento estérico ejercido por los átomos de cloro, los dos grupos borilos se disponen perpendicularmente al anillo aromático (ángulo diedro C(2)-C(7)-B(2)-O(4)= 90.2° y C(2)-C(3)-B(1)-O(2)= 104.5°) y por tanto no es posible la formación de un enlace de hidrógeno entre el protón azometínico y alguno de los oxígenos del grupo borilo ($d[\text{H}(1)-\text{O}(4)]= 2.918\text{Å}$). La conformación coplanar de los grupos borilo (tipo A, Figura 26), estaría muy desfavorecida por la repulsión electrostática generada entre los pares de electrones del oxígeno del fragmento pinacol y el sustituyente cloro en *meta*. Esto está en consonancia con el hecho de que el desplazamiento químico del protón azometínico del producto diborilado, con respecto a la hidrazona de partida, no se incrementa sustancialmente ($\Delta\delta= 0.39$ ppm en **28w** frente a $\Delta\delta= 1.06$ ppm en **28a**, ver entradas 1 y 15, tabla 16).

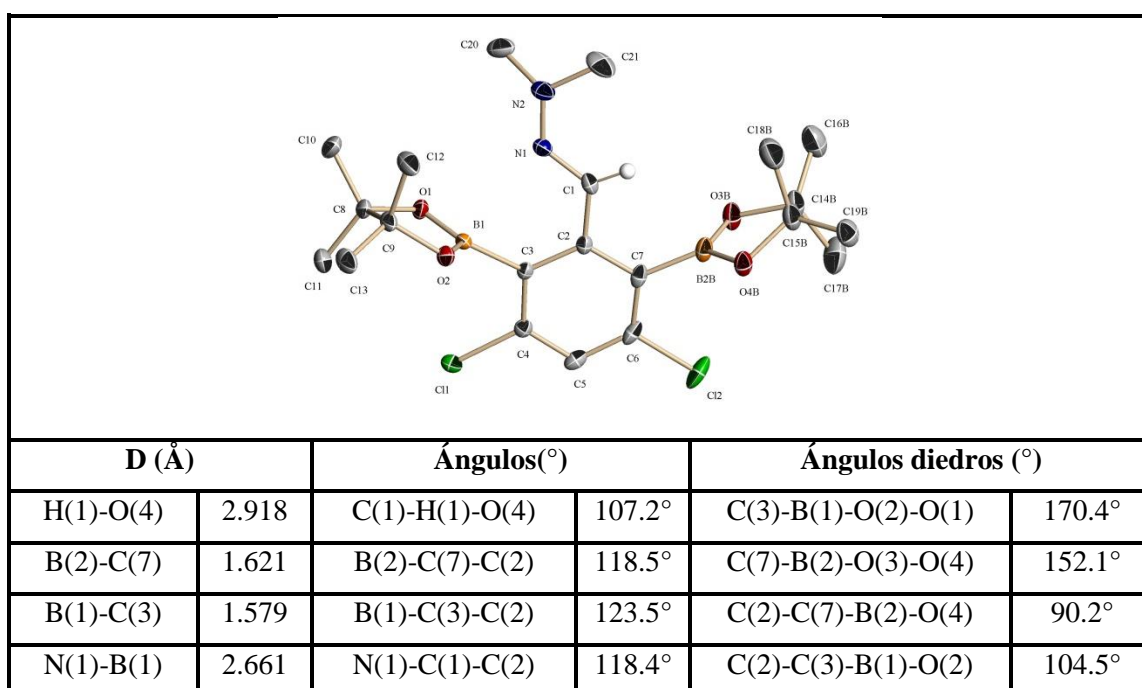


Figura 25. Diagrama ORTEP del compuesto **26w**.

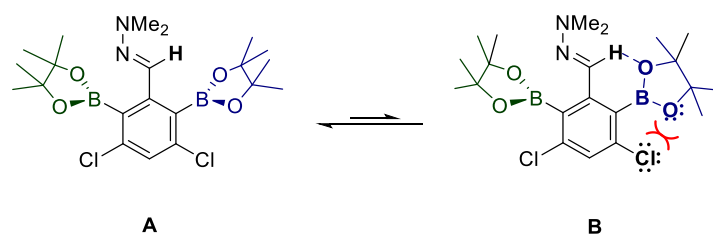


Figura 26. Posibles conformaciones de **26w**.

De igual forma, el derivado 2,5-diborilado procedente de la *N,N*-dimetilhidrazona del tereftaldehído, **32v**, fue cristalizado y estudiado mediante difracción por rayos X de monocristal (Figura 27), mostrando cierta similitud estructural a la hidrazona monoborilada **14k**: establecimiento de enlace de hidrógeno ($d[\text{H}(1)-\text{O}(1)] = 2.352 \text{ \AA}$, $\text{C}(1)-\text{H}(1)-\text{O}(1) = 122.7^\circ$) entre el protón azometínico y un oxígeno del pinacol, así como la disposición quasicoplanar del grupo borilo con respecto al anillo aromático (ángulo virtual: $\text{C}(2)-\text{C}(3)-\text{B}(1)-\text{O}(1) = 17.9^\circ$).

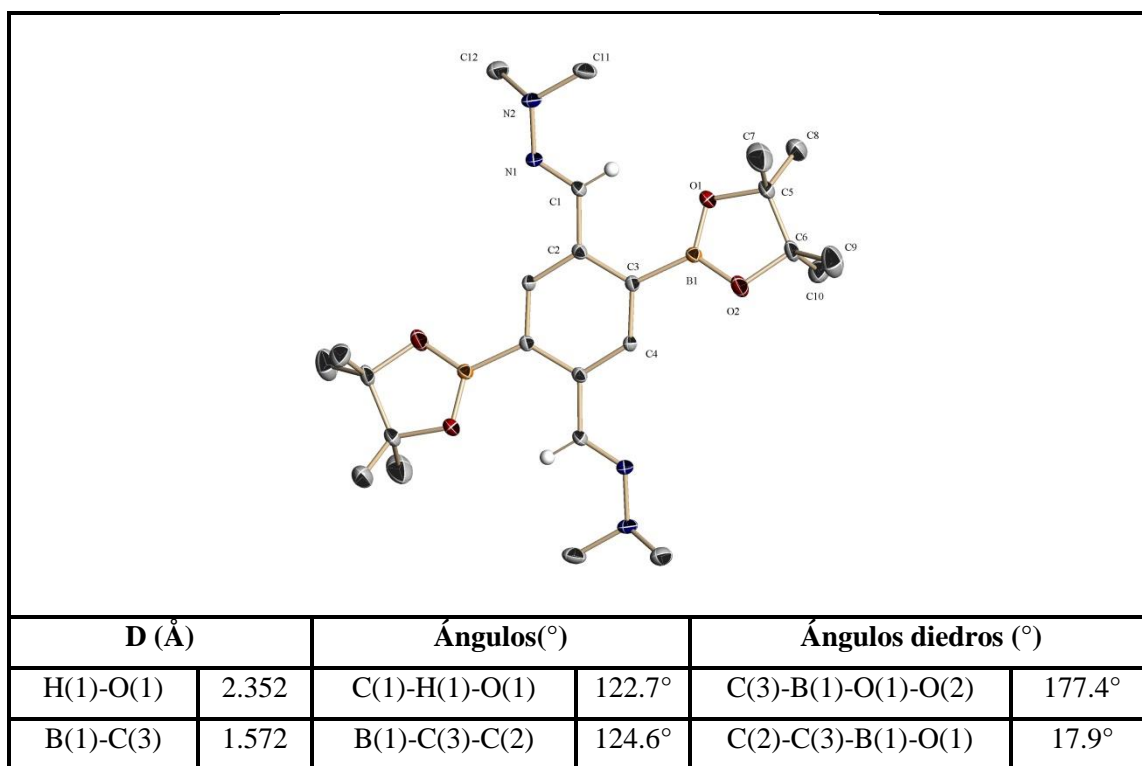
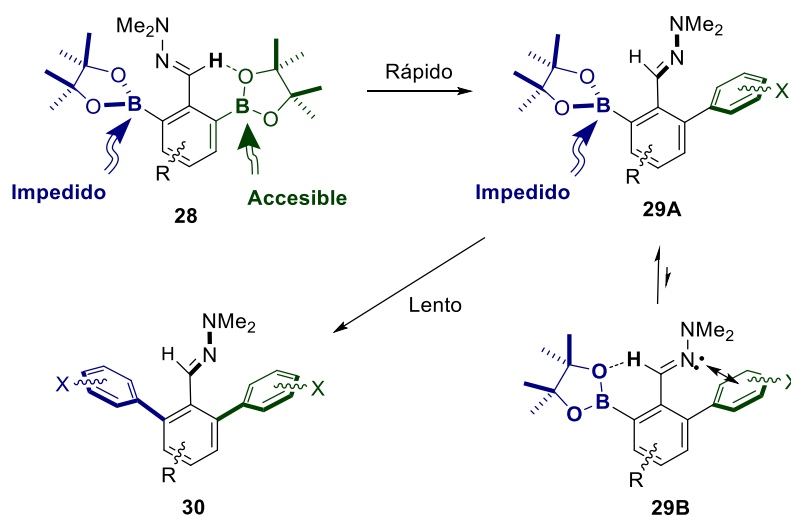


Figura 27. Diagrama ORTEP del compuesto **28v**.

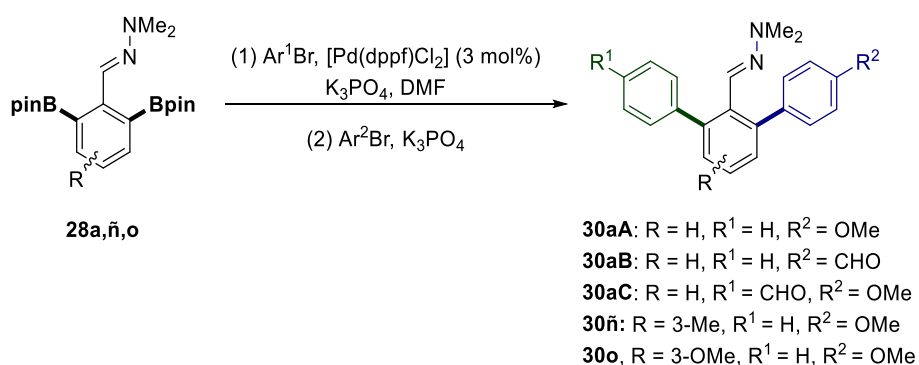
Una vez desarrollado el proceso de *o,o'*-diborilación, decidimos demostrar la validez y dotar de valor añadido a la metodología desarrollada mediante la funcionalización secuencial, con dos electrófilos diferentes, de los productos diborilados **28**. Usando como sistema modelo **28a**, decidimos explorar el acoplamiento cruzado secuencial tipo Suzuki del producto diborilado con dos bromuros de arilo diferentes Ar¹X y Ar²X (Esquema 65, R=H). El potencial éxito *a priori* del acoplamiento tandem con dos electrófilos diferentes se basa, en que como puede verse en la estructura de Rayos X de **28a** (Figura 24), los dos grupos borilos presentes en la molécula no son equivalentes: el grupo borilo implicado en el enlace de hidrógeno con el protón azometínico adopta una conformación coplanar con el arilo, estando más accesible para la activación con la base, y por tanto debe transmetalatar y reaccionar más rápidamente generando el intermedio de monoarilación **29**. En este, la conformación **29B** con el grupo borilo coplanar está muy desfavorecida debido a las repulsiones electrónicas entre el par de electrones solitario del nitrógeno imínico y el grupo arilo Ar¹, por lo que el segundo e indeseado acoplamiento que conduciría al producto simétrico **30** requeriría la activación de un grupo borilo más impedido y por tanto, el proceso debería transcurrir más lentamente. De acuerdo con esta hipótesis, un primer acoplamiento controlado en unas condiciones suaves con un primer electrófilo, seguido de un segundo acoplamiento con un segundo electrófilo diferente en condiciones más drásticas, permitiría la obtención del producto de diacoplamiento asimétrico deseado (Esquema 65).



Esquema 65. Hipótesis para la monoborilación selectiva de las hidrazonas diboriladas **28**.

De acuerdo con esta idea, y tomando como referencia el trabajo de Miyaura¹¹⁴ sobre acoplamientos cruzados con ésteres borónicos ya empleado con éxito en la sección **I.4.4.2.** de esta Tesis doctoral; decidimos llevar a cabo los ensayos de diacoplamiento secuencial empleando el mismo sistema catalítico: [PdCl₂(dppf)] como catalizador, K₃PO₄ como base y DMF como disolvente. Con el objetivo de obtener el máximo rendimiento posible de producto diarilado asimétrico **30**, y minimizar la formación del simétrico, se modificaron parámetros de reacción como los equivalentes relativos de los diferentes haluros de arilo, la base, así como la temperatura de las diferentes reacciones de acoplamiento cruzado (Tabla 17)

Tabla 17. Funcionalización secuencial de los derivados **28** con dos electrófilos diferentes.^{a,b}



Entrada	Ar ¹ Br (eq)	Ar ² Br (eq)	B1(eq) ^c	B2(eq) ^c	T1(°C) ^d	T2(°C) ^d	Producto	Rto(%) ^e
1	1.3	2.0	2	2.0	70	80	30aA	50
2	1.3	2.0	2	2.0	60	80	30aA	56
3	1.05	2.0	1.1	2.0	60	80	30aA	70
4	1.05	2.0	1.1	2.0	40	80	30aA	73
5	1.05	2.0	1.1	2.0	40	80	30aB	46
6	1.05 ^f	2.0	1.1	2.0	40	80	30aB	60
7	1.05	2.0	1.1	2.0	40	80	30aC	50
8	1.05	2.0	1.1	2.0	60	80	30aC	40

9	1.1	2.0	1.1	2.0	60	100	30ñ	79
10	1.1	2.0	1.1	2.0	60	100	30o	84

^a Para el sustrato **28a**, las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.25 mmol de hidrazona, Ar¹Br (0.2625-0.325mmol), [PdCl₂(dppf)] (3 mol%), K₃PO₄ (0.275-0.5 mmol) en 2 mL de DMF anhidra. El segundo acoplamiento cruzado se llevó a cabo empleando Ar²Br (0.5 mmol) y K₃PO₄ (0.5 mmol).

^b Para los sustratos **28ñ** y **28o**, las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.25 mmol de hidrazona, Ar¹Br (0.275 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (3 mol%), K₃PO₄ (0.275 mmol) en 2 mL de DMF anhidra. El segundo acoplamiento cruzado se llevó a cabo empleando Ar²Br (0.5 mmol) y K₃PO₄ (0.5 mmol).

^c Equivalentes de base empleados en el primer y segundo acoplamiento.

^d Temperaturas en el primer y segundo acoplamiento.

^e Los rendimientos se refieren a los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

^f El primer acoplamiento cruzado se efectuó empleando yodobenceno en lugar de bromobenceno.

Las reacciones de acoplamientos cruzados *tándem* de la hidrazona **28a** con dos haluros de arilo diferentes generaron en todos los casos los productos de difuncionalización asimétricos **30aA-C** con rendimientos de moderados a buenos (Entradas 1-8, Tabla 17). En la optimización inicial de las condiciones se escogieron como electrófilos 1 y 2, el bromobenceno y el bromoanisol, respectivamente (Entradas 1-4, Tabla 17). Para el segundo acoplamiento, el que suponemos más difícil, se fijó un exceso de 2 equivalentes de haluro de arilo y base y una temperatura de 80 °C. Cuando se empleó 1.3 equivalentes del primer electrófilo (bromobenceno) se obtienen rendimientos del 50 y 56 % del producto **30aA** a temperaturas de 70 y 60° C, respectivamente (entradas 1 y 2, Tabla 17). La detección del producto de diarilación asimétrico con grupos fenilos nos hizo plantearnos llevar a cabo esta primera etapa en condiciones aún más suaves. De acuerdo con ello, repetimos los ensayos bajando la cantidad empleada del primer bromuro de arilo y base hasta 1.05 y 1.1 eq, respectivamente (Entradas 3 y 4, Tabla 17). Bajo estas nuevas condiciones se incrementó el rendimiento substancialmente alcanzándose el valor de 73% cuando la primera etapa se efectúa a 40 °C (Entrada 4, Tabla 17). Señalar que en todos los casos se obtienen como productos minoritarios los correspondientes productos de acoplamientos simétricos con ambos haluros.

Empleando las mejores condiciones, pero sustituyendo el *p*-bromoanisol (Ar₂X) por el 4-bromobenzaldehído, se obtuvo un rendimiento relativamente bajo (46%) del producto deseado **30aB** (Entrada 5, Tabla 17), observándose formación de un 30% del producto de acoplamiento

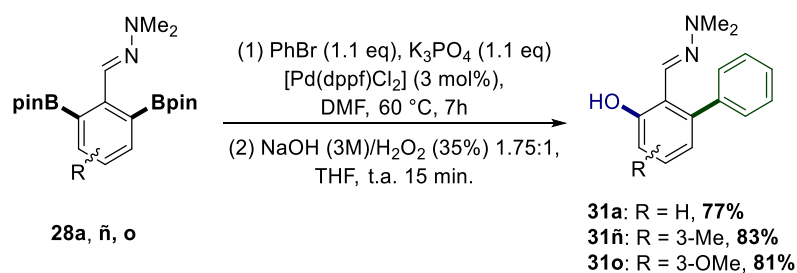
simétrico con el segundo electrófilo. Esto es indicativo de que quedaba diborilado sin reaccionar en el primer acoplamiento, por lo cual nos planteamos reemplazar el bromobenceno por un análogo más reactivo como es el yodobenceno. Esta variación nos permitió obtener el derivado disimétrico **30aB** con un rendimiento moderado del 60% (Entrada 6, Tabla 17).

La obtención del derivado **30aC** requiere del uso de 4-bromobenzaldehído y *p*-bromoanisol como primer y segundo electrófilos, respectivamente. En este caso, inicialmente se ensayaron las condiciones óptimas encontradas para su análogo **30aA** (Entrada 4, Tabla 17), sin embargo el rendimiento fue de tan solo el 50% (Entrada 7, Tabla 17) junto con el aislamiento de un 25% de producto de diacoplamiento simétrico resultante de la entrada de dos equivalentes del segundo haluro de arilo. Esto nos llevó a repetir el proceso forzando el primer acoplamiento, incrementando la temperatura en 20 °C, aunque no se observó el éxito esperado (Entrada 8, Tabla 17).

En los sistemas diborilados con sustituyentes en la posición 3 (**28ñ,o**), la entrada del segundo arilo está mucho más impedida que en el caso del sistema modelo sin sustituyentes **28a**, y por ello el segundo acoplamiento cruzado tuvo que ser forzado calentando a 100 °C durante 40 horas. De acuerdo con ello, la monoarilación selectiva es más eficiente en sistemas diborilados con sustituyentes en *meta*, los cuales conducen a los derivados 2,6-diarilos **28ñ** y **28o** con rendimientos altos del 79 y 84 % respectivamente, después de un segundo acoplamiento con *p*-bromoanisol (Entradas 9 y 10, Tabla 17).

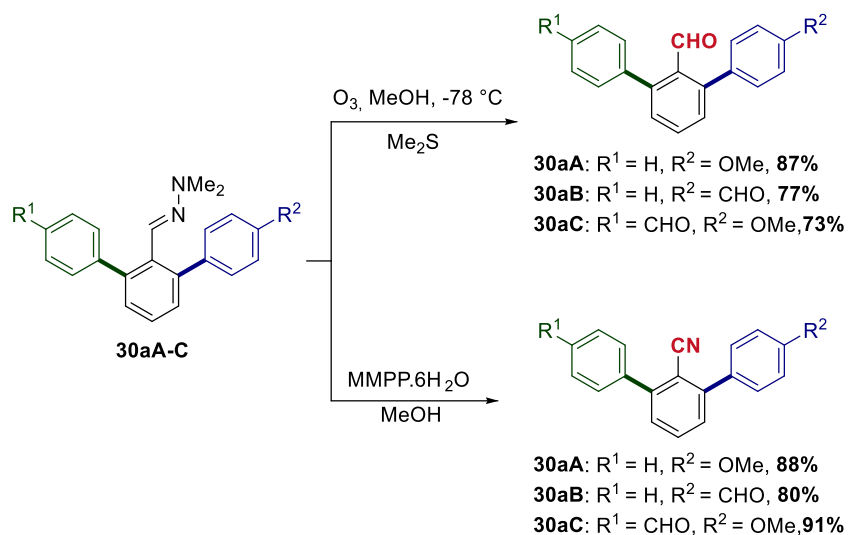
La obtención de los cinco productos disimétricos **30** con rendimientos de moderados a buenos, demostró nuestra hipótesis inicial planteada sobre la diferenciación de los grupos borilos en los sistemas **28** y el diferente comportamiento de éstos frente a dos funcionalizaciones secuenciales.

Adicionalmente, se desimetrizaron las hidrazonas **28a**, **28ñ** y **28o**, mediante un proceso *tándem* acoplamiento cruzado/oxidación bajo las condiciones optimizadas de acoplamiento y empleando una mezcla oxidante de NaOH/H₂O₂ para la segunda transformación obteniéndose los correspondientes fenoles **31** con rendimientos superiores al 77% (Esquema 66).



Esquema 66. Acoplamiento cruzado/oxidación secuencial de las hidrazonas **28**.

Con el objetivo de demostrar el valor sintético de los productos 2,6-diarilados **30** obtenidos, se decidió transformar el grupo hidrazona a los correspondientes aldehídos **32** (ozonólisis) y nitrilos **33** (eliminación oxidativa con MMPP)¹⁰⁰ obteniéndose los correspondientes productos deseados con buenos rendimientos del 77-91% (Esquema 67). Compuestos con estructuras similares a **33-34** son de interés en el campo de los OLEDs, materiales orgánicos luminiscentes, etc.¹²⁶



Esquema 67. Transformación de los derivados **30a** en aldehídos y nitrilos.

¹²⁶ Sano, S.; Igarashi, T.; Kinoshita, M. PCT US2007/0202358 A1.

I.4.6. Aspectos mecanísticos.

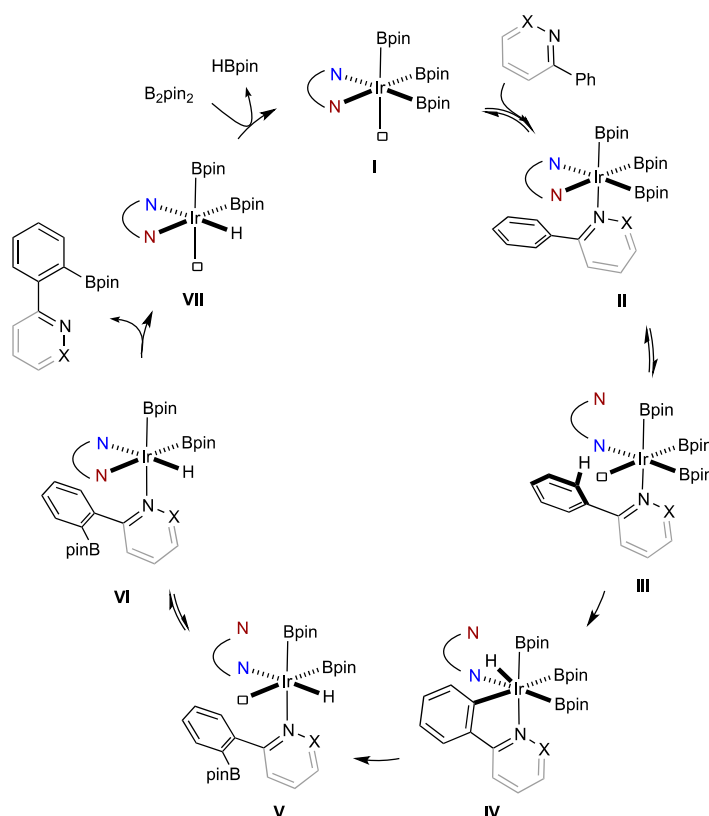
I.4.6.1. Propuesta mecanística.

Una vez corroborado experimentalmente que la borilación C-H dirigida por nitrógeno puede llevarse de forma *orto*-selectiva en sistemas heterobiarfílicos y arilhidrazonas, decidimos proponer un mecanismo para tal transformación basándonos en la hemilabilidad del ligando así como en la especie catalíticamente activa de Ir(III)-trisborilo aislada por Hartwig.^{13,47}

En nuestra propuesta mecanística (Esquema 68), el proceso se iniciaría con la formación del complejo catalizador-sustrato **II**, resultante de la coordinación del átomo director y la especie catalítica **I**.¹²⁷ La disociación temporal del átomo de nitrógeno menos coordinante del ligando (nitrógeno imínico en el caso del ligando **L2**), generaría una vacante de coordinación en el intermedio **III**.¹²⁸ Una vez establecido el equilibrio **I**↔**II**↔**III**, la activación del enlace preorientado Ar-H *orto* estaría favorecida, conduciendo irreversiblemente al intermedio **IV** que tras eliminación reductora (→**V**), transferencia de ligando con descoordinación del producto (**V**→**VII**) y regeneración de la especie catalítica **I**, cerraría el ciclo catalítico. A la hora de considerar el carácter hemilábil del ligando debemos llegar a una situación de compromiso, es decir, el fragmento hemilábil debe descoordinar en cierto momento para que tenga lugar la borilación en *orto* de forma selectiva (**II**→**III**), pero debe tener capacidad de recoordiación para desplazar al producto (**V**→**VI**), y/o estabilizar los intermedios del ciclo catalítico (**VII**).

¹²⁷ Un intermedio similar con ligando dtbpy ha sido aislado por Hartwig y col., y ha mostrado ser la especie catalíticamente activa. Véase referencias 13 y 47.

¹²⁸ Es interesante destacar que el intermedio **III** tendría la misma configuración que la especie catalítica **I**, con dos ligandos nitrogenados en *cis*, tres ligandos Bpin y una vacante de coordinación, con la única diferencia de que los dos átomos de N del ligando no están unidos al metal como en la configuración original.



Esquema 68. Mecanismo propuesto para la borilación *orto*-dirigida con ligandos *N,N* hemilábiles.

I.4.6.2. Estudios mecanísticos.

Con el fin de recopilar más evidencias experimentales que, junto con cálculos teóricos, permitan apoyar el mecanismo propuesto, nos planteamos: a) intento de aislamiento y cristalización de algún complejo catalizador-sustrato tipo **II**, para demostrar su formación y extraer más información sobre el mecanismo derivada de su análisis estructural; b) estudio isotópico cinético que nos proporcione más información sobre la etapa limitante de la reacción.

I.4.6.2.1. Aislamiento de intermedios de reacción.

El intermedio clave del ciclo catalítico propuesto es la especie de Ir(III) de 16 electrones **III**, en la cual el fragmento hemilábil del ligando se descoordina generándose de este modo una

vacante de coordinación disponible para la activación C-H (Esquema 68). Dado que esta especie de 16 electrones no sería estable, centramos nuestro esfuerzo en intentar aislar y cristalizar el complejo catalizador-sustrato **II** análogo al de Hartwig (Figura 28). El aislamiento de tal complejo catalizador-sustrato **II** apoyaría en gran medida el mecanismo propuesto, además de permitirnos analizar su estructura en estado sólido y ver: la diferencia en distancias de enlace N-Ir de los diferentes nitrógenos del ligando, y la existencia o no de interacciones secundarias entre el sustrato y uno de los borilos del complejo que sean importantes, y expliquen por qué solo hidrazonas y oximas reaccionen junto a las arilpiridinas(isoquinolinas).

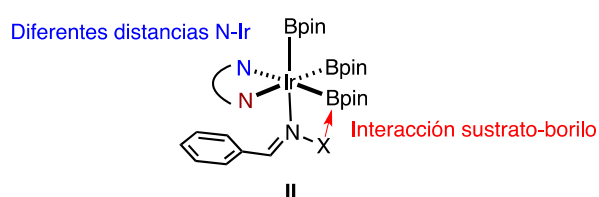
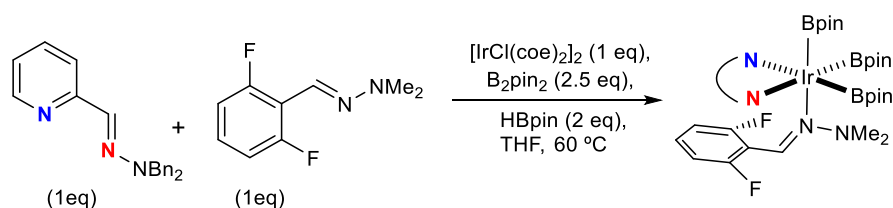


Figura 28. Complejo catalizador-sustrato **II**.

Para el aislamiento del complejo catalizador-sustrato deseado debería usarse un sustrato no borilable, ya que si no el complejo **II** evolucionaría dando la borilación C-H. Para ello, pensamos en una arilhidrazona que presentara grupos en las dos posiciones *orto* con similitud estérica al H, pero diferente de este para que no se borilara. Pensamos que el sustrato que satisface estos requisitos es la *N,N*-dimetilhidrazona del 2,6-difluorobenzaldehído (**4y**), la cual no exhibió reactividad alguna en las condiciones óptimas de borilación.¹²⁹ El intento de síntesis y aislamiento del complejo catalizador-sustrato se llevó a cabo siguiendo una modificación del procedimiento descrito por Miyaura y Hartwig (Esquema 69).⁴⁷ Desafortunadamente, de las diferentes condiciones de reacción ensayadas (ver parte experimental) ningún intento de cristalización ha sido satisfactorio. De igual forma se intentó aislar el intermedio análogo al de Hartwig, con el cicloocteno coordinado en lugar de la hidrazona, y tampoco se pudieron obtener cristales para su estudio por rayos-X.¹³⁰ Los espectros de ¹H y ¹¹B-RMN mostraron mezclas complejas.

¹²⁹ La reacción de borilación se llevó a cabo empleando 0.25 mmol de **4y**, 0.25 mmol de B₂pin₂, 1 mol% de ligando **L2**, 0.5 mol% de [Ir(m-OMe)(cod)]₂ en 0.5 mL de THF anhidro a 80 °C durante 12h.

¹³⁰ Intentos infructuosos similares han sido recientemente descritos en la bibliografía. Véase referencia 70.



Esquema 69. Intento de síntesis del intermedio de reacción de tipo **II**.

Desafortunadamente, hasta la fecha no se ha podido sacar ninguna información valiosa de los intentos de aislamiento de intermedios de reacción.

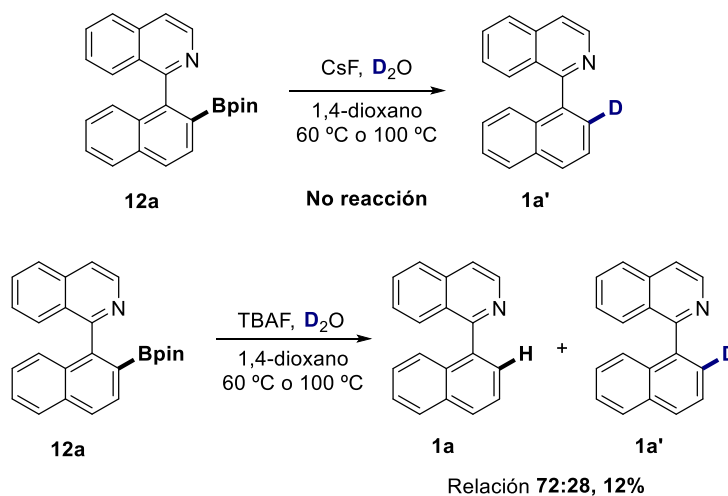
I.4.6.2.2. Estudio del efecto isotópico cinético.

Para la borilación C-H de arenos catalizada por el sistema Ir/dtbpy, Hartwig y Miyaura observaron que para la borilación catalítica de una mezcla de C_6H_6/C_6D_6 con B_2Pin_2 como reactivo limitante, y usando el catalizador $[Ir(coe)(Bpin)_3(dtbpy)]$, un marcado efecto isotópico cinético primario ($k_H/k_D \approx 3.8 \pm 0.4$ y $k_H/k_D \approx 5.0 \pm 0.4$). Estos valores de efecto isotópico son indicativos de que la activación C-H está involucrada en la etapa limitante de la reacción. Basándonos en estos estudios, creímos que otro aspecto interesante para indagar si el mecanismo involucrado en nuestro proceso de borilación difería o no del propuesto para el sistema de Hartwig, era estudiar el efecto isotópico cinético primario sobre el átomo de hidrógeno que experimenta la borilación al sustituirlo por un átomo de deuterio.

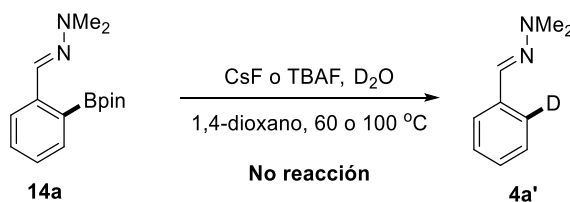
La síntesis de los sustratos para los experimentos isotópicos, la 1-(1'-naftil)isoquinolina **1a'** y la *N,N*-dimetilhidrazona derivada del benzaldehído **4a'** deuteradas en las posiciones 2' y 6, respectivamente, se abordó inicialmente siguiendo un procedimiento de deuterodesboronación descrito para ésteres borónicos terciarios por Aggarwal y col.¹³¹ En el caso de la 2'-boril-1-(1'-naftil)isoquinolina **12a**, se ensayaron dos condiciones distintas: 1) CsF, D_2O , 60-100°C y 2) Bu_4NF , D_2O , 60-100 °C (Esquema 70). En la primeras condiciones, tras 48 horas se recuperó el producto de partida inalterado, mientras que en las segundas se obtuvo un 12% de rendimiento de una mezcla de los productos **1a:1a'** en una relación 72:28. De igual forma, los resultados

¹³¹ Nave, S.; Sonawane, R. P.; Elford, T. G.; Aggarwal, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096.

fueron insatisfactorios para el sistema hidrazona **14a**, tanto con el sistema CsF/D₂O como con el TBAF/D₂O. (Esquema 71)



Esquema 70. Intentos de deuterodesboronación de **12a**.



Esquema 71. Intentos de deuterodesboronación de **14a**.

Como consecuencia de los resultados negativos obtenidos, se optó por explorar otras rutas sintéticas para la obtención de los productos deuterados **1a'** y **4a'**. Como alternativa se recurrió entonces a una metodología de destriflatación catalizada por paladio,¹³² usando Et₃SiD como agente de deuteración.¹³³ Mediante esta metodología, y partiendo del triflato **34**, se obtuvo la 1-

¹³² Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Hayakawa, H.; Suenaga, H. *Synthesis* **1995**, 1348.

¹³³ El Et₃SiD fue suministrado por el grupo del Prof. Ernesto Carmona y el cual se sintetizó según: Campos, J.; Esqueda, A. C.; López-Serrano, J.; Sánchez, L.; Cossío, F. P.; de Cozar, A.; Álvarez, E.; Maya, C.; Carmona, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16765.

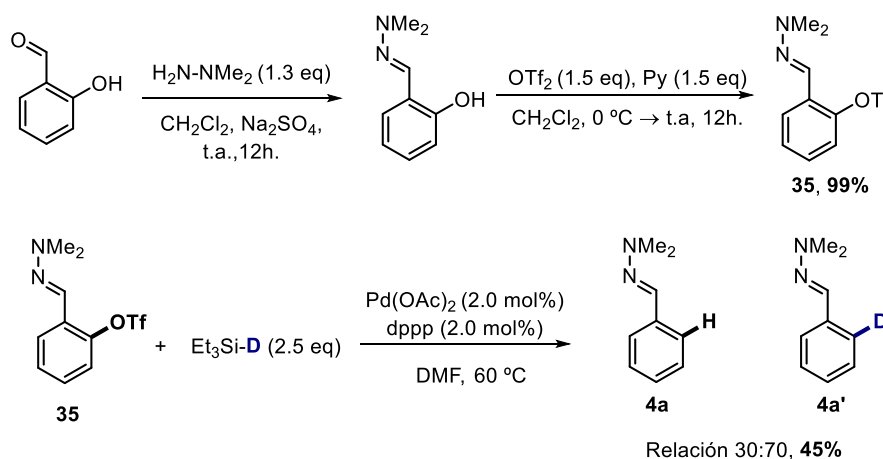
(1-naftil)isoquinolina deuterada **1a'** en la posición 2 del anillo de naftaleno con un ~60% de incorporación de deuterio y un rendimiento excelente (

Esquema 72). El porcentaje de deuteración fue suficiente para hacer los estudios cinéticos.



Esquema 72. Deuteración de la posición 2' de **25** mediante destriflatación.

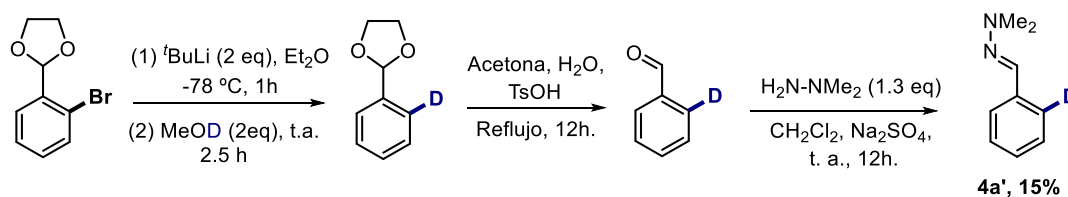
De manera análoga se aplicó la misma metodología al triflato de la *N,N*-dimetilhidrazona del benzaldehído **35**, sin embargo, en este caso el rendimiento fue moderado y la incorporación de deuterio no fue completa. El triflato **35** fue preparado a partir del salicilaldehído (Esquema 73).



Esquema 73. Síntesis y deuteración de **35** mediante destriflatación.

Se decidió entonces ensayar otro procedimiento alternativo partiendo del etilenacetal del 2-bromobenzaldehído y mediante un proceso “one pot” de litación/deuteración, con *t*-BuLi y metanol deuterado, conseguimos la incorporación del deuterio en la posición 2 del anillo aromático. La posterior desprotección en medio ácido y condensación con la *N,N*-

dimetilhidrazina, generó el producto deseado **4a'**, con un 100% de incorporación de deuterio y un rendimiento global del proceso de un 15% (Esquema 74).¹³⁴



Esquema 74. Síntesis de la hidrazona deuterada **4a'**.

Una vez preparados los sustratos deuterados **1a'** y **4a'**, se llevaron a cabo los experimentos para la medida del efecto isotópico en los dos sistemas.

Con el primer sustrato deuterado **1a'** el efecto isotópico cinético (KIE) fue calculado mediante un *experimento de competición intermolecular*. Los *experimentos de competición intermolecular* se basan en el empleo de cantidades equimolares de los productos de partida con hidrógeno y deuterio en la posición o posiciones reactivas, transcurriendo, de este modo, los dos procesos de manera simultánea en el mismo matraz de reacción.

De acuerdo con ello, preparamos una mezcla 1:1 de **1a:1a'** la cual sometimos a las condiciones de borilación estándar con nuestro sistema catalítico¹³⁵ empleando 0.5 eq de agente borilante. Tras 7 horas de reacción se obtuvo el producto borilado en un 40% y se recuperó el producto de partida sin reaccionar (47%). El análisis mediante ¹H-RMN del último de ellos (Figura 29) indicó que la isoquinolina de partida mantenía prácticamente el mismo grado de deuteración (~52%) y que por tanto, el efecto isotópico primario era muy pequeño ($k_H/k_D \approx 1.1$). Antes de extraer una conclusión acerca de este resultado tenemos que tener en cuenta lo siguiente: la ausencia de efecto isotópico puede mostrar que la rotura del enlace C-H no ocurre durante la etapa limitante de la velocidad de la reacción mientras que la observación de un efecto isotópico cinético primario no proporciona evidencia de que la activación C-H sea la etapa determinante de la velocidad de la reacción.¹³⁶ De acuerdo con ello, nuestro resultado

¹³⁴ La pérdida *via* coevaporación, durante el procesado de la reacción de hidrólisis, del benzaldehído monodeuterado hace que el rendimiento global decaiga.

¹³⁵ La borilación se llevó a cabo empleando 1.0 eq de la mezcla **1a:1a'**, 0.5 eq de B₂pin₂, 1.0 mol% de ligando **L2**, 0.5 mol% de [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ en THF anhidro a 50 °C.

¹³⁶ Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.

parece estar más encaminado a que la etapa de activación C-H no es la determinante de la velocidad de la borilación.

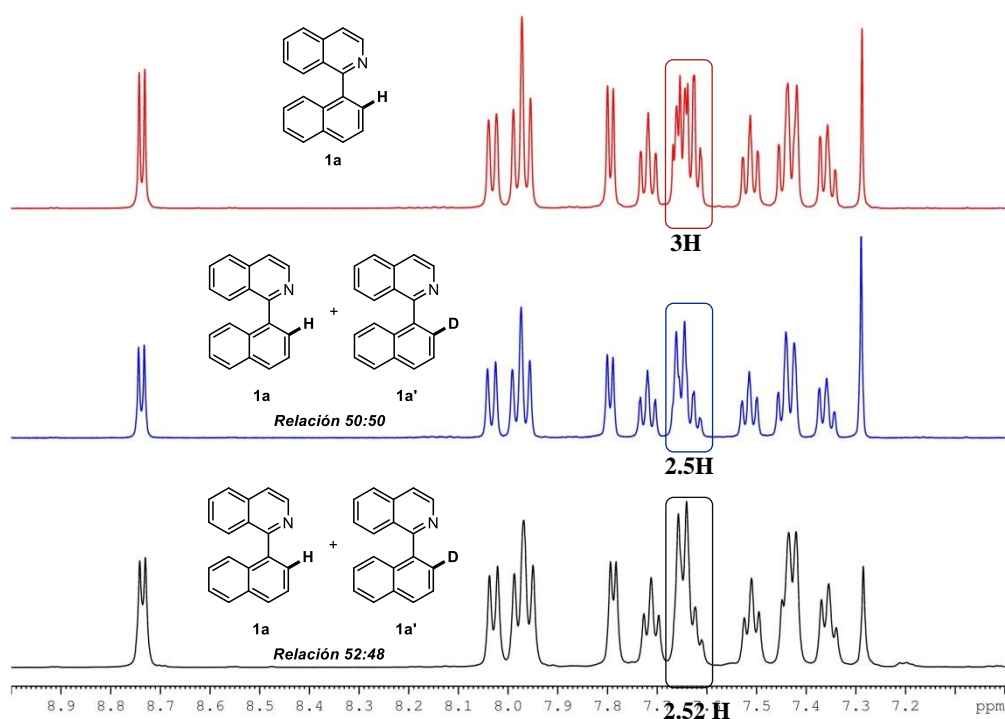


Figura 29. Experimentos de efecto isotópico en el sistema naftilisoquinolina.

En el caso del sistema hidrazona, se llevó a cabo un *experimento de competición intramolecular*. Los experimentos de este tipo se basan en la competición entre la funcionalización de los enlaces C-H y C-D presentes en la misma molécula. Si la molécula tiene un grupo director (este es nuestro caso) este está posicionado entre los enlaces C-H y C-D. En este caso, el KIE se calcula a partir de los productos formados (P_D/P_H). Las ventajas de este tipo de experimento, son por un lado, la facilidad con la cual se lleva a cabo y por el otro la alta precisión de la información que proporciona. En relación a lo segundo, la ausencia de efecto isotópico descarta que la rotura del enlace C-H sea la etapa determinante de la velocidad de la reacción.¹³⁶

Se llevaron a cabo dos experimentos de competición intramolecular con la hidrazona **4a'** que variaron en la cantidad de agente borilante empleado. En el primer ensayo, la reacción tuvo

lugar con 1.0 eq de B_2pin_2 en las condiciones estándar¹³⁷, tras 12 horas se analizó el crudo de reacción observándose una mezcla 1:1.1 de los productos **14a**:**14a'** ($K_H/K_D \approx 0.9$) (Figura 30). El experimento se repitió en condiciones análogas pero empleando 0.5 eq. de B_2pin_2 , con el fin de minimizar el efecto de diborilación que podía estar enmascarando el resultado, en este caso una $K_H/K_D \approx 1$, lo cual indica que la etapa de activación C-H no es la limitante en el proceso de funcionalización C-H (Figura 30).

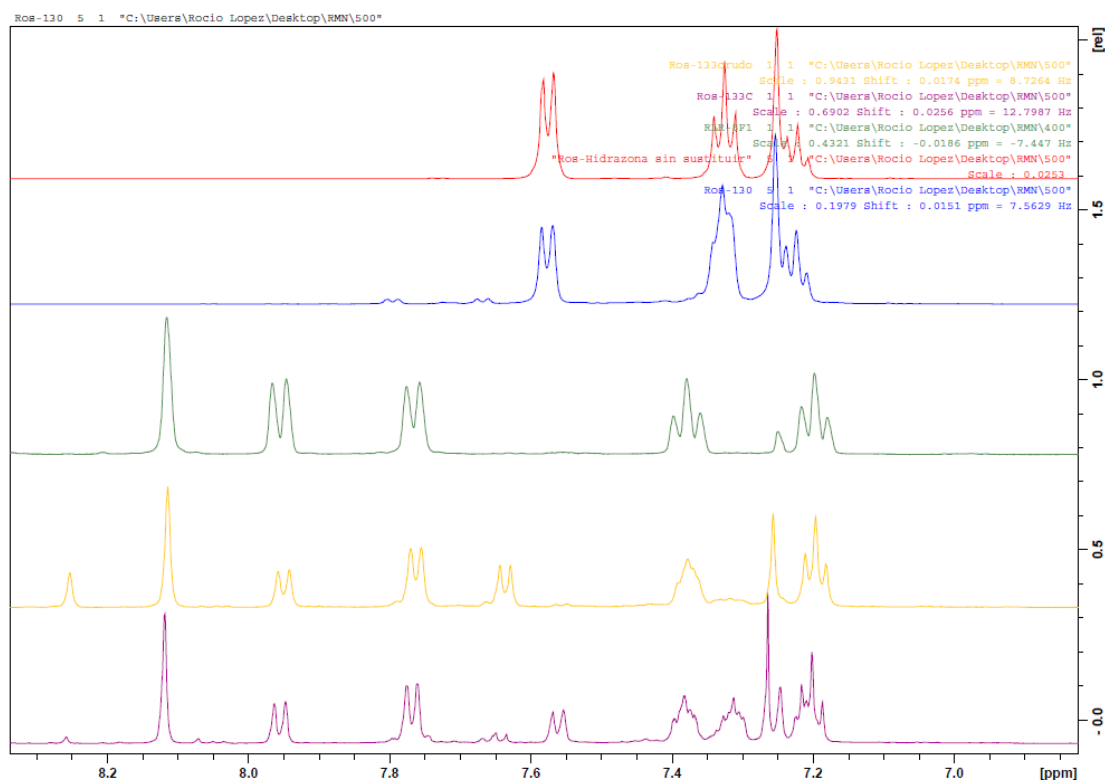


Figura 30. Experimentos de efecto isotópico en el sistema arilhidrazona **4a'**.

Estos resultados de efecto isotópico cinético obtenidos son completamente diferentes a los observados Miyaura y Hartwig en su sistema, en el cual la etapa de activación C-H era la determinante de velocidad, por lo que nuestro mecanismo tiene que tener grandes diferencias

¹³⁷ La borilación se llevó a cabo empleando 0.15 mmol **4a'**, B_2pin_2 (0.5 o 1.0 eq), 1.0 mol% de ligando **L2**, 0.5 mol% de $[Ir(\mu-OMe)(cod)]_2$ en THF anhidro a 80 °C.

con el propuesto por ellos y por tanto nuestra hipótesis sobre la hemilabilidad del ligando como punto clave no es nada arriesgada.

I.4.6.2.3. Estudios teóricos sobre el mecanismo de la reacción.

Teniendo en cuenta el gran desarrollo computacional acaecido durante los últimos años, la química computacional constituye hoy día una herramienta clave para explicar ciertas propiedades electrónicas, estructurales, etc. de los compuestos químicos, así como esclarecer mecanismos de reacción.¹³⁸

Con la idea de clarificar aún más el mecanismo propuesto, le planteamos al Dr Feliú Maseras y el Dr Jesús Jover del ICIQ en Tarragona que calcularan si era posible el mecanismo propuesto, y si la descoordinación del fragmento hidrazona del ligando era clave para la *orto*-selectividad observada. Además, viendo la especificidad de nuestro sistema catalítico por cierto tipo de sustratos, también le planteamos si era posible calcular tal selectividad.

