

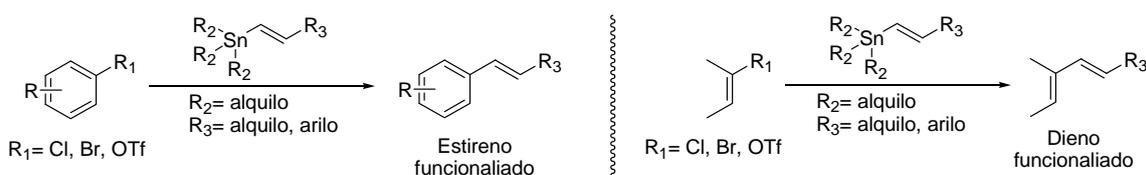
# ESTUDIO DE LA PROPENILACIÓN DE DERIVADOS BENCENOIDES EN UNA SOLA OPERACIÓN (ONE POT) EMPLEANDO $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ Y CATÁLISIS DE PALADIO

Sebastián O. Simonetti, Enrique L. Larghi, Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, República Argentina. Correo electrónico: simonetti@iquir-conicet.gov.ar

## Introducción

Las reacciones de formación de uniones carbono-carbono juegan un papel central en la química orgánica sintética moderna. La vinilación de derivados aromáticos y olefinas (Esquema 1) presenta importancia y gran utilidad en la síntesis de productos naturales.<sup>1</sup> La misma se efectúa habitualmente haciendo reaccionar vinilestannanos con halogenuros o triflatos vinílicos o aromáticos. Los trifluoroboratos de alilo también producen esta reacción.<sup>2</sup>

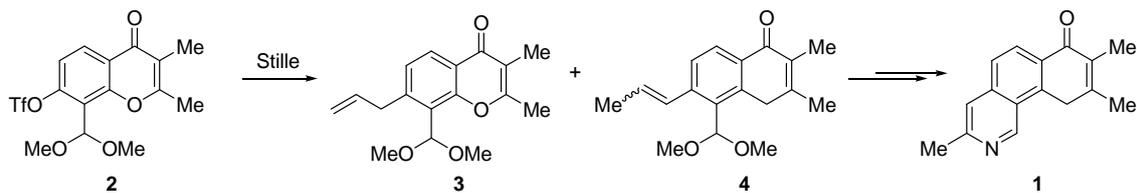


Esquema 1. Propenilación tradicional de derivados aromáticos y olefinas.

La propenilación, un caso particular de vinilación, es relevante por la ubicuidad de derivados propenílicos. Sin embargo, ésta se encuentra muchas veces obstaculizada por el hecho que los reactivos necesarios para acarrear la transformación no son comerciales. La migración de dobles enlaces es una transformación a la que se asigna gran importancia.<sup>3</sup> Por ello, la isomerización de derivados de alilo es una alternativa, conociéndose isomerizaciones catalíticas de alilbencenos con reactivos de níquel, hierro, iridio, rodio, zirconio y rutenio (Grubbs).<sup>4</sup>

Los restos alilo son fácilmente instalables, mediante procedimientos más convenientes que para residuos vinilo. La migración conjugativa del metileno terminal genera un resto propenilo, capaz de ser convenientemente funcionalizado. Este útil reordenamiento constituye una especie de puente entre la química de restos alilo y la de los grupos vinilo.<sup>5</sup> El mismo fue observado como una reacción colateral inesperada, descrita como "muy rara",<sup>6</sup> en restos alilos resultantes de la alilación de Stille.

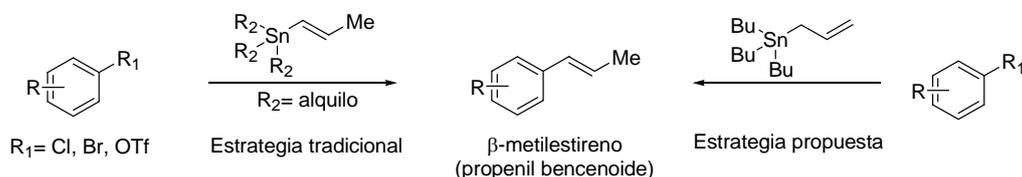
Durante nuestras investigaciones sobre la síntesis de la estructura atribuida a aspergillitina (**1**)<sup>7</sup> mediante una electrociclación de azatrieno<sup>8</sup> observamos que la reacción de Stille para generar la 7-alilcromona **2** desde el triflato **3** producía además el producto isomerizado **4**, requerido para continuar la síntesis.



