



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E
INORGÁNICA**

*Acoplamiento reductivo estereoselectivo de
tosilhidrazonas con ácidos alquénilborónicos*

Manuel Plaza Martínez

Memoria de investigación

Máster en Química y Desarrollo Sostenible

2013-2014

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2013-2014

D. Manuel Plaza Martínez, Graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada “**ACOPLAMIENTOS REDUCTIVOS ESTEREOSELECTIVOS DE TOSILHIDRAZONAS CON ÁCIDOS ALQUENILBORÓNICOS**” bajo la dirección del Dr. Alfonso Carlos Valdés Gómez, Profesor titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El director certifica que la citada memoria ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster** del **Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al Curso Académico 2013-2014.

En Oviedo, a 2 de Junio de 2014,



Fdo. Manuel Plaza Martínez



Fdo. Alfonso Carlos Valdés Gómez

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ar	arilo
AcO	acetato
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
C-C	carbono-carbono
C-H	carbono-hidrógeno
°C	grado centígrado
d	doblete
dba	<i>trans,trans</i> -dibencilidenacetona
dd	doble doblete
dddd	doble doblete de doblete de dobletes
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
dt	doblete de tripletes
EMAR	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución
Et	etilo
ET	estado de transición
eq	equivalente
GC	Gas Chromatography
Hz	Hertzio
IE	Impacto Electrónico
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
IRC	Intrinsec Coordinate Reaction

<i>J</i>	constante de acoplamiento
m	multiplete o señal sin resolver
Me	metilo
min	minuto
MS	Mass Spectrometry
MW	microwave
Pág	página
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Rf	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rt	room temperature
s	singulete
T	temperatura
t	triplete
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TLC	Thin Layer Chromatography
Ts	tosilo
Xphos	2-diciclohexilfosfanil-2',4',6'-bifenilo
δ	desplazamiento químico

ÍNDICE

I) INTRODUCCIÓN

I. 1. *N*-Tosilhidrazonas y diazocompuestos en Síntesis Orgánica. Pág. 1

I. 1.1. Transformaciones fundamentales de *N*-tosilhidrazonas. Reacción de Bamford-Stevens. Reacción de Shapiro.

I. 1.2. *N*-tosilhidrazonas como herramienta sintética para la modificación de compuestos carbonílicos.

I. 1.2.1. Procesos de reducción de *N*-tosilhidrazonas.

I. 1.2.2. Reactividad sobre el carbono hidrazónico. Creación de enlaces C-C. Pág. 4

I. 1.3. Diazocompuestos. Reactividad. Generación de diazocompuestos a partir de *N*-tosilhidrazonas. Pág. 5

I. 2. Reacciones de *N*-tosilhidrazonas con metales de transición. Pág. 6

I. 2.1. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con haluros de arilo.

I. 2.2. Modificación de compuestos carbonílicos con quiralidad en posición α . Pág. 8

I. 2.3. Reacciones de acoplamiento cruzado oxidativo entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos. Pág. 10

I. 3. Reacciones de *N*-tosilhidrazonas sin metales de transición. Pág. 11

I. 3.1. Acoplamiento reductivo de *N*-tosilhidrazonas con fenoles y alcoholes. Pág. 12

I. 3.2. Azidación reductiva de *N*-tosilhidrazonas con azida de sodio.

I. 3.3. Reacciones de homologación de aldehídos. Pág. 13

I. 4. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos. Pág. 14

I. 4.1. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

I. 4.2. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos alquencilborónicos. Pág. 16

II) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

II. 1. Objetivo Pág. 22

II. 2. Preparación de aductos de Mannich y resultados obtenidos.

II. 3. Discusión de la estereoquímica del regioisómero mayoritario mediante un estudio de ¹H-RMN. Pág. 24

II. 4. Propuesta del mecanismo de reacción. Pág. 27

II. 5. Estudio de la estereoquímica del regioisómero mayoritario mediante cálculos computacionales. Pág. 28

III) PARTE EXPERIMENTAL

III. 1. Disolventes, reactivos y condiciones de trabajo. Pág. 34

III. 2. Técnicas instrumentales.

III. 3. Métodos teóricos. Cálculos computacionales. Pág. 35

III. 4. Procedimiento general para el acoplamiento reductivo entre *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas y ácidos alquencilborónicos 2-alquilo sustituidos. Pág. 36

