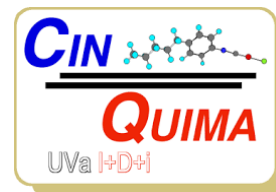




**Universidad de Valladolid**



## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

Máster interuniversitario en Química Sintética e Industrial

**Preparación de nuevos fotoorganocatalizadores  
bifuncionales quirales y estudio de su aplicación  
en procesos enantioselectivos**

*Autor: Iván Pérez Cubero*

*Tutor:*

*Prof. Dr. Jose María Andrés García*



## AGRADECIMIENTOS.

*Han pasado 3 años desde la primera vez que entré en el grupo de investigación Síntesis Asimétrica de Química Orgánica en el IU CINQUIMA. Aún recuerdo la tensión y los nervios por conocer cómo se trabajaba en un laboratorio de investigación cuando hice mis prácticas de empresa en la carrera. Desde ese momento decidí trabajar con el grupo por su gran trato y colaboración.*

*Quería aprovechar este apartado para agradecer todo el esfuerzo que se ha invertido, para que, a día de hoy, me sienta químico.*

*En primer lugar, a mi tutor, Jose María Andrés, agradecer su incansable capacidad por mostrar su apoyo en cualquier circunstancia, desde los primeros años de carrera. Gracias por transmitirme tu pasión por la investigación durante estos años y tu visión para solventar problemas. Gracias por tu paciencia y por ser tan amable con todos. Muy agradecido de haber pasado estos años a tu lado.*

*En segundo lugar, a mi tutora del trabajo de fin de grado, la doctora Marta Rodríguez Rodríguez. Gracias por tu amistad y por hacerme sentir orgulloso de todo mi trabajo. Y, sobre todo, por no dejarme venirme abajo en esos momentos de frustración que en ocasiones surgen. Contigo aprendí lo que es el trabajo en equipo y a ser constante en mis tareas. Muchas gracias por tu tiempo y tu infinita paciencia.*

*En tercer lugar, agradecer a Rafael Pedrosa y a Daniel Naharro por brindarme la oportunidad de trabajar en la línea de investigación de fotocatalisis, y proporcionarme los medios para llevar a cabo los experimentos. Quiero agradecer su amistad y el buen trato recibido estos años.*

*En cuarto lugar, quería hacer mención especial a Álvaro Fonseca, gran amigo y gran conocedor de la química teórica desde los inicios en la carrera. Gracias por tu amistad y tus infinitas ganas por ayudar a la gente. Gracias por tu apoyo en este trabajo, y en todo este tiempo.*

*En quinto lugar, pero no menos importante, agradecer a todas esas personas que me han acompañado dentro y fuera del grupo durante los años. Gracias por hacerme sentir uno más y por compartir tantos buenos momentos. En especial a la futura Doctora Marta Gil, por proporcionarme tantas risas y alegrías durante estos años. Gracias a todos por vuestra amistad.*

*Agradecer ante todo a mi familia por el apoyo incondicional en cada momento durante estos años, y por darme la oportunidad de completar mis estudios. Siempre agradecido.*

*Y para finalizar, me despido de mi Laboratorio 13, donde he vivido grandes logros, y grandes desastres, donde he reído y me he frustrado. Desde mis prácticas de empresa, hasta el master en química orgánica. Siempre Lab13.*

*Hoy, a 14 de Julio de 2020, presento mi trabajo de fin de master en Química Orgánica, y no me arrepiento de ninguna de mis elecciones, y eso solo es gracias a vosotros.*



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>9</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Antecedentes de síntesis asimétrica de aldehídos <math>\alpha</math>-arilsustituidos</b>	<b>15</b>
<b>2.2. Antecedentes de la preparación de <math>\alpha</math>-hidrazinoiliden aldehídos y compuestos referibles</b>	<b>21</b>
<b>3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO</b>	<b>25</b>
<b>3.1. Objetivos.</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Plan de trabajo.</b>	<b>28</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>31</b>
<b>4.1. Síntesis de nuevos fotoaminocatalizadores bifuncionales.</b>	<b>33</b>
<b>4.1.1. Síntesis de aminas primarias derivadas de fluorenona, xantona y tioxantona.</b>	<b>33</b>
<b>4.1.2. Síntesis de aminas quirales que incorporan una unidad fotocatalítica orgánica a partir de <math>\alpha</math>-aminoácidos naturales.</b>	<b>34</b>
<b>4.2. Estudio de la <math>\alpha</math>-arilación enantioselectiva de aldehídos.</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Síntesis de la <math>\alpha</math>-hidrazinoiliden aldehídos y estudio de su utilización como precursores de 1,2,3-triazoles-4-sustituidos.</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Cálculos teóricos.</b>	<b>42</b>
<b>4.4.1. Objetivos del cálculo.</b>	<b>42</b>
<b>4.4.2. Metodología de cálculo.</b>	<b>44</b>
<b>4.4.3. Resultados del cálculo y tratamiento de datos.</b>	<b>45</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>
<b>6. EXPERIMENTAL</b>	<b>57</b>
<b>7. ANEXOS</b>	<b>69</b>
<b>7.1. NMR spectra of new compounds.</b>	<b>73</b>
<b>7.2. IR (ATR).</b>	<b>75</b>
<b>7.3. Crystallographic Data of compound 15.</b>	<b>76</b>



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACN	Acetonitrilo
acac	Acetilacetato
AHF	Hidroformilación asimétrica
ATHF	Hidroformilación de transferencia asimétrica
Ar	Aromático
Boc	Grupo <i>tert</i> -butoxicarbonilo
bpy	Bipiridina
Cat.	Catalizador
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dr	Diastereoselectividad relativa
ee	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalente
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilamido de litio
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
Ph	Fenilo
PNBA	Ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt/ta	Room temperature/ Temperatura ambiente
SET	Transferencia de un solo electron (Single Electron Transfer)
S <sub>E</sub> Ar	Sustitución electrófila aromática
S <sub>N</sub> <sup>2</sup>	Sustitución nucleófila bimolecular
TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THTPA	tris(3-hidroxipropiltriazoilmetil)amina
TLC	Cromatografía en capa fina.





# 1. RESUMEN

---



## 1. RESUMEN

En este trabajo de fin de máster se han sintetizado tres arilaminas primarias derivadas de fluorenona, xantona y tioxantona, de interés para la síntesis de nuevos fotoorganocatalizadores bifuncionales quirales capaces de promover transformaciones fotocatalíticas enantioselectivas. Se ha estudiado la reacción de aldehídos con sales de arildiazonio catalizada por el catalizador de Hayashi-Jorgensen en presencia de Eosina Y como fotosensibilizador, que proporciona  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos en lugar de los aldehídos  $\alpha$ -aril sustituidos esperados. Se ha puesto a punto una nueva metodología de síntesis estos aldehídos que pueden utilizarse como precursores de 1,2,3-triazoles 4-sustituidos.

## 1. SUMMARY

This master's final project has synthesized three primary arylamines derived from fluorenone, xanthone and thioxanthone, of interest for the synthesis of new chiral bifunctional photoorganocatalysts capable of promoting enantioselective photocatalytic transformations. The reaction of aldehydes with aryldiazonium salts catalyzed by the Hayashi-Jorgensen catalyst and in the presence of Eosin Y as a photosensitizer, which provides  $\alpha$ -hydrazineylidene aldehydes in place of the expected  $\alpha$ -aryl substituted aldehydes, has been studied. A new synthesis methodology has been developed for these aldehydes that can be used as precursors of 4-substituted 1,2,3-triazoles.



## 2. INTRODUCCIÓN

---



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Antecedentes de síntesis asimétrica de aldehídos $\alpha$ -aril sustituidos.

La hidroformilación asimétrica (AHF) es un método de gran eficiencia atómica para la síntesis de aldehídos ópticamente activos a partir de alquenos. Estos aldehídos son productos intermedios versátiles para la preparación de productos farmacéuticos y agroquímicos.<sup>1</sup> Los arilalquenos son sustratos importantes para la AHF porque la oxidación de los aldehídos resultantes a ácidos 2-arilpropiónicos proporciona analgésicos y antiinflamatorios como el ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno.

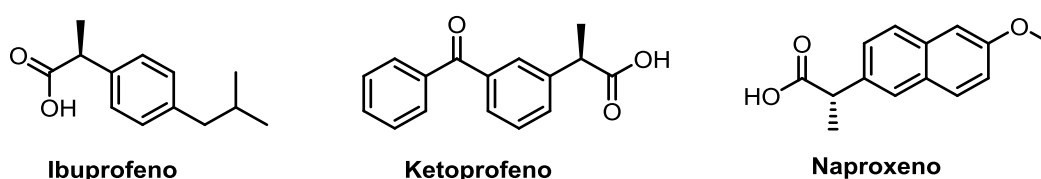
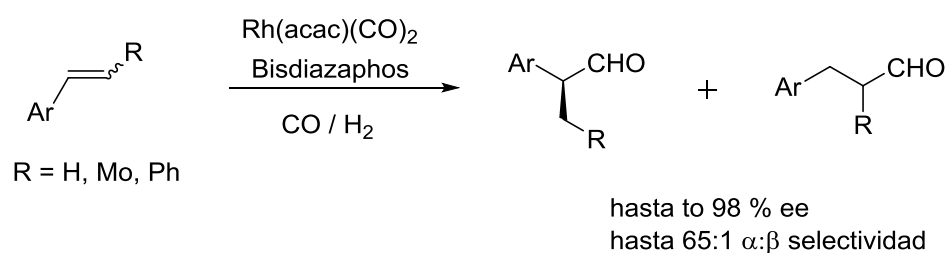


Figura 1.

Landis describió por primera vez en 2008 la hidroformilación asimétrica catalizada por rodio de arilalquenos terminales e internos con ligandos de diazafosfolano.<sup>2</sup> En las condiciones de reacción optimizadas, obtuvieron elevada enantioselectividad (> 90% ee) y regioselectividad (hasta 65:1  $\alpha$ : $\beta$ ) para la mayoría de los sustratos (Esquema 1).



Esquema 1

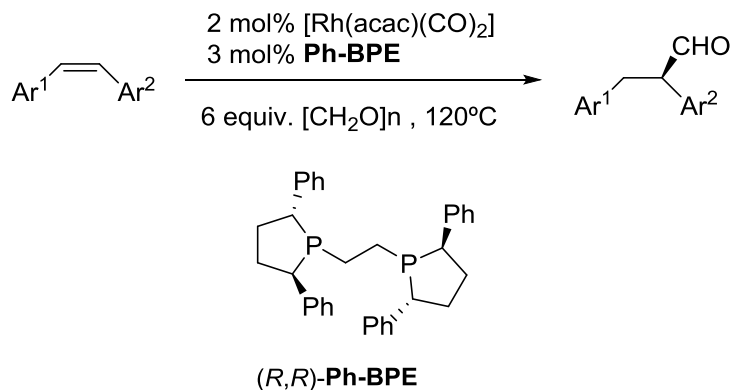
Como alternativa a la hidroformilación asimétrica convencional (AHF), Clarke describió en 2015 la hidroformilación de transferencia asimétrica (ATHF) mediante el uso de formaldehído como sustituto del gas de síntesis.<sup>3</sup> Para ello, utilizó como catalizador un

<sup>1</sup> Botteghi, C.; Paganelli, S.; Marchetti, M. *Chirality* **1991**, *3*, 355.

<sup>2</sup> A. L. Watkins, B. G. Hashiguchi, C. R. Landis. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4553.

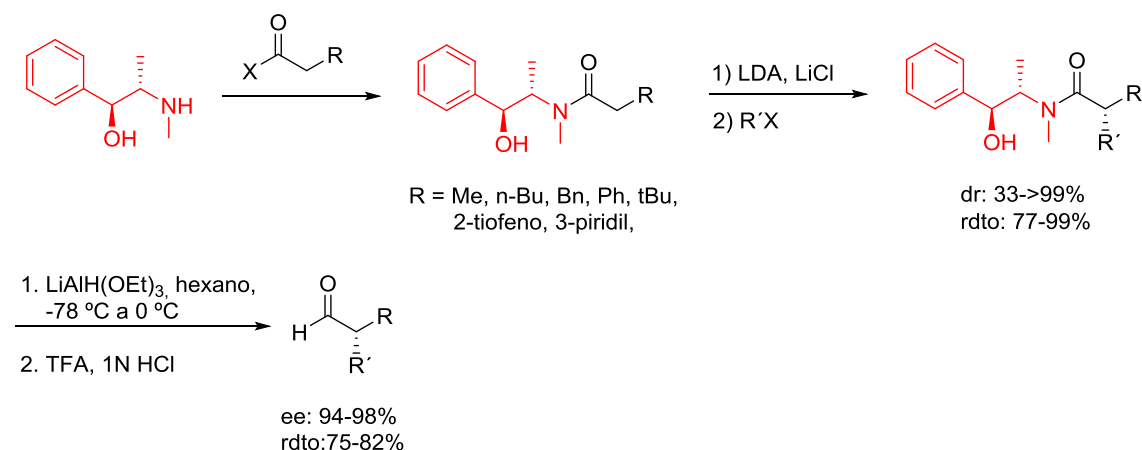
<sup>3</sup> J. A. Fuentes, R. Pittaway, M. L. Clarke. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10645.

derivado de  $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$  y 1,2-bis[(2*S*, 5*S*)-2,5-difenilfosfolano]etano(1,5-ciclooctadieno) (Ph-BPE) con el que consiguió excelentes resultados en términos de actividad y enantioselectividad (hasta 96% ee) (Esquema 2).



**Esquema 2**

Myers ha utilizado la pseudofedrina como auxiliar quiral en la preparación de, entre otros compuestos, de aldehídos  $\alpha$ -aril o alquil-sustituídos con elevada enantioselectividad (Esquema 3).<sup>4</sup> La alquilación de los enolatos de las amidas derivadas de la pseudofedrina con una amplia variedad de haluros de alquilo transcurre de manera eficiente y altamente diastereoselectiva. La transformación de los aductos obtenidos en los aldehídos finales la realiza mediante reducción con hidruro de trietoxialuminio y litio, seguida de tratamiento ácido final.

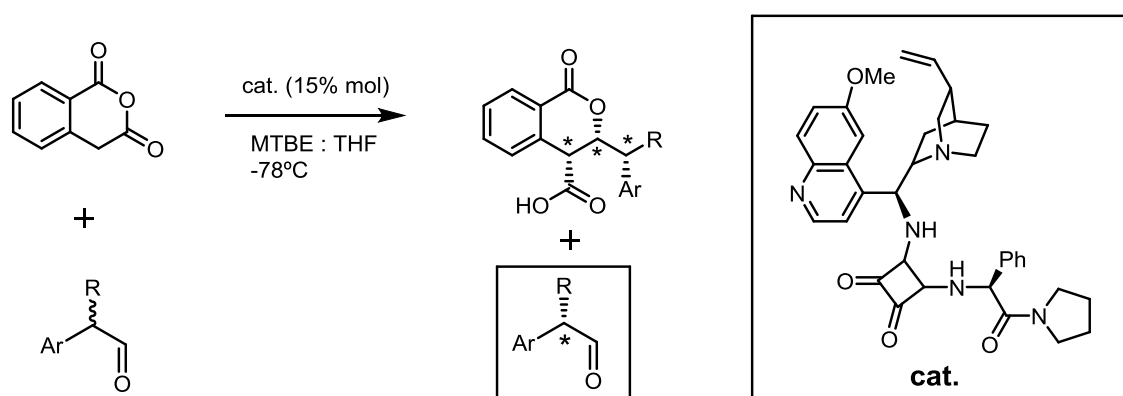


**Esquema 3**

<sup>4</sup> A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

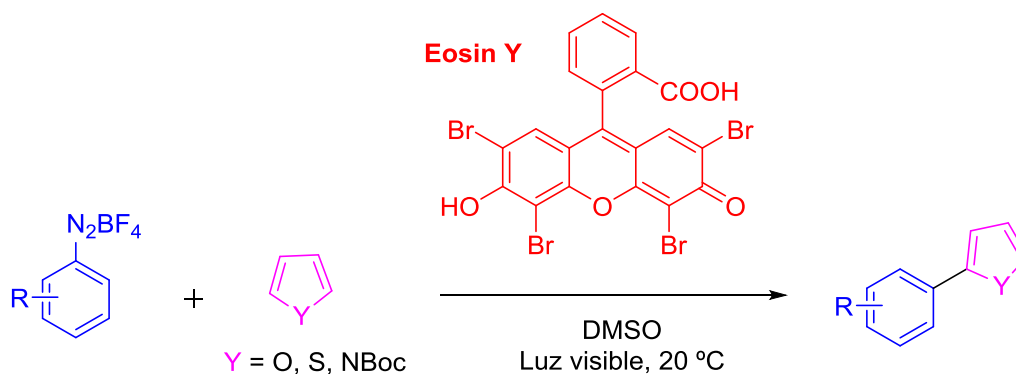


En una aproximación diferente, Connon<sup>5</sup> ha descrito recientemente la resolución cinética one-pot de aldehídos  $\alpha$ -arilsustituídos con una selectividad ( $s^*$ ) de hasta 91 (99:1 d.r., >99% ee) mediante una reacción de cicloadición concomitante (y sinérgica desde el punto de vista de estereocontrol) con anhídridos homoftálicos enolizables catalizada con una escuaramida bifuncional quiral (Esquema 4). Con esa metodología obtiene una mezcla de diastereoisómeros de derivados de dihidroisocumarina (que forman parte de la estructura de productos naturales y otras moléculas con actividad biológica), y el enantiómero del aldehído que no reaccionó.