De los cálculos teóricos realizados, lo cuales, hemos de anticipar, difieren del mecanismo original propuesto y están en contradicción con algunos de nuestros resultados experimentales. En primer lugar, la propuesta mecanística derivada de los resultados computacionales presenta importantes diferencias con la nuestra. En primer lugar, la coordinación del grupo director al centro metálico requiere de la descoordinación previa del fragmento hidrazona del ligando. La barrera energética para el paso determinante de la velocidad de la reacción (calculada desde VIII al estado de transición de la recoordiación del ligando) es de 26.6 kcal/mol, lo cual es factible para reacciones que se llevan a cabo a 80°C. Por último, la etapa de activación C-H no es la más alta energéticamente. De acuerdo con la bibliografía,¹³⁶ el mecanismo propuesto corresponde al caso más difícil: la activación C-H tiene lugar antes al paso determinante de velocidad (recoordinación del ligando), y el análisis del KIE en estos casos es muy complicado.

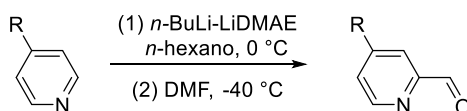
Adicionalmente, se calculó el ciclo catalítico empleando la bipyridina (bpy) como ligando y se observó que la energía requerida para la descoordinación de uno de los nitrógenos

¹³⁸ Cheng, G.-J.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Xu, L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706. y referencias allí citadas.

equivalentes es más baja, 12.6 kcal/mol frente a 15 kcal/mol, para el caso de la piridinohidrazona **L2**. A pesar de esto, la barrera energética de la reacción en el caso de la bpy como ligando es de 33.1 kcal/mol, lo cual no se parece en nada a lo observado experimentalmente: con el ligando dtby la borilación tiene lugar a temperatura ambiente de forma no selectiva.

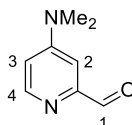
Del estudio teórico sobre la selectividad del sistema catalítico con ciertos sustratos cabe resaltar: los sistemas oxima **7a**, bencilimina **6a** y fenilpiridina **1j**, deberían ser reactivas (barrera energética de 28.3, 24.3 y 22.7 kcal/mol, respectivamente), siendo la fenilpiridina la más reactiva, lo cual está de acuerdo con los datos experimentales; sin embargo, estos datos también indican que la bencilimina **6a** debería reaccionar, incluso mejor que la oxima **7a**, lo cual no concuerda para nada con los datos experimentales, ya que el sustrato **6a** se recupera completamente en el crudo de la borilación.

En cuando al efecto isotópico cinético (KIE) destacamos que a pesar que no lo hayamos observado para ninguno de los dos sistemas modelos (isoquinolina e hidrazona) en el caso de la fenilpiridina el estado de transición que conduce a la etapa de activación C-H es el más alto energéticamente lo cual contradice el resultado experimental observado. En segundo lugar, para la hidrazona la rotura del enlace C-H no corresponde a la barrera energética superior y por lo tanto está de acuerdo con lo que nosotros observamos en los experimentos de competición intramolecular.

I.5. Parte experimental.**I.5.1. Síntesis de los ligandos L1-L12.****I.5.1.1. Síntesis de las piridinohidrazonas L1-L3, L7-10.****I.5.1.1.1. Síntesis de los aldehídos A1 y A2.***Procedimiento general*

Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía:¹³⁹ una disolución de 2-(dimetilamino)etanol (2.4 mL, 24 mmol) en hexano anhidro (30 mL), fue enfriada hasta -10 °C y se adicionó, gota a gota y bajo atmósfera inerte, *n*-BuLi (1.7 M en *n*-hexano, 28 mL, 48 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la correspondiente piridina (12 mmol) fue añadida de una vez como un sólido. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1h a esta temperatura, y transcurrido este tiempo se enfrió a -40 °C y se adicionó una disolución de DMF anhidra (1.39 mL, 18 mmol) en THF anhidro (45 mL), gota a gota. Después de 30 min a -40 °C, la reacción fue tratada con HCl 1M (aq., 60 mL) y la fase orgánica fue separada. La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 × 30 mL), y la fase orgánica resultante se unió con la separada anteriormente, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

¹³⁹ Cuperly, D.; Gros, P.; Fort, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 238.

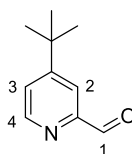
I.5.1.1.1.1. Síntesis de la 4-*N,N*-dimetilaminopiridina-2-carbaldehído (A1).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.1.1.**, partiendo de la 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, tras purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt) se obtuvo el compuesto **A1** como un aceite amarillo (594 mg, 33%).¹⁴⁰

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (s, 1H, H₁), 8.37 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₄), 7.17 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₂), 6.64 (dd, 1H, *J* = 6.0, 3.0 Hz, H₃), 3.06 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 194.6 (CHO), 154.8 (C_{ar}), 153.1 (C_{ar}), 150.1 (CH_{ar}), 109.9 (CH_{ar}), 104.4 (CH_{ar}), 39.3 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₈H₁₀N₂O (M⁺) 150.0793, observado 150.0795.

I.5.1.1.1.2. Síntesis de la 4-*tert*-butilpiridina-2-carbaldehído (A2).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.1.1.**, partiendo de la 4-*tert*-butilpiridina, tras la purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **A2** como un sirupo amarillento junto con otra impureza. El rendimiento fue estimado por RMN de ¹H (28%), y este residuo se empleó en la siguiente reacción. Una muestra pura del aldehído, que se empleó para su caracterización, pudo obtenerse mediante purificación por placas semipreparativas (AcOEt:tolueno 1:20).

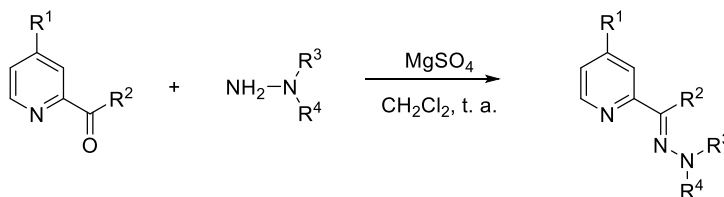
¹⁴⁰ Este rendimiento no ha sido optimizado.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.07 (s, 1H, H_1), 8.67 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H_4), 7.96 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H_2), 7.49 (dd, 1H, $J = 5.2, 2.2$ Hz, H_3), 1.34 (s, 9H, ^tBu).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.8 (CHO), 161.6 (C_{ar}), 152.8 (C_{ar}), 150.1 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 118.7 (CH_{ar}), 35.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M^+) 163.0997, observado 163.0999.

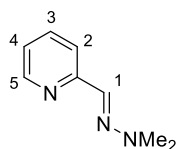
I.5.1.1.2. Síntesis de las piridinohidrazonas L1-L3, L7-10.



Procedimiento general

Sobre una disolución de la correspondiente 2-carbonilpiridina (5 mmol) en DCM (15 mL), se añadió sulfato magnésico anhidro (1.5 g) y a continuación la hidracina *N,N*-disustituida (6.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, filtrándose entonces el MgSO_4 y eliminándose el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.1.1.2.1. Síntesis de la *N,N*-dimetilhidrazona de la 2-formilpiridina (L1).



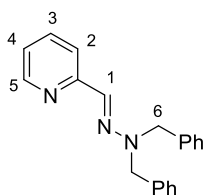
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.1.1.2. partiendo de la 2-formilpiridina y la *N,N*-dimetilhidracina, tras purificación cromatográfica ($\text{AcOEt}:n\text{-hexano}$ 1:1) se obtuvo el compuesto **L1** como un aceite amarillo claro (745 mg, 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.0$ Hz, H_5), 7.75 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_2), 7.58 (td, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H_3), 7.27 (s, 1H, H_1), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.5, 5.0, 1.0$ Hz, H_4), 3.04 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 155.9 (C_{ar}), 148.9 (CH_{ar}), 136.0 (CH_{ar}), 131.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 121.3 (CH_{ar}), 118.7 (CH_{ar}), 42.5 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$ (M^+) 149.0953, encontrado 149.0959.

I.5.1.1.2.2. Síntesis de la *N,N*-dibencilhidrazona de la 2-formilpiridina (**L2**).



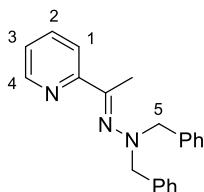
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.2.** partiendo de la 2-formilpiridina y la *N,N*-dibencilhidracina, tras purificación cromatográfica ($\text{AcOEt}:n\text{-hexano}$ 1:9) se obtuvo el compuesto **L2** como un sólido amarillo claro (1.48 g, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (ddd, 1H, $J = 4.9, 1.7, 1.0$ Hz, H_5), 7.62 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_2), 7.39 (td, 1H, $J = 7.9, 1.7$ Hz, H_3), 7.15-7.02 (m, 11H, $\text{H}_{\text{ar}}, \text{H}_1$), 6.84 (ddd, 1H, $J = 7.3, 5.0, 1.0$ Hz, H_4), 4.40 (s, 4H, H_6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 148.9 (C_{ar}), 148.9 (C_{ar}), 137.0 (CH_{ar}), 136.0 (CH_{ar}), 131.2 ($\text{CH}=\text{H}$), 128.6 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 118.9 (CH_{ar}), 57.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (M^+) 301.1579, encontrado 301.1582.

P.f.: 106-108 °C.

I.5.1.1.2.3. Síntesis de la *N,N*-dibencilhidrazona de la 2-acetilpiridina (L3).

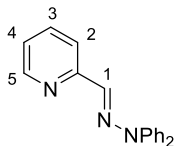
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **5.X.1.1.2.** partiendo de la 2-acetilpiridina y la *N,N*-dibencilhidracina, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:9) se obtuvo el compuesto **L3** como un sólido amarillo claro (1.51 g, 96%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, H₄), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁), 7.65 (td, 1H, *J* = 7.9, 1.5 Hz, H₂), 7.42 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz, H_{ar}), 7.35-7.23 (m, 6H, H_{ar}), 4.03 (s, 4H, H₅), 2.43 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148.7 (CH_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 136.4 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 121.3 (CH_{ar}), 61.5 (Ph-CH₂), 15.5 (Me).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁N₃ (M⁺) 315.1735, encontrado 315.1738.

P.f.: 72-74 °C.

I.5.1.1.2.4. Síntesis de la *N,N*-difencilhidrazona de la 2-formilpiridina (L7).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.2.** partiendo de la 2-formilpiridina y el hidrocloreuro de la *N,N*-difencilhidracina y piridina como base (1.5 eq), tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 2:1) se obtuvo el compuesto **L7** como un sólido amarillo claro (1.12 g, 82%).

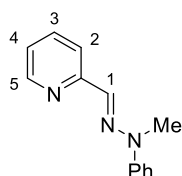
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H₅), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 7.67 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H₃), 7.41 (t, 4H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.29 (s, 1H, H₁), 7.24-7.18 (m, 6H, H_{ar}), 7.11 (td, 1H, *J* = 6.0, 1.0 Hz, H₄).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 155.4 (C_{ar}), 149.0 (CH_{ar}), 143.1 (C_{ar}), 136.1 (CH_{ar}), 135.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.8 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 119.4 (CH_{ar}).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (M^+) 273.1266, encontrado 273.1270.

P.f. : 108-110 °C.

I.5.1.1.2.5. Síntesis de la *N,N*-fenilmetilhidrazona de la 2-formilpiridina (**L8**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.2.**, partiendo de la 2-formilpiridina y la *N,N*-fenilmetilhidracina, tras purificación cromatográfica (AcOEt :*n*-hexano 1:1) se obtuvo el compuesto **L8** como un sólido amarillo claro (1.05 g, 99%).

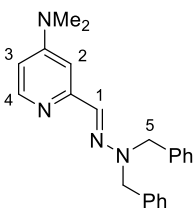
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H_5), 8.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.68 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_3), 7.63 (s, 1H, H_1), 7.40 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}), 7.35 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_{ar}), 7.14 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_4), 6.98 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{ar}), 3.47 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 155.8 (C_{ar}), 148.9 (CH_{ar}), 147.4 (C_{ar}), 136.1 (CH_{ar}), 132.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.0 (CH_{ar}), 121.8 (CH_{ar}), 121.2 (CH_{ar}), 119.0 (CH_{ar}), 115.6 (CH_{ar}), 33.3 (Me).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (M^+) 211.1109, encontrado 211.1120.

P.F. : 55-57 °C.

I.5.1.1.2.6. Síntesis de la *N,N*-dibencilhidrazona de la 2-formil-4-*N,N*-dimetilaminopiridina (**L9**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.2.**, partiendo de la 2-formil-4-*N,N*-dimetilaminopiridina **A1** (180 mg, 1.2 mmol) y la *N,N*-dibencilhidracina (345 mg, 1.56 mmol), tras purificación cromatográfica (DCM:MeOH 5:1) se obtuvo el compuesto **L9** como un sólido amarillo claro (300 mg, 70%).

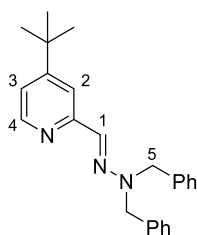
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₄), 7.29-7.22 (m, 11H, H₁ y Ph), 7.02 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, H₂), 6.35 (dd, 1H, *J* = 6.0, 2.7 Hz, H₃), 4.57 (s, 4H, H₅), 3.00 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 155.4 (C_{ar}), 154.7 (C_{ar}), 148.6 (CH_{ar}), 137.1 (C_{ar}), 131.9 (CH=N), 128.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 105.5 (CH_{ar}), 100.8 (CH_{ar}), 57.6 (CH₂-Ph), 39.2 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄N₄ (M⁺) 344.2001, encontrado 344.1990.

P.F.: 98-100 °C.

I.5.1.1.2.7. Síntesis de la *N,N*-dibencilhidrazona de la 2-formil-4-*tert*-butilpiridina (L10**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.1.2.**, partiendo de la 2-formil-4-*tert*-butilpiridina **A2** (2 mmol) y la *N,N*-dibencilhidracina (2.6 mmol), tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:8) se obtuvo el compuesto **L10** como un sólido amarillo claro (480 mg, 67%).

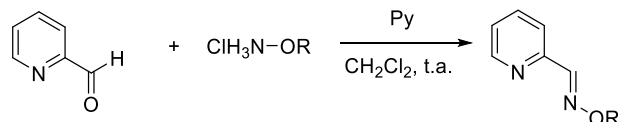
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H₄), 7.82 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, H₂), 7.33-7.25 (m, 11H, H₁ y Ph), 7.08 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.5 Hz, H₃), 4.61 (s, 4H, H₅), 1.33 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (C_{ar}), 155.7 (C_{ar}), 148.6 (CH_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 131.6 (CH=N), 128.5 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 118.9 (CH_{ar}), 115.4 (CH_{ar}), 57.7 (CH₂-Ph), 34.8 (C(CH₃)₃), 30.5 (C(CH₃)₃).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₄H₂₇N₃ (M⁺) 357.2205, encontrado 357.2205.

P.F.: 102-104 °C.

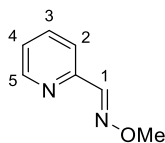
I.5.1.2. Síntesis de las piridinooximas L11 y L12.



Procedimiento general

Sobre una suspensión del hidrocloreto de la alcoxiamina (6 mmol) en DCM (60 mL), se añadió 2-formilpiridina (0.48 mL, 5 mmol) y piridina (1.6 mL, 20 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tras la cual se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.1.2.1. Síntesis de la *O*-metiloxima de la 2-formilpiridina (L11).



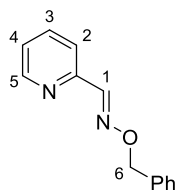
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.2.** partiendo del hidrocloreto de metoxiamina y 2-formilpiridina, tras purificación cromatográfica (DCM) se obtuvo el compuesto **L11** como un líquido amarillo claro (475 mg, 99%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₅), 8.14 (s, 1H, H₁), 7.77 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₂), 7.68 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H₃), 7.26-7.24 (m, 1H, H₄), 4.01 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): δ 151.6 (C_{ar}), 149.7 (CH_{ar}), 149.1 (CH_{ar}), 136.4 (CH=N), 123.9 (CH_{ar}), 121.0 (CH_{ar}), 62.4 (Me).

HRMS(ED) *m/z* calculado para. C₇H₈N₂O(M⁺) 136.0637, encontrado 136.0641.

I.5.1.2.2 Síntesis de la *O*-benciloxima de la 2-formilpiridina (**L12**).



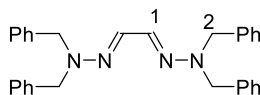
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.1.2.** partiendo del hidrocloreuro de benciloxiamina y 2-formilpiridina, tras purificación cromatográfica (DCM) se obtuvo el compuesto **L12** como un líquido amarillo claro (560 mg, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H_5), 8.23 (s, 1H, H_1), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.68 (td, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H_3), 7.43 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{ar}), 7.38 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{ar}), 7.32 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_{ar}), 7.26-7.24 (m, 1H, H_4), 5.27 (s, 2H, H_6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3): δ 151.7 (C_{ar}), 149.7 (CH_{ar}), 149.6 (CH_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 136.4 ($\text{CH}=\text{N}$), 128.5 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 121.1 (CH_{ar}), 76.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).

$\text{HRMS(EI)} m/z$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}(\text{M}^+)$ 212.0950 encontrado 212.0958.

I.5.1.3. Síntesis de la *N,N*-dibencil-bishidrazona del glioxal (**L6**).



Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía:^{90a} una disolución de la *N,N*-dibencilhidracina (460.6 mg, 5 mmol) y glioxal (145 mg, 287 μL , 2.5 mmol) en MeOH (4 mL), se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtra y se obtiene el compuesto **L6** como un sólido blanco (670 g, 60%).

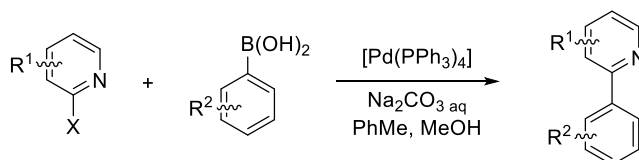
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, 8H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.25 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.21 (d, 8H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.10 (s, 2H, H_1), 4.41 (s, 8H, H_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125MHz, CDCl_3): $\delta = 137.4$ (C_{ar}), 133.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 128.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 57.5 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$).

HRMS(EL) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4$ (M^+) 446.2470, encontrado 446.2472.

P.f. : 138-140 °C.

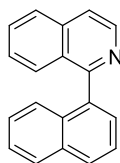
I.5.2. Síntesis de las arilpiridinas(isoquinolinas) 1a-p y la arilpirimidina 1s.



Procedimiento general

Sobre una disolución de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (69 mg, 3% mol) y el haluro de arilo correspondiente (2 mmol) en tolueno (4 mL) bajo argón, se añadió una disolución desoxigenada del correspondiente ácido borónico (2.2 mmol) en MeOH (0.8 mL), y una disolución desoxigenada de Na_2CO_3 (424 mg, 4 mmol) en H_2O (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante una noche y entonces se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente. El crudo se trató con H_2O (10 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3×10 mL) y la fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

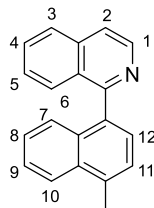
I.5.2.1. Síntesis de la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina (1a).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt : n -hexano

1:5) se obtuvo el compuesto **1a** como un sólido amarillo claro (460 mg, 90%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴¹

I.5.2.2. Síntesis de la 1-(4-metilnaftalen-1-il)isoquinolina (**1b**).



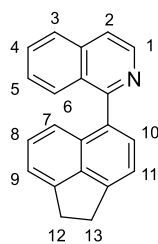
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.** partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido-4-metil-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **1b** como un sólido amorfo de color amarillo claro (484 mg, 90%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₁), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁₀), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₆), 7.75 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₂), 7.68 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₃), 7.52 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₉), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₁₁ ó H₁₂), 7.47 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₁₁ ó H₁₂), 7.42-7.38 (m, 2H, H₄ y H₇), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₈), 2.82 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (C_{ar}), 142.2 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 132.3 (C_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 120.1 (CH_{ar}), 19.7 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₄N(M⁺-1) 268.1126 encontrado 268.1131.

¹⁴¹ Yang, C. H.; Tai, C.C.; Huang, Y. T.; Sun I. W. Cn, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4857.

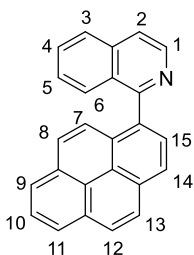
I.5.2.3. Síntesis de la 1-(1,2-dihidroacenaftilen-5-il)isoquinolina (1c).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido (1,2-dihidroacenaftilen-5-il)borónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **1c** como un sólido amorfo de color amarillo claro (560 mg, cuantitativo).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₁), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.73 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₂), 7.69 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.60 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{ar}), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{ar}), 7.42 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.34 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{ar}), 7.23 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 3.50 (s, 4H, H₁₂ y H₁₃).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.1 (C_{ar}), 147.1 (C_{ar}), 146.1 (CH_{ar}), 142.2 (C_{ar}), 139.4 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 121.0 (C_{ar}), 120.0 (CH_{ar}), 119.4 (CH_{ar}), 118.8 (CH_{ar}), 30.5 (C₁₂ o C₁₃), 30.3 (C₁₂ o C₁₃).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₄N(M⁺-1) 280.1126 encontrado 280.1126.

I.5.2.4. Síntesis de la 1-(piren-1-il) isoquinolina (1d).

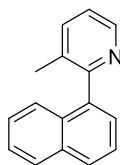
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido piren-1-ilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **1d** como un sólido amorfo de color amarillo (533 mg, 82%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₁), 8.33 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 8.24 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 8.17 (s, 2H, H_{ar}), 8.16 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 8.13 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 8.03 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.94 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 7.83 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H₂), 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.0, 7.0 Hz, H_{ar}), 7.67 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.39 (dd, 1H, *J* = 8.0, 7.0 Hz, H_{ar}).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (C_{ar}), 142.3 (CH_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 134.0 (CH_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 130.3 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 124.8 (C_{ar}), 124.7 (C_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 120.4 (CH_{ar}).

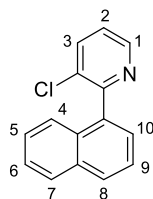
HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₅H₁₄N(M⁺-1) 328.1126 encontrado 328.1132.

I.5.2.5. Síntesis de la 3-metil-2-(naftalen-1-il)piridina (**1e**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-bromo-3-metilpiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 3:7) se obtuvo el compuesto **1e** como un sólido amarillo (311 mg, 71%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴²

¹⁴² N. Chatani, T.; Uemura, T.; Asaumi, Y.; Ie, F.; Kakiuchi, S.; Murai, *Canadian J. Chem.* **2005**, *83*, 755.

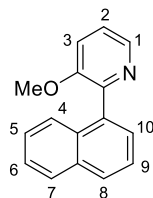
I.5.2.6. Síntesis de la 3-cloro-2-(naftalen-1-il)piridina (1f).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-bromo-3-cloropiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **1f** como un aceite amarillo (410 mg, 86%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (dd, 1H, *J* = 6.0, 1.5 Hz, H₁), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.5, 1.5 Hz, H_{ar}), 7.58 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.53-7.42 (m, 4H, H_{ar}), 7.35 (dd, 1H, *J* = 8.0, 6.0 Hz, H₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C_{ar}), 147.5 (CH_{ar}), 137.6 (CH_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 123.6 (CH_{ar}).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₀ClN(M⁺) 239.0502 encontrado 239.0501.

I.5.2.7. Síntesis de la 3-metoxi-2-(naftalen-1-il)piridina (1g).

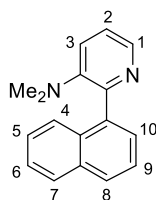
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-cloro-3-metoxipiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **1g** como un sólido amorfo de color amarillo (398 mg, 85%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (t, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₁), 7.92-7.89 (m, 2H, H_{ar}), 7.59-7.55 (m, 3H, H_{ar}), 7.47 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅ o H₆), 7.40 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅ o H₆), 7.36 (d, 2H, *J* = 3.0 Hz, H₂), 3.73 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 154.1 (C_{ar}), 149.0 (C_{ar}), 141.2 (CH_{ar}), 135.5 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 118.3 (CH_{ar}), 55.5 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₂NO(M⁺) 234.0919 encontrado 234.0917.

I.5.2.8. Síntesis de la *N,N*-dimetil-2-(naftalen-1-il)piridin-3-amina (**1h**).



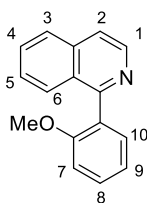
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2**, partiendo de la 2-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina¹⁴³ y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **1h** como un sólido amorfo de color amarillo (308 mg, 62 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (dd, 1H, *J* = 4.6, 1.4 Hz, H₁), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.61 (dd, 1H, *J* = 7.0, 1.4 Hz, H₃), 7.54 (dd, 1H, *J* = 8.0, 7.0 Hz, H_{ar}), 7.47 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, H_{ar}), 7.43-7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.26 (dd, 1H, *J* = 7.0, 4.6 Hz, H₂), 2.46 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 150.7 (C_{ar}), 148.4 (C_{ar}), 141.1 (CH_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 124.3 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 42.5 (NMe₂).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₆N₂(M⁺) 248.1313 encontrado 248.1312.

¹⁴³ El producto de partida 2-bromo-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina se preparó siguiendo un procedimiento de metilación descrito en la bibliografía: Felten, A. E.; Zhu, G.; Aron, Z.D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1916.

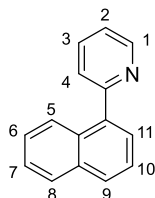
I.5.2.9. Síntesis de la 1-(2-metoxifenil)isoquinolina (1i).

Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido-2-metoxi-1-fenilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **1i** como un sólido amorfo de color amarillo claro (437 mg, 93 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₁), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.67-7.65 (m, 2H, H_{ar}), 7.47 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.38 (dd, 1H, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H_{ar}), 7.11 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₇), 3.70 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 159.0 (C_{ar}), 157.1 (C_{ar}), 142.2 (CH_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 120.0 (CH_{ar}), 111.0 (CH_{ar}), 55.5 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₃NO (M⁺) 235.0997 encontrado 235.0994.

I.5.2.10. Síntesis de la 2-(naftalen-1-il)piridina (1k).

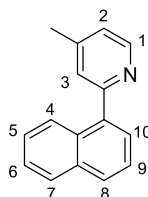
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-cloropiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **1k** como un aceite marrón (324 mg, 79 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H_1), 8.09 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 7.92 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.83 (td, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H_3), 7.62-7.55 (m, 3H, H_{ar}), 7.53-7.46 (m, 2H, H_{ar}), 7.34 (dd, 1H, $J = 8.0, 5.0$ Hz, H_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 159.2 (C_{ar}), 149.5 (CH_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 136.4 (CH_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 122.0 (CH_{ar}).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}$ (M^+) 205.0891 encontrado 205 0889.

I.5.2.11. Síntesis de la 4-metil- 2-(naftalen-1-il)piridina (**11**).

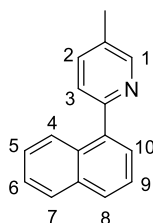


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-bromo-4-metilpiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **11** como un sólido amorfo de color amarillo (330 mg, 75 %).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.65 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H_1), 8.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.90 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_8 y H_{10}), 7.59 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H_7), 7.55 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, H_6), 7.51-7.46 (m, 2H, H_9 y H_5), 7.41 (s, 1H, H_3), 7.16 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz, H_2), 2.45 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 159.0 (C_{ar}), 149.1 (CH_{ar}), 147.6 (C_{ar}), 138.5 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$ (M^+) 219.1048 encontrado 219.1050.

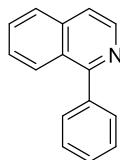
I.5.2.12. Síntesis de la 5-metil- 2-(naftalen-1-il)piridina (1m).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-bromo-5-metilpiridina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **1m** como un sólido amorfo de color amarillo (335 mg, 76 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (d, 1H, *J* = 0.5 Hz, H₁), 8.10 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₄), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₈ y H₁₀), 7.64 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.5 Hz, H₇), 7.60 (dd, 1H, *J* = 7.0, 1.5 Hz, H_{ar}), 7.55 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₆), 7.51-7.45 (m, 3H, H_{ar}), 2.45 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.3 (C_{ar}), 149.8 (CH_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 137.0 (CH_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 18.2 (Me).

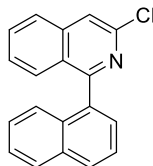
HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₃N (M⁺) 219.1048 encontrado 219.1048.

I.5.2.13. Síntesis de la 1-fenilisoquinolina (1n).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1-cloroisoquinolina y el ácido-1-fenilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano

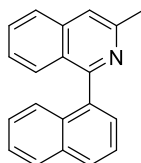
1:6) se obtuvo el compuesto **1n** como un sólido blanco (370 mg, 90%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁴

I.5.2.14. Síntesis de la 3-cloro-1-(naftalen-1-il)isoquinolina (**1o**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 1,3-dicloroisoquinolina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 3:7) se obtuvo el compuesto **1o** como un sólido blanco (347 mg, 60%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁵

I.5.2.15. Síntesis de la 3-metil-1-(naftalen-1-il)isoquinolina (**1p**).



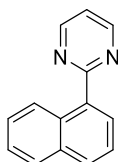
Sobre una disolución de 3-cloro-1-(naftalen-1-il) isoquinolina (580 mg, 2 mmol) en THF anhidro (2 mL) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (1.7 M en *n*-hexano 1.53 mL, 2.6 mmol). La reacción se deja agitando a esta temperatura durante 1h. Transcurrido este tiempo se añade yoduro de metilo (374 µL, 851.6 mg, 6 mmol) y la mezcla se agito durante 5 horas permitiendo que se alcanzara progresivamente la temperatura ambiente. La reacción fue tratada con NH₄Cl (15 mL) y extraída con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

¹⁴⁴ Doherty, S.; Knight, J. G.; McGrady, J. P.; Ferguson, A. M.; Ward, N. A. B.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 201.

¹⁴⁵ Ford, A.; Sinn, E.; Woodward, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1997**, 6, 927.

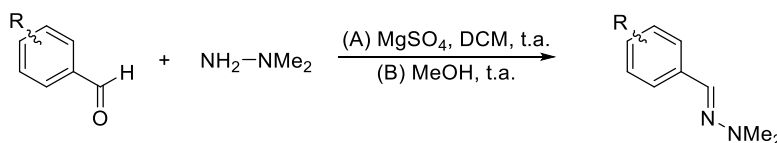
cromatografía en columna cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:9) obteniéndose **1p** como una espuma amarilla-rojiza (388 mg, 72%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los de la bibliografía.¹⁴⁶

I.5.2.16. Síntesis de la 2-(naftalen-1-il)pirimidina (**1s**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.2.**, partiendo de la 2-cloropirimidina y el ácido-1-naftilborónico, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:4) se obtuvo el compuesto **1s** como un líquido morado (310 mg, 75%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁷

I.5.3. Síntesis de las (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazonas **4a-y**.



Procedimiento experimental A

Sobre una disolución del compuesto carbonílico correspondiente (5 mmol) en diclorometano (15 mL), se añadió sulfato magnésico anhidro (1.5 g), y a continuación, la *N,N*-dimetilhidracina (494 μ L, 391 mg, 6.5 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la consumición del compuesto carbonílico de partida

¹⁴⁶ Andrus, M.B.; Sekhar, B.B.V.S. *J. Heterocyclic. Chem.* **2001**, 38, 1265.

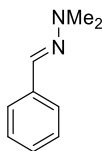
¹⁴⁷ Hong, X.; Wang, H.; Liu, B.; Xu, B. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14129.

por cromatografía de capa fina. El crudo se filtró, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento experimental B

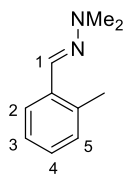
Sobre una disolución del compuesto carbonílico correspondiente (3 mmol) en metanol (5 mL), se añadió la *N,N*-dimetilhidracina (297 μ L, 235 mg, 3.9 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la consumición del compuesto carbonílico de partida por cromatografía de capa fina. El crudo se filtró, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.3.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del benzaldehído (4a**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20) se obtuvo el compuesto **4a** como un aceite amarillo claro (704 mg, 95%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁸

¹⁴⁸ Petroski, R. J. *Synthetic Commun.*, **2006**, *12*, 1727.

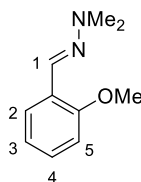
I.5.3.2. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-metilbenzaldehído (4b**).**

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4b** como un aceite amarillo claro (810 mg, cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_2), 7.43 (s, 1H, H_1), 7.20-7.10 (m, 3H, H_3 , H_4 y H_5), 2.99 (s, 6H, NMe_2), 2.42 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 134.7 (C_{ar}), 134.6, (C_{ar}) 131.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.4 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 42.9 (NMe_2), 19.6 (Me).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 162.1157, observado 162.1159.

I.5.3.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-metoxibenzaldehído (4c**).**

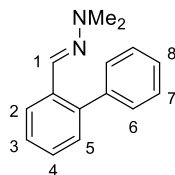
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4c** como un aceite amarillo claro (838 mg, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_2), 7.62 (s, 1H, H_1), 7.21 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 6.94 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 6.87 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.97 (s, 6H, $\text{N}(\text{Me})_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 156.1 (C_{ar}), 128.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 128.0 (CH_{ar}), 125.1 (C_{ar}), 124.7 (CH_{ar}), 120.6 (CH_{ar}), 110.6 (CH_{ar}), 55.5 (OMe), 43.1 (NMe_2)

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 178.1106, observado 178.1107.

I.5.3.4. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 1,1'-bifenil-2-carbaldehído (**4d**).



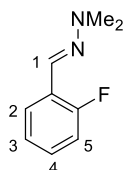
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:6) se obtuvo el compuesto **4d** como un aceite amarillo claro (841 mg, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_2), 7.46-7.28 (m, 9H, $\text{H}_{1,7}$ y H_{3-8}), 2.88 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 140.7 (C_{ar}), 140.4 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 132.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.1 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 42.8 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (M^+) 224.1313, encontrado 224.1314.

I.5.3.5. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-fluorobenzaldehído (**4e**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (Et_2O :*n*-hexano 1:8) se obtuvo el compuesto **4e** como un aceite amarillo claro (806 mg, 97%).

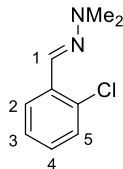
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_3), 7.40 (s, 1H, H_1), 7.18-7.15 (m, 1H, H_2), 7.09 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.03 (dd, 1H, $J_{\text{HF}} = 11.0$, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H_5), 3.00 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 160.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz, C_{ar}), 128.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 125.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, CH_{ar}), 124.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 5$ Hz, CH_{ar}), 124.6 (C_{ar}), 124.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3$ Hz, CH_{ar}), 115.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH_{ar}), 42.7 (NMe_2).

^{19}F -RMN (376 MHz): δ -123.5.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FN}_2$ (M^+) 166.0906, encontrado 166.0905.

I.5.3.6. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-clorobenzaldehído (**4f**).



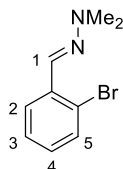
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (tolueno) se obtuvo el compuesto **4f** como un aceite amarillo claro (876 mg, 96%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H_2), 7.51 (s, 1H, H_1), 7.31 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 7.21 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.13 (td, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H_3), 3.03 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 134.2 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 129.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 128.2 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 42.8 (NMe_2).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ (M^+) 182.0611, encontrado 182.0613.

I.5.3.7. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-bromobenzaldehído (**4g**).



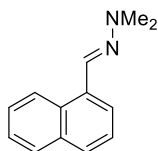
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A**, tras purificación cromatográfica (AcOEt :*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4g** como un aceite amarillo claro (1.09 g, 96%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H_2), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H_5), 7.46 (s, 1H, H_1), 7.25 (ddd, $J = 7.8, 7.2, 1.0$ Hz, H_3), 7.05 (ddd, 1H, $J = 7.8, 7.2, 1.0$ Hz, H_4), 3.03 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 135.4 (C_{ar}), 132.7 (CH_{ar}), 130.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 128.1 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 122.4 (C_{ar}), 42.7 (NMe_2).

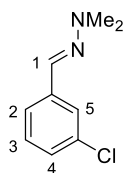
HRMS (EI) m/z calculado para M^+ (^{79}Br) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ 226.0106, encontrado 226.0110, calculado para M^+ (^{81}Br) 228.0085, encontrado 228.0085.

I.5.3.8. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 1-naftalencarbaldehído (4h).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt :*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4h** como un aceite amarillo (892 mg, 90%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁹

I.5.3.9. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-clorobenzaldehído (4i).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt :*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4i** como un aceite amarillo claro (913 mg, cuantitativo).

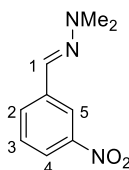
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H, H_5), 7.39 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.24 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.17 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.12 (s, 1H, H_1), 2.99 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 138.9 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 130.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.6 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 123.7 (CH_{ar}), 42.7 (NMe_2).

¹⁴⁹ Perdicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldolib, C.; Gianninia, C. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7733.

HRMS (EI) m/z calculado para $C_9H_{11}N_2Cl$ (M^+) 182.0611, encontrado 182.0612.

I.5.3.10. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-nitrobenzaldehído (**4j**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.B.**, y tras purificación mediante filtración a vacío y lavado con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **4j** como un sólido naranja (520 mg, 90%).

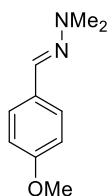
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (s, 1H, H_5), 8.02 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_4), 7.84 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_2), 7.44 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_3), 7.15 (s, 1H, H_1), 3.05 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 139.1 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 130.8 ($CH=N$), 129.2 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 121.2 (CH_{ar}), 119.9 (CH_{ar}), 42.6 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $C_9H_{11}N_3O_2$ (M^+) 193.0851, encontrado 193.0805.

P.f.: 100-102 °C.

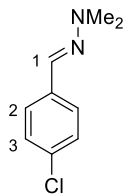
I.5.3.11. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-metoxibenzaldehído (**4k**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **4k** como un aceite amarillo claro

(883 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁰

I.5.3.12. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-clorobenzaldehído (**4l**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.B.**, y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **4l** como un sólido amarillo claro (489 mg, 89%).

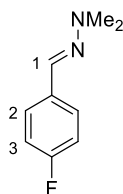
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 7.13 (s, 1H, H₁), 2.95 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 135.5 (C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 131.0 (CH=N), 128.6 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}) 42.7 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₉H₁₁N₂Cl (M⁺) 182.0611, encontrado 182.0612.

P.f.: 60-62 °C.

I.5.3.13. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-fluorobenzaldehído (**4m**).



¹⁵⁰ Barret, I.C.; Langille, J. D.; Kerr, M. A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6268.

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **4m** como un sólido blanco (681 mg, 82%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (dd, 2H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, H_2), 7.21 (s, 1H, H_1), 7.01 (td, 2H, $J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H_3), 2.95 (s, 6H, NMe_2).

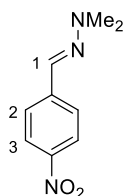
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 160.7 (d, $^1J_{\text{CF}} = 245$ Hz, C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 131.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 127.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz, CH_{ar}), 115.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH_{ar}), 42.8 (NMe_2).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz): δ -114.8.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FN}_2$ (M^+) 166.0906, encontrado 166.0908.

P.f.: 47-49 °C.

I.5.3.14. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-nitrobenzaldehído (4n**).**



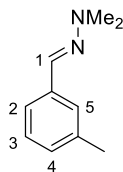
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.B.**, y tras purificación mediante precipitación en *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **4n** como un sólido naranja (530 mg, 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_3), 7.63 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_2), 7.10 (s, 1H, H_1), 3.16 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (C_{ar}), 143.7 (C_{ar}), 127.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 125.2 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 42.5 (NMe_2).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (M^+) 193.0851, encontrado 193.0851.

P.f.: 112-114 °C.

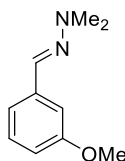
I.5.3.15. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metilbenzaldehído (4ñ).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:5) se obtuvo el compuesto **4ñ** como un líquido amarillo (803 mg, 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 1H, H_1), 7.36 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_2), 7.27-7.22 (m, 2H, H_3 y H_5), 7.06 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_4), 2.98 (s, 6H, NMe_2), 2.37 (s, 3H, Me).

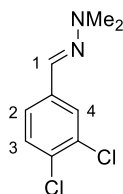
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 138.0 (C_{ar}), 136.6 (C_{ar}), 133.3 (CH=N), 128.3 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 42.9 (NMe_2), 21.4 (Me).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (M^+) 162.1157, encontrado 162.1152.

I.5.3.16. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metilbenzaldehído (4o).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:4) se obtuvo el compuesto **4o** como un líquido amarillo (882 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵¹

¹⁵¹ Hwu, J. R.; Wang, N. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4181.

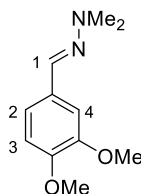
I.5.3.17. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,4-diclorobenzaldehído (4p).

Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:4) se obtuvo el compuesto **4p** como un líquido amarillo (1.02 g, 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H, H_4), 7.35 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_3), 7.35 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_4), 7.05 (s, 1H, H_1), 2.99 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 137.2 (C_{ar}), 132.5 (C_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 128.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 126.7 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 42.5 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2$ (M^+) 216.0221, encontrado 216.0227.

I.5.3.18. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,4-dimetoxibenzaldehído (4q).

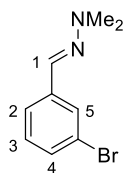
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:4) se obtuvo el compuesto **4q** como un líquido amarillo (1.03 g, 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, H_4), 7.24 (s, 1H, H_1), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H_2), 6.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_3), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 2.93 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 149.2 (C_{ar}), 148.9 (C_{ar}), 133.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.0 (C_{ar}), 119.5 (CH_{ar}), 110.8 (CH_{ar}), 107.2 (CH_{ar}), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 43.0 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $C_{11}H_{16}N_2O_2$ (M^+) 208.1212 encontrado 208.1213.

I.5.3.19. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-bromobenzaldehído (**4r**).



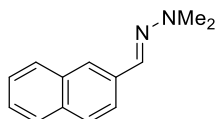
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:8) se obtuvo el compuesto **4r** como un líquido amarillo (1.08 g, 95%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H, H₅), 7.43 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₂), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H₄), 7.17 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₃), 7.10 (s, 1H, H₁), 2.99 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 139.1 (C_{ar}), 130.0 (CH=N), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 122.8 (C_{ar}), 42.7 (NMe₂).

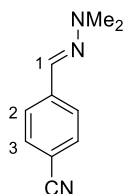
HRMS (EI) m/z calculado para C₉H₁₁N₂⁷⁹Br (M^+) 226.0106, encontrado 226.0112; calculado para C₉H₁₁N₂⁸¹Br (M^+) 228.0085 encontrado 228.0089.

I.5.3.20. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-naftaldehído (**4s**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:100) se obtuvo el compuesto **4s** como un sólido blanco (723 mg, 73%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵²

¹⁵² Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4136.

I.5.3.21. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (4t**).**

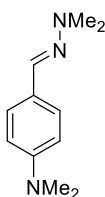
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:1) se obtuvo el compuesto **4t** como un sólido blanco (857 mg, 99%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₂), 7.03 (s, 1H, H₁), 3.02 (s, 6H, NMe₂).

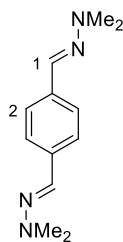
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 141.5 (C_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 127.7 (CH=N), 125.2 (CH_{ar}), 119.3 (CN), 109.0 (C_{ar}), 42.2 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₀H₁₁N₃ (M⁺) 173.0953, encontrado 173.0958.

P.f.: 141-143 °C.

I.5.3.22. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cianobenzaldehído (4u**).**

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:10) se obtuvo el compuesto **4u** como un sólido amarillo (669 mg, 70%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁴⁹

I.5.3.23. Síntesis de la (*E*)-1,4-bis-(*N,N*-dimetilhidrazona) del tereftaldehído (4v**).**

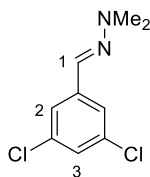
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:90) se obtuvo el compuesto **4v** como un sólido amarillo (1.02 g, 94%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (s, 4H, H₂), 7.23 (s, 2H, H₁), 2.97 (s, 12H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 135.9 (C_{ar}), 132.9 (CH=N), 125.8 (CH_{ar}), 42.9 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₂H₁₈N₄ (M⁺) 218.1531, encontrado 218.1532.

P.f.: 162-164 °C.

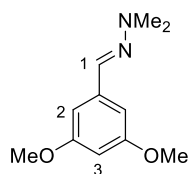
I.5.3.24. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,5-diclorobenzaldehído (4w**).**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:4) se obtuvo el compuesto **4w** como un líquido amarillo (1.01 g, 93%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₂), 7.15 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 6.98 (s, 1H, H₁), 3.01 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 140.2 (C_{ar}), 135.0 (CH=N), 128.3 (C_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 42.5 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₉H₁₀N₂Cl₂ (M⁺) 216.0221, encontrado 216.0219.

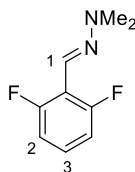
I.5.3.25. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,5-dimetoxibenzaldehído (4x**).**

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **4x** como un líquido amarillo (677 mg, 65%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (s, 1H, H₁), 6.75 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, H₂), 6.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 3.80 (s, 6H, OMe), 2.97 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 131.8 (CH=N), 103.1 (CH_{ar}), 99.7 (CH_{ar}), 54.9 (OMe), 42.4 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₁H₁₆N₂O₂ (M⁺) 208.1212, encontrado 208.1219.

I.X.3.26. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2,6-difluorobenzaldehído (4y**).**

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.3.1.A.**, tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:8) se obtuvo el compuesto **4y** como un líquido amarillo (912 mg, 99%).

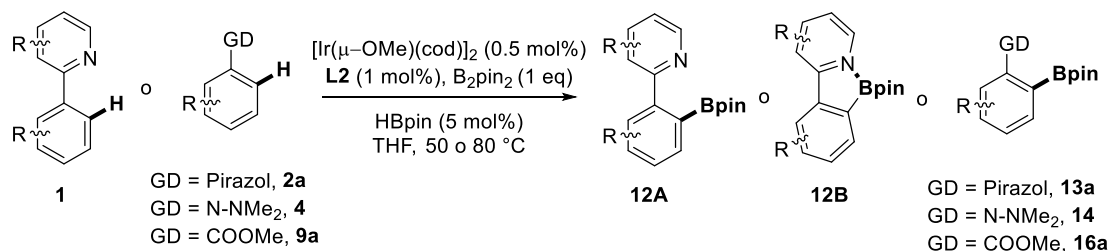
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (s, 1H, H₁), 7.10 (m, 1H, H₃), 6.86 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 3.03 (s, 3H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.3 (dd, ¹*J*_{CF} = 251, ⁴*J*_{CF} = 6 Hz, C_{ar}), 127.3 (t, ³*J*_{CF} = 11 Hz, C₃), 120.9 (CH=N), 114.4 (t, ²*J*_{CF} = 14.0 Hz, C_{ar}), 111.5 (dd, ²*J*_{CF} = 26, ⁴*J*_{CF} = 6 Hz, C₂), 42.4 (NMe₂).

¹⁹F-RMN (376 MHz): δ -115.0.

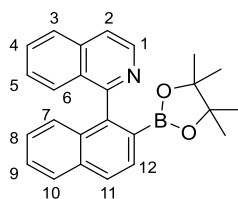
HRMS (EI) *m/z* calculado para C₉H₁₀F₂N₂ (M⁺) 184.0812, encontrado 184.0811.

I.5.4. Procedimiento general para la borilación C-H *orto*-dirigida.



Un matraz Schlenk, previamente secado con calor y a vacío, fue cargado con B₂pin₂ (127 mg, 0.5 mmol) y el sustrato **1a-n**, **2a**, **4a-e**, **h-i**, **k-m**, **9a** (0.5 mmol), y tras ciclos de vacío-argón, se añadió 1 mL de una disolución stock del catalizador¹⁵³ y por último HBpin (3.6 μL, 0.025 mmol, 5 mol %). El matraz Schlenk se cerró de forma hermética, y la reacción se agitó a la temperatura indicada hasta la consumición del producto de partida (monitorización por CCF o ¹H-RMN). La temperatura de la reacción fue de 50 y 80 °C para las arilpiridinas(isoquinolinas) **1** y para el resto de sistemas **2**, **4** y **9**, respectivamente.

I.5.4.1. Síntesis de la 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (**12a**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **12a** como un sólido amarillo claro (160 mg, 84 %). La evaporación lenta de una disolución de **12a**, en una

¹⁵³ La disolución stock de catalizador fue preparada en una ampolla con llave Young's, previamente secada a vacío y calor, disolviendo **L2** (37.7 mg, 0.125 mmol) y [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (42.3 mg, 0.0625 mmol) en 25 mL de THF anhidro. La ampolla se deja aproximadamente 1 hora en el sonicador, para acelerar la disolución, obteniéndose una disolución de color verde oscuro la cual se guardó bajo argón y mostró ser totalmente estable durante aproximadamente un mes.

mezcla AcOEt:*n*-hexano, generó cristales con calidad para su estudio mediante difracción de Rayos X.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_1), 8.00 (s, 2H, H_{11} y H_{12}), 7.93 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.90 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.74 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_2), 7.63 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.49 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.43 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 7.33 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 0.95 (s, 6H, Bpin), 0.75 (s, 6H, Bpin).