IV) CONCLUSIONES Pág. 43

V) BIBLIOGRAFÍA Pág. 44

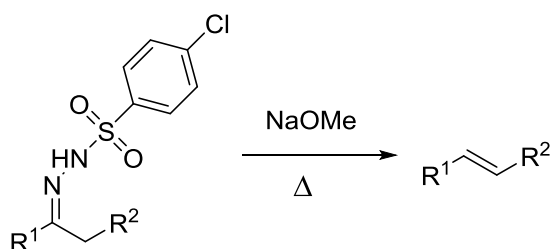
I) INTRODUCCIÓN

I. 1. *N*-Tosilhidrazonas y diazocompuestos en Síntesis Orgánica.

Las *N*-sulfonilhidrazonas constituyen valiosos intermedios en Síntesis Orgánica.¹ Se obtienen de forma muy sencilla por condensación de compuestos carbonílicos con las correspondientes sulfonilhidrazidas. La variedad de la química que presentan las sulfonilhidrazonas ha hecho que su empleo como intermedios para la transformación de compuestos carbonílicos se haya convertido en un recurso sintético de creciente interés.

I. 1.1. Transformaciones fundamentales de *N*-tosilhidrazonas. Reacción de Bamford-Stevens. Reacción de Shapiro.

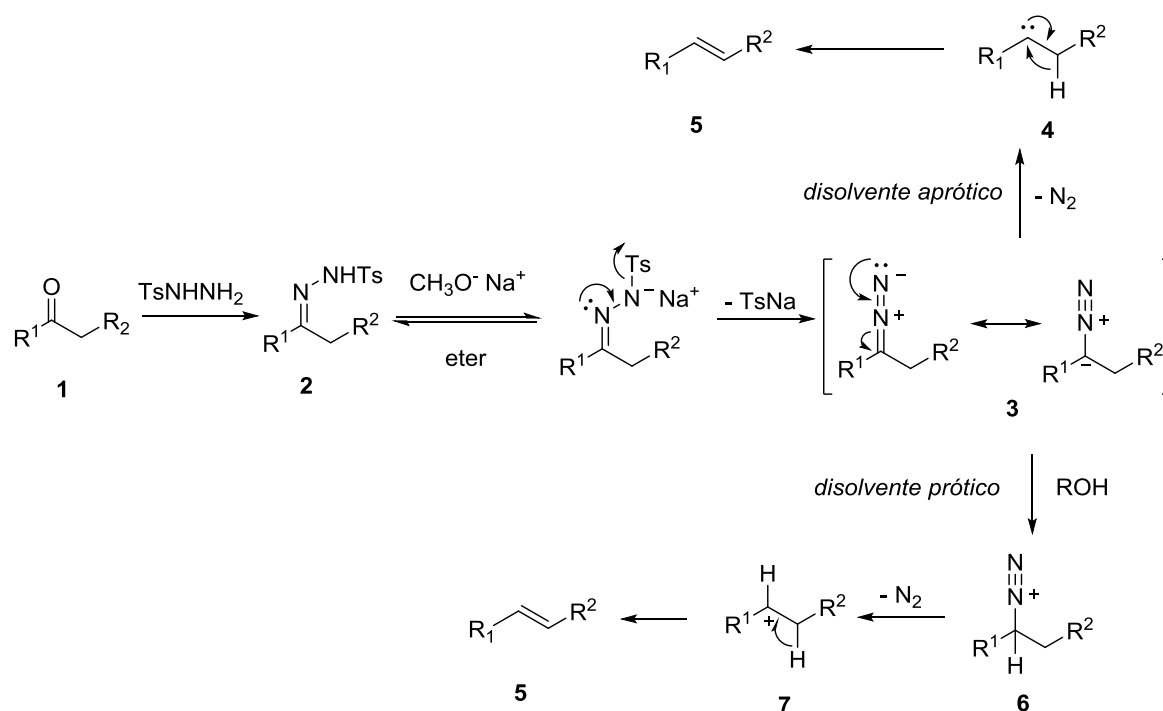
La reacción de Bamford-Stevens (esquema 1), descubierta en 1952, constituye una de las primeras, y más importantes aplicaciones de las sulfonilhidrazonas.² El proceso consiste en la descomposición térmica en presencia de una base de una *N*-tosilhidrazona derivada de un carbonilo con hidrógenos enolizables, para formar una olefina, con eliminación de todo el fragmento proveniente de la hidrazida.