Esquema 4

Las sales de aril diazonio son excelentes fuentes de radicales arilo y conocidos inhibidores oxidativos en la química fotoredox, y han sido utilizadas por el grupo de König como materiales de partida en la arilación directa de enlaces C-H de heteroarenos promovida por luz verde en presencia de eosina Y como fotosensibilizador (Esquema 5).<sup>6</sup>

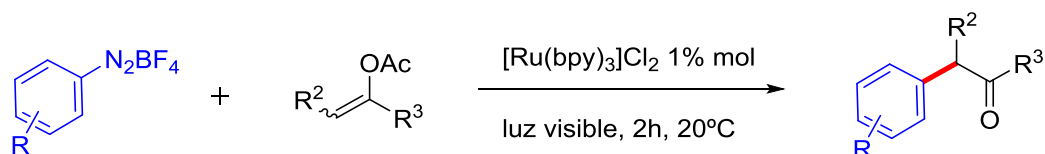


Esquema 5

<sup>5</sup> U. Farid, M. L. Aiello, S. J. Connon. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10074.

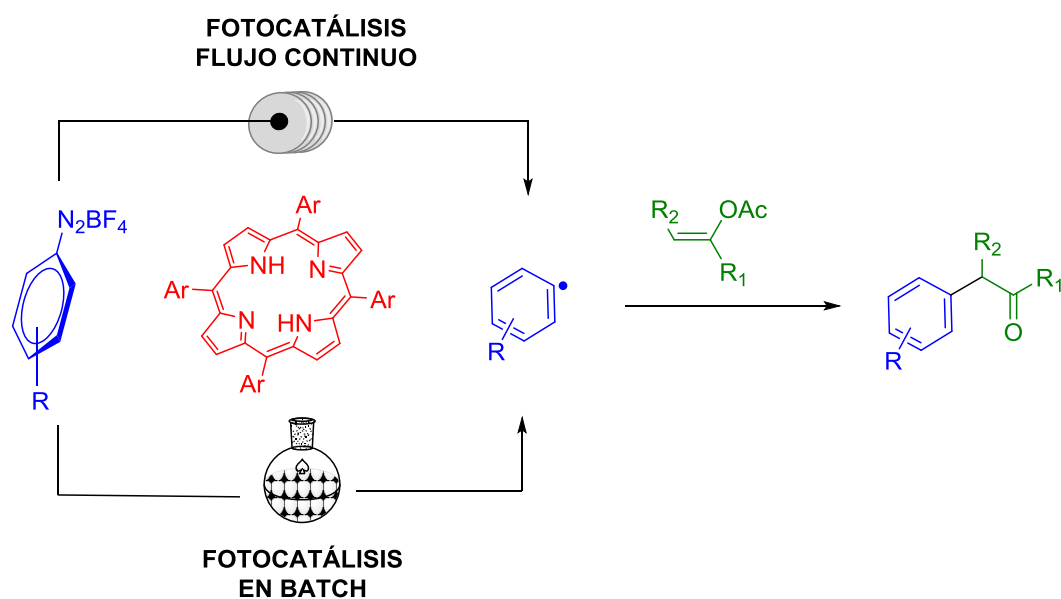
<sup>6</sup> D. P. Hari, P. Schroll, B. König. *J. Am. Chem.Soc.* **2012**, *134*, 2958.

König ha utilizado también luz visible para promover de manera eficiente la  $\alpha$ -arilación de acetatos de enol con sales de aril diazonio en condiciones suaves utilizando  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{-Cl}_2$  como catalizador fotoredox (Esquema 6).<sup>7</sup> La reacción tiene lugar a temperatura ambiente sin la necesidad de bases o de enolatos metálicos tóxicos.



Esquema 6

En un trabajo más reciente, Oliveira describe la fotoarilación de acetatos de enol en batch y en flujo continuo para la obtención de diferentes aldehídos y cetona  $\alpha$ -arilados utilizando sales de diazonio como fuente de radicales arilo y una porfirina electrodeficiente (*meso*-tetra-(pentafluorofenil)porfirina) como catalizador fotoredox (Esquema 7).<sup>8</sup>

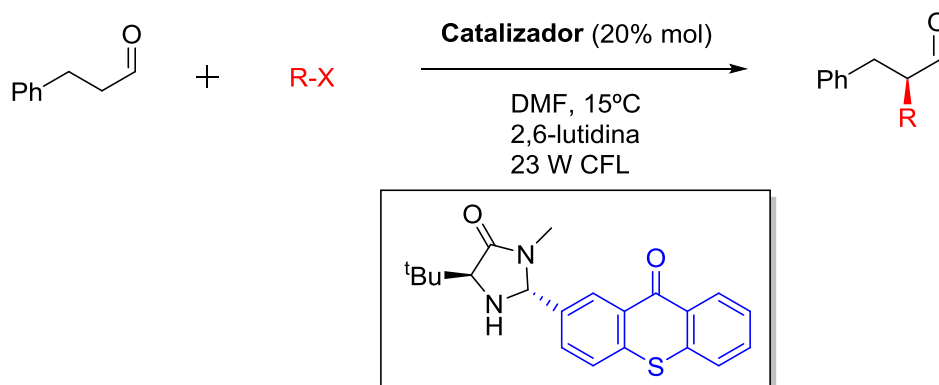


Esquema 7

<sup>7</sup> T. Hering, D. P. Hari, B. König. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10347.

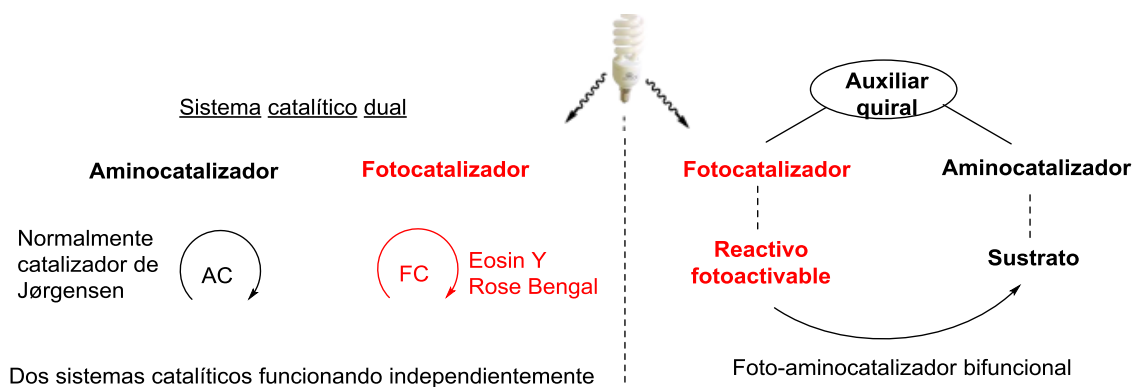
<sup>8</sup> A. A. N. de Souza, N. S. Silva, A. V. Muller, A. S. Polo, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15077.

El grupo de José Alemán<sup>9</sup> ha descrito la preparación de un fotoaminocatalizador bifuncional, basado en imidazolidinona y tioxantona, y su utilización en la  $\alpha$ -alquilación de aldehídos con bromomalonatos y otros halogenuros de alquilo con elevados rendimientos y enantioselectividades (Esquema 8).



Esquema 8

No encontramos, en cambio, en la bibliografía antecedentes de la  $\alpha$ -arilación enantioselectiva de aldehídos con sales de arildiazonio. Esta transformación se podría llevar a cabo utilizando: (a) un aminocatalizador quiral y un fotocatalizador, o (b) un foto-aminocatalizador bifuncional (Esquema 9).

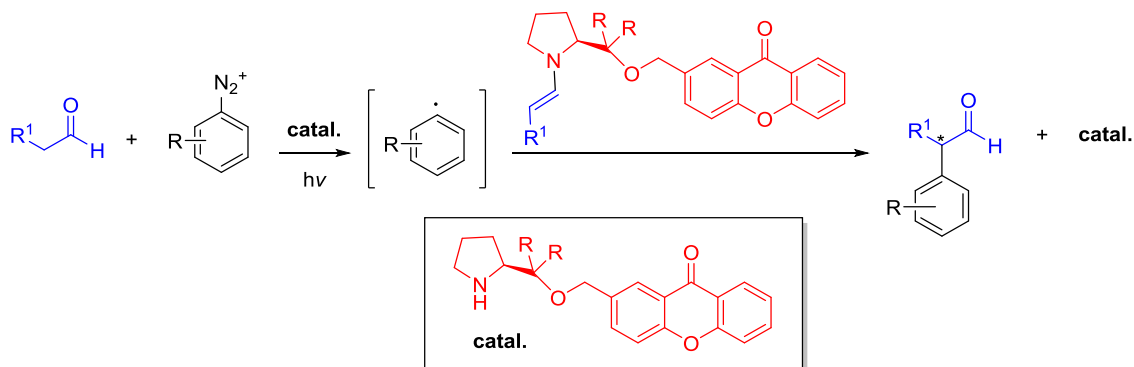


Esquema 9

De acuerdo con la segunda opción, es de esperar que el radical arilo, formado a partir de la sal de diazonio por transferencia de un solo electrón del estado excitado del fotocatalizador, reaccione con la enamina formada a partir del aldehído y del foto-aminocatalizador,

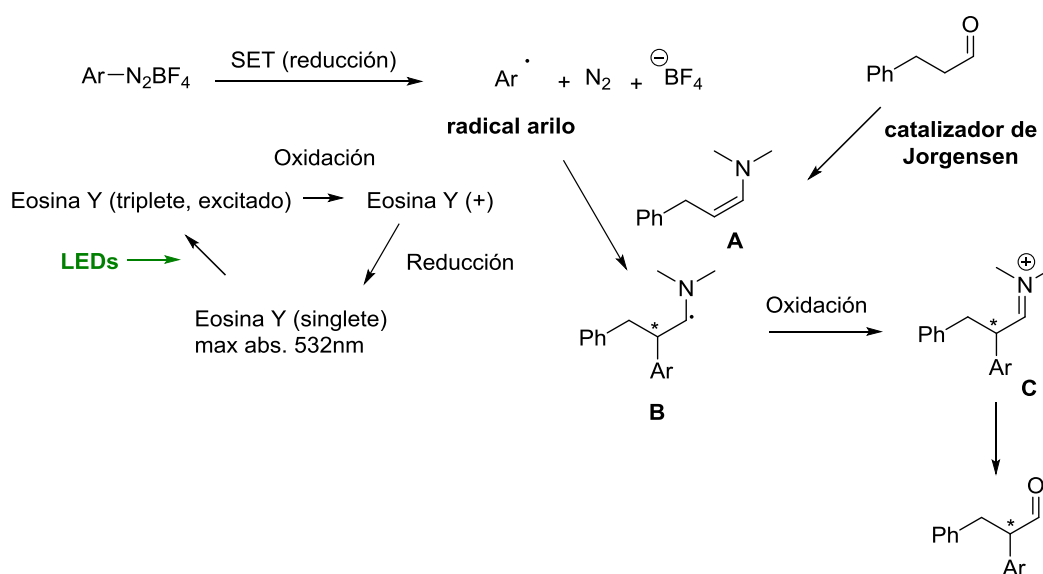
<sup>9</sup> T. Rigotti, A. Casado-Sánchez, S. Cabrera, Raúl Pérez-Ruiz, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, J. Alemán. *ACS Catal.* **2018**, 8, 5928.

conduciendo a un radical intermedio posteriormente transformado en otro intermedio por oxidación, que proporcione el producto final, después de la hidrólisis, con la recuperación del catalizador dual (Esquema 10).



**Esquema 10**

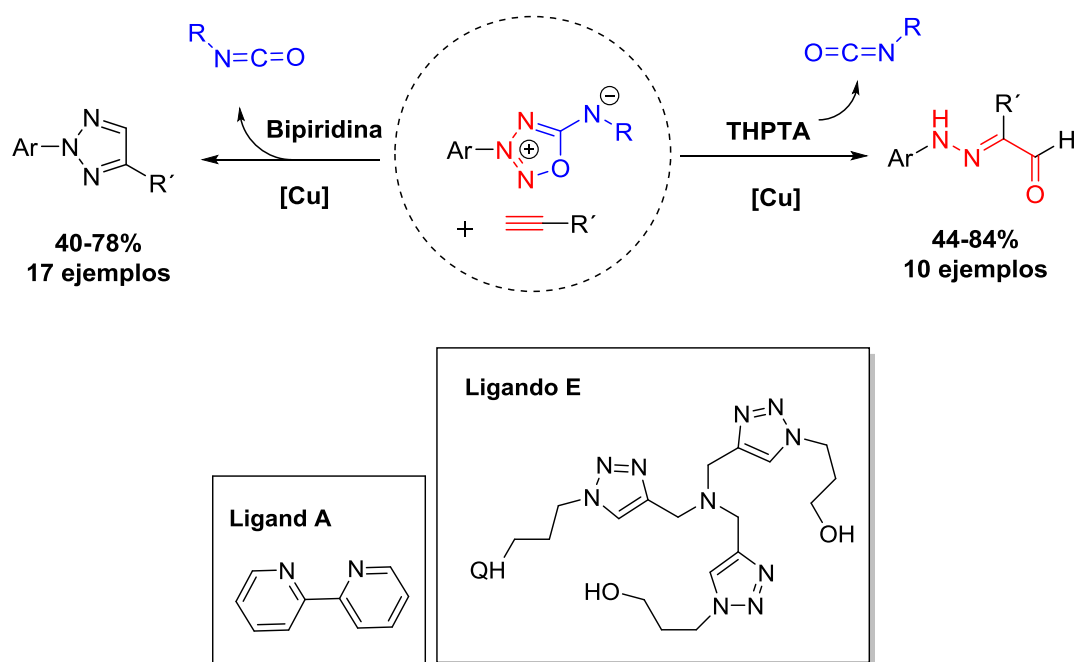
En el Esquema 11 se propone un posible mecanismo para este tipo de reacciones, en las que colorantes orgánicos como la Eosina Y podrían utilizarse para llevar a cabo fotoarilaciones, especialmente mediante la transferencia de un único electrón (SET), generando radicales arilo a partir de sales de arildiazonio. La reacción comienza mediante la condensación del aldehído con el aminocatalizador dando lugar a la formación de la enamina **A**. El radical arilo se adiciona a la nucleofílica enamina **A** para dar lugar al α-amino radical **B**, que se oxida de manera intermolecular a la sal de iminio **C**. Finalmente, la hidrólisis de la sal de iminio proporcionará el aldehído final α-amilado.



**Esquema 11**

## 2.2. Antecedentes de la preparación de $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos y compuestos referibles.

En la literatura sólo existe un antecedente de preparación de  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos. En un trabajo de 2018, Taran los prepara mediante reacción de aza-iminosydnonas, una familia de compuestos mesoiónicos apenas descrito en la literatura,<sup>10</sup> con alquinos terminales catalizada con cobre (Esquema 12).<sup>11</sup> La reacción conduce a la obtención de 1,2,3-triazoles o derivados de 2-hidrazinilideno-propanal dependiendo del ligando de Cu y del alquino utilizado, junto a un isocianato como subproducto. El empleo de alquinos con un heteroátomo en posición propargílica y el uso de tris(3-hidroxi-propil-triazolilmetil)amina (THPTA) como ligando favorece la formación del  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehído, mientras que la utilización de alquinos normales y de bipyridina como ligando favorecen la formación de triazoles con buenos rendimientos y selectividad.

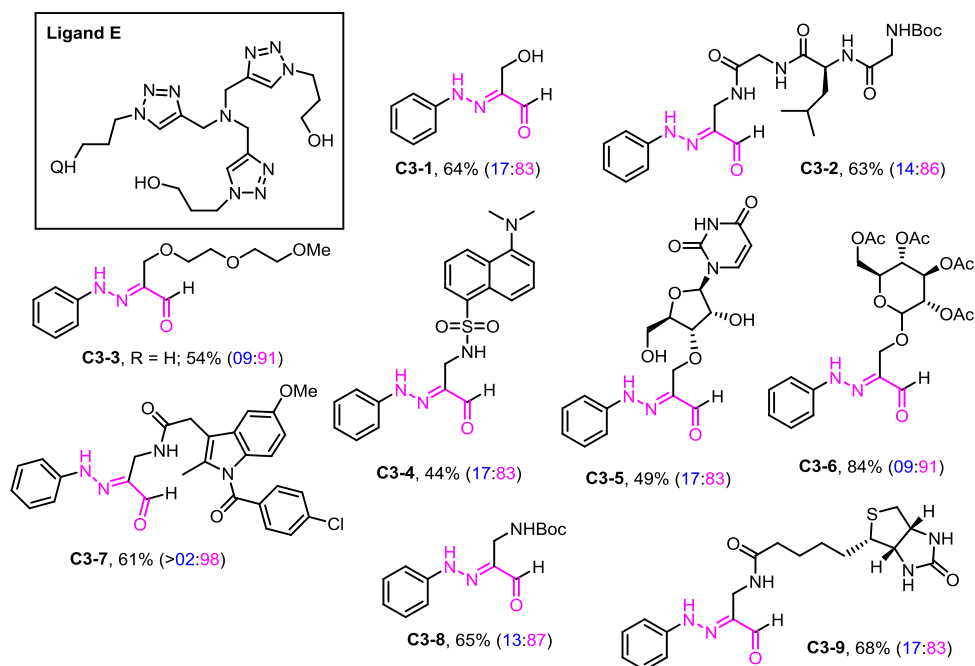


Esquema 12

En la Figura 1 se recogen las estructuras de algunos de los  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos sintetizados mediante esta metodología, de interés por sus propiedades biológicas.

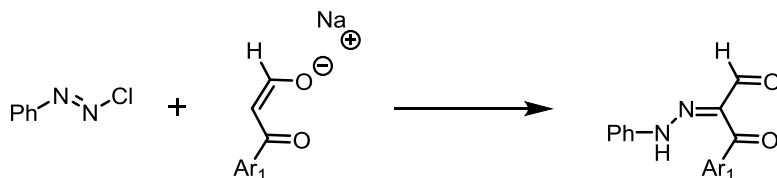
<sup>10</sup> (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Smith, G. B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2981. (b) Finnegan, W. G.; Henry, R. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 567. (c) Masuda, K.; Kamiya, T.; Kashiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 559. (d) Jazwinski, J.; Staszewska-Krajewska, O. *J. Mol. Struct.* **2004**, 687, 23. (e) Cai, T. B.; Lu, D.; Tang, X.; Zhang, Y.; Landerholm, M.; Wang, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3518.