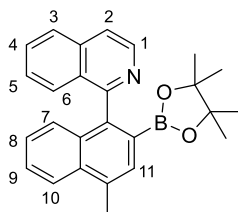
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 161.7 (C_{ar}), 141.9 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 119.5 (CH_{ar}), 83.2 (C-O, Bpin), 24.4 (Me, Bpin), 24.1 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro. Esto es debido a que el carbono se acopla con el ^{11}B , y además éste tiene momento cuadrupolar haciendo las señales muy anchas.

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.1.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{B}$ (M^+) 381.1900 encontrado 381.1894.

P.f.: 66-68 °C.

I.5.4.2. Síntesis de la 3-metil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (12b).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.4., tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:4) se obtuvo el compuesto **12b** como un sólido amorfo de color amarillo claro (152 mg, 77 %).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_1), 8.08 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{10}), 7.88 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_6), 7.80 (s, 1H, H_{11}), 7.72 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_2), 7.62 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz,

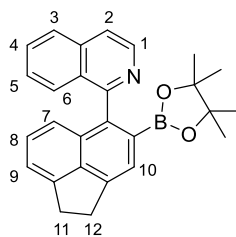
H₅), 7.53 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₉), 7.43 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H₃), 7.35-7.28 (m, 3H, H₄, H₇ y H₈), 2.80 (s, 3H, Me), 0.94 (s, 6H, Bpin), 0.75 (s, 6H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C_{ar}), 141.7 (C_{ar}), 136.0 (C_{ar}), 134.0, (C_{ar}) 133.7 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 124.1 (CH_{ar}), 119.5 (CH_{ar}), 83.1 (C-O; Bpin), 24.4 (Me, Bpin), 24.1 (Me, Bpin), 19.4 (Me). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.1.

HRMS(EI) m/z calculado para C₂₆H₂₆NO₂B (M⁺) 395.2057 encontrado 395.2045.

I.5.4.3. Síntesis del 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-(naftalen-1-il)-1,2-dihidroacenaftilen-4-il)-[1,3,2]-dioxaborolano (12c).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:4) se obtuvo el compuesto **12c** como un sólido amorfo de color amarillo claro (160 mg, 79 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.66 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H₁), 7.88 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H₃ o H₆), 7.78 (s, 1H, H₁₀), 7.71 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H₂), 7.63 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H₄ o H₅), 7.52 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H₃ o H₆), 7.33 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.32-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.06 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H₇ o H₉), 3.48 (s, 4H, H₁₁ y H₁₂), 0.86 (s, 12H, Bpin).

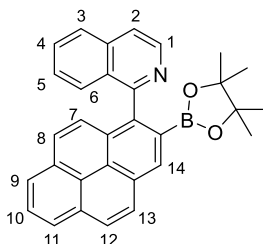
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 161.4 (C_{ar}), 145.8 (2xC_{ar}), 145.6 (C_{ar}), 141.4 (CH_{ar}), 140.6 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{ar}), 120.3 (CH_{ar}), 119.5 (CH_{ar}), 83.2 (C-O, Bpin),

30.5 (C₁₁ o C₁₂), 30.2 (C₁₁ o C₁₂), 24.3 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 30.3.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₇H₂₆NO₂B (M⁺) 407.2057 encontrado 407.2055.

I.5.4.4. Síntesis de la 1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)piren-11-il]isoquinolina (12d).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **12d** como un aceite amarillo (141 mg, 62 %).

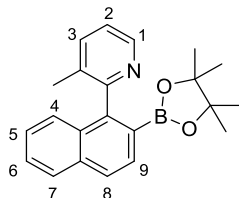
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H, H₁₄), 8.74 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₁), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 8.20 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 8.12 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, H_{ar}), 8.02 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.89 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 7.81 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₂), 7.66 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.58 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H_{ar}), 7.36 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 7.31 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 1.01 (s, 6H, Me, Bpin), 0.83 (s, 6H, Me, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 161.9 (C_{ar}), 141.5 (CH_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 124.5 (C_{ar}), 119.8 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bin), 24.4 (Me, Bpin), 24.2 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 30.5.

HRMS(EI) m/z calculado para $C_{31}H_{26}NO_2B$ (M^+) 455.2057 encontrado 455.2052.

I.5.4.5. Síntesis de la 3-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (**12e**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **12e** como un aceite amarillo (145 mg, 84 %).

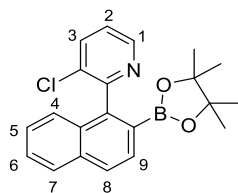
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_1), 7.92-7.87 (m, 3H, H_4 o H_7 , H_8 y H_9), 7.58 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_3), 7.49 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_5 o H_6), 7.35 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_5 o H_6), 7.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_4 o H_7), 7.27 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_2), 1.99 (s, 3H, Me), 1.11 (s, 12H, Bpin).

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 159.3 (C_{ar}), 145.9 (CH_{ar}), 136.7 (CH_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 122.0 (CH_{ar}), 83.2 (C-O, Bpin), 24.5 (Me, Bpin), 19.0 (Me) No se observa la señal del carbono ipso al boro.

^{11}B -RMN (160 MHz, $CDCl_3$): δ 30.2.

HRMS(EI) m/z calculado para $C_{22}H_{24}NO_2B$ (M^+) 345.1900 encontrado 345.1891.

I.5.4.6. Síntesis de la 3-cloro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12f).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:6) se obtuvo el compuesto **12f** como un aceite amarillo claro (106 mg, 58 %).

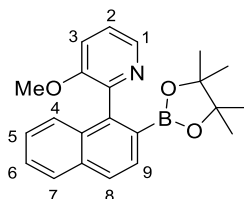
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (dd, 1H, $J = 5.0, 1.5$ Hz, H_1), 7.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_9), 7.91 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_8), 7.89 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.80 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.5$ Hz, H_3), 7.50 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 7.39 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_6), 7.34-7.30 (m, 2H, H_2 y H_7), 1.14 (s, 12H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.3 (C_{ar}), 146.8 (CH_{ar}), 143.7 (C_{ar}), 136.3 (CH_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bpin), (24.6 Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 29.9.

HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{BCl}$ (M^+) 365.1354 encontrado 365.1355.

I.5.4.7. Síntesis de la 3-metoxi-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12g).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:3) se obtuvo el compuesto **12g** como un aceite amarillo claro (125 mg, 69 %).

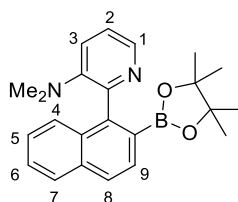
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (dd, 1H, *J* = 4.5, 1.0 Hz, H₁), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.88 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{ar}), 7.49 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅ o H₆), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.38-7.34 (m, 2H, H_{ar}), 7.28 (d, 1H, *J* = 6.5 Hz, H₃), 3.69 (s, 3H, OMe), 1.15 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (C_{ar}), 150.4 (C_{ar}), 143.1 (C_{ar}), 140.5 (CH_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.3 (2xCH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 117.2 (CH_{ar}), 83.2 (C-O, Bpin), 55.5 (OMe), 24.6 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 30.4.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄NO₃B (M⁺) 361.1849 encontrado 361.1854.

I.5.4.8. Síntesis de la 3-*N,N*-dimetilamino-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12h).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **12h** como un aceite amarillo claro (131 mg, 70%).

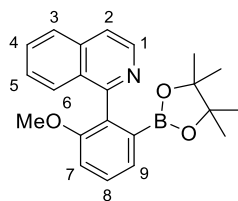
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H₁), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.85-7.83 (m, 2H, H₈ y H₉), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.45 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.34 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.32 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 7.24 (dd, 1H, *J* = 8.0, 4.5 Hz, H₂), 2.44 (s, 6H, NMe₂), 1.15 (s, 12H, Bpin).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 152.2 (C_{ar}), 148.7 (C_{ar}), 145.5 (C_{ar}), 140.5 (CH_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 124.0 (CH_{ar}), 122.2 (CH_{ar}), 83.0 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe_2), 24.8 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 29.5.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{B}$ (M^+) 374.2166 encontrado 374.2161.

I.5.4.9. Síntesis de la 1-[2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]isoquinolina (12i).



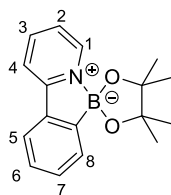
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.4., y tras purificación mediante precipitación desde el crudo de reacción con *n*-hexano, varios lavados con dicho disolvente y posterior filtración, se obtuvo el compuesto **12i** como un sólido amorfo de color amarillo claro (159 mg, 88%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_1), 7.82 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_3 o H_6), 7.62 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_2), 7.61-7.60 (m, 2H, H_4 y H_5), 7.47-7.43 (m, 2H, H_8 y H_9), 7.40 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4 o H_5), 7.13 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_7), 3.68 (s, 3H, OMe), 0.85 (s, 12H, Bpin).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 160.1 (C_{ar}), 156.8 (C_{ar}), 141.6 (CH_{ar}), 135.9 (C_{ar}), 135.8 (C_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.3 (2 $\times\text{CH}_{\text{ar}}$), 119.3 (CH_{ar}), 113.6 (CH_{ar}), 82.9 (C-O, Bpin), 55.8 (OMe), 24.2 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro).

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 30.0.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{B}$ (M^+) 361.1849 encontrado 361.1841.

I.5.4.10. Síntesis de la 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]piridina (12j).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.** empleando la mitad (0.25 mmol) de agente borilante, B₂pin₂, y tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 3:1), se obtuvo el compuesto **12j** como un sólido amorfo de color amarillo claro (90 mg, 64%). La cristalización del compuesto **12j**, tras difusión lenta de *n*-hexano en una disolución de **12j** en DCM, dio lugar a cristales con calidad para su estudio mediante difracción de Rayos X.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H₁), 7.96 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₃), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₄), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₅ o H₈), 7.65 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₅ o H₈), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H₆ o H₇), 7.37 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, H₂), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₆ o H₇), 1.43 (s, 12H, Bpin).

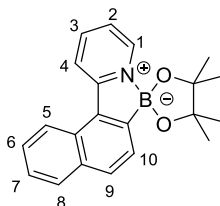
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.4 (C_{ar}), 143.1 (CH_{ar}), 141.9 (CH_{ar}), 137.1 (C_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 117.8 (CH_{ar}), 80.2 (C-O, Bpin), 26.9 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 13.3.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₇H₂₀NO₂B (M⁺) 281.1587 encontrado 281.1586.

P.f.: 74-76 °C.

I.5.4.11. Síntesis de la 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (**12k**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.** empleando la mitad (0.25 mmol) de agente borilante, B₂pin₂, y tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 2:1), se obtuvo el compuesto **12k** como un sólido amorfo de color amarillo claro (120 mg, 73%).

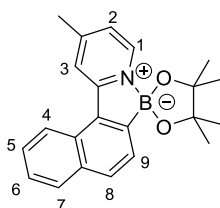
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H₁), 8.33 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₅), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 8.00 (td, 1H, *J* = 8.0, 1.5 Hz, H₃), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₈), 7.89-7.87 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 7.55 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.47 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.38 (dd, 1H, *J* = 8.0, 5.0 Hz, H₂), 1.43 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.5 (C_{ar}), 144.2 (CH_{ar}), 141.4 (CH_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 121.8 (CH_{ar}), 121.7 (CH_{ar}), 80.6 (C-O, Bpin), 27.0 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 15.2.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₂NO₂B (M⁺) 331.1744 encontrado 331.1737.

I.5.4.12. Síntesis de la 4-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (**12l**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4**, y tras purificación mediante precipitación desde el crudo de reacción con *n*-hexano, varios lavados con dicho disolvente y posterior filtración, se obtuvo el compuesto **12l** como un sólido amorfo de color blanco (147 mg, 85%).

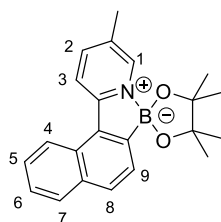
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₁), 8.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₄), 8.14 (s, 1H, H₃), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.89 (s, 2H, H₈ y H₉), 7.57 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.46 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.18 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₂), 2.57 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.9 (C_{ar}), 154.3 (C_{ar}), 143.1 (CH_{ar}), 134.5 (CH_{ar}), 132.5 (C_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 122.5 (CH_{ar}), 122.1 (C_{ar}), 80.3, 27.3, 22.1. No se observa la señal del carbono ipso al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 13.9.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₂H₂₄NO₂B (M⁺) 345.1900 encontrado 345.1901.

I.5.4.13. Síntesis de la 5-metil-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il]piridina (12m).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4**, y tras purificación mediante precipitación desde el crudo de reacción con *n*-hexano, varios lavados con dicho disolvente y posterior filtración, se obtuvo el compuesto **12m** como un sólido amorfo de color amarillo claro (135 mg, 78%).

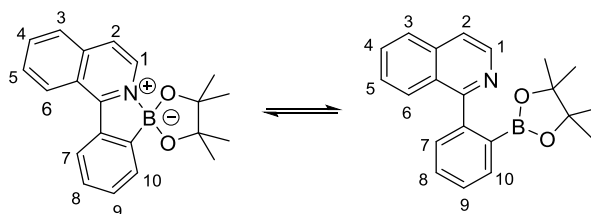
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H, H_1), 8.33 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_4), 8.21 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_3), 7.89 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 7.88 (s, 2H, H_8 y H_9), 7.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_2), 7.54 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 7.46 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_6), 2.46 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 12H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 154.8 (C_{ar}), 143.9 (CH_{ar}), 142.4 (CH_{ar}), 134.5 (CH_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 121.1 (CH_{ar}), 80.5 (C-O, Bpin), 27.2 (Me, Bpin), 18.2 (Me). No se observa la señal del carbono ipso al boro

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 15.2.

HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{B}$ (M^+) 345.1900 encontrado 345.1895.

I.5.4.14. Síntesis de la 1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]isoquinolina (**12n**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4**, y tras purificación mediante precipitación desde el crudo de reacción con *n*-hexano, varios lavados con dicho disolvente y posterior filtración, se obtuvo el compuesto **12n** como un sólido amorfo de color marrón claro (132 mg, 80%).

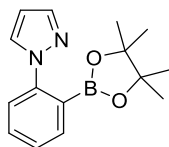
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 8.54 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_1), 8.05 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_3), 7.90 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{10}), 7.84 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_6), 7.78 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_9), 7.68 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H_2), 7.66 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_8), 7.47 (t, 1H, $J = 7.0$ Hz, H_5), 7.44 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 1.27 (s, 12H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 145.1 (C_{ar}), 140.9 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 136.6 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 120.7 (CH_{ar}), 81.1 (C-O, Bpin), 26.3 (Me, Bpin). No se observa la señal del carbono ipso al boro.

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 22.1.

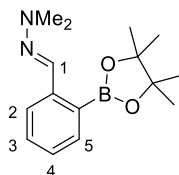
HRMS(ED) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{B}$ (M^+) 331.1744 encontrado 331.1725.

I.5.4.15. Síntesis de la 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol (13a).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.4, tras purificación cromatográfica (AcOEt :*n*-hexano 1:5), se obtuvo el compuesto **13a** como un sólido blanco (53 mg, 39%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.⁸⁶

I.5.4.16. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14a).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.4., tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt :*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14a** como un aceite amarillo claro (110 mg, 80 %).

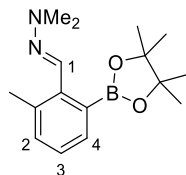
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H, H_1), 7.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.78 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_5), 7.40 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_3), 7.22 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_4), 2.98 (s, 6H, NMe_2), 1.37 (s, 12H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 142.5 (C_{ar}), 135.8 (CH_{ar}), 135.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 131.0 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 123.8 (CH_{ar}), 83.6 (C-O, Bpin), 42.9 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 31.5.

HRMS (EI) m/z calculado para $C_{15}H_{23}BN_2O_2$ (M^+) 274.1853, encontrado 274.1862.

I.5.4.17. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14b).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14b** como un aceite amarillo claro (127 mg, 88 %).

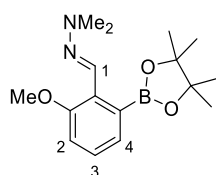
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H, H_1), 7.47 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.18 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_2), 7.13 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_3), 2.96 (s, 6H, NMe_2), 2.43 (s, 3H, Me), 1.35 (s, 12H, Bpin).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.5 (C_{ar}), 135.2 (CH=N), 135.1 (C_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bpin), 42.9 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin), 20.9 (Me). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

^{11}B RMN (160 MHz, $CDCl_3$): δ 31.8.

HRMS (EI) m/z calculado para $C_{16}H_{25}BN_2O_2$ (M^+) 288.2009, encontrado 288.2015.

I.5.4.18. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14c).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14c** como un aceite amarillo claro (122 mg, 80 %).

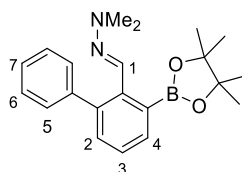
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H, H₁), 7.19 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 7.07 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.95 (s, 6H, NMe₂), 1.37 (s, 12H, BPin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.8 (C_{ar}), 131.5 (CH=N), 129.3 (C_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 112.0 (CH_{ar}), 83.3 (C-O, Bpin), 55.6 (OMe), 42.9 (NMe₂), 25.0 (Me, BPin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.8.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₆H₂₅BN₂O₃ (M⁺) 304.1958, encontrado 304.1966.

I.5.4.19. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1,1'-bifenil-2-carbaldehído (14d).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14d** como una espuma amarilla (158 mg, 90 %).

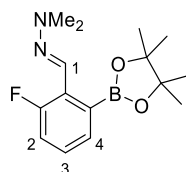
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₄), 7.41-7.24 (m, 7H, H_{ar} y CH=N), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{ar}), 2.85 (s, 6H, NMe₂), 1.42 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 141.3 (C_{ar}), 140.2 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 134.9 (CH_{ar}), 132.4 (CH_{ar}), 131.1 (CH=N), 129.6 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 83.5 (C-O, Bpin), 42.8 (NMe₂), 25.1 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃) δ 31.9.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₇BN₂O₂ (M⁺) 350.1630, encontrado 350.1641.

I.5.4.20. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-flúor-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14e**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14e** como una espuma amarilla (105 mg, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H, H_1), 7.31 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H_4), 7.17 (td, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5$, $J_{\text{HF}} = 5.0$ Hz, H_3), 7.03 (dd, 1H, $J_{\text{HF}} = 11.0$, $J = 7.5$ Hz, H_2), 2.99 (s, 6H, NMe_2), 1.37 (s, 12H, Bpin).

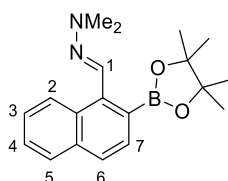
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 160.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248$ Hz, C_{ar}), 129.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Hz, CH_{ar}), 128.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 128.3 (C_{ar}), 127.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz, CH_{ar}), 116.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

$^{11}\text{B-NMR}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.6.

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz): δ -120.3.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BFN}_2\text{O}_2$ (M^+) 292.1758, encontrado 292.1757.

I.5.4.21. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1-naftaldehído (14h**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:8) se obtuvo el compuesto **14h** como un aceite amarillo (154 mg, 95%).

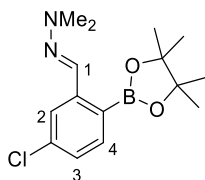
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.77- 8.76 (m, 1H, H₂), 8.31 (s, 1H, H₁), 7.79-7.78 (m, 1H, H₅), 7.75 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H₆ ó H₇), 7.71 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, H₆ ó H₇), 7.49-7.47 (m, 2H, H₃ y H₄), 3.07 (s, 6H, NMe₂), 1.39 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 139.4 (C_{ar}), 135.4 (CH=N), 135.1 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 83.6 (C-O, Bpin), 42.9 (NMe₂), 25.0 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 32.2.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₉H₂₅BN₂O₂ (M⁺) 324.2009, encontrado 324.2017.

I.5.4.22. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14i**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **14i** como un aceite amarillo (129 mg, 84%).

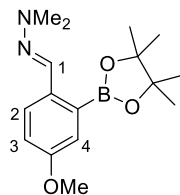
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H, H₁), 7.96 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, H₂), 7.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H₃), 2.99 (s, 6H, NMe₂), 1.34 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 144.5 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 137.3 (CH_{ar}), 133.1 (CH=N), 126.1 (CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe₂), 24.9 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.6.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₅H₂₂ClBN₂O₂ (M⁺) 308.1463, encontrado 308.1471.

I.5.4.23. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14k).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14k** como un sólido amarillo claro (117 mg, 77%). La difusión lenta de *n*-hexano sobre una disolución del compuesto **14k** en DCM, permitió obtener cristales con calidad para su estudio mediante difracción de Rayos X.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H, H₁), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₂), 7.29 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H₄), 6.97 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.5 Hz, H₃), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.94 (s, 6H, NMe₂), 1.37 (s, 12H, BPin).

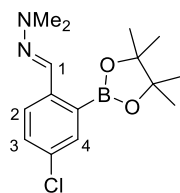
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 158.4 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 135.5 (CH=N), 125.6 (CH_{ar}), 119.3 (CH_{ar}), 117.9 (CH_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 55.3 (OMe), 43.1 (NMe₂), 24.9 (Me, Bpin).

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.4.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₆H₂₅N₂O₃ (M⁺) 304.1958, encontrado 304.1965.

P.F.: 66-68 °C.

I.5.4.24. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14l).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14l** como un aceite amarillo claro (112 mg, 73%).

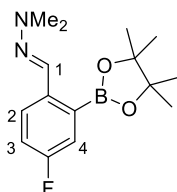
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H, H₁), 7.90 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 7.72 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, H₄), 7.32 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.3 Hz, H₃), 2.97 (s, 6H, NMe₂), 1.35 (s, 12H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 141.,0 (C_{ar}) 135.3 (CH=N), 133.9 (CH_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 131.0 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe₂), 24.9 (Me, Bpin).

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.1.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₅H₂₂ClBN₂O₂ (M⁺) 308.1463, encontrado 308.1472.

I.5.4.25. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (14m**).**



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4.**, tras purificación cromatográfica sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **14m** como un aceite amarillo claro (103 mg, 70%).

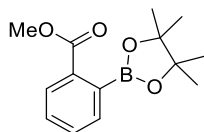
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H, H₁), 7.95 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.5 Hz, *J*_{HF} = 5.5 Hz, H₂), 7.44 (dd, 1H, *J*_{HF} = 9.0 Hz, *J*_{HH} = 2.5 Hz, H₄), 7.07 (td, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J*_{HH} = 2.5 Hz, H₃), 2.95 (s, 6H, NMe₂), 1.35 (s, 12H, Bpin).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 161.7 (d, ¹*J*_{CF} = 245 Hz, C_{ar}), 138.7 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz, C_{ar}), 134.6 (CH=N), 126.0 (d, ³*J*_{CF} = 8 Hz, CH_{ar}), 121.5 (d, ²*J*_{CF} = 20 Hz, CH_{ar}), 118.2 (d, ²*J*_{CF} = 21 Hz, CH_{ar}), 83.9 (C-O, Bpin), 42.9 (NMe₂), 24.9 (Me, Bpin). No se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* al boro.

¹¹B RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 30.9.

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -116.3 .

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₅H₂₂FBN₂O₂ (M⁺) 292.1758, encontrado 292.1758.

I.5.4.26. Síntesis del 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (16a).

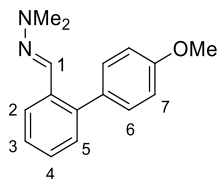
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.4**, tras purificación cromatográfica sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **16a** como un aceite amarillo claro (59 mg, 45%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁴

I.5.5 Transformaciones en los productos monoborilados 12 y 14.**I.5.5.1.1. Procedimiento general para la borilación C-H *orto*-dirigida/acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura secuenciales a partir de las arilhidrazonas 4a,d,e,h-i, y la arilisoquinolina 1a.**

Un matraz Schlenk, previamente secado con calor y a vacío, fue cargado con B₂pin₂ (127 mg, 0.50 mmol), y el sustrato **1** o **4** (0.5 mmol), y tras ciclos de vacío-argón, se añadió 1 mL de una disolución stock del catalizador¹⁵³ y HBpin (3.6 μL 0.025 mmol, 5 mol%). La disolución se agitó a 50 y 80 °C para la arilisoquinolina **1a** y las arilhidrazonas **4**, respectivamente, hasta la consumición del producto de partida. Entonces la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió, bajo argón, [Pd(PPh₃)₄] (17.3 mg, 0.015 mmol, 3% mol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol) y 4-bromoanisol (75 μL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. Transcurrido este tiempo, el crudo se trató con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

¹⁵⁴ Wolan, A.; Zaidlewicz, M. *Org. Biomol. Chem*, **2003**, *1*, 3274.

I.5.5.1.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (**17a**).



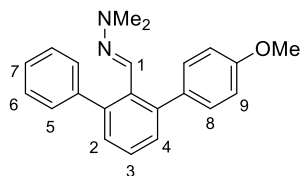
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1**, partiendo de la arilhidrazona **4a**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **17a** como una espuma amarilla (84 mg, 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.31 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_6), 7.29-7.25 (m, 4H, H_1 y H_{3-5}), 6.96 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_7), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.87 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.7 (C_{ar}), 140.0 (C_{ar}), 134.01 (C_{ar}), 132.9 (C_{ar}), 132.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.8 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 113.5 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.9 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 254.1419, encontrado 254.1424.

I.5.5.1.2. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-fenil-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (**17d**).



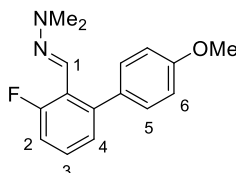
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1**, partiendo de la arilhidrazona **4d**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **17d** como una espuma amarilla (91 mg, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.36-7.28 (m, 10H, H_{ar}), 7.05 (s, 1H, H_1), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_9), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.47 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.5 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 141.8 (C_{ar}), 141.3 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 133.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 133.0 (C_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 113.2 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.6 (NMe_2).

HRMS (EI) : m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 330.1732, encontrado 330.1727.

I.5.5.1.1.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-flúor-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (**17e**).



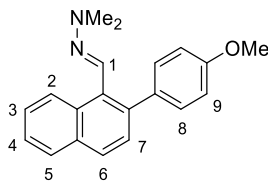
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4e**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:13) se obtuvo el compuesto **17e** como un sólido amorfo de color amarillo (98 mg, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.29 (m, 2H, H_3 y H_4), 7.26-7.20 (m, 1H, H_2), 7.06 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_5), 7.03 (s, 1H, H_1), 6.95 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_6), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.86 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 160.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 250$ Hz, C_{ar}), 158.9 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 130.8 (CH_{ar}), 128.0 ($\text{CH}=\text{N}$), 127.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz, CH_{ar}), 125.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, CH_{ar}), 122.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 12$ Hz, C_{ar}), 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz, CH_{ar}), 113.4 (CH_{ar}), 55.2 (OMe), 42.4 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$ (M^+) 272.1325, encontrado 272.1328.

I.5.5.1.1.4. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-(4'-metoxifenil)-1-naftaldehído (**17h**).



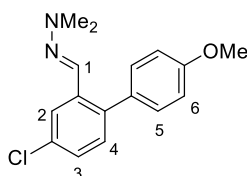
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1**, partiendo de la arilhidrazona **4h**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **17h** como una espuma amarilla (91 mg, 60%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₂), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₆ ó H₇), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₆ ó H₇), 7.60-7.47 (m, 3H, H₁,H₃ ó H₄,H₂ ó H₅), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₂ ó H₅), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₈), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₉), 3.88 (s, 3H, OMe), 2.93 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (C_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 134.9 (CH=N), 133.9 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 131.1 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 113.4 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.9 (NMe₂).

HRMS (EI): *m/z* calculado para C₂₀H₂₀N₂O (M⁺) 304.1576, encontrado 304.1572.

I.5.5.1.1.5. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cloro-4'-metoxi-(1,1'-bifenil)-2-carbaldehído (**17i**).



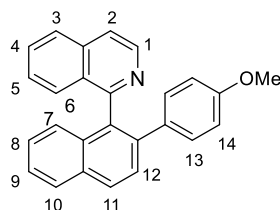
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1**, partiendo de la arilhidrazona **4i**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:10) se obtuvo el compuesto **17i** como una espuma amarilla (107 mg, 74%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H, H₂), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₃ o H₄), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₃ o H₄), 7.12 (s, 1H, H₁), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.98 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 135.8 (C_{ar}), 133.3 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 131.4 (CH=N), 130.7 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 113.6 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.7 (NMe₂).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₇ClN₂O (M⁺) 288.1029, encontrado 288.1030.

I.5.5.1.1.6. Síntesis de la 1-(2-(4-metoxifenil)naftalen-1-il)isoquinolina (18a).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.1.**, partiendo de la arilisoquinolina **1a**, y tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (AcOEt:n-hexano 1:15) se obtuvo el compuesto **18a** como una espuma amarilla (148 mg, 82%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, H₁), 8.53 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, H₁₁), 7.95 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H_{ar}), 7.78 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H_{ar}), 7.66-7.63 (m, 2H, H_{ar}), 7.56-7.51 (m, 1H, H_{ar}), 7.48-7.43 (m, 1H, H_{ar}), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.32-7.23 (m, 2H, H_{ar}), 7.17 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 7.09 (m, 2H, H_{ar}), 6.55 (m, 2H, H₁₄), 3.62 (s, 3H, OMe).

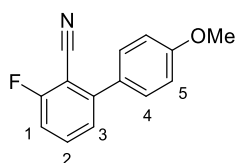
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160.4 (C_{ar}), 158.2 (C_{ar}), 142.2 (C_{ar}), 142.1 (C_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 133.1 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 130.1 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.3 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 120.1 (C_{ar}), 113.2 (C_{ar}), 55.1 (OMe).

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₆H₁₉NO (M⁺) 361.1467, encontrado 361.1457.

I.5.5.1.2. Procedimiento general para la oxidación del grupo hidrazona a ciano en los sistemas **17e** y **17i**.

Se emplea un procedimiento descrito en la bibliografía¹⁰⁰: una disolución de monoperoxifitalato hexahidrato de magnesio (MMPP·6H₂O, 124 mg, 0.25 mmol) en MeOH (0.5 mL) fue añadida gota a gota a 0°C a una suspensión del sustrato **17** (0.10 mmol) en MeOH (0.5 mL). Después de la consumición total del producto de partida seguida por monitorización mediante CCF (aproximadamente 30 min a t.a.), la reacción fue tratada con DCM (15 mL) y H₂O (15 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl saturado (2x10mL), se secó con sulfato magnésico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

I.5.5.1.2.1. Síntesis del 3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**19e**).



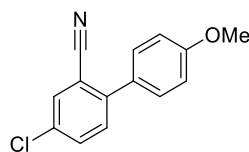
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.2.** a partir de la arilhidrazona **17e** se obtuvo el compuesto **19e** como una espuma amarilla (22 mg, 96%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (m, 1H, H₂), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₄), 7.28 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 7.15 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₁), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₅), 3.87 (s, 3H, OMe).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 164.2 (d, ¹*J*_{CF} = 258 Hz, C_{ar}), 160.4 (C_{ar}), 147.2 (C_{ar}), 134.2 (d, ³*J*_{CF} = 9 Hz, CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 129.3 (d, ⁴*J*_{CF} = 2 Hz, C_{ar}), 125.3 (d, ⁴*J*_{CF} = 3 Hz, CH_{ar}), 114.3 (CH_{ar}), 114.1 (d, ²*J*_{CF} = 20 Hz, CH_{ar}), 113.8 (CN), 100.5 (d, ²*J*_{CF} = 15 Hz, C_{ar}), 55.4 (OMe).

¹⁹F-RMN (376 MHz): δ -105.4 ppm.

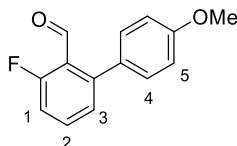
HRMS (EI) =*m/z* calculado para C₁₄H₁₀FNO (M⁺) 227.0746, encontrado 227.0750.

I.5.5.1.2.2. Síntesis del 4-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (19i).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.2.** a partir de la arilhidrazona **17i** se obtuvo el compuesto **19i** como una espuma amarilla (24 mg, 98%).¹⁵⁵

I.5.5.1.3. Procedimiento general para la desprotección del grupo hidrazona a formilo en los sistemas 17e y 17i.

Una disolución del sustrato **17** (0.1 mmol) en Et₂O (0.2 mL) se trató con HCl aq. 6M (100 µL), y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Seguidamente, se añadió HCl 6M (15 mL) y Et₂O (15 mL), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 6M (2 × 10 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el correspondiente aldehído con pureza >95%.

I.5.5.1.3.1. Síntesis del 3-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxaldehído (20e).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.1.3.** partiendo de la arilhidrazona **17e**, se obtuvo el compuesto **20e** como una espuma amarilla (22 mg, 95%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.53 (td, 1H, $J_{HH} = 8.0$ Hz, $J_{HF} = 6.0$ Hz, H₂), 7.25 (d, 2H, $J_{HH} = 8.5$ Hz, H₄), 7.18 (d, 1H, $J_{HH} = 8.0$ Hz, H₃), 7.12 (dd, 1H, $J_{HF} = 10.0$ Hz, $J_{HH} = 8.0$ Hz, H₁), 6.96 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H₅), 3.85 (s, 3H, OMe).

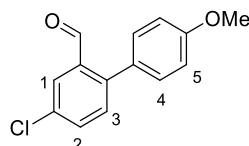
¹⁵⁵ Rauhut, C. B.; Melzig, L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3891.

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 189.7 (CHO), 161.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 262$ Hz, C_{ar}), 160.0 (C_{ar}), 146.7 (C_{ar}), 134.2 (d, $^3J_{\text{CF}} = 10$ Hz, CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 129.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C_{ar}), 126.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Hz, CH_{ar}), 122.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8$ Hz, C_{ar}), 115.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21$ Hz, CH_{ar}), 114.0 (CH_{ar}), 55.4. (OMe).

^{19}F -RMN (376 MHz): δ -116.2.

HRMS(ED): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ (M^+) 230.0743, encontrado 230.0745.

I.5.5.1.3.2. Síntesis del 4-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxaldehído (20i).



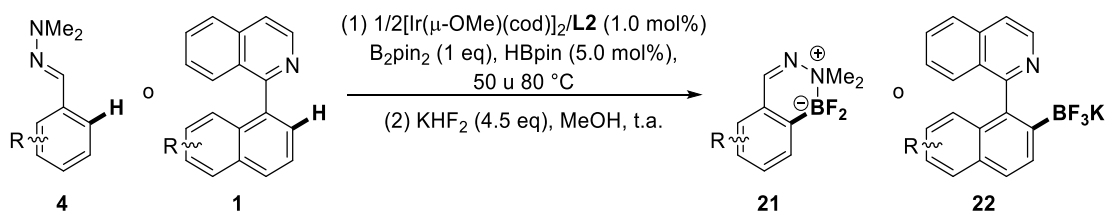
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.5.1.3., partiendo de la arilhidrazona **17e**, se obtuvo el compuesto **20i** como una espuma amarilla (22 mg, 90%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H, CHO), 7.94 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H_1), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H_2), 7.36 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.26 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_4), 6.99 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_5), 3.85 (s, 3H, OMe).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 191.3 (CHO), 160.0 (C_{ar}), 143.9 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 133.4 (CH_{ar}), 132.2 (CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 114.1 8 (CH_{ar}), 55.4.(OMe)

HRMS(ED): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ (M^+) 246.0448, encontrado 246.0446.

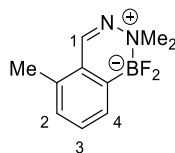
I.5.5.2. Procedimiento general para la síntesis de los difluoroboranos **21** y trifluoroboratos **22**.



Un matraz Schlenk, previamente secado con calor y a vacío, fue cargado con B_2pin_2 (0.50 mmol, 127 mg) y el correspondiente sustrato **1** o **4** (0.5 mmol), y tras ciclos de vacío-

argón, se añadió 1 mL de una disolución stock del catalizador¹⁵³ y HBpin (3.6µL, 0.025 mmol, 5 mol%). El matraz Schlenk se cerró de forma hermética, y la reacción se agitó a 50 y 80 °C, para las arilpiridinas(isoquinolinas) **1** y arilhidrazonas **4**, respectivamente, hasta la consumición total del producto de partida. Entonces la mezcla de reacción se pasó a un matraz de fondo redondo y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en MeOH (2.5 mL), se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una disolución acuosa 3M de KHF₂ (2.25 mmol, 0.75 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida, y el pinacol libre generado se eliminó azeotrópicamente usando una mezcla MeOH-H₂O al 50% mediante ciclos de disolución-evaporación.¹⁰² Los ciclos se repitieron hasta que el análisis por ¹H-RMN mostró menos de un 1% de pinacol libre (δ 1.14 [s, 12 H] ppm en acetonitrilo-*d*₃). El crudo de reacción resultante se extrajo varias veces con acetonitrilo, eliminándose el exceso de KHF₂ mediante filtración. El acetonitrilo fue eliminado en el rotavapor, aislándose el difluoroborano o sal de trifluoroborato correspondiente con pureza >95%.

I.5.5.2.1. Síntesis de la 1,1-difluoro-2,2,5-trimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (**21b**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2**, partiendo de la arilhidrazona **4b** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **21b** como un sólido amorfo de color amarillo (102 mg, 97%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H, H₁), 7.55 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₄), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H₃), 7.19 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₂), 2.85 (s, 6H, NMe₂), 2.49 (s, 3H, Me).

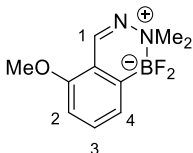
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (CH=N), 136.6 (C_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 45.6 (NMe₂), 18.4 (Me).

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 4.4 (t, *J*_{BF} = 53 Hz).

^{19}F -RMN (376 MHz, CD_3CN): δ -166.9 (q, $J_{\text{FB}} = 51$ Hz).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{F}_2$ (M^+) 210.1140, encontrado 210.1143.

I.5.5.2.2. Síntesis de la 1,1-difluoro-5-metoxi-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21c).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2**, partiendo de la arilhidrazona **4c** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **21c** como un sólido amorfo de color amarillo (110 mg, 97%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.53 (s, 1H, H_1), 7.46 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_3), 7.23 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_4), 6.84 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_2), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.80 (s, 6H, NMe_2).

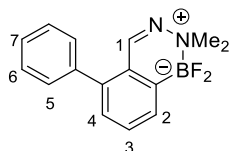
^{13}C -RMN (125 MHz, CD_2Cl_2): δ 157.8 (C_{ar}), 156.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 135.3 (CH_{ar}), 122.4 (CH_{ar}), 118.3 (C_{ar}), 111.1 (CH_{ar}), 55.9 (OMe), 46.0 (NMe_2).

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 4.1 (t, $J_{\text{BF}} = 56$ Hz).

^{19}F -RMN (376 MHz, CD_3CN): -166.6 (q, $J_{\text{FB}} = 48$ Hz).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{OF}_2$ (M^+) 226.1089, encontrado 226.1089.

I.5.5.2.3. Síntesis de la 1,1-difluoro-2,2-dimetil-5-fenil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21d).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4d** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **21d** como un sólido amorfo de color amarillo (130 mg, 96%). La evaporación lenta

de una disolución del compuesto **21d** en MeOH, generó cristales con calidad para su estudio mediante difracción por Rayos X.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN): δ 7.90 (s, 1H, H_1), 7.53-7.41 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H_{ar}), 7.32-7.24 (m, 4H, H_{ar}), 7.19 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz, H_6), 2.67 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3CN): δ 160.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 143.1 (C_{ar}), 139.6 (C_{ar}), 133.6 (CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 130.8 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 46.3 (NMe_2).

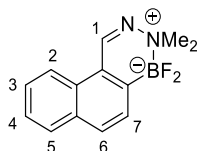
$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CD_3CN): δ 4.4 (t, $J_{\text{BF}} = 61$ Hz).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_3CN): δ -167.0 (m).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{F}_2$ (M^+) 272.1313, encontrado 272.1303.

P.f.: 150-152 °C.

I.5.5.2.4. Síntesis de la 4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidro-3 λ^4 ,4 λ^4 -nafto[2,1-d][1,2,3]diazaborinina (**21h**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4h** y tras 6 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **21h** como un sólido amorfo de color amarillo (120 mg, 98%). La evaporación lenta de una disolución del compuesto **21h** en MeOH, generó cristales con calidad para su estudio mediante difracción por Rayos X.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, acetona- d_6): δ 9.21 (s, 1H, H_1), 8.44 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 8.14 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_6 o H_7), 8.00 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_6 y H_7), 7.76 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.67 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 7.58 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 2.91 (s, 3H, NMe_2), 2.89 (s, 3H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, acetona- d_6): δ 158.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 134.6 (C_{ar}), 133.8 (CH_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 46.0 (NMe_2), 46.0 (NMe_2).

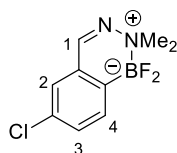
$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 4.2 (t, $J_{\text{BF}} = 59$ Hz).

^{19}F -RMN (376 MHz, CD_3CN): δ -166.7 (q, $J_{\text{FB}} = 46$ Hz).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BN}_2\text{F}_2$ (M^+) 246.1140, encontrado 246.1144.

P.f.: 139-142 °C.

I.5.5.2.5. Síntesis de la 6-cloro-1,1-difluoro-2,2-dimetil-1,2-dihidro-1 λ^4 ,2 λ^4 -benzo[d][1,2,3]diazaborinina (21i).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.5.2., partiendo de la arilhidrazona **4i** y tras 5 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **21i** como un sólido amorfo de color amarillo (104 mg, 90%).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H, H_1), 7.74 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_2), 7.47 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H_3), 2.87 (s, 6H, NMe_2).

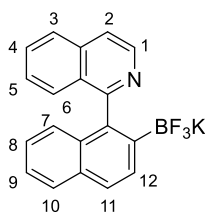
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 142.6 (C_{ar}), 136.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 135.2 (CH_{ar}), 132.5 (C_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 43.3 (NMe_2), 43.2 (NMe_2).

^{11}B RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 4.4 (t, $J_{\text{BF}} = 52$ Hz).

^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ -166.6 (m).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BN}_2\text{F}_2\text{Cl}$ (M^+) 230.0594, encontrado 230.0590.

I.5.5.2.6. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)naftalen-1-il)isoquinolina de potasio (22a).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilisoquinolina **1a** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **22a** como un sólido amorfo de color amarillo (150 mg, 83%). La evaporación lenta de una disolución del compuesto **22a** en acetona, generó cristales con calidad para su estudio mediante difracción por Rayos X.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN): δ 8.45 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_1), 7.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.91 (s, 2H, H_{11} y H_{12}), 7.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{ar}), 7.73 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_2), 7.65 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.36-7.27 (m, 3H, H_{ar}), 7.12 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 6.68 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CD_3CN): δ 165.4 (C_{ar}), 142.4 (CH_{ar}), 142.3 (C_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 136.7 (CH_{ar}), 133.7 (CH_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 130.3 (C_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.4 (CH_{ar}), 120.3 (CH_{ar}). No se observa la señal del carbono *ipso* al boro.

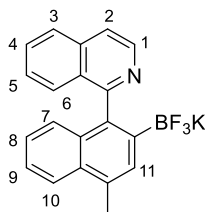
$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CD_3CN): δ 3.4 (sa).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_3CN): δ -137.5 (sa).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NF}_2\text{B}$ ($\text{M}^+ - \text{HKF}$) 302.0962, encontrado 302.0953.

P.f.: 278-280 °C.

I.5.5.2.7. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)-4-metilnaftalen-1-il)isoquinolina de potasio (22b).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilisoquinolina **1b** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **22b** como un sólido amorfo de color amarillo (184 mg, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN): δ 8.48 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_1), 8.05 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 7.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}), 7.76 (s, 1H, H_{11}), 7.73 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_2), 7.64 (m, 1H, H_{ar}), 7.38

(t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_{ar}), 7.32-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.11 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_{ar}), 6.68 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 2.77 (s, 3H, Me).

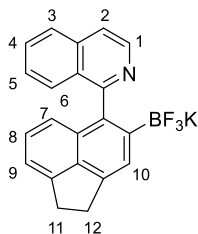
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, acetona- d_6): δ 165.6 (C_{ar}), 142.3 (CH_{ar}), 137.7 (C_{ar}), 136.6 (CH_{ar}), 133.8 (C_{ar}), 133.3 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 124.6 (CH_{ar}), 120.0 (CH_{ar}), 19.8 (Me).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, acetona- d_6): δ 3.8 (sa).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CD_3CN): δ -137.5 (sa).

HRMS (EI) m/z calculado para $C_{20}H_{14}NF_2B$ ($M^+ - HKF$) 317.1187, encontrado 317.1165.

I.5.5.2.8. Síntesis de la 1-(4-(trifluoroborato)-1,2-dihidroacenaftilen-1-il)isoquinolina de potasio (22c).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilisoquinolina **1c** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **22c** como un sólido amorfo de color amarillo (178 mg, 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, acetona- d_6): δ 8.51 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_1), 7.94 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}), 7.83 (s, 1H, H_{10}), 7.70 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz, H_2), 7.66 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{ar}), 7.45 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_{ar}), 7.32 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_{ar}), 7.15 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H_{ar}), 7.09 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz, H_{ar}), 6.44 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H_{ar}), 3.48-3.42 (m, 4H, H_{11} y H_{12}).

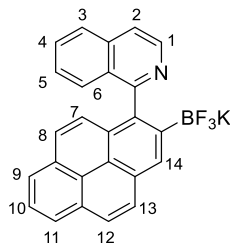
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, acetona- d_6): δ 165.7 (C_{ar}), 146.2 (CH_{ar}), 144.0 (C_{ar}), 142.4 (CH_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 134.8 (C_{ar}), 132.3 (C_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 121.6 (CH_{ar}), 119.7 (CH_{ar}), 118.4 (CH_{ar}), 30.9 (C_{11} o C_{12}), 30.7 (C_{11} o C_{12}). No se observa la señal del carbono *ipso* al boro.

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, acetona- d_6): δ 3.4 (sa).

^{19}F -RMN (376 MHz, CD_3CN): δ -137.0 (sa).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{NF}_2\text{B}$ (M^+ -HKF) 329.1187, encontrado 329.1168

I.5.5.2.9. Síntesis de la 1-(2-(trifluoroborato)piren-1-il)isoquinolina de potasio (22d).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.5.2.**, partiendo de la arilisoquinolina **1d** y tras 3 ciclos de disolución-evaporación con MeOH aq al 50%, se obtuvo el compuesto **22d** como un sólido amorfo de color amarillo (192 mg, 88%).

^1H -RMN (500 MHz, acetona- d_6): δ 8.72 (s, 1H, H_{14}), 8.56-8.54 (m, 1H, H_{ar}), 8.22 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 8.19 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{ar}), 8.11 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{ar}), 8.09 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.98 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.95 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar}), 7.76-7.73 (m, 2H, H_{ar}), 7.64 (m, 1H, H_{ar}), 7.26 (br s, 2H, H_{ar}), 7.02 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_{ar}).

^{13}C -RMN (125 MHz, acetona- d_6): δ 165.4 (C_{ar}), 142.3 (CH_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 136.6 (CH_{ar}), 132.3 (CH_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 130.7 (C_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 126.6 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 125.7 (C_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 124.3 (C_{ar}), 120.1 (CH_{ar}).

^{11}B -RMN (160 MHz, acetona- d_6): δ 3.8 (sa).

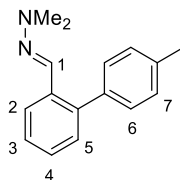
^{19}F -RMN (376 MHz, CD_3CN): δ -137.0 (sa).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{NF}_2\text{B}$ (M^+ -HKF) 377.1187, encontrado 377.1185.

I.5.6.1. Procedimiento general para las reacciones secuenciales *ortho*-borilación/acoplamiento de Suzuki en las arilhidrazonas **4**.

Un matraz Schlenk, previamente secado con calor y a vacío, fue cargado con la arilhidrazona **4** (0.25 mmol), y tras ciclos de vacío-argón, se añadió 0.5 mL de una disolución stock del catalizador¹⁵³ y HBpin (51 μ L, 0.35 mmol). El matraz Schlenk se cerró de forma hermética, y la reacción se agitó a 80 °C hasta la consumición total del producto de partida (seguimiento mediante RMN de ¹H). La mezcla se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó mediante vacío. Sobre el matraz Schlenk que contenía el crudo de la borilación, se añadió [PdCl₂(dppf)] (7.5 μ mol, 6.2 mg), K₃PO₄ (0.375 mmol, 79.6 mg) y 4-bromotolueno (0.375 mmol, 65.5 mg) o 4-bromobenzaldehído (0.375 mmol, 70.1 mg), y tras desoxigenación mediante ciclos vacío-Ar (x3), se adicionó DMF anhidra (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (20 mL) y se lavó con H₂O (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.6.1.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**23a**).