**Esquema 2.** Últimas etapas de la síntesis total de Aspergillitina (**1**).

### Metodología y Resultados

Nos propusimos desarrollar condiciones capaces de propenilar en una sola operación, en condiciones de Stille modificadas, empleando -a diferencia de la estrategia tradicional- aliltributilestanano como fuente de la cadena carbonada (Esquema 3).



**Esquema 3.** Comparación entre la estrategia tradicional y la propuesta para propenilar derivados aromáticos en una sola operación (one pot).

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos tras someter diferentes bromobencenos funcionalizados a condiciones modificadas de alilación de Stille con aliltributilestanano, empleando  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizador en DMF a 130 °C, empleando LiCl y  $\text{PPh}_3$  como aditivos para estabilizar el catalizador.

Puede observarse que la transformación presentó mejor desempeño frente a anillos aromáticos funcionalizados con grupos atractores de electrones; la presencia de sustituyentes en la posición *orto* al halógeno no afectó seriamente la transformación, aunque modificó la relación alilo/propenilo obtenida.

Si bien la transformación demostró ser compatible con ésteres, amidas, éteres y cetonas, pudo comprobarse que la presencia de aldehídos dio lugar a muy bajos rendimientos de producto. Por otra parte, el derivado propenílico se obtuvo generalmente como una mezcla de isómeros geométricos *Z* y *E*, con predominio de este último.

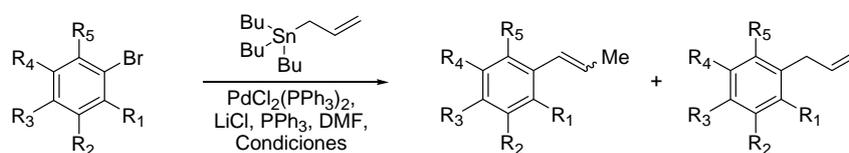
### Conclusiones

Se demostró la posibilidad de emplear aliltributilestanano como material de partida para la síntesis en una sola operación de  $\beta$ -metilestirenos funcionalizados.

La reacción transcurre bajo catálisis de paladio e involucra una alilación de Stille y la subsecuente isomerización del doble enlace terminal.

Los rendimientos obtenidos sugieren que la transformación desarrollada podría hallar amplio uso en síntesis orgánica.

**Tabla 1**



Entrada N <sup>o</sup>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Cond.	Rend. (%)	Rel. A/P	Rel. E/Z
1	H	H	OMe	H	H	A	70	10/90	85/15
2	OMe	H	H	H	H	A	62	35/65	83/17
3	H	H	MeCO	H	H	A	75	0/100	100/0
4	H	Ar (naftilo)		H	H	A	68	0/100	100/0
5	CO <sub>2</sub> Et	H	H	H	H	C	63	12/88	88/12
6	CH(OMe) <sub>2</sub>	H	H	H	H	B	70	80/20	92/8
7	H	H	CH(OMe) <sub>2</sub>	H	H	A	75	0/100	100/0
8	H	H	CHO	H	H	A	13	100/0	-
9	NHAc	H	H	H	H	A	83	64/36	85/15
10	NO <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	A	62	25/75	89/11

Condiciones: A) 130°C, 48h; B) 130 °C, 24h; C) 110 °C, 24h; 130 °C, 24h. Los rendimientos consignados se determinaron por GC-MS empleando 2-metoxinaftaleno como estándar interno. A/P= Alilo/propenilo; E/Z= Proporción de isómeros geométricos en el derivado propenílico.

## Referencias

- Li, C.; Porco, Jr., J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6053.
- Al-Masum, M.; Alam, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5201.
- a) Catozzi, N.; Edwards, M. G.; Raw, S. A.; Wasnaire, P.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8343; b) Böhrsch, V.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1968; c) Sagoet, O.; Monteux, D.; Langlois, Y.; Riche, C.; Chiaroni, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7019.
- a) Jinesh, C. M.; Antonyraj, C. A.; Kannan, S. *Appl. Clay Sci.* **2010**, *48*, 243; b) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481; c) Crivello, J. V.; Kong, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6745; d) Baxendale, I. R.; Lee, A.-L.; Ley, S. V. *Synlett* **2002**, *3*, 516; e) Boons, G.-J.; Burton, A.; Isles, S. *Chem. Commun.* **1996**, 141; f) Stork, G.; Atwal, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2073; g) Gibson, T.; Tulich, L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1821.
- a) Donohoe, T. J.; O'Riordan, T. J. C.; Rosa, C. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1014; b) Gauthier, D.; Lindhardt, A. T.; Olsen, E. P. K.; Overgaard, J.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7998.
- a) Pearson, W. H.; Postich, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662; b) Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
- Simonetti, S. O.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4124.
- Silveira, C. C.; Larghi, E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4637.