<sup>11</sup> E. Decuypere, S. Bernard, M. Feng, K. Porte, M. Riomet, P. Thuéry, D. Audisio, F. Taran. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11882.



**Figura 2**

Ahmed y col. han preparado derivados de hidrazonoformilcetonas mediante la reacción de la sal sódica de  $\beta$ -cetoaldehídos con cloruros de arildiazonio (Esquema 13).<sup>12</sup>

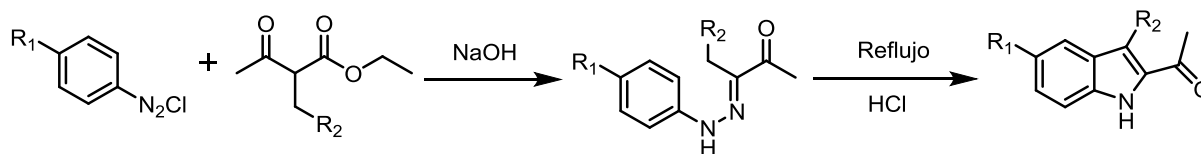


**Esquema 13**

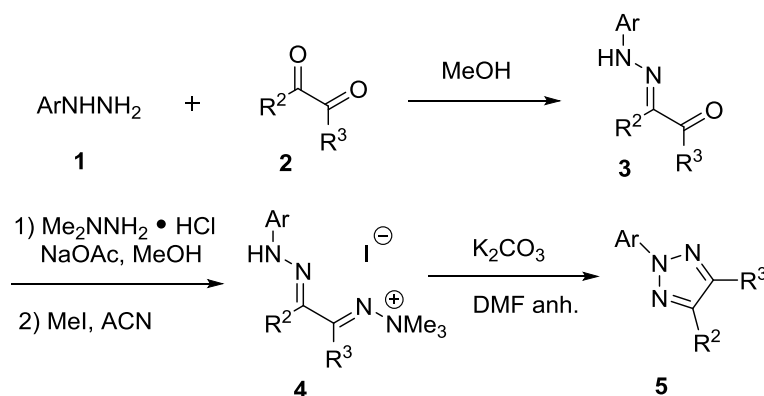
También existen ejemplos de preparación de  $\alpha$ -hidrazono metilcetonas a partir de  $\beta$ -cetoésteres.<sup>13</sup> Rajur las prepara con excelentes rendimientos químicos mediante condensación de una disolución alcalina de  $\alpha$ -etil o  $\alpha$ -benzil acetoacetatos con cloruros de sales de bencenodiazonio *p*-sustituídas, que transforma en 2-acetilindoles (Esquema 14).<sup>13a</sup>

<sup>12</sup> S. A. Ahmed, A. A. El Bassuony M. A. Ahmed. *J. Pharm. Res.* **2014**, 8, 1185.

<sup>13</sup> (a) S. B. Rajur, A. Y. Merwade, L. D. Basanagoudar. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 421. (b) S. J. Maddirala, V. S. Gokak, S. B. Rajur, L. D. Basanagoudar. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44,5665. (c) M. S. Joseph, R. S. Totagi, L. D. Basanagoudar. *Indian J. Chem.* **2004**, 43B (5) 964.

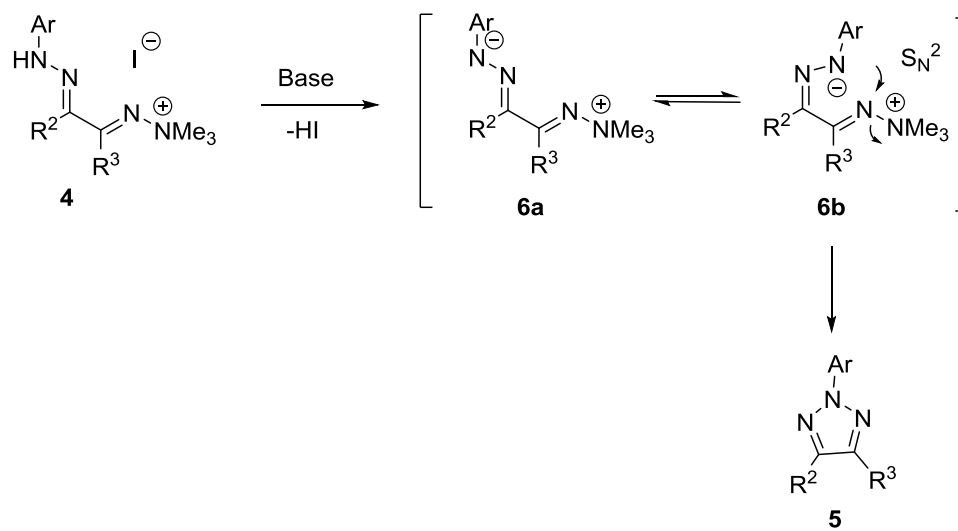
**Esquema 14**

Recientemente, en este año 2020, ha aparecido un trabajo del grupo de Chen, que describe la preparación de 1,2,3-triazoles 4-sustituídos via formación intramolecular de un enlace N-N (Esquema 15).<sup>14</sup> La condensación secuencial de 1,2-bisaldehídos o cetonas con ArNHNH<sub>2</sub> y dimetilhidrazina en medio acuoso conduce a la formación de una bis-hidrazona. Su tratamiento con yoduro de metilo proporciona especies con un grupo hidrazonio (**4**) que ciclan a los correspondientes 1,2,3-triazoles 2-sustituídos (**5**) mediante tratamiento con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF anhidra a 50 °C.

**Esquema 15**

La reacción probablemente procede a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2 intramolecular con el grupo trimetilamonio como un buen grupo saliente. En esta propuesta mecanística (Esquema 16), la desprotonación de **4** conduce al intermedio **6a** que isomeriza fácilmente a **6b** y el desplazamiento posterior de S<sub>N</sub>2 conduce al triazol **5**.

<sup>14</sup> C.Y. Chen, X. Lu, M. C. Holland, S. Lv, X. Ji, W. Liu, J. Liu, D. Depre, P. Westerduin. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 548.



Esquema 16



### 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

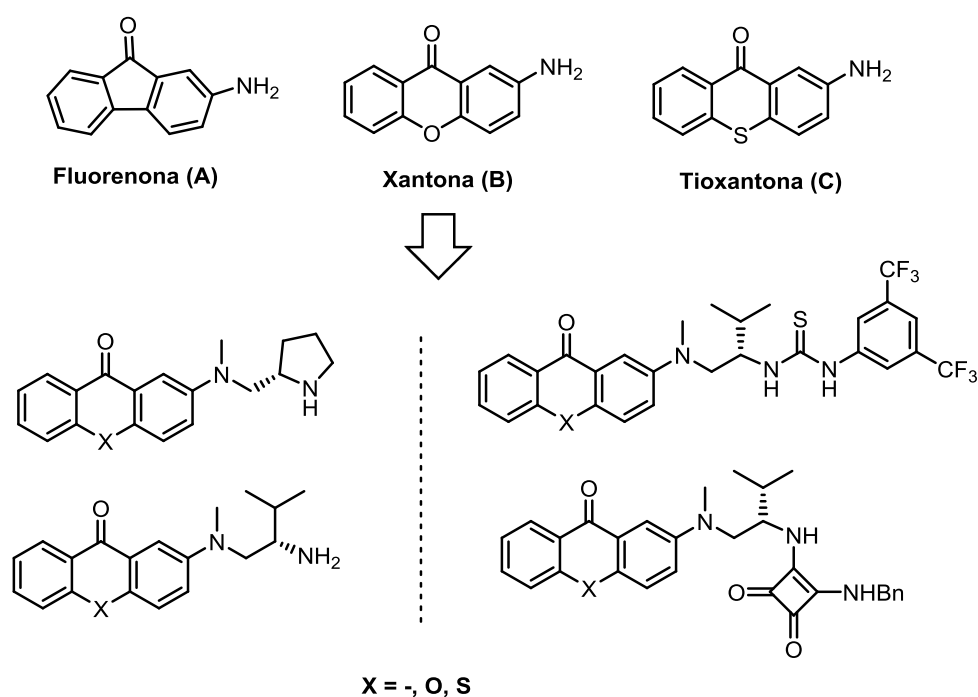
---



### 3. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

#### 3.1. Objetivos.

Este trabajo fin de Master tiene como objetivo inicial la síntesis de nuevos fotoorganocatalizadores bifuncionales quirales que incorporen como unidades fotosensible derivados de fluorenona (**A**), xantona (**B**) y tioxantona (**C**) capaces de absorber la luz, y desencadenar procesos de transferencia electrónica. Estas unidades podrán ser utilizadas como productos de partida en la preparación de organocatalizadores de diferente naturaleza, dependiendo de la modalidad de activación catalítica: catálisis vía enamina o catálisis via enlace de hidrogeno (Figura 1). La unidad quiral de los mismos, encargada de mantener el control estereoquímico durante el proceso catalítico, se preparará a partir de aminoácidos naturales como la *L*-Prolina o la *L*-Valina.



**Figura 3.** Fotoorganocatalizadores bifuncionales quirales derivados de fluorenona, xantona tioxantona.

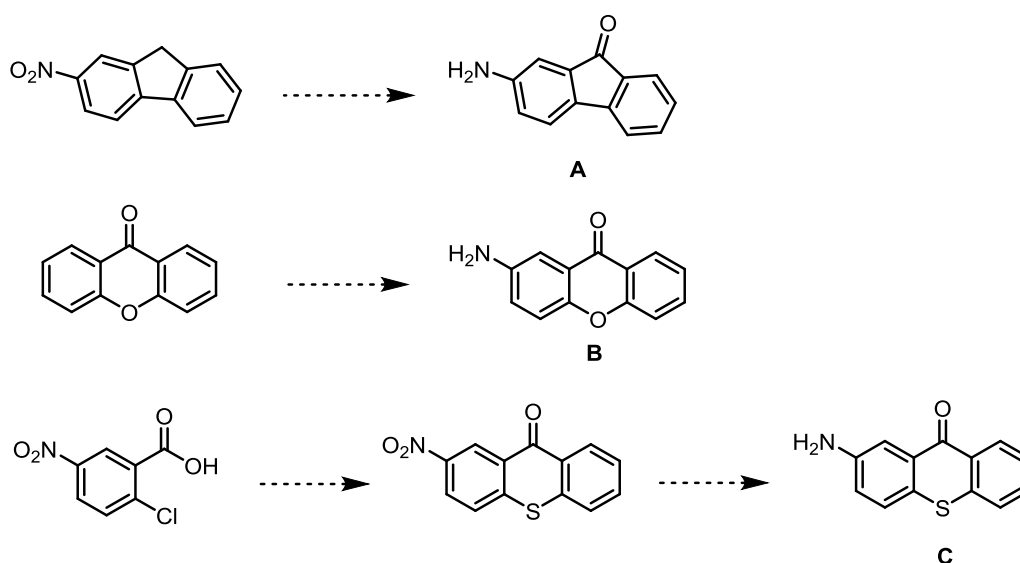
Estos fotoorganocatalizadores bifuncionales quirales o bien la combinación de un organocatalizador bifuncional y de un fotocatalizador orgánico externo (Eosina Y) podrán utilizarse en reacciones enantioselectivas promovidas por la luz.

### 3.2. Plan de trabajo.

El trabajo se realizará a través de las siguientes etapas.

#### 3.2.1. Síntesis de arilaminas primarias derivadas de fluorenona, xantona y tioxantona.

Utilizando como productos de partida 2-nitrofluoreno, xantona y ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico llevaremos a cabo la síntesis de 2-amino-9*H*-fluoren-9-ona (**A**), 2-amino-9*H*-xanten-9-ona (**B**) y 2-amino-9*H*-tioxanten-9-ona (**C**) (Esquema 1).

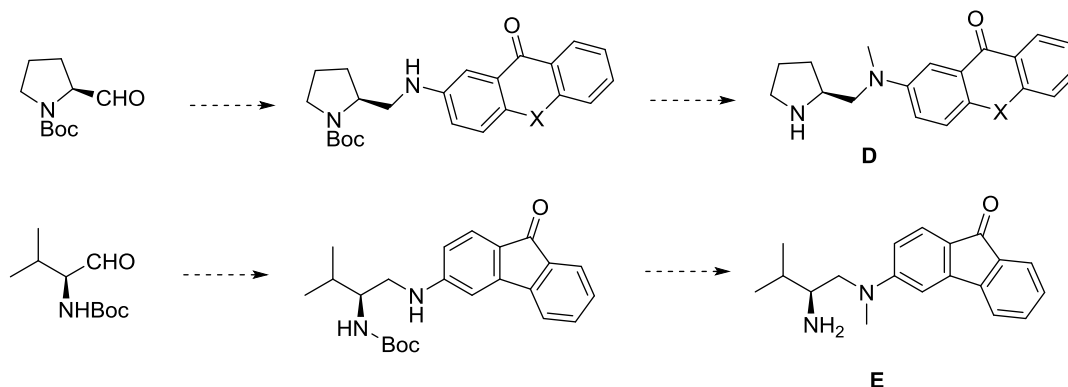


Esquema 1

#### 3.2.2. Síntesis de aminas quirales que llevan una unidad fotocatalítica orgánica a partir de $\alpha$ -aminoácidos naturales.

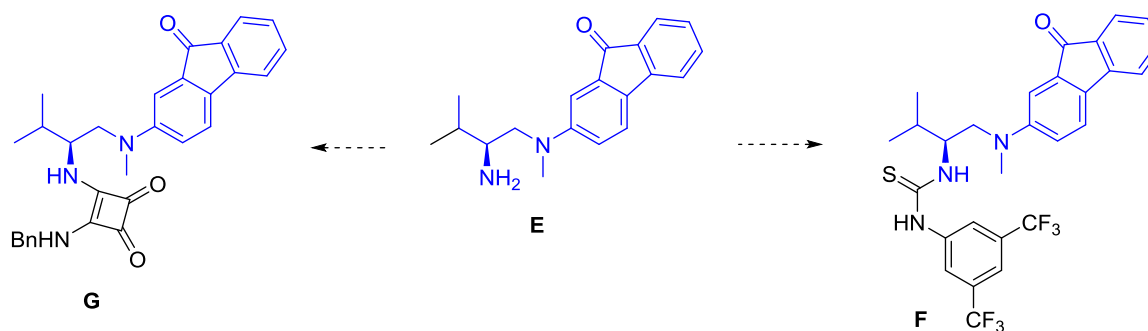
La preparación de estos aminoderivados ofrece muchas alternativas dependiendo de la naturaleza del aminoácido de partida y de la estructura del fotosensibilizador utilizados.

Por ejemplo, diaminas secundarias/terciarias del tipo **D** o primarias/terciarias del tipo **E** podrían prepararse mediante aminación reductora de Boc-*L*-prolinal o Boc-*L*-valinal con 2-aminoxantona/tioxantona o 2-aminofluorenona, respectivamente, seguida de la N-metilación de las aminas secundarias intermedias obtenidas y de la eliminación final del grupo Boc (Esquema 2).



Esquema 2

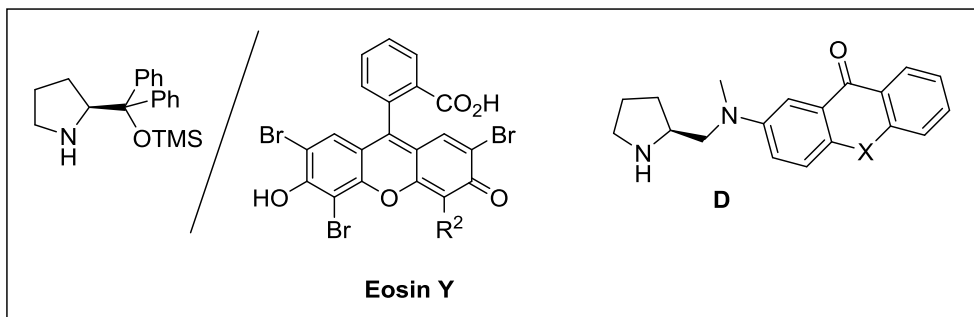
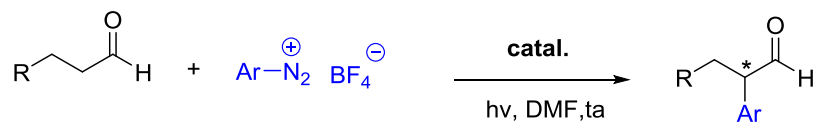
Las primarias/terciarias del tipo **E** podrían utilizarse a su vez como productos de partida en la síntesis de nuevas tioureas (**F**) y escuaramidas (**G**) bifuncionales quirales con un apéndice fotocatalítico (Esquema 3).



Esquema 3

### 3.2.3. Estudio de la reacción de $\alpha$ -arilación enantioselectiva de aldehídos con sales de diazonio.

Estudiaremos esta reacción utilizando la combinación de un aminocatalizador quiral (catalizador de Hayashi-Jørgensen) y un fotocatalizador orgánico (Eosin Y), o un fotoaminocatalizador bifuncional del tipo **D** (Esquema 4).



### Esquema

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---



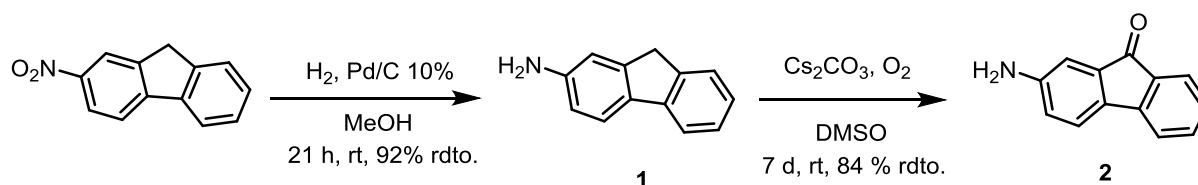


## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Síntesis de nuevos foto-aminocatalizadores bifuncionales.