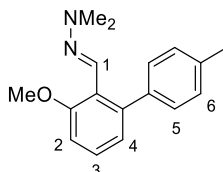
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1**, partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 160:1 \rightarrow 50:1), se obtuvo el compuesto **23a** como un sirupo amarillo (47 mg, 79%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H₂), 7.30 (td, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz, H₄), 7.29-7.22 (m, 7H, H_{ar}), 2.85 (s, 6H, NMe₂), 2.40 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 140.3 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 136.7 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 132.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.1 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 124.9 (CH_{ar}), 42.9 (NMe_2), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (M^+) 238.1470, encontrado 238.1473.

I.5.6.1.2. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23c).



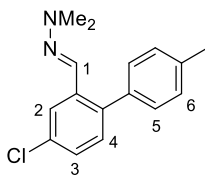
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4c** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 70:1), se obtuvo el compuesto **23c** como un sirupo amarillo (37 mg, 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 -7.17 (m, 4H, H_{ar}), 7.13 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H_5), 6.88 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.71 (s, 6H, NMe_2), 2.36 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 157.6 (C_{ar}), 142.7 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 131.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.7 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 123.7 (C_{ar}), 123.0 (CH_{ar}), 110.2 (CH_{ar}), 56.0 (OMe), 42.7 (NMe_2), 21.1 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 268.1576, encontrado 268.1576.

I.5.6.1.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cloro-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23i).



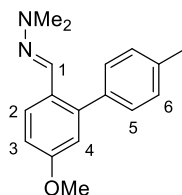
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4i** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:15), se obtuvo el compuesto **23i** como un sirupo amarillo (56 mg, 83%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H₂), 7.23-7.21 (m, 5H, H_{ar}), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 2.88 (s, 6H, NMe₂), 2.41 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.4 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 135.6 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 130.3 (CH=N), 129.4 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 124.5 (CH_{ar}), 42.7 (NMe₂), 21.2 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₇ClN₂ (M⁺) 272.1080, encontrado 272.1087.

I.X.6.1.4. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 5-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23k**).**

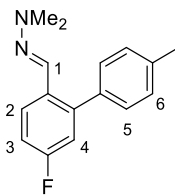


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4k** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 60:1), se obtuvo el compuesto **23k** como un sirupo amarillo (52 mg, 77%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, H₂), 7.27 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H₅), 7.24 (s, 1H, H₁), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₆), 6.89 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.1 Hz, H₃), 6.77 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H₄), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.81 (s, 6H, NMe₂), 2.40 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (C_{ar}), 141.7 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 133.6 (CH=N), 129.5 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 114.6 (CH_{ar}), 113.7 (CH_{ar}), 55.4 (OMe), 43.1 (NMe₂), 21.2 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₇H₂₀N₂O (M⁺) 268.1576, encontrado 268.1571.

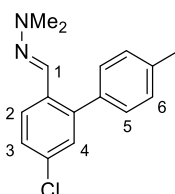
I.5.6.1.5. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 5-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23m**).**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4m** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 170:1), se obtuvo el compuesto **23m** como un sirupo amarillo (45 mg, 70%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, 1H, $J_{HH} = 8.6$ Hz, $J_{HF} = 6.2$ Hz, H₂), 7.24-7.17 (m, 4H, H₅ y H₆), 7.17 (s, 1H, H₁), 6.98 (td, 1H, $J = 8.6, 2.5$ Hz, H₃), 6.93 (dd, 1H, $J_{HF} = 9.5$ Hz, $J_{HH} = 2.4$ Hz, H₄), 2.82 (s, 6H, NMe₂), 2.39 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (d, $^1J_{CF} = 245$ Hz, C_{ar}), 142.0 (d, $^3J_{CF} = 8$ Hz, C_{ar}), 137.3 (CH=N), 136.5 (C_{ar}), 132.1 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 126.9 (d, $^3J_{CF} = 8$ Hz, CH_{ar}), 116.4 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz, CH_{ar}), 114.5 (d, $^2J_{CF} = 21$ Hz, CH_{ar}), 42.9 (NMe₂), 21.1 (Me).

HRMS(ED) m/z calculado para C₁₆H₁₇FN₂ (M⁺) 256.1376, encontrado 256.1373.

I.5.6.1.6. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (23l**).**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4l** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:8), se obtuvo el compuesto **23l** como un sólido amarillo claro (57 mg, 82%).

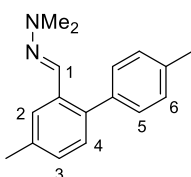
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H_2), 7.26-7.19 (m, 6H, H_{ar}), 7.14 (s, 1H, H_1), 2.84 (s, 6H, NMe_2), 2.39 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 141.6 (C_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 131.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.9 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 42.8 (NMe_2), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ (M^+) 272.1080, encontrado 272.1078.

P.f. : 70-72 °C.

I.5.6.1.7. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**23ñ**).



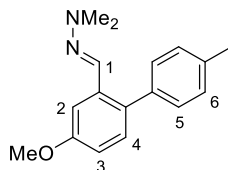
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4ñ** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 110:1), se obtuvo el compuesto **23ñ** como un sirupo amarillo (63 mg, 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, H_1), 7.25-7.24 (m, 3H, H_2 y H_5), 7.19 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_6), 7.14 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.09 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_3), 2.84 (s, 6H, NMe_2), 2.38 (s, 6H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 137.8 (C_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 133.6 (C_{ar}), 133.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.1 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 42.9 (NMe_2), 21.2 (Me), 21.1 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (M^+) 252.1626, encontrado 252.1620.

I.5.6.1.8. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-metoxi-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**23o**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4o** y tras purificación cromatográfica (tolueno:acetona 130:1), se obtuvo el compuesto **23o** como un sólido amarillo claro (54 mg, 80%).

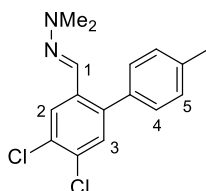
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H, H₁), 7.24-7.22 (m, 3H, H₂ y H₅), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₆), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₄), 6.85 (dd, 1H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H₃), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.86 (s, 6H, NMe₂), 2.39 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 131.3 (CH_{ar}), 129.9 (CH=N), 129.7 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 114.5 (CH_{ar}), 108.3 (CH_{ar}), 55.4 (OMe), 42.9 (NMe₂), 21.1 (Me).

HRMS(ED) *m/z* calculado para C₁₇H₂₀N₂O (M⁺) 268.1576, encontrado 268.1576.

P.F.: 78-80 °C.

I.5.6.1.9. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4,5-cloro-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**23p**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4p** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:15), se obtuvo el compuesto **23p** como un sólido amarillo claro (61 mg, 80%).

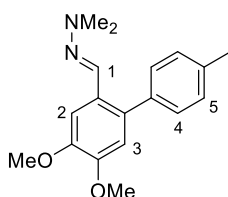
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H, H_2), 7.31 (s, 1H, H_1), 7.22 (s, 4H, H_4 y H_5), 7.04 (s, 1H, H_3), 2.89 (s, 6H, NMe_2), 2.40 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 139.5 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 135.4 (C_{ar}), 134.2 (C_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 131.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.2 (C_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 42.7 (NMe_2), 21.2 (Me).

HRMS(ED) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (M^+) 306.0691, encontrado 306.0692.

P.f. : 95-97 °C.

I.5.6.1.10. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4,5-dimetoxi-4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**23q**).



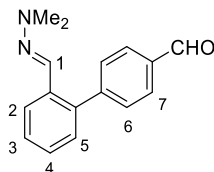
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4q** y tras purificación cromatográfica (Et_2O :*n*-hexano 1:15), se obtuvo el compuesto **23q** como un sirupo amarillo claro (57 mg, 77%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H, H_1), 7.25-7.24 (m, 3H, H_{ar} y H_4), 7.22 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_5), 6.73 (s, 1H, H_{ar}), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.82 (s, 6H, NMe_2), 2.39 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 148.5 (C_{ar}), 148.4 (C_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 133.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.6 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 126.6 (C_{ar}), 112.7 (CH_{ar}), 107.1 (CH_{ar}), 55.8 (OMe), 55.8 (OMe), 43.1 (NMe_2), 21.1 (Me).

HRMS(ED) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 298.1681, encontrado 298.1674.

I.5.6.1.11. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del [1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (**24a**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:6→1:5), se obtuvo el compuesto **24a** como un sólido amarillo (45 mg, 70%).

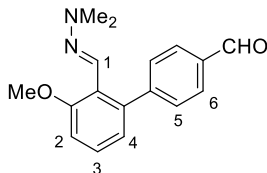
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H, CHO), 8.01 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{ar}), 7.94 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H₇), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H₆), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H_{ar}), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{ar}), 7.27-7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.14 (s, 1H, H₁), 2.87 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 191.9 (CHO), 147.3 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 135.1 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 130.7 (CH=N), 130.4 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 125.2 (CH_{ar}), 42.7 (NMe₂).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₆N₂O (M⁺) 252.1263, encontrado 252.1259.

P.F.: 95-97 °C.

I.5.6.1.12. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (**24c**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4c** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:2), se obtuvo el compuesto **24c** como un sólido amarillo (42 mg, 60%).

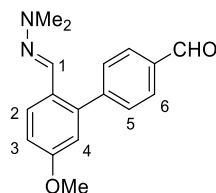
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.00 (s, 1H, CHO), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₆), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.31 (s, 1H, H₁), 7.24–7.23 (m, 1H, H₃), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H₄), 6.84 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.61 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (CHO), 157.7 (C_{ar}), 149.8 (C_{ar}), 140.7 (C_{ar}), 134.3 (CH=N), 130.2 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 123.8 (C_{ar}), 122.9 (CH_{ar}), 110.5 (CH_{ar}), 55.8 (OMe), 42.4 (NMe₂).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂ (M⁺) 282.1368, encontrado 282.1367.

P.f.: 88-90 °C.

I.5.6.1.13. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2,4'-dicarbaldehído (**24k**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4k** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:2), se obtuvo el compuesto **24k** como un sólido amarillo (55 mg, 78%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H, CHO), 7.94-7.92 (m, 3H, H₂ y H₆), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.11 (s, 1H, H₁), 6.95 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.5 Hz, H₃), 6.76 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz, H₄), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.81 (s, 6H, NMe₂).

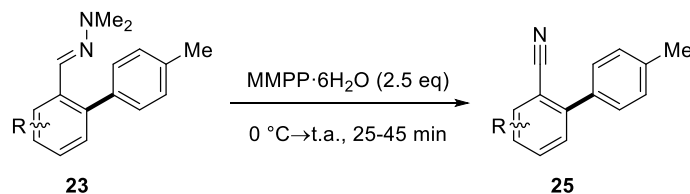
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 191.9 (CHO), 158.9 (C_{ar}), 147.0 (C_{ar}), 140.1 (C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 131.7 (CH=N), 130.3 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 114.6 (CH_{ar}), 114.5 (CH_{ar}), 55.4 (OMe), 42.9 (NMe₂).

HRMS(ESI) *m/z* calculado para C₁₇H₁₈N₂O₂ (M⁺) 282.1368, encontrado 282.1373.

P.f.: 81-83 °C.

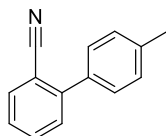
I.5.6.2. Síntesis de los nitrilos **25**.

I.5.6.2.1. Procedimiento general para la oxidación del grupo hidrazona a ciano en los sistemas **23**.



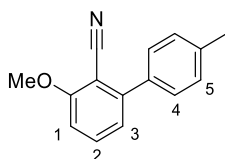
La síntesis de los nitrilos **25** se llevó a cabo mediante un procedimiento descrito previamente por nuestro grupo de investigación.¹⁰⁰ Una disolución de monoperoxifalato hexahidrato de magnesio (MMPP·6H₂O, 0.375 mmol, 186 mg) en MeOH (0.75 mL), fue añadida gota a gota a una suspensión a 0 °C del sustrato **23** (0.15 mmol) en MeOH (0.75 mL). Tras la consumición total del producto de partida (aproximadamente 30 min a t.a.), la reacción fue diluida con DCM (15 mL) y H₂O (15 mL), y las fases fueron separadas. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado (2 × 10 mL), se secó con sulfato magnésico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El crudo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.6.2.1.1. Síntesis del 4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**25a**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1** partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación cromatográfica (acetona:tolueno 1:120), se obtuvo el compuesto **25a** como un sólido amarillo claro (28.6 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁶

¹⁵⁶ Goossen, L. J; Melzer, B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7473.

I.5.6.2.1.2. Síntesis del 3-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25c).

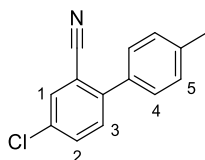
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4c** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10), se obtuvo el compuesto **25c** como un sólido amarillo claro (32.0 mg, 96%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 7.43 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₄), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₅), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 3.95 (s, 3H, OMe), 2.39 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (C_{ar}), 147.3 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 133.6 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 121.8 (CH_{ar}), 116.1 (CN), 109.3 (CH_{ar}), 100.9 (C_{ar}), 56.2 (OMe), 21.2 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₃NO(M⁺) 223.0997 encontrado 223.1004.

P.f.: 118-120 °C.

I.5.6.2.1.3. Síntesis del 4-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25i).

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4i** y tras purificación cromatográfica (acetona:tolueno 1:110), se obtuvo el compuesto **25i** como un sólido amarillo claro (28.0 mg, 82%).

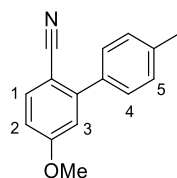
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (s, 1H, H₁), 7.60 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₂ ó H₃), 7.45-7.42 (m, 3H, H_{ar}), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 2.42 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 144.0 (C_{ar}), 139.1 (C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 133.3 (C_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 133.1 (CH_{ar}), 131.2 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 117.6 (CN), 112.6 (C_{ar}), 21.2 (Me).

HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}$ (M^+) 227.0502 encontrado 227.0500.

P.f. : 113-115 °C.

I.5.6.2.1.4. Síntesis del 5-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**25k**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4k** y tras purificación cromatográfica (AcOEt : n -hexano 1:10), se obtuvo el compuesto **25k** como un sólido amarillo claro (34.0 mg, 99%).

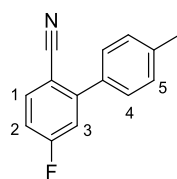
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H_1), 7.46 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 6.97 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, H_3), 6.92 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, H_2), 3.88 (s, 3H, OMe), 2.42 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 162.7 (C_{ar}), 147.6 (C_{ar}), 138.8 (C_{ar}), 135.4 (CH_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 119.2 (CN), 115.3 (CH_{ar}), 113.2 (CH_{ar}), 103.0 (C_{ar}), 55.6 (OMe), 21.2 (Me).

HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M^+) 223.0997, encontrado 223.0996.

P.f. : 116-118 °C.

I.5.6.2.1.5. Síntesis del 5-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**25m**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4m** y tras purificación cromatográfica (acetona:tolueno 1:100) se obtuvo el compuesto **25m** como un sólido amarillo claro (31.6 mg, 99%).

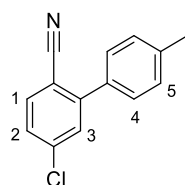
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 6.0$ Hz, H₁), 7.46 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₄), 7.31 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₅), 7.21 (dd, 1H, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, H₃), 7.13 (td, 1H, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H₂), 2.43 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 165.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 255$ Hz, C_{ar}), 148.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz, C_{ar}), 139.4 (C_{ar}), 136.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9$ Hz, CH_{ar}), 134.1 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2$ Hz, C_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 118.1 (CN), 117.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz, CH_{ar}), 114.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz, CH_{ar}), 107.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C_{ar}), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para C₁₄H₁₀NF (M⁺) 211.0797, encontrado 211.0789.

P.f.: 110-112 °C.

I.5.6.2.1.6. Síntesis del 5-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**25l**).



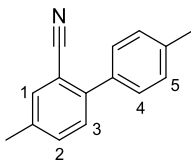
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4l** y tras purificación cromatográfica (acetona:tolueno 1:100), se obtuvo el compuesto **25l** como un sólido amarillo claro (33.8 mg, 99%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H₁), 7.50 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H₃), 7.44 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₄), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, H₂), 7.31 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H₅), 2.42 (s, 3H, Me).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (C_{ar}), 139.4 (C_{ar}), 139.2 (C_{ar}), 134.8 (CH_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 118.1 (CN), 109.6 (C_{ar}), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para C₁₄H₁₀NCl (M⁺) 227.0502, encontrado 227.0496.

P.f.: 115-117 °C.

I.5.6.2.1.7. Síntesis del 4,4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25ñ).

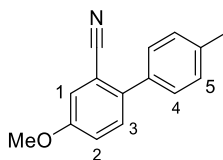
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4ñ** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **25ñ** como un sólido amarillo claro (28.0 mg, 89%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (s, 1H, H₁), 7.45-7.42 (m, 3H, H₃ y H₄), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 2.42 (s, 6H, 2xMe).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 142.7 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 137.3 (C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 133.9 (CH_{ar}), 133.7 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 119.0 (CN), 110.9 (C_{ar}), 21.2 (Me), 20.7 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₃N(M⁺) 207.1048 encontrado 207.1046.

P.f.: 53-55 °C.

I.5.6.2.1.8. Síntesis del 4-metoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25o).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4o** y tras purificación cromatográfica (acetona:tolueno 1:200), se obtuvo el compuesto **25o** como un sólido blanco (33.0 mg, 98%).

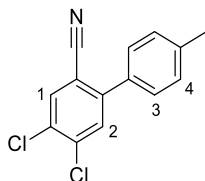
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.40 (m, 3H, H₃ y H₄), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₅), 7.23 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, H₁), 7.17 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.5 Hz, H₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 2.41 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.4 (C_{ar}), 138.1 (C_{ar}), 135.0 (C_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 119.6 (CH_{ar}), 118.7 (CN), 117.7 (CH_{ar}), 111.7 (C_{ar}), 55.6 (OMe), 21.2 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M^+) 223.0997 encontrado 223.1003.

P.f. : 108-110 °C.

I.5.6.2.1.9. Síntesis del 4,5-dicloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25p).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4p** y tras purificación cromatográfica ($\text{AcOEt}:\textit{n}$ -hexano 1:10), se obtuvo el compuesto **25p** como un sólido amarillo (28.0 mg, 70%).

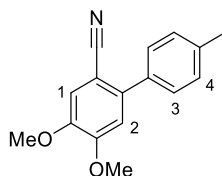
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H, H_1 o H_2), 7.60 (s, 1H, H_1 o H_2), 7.43 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.31 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 2.42 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 145.0 (C_{ar}), 139.7 (C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 134.8 (CH_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 131.9 (C_{ar}), 131.7 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 117.0 (CN), 110.7 (C_{ar}), 21.3 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ (M^+) 261.0112 encontrado 261.0113.

P.f. : 131-133 °C.

I.5.6.2.1.10. Síntesis del 4,5-dimetoxi-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (25q).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.1.**, partiendo de la arilhidrazona **4q** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:3), se obtuvo el compuesto **25q** como un sólido amarillo (35.0 mg, 92%).

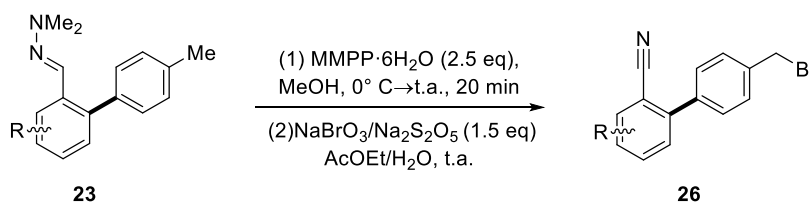
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.12 (s, 1H, H_1 o H_2), 6.90 (s, 1H, H_1 o H_2), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.91 (s, 3H, OMe), 2.39 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 152.5 (C_{ar}), 148.0 (C_{ar}), 140.2 (C_{ar}), 138.3 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 129.3 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 119.2 (CN), 114.9 (CH_{ar}), 112.3 (CH_{ar}), 102.2 (C_{ar}), 56.2 (OMe), 56.0 (OMe), 21.1 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (M^+) 253.1103 encontrado 253.1102.

P.f.: 87-89 °C.

I.5.6.2.2. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de oxidación del grupo hidrazona a ciano¹⁰⁰/bromación radicalaria bencílica¹⁵⁷ en los sistemas **23**.

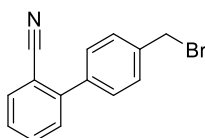


Sobre una suspensión del sustrato **23** (0.1 mmol) en MeOH (0.5 mL), se adicionó, lentamente y a 0 °C, una disolución de MMPP·6H₂O (124 mg, 0.25 mmol) en MeOH (0.5 mL). Después de la consumición total del producto de partida (aproximadamente 30 min), se añadió DCM (15 mL) y H₂O (15 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a sequedad, obteniéndose crudos de reacción de los productos **25** con rendimientos superiores al 95% (estimados por $^1\text{H-RMN}$). Los crudos se emplearon directamente en la bromación bencílica. Una disolución de Na₂S₂O₅ (28.5 mg, 0.15 mmol) en H₂O (0.3 mL) se añadió, a 0 °C, sobre un sistema bifásico constituido por una disolución de NaBrO₃ (22.6 mg, 0.15 mmol) en H₂O (0.15 mL) y el crudo del nitrilo **25** en AcOEt (0.2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la consumición total del producto **25** (aproximadamente 4h, seguimiento

¹⁵⁷ Huszar, C.; Árvai, G.; Hegedus, A. WO/2011/073703.

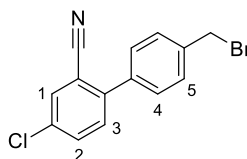
mediante CCF), y entonces se añadió AcOEt (10 mL) y H₂O (10 mL), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado (2 × 10mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.6.2.2.1. Síntesis del 4'-(bromometil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**26**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 1:15), se obtuvo el compuesto **26a** como un sólido blanco (33.0 mg, 80%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁶

I.5.6.2.2.2. Síntesis del 4'-(bromometil)-4-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**26i**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4i** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-pentano 1:10), se obtuvo el compuesto **26i** como un sólido blanco (38.0 mg, 82%).

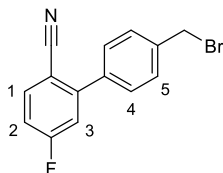
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₁), 7.63 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.1 Hz, H₂), 7.56 (s, 4H, H₄ y H₅), 7.45 (d, 1H, *J* = 8.4, H₃), 4.54 (s, 2H, CH₂Br).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 143.2 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 134.0 (C_{ar}), 133.3 (CH_{ar}), 131.3 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 117.3 (CN), 112.6 (C_{ar}), 32.6 (CH₂Br).

HRMS(EI) m/z calculado para $C_{14}H_9NCl^{79}Br(M^+)$ 304.9607 encontrado 304.9614; para $C_{14}H_9NCl^{81}Br(M^+)$ 306.9586 encontrado 306.9573.

P.f.: 127-129 °C.

I.5.6.2.2.3. Síntesis del 4'-(bromometil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**26m**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4m** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:12), se obtuvo el compuesto **26m** como un sólido blanco (34.0 mg, 78%).

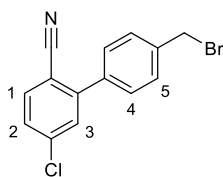
1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (dd, 1H, $J_{HH} = 8.6$ Hz, $J_{HF} = 5.5$ Hz, H_1), 7.54 (s, 4H, H_4 y H_5), 7.22 (dd, 1H, $J_{HF} = 9.0$ Hz, $J_{HH} = 2.8$ Hz, H_3), 7.17 (td, 1H, $J = 7.6, 2.8$ Hz, H_2), 4.55 (s, 2H, CH_2Br).

^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 164.8 (d, $^1J_{CF} = 255$ Hz, C_{ar}), 147.7 (d, $^3J_{CF} = 9$ Hz, C_{ar}), 138.9 (C_{ar}), 136.9 (C_{ar}), 136.1 (d, $^3J_{CF} = 10$ Hz, CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 117.8 (CN), 117.3 (d, $^2J_{CF} = 23$ Hz, CH_{ar}), 115.4 (d, $^2J_{CF} = 23$ Hz, CH_{ar}), 107.3 (d, $^4J_{CF} = 3$ Hz, C_{ar}), 32.5 (CH_2Br).

HRMS(EI) m/z calculado para $C_{14}H_9NF^{79}Br(M^+)$ 288.9902 encontrado 288.9908; $C_{14}H_9NF^{81}Br(M^+)$ 290.9882 encontrado 290.9877.

P.f.: 122-124 °C.

I.5.6.2.2.4. Síntesis del 4'-(bromometil)-5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**26l**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.2.**, partiendo de la arilhidrazona **4I** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-pentano 1:10), se obtuvo el compuesto **26I** como un sólido blanco (39.0 mg, 84%).

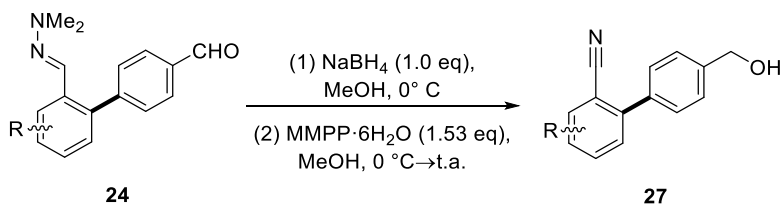
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H₁), 7.53 (s, 4H, H₄ y H₅), 7.52 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H₃), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz, H₂), 4.54 (s, 2H, CH₂Br).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 146.3 (C_{ar}), 139.5 (C_{ar}), 139.0 (C_{ar}), 136.8 (C_{ar}), 134.9 (CH_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 117.8 (CN), 109.6 (C_{ar}), 32.5 (CH₂Br).

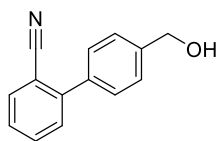
HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₄H₉NCl⁷⁹Br(M⁺) 304.9607 encontrado 304.9601; para C₁₄H₉NCl⁸¹Br(M⁺) 306.9586 encontrado 306.9580.

P.f.: 95-97 °C.

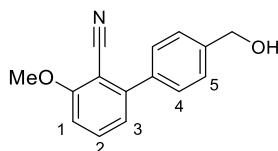
I.5.6.2.3. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de reducción del grupo formilo/oxidación del grupo hidrazona¹⁰⁰ en los sistemas **24**.



A una suspensión a 0 °C del sustrato **24** (0.15 mmol) en MeOH (0.5 mL), se añadió NaBH₄ (5.7 mg, 0.15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a esta temperatura hasta la consumición del producto de partida (aproximadamente 30 min, monitorización mediante CCF). A continuación, se adicionó una disolución de MMPP·6H₂O (111 mg, 0.23 mmol) en MeOH (0.5 mL), gota a gota y a 0° C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con DCM (20 mL) y H₂O (20 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución de NaCl saturada (2 × 10 mL) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.6.2.3.1. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (27a).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.3.**, partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 2:1), se obtuvo el compuesto **27a** como un sólido blanco (31.0 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.¹⁵⁶

I.5.6.2.3.2. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (27c).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.3.**, partiendo de la arilhidrazona **4c** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 3:1), se obtuvo el compuesto **27c** como un sólido blanco (35.0 mg, 99%).

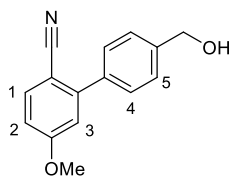
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.57-7.54 (m, 3H, H₂ y H₄), 7.47 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₅), 7.05 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₃), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 4.74 (s, 2H, CH₂OH), 3.97 (s, 3H, OMe), 1.96 (s, 1H, OH).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (C_{ar}), 147.0 (C_{ar}), 145.1, 141.6 (C_{ar}), 137.4 (C_{ar}), 133.8 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 121.9 (CH_{ar}), 116.1 (CN), 109.6 (CH_{ar}), 101.0 (C_{ar}), 64.9 (CH₂OH), 56.3 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₃NO₂ (M⁺) 239.0946 encontrado 239.0940.

P.f.: 124-126 °C.

I.5.6.2.3.3. Síntesis del 4'-(hidroximetil)-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbonitrilo (**27k**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.6.2.3.**, partiendo de la arilhidrazona **4k** y tras purificación cromatográfica (Et₂O:*n*-hexano 3:1), se obtuvo el compuesto **27k** como un sólido blanco (36.0 mg, 99%).

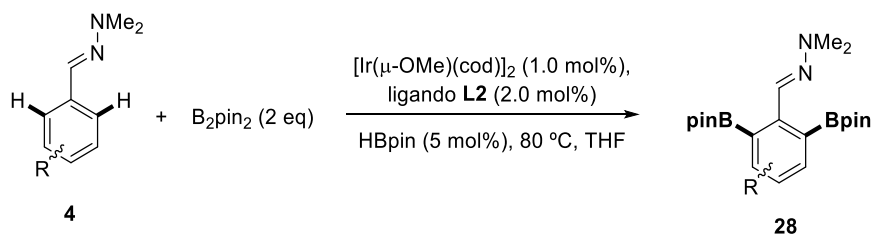
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₄), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H₅), 6.98 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H₃), 6.94 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.5 Hz, H₂), 4.76 (s, 2H, CH₂OH), 3.89 (s, 3H, OMe), 1.89 (s, 1H, OH).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.7 (C_{ar}), 147.3 (C_{ar}), 141.6 (C_{ar}), 137.5 (C_{ar}), 135.4 (CH_{ar}), 128.8 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 119.1 (CN), 115.5 (CH_{ar}), 113.4 (CH_{ar}), 103.1 (C_{ar}), 64.9 (CH₂OH), 55.6 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₃NO₂ (M⁺) 239.0946 encontrado 239.0939.

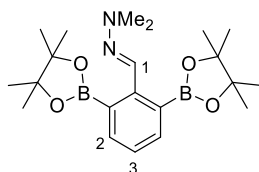
P.f.: 128-130 °C.

I.5.7. Borilación C-H *orto*, *orto'*-dirigida en las arilhidrazonas **4**.



Procedimiento general

Un matraz Schlenk, previamente secado a vacío y con calor, se cargó con el sustrato **4** (0.5 mmol) y B₂pin₂ (254 mg, 1.0 mmol), y tras ciclos de vacío-Ar (x3), se añadió 1 mL de disolución stock de catalizador¹⁵⁸ y HBpin (3.7 μL, 0.025 mmol, 5% mol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C hasta el consumo de la hidrazona de partida (monitorización mediante RMN de ¹H). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra o por precipitación con *n*-hexano.

I.5.7.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28a**).**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4a** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano y posterior filtración, se obtuvo el compuesto **28a** como un sólido amarillo claro (130.0 mg, 65%). La reacción se escaló hasta 20 mmol de sustrato, aumentando el rendimiento hasta un 76% (6.05 g). Los cristales con calidad para su estudio mediante difracción por rayos X se obtuvieron mediante difusión lenta de *n*-hexano en una disolución del producto en DCM.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H, H₁), 7.64 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H₂), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃), 2.95 (s, 6H, NMe₂), 1.34 (s, 24H, Bpin).

¹⁵⁸ La disolución stock de catalizador fue preparada en una ampolla con llave Young's, previamente secada a vacío y con calor, disolviendo **L2** (75.4 mg, 0.125 mmol) y [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (84.6 mg, 0.125 mmol) en 25 mL de THF anhidro. La ampolla se deja aproximadamente 1 hora en el sonicador, para acelerar la disolución, obteniéndose una disolución de color verde oscuro la cual se guardó bajo argón y mostró ser totalmente estable durante aproximadamente un mes.

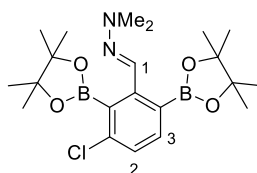
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 146.5 (C_{ar}), 138.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 136.1 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 83.3 (C-O , Bpin), 43.0 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 32.0.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+) 400.2705, encontrado 400.2717.

P.f.: 210-212 °C.

I.5.7.2. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-cloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28i**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4i** y tras la purificación cromatográfica en columna sobre alúmina neutra (AcOEt :*n*-hexano 1:5), se obtuvo el compuesto **28i** como un sólido amarillo claro (157.0 mg, 72%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (s, 1H, H_1), 7.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 2.95 (s, 6H, NMe_2), 1.41 (s, 12H, Bpin), 1.31 (s, 12H, Bpin).

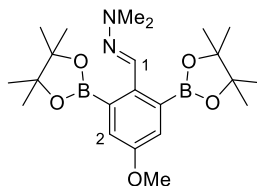
^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 147.9 (C_{ar}), 141.2 (C_{ar}), 137.5 (CH_{ar}), 137.0 ($\text{CH}=\text{N}$), 126.7 (CH_{ar}), 83.9 (C-O , Bpin), 83.5 (C-O , Bpin), 42.8 (NMe_2), 25.5 (Me, Bpin), 24.8 (Me, Bpin). (C-B no observado).

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 31.4.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{ClN}_2\text{O}_4$ (M^+) 434.2315, encontrado 434.2318.

P.f.: 180-182 °C.

I.5.7.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-metoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28k**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4k** y tras la eliminación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto **28k** como un sirupo amarillo (211 mg, 98%) y con pureza >95% estimada por ^1H -RMN.

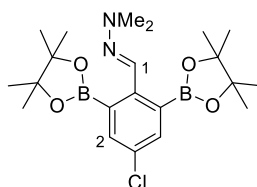
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H, H₁), 7.18 (s, 2H, H₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.91 (s, 6H, NMe₂), 1.35 (s, 24H, Bpin).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 157.9 (C_{ar}), 139.3 (C_{ar}), 138.8 (CH=N), 121.2 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bpin), 55.3 (OMe), 43.2 (NMe₂), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

^{11}B -RMN (160 MHz, CDCl_3): δ 30.6.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 430.2810, encontrado 430.2823.

I.5.7.4. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-cloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28l**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4l** y tras purificación cromatográfica en columna sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **28l** como un sólido amarillo claro (116 mg, 53%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H, H_1), 7.58 (s, 2H, H_2), 2.94 (s, 6H, NMe_2), 1.34 (s, 24H, Bpin).

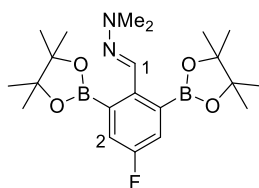
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 144.8 (C_{ar}), 136.6 (CH=N), 135.6 (CH_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 42.9 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.3.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{ClN}_2\text{O}_4$ (M^+) 434.2315, encontrado 434.2321.

P.f.: 145-147 °C.

I.5.7.5. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-fluoro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28m**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4m** y tras purificación cromatográfica en columna sobre alúmina neutra ($\text{AcOEt}:n\text{-hexano}$ 1:5), se obtuvo el compuesto **28m** como un sólido amarillo claro (92 mg, 44%). La purificación mediante precipitación con *n*-hexano proporcionó el compuesto **28m** con la misma pureza pero mayor rendimiento (165 mg, 79%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H, H_1), 7.30 (d, 2H, $J_{\text{HF}} = 9.0$ Hz, H_2), 2.93 (s, 6H, NMe_2), 1.34 (s, 24H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 161.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246$ Hz, C_{ar}), 142.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3$ Hz, C_{ar}), 137.3 (CH=N), 122.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19$ Hz, CH_{ar}), 83.6 (C-O, Bpin), 43.0 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

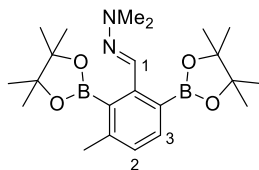
$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.0.

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -117.4.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ (M^+) 418.2610, encontrado 418.2614.

P.f.: 187-189 °C.

I.5.7.6. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metil-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28ñ**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4ñ** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28ñ** como un sólido amarillo claro (135 mg, 65%). La reacción se escaló a 4.45 mmol de hidrazona de partida aumentando el rendimiento hasta un 73% (1.34 g).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H, H_1), 7.63 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 7.01 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 2.92 (s, 6H, NMe_2), 2.42 (s, 3H, Me), 1.39 (s, 12H, Bpin), 1.31 (s, 12H, Bpin).

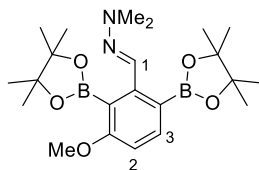
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 146.3 (C_{ar}), 144.7 (C_{ar}), 139.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 136.3 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bpin), 83.3 (C-O, Bpin), 43.0 (NMe_2), 25.7 (Me, Bpin), 24.9 (Me, Bpin), 22.1 (Me). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.5.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+) 414.2861, encontrado 414.2852.

P.f.: 186-188 °C.

I.5.7.7. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-metoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28o**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4o** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28o** como un sólido amarillo claro (124 mg, 58%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H, H_1), 7.74 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_3), 6.71 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.92 (s, 6H, NMe_2), 1.38 (s, 12H, Bpin), 1.31 (s, 12H, Bpin).

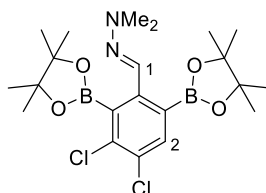
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 165.1 (C_{ar}), 147.3 (C_{ar}), 138.7 ($\text{CH}=\text{N}$), 138.1 (CH_{ar}), 108.5 (CH_{ar}), 83.1 (C-O, Bpin), 83.0 (C-O, Bpin), 55.2 (OMe), 42.8 (NMe_2), 25.2 (Me, Bpin), 24.8 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.4.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+) 430.2810, encontrado 430.2814.

P.f.: 190-192 °C.

I.5.7.8. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,4-dicloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (28p).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4p** y tras purificación cromatográfica en columna sobre alúmina neutra (AcOEt:*n*-hexano 1:5), se obtuvo el compuesto **28p** como un sólido amarillo claro (120 mg, 51%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H, H_1), 7.80 (s, 1H, H_2), 2.95 (s, 6H, NMe_2), 1.41 (s, 12H, Bpin), 1.32 (s, 12H, Bpin).

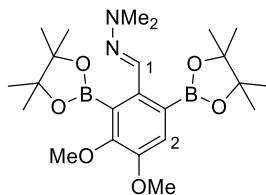
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 146.0 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 137.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 135.9 (CH_{ar}), 130.6 (C_{ar}), 84.2 (C-O, Bpin), 84.0 (C-O, Bpin), 42.8 (NMe_2), 25.6 (Me, Bpin), 24.9 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 30.6.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ (M^+) 468.1925, encontrado 468.1914.

P.f.: 180-182 °C.

I.5.7.9. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,4-dimetoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28q**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4q** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28q** como un sólido amarillo claro (161 mg, 70%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H, H₁), 7.27 (s, 1H, H₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.89 (s, 6H, NMe₂), 1.39 (s, 12H, Bpin), 1.30 (s, 12H, Bpin).

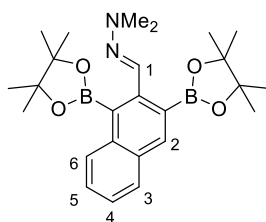
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 154.6 (C_{ar}), 151.0 (C_{ar}), 139.8 (C_{ar}), 138.6 (CH=N), 119.8 (CH_{ar}), 83.4 (C-O, Bpin), 83.3 (C-O, Bpin), 61.0 (OMe), 55.6 (OMe), 43.0 (NMe₂), 25.3 (Me, Bpin), 24.9 (Me, Bpin). (C-B no observado).

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.1.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₃H₃₈B₂N₂O₆ (M⁺) 460.2916, encontrado 460.2915.

P.f.: 197-199 °C.

I.5.7.10. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 1,3-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2-naftaldehído (**28s**).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4s** y tras la eliminación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto **28s** como un sirupo amarillo (218 mg, 97%) y pureza >95% estimada por ¹H-RMN.

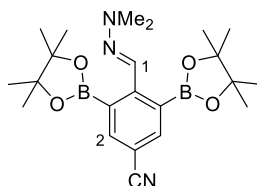
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, 1H, H_1), 8.25 (s, 1H, H_2), 8.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.46 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.38 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 2.99 (s, 6H, NMe_2), 1.48 (s, 12H, Bpin), 1.38 (s, 12H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 143.4 (C_{ar}), 138.9 ($\text{CH}=\text{N}$), 138.0 (CH_{ar}), 137.6 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 83.7 (C-O, Bpin), 83.5 (C-O, Bpin), 43.0 (NMe_2), 25.6 (Me, Bpin), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 32.0.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+) 450.2861, encontrado 450.2865.

I.5.7.11. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-ciano-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28t**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4t** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28t** como un sólido amarillo-anaranjado (169 mg, 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H, H_1), 7.88 (s, 2H, H_2), 3.02 (s, 6H, NMe_2), 1.35 (s, 24H, Bpin).

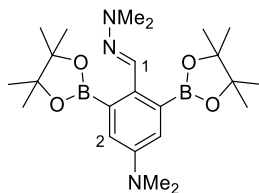
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 150.4 (C_{ar}), 139.5 (CH_{ar}), 134.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 119.5 (CN), 108.9 (C_{ar}), 83.9 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.4.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+) 425.2657, encontrado 425.2664.

P.f.: 200-203 °C.

I.5.7.12. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-*N,N*-dimetilamino-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28u**).



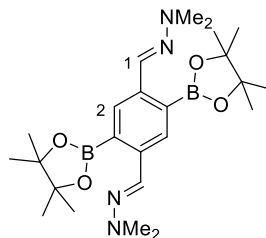
Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4u** y tras la eliminación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo el compuesto **28u** como un sirupo amarillo (210 mg, 95%) y pureza >95% estimada por $^1\text{H-RMN}$. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H, H₁), 7.01 (s, 2H, H₂), 2.95 (s, 6H, N-NMe₂), 2.88 (s, 6H, NMe₂), 1.34 (s, 24H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 149.1 (C_{ar}), 140.4 (CH=N), 135.1 (C_{ar}), 120.1 (CH_{ar}), 83.1 (C-O, Bpin), 43.4 (N-NMe₂), 40.7 (NMe₂), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.5.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{B}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (M^+) 443.3127, encontrado 443.3122.

I.5.7.13. Síntesis de la bis[*E*]-*N,N*-dimetilhidrazona] del 2,5-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)1,4-bencenodicarbaldehído (**28v**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4v** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28v** como un sólido amarillo (167 mg, 70%). Cristales con calidad para su estudio mediante difracción por rayos X se obtuvieron mediante evaporación lenta de una disolución del compuesto **28v** en una mezcla DCM:THF.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 2H, H_1), 8.04 (s, 2H, H_2), 2.96 (s, 12H, NMe_2), 1.35 (s, 24H, Bpin).

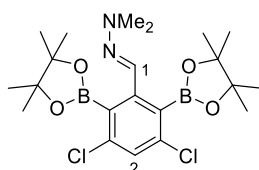
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 139.8 (C_{ar}), 135.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 131.3 (CH_{ar}), 83.6 (C-O, Me), 43.0 (NMe_2), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.9.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{B}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 470.3236 (M^+), encontrado 470.3247.

P.f. : 260-262 °C.

I.5.7.14. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,5-dicloro-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28w**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4w** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28w** como un sólido amarillo claro (140 mg, 60%). Cristales con calidad para su estudio mediante difracción por rayos X se obtuvieron mediante la evaporación lenta de una disolución del compuesto **28w** en *n*-hexano.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (s, 1H, H_1), 7.17 (s, 1H, H_2), 2.95 (s, 6H, NMe_2), 1.39 (s, 24H, Bpin).

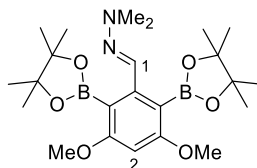
$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 147.3 (C_{ar}), 139.5 (C_{ar}), 133.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 127.1 (CH_{ar}), 84.3 (C-O, Bpin), 42.7 (NMe_2), 25.3 (Me). (C-B no observado).

$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.3.

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{B}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2$ (M^+) 468.1925, encontrado 468.1938.

P.f. : 179-181 °C.

I.5.7.15. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3,5-dimetoxi-2,6-bis-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (**28x**).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.7.**, partiendo de la arilhidrazona **4x** y tras purificación mediante precipitación con *n*-hexano, se obtuvo el compuesto **28x** como un sólido amarillo claro (139 mg, 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H, H₁), 6.25 (s, 1H, H₂), 3.77 (s, 6H, OMe), 2.89 (s, 6H, NMe₂), 1.35 (s, 24H, Bpin).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 165.7 (C_{ar}), 146.2 (C_{ar}), 136.2 (CH=N), 93.5 (CH_{arom.}), 83.1 (C-O, Bpin), 55.6 (OMe), 42.9 (NMe₂), 25.0 (Me, Bpin). (C-B no observado).

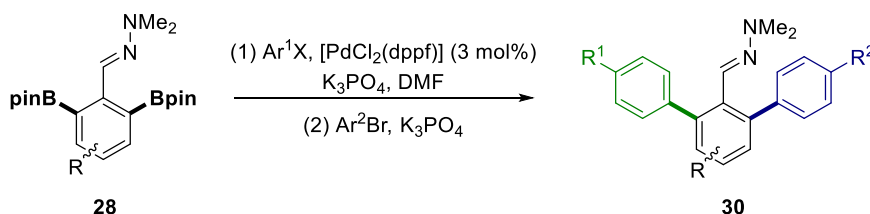
$^{11}\text{B-RMN}$ (160 MHz, CDCl_3): δ 31.8.

HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₃H₃₈B₂N₂O₆ (M⁺) 460.2916, encontrado 460.2926.

P.f.: 180-182 °C.

I.5.8. Funcionalización disimétrica de los diésteres borónicos **28**.

I.5.8.1. Procedimiento general para los acoplamientos de Suzuki-Miyaura secuenciales.



Método A.

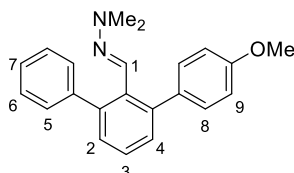
Sobre un matraz Schlenk, desoxigenado y bajo argón, cargado con la hidrazona diborilada **28a** (100 mg, 0.25 mmol), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (6.2 mg, 7.5 μmol , 3 mol%) y K_3PO_4 (58.4

mg, 0.275 mmol), se añadió DMF anhidra (2 mL) y el haluro de arilo Ar¹X (0.263 mmol) (si el bromuro de arilo es un sólido se añade inicialmente con el producto diborilado **28a**, la base y el catalizador). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas, tras las cuales se adicionó de nuevo, y bajo argón, K₃PO₄ (106.1 mg, 0.50 mmol) y el segundo bromuro de arilo Ar²Br (0.50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. El crudo de reacción fue entonces diluido con Et₂O (20 mL), lavado con H₂O (2 x 10 mL), secado sobre MgSO₄ anhidro, filtrado y concentrado a sequedad. La purificación del residuo resultante se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método B.

Sobre un matraz Schlenk, desoxigenado y bajo argón, cargado con la hidrazona diborilada **28ñ,o**, [PdCl₂(dppf)] (6.2 mg, 7.5 μmol, 3 mol%) y K₃PO₄ (58.4 mg, 0.275 mmol), se añadió DMF anhidra (2 mL) y bromobenceno (0.275 mmol, 29.0 μL). La reacción se agitó a 60 °C durante 7 horas, tras las cuales se adicionaron, bajo argón, K₃PO₄ (79.6 mg, 0.375 mmol) y el 4-bromoanisol (0.50 mmol, 62.6 μL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 40h. El crudo de reacción fue tratado y purificado tal y como se describe en el método A.

I.5.8.1.1. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4'-metoxi-3-fenilbifenil-2-carboxaldehído (**30aA**).



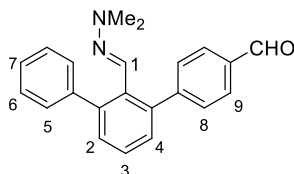
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.A.**, partiendo de la arilhidrazona **28a** y usando bromobenceno y 4-bromoanisol como electrófilos, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **30aA** como un aceite amarillo viscoso (60 mg, 73%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36-7.28 (m, 10H, H_{ar}), 7.06 (s, 1H, H₁), 6.91 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.47 (s, 6H, NMe₂).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 158.5 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 141.8 (C_{ar}), 141.3 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 133.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 133.0 (C_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.3 (CH_{ar}), 113.2 (CH_{aro}), 55.3 (OMe), 42.6 (NMe_2).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 330.1732, encontrado 330.1720.

I.5.8.1.2. Síntesis de (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del [1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldéhidó (30aB).



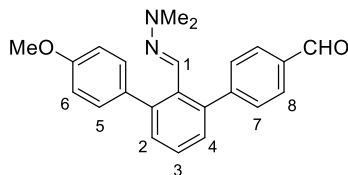
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.A.**, partiendo de la arilhidrazona **28a** y usando yodobenceno y 4-bromobenzaldehído como electrófilos, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10→1:5) se obtuvo el compuesto **30aB** como un aceite amarillo viscoso (49 mg, 60%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 10.04 (s, 1H, CHO), 7.86 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_9), 7.49 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_8), 7.38-7.27 (m, 8H, H_{ar}), 6.99 (s, 1H, H_1), 2.45 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 192.2 (CHO), 149.9 (C_{ar}), 142.0 (C_{ar}), 141.3 (C_{ar}), 140.1 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 131.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.4 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 42.3 (NMe_2).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 328.1576, encontrado 328.1581.