Esquema 1. Reacción de Bamford-Stevens.

El mecanismo de reacción se detalla en el esquema 2. La *N*-tosilhidrazona **2** formada a partir de la cetona **1** y de la tosilhidrazida, reacciona con metóxido de sodio generando el diazocompuesto **3**, que dependiendo del disolvente puede evolucionar hacia carbocatión (disolvente prótico) o carbeno (disolvente aprótico).

Si el disolvente es aprótico, una vez generado el diazocompuesto **3**, éste evoluciona mediante la eliminación de nitrógeno a la formación del carbeno **4**, en el que tiene lugar una transposición [1,2] de hidrógeno con formación del doble enlace. De esta manera, se formula olefina **5**.

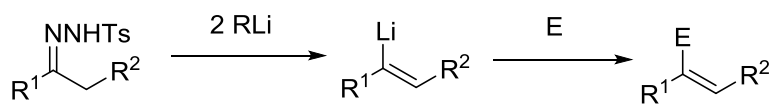


Esquema 2. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens en función del disolvente.

En medio prótico, se genera la especie catiónica **6** por protonación del intermedio **3**. A continuación se elimina N_2 para formar el carbocatión **7**, en el que tiene lugar una transposición de H [1,2] y pérdida de un protón para generar la olefina **5**.

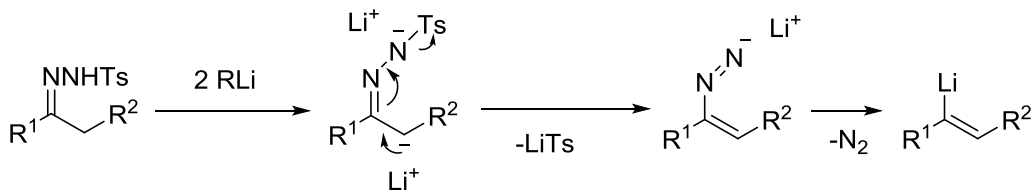
Esta reacción se ha utilizado de forma muy amplia para obtener olefinas a partir de carbonilos.³

Las *N*-tosilhidrazonas también son muy útiles en la preparación de reactivos alquencilitio a través de la reacción de Shapiro.⁴ En esta reacción, mecanísticamente muy diferente a la de Bamford-Stevens, la sulfonilhidrazona se descompone por tratamiento con dos equivalentes de una base fuerte a baja temperatura (esquema 3). El intermedio vinil-litio que se forma puede ser hidrolizado o captado por otros electrófilos. Al igual que la reacción de Bamford-Stevens, la reacción de Shapiro es un método muy utilizado para la modificación de compuestos carbonílicos.⁵



E= electrófilo

Mecanismo:



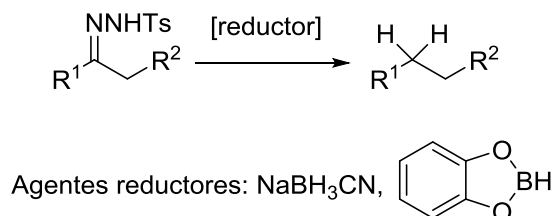
Esquema 3. Reacción de Shapiro y su mecanismo.