#### 4.1.1. Síntesis de aminas primarias derivadas de fluorenona, xantona y tioxantona.

La síntesis de la amina derivada de la fluorenona (**2**) se realizó a partir de 2-nitrofluoreno en dos etapas, siguiendo procedimientos descritos en la literatura: reducción del grupo nitro a amino mediante hidrogenación catalítica, seguida de oxidación del grupo metileno en DMSO utilizando como agente oxidante el oxígeno del aire en presencia de carbonato de cesio (Esquema 1).<sup>15</sup> La síntesis transcurre con buenos rendimientos en ambas etapas.

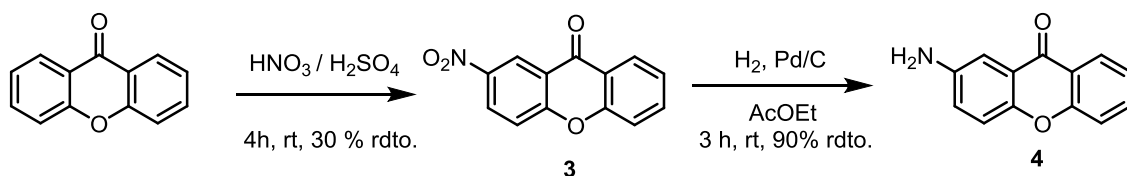


**Esquema 1.** Síntesis de la unidad fotosensible de fluorenona (**2**).

La síntesis de la amina derivada de la xantona (**4**) se realizó también en dos etapas (Esquema 2). Las posiciones C-2 y C-4 del anillo de xantona son los sitios más activos para una reacción de sustitución aromática electrófila ya que están en *para* y *orto* con respecto al grupo fenoxi y en *meta* respecto del grupo carbonilo. Sin embargo, la reacción en la posición C-2 es más favorable que en C-4 debido a la ausencia de impedimento estérico del electrófilo entrante. La sustitución del H-2 por un grupo nitro se realizó de manera satisfactoria y en detrimento del rendimiento (30%) mediante la adición de 0.5 equiv del agente nitrante (ácido nítrico fumante en ácido sulfúrico concentrado) sobre una solución diluida fría de 1 equiv de xantona en ácido sulfúrico concentrado.<sup>16</sup> La xantona está en exceso con respecto del agente nitrante y la 2-nitroxantona formada (**3**) es menos reactiva frente al catión  $\text{NO}_2^+$  que el producto de partida. El compuesto **3** se redujo posteriormente a la 2-amino-9H-xanton-9-ona (**4**) mediante hidrogenación catalítica con un rendimiento del 90%.

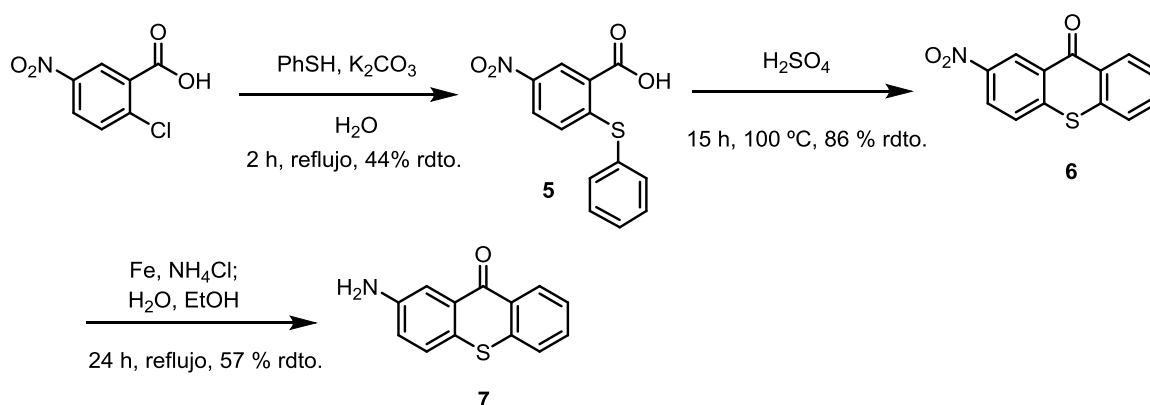
<sup>15</sup> J. L. Pablos, S. Ibeas, A. Muñoz, F. Serna, F. C. García, J. M. García. *React. Funct. Polym.* **2014**, 79, 14.

<sup>16</sup> S. H. Szajnman, W. Yan, B. N. Bailey, R. Docampo, E. Elhalem, J. B. Rodriguez. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1828.



**Esquema 2.** Síntesis de la unidad fotosensible de xantona (4).

La síntesis de la amina derivada de la tioxantona (7) se encuentra recogida en el Esquema 3. La reacción de  $S_NAr$  del ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico con tiofenol en una disolución acuosa de  $K_2CO_3$  a reflujo<sup>17</sup> seguida de la ciclación del producto de sustitución obtenido (5) en  $H_2SO_4$  a 100 °C,<sup>18</sup> mediante una reacción de  $S_EAr$ , condujo a la 2-nitrotioxantona 6. La reducción de 6 con  $Fe/NH_4Cl$  en etanol/agua a reflujo<sup>19</sup> proporcionó el 2-amino derivado 7 con un rendimiento del 57%.



**Esquema 3.** Síntesis de la unidad fotosensible de tioxantona (7).

#### 4.1.2. Síntesis de aminas quirales que incorporan una unidad fotocatalítica orgánica a partir de $\alpha$ -aminoácidos naturales.

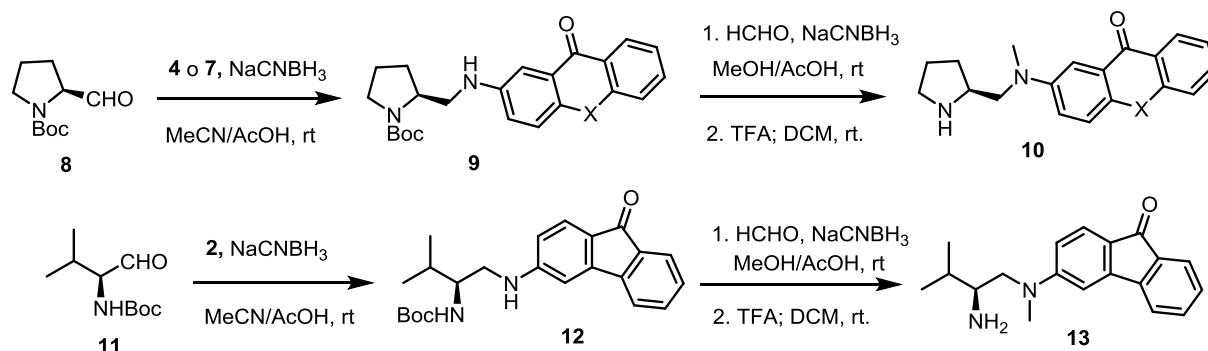
El Esquema 4 resume dos ejemplos de síntesis modular de aminas quirales que incorporan derivados de xantona/tioxantona o fluorenona como apéndice fotoredox, y que no se pudieron llevar a cabo debido a la situación creada por la pandemia. Por ejemplo, la diamina

<sup>17</sup> C. Lan, Z-N. Xia, Z-H. Li, R-H. Liang, *J. Chem. Research*, **2012**, 726.

<sup>18</sup> R. N. Ezhov, V. V. Rozhkov, J. R.R. Majjigapu, A.G. Kutateladze, *J. Sulfur Chem.*, **2008**, 29, 389.

<sup>19</sup> J-K. Moon, J-W. Park, W. S. Lee, Y-J. Kang, H. A. Chung, M-S. Chin, Y-J- Yoon, *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 793.

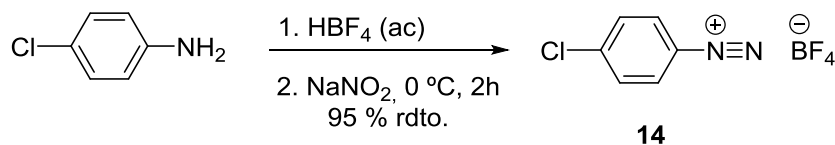
secundaria/terciaria **10** se podría preparar mediante aminación reductora de Boc-*L*-prolinal<sup>20</sup> (**8**) con 2-aminoxantona o tioxantona, seguida de una nueva aminación reductora del compuesto obtenido (**9**) con formaldehído y eliminación final del grupo Boc con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano. La diamina primaria/terciaria **13** podría prepararse fácilmente de modo análogo a partir del Boc  $\alpha$ -amino aldehído (**11**),<sup>21</sup> derivado de la *L*-valina, y de la 2-aminofluorenona.



**Esquema 4.** Síntesis de fotoorganocatalizadores quirales derivados de la *L*-prolina y *L*-valina.

#### 4.2. Estudio de la $\alpha$ -arilación enantioselectiva de aldehídos.

Como sal de aril diazonio elegimos el tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazonio (**14**). Su síntesis se realizó mediante reacción de la *p*-cloroanilina con ácido tetrafluorobórico y nitrito sódico en agua a 0 °C con un rendimiento del 95 % (Esquema 5).<sup>22</sup>



**Esquema 5**

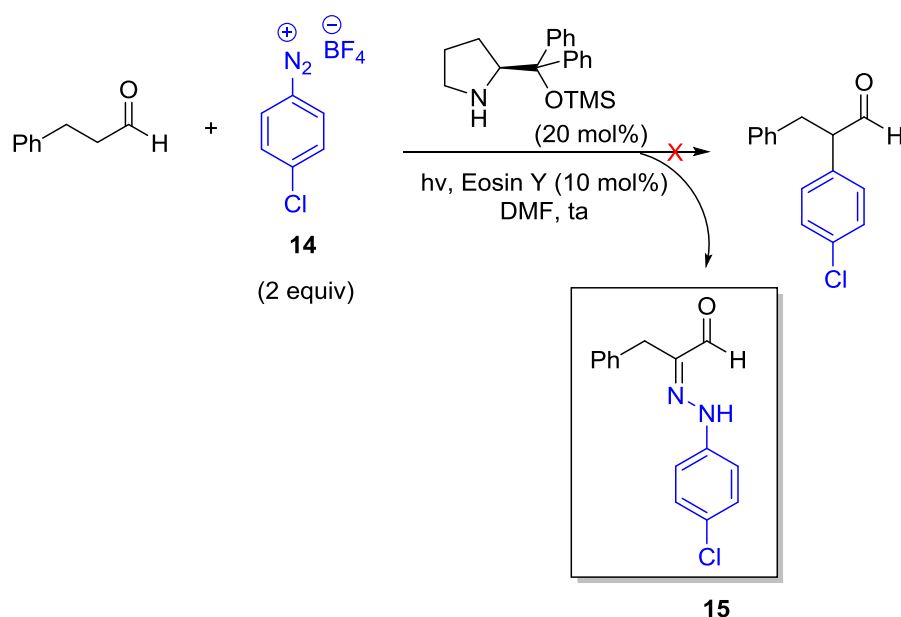
<sup>20</sup> M. Uyanik, M. Akakura, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251.

<sup>21</sup> A. Dullin, F. Dufresne, M. Gelbcke, R. Gust. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 644.

<sup>22</sup> H. M. Nelson, S. H. Reisberg, H. P. Shunatona, J. S. Patel, F. D. Toste. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5600.

A continuación, como reacción modelo estudiamos la reacción del 3-fenilpropionaldehído con tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazonio (**14**) en presencia del catalizador de Hayashi-Jørgensen y de Eosin Y. Los resultados de las experiencias realizadas se recogen en la Tabla 1.

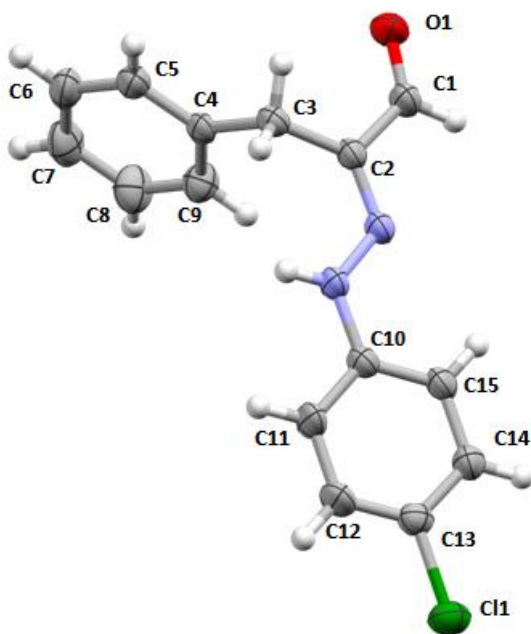
**Tabla 1.** Estudio de la reacción de hidrocinamaldehído con tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazonio (**14**) en presencia del catalizador de Hayashi-Jørgensen en diferentes condiciones.



Entrada	Aditivo (nº equiv)	Luz ( $\lambda_{\max}$ )	t (h)	Producto (%)
1	PNBA (0.2)	NO	6	<b>15</b> (95)
2	PNBA (0.2)	Azul (455 nm)	6	<b>15</b> (88)
3	2,6-Lutidina (3eq)	Azul (455 nm)	6	<b>15</b> (80)
4	PNBA (0.2)	Verde (525 nm)	6	<b>15</b> (35)

Inicialmente, la reacción se realizó con el catalizador de Jørgensen (20 mol%), ácido *p*-nitrobenzoico como cocatalizador (20 mol%), Eosin Y (10 mol%) como fotosensibilizador, en ausencia de irradiación externa y usando dimetilformamida como disolvente (entrada 1). La reacción no proporcionó cantidad alguna del aldehído  $\alpha$ -aril sustituido deseado después de 6h de reacción (entrada 1). En su lugar se aisló el  $\alpha$ -hidrazinoliden 3-fenilpropionaldehído **15** con

un rendimiento casi cuantitativo. Su estructura se determinó a partir de los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN y se confirmó mediante difracción de rayos X (**Figura 1**).



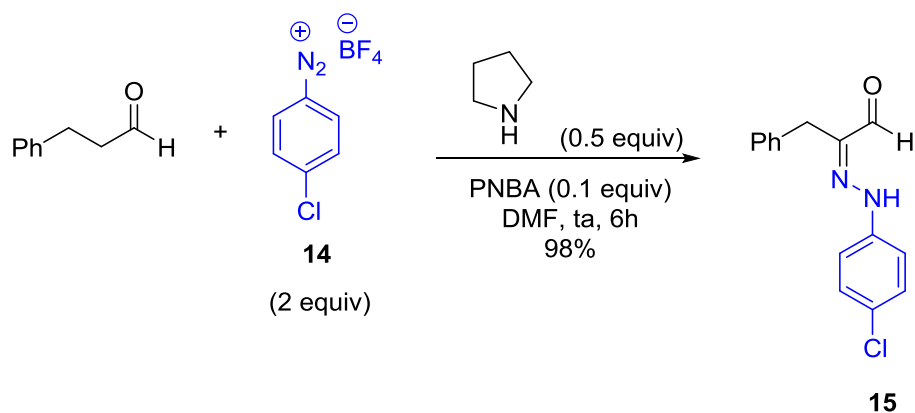
**Figura 1.** Estructura de rayos X de **15** (elipsoides al 30 % de probabilidad).

El uso de LEDs de color azul ( $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ ) no supuso cambio alguno en la reacción, aislándose de nuevo **15** con análogo rendimiento (entrada 2). Un resultado similar se obtuvo en la experiencia irradiada con LEDs azules en presencia de 2,6-lutidina (entrada 3). Una disminución del rendimiento de la reacción se observó en la reacción irradiada con LEDs verdes ( $\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$ , entrada 4). La luz verde en presencia del fotosensibilizador produce la descomposición de la sal de diazonio, identificándose en la masa de reacción cantidades importantes del derivado bifenílico.

#### 4.3. Síntesis de $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos y estudio de su utilización como precursores de 1,2,3-triazoles 4-sustituídos.

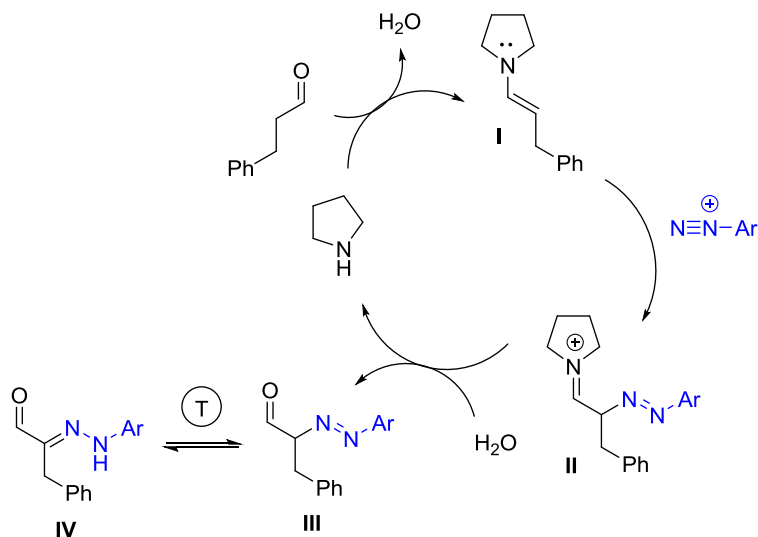
A raíz de estos resultados, dado que en la reacción no creamos ningún estereocentro, sustituímos el catalizador de Hayashi-Jørgensen por una amina aquiral como la pirrolidina y, en presencia de ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) como cocatalizador, obtuvimos el mismo producto **15** con un 98% de rendimiento (Esquema 6). El ensayo realizado en diclorometano

como disolvente, en las mismas condiciones de reacción, no proporcionó cantidad alguna del aldehído **15**, probablemente debido a la baja solubilidad de la sal de diazonio.