I.5.8.1.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4''-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldéhidó (30aC).



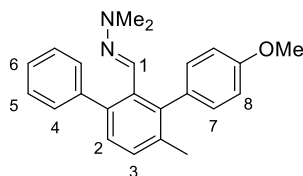
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.A.**, partiendo de la arilhidrazona **28a** y usando 4-bromoanisol y 4-bromobenzaldehído como electrófilos, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10→1:5) se obtuvo el compuesto **30aC** como un aceite amarillo (45 mg, 50%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (s, 1H, CHO), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H₈), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₇), 7.33-7.23 (m, 7H, H_{ar} y H₅), 6.98 (s, 1H, H₁), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H₆), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.43 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 192.2 (CHO), 158.7 (C_{ar}), 150.2 (C_{ar}), 141.6 (C_{ar}), 140.2 (C_{ar}), 134.3 (C_{ar}), 133.5 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 131.7 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 130.2 (CH=N), 129.4 (CH_{ar}), 129.2 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 113.4 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.4 (NMe₂).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₃H₂₂N₂O₂ (M⁺) 358.1681, encontrado 358.1676.

I.5.8.1.4. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4-metoxi-6'-metil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldéhidó (30ñ).



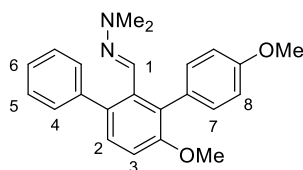
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.B.**, partiendo de la arilhidrazona **28ñ** y usando bromobenceno y 4-bromoanisol como electrófilos, tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20) se obtuvo el compuesto **30ñ** como un aceite amarillo (69 mg, 79%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.23 (m, 7H, H_2 , H_3 y H_{ar}), 7.10 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_7), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_8), 6.88 (s, 1H, H_1), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.37 (s, 6H, NMe_2). 2.12 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.5 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 141.8 (C_{ar}), 141.4 (C_{ar}), 134.4 (C_{ar}), 131.0 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH), 129.6 (CH_{a}), 129.5 (CH_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 113.2 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.6 (NMe_2), 29.7 (Me).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) 344.1889, encontrado 344.1888.

I.5.8.1.5. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4,6'-dimetoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (**30o**).



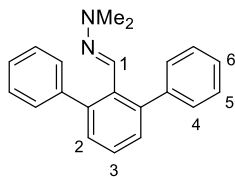
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.B.**, partiendo de la arilhidrazona **4o** y usando bromobenceno y 4-bromoanisol como electrófilos, tras purificación cromatográfica ($\text{AcOEt}:\textit{n}$ -hexano 1:20) se obtuvo el compuesto **30o** como un aceite amarillo (76 mg, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.24 (m, 6H, H_1 y H_{ar}), 7.19 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_7), 6.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_2), 6.91 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_8), 6.87 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_3), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.40 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.3 (C_{ar}), 156.4 (C_{ar}), 142.5 (C_{ar}), 134.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 133.3 (C_{ar}), 132.0 (CH_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 113.1 (CH_{ar}), 110.0 (CH_{ar}), 56.0 (OMe), 55.2 (OMe), 42.5 (NMe_2).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 360.1838, encontrado 360.1831.

I.5.8.1.6. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del [1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (30aa).



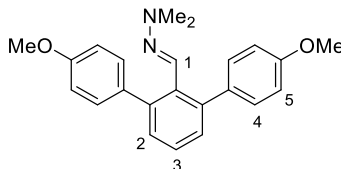
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.A.**, partiendo de la arilhidrazona **28a** y tras purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleando AcOEt:*n*-hexano 1:20 se obtuvo como subproducto el compuesto **30aa** como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.35 (m, 9H, H_{ar}), 7.33-7.29 (m, 4H, H_{ar}), 7.05 (s, 1H, H_1), 2.46 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 142.2 (C_{ar}), 141.7 (C_{ar}), 133.0 (C_{ar}), 132.8 ($\text{CH}=\text{N}$), 129.8 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 42.5 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 300.1626 (M^+), encontrado 300.1634.

I.5.8.1.7. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 4,4''-dimetoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (30ab).



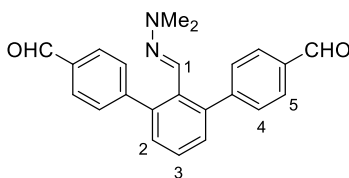
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.1.A.** a partir de la arilhidrazona **28a** y tras purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleando AcOEt:*n*-hexano 1:10 se obtuvo como subproducto el compuesto **30ab** como una espuma amarilla.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.30 (m, 1H, H_3), 7.25 (d, 6H, $J = 8.0$ Hz, H_2 y H_4), 7.04 (s, 1H, H_1), 6.88 (d, 4H, $J = 8.5$ Hz, H_5), 3.82 (s, 6H, OMe), 2.48 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 158.4 (C_{ar}), 141.4 (C_{ar}), 134.6 (C_{ar}), 133.7, ($\text{CH}=\text{N}$) 133.1 (C_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 113.1 (CH_{ar}), 55.3 (OMe), 42.7 (NMe_2).

HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 360.1838 (M^+), encontrado 360.1838.

I.5.8.1.8. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del [1,1':3',1''-terfenil]- 4,4''-dicarbaldehído (30ac).



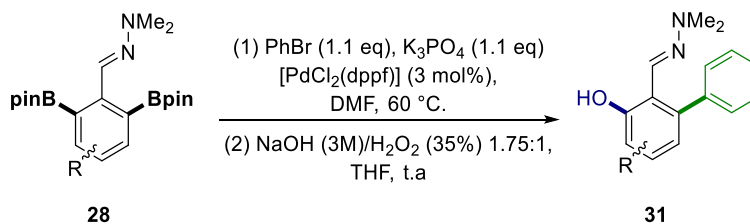
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado I.5.8.1.A. a partir de la arilhidrazona **28a** y tras purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice empleando $\text{AcOEt}:n$ -hexano 1:9 se obtuvo como subproducto el compuesto **30ac** como una espuma amarilla.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 10.05 (s, 2H, CHO), 7.88 (d, 4H, $J = 8.0$ Hz, H_5), 7.51 (d, 4H, $J = 7.6$ Hz, H_4), 7.40 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_3), 7.32 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, H_2), 6.91 (s, 1H, H_1), 2.45 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 192.0 (CHO), 148.8 (C_{ar}), 140.4 (C_{ar}), 134.7 (C_{ar}), 132.9 (C_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 127.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 42.1 (NMe_2).

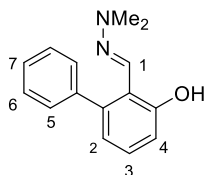
HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 356.1525 (M^+), encontrado 356.1516.

I.5.8.2. Procedimiento general para las reacciones secuenciales de acoplamiento de Suzuki/oxidación en las arilhidrazonas 28a, ñ y o.



Sobre un matraz Schlenk, desoxigenado y bajo argón, cargado con el producto diborilado **28** (0.25 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (6.2 mg, 7.5 μmol) y K₃PO₄ (58.4 mg, 0.275 mmol), se añadió DMF seca (2 mL) y bromobenceno (29 μL, 0.275 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (20 mL) y se lavó con H₂O (2 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (2 mL), y se añadió una mezcla 1.75/1 NaOH (3M)/H₂O₂ aq (35%) (60 μL). Después de 15 minutos a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (20 mL), se lavó con H₂O (2 × 10 mL), se seco sobre MgSO₄ anhidro, filtró y se llevó a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.8.2.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**31a**).



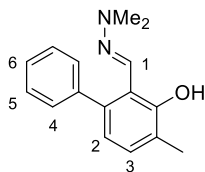
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.2.**, partiendo de la arilhidrazona **28a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **31a** como un sólido amorfo de color blanco (46 mg, 77%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12.20 (s, 1H, OH), 7.43-7.40 (m, 3H, H_{ar}), 7.37-7.34 (m, 3H, H_{ar}), 7.19 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, H₄), 2.80 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 157.9 (C_{ar}), 142.1 (C_{ar}), 140.4 (C_{ar}), 137.2 (C_{ar}), 129.8 (CH=N), 129.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{ar}), 115.7 (CH_{ar}), 42.7 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₅H₁₆N₂O (M⁺) 240.1263, encontrado 240.1255.

I.5.8.2.2. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-hidroxi-4-metil-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**31ñ**).



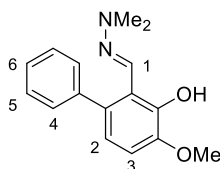
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.2.**, partiendo de la arilhidrazona **28ñ** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **31ñ** como un sólido amorfo de color blanco (51 mg, 81%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12.48 (s, 1H, OH), 7.45 (s, 1H, H₁), 7.42-7.39 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.33 (m, 3H, H_{ar}), 7.09 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₂), 6.69 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₃), 2.79 (s, 6H, NMe₂), 2.32 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0 (C_{ar}), 140.5 (C_{ar}), 140.1 (C_{ar}), 129.9 (CH=N), 129.8 (CH_{ar}), 128.1 (2xCH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 124.6 (C_{ar}), 120.4 (CH_{ar}), 115.9 (C_{ar}), 42.9 (OMe), 15.8 (Me).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₈N₂O (M⁺) 254.1419, encontrado 254.1424.

I.5.8.2.3. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 3-hidroxi-4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**31o**).



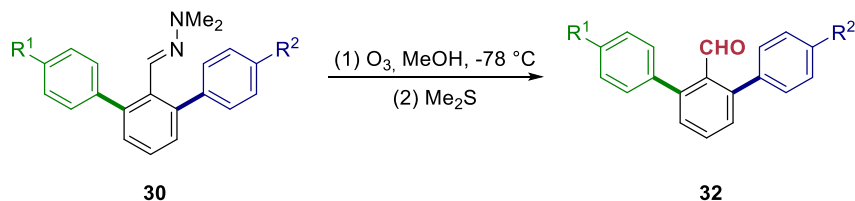
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.2.**, partiendo de la arilhidrazona **28o** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:10), se obtuvo el compuesto **31o** como un sólido amorfo de color blanco (56 mg, 83%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12.54 (s, 1H, OH), 7.41-7.38 (m, 3H, H_{ar}, H₁), 7.35-7.32 (m, 3H, H_{ar}), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₂), 6.72 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H₃), 3.94 (s, 3H, OMe), 2.80 (s, 6H, NMe₂).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 147.5 (C_{ar}), 147.5 (C_{ar}), 140.3 (C_{ar}), 137.3 ($\text{CH}=\text{N}$) 134.4 (C_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 120.1 (CH_{ar}), 116.8 (C_{ar}), 111.1 (CH_{ar}), 56.1 (OMe), 42.7 (NMe_2).

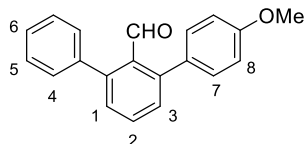
HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) 270.1368, encontrado 270.1366.

I.5.8.3. Procedimiento general para la transformación de las hidrazonas **30** en aldehídos **32**.



Sobre una disolución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de la hidrazona diarilada **30** (0.1 mmol) en MeOH (2.5 mL), se burbujó ozono hasta que se observó un cambio de color (5-10 min.). Entonces, se añadió dimetilsulfuro (8 μL , 13.6 mmol), y la mezcla de reacción se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.8.3.1. Síntesis del 4-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbaldehído (**32aA**).



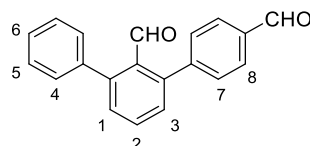
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.3.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **32a** como un sólido amorfo de color amarillo (25 mg, 87%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.96 (s, 1H, CHO), 7.57 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_2), 7.44-7.34 (m, 7H, H_{ar}), 7.29 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_7), 6.97 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_8), 3.86 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 193.9 (CHO), 159.3 (C_{ar}), 144.2 (C_{ar}), 144.0 (C_{ar}), 139.8 (C_{ar}), 133.2 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 131.5 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 113.7 (CH_{ar}), 55.3 (OMe).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+) 288.1150, encontrado 288.1147.

I.5.8.3.2. Síntesis del [1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (32aB).



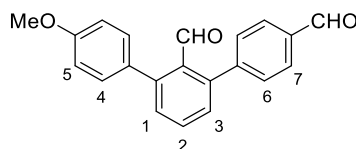
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.3.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **32aB** como un sólido amorfo de color amarillo (22 mg, 77%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H, CHO), 9.95 (s, 1H, CHO), 7.94 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_8), 7.64 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_2), 7.50-7.43 (m, 6H, H_{ar}), 7.39-7.35 (m, 3H, H_{ar}).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 192.9 (CHO), 191.8 (CHO), 146.9 (C_{ar}), 145.6 (C_{ar}), 142.2 (C_{ar}), 138.6 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 130.9 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M^+) 286.0994, encontrado 286.0990.

I.5.8.3.3. Síntesis de 4''-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2',4-dicarbaldehído (32aC).



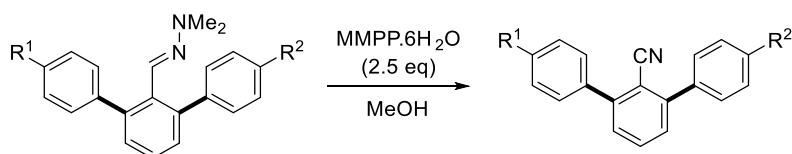
Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.3.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:20), se obtuvo el compuesto **32aC** como un sólido amorfo de color amarillo (23 mg, 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 10.07 (s, 1H, CHO), 9.94 (s, 1H, CHO), 7.93 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 7.61 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H_2), 7.49-7.46 (m, 3H, H_6 y H_1 o H_3), 7.32-7.30 (m, 3H, H_4 y H_1 o H_3), 7.00-6.99 (m, 2H, H_5), 3.87 (s, 3H, OMe).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 193.1 (CHO), 191.8 (CHO), 159.7 (C_{ar}), 147.1 (C_{ar}), 145.3 (C_{ar}), 142.1 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 132.8 (C_{ar}), 131.8 (CH_{ar}), 131.1 (CH_{ar}), 131.0 (CH_{ar}), 130.8 (C_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 113.9 (CH_{ar}), 55.4 (OMe).

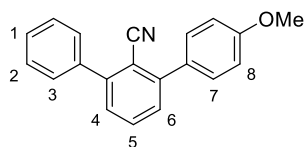
HRMS(ESI) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (M^+) 316.1099, encontrado 316.1105.

I.5.8.4. Procedimiento general para la transformación de hidrazonas **30** en nitrilos **33**.



Una disolución de monoperoxifitalato de magnesio hexahidrato (124 mg, 0.25 mmol) en MeOH (0.5 mL), se añadió gota a gota sobre una suspensión del sustrato **30aA-C** (0.1 mmol) en MeOH (0.5 mL) a 0 °C. Después de la consumición total del producto de partida (monitorización mediante CCF, aproximadamente 30 min), la mezcla de reacción fue tratada con DCM (15 mL) y H_2O (15 mL), y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 10 mL), secada sobre MgSO_4 anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

I.5.8.4.1. Síntesis de 4-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (**33aA**).



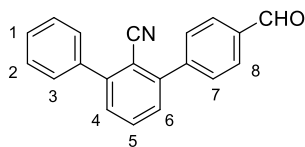
Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.4.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5) se obtuvo el compuesto **33aA** como un sólido amorfo de color amarillo (25 mg, 88%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₅), 7.59 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₃), 7.54 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H₇), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₂), 7.49-7.43 (m, 3H, H₁, H₄ y H₆), 7.03 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H₈), 3.87 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C_{ar}), 146.9 (C_{ar}), 146.6 (C_{ar}), 138.7 (C_{ar}), 132.2 (CH_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 130.3 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 118.2 (CN), 114.1 (CH_{ar}), 110.2 (C_{ar}), 55.3 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₅NO (M⁺) 285.1154, encontrado 285.1151.

I.5.8.4.2. Síntesis de 4-formil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (33aB).

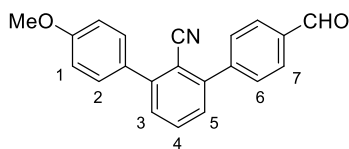


Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.4.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5), se obtuvo el compuesto **33aB** como un sólido amorfo de color amarillo (23 mg, 80%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H, CHO), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H₈), 7.77 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₇), 7.72 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₅), 7.59 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H₃), 7.55-7.46 (m, 5H, H₁, H₂, H₄ y H₆).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 191.6 (CHO), 147.2 (C_{ar}), 145.4 (C_{ar}), 144.5 (C_{ar}), 138.2 (C_{ar}), 136.2 (C_{ar}), 132.5 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.0 (CH_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.7 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 117.5 (CN), 110.3 (C_{ar}).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₃NO (M⁺) 283.0997, encontrado 283.0987.

I.5.8.4.3. Síntesis de 4-formil-4''-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-carbonitrilo (33aC).

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.5.8.4.**, partiendo de la arilhidrazona **30a** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:5), se obtuvo el compuesto **33aC** como un sólido amorfo de color amarillo (28 mg, 91%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H, CHO), 8.02 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₇), 7.76 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H₆), 7.69 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H₄), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₂), 7.52 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃ ó H₅), 7.45 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, H₃ ó H₅), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H₁), 3.87 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 191.7 (CHO), 160.2 (C_{ar}), 146.9 (C_{ar}), 145.4 (C_{ar}), 144.6 (C_{ar}), 136.1 (C_{ar}), 132.5 (CH_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 129.8 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 117.8 (CN), 114.2 (CH_{ar}), 110.1 (C_{ar}), 55.3 (OMe).

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₂₁H₁₅NO₂ (M⁺) 313.1103, encontrado 313.1094.

I.5.9. Síntesis de intermedios de reacción.**I.5.9.1. Intento de síntesis de [Ir(Bpin)₃(L2)(coe)].**

Seguimos un procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis del complejo [Ir(Bpin)₃(dtbpy)(coe)]⁴⁷. En un tubo schlenk cargado con [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (133 mg, 0.2 mmol) se añadió ciclohexano anhidro (9 mL) y *cis*-cicloocteno (345 μL, 2.65 mmol). La disolución se agitó 15 min a t.a. y entonces se adicionó el HBpin gota a gota (345 μL, 2.38 mmol). Por último, se añadió de una vez y bajo argón el ligando **L2** (109 mg, 0.4 mmol). La disolución rojiza se agitó a t.a. durante 15 min y otros 20 min más a 40 °C. Transcurrido este tiempo, la reacción se llevó a sequedad y una vez eliminado el disolvente se mantuvo media hora más a vacío manteniendo la temperatura de 40 °C. El sólido obtenido se lava con pentano anhidro (10 mL) y se concentra hasta la mitad de volumen (5 mL), se enfría a -30 °C. Entonces el sólido fue filtrado y finalmente lavado con pentano (2 x 5 mL). El análisis por RMN del

sólido obtenido reveló una mezcla compleja de productos. Los intentos de cristalización con varios disolventes han sido infructuosos.

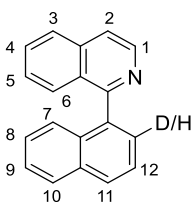
I.5.9.2. Intento de síntesis de $[\text{Ir}(\text{Bpin})_3(\text{L2})(\mathbf{4y})]$.

Sobre un tubo schenk cargado con $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2]_2$ (90 mg, 0.1 mmol) se añadió THF anhidro (12 mL). Sobre la disolución naranja resultante se adicionó el ligando **L2** (55 mg, 0.2 mmol) y B_2pin_2 (127 mg, 0.5 mmol) entonces se observó un cambio de color hacia verde oscuro. Después de 5 min de agitación a t.a. se añadió la hidrazona **4y** (31 μL , 37 mg, 0.2 mmol) y HBpin (58 μL , 51.2 mg, 0.4 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó a vacío el disolvente de la disolución rojiza. El residuo obtenido se disolvió en Et_2O anhidro y desoxigenado (10 mL). La evaporación lenta del disolvente en la cámara seca no generó cristales para su difracción de rayos X. Los intentos de obtención de cristales desde mezclas $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexano}$ o $\text{THF}/n\text{-hexano}$ fueron también insatisfactorios. El análisis de RMN del crudo de reacción revela desafortunadamente mezcla de productos por lo que no podemos extraer información acerca de este ensayo.

I.5.10. Estudios sobre el efecto isotópico cinético.

I.5.10.1 Síntesis de los sustratos deuterados.

I.5.10.1.1. Síntesis de la 2'-deutero-1-(1-naftil)isoquinolina (**1a'**).



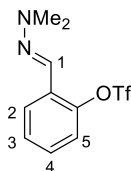
Seguendo un procedimiento descrito en la bibliografía,¹³² sobre un matraz Schlenk cargado con el triflato **34** (101 mg, 0.25 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (10 mol%, 10.3 mg) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%, 5.6 mg) y Et_3SiD ,¹³³ se adicionó DMF anhidra (1.3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 60 °C. La reacción se llevó a temperatura ambiente, se

diluyó con Et₂O (20 mL) y se lavó con H₂O (3 × 10mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a sequedad en el rotavapor. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:4), dio lugar al compuesto **1a'** como un sólido amarillo claro (60 mg, 93%) con un 60% de deuteración en la posición 2'.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz, H₁), 8.00 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.94 (m, 2H, H₇, H_{ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz, H₂), 7.63-7.58 (m, 2.4H, D, H_{ar}), 7.48 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, H₈), 7.42-7.39 (m, 2H, H₁₀, H_{ar}), 7.33 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₉).

I.5.10.1.2. Síntesis de la *N,N*-dimetilhidrazona del 2-deutero-benzaldehído (**4a'**).

I.5.10.1.2.1. Síntesis de la (*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona del 2-trifluorometilsulfonatobenzaldehído (**35**).



Sobre un matraz de fondo redondo cargado con sulfato magnésico anhidro (300 mg), y una disolución de 2-hidroxibenzaldehído (106 μL, 1 mmol) en diclorometano (3 mL), se añadió *N,N*-dimetilhidracina (99 μL, 1.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un crudo de reacción que se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación alguna. Sobre un matraz Schlenk, cargado con la *N,N*-dimetilhidrazona del 2-hidroxibenzaldehído, previamente desoxigenado y bajo atmósfera de argón, se adicionó DCM anhidro (2 mL) y piridina anhidra (121 μL, 1.5 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y entonces se añadió, gota a gota, anhídrido tríflico (252 μL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, el crudo de reacción se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 × 10mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno:AcOEt 12:1), obteniéndose el compuesto **35** como un líquido amarillo (237 mg, 80%).

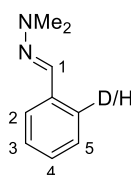
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H_2), 7.35-7.33 (m, 1H, H_{ar}), 7.30 (s, 1H, H_1), 7.26-7.25 (m, 2H, H_{ar}), 3.09 (s, 6H, NMe_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 146.4 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 122.7 (CH_{ar}), 121.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 118.6 (q, $^1J_{\text{CF}} = 318$ Hz, OTf), 42.3 (NMe_2).

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): -73.81.

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 296.0442 encontrado 296.0440.

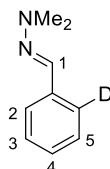
I.5.10.1.2.2. Síntesis de la *N,N*-dimetilhidrazona del 2-deuterobenzaldehído (**4a'**).



Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado **I.5.10.1.1.**, para la síntesis de la 2'-deutero-1-(1-naftil)isoquinolina **1a'**, se obtuvo el compuesto **4a'**, con un 70% de incorporación de deuterio como un líquido amarillo (54 mg, 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1.3H, D/H), 7.33-7.30 (m, 2H, H_3 y H_5), 7.25 (s, 1H, H_1), 7.22 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_4), 2.96 (s, 6H, NMe_2).

I.5.10.1.2.3. Síntesis de la *N,N*-dimetilhidrazona del 2-deuterobenzaldehído (**4a'**).



Sobre una disolución a -78 °C del 2-bromoetilenacetal de benzaldehído¹⁵⁹ (746 μL , 5 mmol) en Et_2O seco (15 mL), se adicionó cuidadosamente, y gota a gota, una disolución de

¹⁵⁹ La síntesis del 2-(2-bromofenil)-1,3-dioxolano fue llevada a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía: Lim, H.S.; Choi, Y.L. Heo, J. -N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4718.

*t*BuLi (1.7 M en hexano, 5.9 mL, 10 mmol). Después de una hora a esta temperatura, se añadió de una vez MeOD (406 μ L, 10 mmol) y se dejó evolucionar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó 2 horas más a esta temperatura. Entonces, se añadió H₂O (20 mL) y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 \times 20 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se pasó a un matraz de fondo redondo, se disolvió en acetona (70 mL) y agua (2.5 mL), se adicionó ácido *p*-toluensulfónico (cat.), y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo toda la noche. El 2-deuterobenzaldehído se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Et₂O:*n*-hexano 1:15), obteniéndose un aceite amarillo (130 mg, 25%). El aldehído puro se disolvió en diclorometano (3.4 mL), y a continuación se adicionó Na₂SO₄ anhidro (500 mg) y la *N,N*-dimetilhidrazina (115 μ L, 1.48 mmol) de una vez. La mezcla de reacción agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, tras la cual se filtró y se concentró hasta sequedad. Tras purificación cromatográfica en columna sobre gel de sílice (Et₂O:*n*-hexano 1:10) se obtuvo **4a'** como un sirupo amarillo (98 mg, 58%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₂), 7.33-7.30 (m, 2H, H₃ y H₅), 7.25 (s, 1H, H₁), 7.22 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H₄), 2.96 (s, 6H, NMe₂).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.7 (C_{ar}), 132.7 (CH=N), 128.4 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125, 2 (t, ¹*J*_{CD} = 24 Hz, C-D).

HRMS(EI) calculada para C₉H₁₁N₂D (M⁺) 149.1063, encontrada 149.1060.

I.5.10.2. Experimentos de competición.

I.5.10.2.1. Experimento de competición intermolecular con el sistema **1a/1a'**.

Sobre un tubo shlenk cargado con una mezcla 1:1 de **1a:1a'** (38.4 mg, 0.15 mmol) y B₂pin₂ (19.1 mg, 0.075 mmol) se añadió bajo argón 0.3 mL de una disolución stock de catalizador¹⁵³ y HBpin (1 μ L, 0.0075 mmol, 5 mol%) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 7 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se analizó por RMN de ¹H observándose una mezcla 1:1 de producto de partida (**1a/1a'**) y éster borónico **12a**. A continuación el crudo recuperado fue purificado por

cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt:*n*-hexano 1:5) obteniéndose **1a/1a'** (18.1 mg, 47%) en una relación 48:52.

I.5.10.2.2. Experimentos de competición intramolecular con el sistema 14a'.

Sobre un tubo shlenk cargado con **14a'** (23 μ L, 22.4 mg, 0.15 mmol) y B₂pin₂ (38.2 mg, 0.15 mmol) se añadió bajo argón 0.3 mL de una disolución stock de catalizador¹⁵³ y HBpin (1 μ L, 0.0075 mmol, 5 mol%) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se analizó por RMN de ¹H observándose una mezcla de **14a/14a'** en una relación 53:47.

Sobre un tubo shlenk cargado con **14a'** (23 μ L, 22.4 mg, 0.15 mmol) y B₂pin₂ (19.1 mg, 0.075 mmol) se añadió bajo argón 0.3 mL de una disolución stock de catalizador¹⁵³ y HBpin (1 μ L, 0.0075 mmol, 5 mol%) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se analizó por RMN de ¹H observándose una mezcla de **14a/14a'** en una relación 51:49.

II. Síntesis asimétrica de heterobiarilos con quiralidad axial.

II. 1. Introducción.

Los compuestos químicos manifiestan su quiralidad en diversas formas.¹⁶⁰ El tipo de quiralidad más común y el que primero se descubrió es el que se genera por la presencia de un átomo sp^3 sustituido por cuatro grupos diferentes. Los compuestos de este tipo exhiben *quiralidad central* y el átomo con geometría tetraédrica unido a los cuatro sustituyentes diferentes se conoce como *centro estereogénico*, *centro quiral* o *estereocentro*. Una familia importante de compuestos naturales con centros estereogénicos son los aminoácidos. Con el tiempo y el desarrollo de la Química orgánica, se han ido descubriendo y estableciendo otros tipos de quiralidad. Por ejemplo, numerosos compuestos organometálicos con esqueleto ferrocénico exhiben *quiralidad planar*, mientras que los helicenos, compuestos aromáticos policíclicos *orto*-condensados presentan quiralidad helicoidal (Figura 31). El último tipo de quiralidad, en que vamos a centrar nuestra atención, tiene su origen en la presencia de *ejes quirales* en la molécula. Los ejes quirales son ejes comunes a dos planos perpendiculares entre sí en los que están situados cuatro sustituyentes. El fenómeno de la *quiralidad axial* se observa en compuestos con rotación restringida en torno a enlaces C-C, como en los alenos o en sistemas biarílicos impedidos (Figura 31).

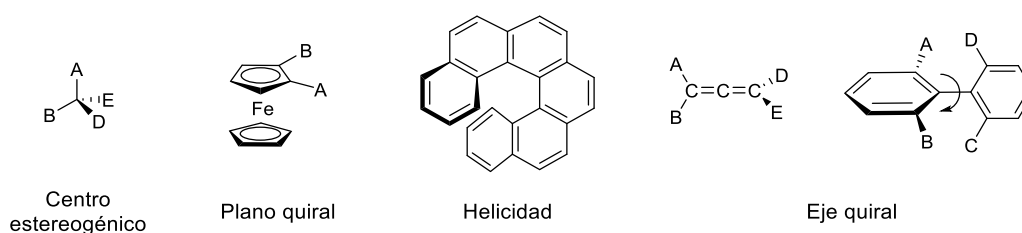


Figura 31. Tipos de quiralidad.

El término atropoisomería, introducido por Kuhn en 1933,¹⁶¹ proviene del griego *a* (no) y *tropos* (girar) y hace referencia al estereoisomerismo que resulta de la rotación impedida en torno a un enlace C-C sencillo en un sistema de tipo biarílico. Actualmente, este concepto se ha

¹⁶⁰ Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Washington, DC, 2009.

¹⁶¹ "Moleculare asymmetrie": Kuhn, R. in *Stereochemie* (Ed.: K. Freudenberg), Franz Deuticke, Leipzig, 1933, pp. 803-824.

extendido a compuestos con rotaciones restringidas en enlaces de carbono-carbono o carbono-heteroátomo de tipo sp^2-sp^3 y sp^3-sp^3 .¹⁶²

La existencia de un eje quiral configuracionalmente estable tiene lugar cuando la rotación alrededor del enlace arilo-arilo está restringida debido a la presencia de sustituyentes voluminosos en las posiciones *ortho*.¹⁶³ La pérdida del libre giro genera dos isómeros conformacionales que son al mismo tipo enantiómeros entre sí y se denominan *atropoisómeros*. A diferencia de la quiralidad central, no es necesario que los cuatro sustituyentes sean distintos sino que la condición para que la molécula sea quiral es que lo sean dos a dos ($R_1 \neq R_2$ y $R_1' \neq R_2'$) (Figura 32).

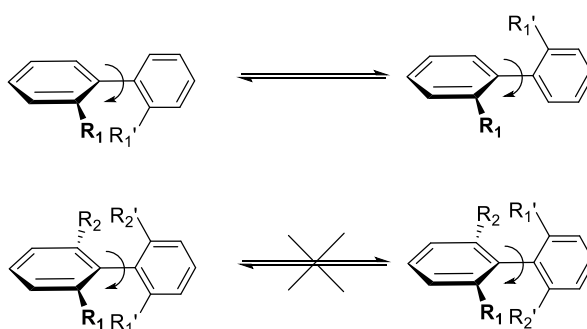


Figura 32. Quiralidad en biarfilos.

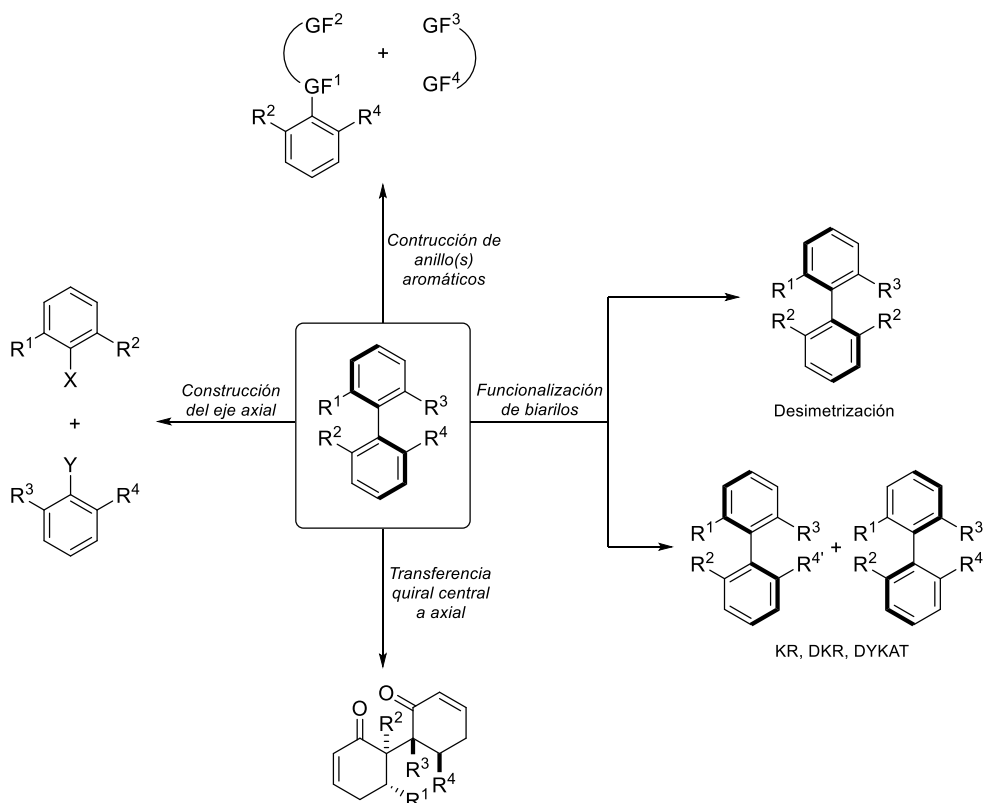
¹⁶² Para atropoisomería en sistemas no biarfilicos tales como diariléteres, diarilureas, anilidas, benzamidas, etc.



véase: (a) Kessler, H.; Rieker, A.; Rundel, W. *Chem. Commun.* **1968**, 475. (b) Betson, M. S.; Clayden, J.; Worrall, C. P.; Peace, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5803. (c) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. d) Clayden, J. P.; Lai, L. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2556.

¹⁶³ Eliel, E.; Wilen, S.; Mander, L.; *Stereochemistry of Organic Compounds*; J. Wiley & Sons: New York, **1994**.

La prevalencia así como el papel clave de la quiralidad axial en multitud de moléculas orgánicas importantes tales como compuestos biológicamente activos, productos naturales y ligandos estereogénicos ha conducido a un enorme desarrollo en el campo de la síntesis atroposelectiva en esta última década. La diversidad de métodos modernos para la construcción de moléculas con quiralidad axial enantioméricamente enriquecidas se puede dividir en 4 grandes estrategias que contrastan con las resoluciones de mezclas racémicas tradicionales (Esquema 75).¹⁶⁴

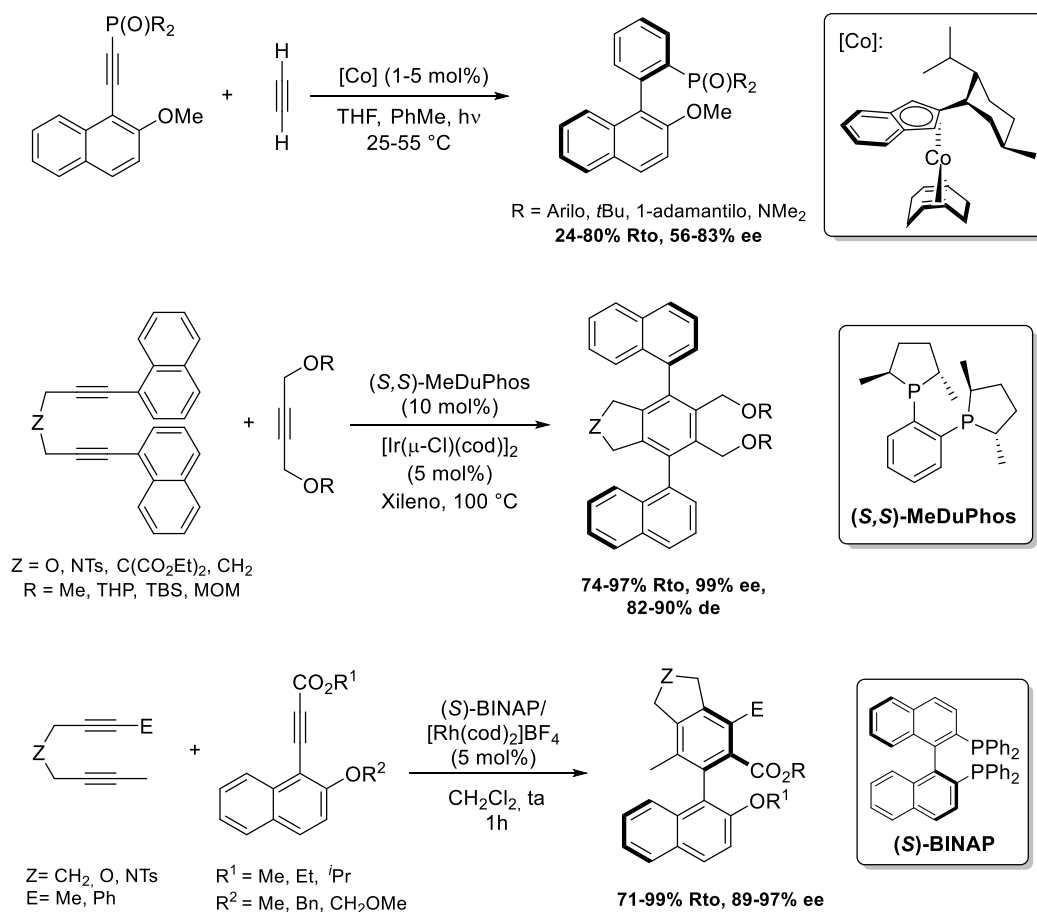


Esquema 75. Métodos modernos para la síntesis atroposelectiva de biarilos.

¹⁶⁴ Artículos de revisión: (a) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384 y referencias allí citadas. (b) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563. (c) Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197. (d) Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.

La primera aproximación se basa en la construcción de al menos uno de los anillos aromáticos. Esta metodología, absolutamente innovadora desde el punto de vista conceptual, emplea procesos de cicloadición [2+2+2] catalizados por diversos metales de transición (Co, Ir, y Rh) para la obtención de (hetero)biarilos con altos niveles de enantioselectividad. Su naturaleza convergente así como los excelentes resultados que proporciona la han posicionado en una de las estrategias más eficientes en la actualidad (Esquema 76).¹⁶⁵

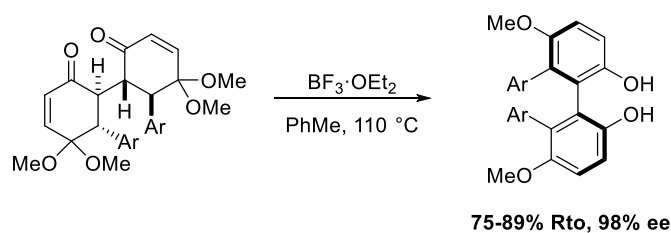
¹⁶⁵ Artículos de revisión: (a) Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265. (b) Tanaka, K. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 508. (c) Broere, D. L. J.; Ruijter, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2639. Ejemplos destacados: Catálisis por Co: (d) Heller, B.; Gutnov, A.; Fischer, C.; Drexler, H-J.; Spannenberg, A.; Redkin, D.; Sundermann, C.; Sundermann, B. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1117. Catálisis por Ir: (e) Shibata, T.; Fujimoto, T.; Yokota, K.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8382. (f) Shibata, T.; Arai, Y.; Takami, K.; Tsuchikama, K.; Fujimoto, T.; Takebayashi, S.; Takagi, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2475. (g) Shibata, T.; Yoshida, S.; Arai, Y.; Otsuka, M.; Endo, K. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 821. Catálisis por Rh: (h) Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2004**, *43*, 6510. (i) Tanaka, K.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2243. (j) Ogaki, S.; Shibata, Y.; Noguchi, K. Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926. Ejemplo de construcción de anillo aromático mediante condensación aldólica intramolecular: Link, A.; Sparr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458.



Esquema 76. Síntesis enantioselectiva de biarilos mediante cicloadición [2+2+2].

Otra estrategia moderna está basada en el concepto de transferencia de quiralidad central a quiralidad axial. Como ejemplo, en 2011 Thomson y col. demostraron que dionas bicíclicas congestionadas estéricamente con centros estereogénicos son enantioselectivamente transformadas en los correspondientes bifenoles bajo condiciones de aromatización (Esquema 77).¹⁶⁶

¹⁶⁶ Guo, F.; Konkol, L. C.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18.



Esquema 77. Síntesis de bifenoles vía transferencia quiralidad central-quiralidad axial.

El tercer tipo de metodología consiste en realizar transformaciones atroposelectivas sobre sistemas en los que el eje axial ha sido previamente instalado en ausencia de inducción quiral. Esta categoría incluye la desimetrización de sistemas proquirales,¹⁶⁷ y los procesos de resolución cinética (KR), resolución cinética dinámica (DKR) y transformación cinética dinámica (DYKAT). La resolución cinética, que ha sido empleada clásicamente, está limitada a un 50% de rendimiento máximo teórico puesto que se parte de sistemas biarílicos quirales configuracionalmente estables.¹⁶⁸ Esta desventaja es resuelta cuando los biarílicos de partida son configuracionalmente lábiles transcurriendo el proceso atroposelectivo vía DKR¹⁶⁹ o cuando en el transcurso de la reacción se generan intermedios diastereoméricos a partir de una mezcla racémica de compuestos configuracionalmente estables.¹⁷⁰

El cuarto tipo de estrategia se basa en la construcción directa del esqueleto biarílico mediante acoplamientos C(sp²)-C(sp²) lo cual supone que la formación del eje tiene lugar de manera simultánea a la inducción de la quiralidad. Entre ellos, destacamos los homoacoplamientos oxidativos entre 2-naftoles¹⁷¹ y los acoplamientos cruzados de

¹⁶⁷ Ejemplos de desimetrización de biarílicos: (a) Harada, T.; Tuyet, T. M. T.; Oku, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1319. (b) Hayashi, T.; Niizuma, S.; Kamikawa, T.; Suzuki, N.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101. (c) Kamikawa, T.; Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3161. (d) Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3455. (e) Shimada, T. Cho, Y-H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13396. (f) Kina A.; Miki H.; Cho Y. H.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1728. (g) Meskova, M.; Putala, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5379.

¹⁶⁸ (a) Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10474. (b) Ma, G.; Deng, J.; Sibi, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11818.

¹⁶⁹ (a) Gustafson, J. L.; Lim, D.; Miller, S. J. *Science*, **2010**, *328*, 1251. (b) Latorre, A.; Urbano, A.; Carreño, M. C. *Chem. Commun.* **2009**, 6652.

¹⁷⁰ Ros, A.; Estepa, B.; Ramírez-López, P.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15730.

¹⁷¹ Artículos de revisión: (a) Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193. (b) Wuang, H. *Chirality* **2010**, *22*, 827. Ejemplos de homoacoplamiento catalizado por Cu: (c) Smrčina, M.; Poláková, J.; Vyskočil, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534. (d) Li, X.; Yang, J.;

Kumada,¹⁷² Negishi¹⁷³ o Suzuki-Miyaura, siendo el último de ellos el que ha alcanzado un mayor grado de desarrollo.¹⁷⁴

Sin embargo, a pesar de la enorme versatilidad de la versión asimétrica del acoplamiento de Suzuki-Miyaura, ya sea en términos de actividad/enantioselectividad como en extensión a otras familias de sustratos, el acoplamiento enantioselectivo de sustratos heterocíclicos permanece como una gran limitación. Esto puede justificarse teniendo en cuenta que el acoplamiento con sistemas azaaromáticos presenta dos principales inconvenientes: (1) la capacidad de coordinación del heteroátomo puede dar lugar a intermedios de reacción muy estables y poco reactivos o puede interferir en el ambiente quiral creado por el ligando, y (2) el menor volumen estérico del nitrógeno en comparación al enlace C-H puede disminuir la estabilidad configuracional del producto.¹⁷⁵

Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137. (e) Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500. (f) Gao, J.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6008. Ejemplos de homoacoplamiento catalizado por V: (g) Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980. (h) Hon, S.-W.; Li, C.-H.; Kuo, J.-H.; Barhate, N. B.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869. (i) Barhate, N. B.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529. (j) Takizawa, S.; Katayama, T.; Kameyama, C.; Onitsuka, K.; Suzuki, T.; Yanagida, T.; Kawai, T.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2008**, 1810. (k) Guo, Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu, Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F. Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927. Ejemplos de homoacoplamiento catalizado por Fe: (l) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082. (m) Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633. Ejemplo de homoacoplamiento catalizado por Ru: (n) Irie, R.; Masutani, K.; Katsuki, T. *Synlett*, **2000**, 1433.

¹⁷² (a) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153. (b) Wu, L.; Salvador, A.; Ou, A.; Shi, M. W.; Skelton, B. W.; Dorta, R. *Synlett.* **2013**, *24*, 1215.

¹⁷³ (a) Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron Asymmetric.* **2006**, *17*, 2593. (b) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Tetrahedron Asymmetric.* **2007**, *18*, 625.

¹⁷⁴ Artículos de revisión: (a) Zhang, D.; Wang, Q. *Coordination Chemistry Reviews.* **2015**, *286*, 1. (b) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223.

¹⁷⁵ En el caso de los productos azaaromáticos, la baja barrera de atropoisomerización se debe a que el par de electrones del nitrógeno ocupa una de las cuatro posiciones de bloqueo del eje de rotación.

II.2. Antecedentes.

II.2.1. Compuestos heterobiarílicos: Importancia y síntesis.

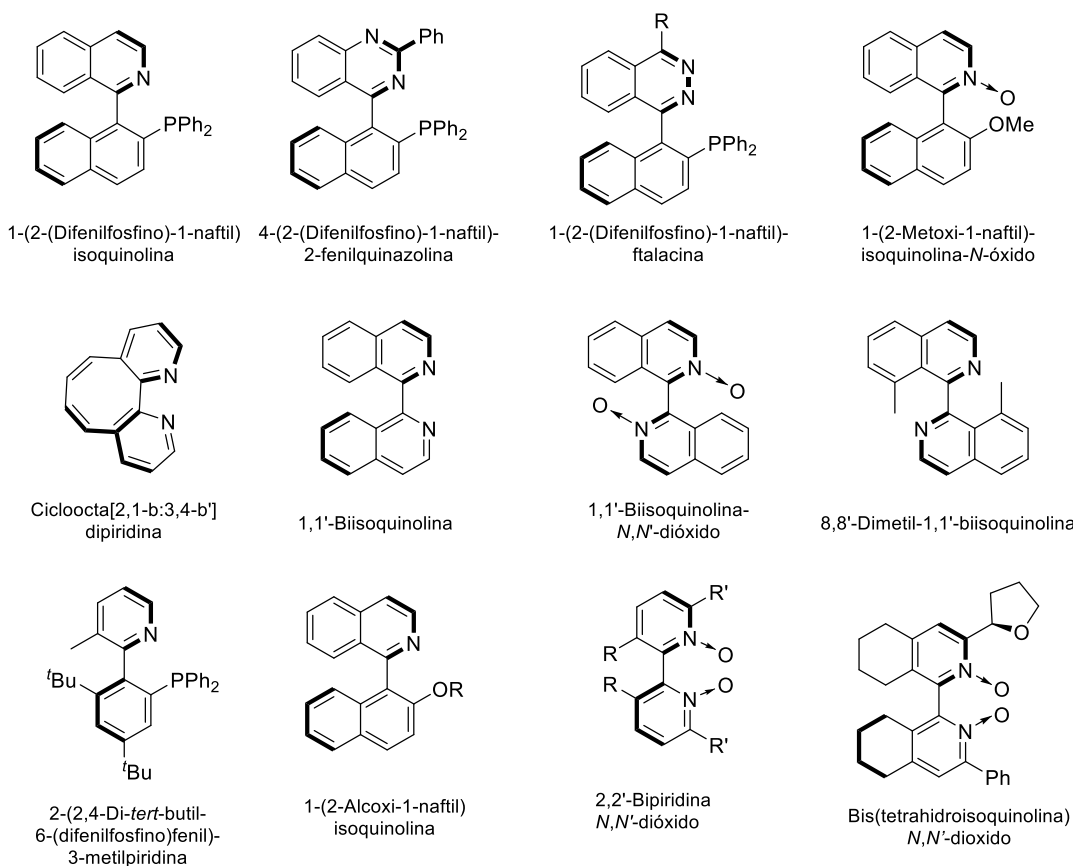
Los compuestos con quiralidad axial derivados de 1-arilisoquinolinas y 2-arilpiridinas constituyen una familia de compuestos heteroaromáticos importantes debido a su empleo como ligandos y catalizadores en procesos asimétricos de distinta naturaleza. Sin embargo, sus síntesis convencionales, generalmente, consisten en resoluciones ópticas de sus mezclas racémicas que suelen presentar problemas que se unen a un gran número de etapas. Por ejemplo, el ligando P,N C_1 -simétrico basado en una 1-naftilisoquinolina con quiralidad axial conocido como **QUINAP** y considerado actualmente como un ligando privilegiado ha sido obtenido mediante la resolución óptica de su racemato usando una cantidad estequiométrica de un complejo de paladio (II) quiral¹⁷⁶. Las 1-naftilquinazolinas relacionadas (**QUINAZOLINAP**) son preparadas en varias etapas y obtenidas de manera enantiopura a través de la separación de complejos de paladio (II) diastereoméricos neutros o catiónicos generados usando un paladaciclo quiral¹⁷⁷ mientras las 1-naftilftalacinas análogas (**PINAP**) se resuelven por la incorporación una amina o alcohol quiral.¹⁷⁸ Finalmente, el *N*-óxido de la 1-(2-metoxi-1-naftil)isoquinolina (**QUINOX**) se obtiene enantioméricamente puro partiendo de la mezcla racémica vía cocrystalización con el (*S*) o (*R*)-binol (Esquema 78).¹⁷⁹

¹⁷⁶ (a) Alcock, N.W.; Brown, J.M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743 (b) Doucet, H.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3775.(c) Lim, C. V.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379.