### Esquema 6

Su formación puede explicarse mediante el mecanismo descrito en el Esquema 7 y que es referible al de la reacción de Japp-Klingemann.<sup>23</sup> La adición nucleofílica de la enamina **I** a la sal de arildiazonio conduce al azoderivado **II**. Su hidrólisis proporciona un nuevo azoderivado **III** que tautomeriza rápidamente al  $\alpha$ -hidrazinoiliden hidrocinaaldehído **IV**.

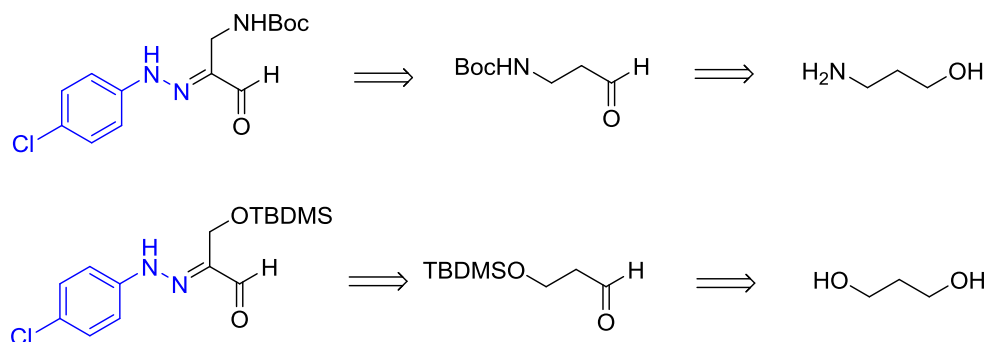


### Esquema 7

A raíz de este resultado inesperado, nos planteamos la utilización de esta metodología como un método más directo que el descrito en la bibliografía para la preparación de  $\alpha$ -

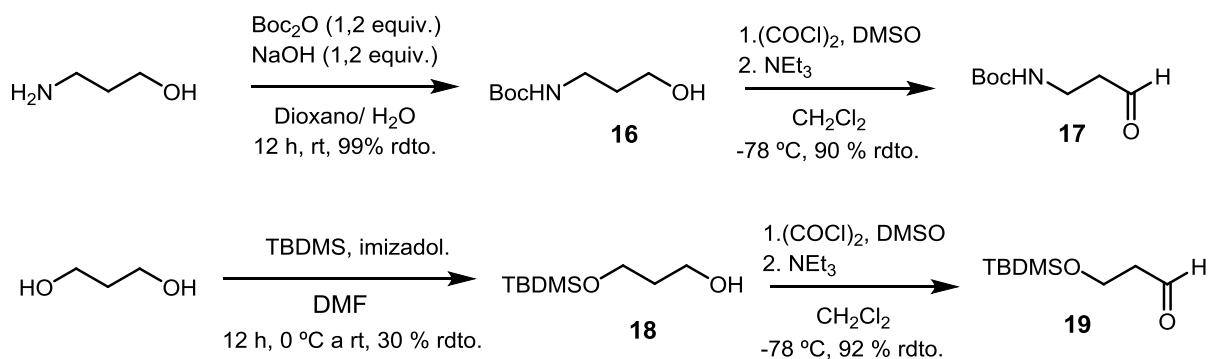
<sup>23</sup> R.R. Phillips. *Org. React.* **1959**, *10*, 143.

hidrazinoiliden aldehídos  $\beta$ -amino- o  $\beta$ -hidroxi-funcionalizados a partir de los aldehídos correspondientes, fácilmente accesibles. En el Esquema 8 se muestra un análisis retrosintético de los dos aldehídos que se pretende preparar.



**Esquema 8**

La síntesis del Boc-amino aldehído **17** se realizó en dos etapas utilizando como producto de partida el 3-aminopropanol: (i) protección del grupo amino con dicarbonato de *tert*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) en dioxano-agua,<sup>24</sup> seguida de (ii) oxidación de Swern<sup>25</sup> (Esquema 9). De modo referible, el aldehído **19** se sintetizó mediante reacción del TBDMSCl con un gran exceso de 1,3-propanodiol (10 equiv) e imidazol en DMF,<sup>26</sup> seguida de oxidación de Swern del diol monoprotegido resultante<sup>27</sup>.



**Esquema 9.** Síntesis de aldehídos  $\beta$ -amino- o  $\beta$ -hidroxi-funcionalizados.

<sup>24</sup> S. Schramm, L. Agnetta, M. Bermúdez, H. Gerwe, M. Irmen, J. Holze, T. Littmann, G. Wolber, C. Tränkle, M. Decker. *ChemMedChem*, **2019**, *14*, 1349.

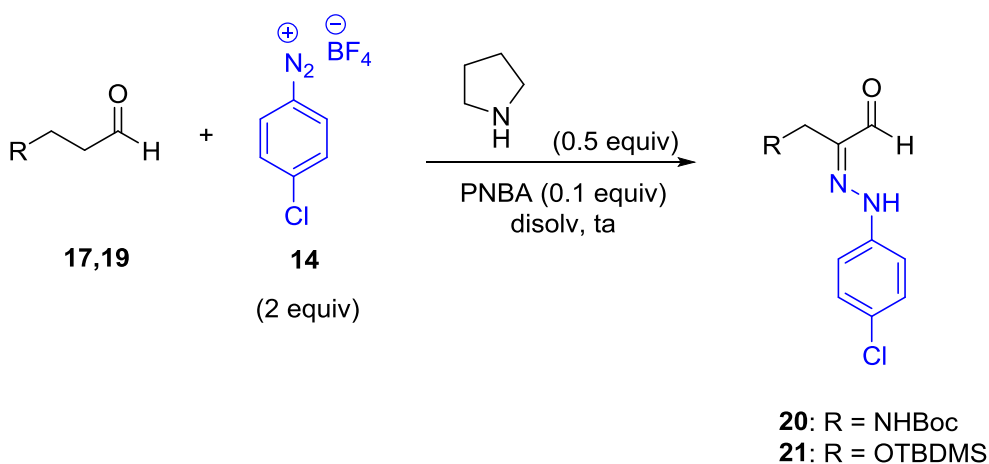
<sup>25</sup> M. L. Aiello, U. Farid, C. Trujillo, B. Twamley, S. J. Connon. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15499.

<sup>26</sup> C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6707.

<sup>27</sup> M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105.

Seguidamente, estudiamos la reacción de los aldehídos  $\beta$ -funcionalizados **17** y **19** con tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazonio en presencia de pirrolidina y PNBA como co-catalizador. Los resultados obtenidos en las experiencias realizadas se recogen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Estudio de la reacción de los aldehídos  $\beta$ -funcionalizados **17** y **19** con tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazonio (**14**) en presencia de pirrolidina y PNBA en diferentes condiciones.

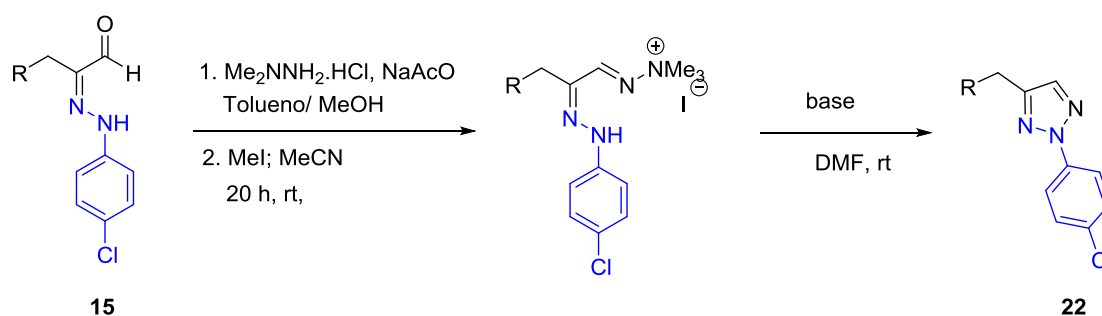


Entrada	Aldehído	R	Disolvente	t (h)	Producto (%)
1	<b>17</b>	NHBoc	DMF	6	<b>20</b> (24)
2	<b>17</b>	NHBoc	MeCN	6	<b>20</b> (-)
3	<b>17</b>	NHBoc	MeOH	6	<b>20</b> (52)
4	<b>19</b>	OTBDMS	DMF	..	<b>21</b> (..)

El ensayo inicial realizado con el aldehído **17** en DMF en las condiciones optimizadas para la preparación de **15**, proporcionó el producto deseado **20** pero con bajo rendimiento químico (entrada 1). A continuación, realizamos ensayos en otros disolventes polares (MeCN, MeOH). En acetonitrilo (entrada 2), la reacción no funciona. En cambio, un aumento considerable del rendimiento (52%) se consiguió en la experiencia realizada en metanol (entrada 3). Sorprendentemente, el único ensayo realizado con el aldehído **19** en DMF en las mismas condiciones que las descritas para el aldehído **19** no se obtuvo cantidad alguna del aldehído **21**.



Finalmente, estos  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos sintetizados pueden considerarse como sintones de gran interés en Síntesis Orgánica ya que pueden utilizarse como precursores de 1,2,3-triazoles 4-sustituídos. En el **Esquema 10** se recoge la plausible transformación del  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehído **15** en el pirazol **22** mediante tratamiento secuencial con dihidrocloruro de *N,N*-dimetilhidrazina, metilación subsiguiente con MeI en MeCN y ciclación final con una base ( $K_2CO_3$  o  $KHCO_3$ ) en DMF, siguiendo el procedimiento descrito por Chen.<sup>14</sup>



**Esquema 10.** Síntesis de 1,2,3-triazoles 4-sustituídos.

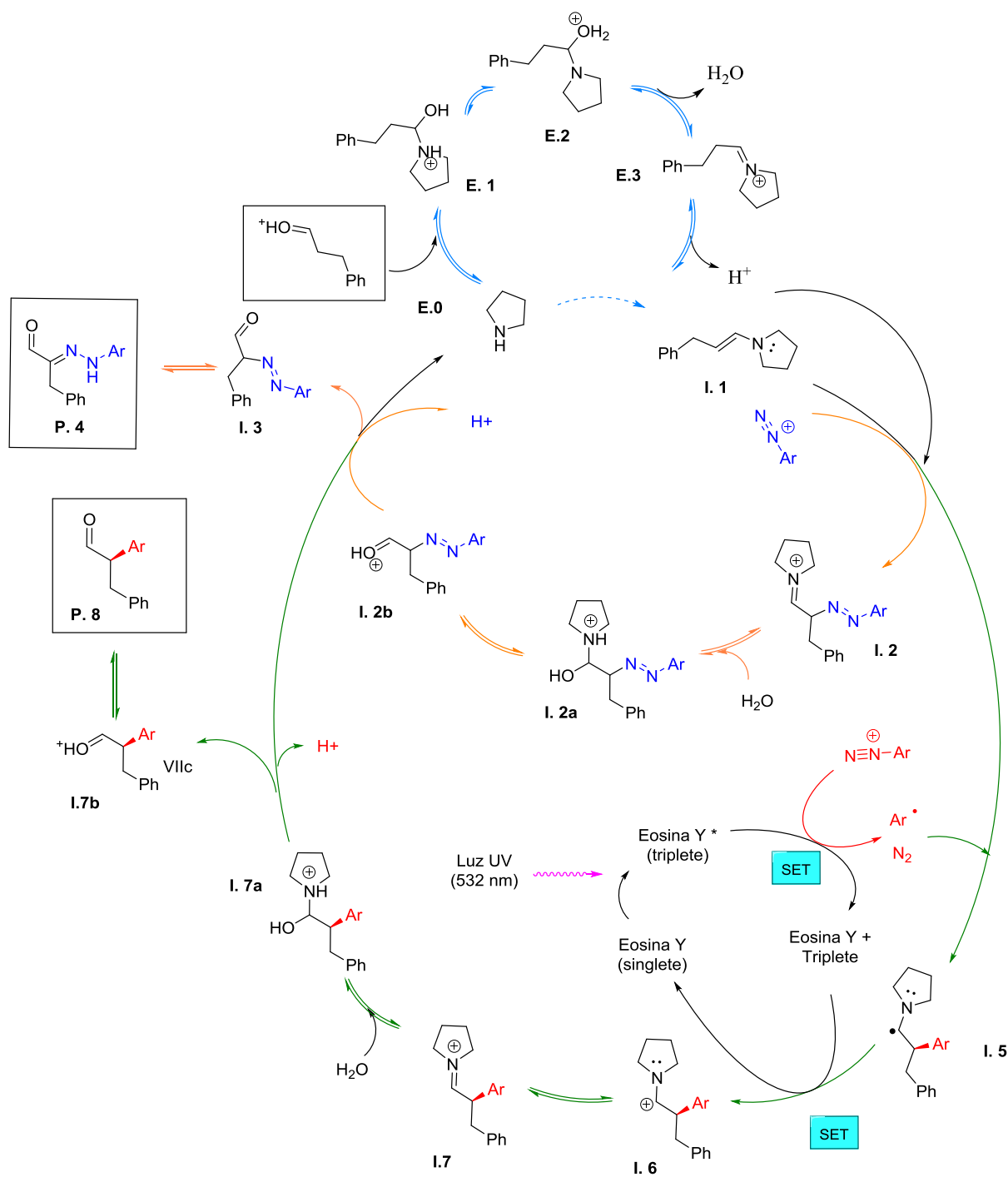
## 4.4. Cálculos teóricos.

### 4.4.1. Objetivos del cálculo.

Este análisis termodinámico tiene como objetivo explicar por qué el mecanismo de reacción evoluciona hacia la formación del  $\alpha$ -hidrazinoiliden hidrocinaldehído, en vez de al producto de  $\alpha$ -arilación correspondiente. Para ello, se ha llevado a cabo un análisis energético de todos los intermedios planteados en las dos propuestas mecanísticas contempladas en el Esquema 11.

En primer lugar, la reacción del aldehído con la pirrolidina conduce a la formación de la enamina **I.1** a través de varios equilibrios ácido-base. En este punto entra a reaccionar la sal de diazonio, pero esta lo hará de formas diferentes para cada mecanismo.

- **Mecanismo A (Naranja):** Esta propuesta mecanística fundamenta los resultados obtenidos experimentalmente. La reacción ocurre a partir de la enamina **I.1**, donde la sal de arildiazonio actúa como electrófilo frente a la enamina **I.1** conduciendo a la formación del azoderivado **I.2**. La hidrólisis del grupo iminio de **I.2**, a través de sucesivos equilibrios ácido-base, proporciona un nuevo azoderivado intermedio **I.3**, que tautomeriza al aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **P.4**, más estable.
- **Mecanismo B (Verde):** Ésta es la reacción de arilación en  $\alpha$  de aldehídos, y la propuesta mecanística ocurre por vía radicalaria. Sin embargo, esta reacción no se observa experimentalmente. La presencia del fotosensibilizador (Eosina Y) es crucial para que la reacción transcurra de esta manera. Esta molécula es capaz de absorber luz ultravioleta y alcanzar un estado excitado. En este estado, la oxidación es más favorable, de tal forma que la sal de diazonio es capaz de actuar como agente oxidante, y reducirse para formar un radical arilo libre y nitrógeno molecular. Este radical no es muy estable, por lo que reaccionará fácilmente con la enamina formando un nuevo radical **I.5**. A continuación, la Eosina Y que había experimentado la oxidación, actúa ahora como agente oxidante dando lugar al intermedio catiónico **I.6**, cerrando así este ciclo. En los pasos subsiguientes tiene lugar la formación del ion iminio **I.7** y su posterior hidrólisis mediante una serie de equilibrios ácido-base que conducen finalmente al producto de  $\alpha$ -arilación del 3-fenilpropanal **I.8**. Puesto que la pirrolidina no posee ningún estereocentro, el producto de arilación obtenido sería lógicamente racémico.



Esquema 11

A priori, la reacción llevada a cabo con Eosina Y en presencia de luz UV debería evolucionar según el mecanismo propuesto **B**. Sin embargo, experimentalmente se ha comprobado que la reacción no ocurre así, aislándose exclusivamente el producto **P.4**. Una posible explicación sería que los intermedios formados a través de un mecanismo tengan una energía mayor que los formados a través del otro.

En el estudio computacional realizado se analiza únicamente la energía de los intermedios de reacción considerados en el Esquema 11, para justificar la formación de los  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos frente al producto de  $\alpha$ -arilación esperado.

#### 4.4.2. Metodología de cálculo.

El método de cálculo elegido para la optimización de los intermedios fue el método de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), donde el funcional de la energía electrónica es minimizado con respecto a la densidad electrónica. El funcional que se ha elegido para dicho cálculo es el *B3LYP*, ya que para el coste computacional que supone, los resultados suelen ser bastante aproximados a los experimentales según numerosos estudios.<sup>28</sup> Sin embargo, se propusieron métodos de cálculo alternativos, que finalmente fueron descartados. Entre ellos, HF (*Hartree-Fock*) y MP2 (*Moller-Plesset*).

En cuanto a la función de onda, la base de cálculo aplicada es 631G. Se hicieron diversos cálculos intentando comparar las bases de cálculo 631G y 631G+dp, y de estas dos bases de cálculo la que mejores resultados proporcionaba era la 631G+d,p en DFT/B3LYP, sin embargo, el coste computacional aumentaba demasiado a medida que se incrementaba el número de átomos de la estructura. Además, las diferencias en los valores de la energía no diferían demasiado de 631G como para descartar esta última.

Para comprobar la efectividad de cada base de cálculo, se calculó el 3-fenilpropanal en dos bases de cálculo diferentes, y utilizando tres métodos de cálculo.

**Tablas 3 y 4.** Comparativa de métodos y bases de cálculo.

<b>631G</b>	<b>Energía</b>	<b>ZPVE</b>	<b>Total</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tiempo de cálculo</b>
<b>DFT</b>	-424.092	0.168	-423.924	Hartree/Particle	3 h.
<b>HF</b>	-421.339	0.180	-421.159	Hartree/Particle	1.5 h.
<b>HF/MP2</b>	-421.330	0.166	-421.164	Hartree/Particle	6 h.

<b>631G+dp</b>	<b>Energía</b>	<b>ZPVE</b>	<b>Total</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tiempo de cálculo</b>
<b>DFT</b>	-424.217	0.166	-424.051	Hartree/Particle	5.5 h.
<b>HF</b>	-421.536	0.178	-421.358	Hartree/Particle	3 h.
<b>HF/MP2</b>	-421.521	0.161	-421.360	Hartree/Particle	15 h.

<sup>28</sup> M. Cutini, L. Maschio, P. Ugliengo. *J. Chem. Theory Comput.*, **2020**, 1.

Se llevaron a cabo los cálculos de los intermedios en fase gas y en disolución, aunque únicamente se comentarán estos últimos. El disolvente utilizado es DMF, ya que en él se obtuvieron los mejores resultados experimentales.

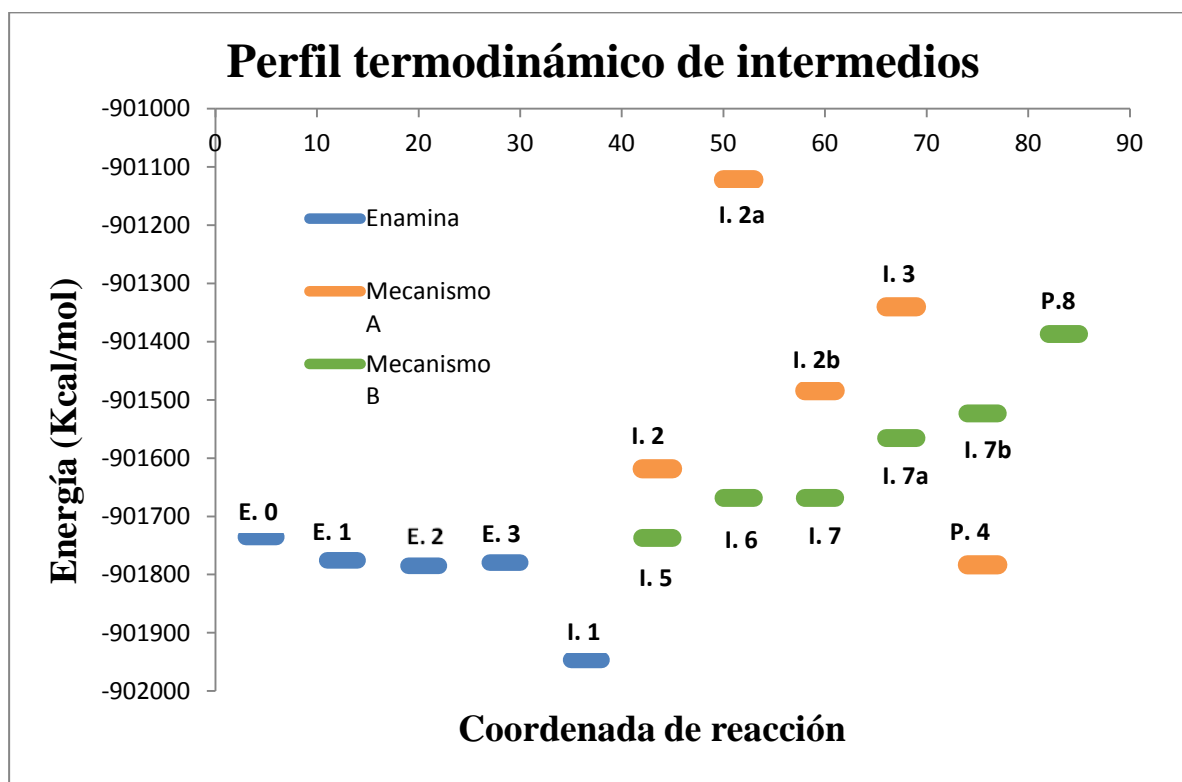
La energía calculada corresponde a la energía electrónica sumada a la energía del punto cero (energía residual de vibración). Esta energía no se corresponde con la energía libre de Gibbs, sino con la entalpía asociada.

#### 4.4.3. Resultados del cálculo y tratamiento de datos.

La exposición de resultados la dividimos en dos bloques atendiendo a la termodinámica y cinética de la reacción.

- Termodinámica de la reacción.

Los cálculos realizados proporcionan el perfil energético de los intermedios para cada uno de los ciclos mecanísticos propuestos.



**Figura 2.** Perfil termodinámico de intermedios en los mecanismos A y B.

Como puede observarse, en este perfil se distinguen tres zonas correspondientes a las etapas de formación de la enamina (Azul), mecanismo **A** (naranja), mecanismo **B** (verde). Llevando a cabo un balance general de las especies que intervienen en la reacción, se calcula la variación de energía asociada a cada reacción.

**Tablas 5 y 6.** Energía de reactivos y productos en mecanismos A y B.

	<b>Mecanismo A</b>	<b>Energía Kcal/mol</b>		<b>Mecanismo B</b>	<b>Energía (Kcal/mol)</b>
Reactivos	3-fenilpropanal	-266256.922	Reactivos	3-fenilpropanal	-266256.922
	sal de diazonio	-502198.650		sal de diazonio	-502198.650
Productos	Producto 4	-768503.018	Productos	Producto 8	-699415.701
				Nitrógeno	-68691.288

Atendiendo al análisis energético, la diferencia de energía entre reactivos y productos proporciona información acerca de la termoquímica de la reacción, es decir, si se trata de un proceso endotérmico o exotérmico.

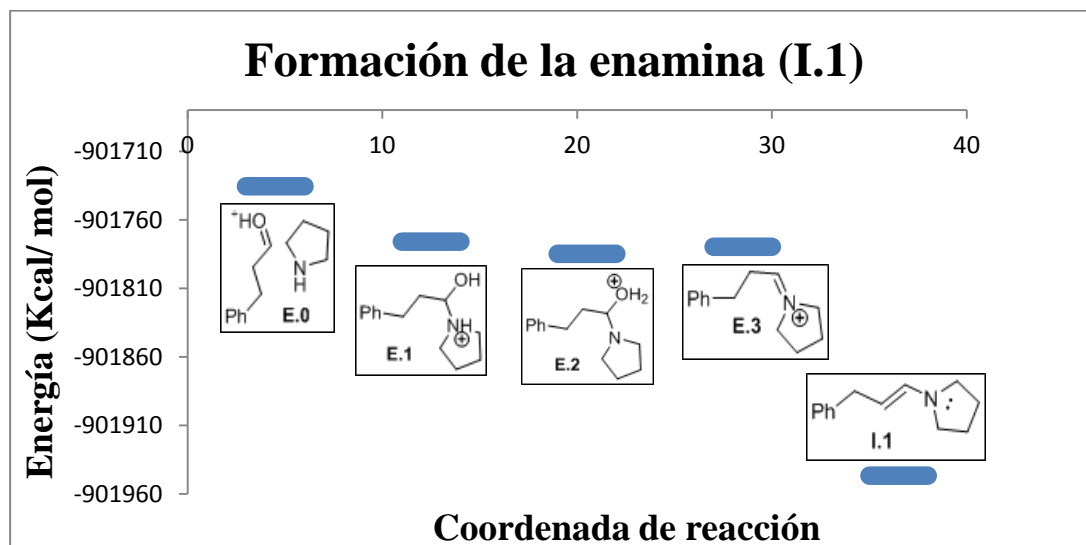
$$\Delta E = \Delta E_{\text{productos}} - \Delta E_{\text{reactivos}}.$$

**Tabla 7.** Balance global de energía de mecanismos A y B.

	<b><math>\Delta E</math> (Kcal/mol)</b>
<b>Mecanismo A</b>	-47.446
<b>Mecanismo B</b>	348.582

Este análisis energético muestra que la formación de los  $\alpha$ -hidrazono aldehídos es exotérmica, lo cual favorece a que la reacción se lleve a cabo de forma espontánea, mientras que el producto de  $\alpha$ -arilación no lo es. Esto significa que sería necesario un gran aporte energético para que la reacción evolucione según el mecanismo propuesto **B**. En el perfil inicial, parece que no existen variaciones significativas entre cada intermedio, pero si ampliamos por zonas, podemos ver que sí que muestran diferencias.

- Formación de la enamina.



**Figura 3.** Intermedios en la formación de la enamina.

**Tablas 8 y 9.** Energía de reactivos y productos en la formación de la enamina.

Reactivos	Energía (Kcal/mol)
3-Fenilpropanal	-266256.9215
Pirrolidina	-133280.0033
<b>Total</b>	<b>-399536.9248</b>

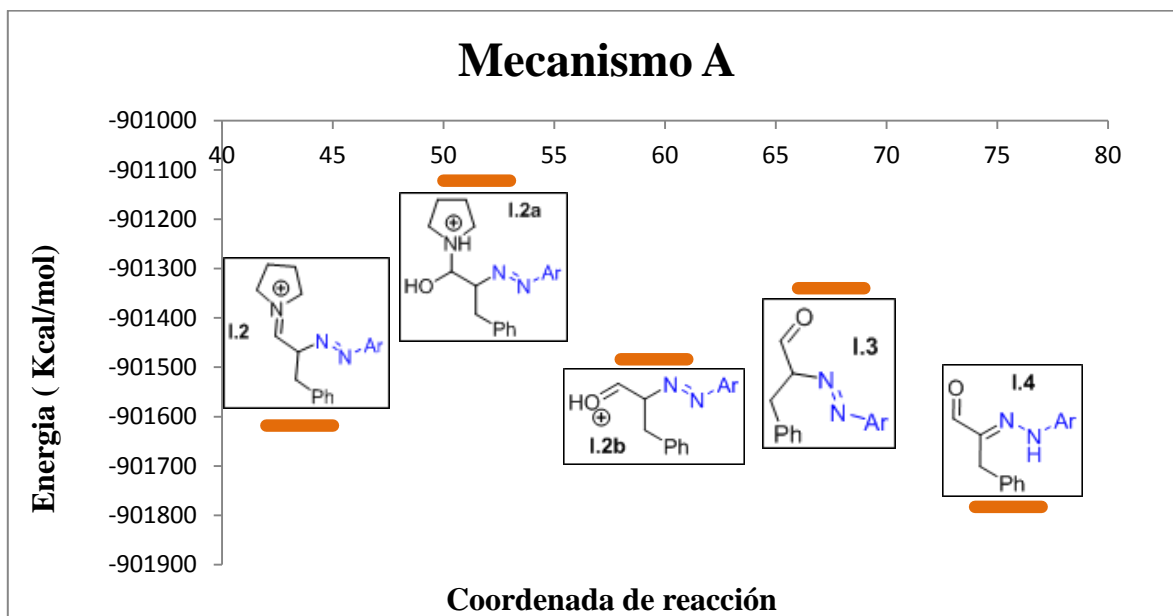
Productos	Energía (Kcal/mol)
Intermedio I	-351822.05
Agua	-47925.82
<b>Total</b>	<b>-399747.87</b>

Esta etapa es común a ambos mecanismos. En este caso, a pesar de que la diferencia de energía es muy pequeña desde que interacciona el 3-fenilpropanal con la pirrolidina, la variación de energía es negativa, y por lo tanto la formación de la enamina es exotérmica.

La diferencia de energía entre productos y reactivos indica que en la formación del **intermedio 1** se libera energía

$\Delta E$ (Kcal/mol)	<b>-210.943</b>
-----------------------	-----------------

- Mecanismo A.



**Figura 4.** Intermedios en el mecanismo A.

En este diagrama, podemos ver algo diferente a lo que se veía en la formación de la enamina. Esta vez la energía de los intermedios no muestra una tendencia ordenada a la mayor estabilidad de sus intermedios, ya que éstos poseen un perfil bastante aleatorio. Incluso, la propia formación de estos derivados parece ser endotérmica desde el intermedio 1 (Figura 2).

**Tablas 10 y 11.** Energía de reactivos y productos en el mecanismo A.

Reactivos	Energía (Kcal/mol)
Intermedio 1	-351720.30
Sal de diazonio	-502198.65
agua	-47925.82
<b>Total</b>	<b>-901844.77</b>

Productos	Energía (Kcal/mol)
Intermedio 4	-768401.267
Pirrolidina	-133280.003
<b>Total</b>	<b>-901681.271</b>

Según los cálculos realizados, la variación de energía entre reactivos y productos resulta ser positiva para esta etapa mecanística.

$\Delta E$ (Kcal/mol)	<b>163,497</b>
-----------------------	----------------

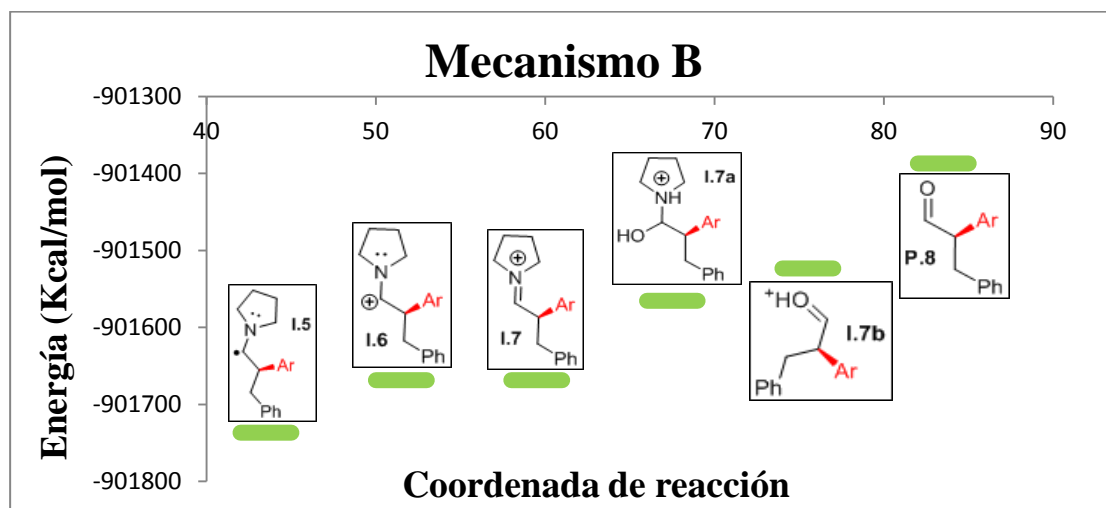
Esto implicaría que la reacción no evolucionará. Sin embargo, esto no es posible, ya que tal y como se ha comprobado en los cálculos anteriores, la reacción global es espontánea. Una



posible explicación sería que la energía desprendida en la formación de la enamina es absorbida en la siguiente etapa para continuar hasta la formación del producto **P.4**.

$$\Delta E_{total} = \Delta E_{enamina} + \Delta E_{Mec.A} = -210,943 + 163,497 = -47,446 \text{ Kcal/mol.}$$

- Mecanismo B.



**Figura 5.** Intermedios en el mecanismo B.

En este caso, parece evidente que esta segunda etapa del mecanismo **B** no va a continuar, ya que necesita mucha energía para evolucionar, y no será suficiente esta vez con la energía desprendida en la primera etapa.

**Tablas 12 y 13.** Energía de reactivos y productos en el mecanismo **B**.

Reactivos	Energía (Kcal/mol)
Intermedio 1	-351720.30
Sal de diazonio	-502198.65
agua	-47925.82
<b>Total</b>	<b>-901844.77</b>

Productos	Energía (Kcal/mol)
Producto 8	-699313.950
Pirrolidina	-133280.003
Nitrógeno	-68691.28844
<b>Total</b>	<b>-901285.242</b>

Y por tanto la diferencia de energía entre reactivos y productos es positiva.

$\Delta E$ (Kcal/mol)	<b>559.525</b>
-----------------------	----------------

Si sumamos la energía de esta etapa con la liberada en la formación de la amina, se comprueba que la reacción global es endotérmica.

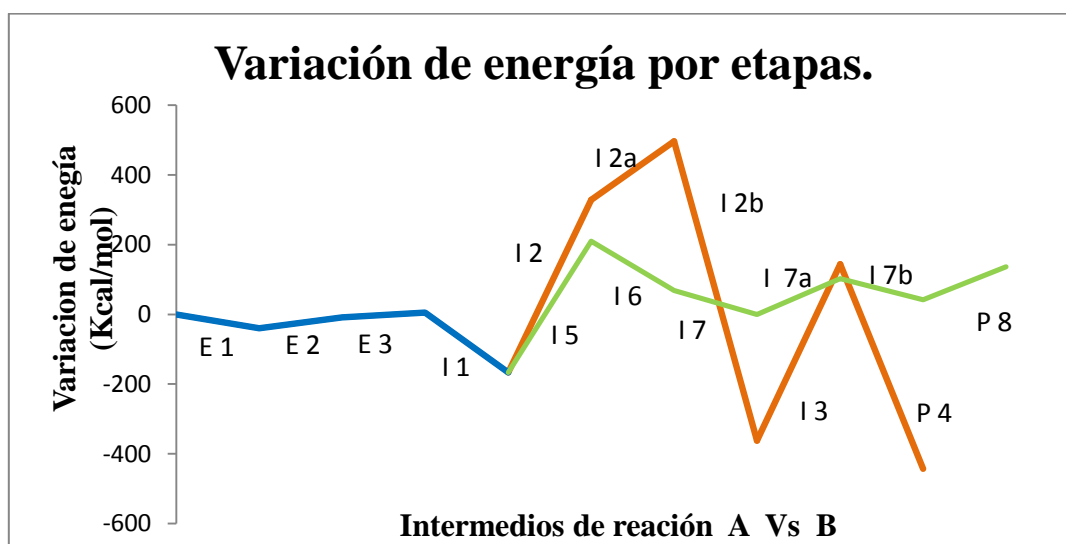
$$\Delta E_{total} = \Delta E_{enamino} + \Delta E_{Mec.B} = -210,943 + 559,525 = +348,582 \text{ Kcal/mol}$$

- Cinética de la reacción.