¹⁷⁷ (a) Connolly, D. J.; Lacey, P. M.; McCarthy, M.; Saunders, C. P.; Carrol, A.-M.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 6572. (b) Connolly, D. J.; Guiry, P. J. *Synlett* **2011**, 383.

¹⁷⁸ Knöpfel, T. F.; Aschwanden, P.; Ichikawa, T.; Watanabe, T.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5971.

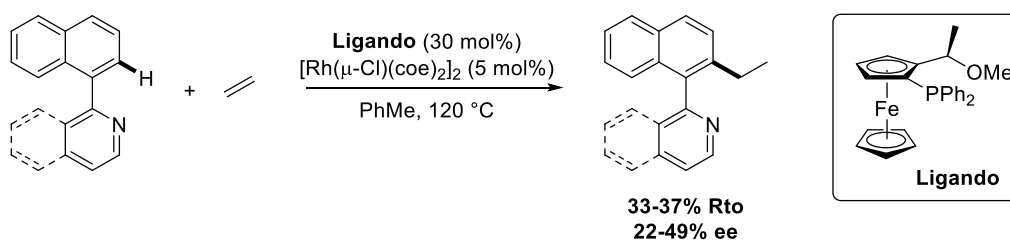
¹⁷⁹ (a) Malvov, A. V.; Dufkovk, L.; Farrugia, L; Kocovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674. (b) Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulíšek, L.; Dufková, L.; Katora, M.; Zhu, F.; Kocovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.



Esquema 78. Productos con quiralidad axial derivados de 1-arilisoquinolinas y 2-arilpiridinas.

La introducción de quiralidad axial simultánea a un proceso de activación C-H es un concepto relativamente nuevo y no trivial. De acuerdo con esta idea, en el año 2000 Murai y col. llevaron a cabo la primera síntesis enantioselectiva de sistemas arilpiridinas y arilisoquinolinas mediante un proceso de *orto*-alquilación C-H.¹⁸⁰ Los autores anticiparon que partiendo de sistemas configuracionalmente lábiles y mediante la introducción de un sustituyente en una de las posiciones *orto* al eje axial empleando un sistema catalítico quiral se podrían obtener los correspondientes sistemas heterobiarílicos enantioméricamente enriquecidos. Aunque los resultados obtenidos fueron moderados, esta metodología ilustró que la combinación de síntesis enantioselectiva y funcionalización C-H es posible. (Esquema 79).

¹⁸⁰ Kakiuchi, F.; Le Gendre, P.; Yamada, A.; Ohtaki, H.; Murai, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2647.

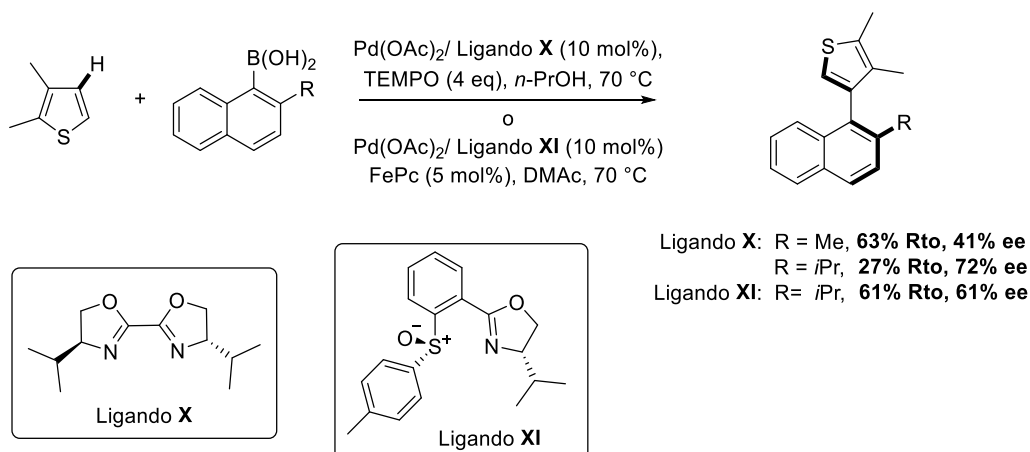


Esquema 79. Síntesis enantioselectiva de heterobiarilos *vía* alquilación C-H.

A pesar del importante descubrimiento, este trabajo pionero no atrajo de manera inmediata la atención de la comunidad científica y no fue hasta el año 2012¹⁸¹ cuando Yamaguchi y Itami abordaron el reto de obtener compuestos con quiralidad axial a través de un proceso de arilación C-H empleando tiofenos y ácidos borónicos con sustituyentes voluminosos en la posición 2.^{182a} El primer paso hacia esta dirección fue logrado con el empleo de un ligando basado en una 2,2'-bisoxazolina con dos centros estereogénicos en combinación con Pd(OAc)₂. Este mismo grupo de investigación desarrolló un año después, un nuevo sistema catalítico en el cual se replazó el ligando anterior por un sulfóxido-oxazolina con el que se consiguió mejorar la relación actividad/enantioselectividad pero no se mejoró el 72% de ee ya obtenido^{182b} (Esquema 80). La metodología es eficiente en su versión aquiral puesto que los rendimientos de los productos obtenidos son buenos además de funcionar con tiofenos, furanos y pirroles, sin embargo, la versión atroposelectiva, la cual proporciona resultados moderados, sólo transcurre con los derivados de tiofenos además de estar limitada a ácidos borónicos *orto*-sustituidos para evitar la racemización del producto.

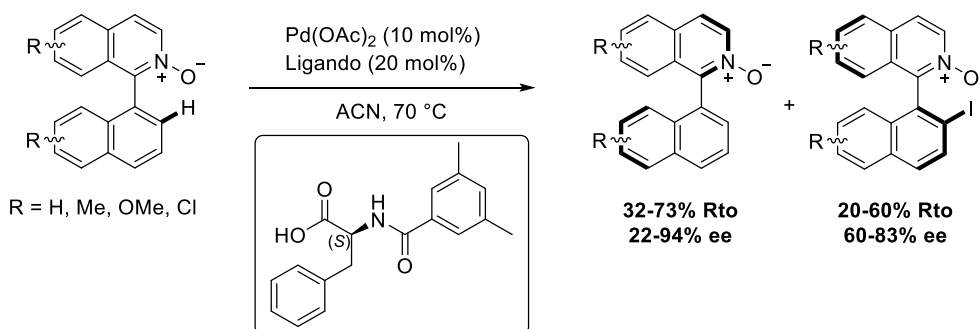
¹⁸¹ Anteriormente a este trabajo se han publicado procesos de funcionalización C-H asimétricos pero no orientados a la síntesis de heterobiarilos. Ejemplo destacado: Shi, B.-F.; Mangel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882.

¹⁸² (a) Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165. (b) Yamaguchi, K.; Kondo, H.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3753.



Esquema 80. Síntesis enantioselectiva de heterobiarilos *vía* arilación C-H.

El ejemplo más reciente de activación C-H enantioselectivo hacia la síntesis de compuestos azaaromáticos lo constituye la *orto*-iodación C-H en derivados de 1-(1-naftil)isoquinolinas *N*-óxidos,¹⁸³ en este caso, el proceso transcurre a través de una resolución cinética. El sistema catalítico empleado se basa en un ligando derivado de la (*L*)-fenilalanina protegida como amida y Pd(OAc)_2 . Los excesos y rendimientos obtenidos van de moderados a buenos obteniéndose el atropoisómero con configuración *M* yodado y el de configuración *P* como producto de partida (Esquema 81).

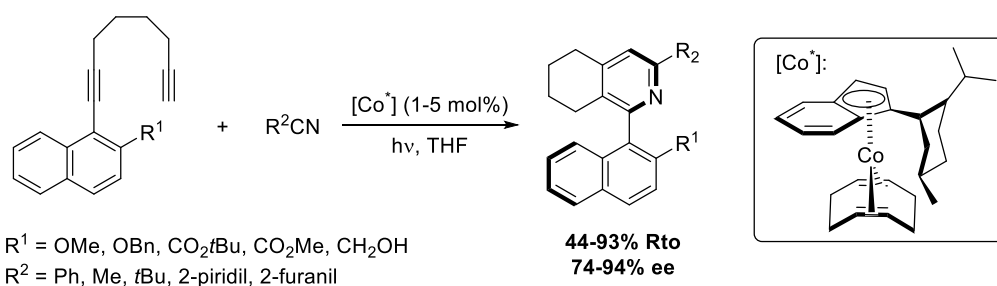


Esquema 81. Síntesis enantioselectiva de heterobiarilos *vía* *ortho*-iodación C-H.

La cicloadición [2+2+2] de alquinos y nitrilos permite la obtención de derivados de piridina en una sola etapa y de manera convergente. En contraste con la versión aquiral de esta metodología, la versión enantioselectiva es mucho más reciente y son escasos los trabajos que

¹⁸³ Gao, D-W.; Gu, Q.; You, S-L. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741.

encontramos en la bibliografía.¹⁸⁴ No obstante, hasta la fecha, esta aproximación es la que ha proporcionado los mejores resultados de actividad y enantioselectividad. El trabajo pionero fue publicado en 2004 por Heller y Gutnov bajo catálisis por cobalto.^{185a} El uso de un sofisticado complejo con quiralidad planar y un grupo mentilo que le confiere adicionalmente quiralidad puntual permitió la obtención de 1-naftiltetrahidroisoquinolinas con resultados excelentes. Aunque en el trabajo original la diversidad estructural de los productos obtenidos fue escasa limitándose únicamente a modificaciones en el nitrilo, varios años más tarde, el empleo del mismo complejo metálico permitió extender la variabilidad estructural en el 1,7-diino manteniéndose los elevados niveles de enantioselectividad y reactividad (Esquema 82).^{185b}



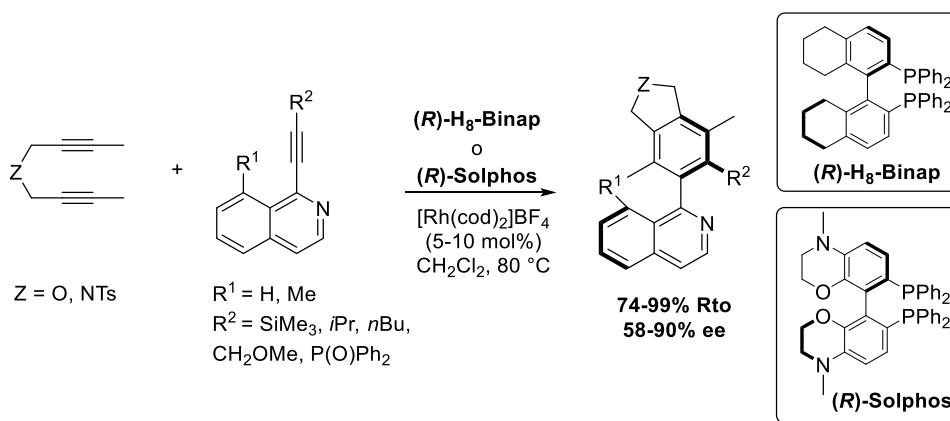
Esquema 82. Síntesis de asimétrica de tetrahidroisoquinolinas por cicloadición [2+2+2].

En esta misma área, en 2011 Tanaka y col.¹⁸⁶ consiguieron la síntesis enantioselectiva de 2-arilisoquinolinas mediante un proceso de cicloadición [2+2+2] catalizado por Rh obteniéndose los mejores resultados cuando se emplearon los ligandos C₂-simétricos (**R**)-**H₈-Binap** y (**R**)-**Solphos**. La metodología funcionó satisfactoriamente con una gran variedad de grupos funcionales en el alquino de la isoquinolina y además toleró la presencia de un sustituyente metilo en la posición 8 del anillo aromático (Esquema 83).

¹⁸⁴ Artículo de revisión sobre cicloadiciones [2+2+2] enantioselectivas: Amatore, M.; Aubert, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 265.

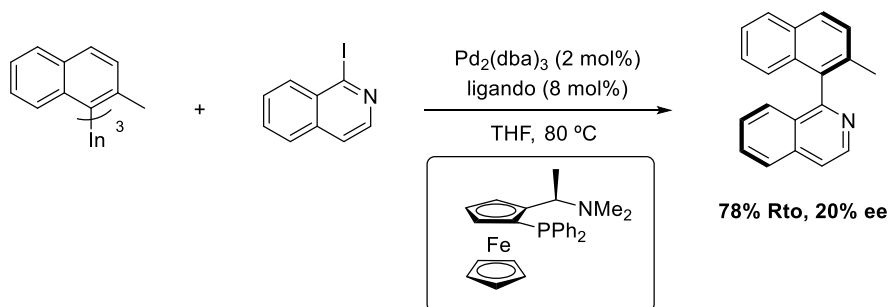
¹⁸⁵ (a) Gutnov, A.; Heller, B.; Fisher, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795. (b) Hapke, M.; Kral, K.; Fisher, C.; Spannenberg, A.; Gutnov, A.; Redkin, D.; Heller, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3993.

¹⁸⁶ Sakiyama, N.; Hojo, D.; Noguchi, K.; Takana, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1428.



Esquema 83. Síntesis de asimétrica de 2-fenilisoquinolinas por cicloaddición [2+2+2].

Debido a los inconvenientes anteriormente expuestos son casi inexistentes los precedentes descritos en la bibliografía para la síntesis enantioselectiva de heterobiarilos mediante acoplamiento cruzado C-C directo. De hecho, recientemente Sarandeses y col.¹⁸⁷ han descrito el único ejemplo hasta la fecha. El empleo de catalizadores de paladio con ligandos quirales derivados de ferroceno permitió el acoplamiento entre haloisoquinolinas y nucleófilos, como el tri(1-naftil)indio. Mientras que con sustratos no funcionalizados se obtuvieron los productos biarílicos con buenos rendimientos y enantioselectividades de bajas a moderadas, en el caso de la 1-(2-metilnaftil)isoquinolina el rendimiento fue bueno (78%) pero el producto se obtuvo con tan solo un 20% ee. Este resultado aislado demuestra que aunque la metodología no es muy general ni eficiente, el acoplamiento cruzado asimétrico de heteroarilos es posible (Esquema 84).



Esquema 84. Síntesis asimétrica mediante acoplamiento C-C cruzado directo

¹⁸⁷ Mosquera, A.; Peña, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555.

II. 3. Objetivos.

Teniendo en cuenta el interés general de nuestro grupo de investigación en el área de la síntesis de compuestos con quiralidad axial durante los últimos años y motivados por la limitación que suponen los sistemas heterobiarílicos en el campo de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C, nos propusimos buscar una vía alternativa hacia la obtención enantiopura de tales sistemas. En este sentido, decidimos realizar una desconexión diferente a la C(1)-C(1') directa (Esquema 85, Camino A), de modo que el análisis retrosintético se realiza a través del enlace C(2')-R.

La primera aproximación, un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyura a través del C(2'), se basa en el uso de triflatos racémicos pero configuracionalmente estables como sustratos electrofílicos de partida. Como hipótesis inicial, se asume que los intermedios de adición oxidante han de incorporar al nitrógeno como ligando, y por lo tanto, en estos paladacillos I_{OA} sería posible la rotación en torno al eje axial con la consecuente interconversión de los dos atropoisómeros diastereoméricos (Esquema 85, Camino B). Esta propuesta ha sido resuelta con éxito en la tesis doctoral de la Lda. Beatriz Estepa en este grupo de investigación. La hipótesis de partida se confirma con la síntesis, aislamiento y análisis por difracción de Rayos X de los intermedios de adición oxidante los cuales presentaron valores superiores a 120° para los ángulos φ_1 y φ_2 . El empleo un fosforamidito derivado del taddol en combinación con $Pd_2(dba)_3$ permitió obtener las arilpiridinas/isoquinolinas 2'-sustituidas con excelentes niveles de enantioselectividad y buenos rendimientos mediante un *proceso de transformación cinética dinámica* (DYKAT).¹⁷⁰

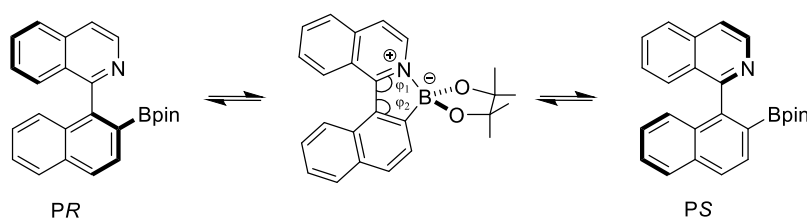
Con la idea de desarrollar un metodología alternativa, innovadora y más eficiente en los que se refiere a economía atómica y teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en la borilación C-H de los sistemas arilpiridinas(isoquinolinas) nos propusimos en como segundo objetivo de esta tesis doctoral la síntesis enantioselectiva de heterobiarilos mediante un proceso de borilación del enlace C(2')-H, aprovechando la inestabilidad configuracional de los

II.4 Resultados y discusión.

II.4.1. Borilación asimétrica en arilpiridinas(isoquinolinas) *via orto*-borilación C-H.

El proceso de borilación C-H *orto*-dirigido en los sistemas de arilpiridinas y arilisoquinolinas, en su versión no quiral, fue muy exitoso y extendió a una gran variedad de sistemas heteroarómicos además de a arilhidrazonas derivadas del benzaldehído.⁶⁸ Debido a estos resultados obtenidos y teniendo en cuenta los objetivos planteados en este capítulo nos propusimos abordar la versión asimétrica de la metodología de funcionalización selectiva desarrollada.

En un primer estadio, se decidió trabajar con la 1-(1'-naftil)isoquinolina **1a** y su correspondiente éster borónico **12a**, cual mostró claramente quiralidad axial en el estado sólido (Figura 5). Los intentos de separación de la mezcla racémica del producto borilado modelo **12a**, con el fin de encontrar las condiciones analíticas que permitan determinar los excesos enantioméricos en la versión asimétrica, resultaron infructuosos. Después de probar todo tipo de columnas quirales y mezclas de disolventes, la mezcla racémica no pudo resolverse.¹⁸⁹ Ante la imposibilidad de separación de los dos enantiómeros de **12a**, nos planteamos si una interconversión rápida de los atropoisómeros, a través de un mínimo de energía que corresponde con la estructura coplanar con interacción N-B, estaba ocurriendo (Esquema 86). La formación del aducto B-N haría que los ángulos ϕ_1 y ϕ_2 se abrieran con respecto al valor natural de 120° , permitiendo así la interconversión rápida de un enantiómero en otro. Esta interacción B-N, la cual no se observa en RMN ni en estado sólido, quizás sea también la responsable de la cierta inestabilidad de este tipo de compuestos en la gel sílice.



Esquema 86. Interconversión de los atropoisómeros en el sistema **12a**.

¹⁸⁹ La empresa Daicel, con su sede en Francia, no fue capaz de separar la muestra racémica de **12a**.

Como solución a este problema nos planteamos sintetizar estructuras derivadas de la 1-(1-naftil)isoquinolina **12a** que posean en la posición 8 del anillo de naftaleno un sustituyente distinto de hidrógeno (Figura 33), de modo que por impedimento estérico se evite la interacción intramolecular N-B y por tanto la racemización.

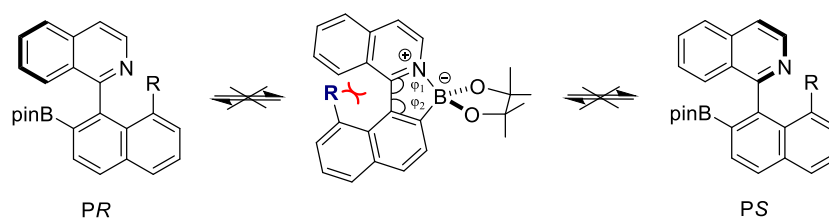
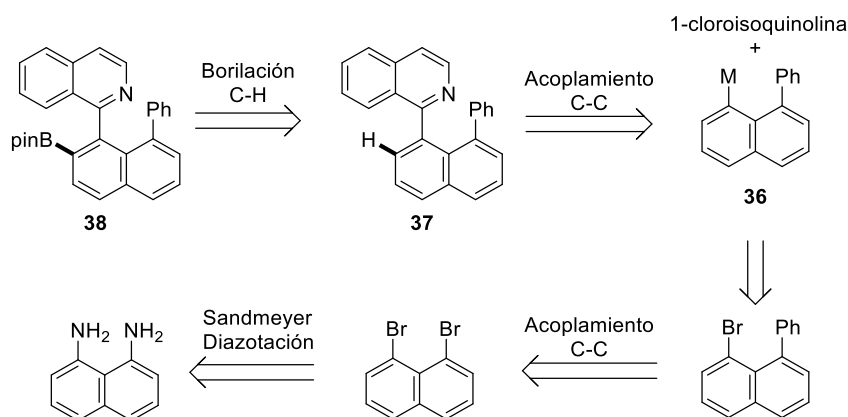


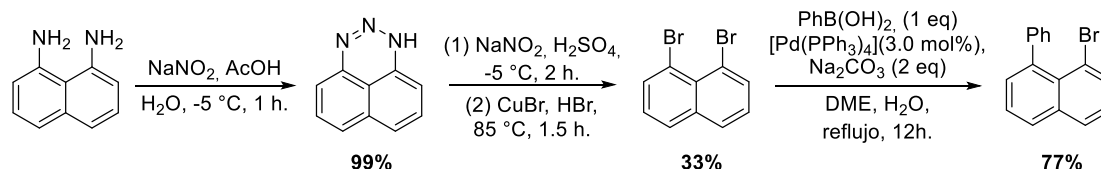
Figura 33. 1-(1-naftil)isoquinolinas boriladas con sustituyentes en la posición 8'.

Como punto de partida nos planteamos la síntesis del éster borónico de la 1-(1-naftil)isoquinolina **38** con un grupo fenilo en la posición 8', siguiendo el análisis retrosintético mostrado en el esquema 87. Partiendo de la diamina comercial 1,8-diaminonaftaleno, y siguiendo una metodología descrita en la bibliografía, se podría obtener el 1,8-dibromonaftaleno que puede someterse a una reacción de monoacoplamiento selectivo para dar lugar al 1-bromo-8-fenilnaftaleno. La metalación de este, seguida de un acoplamiento cruzado C-C con la 1-cloroisoquinolina, daría lugar al sustrato **37** al que someteríamos a nuestras condiciones de borilación C-H.



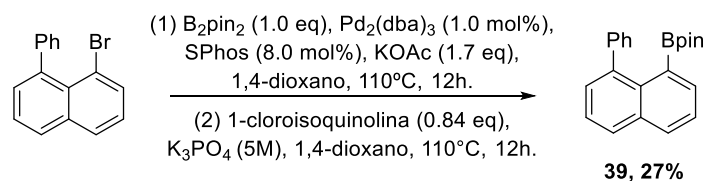
Esquema 87. Análisis retrosintético del éster borónico **38**.

De acuerdo con la retrosíntesis planteada, la ruta comienza con la transformación cuantitativa del 1,8-diaminonaftaleno en la correspondiente 1,2,3-triazina.¹⁹⁰ Tras reacción de diazotación y Sandmeyer empleando bromuro de cobre(I), se obtuvo el 1,8-dibromonaftaleno con un rendimiento global del 33%.¹⁹¹ El acoplamiento cruzado de este con un equivalente de ácido 1-fenilborónico generó el 1-bromo-8-fenilnaftaleno con un rendimiento del 77% (Esquema 88).¹⁹²



Esquema 88. Síntesis del 1-bromo-8-fenilnaftaleno.

Para el siguiente paso, el cual no está descrito en la bibliografía para el 1-bromo-8-fenilnaftaleno, decidimos llevar a cabo una borilación/Suzuki “one pot” catalizada por paladio descrita por Buchwald y col.¹⁹³ Desafortunadamente, esta metodología no funcionó en nuestro sistema, obteniéndose éster borónico **39** con un rendimiento del 27% en lugar de producto de acoplamiento deseado **37** (Esquema 89).



Esquema 89. Síntesis del éster borónico **39**.

Debido al fracaso de la metodología de Buchwald, la cual nos ha proporcionado excelentes resultados en sistemas parecidos,¹⁹⁴ decidimos sintetizar el intermedio organometálico **36**

¹⁹⁰ Jurok, R.; Cibulka, R.; Dvoráková, H.; Hampl, F.; Hodacová, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5217.

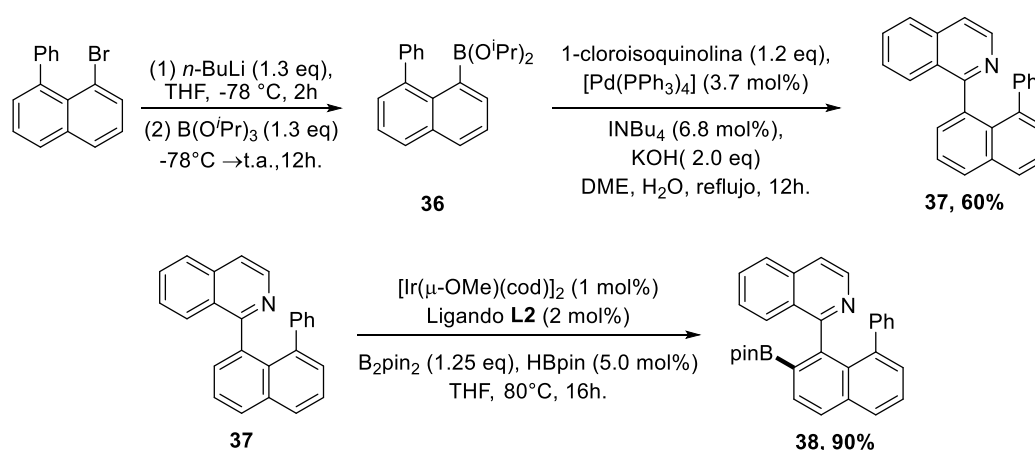
¹⁹¹ Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 3735.

¹⁹² (a) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Belokon, Y. N. et al. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4633. (b) Kim, J.; Lee, C., Jang, J. G.; Gong, M.; *Dyes and Pigments*, **2012**, *94*, 304.

¹⁹³ Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359.

¹⁹⁴ (a) Pais, V. F.; El-Sheshtawy, H. S.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. Ros, A.; Pischel, U. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6650. (b) Pais, V. F.; Lineros, M.; López-Rodríguez, R.; El-Sheshtawy, H. S.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; Ros, A.; Pischel, U. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7949.

mediante un procedimiento clásico de litiación/transmetalación con triisopropilborato en condiciones descritas en la bibliografía para sistemas similares.¹⁹⁵ El análisis del crudo por RMN de ¹H reveló la formación del éster borónico deseado con una pureza superior al 95%. El derivado **36** sin purificar se sometió a un proceso de acoplamiento cruzado¹⁹⁵ con la 1-cloroisoquinolina, obteniéndose el producto de acoplamiento **37** con un rendimiento global del 60% (Esquema 90). Finalmente, la borilación C-H de la naftilisoquinolina **37** empleando el sistema catalítico constituido por el ligando piridinohidrazona **L2**/[Ir(μ-OMe)(cod)]₂, generó el éster borónico **38** con un rendimiento cuantitativo por RMN y un 90% de rendimiento aislado tras purificación cromatográfica (Esquema 90).



Esquema 90. Síntesis del éster borónico **38** a partir del 1-bromo-8-fenilnaftaleno.

Los sistemas **37** y **38** presentan una peculiaridad en común: las señales en ¹H-RMN de los protones aromáticos correspondientes al grupo fenilo de la posición 8, se encuentran substancialmente apantalladas (6.9-6.3 ppm) en comparación con los desplazamientos químicos observados para el mismo grupo en el 1-bromo-8-fenilnaftaleno (7.38-7.31 ppm).^{192b} Este fenómeno se podría atribuir a interacciones de tipo π -stacking entre el sustituyente fenilo y el anillo piridínico del fragmento isoquinolina, ya que en la bibliografía¹⁹⁶ se conoce que las interacciones de este tipo entre anillos aromáticos conducen al apantallamiento de los protones

¹⁹⁵ Zoltewicz, A. J.; Maier, M. N.M.; Lavieri, S.; Ghiviriga, I.; Abboud, A. K. *Tetrahedron*. **1997**, 53, 5379.

¹⁹⁶ Nandy, R.; Subramoni, M.; Varghese, B.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 938.

como consecuencia del efecto de anisotropía en la corriente del anillo. La obtención de cristales del compuesto **38** con calidad para su análisis por difracción de rayos X confirmó nuestra hipótesis sobre las interacciones de tipo π -stacking (Figura 34).

Como era de esperar, por analogía con la estructura de la 2'-boril-1-(1'-naftil)isoquinolina **12a**, no se observa interacción B-N ($d[B(1)-N(1)] = 3.079 \text{ \AA}$),¹²⁴ de modo que el átomo de boro tricoordinado adopta una geometría prácticamente trigonal plana (ángulo: C(11)-B(1)-O(2) = 124.5° , ángulo diedro virtual: C(11)-B(1)-O(1)-O(2) = 170.8°).⁹⁴ La introducción del grupo fenilo en el C(8') del anillo de naftaleno conduce a una leve distorsión del mismo, siendo el valor del ángulo C(10)-C(19)-C(18) de 124.8° , ligeramente superior al valor ideal.

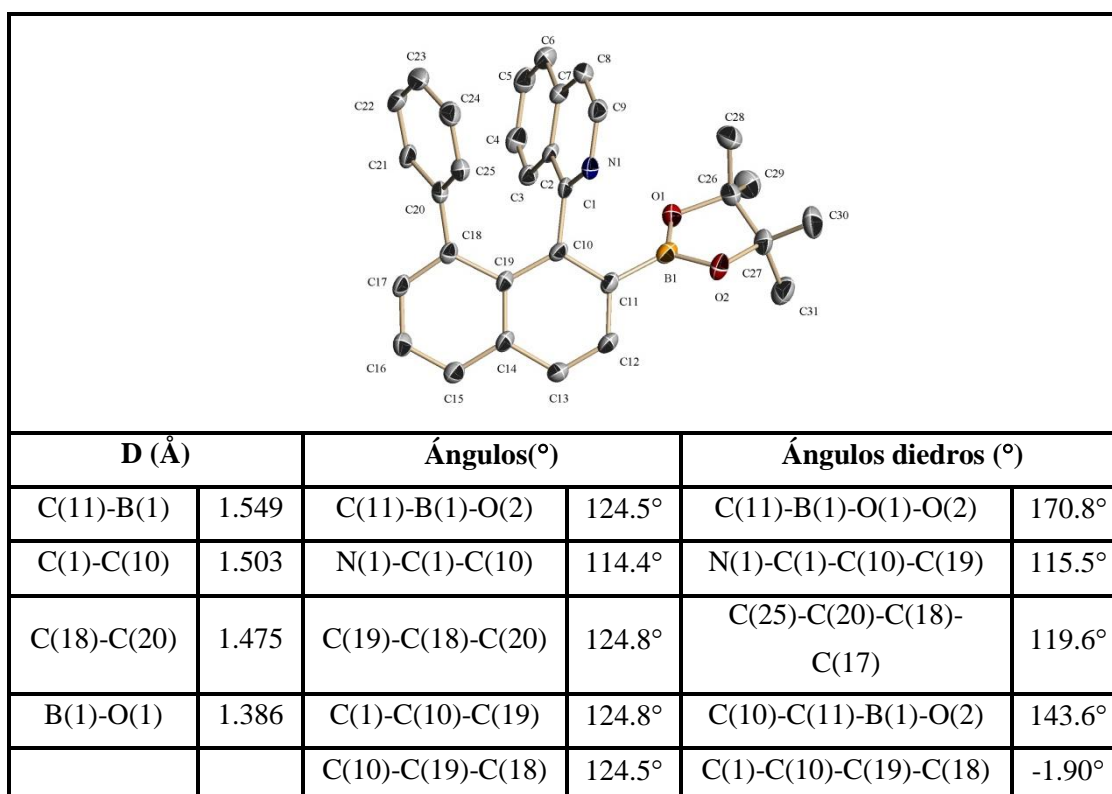


Figura 34. Diagrama ORTEP del compuesto **38**.

Una vez obtenido el éster borónico **38** con el grupo fenilo en 8', donde la racemización no debe ser posible, decidimos investigar la separación de sus enantiómeros por HPLC. El empleo de la columna quiral IA en hexano:isopropanol 95:5 (1mL/min) resolvió la mezcla racémica y por lo tanto, comenzamos a trabajar sobre la versión quiral de la metodología de borilación C-H. En un estadio inicial, se decidieron probar los ligandos piridinohidrazonas quirales **LQ1**¹⁹⁷ y **LQ2**¹⁹⁷, análogos estructuralmente a la piridinohidrazona aquiral de referencia **L2**, en las que se ha sustituido el fragmento dibencilamino por los grupos (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina y (2*S*,6*S*)-2,6-difenilpiperidina, respectivamente. Adicionalmente, se decidió incluir en este estudio a la bishidrazona **LQ3**¹⁹⁸ derivada del glioxal con simetría *C*₂ con dos unidades de (2*S*,5*S*)-2,5-difenilpirrolidina. Dicho ligando es análogo a la bishidrazona **L6** en la que de nuevo se han reemplazado los grupos dibencilaminos por dos fragmentos de pirrolidinas quirales (Figura 35).

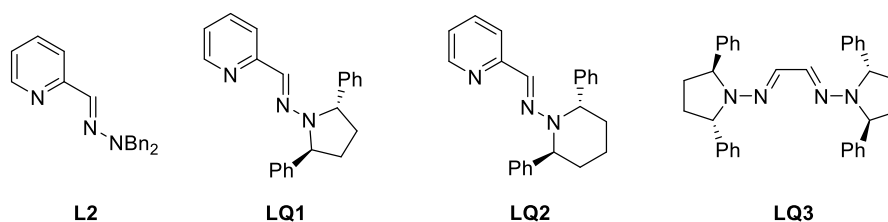


Figura 35. Ligando de referencia y quirales.

Debido a las semejanzas estructurales previamente comentadas entre los ligandos quirales **LQ1-LQ3** y los aquirales **L2** y **L6**, cabe esperar que haya reactividad frente al proceso de *orto*-borilación C-H con los tres sistemas quirales. Incluso podríamos predecir que la reactividad de las piridinohidrazonas quirales **LQ1** y **LQ2** será superior a la de la bishidrazona **LQ3**, por extrapolación de los resultados obtenidos con los correspondientes ligandos aquirales en el apartado **I.4.1** para la borilación de la 1-(1'-naftil)isoquinolina **1a**. Con respecto a la enantioselectividad, si tenemos en cuenta nuestra propuesta mecanística, la descoordinación del nitrógeno imínico del fragmento hidrazona de naturaleza hemilábil podría conducir a una

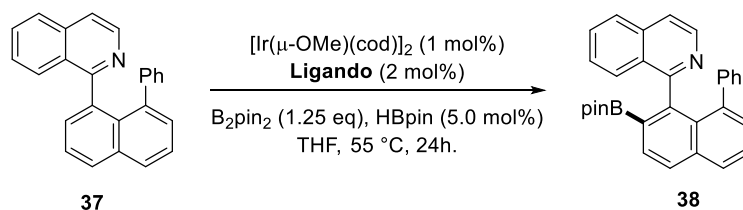
¹⁹⁷ Los ligandos piridinohidrazona quirales **LQ1** y **LQ2** están descritos en la Tesis doctoral de la Licenciada Yolanda Álvarez Casado, la cual está aún en curso.

¹⁹⁸ Este ligando ha sido descrito por nuestro grupo de investigación en la referencia 90b.

pérdida parcial o total de la información quiral en el caso de los sistemas piridinohidrazonas **LQ1** y **LQ2**. En cuanto al ligando **LQ3**, la descoordinación de sólo uno de los brazos quirales nos haría esperar que se obtuviera un resultado diferente a una mezcla racémica.

Los ensayos de borilación C-H se llevaron a cabo empleando como sustrato modelo la 1-(8'-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina **37**, B_2pin_2 como agente borilante, HBpin (5.0 mol%) y como sistema catalítico la combinación $[Ir(\mu-OMe)(cod)]_2$ (1.0 mol%) y el ligando nitrogenado (2 mol%) (Tabla 18). Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios ya que se obtuvieron en todos los casos mezclas racémicas de **38** (entradas 2,3 y 5, Tabla 18). Como habíamos anticipado, las piridinohidrazonas quirales exhibieron una reactividad muy superior a la bishidrazona **LQ3**, pero moderada en relación al ligando aquiral de referencia **L2** (entradas 1-3, Tabla 18). El ligando bishidrazona **LQ3** se mostró inactivo a 55 °C y sólo ligeramente activo a 80 °C, generando el producto borilado con un bajo rendimiento del 15% (entradas 4 y 5, Tabla 18).

Tabla 18. Ensayos de borilación asimétricos de la 1-(8'-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina **37**.^a



Entrada	Ligando	T(°C)	t(h)	Rto(%) ^b	e.e.(%) ^c
1	L1	55	24	79	-
2	LQ1	55	24	40	0.0
3	LQ2	55	24	45	0.0
4	LQ3	55	48	-	-
5	LQ3	80	24	15	0.0

^a Las reacciones fueron llevadas a cabo empleando 0.15 mmol de arilpiridina **37**, 0.188 mmol de B₂pin₂, HBpin (5 mol%), [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (1.0 mol%), ligando (2.0 mol%) en 0.3 mL de THF anhidro a 55 u 80 °C.

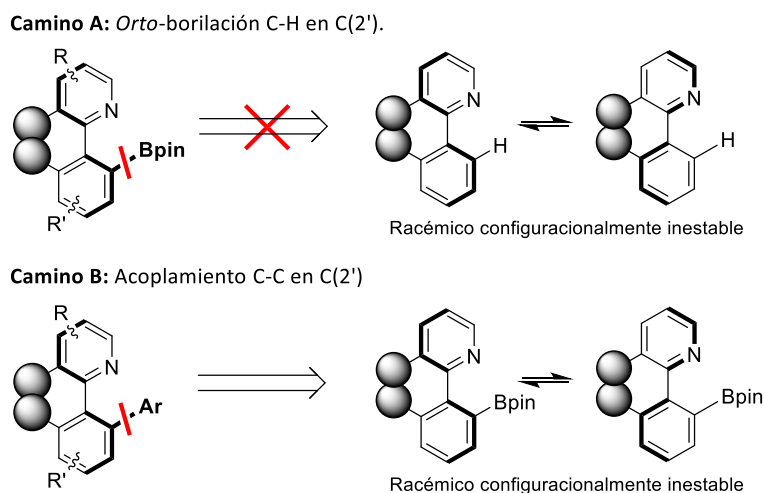
^b Los rendimientos del éster borónico **38** hacen referencia al producto aislado tras purificación mediante cromatografía en columna.

^c Los excesos enantioméricos fueron calculados mediante HPLC usando la columna quiral IA en *n*-hexano:isopropanol 95:5 con un flujo de 1 mL/min.

Como hemos comentado anteriormente, para los ligandos **LQ1** y **LQ2** era de esperar que no se transmitiera información quiral al producto, sin embargo, para la bishidrazona **LQ3** a priori esperabamos que se pudiera inducir quiralidad. De acuerdo con los resultados negativos obtenidos, y teniendo en cuenta el mecanismo del proceso de *orto*-borilación C-H, decidimos no abordar la síntesis enantioselectiva de heterobiarílos con esta metodología (En el apartado **II.4.2** se propone otra alternativa para conseguir este mismo objetivo).

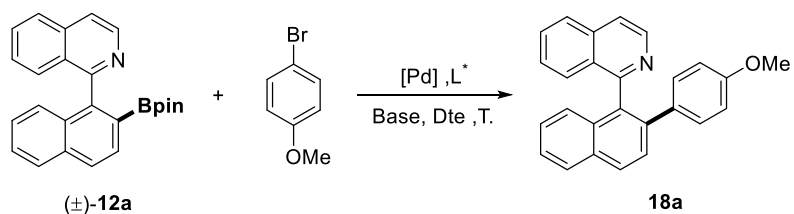
II.4.2. Síntesis asimétrica de heterobiarílos vía DKR mediante acoplamiento cruzado C-C.

En nuestro objetivo por la síntesis enantioselectiva de compuestos heterobiarílicos y tras nuestro fracaso empleando un proceso de resolución cinética dinámica vía borilación C-H en C(2') (camino A, Esquema 91) nos planteamos si era posible aprovechar la inestabilidad configuracional en torno al eje axial de los derivados borilados tipo **12**, como es el caso de la 1-(1-naftil)isoquinolina borilada **12a**, y usarlos como sustratos en un proceso de acoplamiento carbono-carbono con un haluro de arilo *via* resolución cinética dinámica (DKR) (camino B, Esquema 91).



Esquema 91. Análisis retrosintéticos para la síntesis asimétrica de heterobiarilos.

El estudio se inició usando como reacción modelo el acoplamiento entre la 2'-boril-1-(1'-naftil)isoquinolina **12a** y el 4-bromoanisol, y se estudiaron variables como el ligando quiral, la base, la fuente de paladio, el disolvente y la temperatura (Esquema 92).



Esquema 92. Reacción modelo para la DKR.

II.4.2.1. Estudio inicial de ligandos.

En primer lugar, se estudiaron ligandos bidentados N,N y P,N de tipo bishidrazona (**LQ1**)¹⁹⁹ y fosfinohidrazona (**LQ2**²⁰⁰ **LQ4** y **LQ4'**) desarrollados en nuestro grupo de investigación, algunos de los cuales habían mostrado buenos resultados en la reacción de Suzuki-Miyaura. También se incluyó en el estudio uno de los ligandos considerados privilegiados como es la (*S*)-4-*terc*-butil-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-2-oxazolina, **LQ3**²⁰¹ (Figura 36).

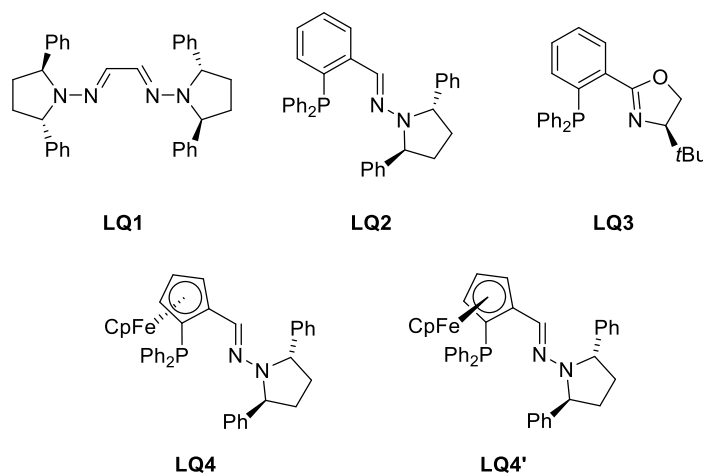


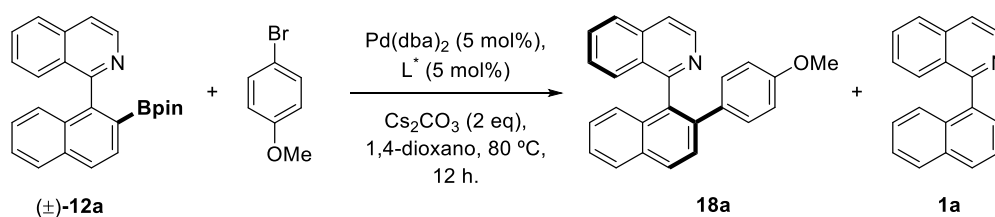
Figura 36. Ligandos sintéticos.

Como condiciones modelo de reacción entre la 2'-boril-1-(1'-naftil)isoquinolina **12a** y el 4-bromoanisol se escogieron: bis(dibenzalacetona)paladio (0) como fuente de paladio, carbonato de cesio como base, 1,4-dioxano como disolvente y una temperatura de 80 °C. Los resultados obtenidos en este estudio inicial con ligandos sintéticos se recogen en la tabla 19.

¹⁹⁹ Este ligando ha sido descrito por nuestro grupo de investigación en la referencia 90a en una versión asimétrica de la reacción de Diers-Alder y ha mostrado un comportamiento en cuanto a actividad y sobre todo enantioselectividad privilegiado en la reacción de Suzuki-Miyaura con sustratos no funcionalizados, véase referencia 90b

²⁰⁰ Este ligando ha sido desarrollado en este grupo de investigación y ha sido empleado con éxito en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con sustratos funcionalizados: Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

²⁰¹ Pfaltz, A.; Drury, W. J., III. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5723.

Tabla 19. Estudio inicial de ligandos sintéticos.^a

Entrada	Ligando	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	LQ1	100	18	18/82	52:48
2	LQ2	100	77	77/23	54:46
3	LQ3	100	46	46/54	50:50
4	LQ4	100	70	70/30	56:44
5	LQ4'	100	70	70/30	51:49

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, ligando (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,4-dioxano anhidro

^b Las conversiones se miden sobre los crudos de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudos se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

En términos generales, los resultados obtenidos fueron insatisfactorios con todos los ligandos sintéticos ensayados (entradas 1-5, tabla 19). El ligando bishidrazona **LQ1** se mostró como el más inactivo frente al acoplamiento C-C, generando el producto deseado con un bajo rendimiento de ~18% y relación enantiomérica muy pobre (entrada 1, tabla 19). Se observó gran formación de **1a** fruto de la protodesboronación de **12a**. Sin embargo, los ligandos de tipo fosfinohidrazona mostraron una actividad buena, siendo el rendimiento para el producto **18a** no inferior al 70% en ninguno de los casos, a pesar de que el proceso de protodesboronación fue también observado (entradas 2, 4 y 5, tabla 19). El ligando fosfinohidrazona **LQ2** exhibió la mejor relación actividad/enantioselectividad con un 77% de rendimiento de producto de

acoplamiento y una relación enantiomérica de 54:46 (entrada 2, tabla 19). Los ligandos con quiralidad puntual y planar, diastereoisoméricos entre sí, **LQ4** y **LQ4'**, exhibieron una reactividad análoga. Sin embargo, en ambos casos se obtuvo el mismo enantiómero mayoritario con relaciones enantioméricas bajas del 56:44 y 51:49, respectivamente (entradas 4 y 5, tabla 19). Finalmente, la fosfinoxazolidina **LQ3** mostró una actividad intermedia entre la bishidrazona y las fosfinohidrazonas, obteniéndose el producto de acoplamiento con un rendimiento de ~46% y exceso enantiomérico del 0% (entrada 3, tabla 19).

Debido a los resultados obtenidos decidimos ensayar otras familias de ligandos comerciales de diversa naturaleza estructural con elementos de quiralidad puntual, axial planar y helicoidal antes de llevar a cabo el estudio del resto de variables como bases, disolventes, etc. (Figura 37).

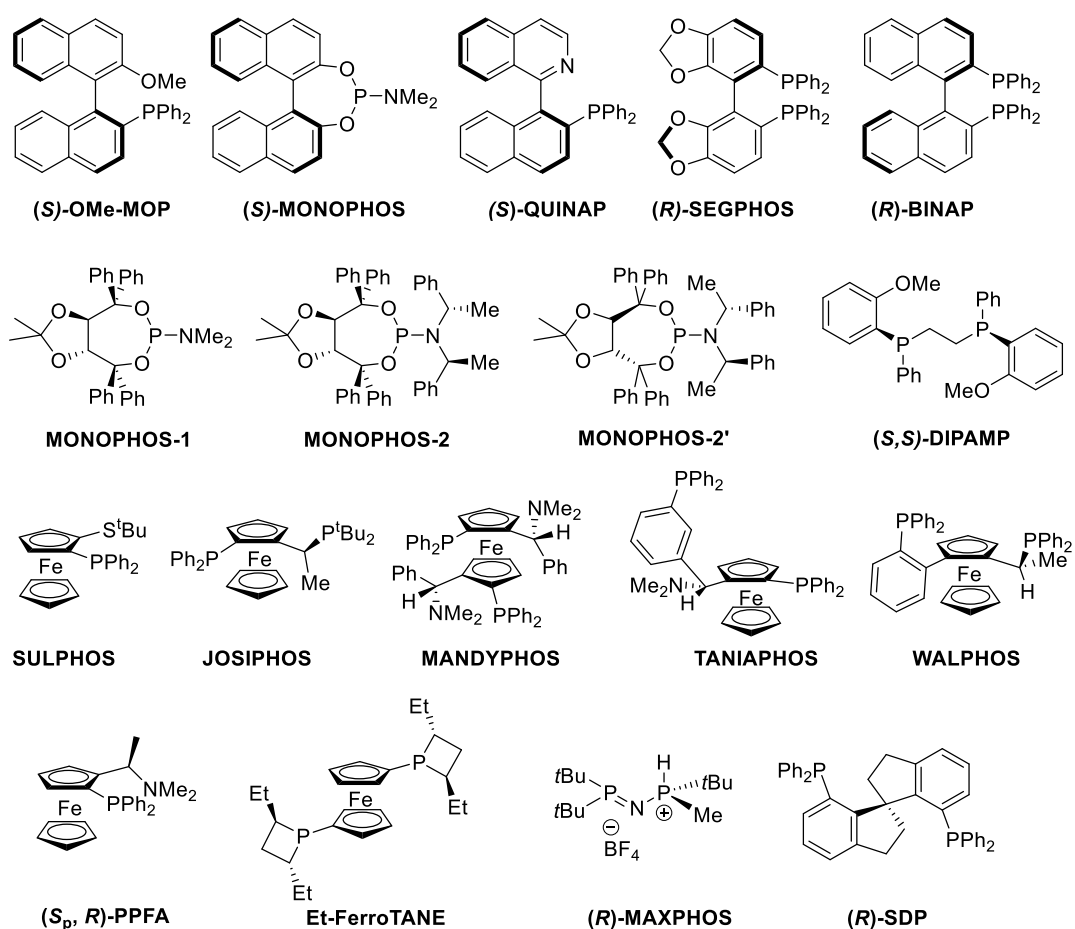
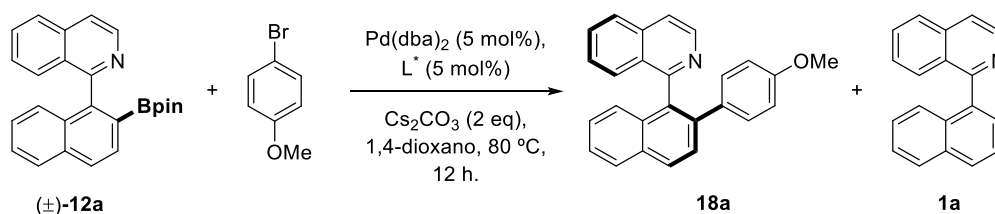


Figura 37. Ligandos comerciales.

El objetivo de este estudio con ligandos quirales comerciales de gran diversidad estructural es encontrar la familia de ligandos que muestre una mejor relación actividad/enantioselectividad para nuestro proceso DKR y a partir de ahí trabajar sobre la optimización del resto de variables así como el diseño del ligando seleccionado (tabla 20).

Tabla 20. Estudio inicial de ligandos comerciales.^a

Entrada	Ligando	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^d
1	(S)-OMe-MOP	100	78	78/22	64:36
2	(S)-MONOPHOS	100	20	20/80	52:48
3	(S)-QUINAP	45	30	30/15	59:41
4	(S)-SEGPHOS	43	43	43/57	51:49
5	(R)-BINAP	42	12	12/30	50:50
6	MONOPHOS-1	100	32	32/68	71:29
7	MONOPHOS-2	100	15	15/85	65:35
8	MONOPHOS-2	100	15	15/85	51:49
9	(S,S)-DIPAMP	44	8	8/36	n.d.
10	SULPHOS	32	16	16/16	52:48
11	JOSIPHOS	27	0	-	n.d.
12	MANDYPHOS	60	31	31/29	55:45

13	TANIAPHOS	94	23	23/71	50:50
14	WALPHOS	100	40	40/60	56:44
15	(S_p, R)-PPFA	100	85	85/15	52:48
16	Et-FerroTANE	42	0	-	n.d.
17	(R)-MAXPHOS	40	0	-	n.d.
18	(R)-SDP	100	67	67/33	50:50

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, ligando (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,4-dioxano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H.

^c Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudo se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

El objetivo de este estudio con ligandos quirales comerciales de gran diversidad estructural es encontrar la familia de ligandos que muestre una mejor relación actividad/enantioselectividad para nuestro proceso DKR y a partir de ahí trabajar sobre la optimización del resto de variables así como el diseño del ligando (tabla 20).

En términos generales, los resultados obtenidos con la batería de ligandos comerciales fueron mejores tanto en actividad como en enantioselectividad en comparación con los ligandos sintéticos previamente probados. El ligando (*S_p*,*R*)-PPFA exhibió la mayor actividad, con un rendimiento estimado del 85% para el producto **18a** aunque se obtuvo desafortunadamente en forma racémica (entrada 15, tabla 20). Sin embargo, el resto de ligandos basados en ferroceno con quiralidad planar mostraron moderadas actividades y condujeron a pobres relaciones enantioméricas (entradas 10-14 y 16, tabla 20). Los ligandos bidentados de tipo *P,P*, entre los que se encuentran los famosos (*R*)-BINAP y (*S*)-SEGPHOS, generaron, nuevamente, el producto de acoplamiento deseado en bajos rendimientos con pobres enantioselectividades (entradas 4-5, 9 y 17-18, tabla 20). Por otro lado, el ligando heterobidentado (*S*)-QUINAP se mostró ineficiente tanto en actividad como en enantioselectividad (entrada 3, tabla 20). Los ligandos monodentados exhibieron un comportamiento moderado-bajo en términos de reactividad, aunque los resultados de enantioselectividad fueron ligeramente mejores (entradas

2, 7-8, tabla 20) a excepción de la monofosfina derivada del taddol MONOPHOS-1 que mostró una relación enantiomérica substancialmente superior (entrada 6, tabla 20).

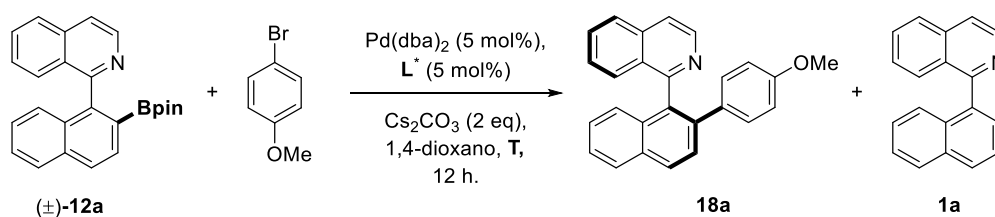
En conclusión, los dos ligandos que presentaron las mejores relaciones de actividad catalítica/enantioselectividad, fueron la monofosfina con quiralidad axial (*S*)-OMe-MOP y el fosforamidito derivado del taddol MONOPHOS-1, con valores de rendimiento y re del 78% y 64:36 para el primero, y del 43% y 71:29 para el segundo (entradas 1 y 6, tabla 20).

II.4.2.2. Estudio de la temperatura.

Con los dos mejores ligandos encontrados (*S*)-OMe-MOP²⁰² y el fosforamidito derivado del taddol 1-MONOPHOS, decidimos explorar la variación de la actividad/enantioselectividad con la temperatura, llevándose a cabo la reacción modelo a t.a., 50 y 80 °C (tabla 21). Con el ligando (*S*)-OMe-MOP se observó la tendencia lineal esperada de disminución de la actividad, y aumento del exceso enantiomérico, con disminución de la temperatura (entradas 1-3, tabla 21), siendo la mejor relación actividad/enantioselectividad a la temperatura intermedia de 50 °C (entrada 2, tabla 21).²⁰³ Sin embargo, con el ligando fosforamidito, sorprendentemente, tanto la actividad como la relación enantiomérica disminuyeron con la temperatura, no mejorando el resultado inicial obtenido a 80 °C (entradas 4-6, tabla 21).

²⁰² En el estudio preliminar de ligandos comerciales se utilizó el (*S*)-OMe-MOP de Aldrich, los posteriores ensayos se llevaron a cabo con el mismo ligando sintetizado según la bibliografía: Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945-1948. Los resultados obtenidos con fueron reproducibles.

²⁰³ La primera vez que se llevó a cabo el ensayo empleando (*S*)-OMe-MOP como ligando a 50 °C, se obtuvo un exceso inferior al obtenido a 80 °C. Se decidió entonces repetir la reacción por duplicado obteniéndose en ambos casos el resultado recogido en la Tabla 21. Es por esta razón, como se mostrará en las páginas siguientes, por la que se continuó la optimización del resto de parámetros a 80 °C, porque aún no se había obtenido este mejor resultado.

Tabla 21. Influencia de la temperatura.^a

Entrada	Ligando	T(°C)	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	(S)-OMe-MOP	80	100	78	78/22	64:36
2	(S)-OMe-MOP	50	100	76	76/24	70:30
3	(S)-OMe-MOP	t.a.	81	56	56/25	72:28
4	MONOPHOS-1	80	100	32	32/68	71:29
5	MONOPHOS-1	50	100	20	20/80	68:32
6	MONOPHOS-1	t.a.	61	20	20/61	58:42

^a La reacción modelo se llevó a cabo empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, ligando (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,4-dioxano seco.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

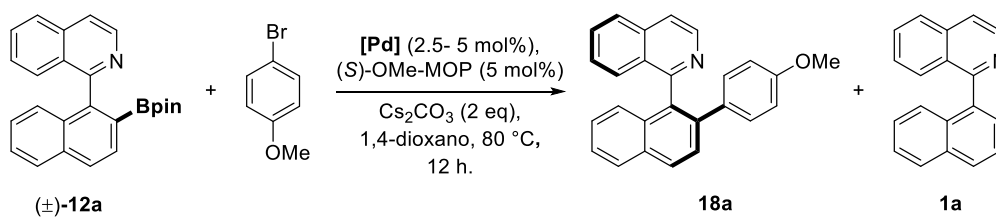
^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudo se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

II.4.2.3. Estudio de la naturaleza de la fuente de paladio.

El siguiente paso en nuestra investigación, tras haber elegido como ligando modelo el (S)-OMe-MOP, fue estudiar la influencia de la fuente de paladio; se decidió, entonces, probar otros complejos de paladio adicionales al bis(dibenzalacetona)paladio (0), Pd(dba)₂, tales como Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂ y PdCl₂(ACN)₂ (Tabla 22). Ninguna de las fuentes de paladio ensayadas mejoraron los resultados de rendimiento y exceso enantiomérico, del producto de acoplamiento

18a, obtenidos con el sistema catalítico basado en la combinación del ligando (*S*)-OMe-MOP y Pd(dba)₂ (entradas 1-4, Tabla 22).

Tabla 22. Influencia de la fuente de Pd.^a



Entrada	[Pd]	Conv(%) ^b	Rto 18a (%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	Pd(dba) ₂	100	78	78/22	64:36
2	Pd ₂ (dba) ₃	100	68	68/32	60:40
3	Pd(OAc) ₂	100	54	54/46	62:38
4	PdCl ₂ (ACN) ₂	100	56	56/44	64:36

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, (*S*)-OMe-MOP (5 mol%), [Pd] (2.5-5 mol%) en 1.0 mL de 1,4-dioxano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

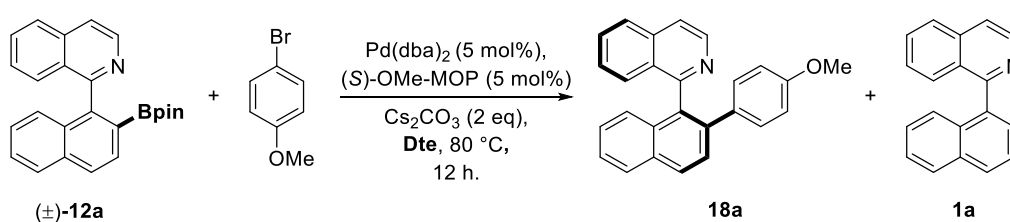
^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudo se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

II.4.2.4. Estudio de la influencia del disolvente.

En una siguiente etapa, manteniendo el sistema catalítico que mejor resultado había dado hasta ahora (ligando (*S*)-OMe-MOP y Pd(dba)₂ como fuente de paladio), se llevó a cabo un estudio de la influencia del disolvente (Tabla 23); observándose que los tres mejores disolventes en cuanto a relación actividad/enantioselectividad eran de naturaleza etérea: 1,4-dioxano (disolvente de referencia), el 1,2-dimetoxietano (DME) y THF, con los cuales se obtuvo el producto deseado de acoplamiento **18a** con rendimientos del 73 al 80% y excesos enantioméricos del 28 y 30% (entradas 1,2 y 7, Tabla 23).

Tabla 23. Influencia del disolvente.^a



Entrada	Disolvente	Conv(%) ^b	Rto 18a (%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	1,4-dioxano	100	78	78/22	64:36
2	DME	100	80	80/20	65:35
3	DMF	100	72	72/28	57:43
4	ACN	100	39	39/61	55:45
5	1,2diClEtano	100	48	48/52	61:39
6	PhMe	100	51	51/49	61:39
7	THF	100	73	73/27	65:35

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, (*S*)-OMe-MOP (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de disolvente anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

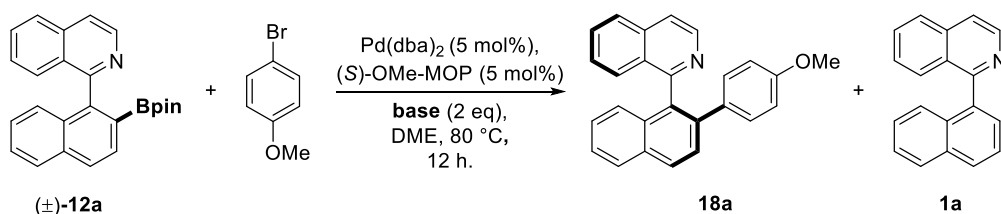
^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudo se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

II.4.2.5. Estudio de la influencia de la naturaleza de la base.

La naturaleza de la base es el último factor que analizamos en este primer estadio de optimización de condiciones del proceso de acoplamiento cruzado *via* DKR. En este sentido, seleccionamos un total de siete bases entre las que se incluyen carbonatos, fluoruros, hidróxidos, fosfatos y alcóxidos y se ensayaron en las mejores condiciones encontradas hasta el momento con el sistema catalítico (*S*)-OMe-MOP/Pd(*dba*)₂ (Tabla 24) y empleamos DME como disolvente por exhibir una ligera mejora en la actividad/selectividad del proceso. Ninguna de las bases ensayadas (entradas 2-8, Tabla 24) mejoró el resultado obtenido con la base de referencia carbonato de cesio (entrada 1, Tabla 24).

Tabla 24. Influencia de la naturaleza de la base.^a



Entrada	Base	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	Cs ₂ CO ₃	100	78	78/22	64:36
2	Na ₂ CO ₃	100	54	54/46	51:49
3	K ₂ CO ₃	47	6	6/41	n.d.
4	CsF	100	76	76/24	59:41
5	Ba(OH) ₂	100	61	61/39	56:44
6	K ₃ PO ₄	100	60	62/38	57:43
7	KOH	100	69	69/31	62:37
8	KOtBu	100	71	71/29	61:38

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de base, (*S*)-OMe-MOP (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,2-dimetoxietano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudo se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

II.4.2.6. Diseño del ligando de tipo MOP.

Tras una intensa optimización de todos los parámetros que intervienen en el proceso de acoplamiento cruzado, se observó que las mejores condiciones eran Cs₂CO₃ como base, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano como disolventes y el sistema catalítico basado en la combinación (*S*)-OMe-MOP/Pd(dba)₂.²⁰⁴ De este modo, y antes de dar por finalizada la etapa de optimización, decidimos modular electrónica y/o estéricamente la estructura del ligando de referencia de tipo MOP, y analizar cómo influyen estos factores estéricos y electrónicos en la actividad y enantioselectividad del catalizador.

En primer lugar, se decidió variar la naturaleza del fragmento hemilábil OMe del ligando de referencia (*S*)-OMe-MOP por otros grupos alcóxidos con volúmenes estéricos superiores, como el isopropóxido²⁰⁵ y bencilóxido,²⁰⁵ e inferiores como el hidroxilo libre²⁰⁵ e incluso hidrógeno,²⁰⁶ y estudiar su efecto. Adicionalmente, se decidió sintetizar la monofosfina (*S*)-OMe-Phos con quiralidad axial, y dos centros estereogénicos en el puente, análogos al MOP empleada muy recientemente, y de manera muy exitosa, para la síntesis de fosfonatos biarílicos mediante acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura asimétrico (Figura 38).²⁰⁴

²⁰⁴ Para ejemplos recientes de acoplamientos cruzados de Suzuki empleando ligandos de tipo MOP véase: (a) Wang, S.; Li, J.; Miao, T.; Wu, W.; Li, Q.; Zhuang, Y.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1966. (b) Zhou, Y.; Wang, S.; Wu, W.; Li, Q.; He, Y.; Zhuang, Y.; Li, L.; Pang, J.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5508. (c) Zhou, Y.; Zhang, X.; Liang, H.; Cao, Z.; Zhao, X.; He, Y.; Wang, S.; Pang, J.; Zhou, Z.; Ke, Z.; Qiu, L. *ACS Catal.* **2014**, *5*, 1390.

²⁰⁵ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

²⁰⁶ La síntesis se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito para el (*S*)-H-MOP, partiendo en nuestro caso del (*S*)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno, descrito en Uozumi, Y.; Suzuki, N.; Ogiwara, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron.* **1994**, *50*, 4293.

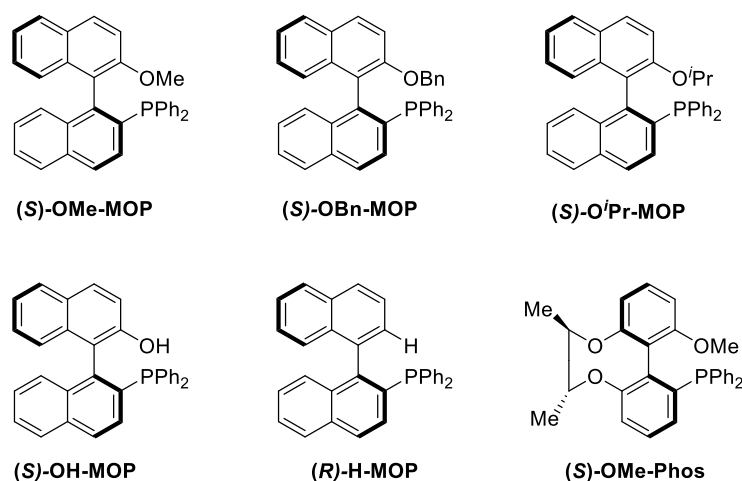
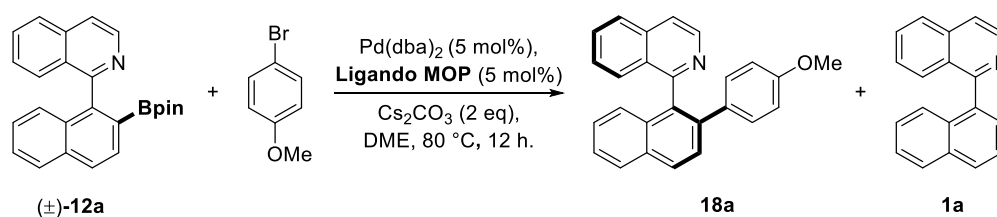


Figura 38. Catalizadores de tipo MOP.

En las condiciones optimizadas, se llevaron a cabo los ensayos de catálisis asimétrica con esta familia de ligandos MOP en la que se mantuvieron constantes (-PPh₂) los sustituyentes unidos a la fosfina (tabla 25). Los resultados obtenidos revelaron que la naturaleza del grupo hemilábil OR o R del ligando tipo MOP ejerce un papel fundamental en términos de enantioselectividad, siendo su papel secundario en términos de reactividad (entradas 1-6, tabla 25). De acuerdo con ello, los ligandos ensayados exhibieron reactividades similares mostrando rendimientos no inferiores al 69% del producto **18a** en ningún caso. Los resultados de enantioselectividad, sin embargo, varían substancialmente en función del sustituyente en C(2'). Si nos centramos en la serie (S)-OR-MOP, se observa que conforme aumenta el volumen estérico del sustituyente la relación enantiómerica desciende (entradas 1-4, tabla 25) siendo el valor más alto para el grupo OMe (entrada 1, tabla 25). Por otro lado, si comparamos la serie con grupos OMe, OH e H, observamos que la disminución del tamaño del sustituyente conduce a una menor enantioselección, obteniéndose una mezcla racémica del producto de acoplamiento **18a** con el ligando (R)-H-MOP (entrada 5, tabla 25). Finalmente, los ligandos con idénticos grupos OMe en la posición C(2') generaron resultados muy similares siendo el ligando de referencia (S)-OMe-MOP ligeramente superior en cuanto a actividad (entradas 1 y 6, tabla 25).

Tabla 25. Estudio de ligandos de tipo MOP.^a

Entrada	Ligando	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	(S)-OMe-MOP	100	78	78/22	64:36
2	(S)-OBn-MOP	100	79	79/21	58:42
3	(S)-OiPr-MOP	100	75	75/25	56:44
4	(S)-OH-MOP	100	86	86/14	54:46
5	(R)-H-MOP	100	69	69/31	50:50
6	(S)-OMe-Phos	100	70	70/30	64:36

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs_2CO_3 , ligando MOP (5 mol%), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,2-dimetoxietano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudos de reacción mediante RMN de ^1H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ^1H .

^d Relación calculada por RMN de ^1H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudos se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

De este estudio se extraen dos conclusiones importantes. La primera de ellas es que la actividad del sistema catalítico se mantiene independientemente de la naturaleza del sustituyente en la posición C(2'), observándose además que no es necesaria la presencia de un grupo potencialmente coordinante como un sustituyente alcóxido. En segundo lugar, la enantioselectividad parece estar más influenciada por factores de naturaleza estérica que electrónica, encontrándose que el grupo OMe genera el resultado más satisfactorio.

En una segunda etapa del diseño del ligando, se decidió mantener el fragmento hemilábil OMe constante, y se comenzó a trabajar sobre modificaciones en los sustituyentes de la fosfina

De acuerdo con ello, se decidió sustituir los fenilos por grupos alquílicos, introducir grupos de naturaleza electrón-donadora y electrón-atrayente en los anillos de fenilo, y finalmente probar la influencia de un ligando *P*-estereogénico. En este sentido, se sintetizó el análogo al (*S*)-OMe-MOP con grupos ciclohexilos unidos al fósforo, como representante de fosfinas alquílicas ((*S*)-OMe(Cy)-MOP).²⁰⁷ Como grupos electrón-donador y electrón atrayente se escogieron el metoxi y el fluoruro, respectivamente, y se prepararon los correspondientes ligandos (*S*)-OMe-MOP con dichos sustituyentes en las posiciones 4 de los anillos de fenilo ((*S*)-OMe-(*p*-OMe)-MOP²⁰⁵ y (*S*)-OMe-(*p*-F)-MOP). Además, se sintetizó un ligando *P*-estereogénico con grupos fenilo y *tert*-butilo en la fosfina en sus dos formas diastereoisoméricas ((*S*)-OMe-(Ph)(*t*Bu)-MOP). Finalmente, con el objetivo de analizar los efectos estéricos en las proximidades de la fosfina, se propuso la síntesis del análogo al ligando MOP de referencia con grupos metilos en las posiciones *orto* de los sustituyentes fenilo (Figura 39).

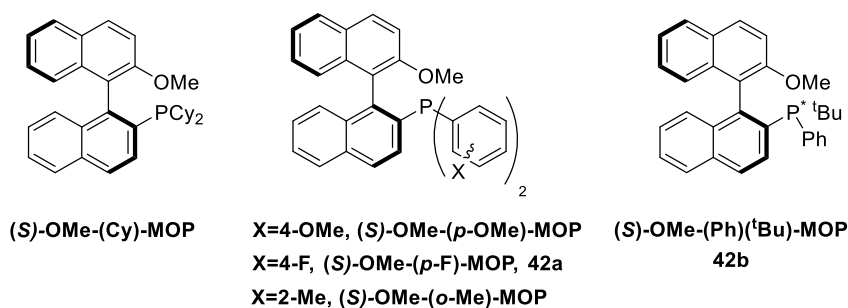
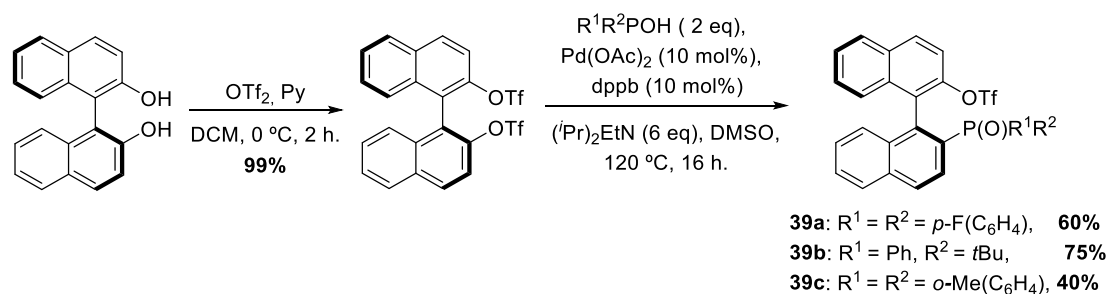


Figura 39. Ligandos (*S*)-MOP modificados.

La síntesis de los ligandos (*S*)-OMe-(*p*-F)-MOP, (*S*)-OMe-(*o*-Me)-MOP y (*S*)-OMe-(Ph)(*t*Bu)-MOP se abordó siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 2-fosfino-2'-alcoxi-1,1'-binaftalenos (Esquema 93).²⁰⁵ Este comienza con la ditriflatación cuantitativa del (*S*)-2,2'-binaftol, seguida de monofosforilación selectiva empleando el sistema catalítico Pd(OAc)₂/dppf²⁰⁸ para dar lugar a los 2-fosfinil-2'-(trifluorometanosulfonil)(oxi)-1,1'-binaftalenos **39a-c** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 93).

²⁰⁷ Este ligando se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía para su enantiómero: Hamada, T.; Chieffi, A.; Ahman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261.

²⁰⁸ El sistema catalítico para la fosforilación más ampliamente utilizado se basa en combinaciones de Pd(OAc)₂ con ligandos difosfina tipo dppb (1,4-bis(difenilfosfino)butano) o dppp (1,3-



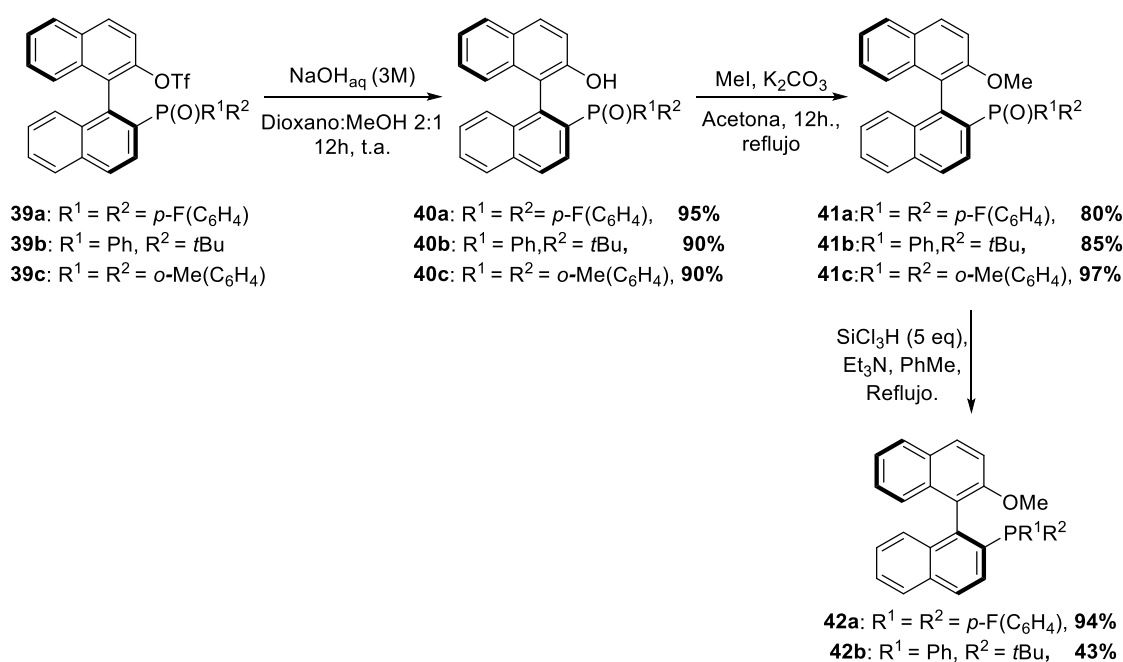
Esquema 93. Síntesis de los precursores **39**.

El siguiente paso consistió en la desprotección de los intermedios **39**, hasta los correspondientes naftoles **40** en condiciones básicas. La alquilación de los intermedios **40** empleando un exceso de yoduro de metilo generó los 2-fosfinil(oxi)-2'-metoxi-1,1'-binaftil derivados **41** con rendimientos excelentes. Finalmente, la reducción de los óxidos de fosfina empleando las condiciones estándar con triclorosilano y trietilamina en tolueno anhidro, condujo a los ligandos deseados **42a** y **42b** con rendimientos del 94 y 50%, respectivamente. En el caso del compuesto **41c**, en el cual el grupo P=O está muy impedido estéricamente, la reacción de reducción con $\text{HSiCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$ no tuvo lugar,²⁰⁹ ni tampoco empleando otros procedimientos comunes de reducción de óxidos de fosfina (esquema 94).²¹⁰

bis(difenilfosfino)propano).^{204,206} La sustitución de estos ligandos por el análogo basado en ferroceno (dppf) incrementó el rendimiento de los productos **39** en aproximadamente un 6-9%.

²⁰⁹ Sorprendentemente la reducción del compuesto análogo con el hidroxilo libre se reduce con esta metodología. Véase: Shi, M.; Chen, L-H.; Li, C-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790-3800.

²¹⁰ (a) Reducción con DIBAL: (a) Busacca, C.A.; Lorenz, J. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Hrapchark, M.; Latli, B.; Lee, H.; Sabila, P.; Saha, A.; Sarvestani, M.; Shen, S.; Varsolona, R.; We, X.; Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4277. (b) Reducción con sistema cloruro de oxalilo/ LiAlH_4 : Burne, P.A.; Rajendran, K. V.; Muldoon, J.; Gilheany, D. G. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3531. (c) Reducción con $\text{P}(n\text{Bu})_3$: WO2011/123037A1.



Esquema 94. Síntesis de los nuevos ligandos (*S*)-MOP modificados **42**.

Señalar que el ligando **42b** se obtuvo como una mezcla 1.5:1 de los dos diastereoisómeros que fueron separados exitosamente mediante cromatografía en columna empleando una mezcla tolueno:*n*-hexano 1:1, aislándose los ligandos **42bD1** y **42bD2** con rendimientos del 24 y 19% respectivamente.²¹¹ Con el objetivo de sintetizar los diastereoisómeros **42b** de una forma más elegante, se probó la reducción estereoselectiva, previa alquilación del óxido de fosfina con triflato de metilo y posterior ataque dorsal de hidruro, con reducción con LiAlH₄.²¹² El menor rendimiento obtenido acompañado con un 20% de epimerización para el intermedio **44bD1**²¹³ hizo que mantuviéramos el protocolo de síntesis no diastereoselectivo.

El siguiente paso fue probar los ligandos sintetizados en la reacción de acoplamiento cruzado modelo en las condiciones optimizadas (Tabla 26). A excepción del ligando con sustituyentes alquílicos en la fosfina (*S*)-OMe-(Cy)-OMe, el resto de los ligandos mantuvieron

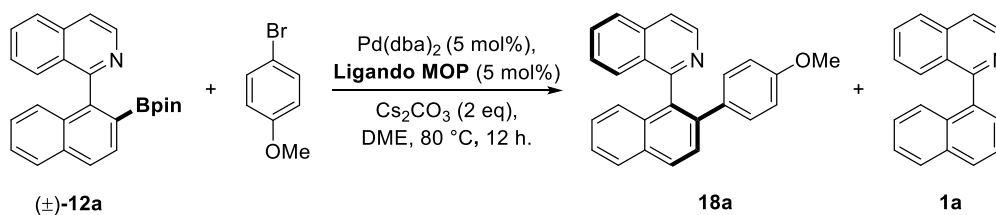
²¹¹ La nomenclatura **D1** y **D2** hace referencia al orden en que salen en la columna cromatográfica. No sabemos de momento la configuración en el átomo de fósforo.

²¹² Imamoto, T.; Kikuchi, S.; Miura, T., Wada, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 97-90.

²¹³ Tras la monofosforilación los intermedios diastereoisoméricos **39b** se separan mediante cromatografía en columna, y se sigue el resto de la ruta sintética con cada uno de ellos obteniéndose los precursores **41bD1** y **41bD2**.

el nivel de actividad del ligando de referencia y mejoraron en todos los casos la enantioselectividad (entradas 3-6, Tabla 26). Los sistemas que presentaron las mejores relaciones enantioméricas son los dos nuevos ligandos de tipo MOP *P*-estereogénicos que inducen, además, a enantiómeros contrarios del producto de acoplamiento **18a** (entradas 5 y 6, Tabla 26). Es decir, el control estereoquímico del proceso está controlado por la quiralidad en el átomo de fósforo, y no así, por el eje quiral.

Tabla 26. Estudio de ligandos de tipo (*S*)-MOP.^a



Entrada	Ligando	Conv(%) ^b	Rto 18a (%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	(<i>S</i>)-OMe-MOP	100	78	78/22	64:36
2	(<i>S</i>)-OMe-(Cy)-MOP	100	70	70/30	58:42
3	(<i>S</i>)-OMe-(<i>p</i> -OMe)-MOP	100	80	80/20	67:33
4	(<i>S</i>)-OMe-(<i>p</i> -F)-MOP	100	79	79/21	66:34
5	42bD1	100	80	80/20	71:29
6	42bD2	100	81	81/19	24:76

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, ligando (*S*)-MOP (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,2-dimetoxietano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudos de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

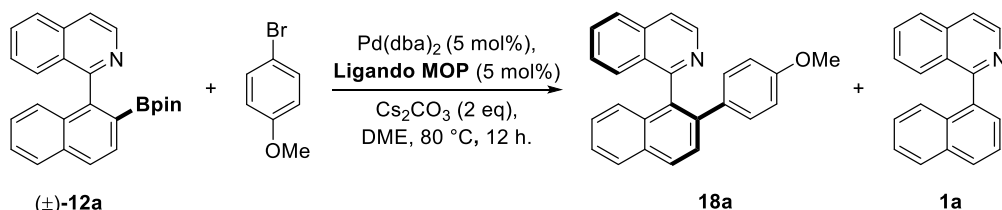
^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudos se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

De acuerdo con los resultados obtenidos decidimos repetir los ensayos con los cuatro nuevos ligandos MOP a una temperatura de reacción de 50 °C, y analizar su efecto sobre la actividad /enantioselectividad (tabla 27).

Tabla 27. Estudio de ligandos de tipo (*S*)-MOP a 50 °C.



Entrada	Ligando	Conv(%) ^b	Rto 18a(%) ^c	Relación 18a/1a ^d	re (%) ^e
1	(<i>S</i>)-OMe-MOP	100	76	76/24	70:30
2	(<i>S</i>)-OMe-(<i>p</i> -OMe)-MOP	100	62	62/38	75:25
3	<i>S</i>)-OMe-(<i>p</i> -F)-MOP	100	68	68/32	71:29
4	42bD1	55	33	60/40	79:21
5 ^f	42bD1	65	53	82/18	80:20
6	42bD2	66	50	76/24	84:16
7 ^f	42bD2	72	65	90/10	81:19

^a La reacción modelo se llevó a cabo a 80 °C empleando 0.1 mmol de ester borónico **12a**, 0.15 mmol de bromuro de arilo, 0.2 mmol de Cs₂CO₃, ligando (*S*)-MOP (5 mol%), Pd(dba)₂ (5 mol%) en 1.0 mL de 1,2-dimetoxietano anhidro.

^b Las conversiones se miden sobre los crudo de reacción mediante RMN de ¹H y se refieren a la consumición de producto de partida **12a**.

^c Rendimientos estimados por RMN de ¹H.

^d Relación calculada por RMN de ¹H entre el producto de acoplamiento **18a** y el producto de protodesboronación **1a**.

^e Los excesos enantioméricos se miden mediante HPLC con la columna IA en H:IPA 80:20 1mL/min. Los crudos se purifican empleando placas de gel de sílice semipreparativas.

Como era de esperar, la disminución de la temperatura condujo a todos los casos a una mejora en la enantioselectividad y un descenso de la actividad del sistema (entradas 1-4, 6, Tabla 27). Desafortunadamente los ligandos *P*-estereogénicos, que mostraron las relaciones re más elevadas sufrieron una pérdida drástica de reactividad, especialmente el ligando **42bD1** que

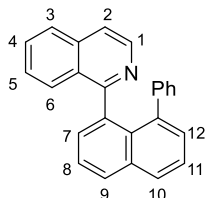
condujo a un pobre 33% del producto de acoplamiento **12a** (entradas 4 y 6, Tabla 27). Con el objetivos de mejorar la actividad de estos dos últimos sistemas diastereoméricos entre sí se repitieron los ensayos en 1,4-dioxano (el cual se había mostrado con el segundo mejor disolvente con el ligando de referencia (*S*)-OMe-MOP). Afortunadamente, en ambos casos se mejoró ligeramente el rendimiento del producto de acoplamiento mientras que la enantioselectividad incrementó para **42bD1** y disminuyó para **42bD2** (entradas 5 y 7, Tabla 27).

II. 6. Parte experimental.

II.6.1. Versión asimétrica en la borilación C-H en arilpiridinas/isoquinolinas.

II.6.1.1. Síntesis de las naftilisoquinolinas **37** y **38**.

II. 6.1.1.1. Síntesis de la 1-(8-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina (**37**).



Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía¹⁹⁵ un matraz Schlenk, previamente secado a vacío y con calor, fue cargado con el 8-bromo-1-fenilnaftaleno¹⁹² (428 mg 1.51 mmol), y tras ciclos de vacío-argón, THF anhidro (19.0 mL) fue añadido. La disolución resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y entonces *n*-BuLi (1.85 M en hexano, 0.98 mL, 1.82 mmol) fue añadido gota a gota. La disolución se agitó 1 hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y transcurrido este tiempo se añadió $\text{B}(\text{OMe})_3$ (202 μL , 1.815 mmol) y la reacción se dejó evolucionar a temperatura ambiente. Tras 12-16 horas a esta temperatura, se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (20 mL), y se extrajo con Et_2O ($3 \times 20\text{ mL}$). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , filtró y se llevó a sequedad en el rotavapor. El crudo obtenido se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación alguna. Sobre un matraz Schlenk cargado con el crudo del paso anterior (1.51 mmol), 1-cloroisoquinolina (306 mg, 1.775 mmol), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (64.5 mg, 0.06 mmol, 3.7 mol%) y INBu_4 (38.7 mg, 0.103 mmol), DME desoxigenado (4.5 mL) y una disolución acuosa (4.5 mL) desoxigenada de KOH (361.4 mg, 6.45 mmol) fueron añadidos. El sistema bifásico resultante se calentó a reflujo durante 12 horas, y transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y DCM (30 mL) fue añadido. La fase orgánica fue separada, y la fase acuosa extraída con DCM ($3 \times 20\text{ mL}$). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó en el rotavapor. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{AcOEt}:n\text{-hexano}$ 1:5), obteniéndose el compuesto **37** como un sólido amarillo (355 mg, 71%).

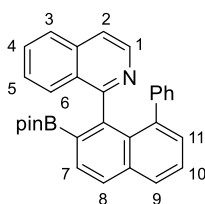
$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, H_1), 8.11 (dd, 1H, $J = 7.6, 1.8$ Hz, H_{ar}), 8.03 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H_{ar}), 7.70-7.64 (m, 2H, H_{ar}), 7.59-7.55 (m, 2H, H_{ar}), 7.51 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz, H_{ar}), 7.34-7.26 (m, 3H, H_{ar}), 7.23 (d, $J = 5.8$ Hz, H_2), 6.86 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar} , Ph), 6.78 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{ar} , Ph), 6.64 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{ar} , Ph), 6.48 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar} , Ph), 6.35 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H_{ar} , Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 161.7 (C_{ar}), 141.4 (C_{ar}), 141.3 (CH_{ar}), 140.1 (C_{ar}), 137.0 (C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 134.5 (C_{ar}), 130.6 (CH_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 129.7 (CH_{ar}), 129.6 (CH_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.0 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 125.8 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 125.1 (2x CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 119.3 (CH_{ar}).

HRMS(EI) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}(\text{M}^+)$ 331.1361 encontrado 331.1361.

P.f. : 154-157 °C.

II.6.1.1.2. Síntesis de 1-(8-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-il)isoquinolina (38).



Un matraz Schlenk, previamente secado a vacío y calor, fue cargado con B_2pin_2 (317 mg, 1.25 mmol), 1-(8-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina (331 mg, 1 mmol), ligando **L2** (6 mg, 0.02 mmol, 2.0 mol%) e $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})_2]$ (6.6 mg, 0.01 mmol, 1.0 mol%). Tras ciclos de vacío-argón, se adicionó THF anhidro (2.0 mL) y HBpin (7 μL , 0.05 mmol, 5 mol%). La reacción se agitó a 55 °C durante aproximadamente 17 horas, y transcurrido este tiempo, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt: tolueno 1:4), obteniéndose el compuesto **38** como un sólido amarillo (411 mg, 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz, H_1), 8.07 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_7), 7.98 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz, H_{ar}), 7.93 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_8), 7.54-7.52 (m, 2H, H_{ar}), 7.48 (td, 1H, $J = 6.8, 1.6$ Hz, H_{ar}), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.4, 0.8$ Hz, H_{ar}), 7.26 (td, 1H, $J = 6.4, 1.6$ Hz, H_{ar}), 7.20-7.17 (m, 2H, $\text{H}_2, \text{H}_{\text{ar}}$), 6.85 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar} , Ph), 6.78 (td, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H_{ar} , Ph),

6.62 (tt, 1H, $J = 7.6, 1.4$ Hz, H_{ar}, Ph), 6.40 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}, Ph), 6.29 (td, 1H, $J = 7.6, 0.8$ Hz, H_{ar}, Ph), 0.93 (s, 6H, Bpin), 0.86 (s, 6H, Bpin).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 162.6 (C_{ar}), 143.4 (C_{ar}), 142.0 (C_{ar}), 141.2 (CH_{ar}), 141.2 (C_{ar}), 135.7 (C_{ar}), 135.3 (C_{ar}), 130.7 (CH_{ar}), 130.2 (CH_{ar}), 130.1 (CH_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.4 (CH_{ar}), 127.6 (2xCH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.3 (CH_{ar}), 125.0 (CH_{ar}), 119.4 (CH_{ar}), 83.1 (C-O, Bpin), 24.5, (Me, Bpin), 24.2 (Me, Bpin).

¹¹B-RMN (160 MHz, CDCl₃): δ 31.3.

HRMS(EI) m/z calculado para C₃₁H₂₈BNO₂ (M⁺) 457.2213 encontrado 457.2202.

P.f.: 76-78 °C.

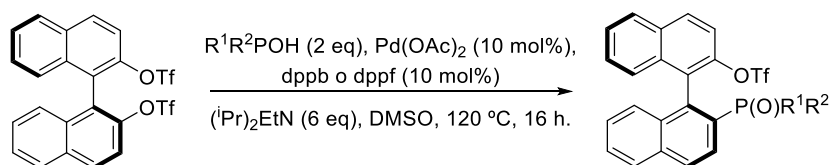
II.6.1.2. Procedimiento general para los ensayos de borilación asimétricos con la naftilisoquinolina **37**.

Un matraz Schlenk, previamente secado a vacío y calor, fue cargado con B₂pin₂ (47.6 mg, 0.188 mmol), 1-(8-fenilnaftalen-1-il)isoquinolina **37** (49.7 mg, 0.15 mmol), ligando quiral **LQ1-3** (0.003 mmol, 2.0 mol%) e [Ir(μ-OMe)(cod)]₂ (1 mg, 0.0015 mmol, 1.0 mol%). Tras ciclos de vacío-argón, se adicionó THF anhidro (0.3 mL) y HBpin (1 μL, 0.0075 mmol, 5 mol%). La reacción se agitó a 50 °C durante 17 horas, y trascurrido este tiempo, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (AcOEt: tolueno 1:4), obteniéndose el compuesto **38** como un sólido amarillo, el cual se analiza por HPLC usando la columna quiral IA (H:IPA 80:20, 1 mL/min).

II.6.2. Síntesis asimétrica de heterobiarílos vía DKR mediante acoplamiento cruzado C-C.

II.6.2.1. Síntesis de ligandos de tipo MOPs.

II.6.2.1.1. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftalenos 39.



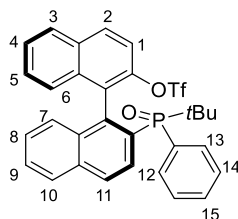
Procedimiento general

Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía:²¹⁴ Sobre un matraz Schlenk cargado con el 2,2'-bis((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftaleno (2 mmol, 1.1 g), el correspondiente óxido de fosfina²¹⁵ (4 mmol), Pd(OAc)₂ (0.2 mmol, 10 mol%, 44.7 mg), dppb (0.2 mmol, 10 mol%, 85.0 mg) o dppf (0.2 mmol, 10 mol%, 110 mg), se añadió bajo argón DMSO anhidro (8.8 mL) y diisopropiletilamina (12 mmol, 2.09 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas a 120 °C, y transcurrido este tiempo se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente a presión reducida, y se trató con AcOEt (25 mL) y H₂O (25 mL). Las fases fueron separadas, y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada NaCl (2 × 15mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

²¹⁴ (a) Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945. (b) Huang, Z.; Lui, Z.; Zhou, J.S. *J. Am. Chem.Soc.* **2011**, 133, 15882.

²¹⁵ Los óxidos de fosfina fueron preparados según un procedimiento descrito en la bibliografía: Busacca, C.A.; Lorenz, J. C.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Hrapchark, M.; Latli, B.; Lee, H.; Sabila, P.; Saha, A.; Sarvestani, M.; Shen, S.; Varsolona, R.; We, X.; Senanayake, C.H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4277.

II.6.2.1.1.1. Síntesis del (1*S*)-2-(*tert*-butil(fenil)fosfinil)-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftaleno (**39b**).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.1.** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **39bDI**²¹⁶ como una espuma blanca (466 mg, 40%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19-8.10 (m, 2H H_{ar}), 8.00 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H₁₂), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.58-7.54 (m, 2H, H_{ar}), 7.32-7.25 (m, 5H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 3H, H₁₁ y H_{ar}), 6.76 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, H_{ar}) 6.47 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.0 Hz, H_{ar}), 1.33 (d, 9H, *J* = 14.5 Hz, *t*Bu).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5 (d, *J*_{CP} = 1 Hz, C_{ar}), 138.5 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, C_{ar}), 134.0 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 133.6 (d, *J*_{CP} = 10 Hz, C_{ar}), 131.9 (d, *J*_{CP} = 89 Hz, C_{ar}), 131.5 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, C_{ar}), 131.5 (C_{ar}), 131.4 (C_{ar}), 130.6 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.3 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, C_{ar}), 128.1 (d, *J*_{CP} = 5 Hz C_{ar}), 128.0 (d, *J*_{CP} = 6 Hz, C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (d, *J*_{CP} = 17 Hz, C_{ar}), 127.0 (d, *J*_{CP} = 1 Hz C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.3 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 126.2 (d, *J*_{CP} = 5 Hz, C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 118.8 (C_{ar}), 118.0 (c, *J*_{CF} = 318 Hz, CF₃), 35.3 (d, *J*_{CP} = 70 Hz, C(CH₃)₃), 26.0 (C(CH₃)₃).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 37.3.