En el apartado anterior se ha considerado la termodinámica global de la reacción, evaluando las contribuciones de cada mecanismo **A** y **B**. Sin embargo, en el camino de reacción no todo parece tan evidente.

Si volvemos a ver el esquema general, la energía de los intermedios asociados al mecanismo **A**, es mucho más elevada que la de los intermedios del mecanismo **B**. Además, las diferencias en la energía de sus intermedios crecen de forma escalonada, a diferencia que las del mecanismo **A**, los cuales llevan una tendencia bastante aleatoria (**Figura 4**)

Realizando un análisis por etapas de reacción podemos ver como se distribuye la energía en cuanto a la diferencia energética (**Figura 8**)

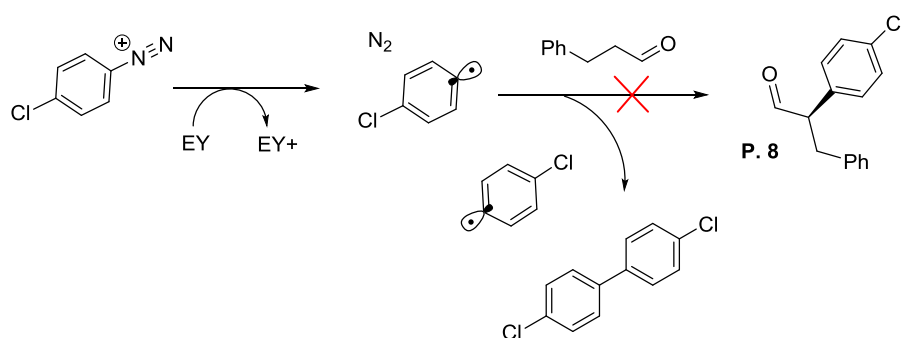


**Figura 5.** Variación de energía por etapas.

Una vez formado el **intermedio 1**, ambos mecanismos experimentan un aumento de energía, siendo éste menor para el mecanismo **B** que para el mecanismo **A**.

Esto puede llevar a confusión, ya que realmente el mecanismo **A** tendría que superar una barrera energética mucho más alta que para el mecanismo **B**, y por lo tanto, la reacción evolucionaría por este último. Sin embargo, no se debe olvidar que la reacción a través de este mecanismo está bastante desfavorecida termodinámicamente. Es, por tanto, que no nos encontramos ante un problema termodinámico, sino ante un problema cinético.

Para resolverlo, sería necesario evaluar las energías de activación de los estados de transición, ya que, aunque pueda parecer evidente a través de la energía de los intermedios, es posible que existan otros intermedios desconocidos con energías de activación menores, y por lo tanto más favorecidas cinéticamente. Un ejemplo, puede ser la formación de biarilos en la reducción de las sales de diazonio (Esquema 12).



**Esquema 12**

Sin embargo, el aspecto cinético de la reacción de arilación en  $\alpha$  de aldehídos no es objeto de este estudio computacional, y por lo tanto no ha sido estudiado a fondo.



## 5. CONCLUSIONES

---



## 5. CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado tres unidades fotosensibles derivadas de fluorenona, xantona y tioxantona que pueden utilizarse para la preparación de una amplia librería de fotoorganocatalizadores bifuncionales quirales.
2. La reacción de aldehídos con sales de arildiazonio catalizada por el catalizador de Hayashi-Jorgensen y en presencia de Eosina Y como fotosensibilizador, no proporciona aldehídos  $\alpha$ -aril sustituidos, en ninguna de las condiciones de reacción ensayadas, obteniéndose los correspondientes  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos. Cálculos teóricos realizados explican este comportamiento en base a la mayor estabilidad termodinámica del producto experimental. La energía de los intermedios de reacción demuestra que se trata de un problema cinético, y no termodinámico, en cuanto a los intermedios de reacción planteados en cada mecanismo.
3. Se ha puesto a punto una nueva metodología para la síntesis de  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos, diferentemente sustituidos, mediante la reacción de aldehídos con sales de arildiazonio catalizada por pirrolidina y ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) como cocatalizador.
4. Estos  $\alpha$ -hidrazinoiliden aldehídos pueden ser utilizados como precursores para la preparación de 1,2,3-triazoles 4-sustituidos, de gran interés por la actividad biológica de este tipo de compuestos.





## 6. EXPERIMENTAL

---



## 6. EXPERIMENTAL

### General

**$^1\text{H}$  NMR** (400 or 500 MHz) and  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 or 126 MHz) spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  (unless otherwise cited) as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual  $\text{CHCl}_3$  resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constants in Hertz, and integration.

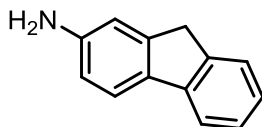
**Infrared spectra** were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FT–IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

**Flash chromatography** was carried out using silica gel (230–240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

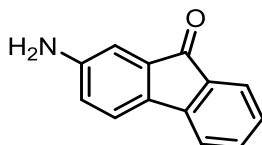
**TLC analysis** was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an  $\text{F}_{254}$  indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

**ESI mass spectra** were obtained on a Agilent 5973 inert GC/MS system.

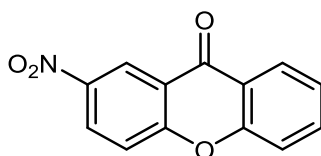
Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave–activated 4 Å molecular sieves.

**9H-Fluoren-2-amine (1).**<sup>15</sup>

2-Nitro-9H-fluorene (1 g, 4.73 mmol) was dissolved in MeOH (47 mL). To this solution, Pd/C 10%, (50 mg, 0.47 mmol) was added and stirred under hydrogen atmosphere for 18 h at room temperature. The reaction was monitored by TLC until consumption of the starting material. The reaction crude was filtered off *in vacuo* and washed with methanol. The clear solution was evaporated. The pure product provides a yield of 92% (0.79 g, 4.35 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3.73 (bs, 2H); 3.81 (s, 2H); 6.71 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H); 6.86–6.90 (m, 1H); 7.19 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H); 7.31 (dd,  $J = 7.5, 7.5$ , 1H); 7.46 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H); 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).

**2-Amino-9H-fluoren-9-one (2).**<sup>15</sup>

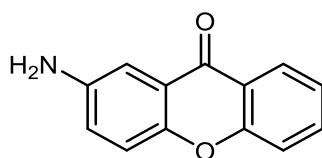
9H-fluoren-2-amine (1) (0.82 g, 4.52 mmol) was dissolved in DMSO (7 mL). Then cesium carbonate was added (4.47g, 13.74 mmol). The solution was stirred for 7 days at room temperature. Finally, the solution was precipitated in water, and the garnet product was filtered and washed with water. The pure product was isolated in 84% yield (0.75 g, 3.80 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3.86 (bs, 2H); 6.70 (d,  $J = 8.0$ , 1H); 6.94 (s, 1H); 7.12 (dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz, 1H); 7.25 (d,  $J = 8.1$ , 1H); 7.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H); 7.38 (dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 1H); 7.54 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H).

**2-Nitro-9H-xanthen-9-one (3).**<sup>16</sup>

To a solution of xantone (5.0 g, 25.5 mmol) in concentrated sulfuric acid (14 mL) cooled at 0 °C was added dropwise fuming nitric acid (0.87 ml) in concentrated sulfuric acid (3 mL). The

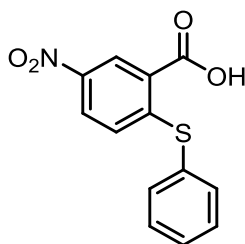
reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min. The mixture was poured onto crushed ice. The solid was filtered off and was washed with cold water until pH 7. The residue was used as such in the next step without further purification. Yield: 1.84 g (7.65 mmol, 30%). A sample was purified by column chromatography (eluent: hexane/AcOEt: 4/1) to afford pure compound **3** as a white solid. **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.34-7.58 (m, 3H), 7.64 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.35 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H); 8.55 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Hz, 1H); 9.21 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H).

#### 2-Amino-9H-xanthen-9-one (**4**).<sup>16</sup>



The compound was prepared according the reported procedure. A suspension of compound **19** (4.32 g, 17.91 mmol) in ethyl acetate (162.58 ml) in the presence of palladium on charcoal as catalyst (0.3 g) was treated with hydrogen at 1 atm. The mixture was shaken at room temperature for 6 hours. The mixture was filtered and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography employing hexane-AcoEt (4:1) as eluent. The pure product was isolated in a 90 % yield (2.47 g, 11.73 mmol) as a yellow solid. **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.18 (dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, 1H); 7.32-7.55 (m, 3H), 7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H); 7.72 (m, 1H); 8.29 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H); 8.48 (s, 1H).

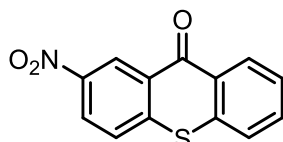
#### 5-Nitro-2-(phenylthio)benzoic acid (**5**).<sup>17</sup>



2-Chloro-5-nitrobenzoic acid (2 g, 10.77 mmol) was dissolved in water (7 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.74 g, 5.38 mmol) was added and then, thiophenol (2.18 mL, 21.52 mmol). The reaction mixture was refluxed at 150 °C for 2.5 h. The solution was allowed to cool to room temperature and basified with 1M NaOH until pH = 12. The solution is filtered and the filtrate is acidified to pH = 2 with HCl. The resulting yellow precipitate was filtered off and washed with water.

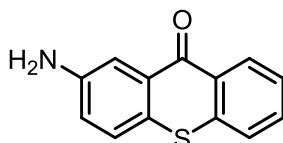
The treated product was recrystallized from 60:40 water/ethanol mixture. The pure product was obtained in a 44% yield (1.30 g, 4.72 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6.9 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H); 7.50–7.58 (m, 3H); 7.58–7.63 (m, 2H); 8.08 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Hz, 1H); 8.98 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H).

**2-Nitro-9H-thioxanthen-9-one (6).**<sup>18</sup>

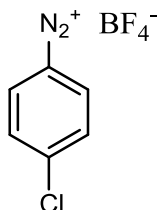


Compound **5** (1.86 g, 6.77 mmol) was dissolved in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (35 mL). The red solution was stirred at 100 °C for 2.5 h. After this time, the solution was allowed to cool to room temperature, and the reaction mixture was poured into a beaker containing cold water. The yellow precipitate formed was filtered off *in vacuo* and the yellow-orange solid was dried. The pure product provided a 86 % yield (1.50 g, 5.83 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.65 (dd,  $J$  = 7.5, 7.5 Hz, 1H); 7.83 (dd,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz, 1H); 7.91 (d,  $J$  = 7.9, 1H); 8.12 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H); 8.44–8.49 (m, 2H); 9.07 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H).

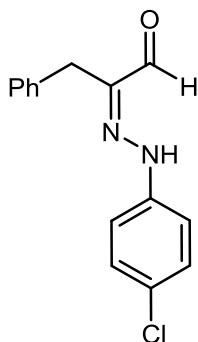
**2-Amino-9H-thioxanthen-9-one (7).**<sup>19</sup>



Compound **6** (0.85 g, 3.32 mmol) was dissolved in a mixture of ethanol (131 mL) and water (40 mL). To the solution, ammonium chloride (1.0 g, 20.15 mmol) and iron (0.60 g, 10.6 mmol) were added. The mixture was refluxed for 3 h (80 °C). Once the reaction was finished, the inorganic substances were removed by filtration using silica gel, and the residue was washed with ethanol (3 x 15 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure. Chloroform (20 mL) was added to the resulting product and it was washed with water (3 x 15 mL). The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The pure product was obtained in a 57 % yield (0.43 g, 1.90 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  5.65 (bs, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1H); 7.48–7.52 (m, 2H); 7.65 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H); 7.66–7.71 (m, 1H); 7.74–7.77 (m, 1H); 8.43 (dd,  $J$  = 8.1, 1.4 Hz, 1H).

**4-Chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (14).**<sup>22</sup>

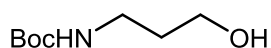
p-Chloroaniline (2.5 g, 19.61 mmol) was dissolved in water (7.85 mL) and hydrofluoroboric acid (48% w/w in water, 7.85 mL, 2.0 equiv). After the reaction mixture was cooled to 0 °C, sodium nitrite solution (1.33 g, 19.27 mmol in 4.6 mL water) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The resulting precipitate was collected by filtration and was washed several times by cold diethyl ether. The diazonium salt was isolated as a white solid in a 95% yield (4.21 g, 18.62 mmol) without further purification. The following spectroscopic data matched with those reported in the literature. **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H); 8.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H)

**(Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-phenylpropanal (15).**

To a solution of 3-phenylpropanal (0.139 g, 0.5 mmol) in DMF (3 mL), pyrrolidine (0.022 mL, 0.25 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (0.016 g, 0.05 mmol, 0.1 equiv), and 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (0.226 g, 1 mmol) was added. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The organic layer was extracted with ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (3 x 10 mL) and brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using as eluent Hexane-AcOEt (4:1) and the pure product was isolated in a 98% yield (0.134 g, 0.5 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3.92 (s, 2H,

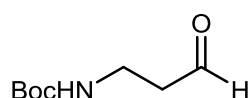
$\text{CH}_2$ ); 7.02 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 7.18-7.21 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 7.24 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 7.25-7.28 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 7.30-7.36 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 8.36 (bs, 1H,  $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$ ); 9.59 (s, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{O}}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.1 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_2}$ ); 115.5 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$ ); 127.3 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$ ); 128.0 ( $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}\text{-Cl}$ ); 129.3 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$ ); 129.4 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$ ); 134.4 ( $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$ ); 140.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}\text{-N}$ ); 143.8 ( $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ); 190.6 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{O}}$ ). IR (ATR): 3242 (N-H); 1653 (C=O); 1546; 1492; 1237; 828  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS calcd. for ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2$ , M+H): 273.0789; found: 273.0792.

### *tert*-Butyl (3-hydroxypropyl)carbamate (16).<sup>24</sup>



3-Aminopropanol (1.35 g mL, 18 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a dioxano/water (2:1) mixture (20 mL). Subsequently a 2M sodium hydroxide solution (10.8 mL, 1.2 equiv) and  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.71 g, 21.6 mmol, 1.2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. Dioxane was removed and the residue was taken up in citric acid solution (10 % w/w) (20 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate anhydrous, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude oil was isolated in a 99 % yield (3.12 g, 17.82 mmol) without further purification.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29-1.41 (bs, 9H); 1.55-1.64 (m, 2H); 3.10-3.20 (m, 2H); 3.53-3.61 (m, 3H); 4.03 (bs, 1H); 5.16 (bs, 1H).

### *tert*-Butyl (3-oxopropyl)carbamate (17).<sup>25</sup>

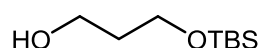


A solution of DMSO (1.27 mL, 17.95 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL) was added dropwise to a cold solution ( $-78$  °C) of oxalyl chloride (0.82 mL, 9.61 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16.77 mL). The solution was stirred for 20 min at  $-78$  °C, before the solution of *t*-butyl *N*-(3-hydroxypropyl)carbamate (1.2 g, 6.84 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.2 mL) was added slowly. After stirring at  $-78$  °C for 1 hour,  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.63 mL, 33.32 mmol) was added at  $-60$  °C. The cold bath was removed

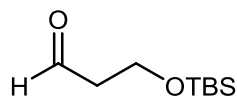


after 10 minutes and the reaction was stirred at room temperature for 2.5 hours. The mixture was poured into H<sub>2</sub>O (100 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried with magnesium sulfate anhydrous, filtered and concentrated under vacuum to give the crude aldehyde, which was purified by column chromatography employing hexane-AcOEt (4:1). The yellow oil was isolated in a 90 % (1.06 g, 6.15 mmol). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature. **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.35-1.47 (m, 9H); 2.68 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H); 3.40 (q,  $J$  = 5.8 Hz, 2H); 4.90 (bs, 1H); 9.77-9.80 (m, 1H).

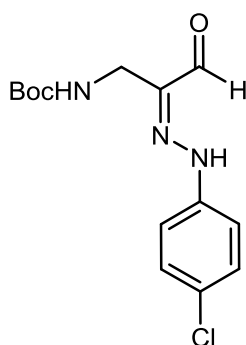
### 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (18).<sup>26</sup>



Into a flame-dried flask were added imidazole (0.5 g, 29 mmol) DMF (6 mL, 0.5 M), and 1,3-propanediol (0.83 mL, 11.56 mmol). The flask was fitted with an addition funnel, capped with a rubber septum, maintained under a nitrogen atmosphere, and cooled in an ice bath (0 °C). *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.925 g, 12.77 mmol) was dissolved in DMF (25 mL, 0.5 M) and added dropwise (over 1 hour) to the mixture, which was then allowed to gradually warm to room temperature (over 11 hours). The mixture was diluted with water (4 mL) and brine (3 x 10 mL), returned to room temperature extracted with ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried with magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give the crude product, which was purified by column chromatography employing hexane-AcOEt since 20:1 to 3:1 mixture. The pure product was isolated in a 30% yield (0.66 g, 3.46 mmol). **<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  0.04-0.06 (m, 6H); 0.86-0.89 (m, 9H); 1.75 (pent,  $J$  = 5.6 Hz, 2H); 2.69 (bs, 1H); 3.74-3.83 (m, 4H).

**3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (19).<sup>27</sup>**

To a solution of DMSO (0.23 mL, 1.77 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.66 mL) was added a solution of oxalyl chloride (0.15 mL, 1.77 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min at -78 °C. Then the solution of 3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)propan-1-ol (0.27 mL, 1.26 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.32 mL) was added dropwise to the above reaction mixture at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour. Then, triethylamine (0.85 mL, 6.13 mmol) was added, and the reaction mixture was allowed to room temperature and quenched with water (10 mL). The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated under reduced pressure. The crude oily residue was isolated in a 92 % (0.21 g, 1.16 mmol) without further purification. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.06 (m, 6H); 0.87-0.88 (m, 9H); 2.59 (dt, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 2H); 3.98 (t, 2H); 9.8 (t, 1H).