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -75.3.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₃₁H₂₆O₄F₃PS (M⁺) 583.1320, encontrado 583.1341.

[α]_D²⁰ = + 43.7 (*c* 0.50, CHCl₃).

²¹⁶ Denominamos **DI** al diastereoisómero de mayor Rf .

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.1.**, y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **39bD2**²¹⁷ como una espuma blanca (407.8 mg, 35%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13-8.03 (m, 3H, H_{ar}), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.84-7.79 (m, 2H, H_{ar}), 7.59 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, H_{ar}), 7.52 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, H_{ar}), 7.47 (dd, 1H, *J* = 7.4, 1.6 Hz, H_{ar}), 7.42-7.29 (m, 5H, H_{ar}), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}), 7.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H_{ar}), 1.23 (d, 9H, *J* = 14.6 Hz, *t*Bu).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 145.1 (d, *J*_{CP} = 1 Hz, C_{ar}), 138.3 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 134.0 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 133.5 (d, *J*_{CP} = 10 Hz, C_{ar}), 132.6 (C_{ar}), 131.8 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 131.0 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 129.0 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, C_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.9 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 127.9 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.3 (d, *J*_{CP} = 5 Hz, C_{ar}), 127.2 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 118.9 (C_{ar}), 117.7 (c, *J*_{CF} = 318 Hz, CF₃), 35.4 (d, *J*_{CP} = 70 Hz, C(CH₃)₃), 26.1 (C(CH₃)₃).

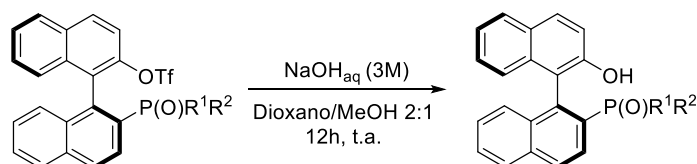
³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 39.3.

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -75.2.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₃₁H₂₆O₄F₃PS (M⁺) 583.1320, encontrado 582.1252.

[α]_D²⁰ = -53.0 (*c* 0.50, CHCl₃).

II.6.2.1.2. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-hidroxi-1,1'-binaftalenos **40**.



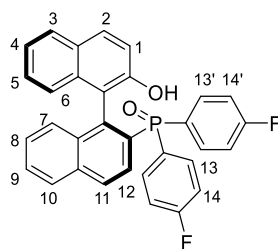
Procedimiento general

Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía:²¹⁴ Una disolución del correspondiente 2-fosfinil-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftaleno **39** (1.0 mmol) en una mezcla dioxano/MeOH 2:1 (5.0 mL), fue tratada a temperatura ambiente con una disolución

²¹⁷ Denominamos **D2** al diastereoisómero de menor Rf.

3M de NaOH (2.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó a 0 °C HCl ac. 1M hasta pH= 1. La mezcla resultante se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H₂O (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

II.6.2.1.2.1. Síntesis del (S)-2-(di(4-fluorofenil)fosfinil)-2'-hidroxi-1-1'-binaftaleno (40a).



Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado. **II.6.2.1.2**, partiendo del (1S)-2-(di(4-fluorofenil)fosfinil)-2'-((trifluorometanosulfonil)oxi)-1,1'-binaftaleno²¹⁸ y tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:2), se obtuvo el compuesto **40a** como una espuma blanca (481mg, 95%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (sa, 1H, OH) 7.96-7.93 (m, 2H, H_{ar}), 7.91-7.84 (m, 2H, H₁₃ y H₁₅), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}), 7.60-7.54 (m, 2H, H_{ar}), 7.45-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.29-7.18 (m, 7H, H_{ar}), 6.99 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{ar}), 6.49-6.44 (m, 3H, H₁ y H_{ar}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 165.1 (dd, *J*_{CF} = 254 Hz, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 164 (dd, *J*_{CF} = 253 Hz, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 153.6 (C_{ar}), 141.5 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, C_{ar}), 135.2 (C_{ar}), 134.5 (dd, *J*_{CF} = 11 Hz, *J*_{CP} = 9 Hz, C₁₄ o C_{14'}), 133.5 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 132.0 (dd, *J*_{CF} = 11 Hz, *J*_{CP} = 9 Hz, C₁₄ o C_{14'}), 130.4 (CH_{ar}), 130.0 (d, *J*_{CP} = 106 Hz, C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 128.2 (d, *J*_{CP} = 13 Hz, CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.3 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 125.3 (dd, *J*_{CP} = 166 Hz, *J*_{CF} = 4 Hz, C_{ar}), 125.6 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 123.3 (CH_{ar}), 122.8 (CH_{ar}), 122.4 (d, *J*_{CP} = 5 Hz, C_{ar}), 116.1 (dd, *J*_{CP} = 21 Hz, *J*_{CF} = 13 Hz, C₁₃ o C_{13'}), 114.7 (dd, *J*_{CP} = 22 Hz, *J*_{CF} = 14 Hz, C₁₃ o C_{13'}).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 29.7.

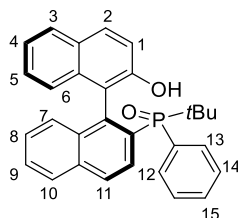
²¹⁸ Este producto no se obtuvo con la pureza suficiente para ser caracterizado.

$^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, CDCl_3): δ -106.1, -108.0.

HRMS(EL) m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{F}_2\text{P}$ (M^+) 506.1247, encontrado 506.1249.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.1$ (c 1.00, CHCl_3).

II.6.2.1.2.2. Síntesis del (*S*)-2-(*terc*-butil(fenil)fosfinil)-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno (40b).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado. **II.6.2.1.2** partiendo de **39bD1** y tras purificación cromatográfica (AcOEt :tolueno 1:3), se obtuvo el compuesto **40bD1**²¹⁶ como una espuma blanca (378 mg, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.30 (sa, 1H, OH) 7.28 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar}), 8.06 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2$ Hz, H_{ar}), 7.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.59 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar}), 7.48 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{ar}), 7.43 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.32 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar}), 7.14 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.04-6.96 (m, 4H, H_{ar}), 6.79 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 6.71 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{ar}), 6.63-6.60 (m, 2H, H_{ar}), 6.19 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_1). 1.43 (d, 9H, $J = 14.5$ Hz, $t\text{Bu}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.7 (C_{ar}), 142.6 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_{ar}), 134.7 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz, C_{ar}), 134.2 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_{ar}), 133.4 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 130.1 (d, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C_{ar}), 129.9 (C_{ar}), 129.4 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_{ar}), 129.3 (C_{ar}), 128.8 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.8 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 125.0 (C_{ar}), 123.6 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{ar}), 123.2 (C_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 33.8 (d, $J_{\text{CP}} = 70$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{31}\text{P-RMN}$ (161 MHz, CDCl_3): δ 45.2.

HRMS(EL) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}$ (M^+) 450.1749, encontrado 450.1750.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +178.2$. (c 0.50, CHCl_3).

Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.2** partiendo de **39bD2** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:2), se obtuvo el compuesto **42bD2**²¹⁷ como una espuma blanca (406 mg, 90%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (sa, 1H, OH), 7.90-7.78 (m, 7H, H_{ar}), 7.51-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 7.25 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{ar}), 7.19 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}), 7.10 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₁), 0.99 (d, 9H, *J* = 15.2 Hz, *t*Bu).

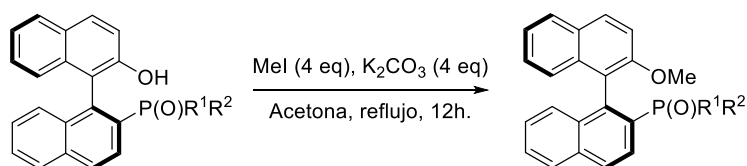
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (d, *J*_{CP} = 1 Hz, C_{ar}), 141.3 (d, *J*_{CP} = 7 Hz, C_{ar}), 135.4 (C_{ar}), 134.6 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 134.1 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 132.2 (d, *J*_{CP} = 7 Hz, C_{ar}), 131.4 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 131.2 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 129.6 (d, *J*_{CP} = 86 Hz, C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 128.8 (d, *J*_{CP} = 13 Hz, C_{ar}), 128.2 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.6 (d, *J*_{CP} = 1 Hz, C_{ar}), 127.5 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.0 (C_{ar}), 125.6 (C_{ar}), 123.1 (C_{ar}), 122.4 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, C_{ar}), 121.9 (C_{ar}), 34.8 (d, *J*_{CP} = 69 Hz, C(CH₃)₃), 26.1 (d, *J*_{CP} = 1 Hz, C(CH₃)₃).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 47.9.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₃₀H₂₇O₂P (M⁺) 450.1749, encontrado 450.1751.

[α]_D²⁰ = -9.3 (*c* 0.50, CHCl₃).

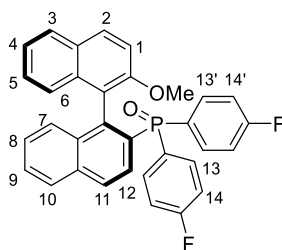
II.6.2.1.3. Síntesis de los 2-fosfinil-2'-metoxi-1,1'-binaftalenos **41**.



Procedimiento general

Seguendo un procedimiento descrito en la bibliografía:²¹⁴ Sobre una suspensión del correspondiente 2-fosfinil-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno **41** (1.0 mmol) y carbonato potásico anhidro (553 mg, 4.0 mmol) en acetona anhidra (6.0 mL), se añadió, bajo argón, MeI (4.0 mmol, 250 μ L). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Transcurrido este tiempo, el crudo se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

II.6.2.1.3.1. Síntesis del (1S)-2-(di(4-fluorofenil)fosfinil)-2'-metoxi-1-1'-binaftaleno (41a).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.3.**, y tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:1), se obtuvo el compuesto **41a** como una espuma amarilla clara (416 mg, 80%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09-8.07 (m, 2H, H_{ar}), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.75 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H_{ar}), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{ar}), 7.53-7.48 (m, 2H, H₁₄ o H_{14'}), 7.31-7.17 (m, 4H, H_{ar}), 7.15-7.09 (m, 3H, H_{arom.}), 6.93 (td, 2H, *J* = 8.7, 2.2 Hz, H₁₃ o H_{13'}), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 6.65 (td, 2H, *J* = 8.6, 2.2 Hz, H₁₃ o H_{13'}), 3.66 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 164.4 (dd, *J*_{CF} = 251 Hz, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 163.9 (dd, *J*_{CF} = 251 Hz, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 154.6 (C_{ar}), 140.2 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, C_{ar}), 137.8 (C_{ar}), 134.9 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 134.1 (dd, *J*_{CP} = 12 Hz, *J*_{CF} = 9 Hz, C₁₃ o C_{13'}), 133.4 (dd, *J*_{CP} = 12 Hz, *J*_{CF} = 9 Hz, C₁₃ o C_{13'}), 133.0 (d, *J*_{CP} = 12 Hz, C_{ar}), 130.4 (CH_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 129.1 (dd, *J*_{CP} = 84 Hz, *J*_{CF} = 3 Hz, C_{ar}), 128.9 (CH_{ar}), 128.7 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 128.2 (CH_{ar}), 128.1 (CH_{ar}), 128.0 (dd, *J*_{CP} = 85 Hz, *J*_{CF} = 3 Hz, C_{ar}), 128.0 (d, *J*_{CF} = 3 Hz, CH_{ar}), 127.9 (C_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 126.9 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 125.2 (d, *J*_{CP} = 4 Hz, CH_{ar}), 123.4 (CH_{ar}), 119.2 (d, *J*_{CP} = 5 Hz, C_{ar}), 115.0 (dd, *J*_{CF} = 21 Hz, *J*_{CP} = 12 Hz, C₁₄ o C_{14'}), 114.3 (dd, *J*_{CF} = 21 Hz, *J*_{CP} = 12 Hz, C₁₄ o C_{14'}), 111.9 (C₁), 55.5 (OMe).

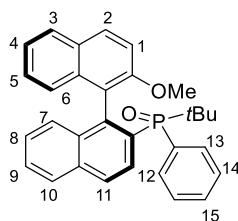
³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 28.0.

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -107.7, -108.2.

HRMS(EI) m/z calculado para C₃₃H₂₃F₂O₂P (M⁺) 520.1404, encontrado 520.1414.

[α]_D²⁰ = -80.1 (c 1.00, CHCl₃).

II.6.2.1.3.2. Síntesis del (S)-2-(*tert*-butil(fenil)fosfinil)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (41b).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.3.**, y tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:3), se obtuvo el compuesto **41bD1**²¹⁶ como una espuma amarilla clara (460 mg, 99%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (t, 1H, *J* = 9.2 Hz, H_{ar}), 8.06 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.4 Hz, H₁₂), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}), 7.74 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{ar}), 7.54 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, H_{ar}), 7.31-7.21 (m, 6H, H_{ar}), 7.13 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}), 7.09-7.05 (m, 2H, H_{ar}), 6.79 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H_{ar}), 6.50 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H₁), 3.76 (s, 3H, OMe), 1.32 (d, 9H, *J*=14.3 Hz, *t*Bu).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (C_{ar}), 142.2 (d, *J*_{CP} = 6 Hz, C_{ar}), 134.3 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 133.8 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 132.4 (C_{ar}), 131.4 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, C_{ar}), 130.1 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 128.2 (d, *J*_{CP} = 11 Hz, C_{ar}), 127.7 (d, *J*_{CP} = 6 Hz, C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 127.1 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, C_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 125.1 (C_{ar}), 122.6 (C_{ar}), 120.6 (d, *J*_{CP} = 6 Hz, C_{ar}), 113.0 (C_{ar}), 56.1 (OMe), 35.1 (d, *J*_{CP} = 70 Hz, C(CH₃)₃), 26.3 (C(CH₃)₃).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 38.4.

HRMS(ED) *m/z* calculado para C₃₁H₂₉O₂P (M⁺) 464.1905, encontrado 464.1900.

[α]_D²⁰ = +150.9 (*c* 1.00, CHCl₃).

Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado. **II.6.2.1.3.**, y tras purificación cromatográfica (AcOEt:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **41bD2**²¹⁷ como una espuma amarilla clara (460 mg, 99%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}), 8.06 (dd, 1H, *J*_{H,H} = 8.4 Hz, *J*_{H,P} = 2.0 Hz, H₁₂), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{ar}), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H_{ar}), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz,

H_{ar}), 7.62-7.58 (m, 2H, H_{ar}), 7.54 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, H_{ar}) 7.34-7.15 (m, 8H, H_{ar}), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H_1), 3.35 (s, 3H, OMe), 1.29 (d, 9H, $J = 14.4$ Hz, *t*Bu).

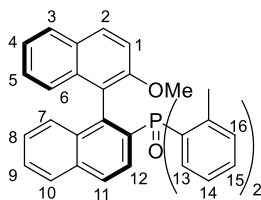
^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 154.2 (C_{ar}), 142.2 (d, $J_{CP} = 6$ Hz, C_{ar}), 134.4 (d, $J_{CP} = 9$ Hz, C_{ar}), 134.4 (C_{ar}), 133.7 (d, $J_{CP} = 11$ Hz, C_{ar}), 132.7 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 131.6 (C_{ar}), 130.3 (d, $J_{CP} = 3$ Hz, C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.1 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 127.2 (d, $J_{CP} = 11$ Hz, C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 126.6 (d, $J_{CP} = 1$ Hz, C_{ar}), 125.8 (C_{ar}), 122.9 (C_{ar}), 120.4 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_{ar}), 111.9 (C_{ar}), 55.0 (OMe), 35.2 (d, $J_{CP} = 70$ Hz, $C(CH_3)_3$), 26.2 ($C(CH_3)_3$).

^{31}P -RMN (161 MHz, $CDCl_3$): δ 40.4.

HRMS(ESI) m/z calculado para $C_{31}H_{29}O_2P$ (M^+) 464.1905, encontrado 464.1908.

$[\alpha]_D^{20} = -92.6$ (c 1.00, $CHCl_3$).

II.6.2.1.3.3. Síntesis del (S)-2-(Di(2-metilfenil)fosfinil)-2'-metoxi-1-1'-binaftaleno (41c).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado . II.6.2.1.3. partiendo del (S)-2-(di(2-metilfenil)fosfinil)-2'-hidroxi-1-1'-binaftaleno²¹⁹ y tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:3), se obtuvo el compuesto **41c** como una espuma amarilla clara (497 mg, 97%).

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{ar}), 7.87 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar}), 7.75-7.70 (m, 2H, H_{ar}), 7.60-7.75 (m, 1H, H_{ar}), 7.32-7.18 (m, 5H, H_{ar}), 7.15-7.08 (m, 3H, H_{ar}), 7.05-6.94 (m, 5H, H_{ar}), 6.80 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H_{ar}), 3.49 (s, 3H, OMe), 2.47 (s, 3H, Me), 2.29 (s, 3H, Me).

²¹⁹ Shi, M.; Chen, L-H.; Li, C-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790.

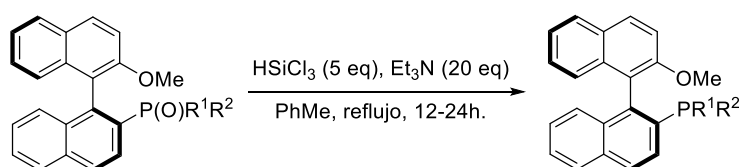
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8 (C_{ar}), 143.2 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, C_{ar}), 143.1 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, C_{ar}), 141.8 (d, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C_{ar}), 134.6 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz, C_{ar}), 133.9 (C_{ar}), 133.7 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, CH_{ar}), 133.1 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, C_{13} o $\text{C}_{13'}$), 132.7 (d, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, C_{13} o $\text{C}_{13'}$), 131.7. (C_{ar}), 131.5 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, C_{14} o $\text{C}_{14'}$), 131.2 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_{14} o $\text{C}_{14'}$), 131.0 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_{15} o $\text{C}_{15'}$), 130.8 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_{15} o $\text{C}_{15'}$), 130.7 (C_{ar}), 129.9 (d, $J_{\text{CP}} = 100$ Hz, C_{ar}), 129.9 (CH_{ar}), 128.9 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, CH_{ar}), 128.3 (CH_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.7 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 127.1 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 125.5 (d, $J_{\text{CP}} = 17$ Hz, CH_{ar}), 124.6 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{16} o $\text{C}_{16'}$), 124.5 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{16} o $\text{C}_{16'}$), 122.7 (CH_{ar}), 119.6 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_{ar}), 112.1 (C_{ar}), 55.2 (OMe), 22.2 (d, $J_{\text{CP}} = 4$ Hz, Me), 21.8 (d, $J_{\text{CP}} = 4$ Hz, Me).

^{31}P -RMN (161 MHz, CDCl_3): δ 34.2.

HRMS(ED) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{P}$ (M^+) 512.1905, encontrado 512.1891.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68.1$ (c 0.50, CHCl_3).

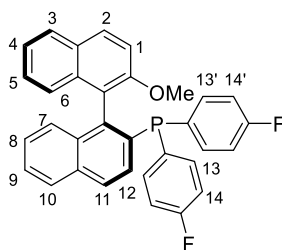
II.6.2.1.4. Síntesis de los 2-fosfino-2'-metoxi-1,1'-binaftalenos **42**.



Procedimiento general

Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía:²¹⁴ Sobre una disolución del correspondiente 2-fosfinil-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno **41** (0.5 mmol) y trietilamina (10 mmol, 13.9 mL) en tolueno anhidro (12 mL), se adicionó lentamente, bajo argón y a 0 °C, triclorosilano (2.5 mmol, 252 μL). La mezcla resultante fue calentada a refluxo durante 12-24 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción fue enfriada hasta 0 °C, tratada con una disolución de NaHCO_3 (5 mL), filtrada sobre celita y extraída con Et_2O (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO_4 anhidro, filtradas y concentradas a presión reducida. El crudo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

II.6.2.1.4.1. Síntesis del (S)-2-((4-fluorofenil)fosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (42a).



Seguindo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.4.** y tras purificación cromatográfica (AcOEt:tolueno 1:2), se obtuvo el compuesto **42a** como una espuma blanca (237 mg, 94%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H_{ar}), 7.96-7.91 (m, 3H, H_{ar}), 7.55-7.51 (m, 1H, H_{ar}), 7.41-7.23 (m, 7H, H_{ar}), 7.19 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H_{ar}), 7.12-7.03 (m, 4H, H_{arom.}), 6.97-6.92 (m, 3H, H_{ar}), 3.47 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (d, $J_{CF} = 247$ Hz, C_{ar}), 162.9 (d, $J_{CF} = 247$ Hz, C_{ar}), 154.9 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, CH_{ar}), 142.2 (d, $J_{CP} = 35$ Hz, C_{ar}), 135.3 (dd, $J_{CP} = 18$ Hz, $J_{CF} = 8$ Hz, C₁₃ o C_{13'}), 135.2 (dd, $J_{CP} = 16$ Hz, $J_{CF} = 8$ Hz, C₁₃ o C_{13'}), 134.0 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, C_{ar}), 133.7 (C_{ar}), 133.5 (dd, $J_{CP} = 14$ Hz, $J_{CF} = 4$ Hz, C_{ar}), 133.1 (dd, $J_{CP} = 13$ Hz, $J_{CF} = 3$ Hz, C_{ar}), 133.0 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, C_{ar}), 130.0 (CH_{ar}), 129.7 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, CH_{ar}), 129.0 (C_{ar}), 128.6 (CH_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 128.0 (C_{ar}), 127.9 (d, $J_{CP} = 7$ Hz, CH_{ar}), 126.8 (C_{ar}), 126.6 (d, $J_{CP} = 3$ Hz, CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.4 (CH_{ar}), 125.3 (C_{ar}), 125.1 (CH_{ar}), 121.5 (d, $J_{CP} = 9$ Hz, C_{ar}), 115.4 (dd, $J_{CF} = 21$ Hz, $J_{CP} = 7$ Hz, C₁₄ o C_{14'}), 115.3 (dd, $J_{CF} = 21$ Hz, $J_{CP} = 7$ Hz, C₁₄ o C_{14'}), 112.6 (CH_{ar}), 55.5 (OMe).

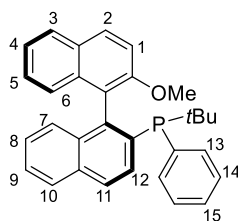
³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ -15.7 (t, $J_{PF} = 5$ Hz).

¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -113.1 (d, $J_{FP} = 5$ Hz, 1F), -113.4 (d, $J_{FP} = 5$ Hz, 1F).

HRMS(EI) m/z calculado para C₃₃H₂₃F₂OP (M⁺) 504.1455, encontrado 504.1455.

$[\alpha]_{D}^{20} = -41.1$ (c 0.60, CHCl₃).

II.6.2.1.4.2. Síntesis del (1*S*)-2-(*tert*-butil(fenil)fosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno (42b).



Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.4.**, y tras purificación cromatográfica (tolueno:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **42bD1**²¹⁶ como una espuma blanca (53.8 mg, 24%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.10-7.97 (m, 4H, H_{ar}), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{ar}), 7.53-7.49 (m, 2H, H_{ar}), 7.39-7.22 (m, 8H, H_{ar}), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{ar}), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H₁), 3.85 (s, 3H, OMe), 1.29 (d, 9H, *J* = 12.6 Hz, *t*Bu).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 154.1 (d, *J*_{CP} = 2 Hz, C_{ar}), 143.6 (d, *J*_{CP} = 35 Hz, C_{ar}), 138.9 (d, *J*_{CP} = 23 Hz, C_{ar}), 135.3 (d, *J*_{CP} = 19 Hz, C_{ar}), 134.4 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, C_{ar}), 133.5 (C_{ar}), 133.2 (d, *J*_{CP} = 8 Hz, C_{ar}), 131.1 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.5 (C_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.6 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.2 (CH_{ar}), 126.9 (d, *J*_{CP} = 3 Hz, CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.0 (CH_{ar}), 125.9 (CH_{ar}), 125.5 (CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 122.6 (d, *J*_{CP} = 9 Hz, C_{ar}), 112.6 (CH_{ar}), 55.8 (OMe), 31.1 (d, *J*_{CP} = 18 Hz, C(CH₃)₃), 29.4 (d, *J*_{CP} = 16 Hz, C(CH₃)₃).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 5.4.

HRMS(EI) *m/z* calculado para C₃₁H₂₉OP (M⁺) 448.1956, encontrado 448.1958.

[α]_D²⁰ = +116.5 (*c* 2.00, CHCl₃).

Seguendo el procedimiento general descrito en el apartado **II.6.2.1.4.** y tras purificación cromatográfica (tolueno:*n*-hexano 1:1), se obtuvo el compuesto **42bD2**²¹⁷ como una espuma blanca (42.6 mg, 19%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H_{ar}), 8.09-8.06 (m, 2H, H_{ar}), 8.04 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.99 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H_{ar}), 7.60-7.56 (m, 1H, H_{ar}), 7.52 (t, 2H, *J* = 6.9

Hz, H_{ar}), 7.43 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, H_{ar}), 7.38-7.29 (m, 7H, H_{ar}), 7.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H₁), 3.39 (s, 3H, OMe), 1.22 (d, 9H, $J = 12.4$ Hz, *t*Bu).

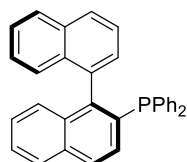
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9 (d, $J_{CP} = 3$ Hz, C_{ar}), 143.6 (d, $J_{CP} = 36$ Hz, C_{ar}), 139.9 (d, $J_{CP} = 24$ Hz, C_{ar}), 133.9 (d, $J_{CP} = 1$ Hz, C_{ar}), 133.7 (d, $J_{CP} = 1$ Hz, C_{ar}), 133.3 (C_{ar}), 133.1 (d, $J_{CP} = 17$ Hz, CH_{ar}), 131.1 (d, $J_{CP} = 3$ Hz, CH_{ar}), 129.4 (CH_{ar}), 128.6 (d, $J_{CP} = 81$ Hz, C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 127.9 (CH_{ar}), 127.8 (CH_{ar}), 127.5 (CH_{ar}), 127.4 (CH_{ar}), 127.1 (d, $J_{CP} = 3$ Hz, CH_{ar}), 126.9 (CH_{ar}), 126.8 (CH_{ar}), 126.5 (CH_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 126.0 (d, $J_{CP} = 9$ Hz, CH_{ar}), 123.1 (CH_{ar}), 122.4 (d, $J_{CP} = 10$ Hz, CH_{ar}), 112.6 (CH_{ar}), 55.2 (OMe), 30.7 (d, $J_{CP} = 18$ Hz, C(CH₃)₃), 29.5 (d, $J_{CP} = 16$ Hz, C(CH₃)₃).

³¹P-RMN (161 MHz, CDCl₃): δ 7.1.

HRMS(ED) *m/z* calculado para C₃₁H₂₉OP (M⁺) 448.1956, encontrado 448.1958.

$[\alpha]_{D}^{20} = -274.6$ (*c* 0.52, CHCl₃).

II.6.2.1.4.3. Síntesis del (*R*)-2-(Difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno.



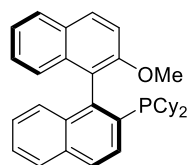
Seguendo un procedimiento descrito en la bibliografía,²²⁰ partiendo del 2-(difenil)fosfinil-1,1'-binaftaleno,²²¹ se obtuvo el (*R*)-H-MOP como una espuma blanca (217 mg, 99%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía^{220,222}

$[\alpha]_{D}^{20} = -90.1$ (*c* 0.5, CHCl₃).

²²⁰ Uozumi, Y.; Suzuki, N.; Ogiwara, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 4293.

²²¹ Kurz, L.; Lee, G.; Morgans, D.; Waldyke, M.J.; Ward, T. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 6321.

²²² Jiang, Y-Q.; Shi, Y-L.; Shi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202.

II.6.2.1.4.4. Síntesis del (*S*)-2-(Diciclohexilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.

Siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía, partiendo del (*S*)-binol²²³ (2 mmol, 572 mg), se obtuvo el (*S*)-OMe-(Cy)-MOP como una espuma blanca (163 mg, 17%). Los datos físicos y espectroscópicos coincidieron con los descritos en la bibliografía.²²³

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.0$ (*c* 1.00, CHCl₃).

²²³ Hamada, T.; Chieffi, A.; Ahman, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261.

Conclusiones

De los resultados experimentales cosechados a lo largo de esta Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La introducción de ligandos N,N-hemilábiles en reacciones de borilación C–H de arenos catalizadas por Ir permite habilitar efectos directores por funciones nitrogenadas, de modo que la reacción de 2-arilpiridinas(isoquinolinas) o N,N-dimetilhidrazonas aromáticas con bis(pinacolato)diboro genera productos de borilación en la posición *orto* con completa regioselectividad.

2. En la reacción de borilación dirigida de 2-arilpiridinas(isoquinolinas) se obtienen dos tipos de productos dependiendo del nivel de impedimento estérico a la coplanaridad del sistema heterobiarílico. Los productos con elevado nivel de impedimento no presentan interacción N–B, tanto en disolución como en estado sólido, mientras que en productos poco impedidos se observa la formación de un complejo interno N–B que exige coplanaridad del sistema.

3. Incluso en los casos en que no se observa interacción N–B, y por tanto se obtienen productos con quiralidad axial, no es posible la separación de atropoisómeros mediante las técnicas analíticas habituales (HPLC y cromatografía de gases en fases estacionarias quirales). Este fenómeno se interpreta como consecuencia de una fácil racemización, presumiblemente facilitada por formación de un complejo N–B intermedio que, sin ser la especie más estable, reduce significativamente el perfil de energía del proceso. Este hecho impide plantear una borilación C–H enantioselectiva de heterobiarilos.

4. La modulación de las propiedades electrónicas del ligando hemilábil permite aumentar la actividad catalítica hasta el punto de permitir la sustitución del bis(pinacolato)diboro por el pinacol borano, menos reactivo pero más eficiente desde el punto de vista de la economía atómica.

5. Se ha desarrollado un procedimiento 'one pot' de borilación/acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura a partir de hidrazonas aromáticas. Este procedimiento habilita un acceso directo a precursores de fármacos de la familia *Sartan* (antagonistas del receptor de angiotensina II que actúan como antihipertensivos).

6. Empleando la misma estrategia, las reacciones de *orto,orto'*-diborilación de *N,N*-dimetilhidrazonas aromáticas transcurren con rendimientos cuantitativos para sustratos con cualquier patrón de sustitución en el anillo. La eficiencia de la segunda borilación se relaciona con la ausencia de interacciones N–B en el producto monoborilado, lo que habilita al grupo director para actuar una segunda vez.

7. Los dos grupos borilo en las hidrazonas *orto,orto'*-diboriladas son estructuralmente muy diferentes: uno de ellos se dispone en el plano del areno y participa en un enlace de hidrógeno CH–O, mientras que el segundo se dispone perpendicularmente al areno, con mucho mayor impedimento en el acceso al átomo de boro. Estas diferencias estructurales ha sido aprovechadas para realizar una funcionalización secuencial disimétrica de estos productos diborilados y acceder a compuestos aromáticos densamente funcionalizados.

8. A partir de las 1-(1'-naftil)isoquinolinas boriladas se ha desarrollado un procedimiento de síntesis asimétrica de heterobiarilos mediante acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura, proceso que transcurre mediante resolución cinética dinámica, confirmando así la presupuesta inestabilidad configuracional de los productos de partida.

Conclusions

From the experimental data collected along the present Doctoral Thesis the following conclusion can be extracted:

1. The introduction of hemilabile N,N-ligands in Ir-catalyzed arene C–H borylation enable directing effects by nitrogenated functionalities, so that the reaction of 2-arylpyridines(isoquinolines) or aromatic N,N-dimethylhydrazones with bis(pinacolate)diboron affords *ortho*-borylation products with complete regioselectivity

2. Two types of products were obtained in the directed borylation of 2-arylpyridines(isoquinolines), depending on the level of steric hindrance to coplanarity in the heterobiaryl system. No N–B interaction are observed in hindered products, both in the solid state or in solution, while the formation of an internal 'ate' complex with planar geometry is observed for less hindered products.

3. Even in the cases where no N–B interactions are observed, that consequently exhibit axial chirality, the separation of enantiomeric atropoisomers by the usual analytic techniques (HPLC or GC on chiral stationary phases) has been unsuccessfully attempted. This phenomenon is attributed to an easy racemization, presumably facilitated by the formation of an internal N–B 'ate' complex that, not being the most stable species, significantly reduce the energy profile of the process. This fact prevents the development of a catalytic asymmetric borylation of heterobiaryls.

4. The tuning of the electronic properties of the hemilabile N,N-ligands allow to increase the catalytic activity up to the point that allows replacement of bis(pinacolate)diboron by pinacol borane, less reactive but more efficient from the atom–economic viewpoint.

5. Starting from aromatic N,N-dimethylhydrazones, a 'one pot' borylation/Suzuki-Miyaura cross–coupling procedure has been developed. This technique provides an easy entry to direct precursors of the *Sartan* drugs (angiotensin II receptor antagonists, with anti–hypertensive activity).

6. Using the same strategy, the ortho,ortho'-diborylation of aromatic N,N-dimethylhydrazones proceeds in quantitative yields for substrates with any substitution pattern in the aromatic ring. The efficiency of the second borylation is related with the absence of N–B interactions in the monoborylated product, which let the original directing group available to perform a second borylation.

7. There are marked differences between the two boryl groups in diborylated N,N-dimethylhydrazones: one of them arranges in a coplanar way with the arene ring, and participates as acceptor in a CH–O hydrogen bond, while the second one arranges perpendicular to the arene, with a much higher hindrance around the boron atom. This structural difference has been exploited to perform a sequential, dissymmetric functionalization of these products, leading to densely functionalized aromatic compounds.

8. A new procedure for the asymmetric synthesis of heterobiaryls has been developed from borylated 1-(1'-naphthyl)isoquinolines. The enantioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling with aryl halides proceeds via dynamic kinetic resolution, thereby demonstrating the previously assumed configurational instability of the starting products.

APÉNDICE I. Abreviaturas.

Ac	Acetil
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Ac	acuoso
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
BINAM	1,1'-Binaftil-2,2'-diamina
BINAP	2-(Difenilfosfino)-1-[2-(difenilfosfino)-naftalen-1-il]naftaleno
BINOL	1,1'-Bi-naftol
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
bpy	2,2'-bipiridina
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
ⁿ BuLi	<i>n</i> -Butil litio
^t BuLi	<i>tert</i> -Butil litio
Cat	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
cod	1,5-Ciclooctadieno
coe	Cicloocteno
Cp	Anión ciclopentadienilo
Cp [*]	Anión 1,2,3,4,5-pentametilciclopentadienilo
Cy	Ciclohexilo
dba	Dibencilidenacetona
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIPEA	<i>N,N'</i> -Di- <i>iso</i> -propiletildiamina
DMAE	Dimetilaminoetanol
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
dmpe	1,2-Bis(dimetilfosfino)etano
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dppb	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butil-2,2'-bipiridina

Dte.	Disolvente
DKR	Resolución cinética dinámica
DoM	Directed <i>ortho</i> -metalation
DYKAT	Transformación cinética dinámica asimétrica
E	Electrófilo
ed	Exceso diastereomérico
ee	Exceso enantiomérico
EM(AR)	Espectrometría de masas (alta resolución)
EM(CI)	Espectrometría de masas (ionización química)
EM(FAB)	Espectrometría de masas (Bombardeo con átomos rápidos)
EM(EI)	Espectrometría de masas (impacto electrónico)
eq	Equivalentes.
Et	Etilo
GD	Grupo director
GF	Grupo funcional
h	Horas
HBpin	Pinacolborano
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
Ind	Indenilo
ⁱ Pr	<i>Iso</i> -propilo
KR	Resolución cinética
L	Ligando
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
mes	Mesitilo
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
MMPP·6H ₂ O	Monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado
n.d.	No determinado/a
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot. Programa de diagrama de elipsoide de la Oak Ridge
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
PHOX	Fosfinaoxazolina
PQXphos	Poli(quinoxalina-2,3-dil)-fosfina
QUINAP	1-(2'-Difenilfosfino-1-naftil)isoquinolina
rac.	Racémico
rd	Relación diastereomérica

re	Relación enantiomérica
Rto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear.
Sat	saturada
Silica-SMAP	Silica-Supported Compact Phosphines
T	Temperatura
t	Tiempo
ta	Temperatura ambiente
TEMPO	Radical 1-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propilsililo
Tf	Triflato
THF	Tetrahidrofurano
tmphen	3,4,7,8-tetrametilfenantrolina
TMEDA	Tetrametiletildiamina
TMS	Trimetilsililo
t _R	Tiempo de retención
VIH	Virus de Inmuno deficiencia humana
δ	Desplazamiento químico
λ	longitud de onda

APÉNDICE II. Métodos generales.

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N₂ comercial calidad “U” y Ar comercial calidad “N-48”.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (C.C.F.), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ($\lambda = 254$ nm), y por revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H₂SO₄ y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ y 400 mL de H₂SO₄ al 10%), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de KMnO₄ (10 g de KMnO₄, 66 g de K₂CO₃, 17 mL de AcOH, 1 L de H₂O) y revelador de ninhidrina (0.1% en EtOH al 96%).

Las purificaciones de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.0200 mm, 0.040-0.063 mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los disolventes que se indican en cada caso, y estos fueron eliminados mediante presión reducida en rotavapor a temperaturas inferiores a 50 °C.
- Cromatografía en placas semipreparativas, empleando cromatoplasmas de vidrio prefabricadas de gel de sílice de un espesor de 0.25 mm (*Panreac DC-Fertigplatten SIL G-25 UV254*).
- Cristalización a partir de los disolventes adecuados.

Los compuestos sintetizados descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de ¹H-RMN y en algunos casos por los de ¹³C-RMN y ³¹P-RMN.

La determinación de las relaciones enantioméricas se ha llevado a cabo mediante separación cromatográfica por HPLC (Equipo Waters 2695 con detector Waters 2996 (*Photodiode Array*), empleando columnas con fase estacionaria quirral (*Daicel Chiralpak OJ, AD-H, IA, IB, IC*) y mezclas de *n*-hexano e *iso*-propanol como fase móvil.

Los puntos de fusión (P.f.) se han medido empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341 MC* o *Jasco P-2000*, empleando luz amarilla de Na ($\lambda = 589$ nm) y celda de 1 dm de longitud.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón, ^{13}C y ^{31}P (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Advance AV 300* (300 MHz), *Bruker DPX 400* (400 MHz), *Bruker AMX 500* (500 MHz) y *Advance AV 500* (500 MHz), usando como disolventes deuterados CDCl_3 (comercial), acetona- d_6 (comercial), acetonitrilo- d_3 (comercial). Los espectros de ^1H y ^{13}C se calibraron usando la señal interna del disolvente deuterado, y en el caso de ^{31}P se usó una calibración externa usando H_3PO_4 ($\delta = 0$ ppm). La asignación de las señales se ha completado mediante la realización de experimentos de correlación homonuclear 2D (COSY) y heteronuclear (HETCOR). Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), sa (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete de doblete), dt (doble triplete), h (heptete) y m (multiplete).

Los experimentos de difracción de Rayos-X de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos-X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez, usando un difractorómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (radiación MoK_α , $\lambda = 0.71073$ Å). Para la asignación de la configuración absoluta de moléculas sin átomos pesados se empleó un difractorómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* (radiación CuK_α , $\lambda =$

1.54178 Å) del servicio de Rayos-X del CITIUS de la Universidad de Sevilla. La resolución de la estructura se llevó a cabo por Dr. Eleuterio Álvarez.

Los espectros de masas (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos, que fueron las siguientes:

Equipo *Kratos MS 80 RFA*:

- Ionización por impacto electrónico (EI) a 70 e.V.; corriente de ionización de 100 μ A; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 o 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.
- “Fast Atom Bombardment” (FAB). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μ A, 2×10^{-4} mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 o 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 o 10 s/dec., respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como agente de ionización se usó NaI.
- Ionización química (CI) a 150 eV, usando como gas reactivo *iso*-butano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.
- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μ A; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 o 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 o 5 s/dec respectivamente.
- FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μ A) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, 2×10^{-4} mbar. Resolución 10000 (definición del 5% de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

APÉNDICE III. Productos comerciales.

Acetato de etilo (*SDS*)

Acetato de paladio (II) (*Strem*)

Acetofenona (*Merck*)

Acetona (*Aldrich*)

Ácido clorhídrico (*Panreac*)

Ácido bromhídrico en acético al 33% (*Aldrich*)

Ácido dihidroacenaften-5-borónico (*Aldrich*)

Ácido-2-metoxi-1-fenilborónico (*Aldrich*)

Ácido-1-fenilborónico (*Aldrich*)

Ácido-4-metil-1-naftilborónico (*Aldrich*)

Ácido-2-metoxi-1-naftilborónico (*Aldrich*)

Ácido-1-naftilborónico (*Aldrich*)

Ácido piren-1-ilborónico (*Aldrich*)

Aldehído salicílico (*Aldrich*)

Anilina (*Aldrich*)

Anhídrido tríflico (*Aldrich*)

Bencilamina (*Aldrich*)

Bis(dibencilidenacetona) paladio (0) (*Strem*)

Benzaldehído (*Aldrich*)

Bis(pinacolato)diboro (*Strem*)

Borato de tri-*iso*-propilo (*Aldrich*)

Bromuro de cobre (I) (*Aldrich*)

Bromuro de ciclohexilmagnesio (*Aldrich*)

Bromuro de fenilmagnesio (*Aldrich*)

Bromobenceno (*Aldrich*)

Butillitio (*Aldrich*)

Terc-butil-litio (*Aldrich*)

Carbonato de cesio (*Panreac*)

Carbonato potásico (*Panreac*)

Carbonato sódico (*Panreac*)

Cloroformo (*Aldrich*)

Cloruro amónico (*Panreac*)

Cloruro de paladio bisacetónitrilo (*Strem*)

Cloruro sódico (*Panreac*)

Diclorometano (*SDS*)

Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) (*Strem*)

Dimetilaminoetanol (*Aldrich*)

Dimetilsulfuro (*Aldrich*)

N,N-Dibencilhidracina (*Aldrich*)

N,N-Dimetilhidracina (*Aldrich*)

N,N-Dimetilformida (*Fluka*)

Éter dietílico (*SDS*)

Etanol (*SDS*)

Fluoruro de cesio (*Aldrich*)

Fosfato potásico (*Aldrich*)

Glioxal (*Aldrich*)

n-Hexano (*SDS*)

Hidrobromuro de la 2-bromometilpiridina (*Aldrich*)

Hidrocloruro de la *N,N*-difenilhidracina (*Aldrich*)

Hidrocloruro de la metoxiamina (*Aldrich*)

Hidrocloruro de la benciloxiamina (*Aldrich*)

Hidrógeno fluoruro de potasio 4.5 M (*Aldrich*)

Hidróxido sódico (*Aldrich*)

Magnesio (*Aldrich*)

Metanol (*SDS*)

Monoperoxifalato hexahidrato de magnesio (*Aldrich*)

Pinacolborano (*Aldrich*)

Piridina (*Aldrich*)

Sulfato de magnesio (*Panreac*)

Tetrahidrofurano (*Fluka*)

Tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) (*Strem*)

Tolueno (*Fluka*)

Trietilamina (*SDS*)

Tris(bencilidenacetona) paladio (0) (*Strem*)

Tribromuro de boro (*Aldrich*)

Yodobenceno (*Aldrich*)

Yoduro de metilo (*Aldrich*)

1-cloroisoquinolina (*Aldrich*)

1-naftaldehído (*Aldrich*)

1,2-Dimetoxietano (*Aldrich*)

1,2-Dicloroetano (*Aldrich*)

1,4-Dioxano (*Aldrich*)

1,3-dicloroisoquinolina (*Aldrich*)

1,3-bis(difenilfosfino)propano (*Aldrich*)

1,4-bis(difenilfosfino)butano (*Aldrich*)

(1,5-Ciclooctadieno)(μ -metoxi) iridio (I) dímero (*Strem*)

(1,5-Ciclooctadieno)(μ -cloro) iridio (I) dímero (*Strem*)

2-acetilpiridina (*Aldrich*)

2-bromobenzaldehído (*Aldrich*)

2-bromo-3-aminopiridina (*Aldrich*)

2-bromo-3-cloropiridina (*Aldrich*)

2-bromo-4-metilpiridina (*Aldrich*)

2-bromo-5-metilpiridina (*Aldrich*)

2-clorobenzaldehído (*Aldrich*)

2-cloropiridina (*Aldrich*)

2-cloropirimidina (*Aldrich*)

2-fenilbenzaldehído (*Aldrich*)

2-fenilpiridina (*Aldrich*)

2-formilpiridina (*Aldrich*)

2-fluorobenzaldehído (*Aldrich*)

2-metilbenzaldehído (*Aldrich*)

-
- 2-metoxibenzaldehído (*Aldrich*)
 - 2-naftaldehído (*Aldrich*)
 - 2,6-difluorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3-bromobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3-clorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3-metilbenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3-metoxibenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3-nitrobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3,4-diclorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3,4-dimetoxibenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3,5-diclorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 3,5-dimetoxibenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-bromoanisol (*Aldrich*)
 - 4-bromobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-bromotolueno (*Aldrich*)
 - 4-cianobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-clorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-dimetilaminopiridina (*Aldrich*)
 - 4-*terc*-butilpiridina (*Aldrich*)
 - 4-fluorobenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-metoxianilina (*Aldrich*)
 - 4-metoxibenzaldehído (*Aldrich*)
 - 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehído (*Aldrich*)

APÉNDICE IV. Síntesis de materias primas.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

(*E*)-*N*-fenil-1-(piridin-2-il)metanimina (**L4**).²²⁴

N-etil-*N*-(piridin-2-ilmetil)etanamina (**L5**).²²⁵

3-metil-2-(*o*-tolil)piridina (**1q**).²²⁶

3-metil-2-(2-(trifluorometil)fenil)piridina (**1r**).²²⁷

1-fenil-1*H*-pirazol (**2a**).²²⁸

2,5-difeniloxazol (**3a**).²²⁹

(*E*)-*N,N*-dimetilhidrazona de la acetofenona (**5a**).^{230,231}

(*E*)-*N*-bencil-1-fenilmetanimina (**6a**).²³²

(*E*)-*N*-benciliden-4-metilbenzenosulfonamida (**6b**).²³³

(*E*)-*N*-(4-metoxifenil)-1-fenilmetanimina (**6c**).²³⁴

(*E*)-*O*-metiloxima del benzaldehído (**7a**).^{235,236}

(*S*)-2-(Difenilfosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.²³⁷

(*S*)-2-(Difenilfosfino)-2'-isopropoxi-1,1'-binaftaleno.²³⁷

²²⁴ S. J. Dickson, M. J. Paterson, C. E. Willans, K. M. Anderson, J. W. Steed, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7296.

²²⁵ J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840.

²²⁶ Zhang, L.; Liu, Z.; Li, H.; Fang, G.; Barry, B-D.; Belay, T.A.; Bi, X.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6536.

²²⁷ Wang, X.; Truesdale, L. Yu, J-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648.

²²⁸ Taillefer, M.; Xia, N., Ouali, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 934.

²²⁹ Cheung, C.W.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.

²³⁰ Huang, X-C.; Yang, X-H.; Song, R-J.; Li, J-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1025.

²³¹ Chuang, S-C.; Gandeepan, P.; Cheng, C-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5750.

²³² Doherty, S.; Knight, J. G.; McGrady, J. P.; Ferguson, A. M.; Ward, N. A. B.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 201.

²³³ Nezhad-Khalafi, A, Parhami, A.; Zare, A.; Shirazi, A. N.; Moosavi Zare, A. R.; Hassaninejad, A. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 456.

²³⁴ Nongkunsarn, P.; Ramsden, C. A.; *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3805.

²³⁵ Tanimoto, S.; Yamadera, T.; Sugumoto, T.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 627.

²³⁶ Dubost, E.; Fossey, C.; Cailly, T.; Rault, S.; Fabis, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6414.

²³⁷ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Lee, S-Y.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1945.

(*S*)-2-(Difenilfosfino)-2'-benciloxi-1,1'-binaftaleno.²³⁷

(*S*)-2-(Difenilfosfino)-2'-hidroxi-1,1'-binaftaleno.²³⁷

(*S*)-2-(Bis(*p*-metoxifenil)fosfino)-2'-metoxi-1,1'-binaftaleno.²³⁷

(*R*)-[6,6'-(2*S*,3*S*-butanodioxi)]-2-difenilfosfino-2'-metoxi-(1,1')-bifenil.²³⁸

²³⁸: Wang, S.; Li, J.; Miao, T.; Wu, W.; Li, Q.; Zhuang, Y.; Zhou, Z.; Qiu, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1966.