***tert*-Butyl (Z)-(2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-oxopropyl)carbamate (20).**

To a solution of *tert*-butyl (3-oxopropyl)carbamate (38 mg, 0.22 mmol) in MeOH (4 mL), pyrrolidine (0.088 mL, 1 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (4 mg, 0.023 mmol), and 4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (0.1 g, 0.44 mmol) was added. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The mixture was diluted with water and the organic layer was extracted with ether (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with a saturated solution of sodium bicarbonate (3 x 10 mL) and brine (3 x 10 mL). The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using as eluent Hexane-AcOEt (4:1) and the pure product was isolated in a 52% yield (35 mg, 0.11 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (500

**1H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1.45 (bs, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H, NH<sub>Boc</sub>); 7.27 (d, J = 10.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>); 7.30 (d, J = 10.9 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>); 9.44 (s, 1H, NH); 11.16 (s, 1H, CHO). **<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30.9 (CH<sub>2</sub>); 81.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 115.7 (CH<sub>ar</sub>); 128.0 (C<sub>ar</sub>-Cl); 129.4 (CH<sub>ar</sub>); 141.3 (C<sub>ar</sub>-N); 141.6 (C=N); 158.0 (CO); 190.1 (CHO). **IR (ATR):** 3242 (N-H)<sub>Boc</sub>; 3028 (N-H); 1653 (C=O)<sub>Boc</sub>; 1646 (HC=O); 1485; 1247; 1157; 825 cm<sup>-1</sup>. **HRMS calcd. for (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, M-H):** 310.0958; **found:** 310.0955.



## 7. ANEXOS

---



## 8. ANEXOS.

### List of contents

1. NMR Spectra of new compounds
2. IR (ATR) of new compounds
3. Crystallographic Data of compound 15.

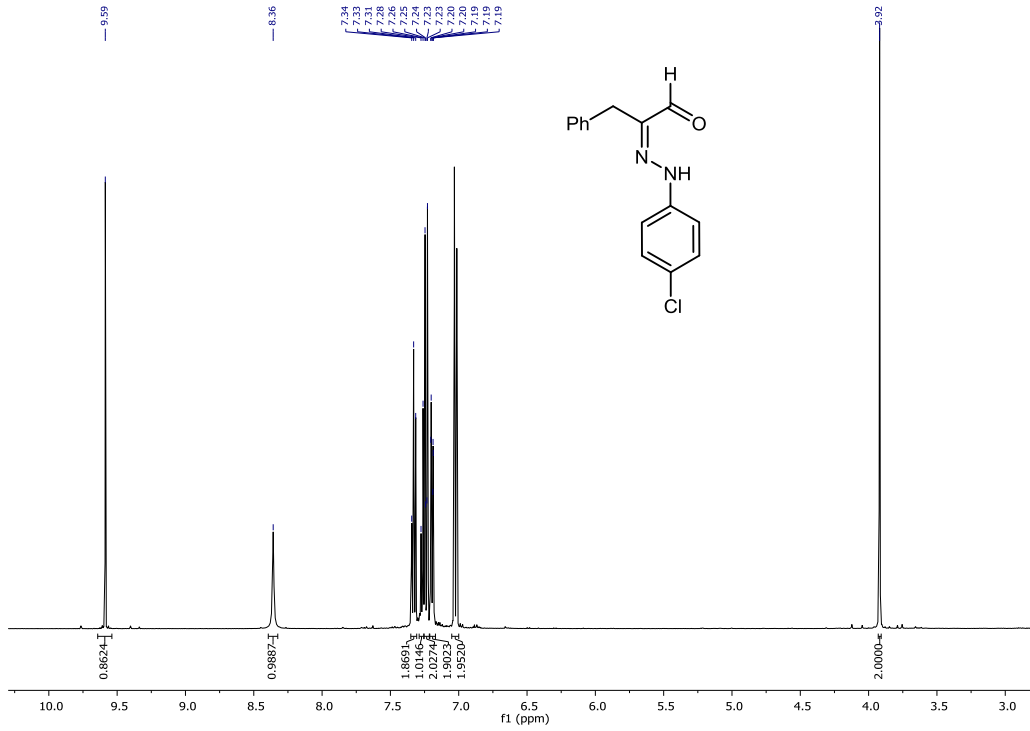




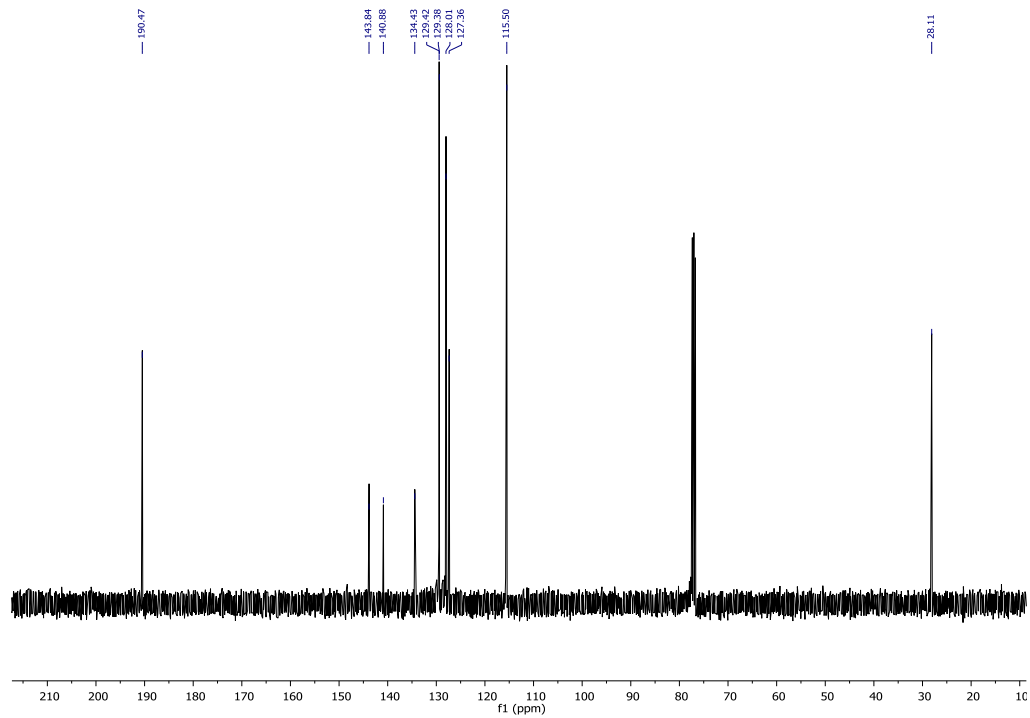
## 6.1. NMR Spectra for new compounds.

### <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)

#### (Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-phenylpropanal (15).

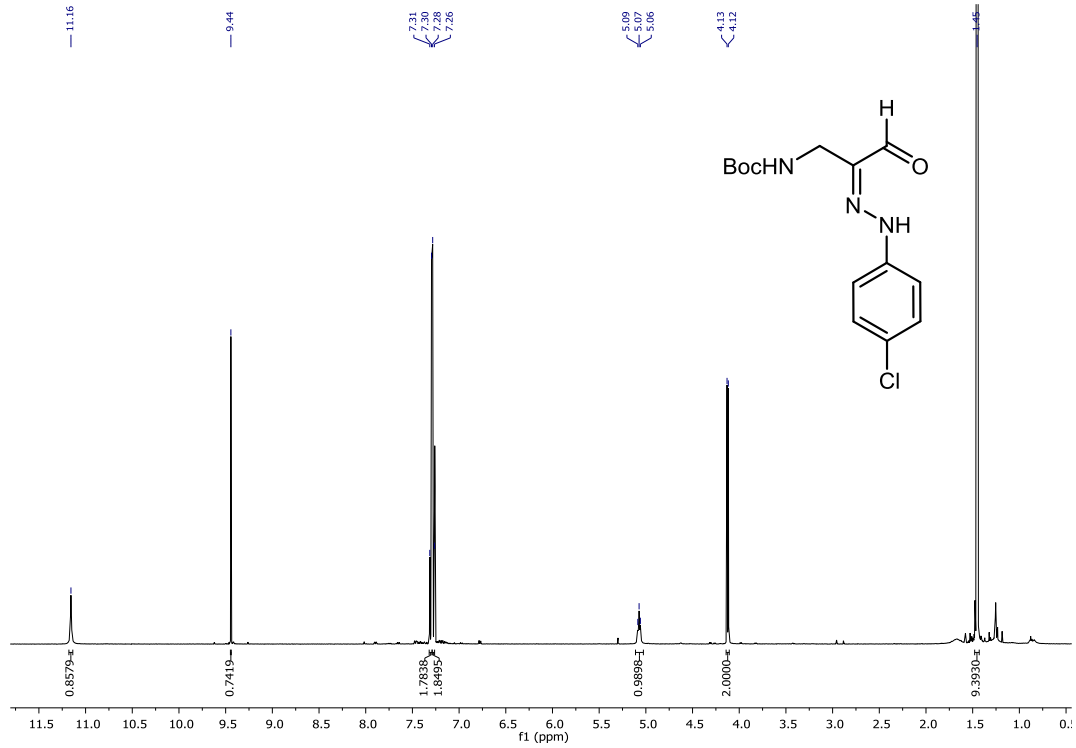


### <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

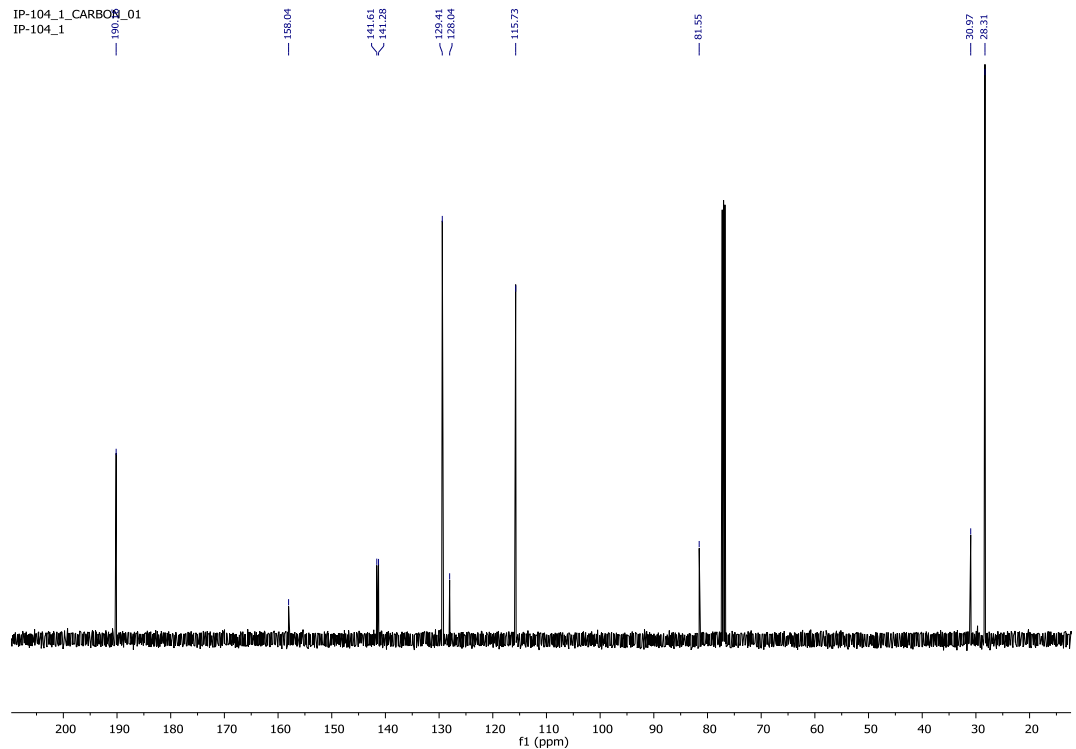


***tert*-Butyl (Z)-(2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-oxopropyl)carbamate (20).**

**<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

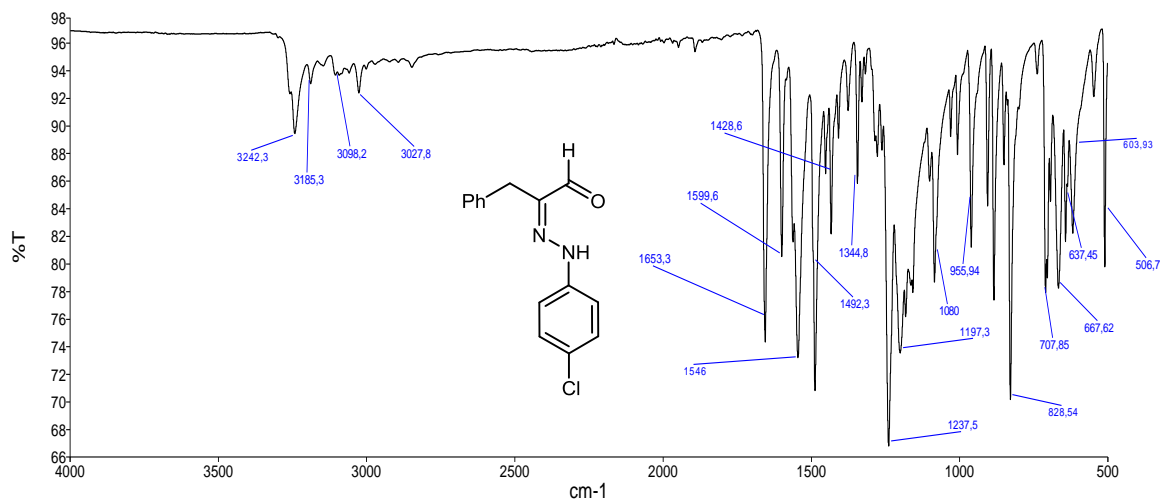


**<sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

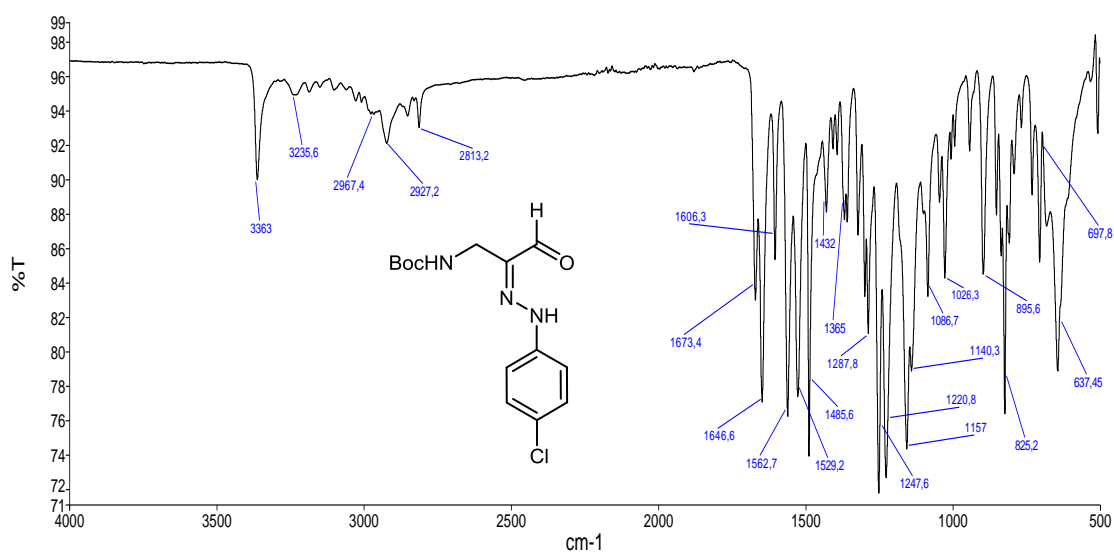


## 6.2. IR (ATR) of new compounds

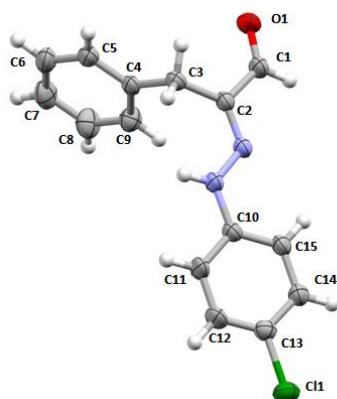
### (Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-phenylpropanal (15)



### *tert*-Butyl (Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)hydrazineylidene)-3-oxopropyl)carbamate (20).



## 6.3. Crystallographic Data of compound 15



Tabla

<b>Empirical formula</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O
<b>Formula weight</b>	272.74
<b>Temperature/K</b>	299
<b>Crystal system</b>	monoclinic
<b>Space group</b>	P2 <sub>1</sub> /c
<b>a/Å</b>	17.7243(11)
<b>b/Å</b>	13.4405(7)
<b>c/Å</b>	12.1562(7)
<b>α/°</b>	90
<b>β/°</b>	100.885(6)
<b>γ/°</b>	90
<b>Volume/Å<sup>3</sup></b>	2843.8(3)
<b>Z</b>	8
<b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>	1.2739
<b>μ/mm<sup>-1</sup></b>	0.262
<b>F(000)</b>	1137.6
<b>Radiation</b>	Mo Kα (λ = 0.71073)
<b>2θ range for data collection/°</b>	6.78 to 58.7
<b>Index ranges</b>	-24 ≤ h ≤ 17, -16 ≤ k ≤ 17, -16 ≤ l ≤ 13
<b>Reflections collected</b>	12198
<b>Independent reflections</b>	6581 [R <sub>int</sub> = 0.0250, R <sub>sigma</sub> = 0.0487]
<b>Data/restraints/parameters</b>	6581/0/343
<b>Goodness-of-fit on F<sup>2</sup></b>	1.071
<b>Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0606, wR <sub>2</sub> = 0.1663
<b>Final R indexes [all data]</b>	R <sub>1</sub> = 0.1185, wR <sub>2</sub> = 0.2121
<b>Largest diff. peak/hole / e Å<sup>-3</sup></b>	0.51/-0.45