I. 1.2. *N*-tosilhidrazonas como herramienta sintética para la modificación de compuestos carbonílicos.

Las *N*-tosilhidrazonas constituyen intermedios muy versátiles para la modificación de los compuestos carbonílicos de los que derivan. Su reactividad no está restringida a las dos reacciones descritas anteriormente (Bamford-Stevens y Shapiro); sino que se pueden llevar a cabo diversas transformaciones sobre el carbono hidrazónico, por ejemplo, puede reducirse, dando lugar al correspondiente hidrocarburo saturado final. También se pueden formar alquenos (incluso polisustituídos) o puede hacer reacciones de arilación a través de formación de enlace carbono-carbono.

I. 1.2.1. Procesos de reducción de *N*-tosilhidrazonas.

La reducción de *N*-tosilhidrazonas es una alternativa a la reacción de Wolff-Kishner para la desoxigenación de compuestos carbonílicos. Generalmente se emplea como reductores cianoborohidruro sódico⁶ o catecolborano,⁷ como se ilustra en el esquema 4.

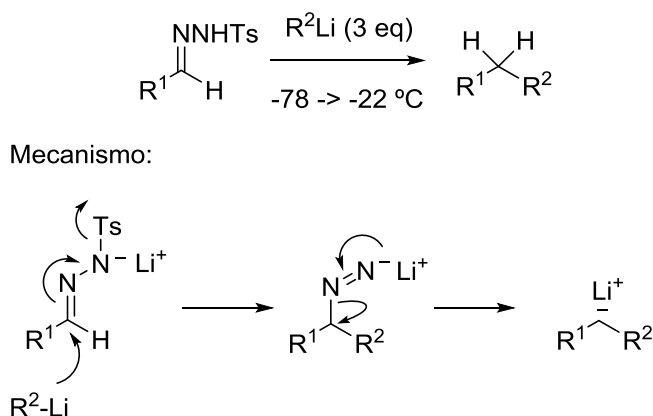


Esquema 4. Reducción de *N*-tosilhidrazonas con especies hidruro como agentes reductores.

I. 1.2.2. Reactividad sobre el carbono hidrazónico. Creación de enlaces C-C.

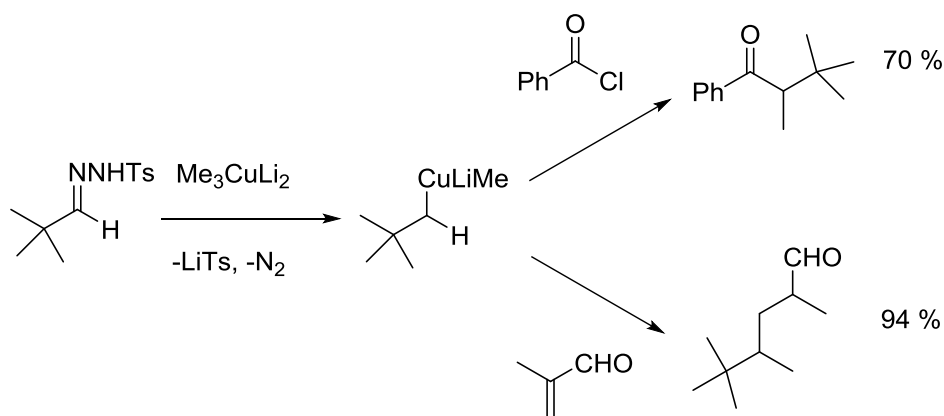
Las sulfonilhidrazonas también se han empleado para la formación de enlaces Csp³-Csp³ utilizando diferentes estrategias.

Un primer ejemplo es la reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con reactivos organolíticos de alquilo, en la cual los alquil-litio derivados se adicionan al doble enlace C=N de la hidrazona, formando el correspondiente enlace C-C sp³ (esquema 5):⁸



Esquema 5. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con reactivos organolíticos de alquilo

En un proceso relacionado, las sulfonilhidrazonas también pueden reaccionar con alquicupratos de litio (esquema 6):⁹



Esquema 6. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con cupratos.

Como se puede ver en el esquema anterior, el organocuprato intermedio formado a partir de la *N*-tosilhidrazona y del correspondiente organometálico puede ser atrapado con diversos electrófilos, dando lugar a la formación de diferentes productos de acoplamiento cruzado.

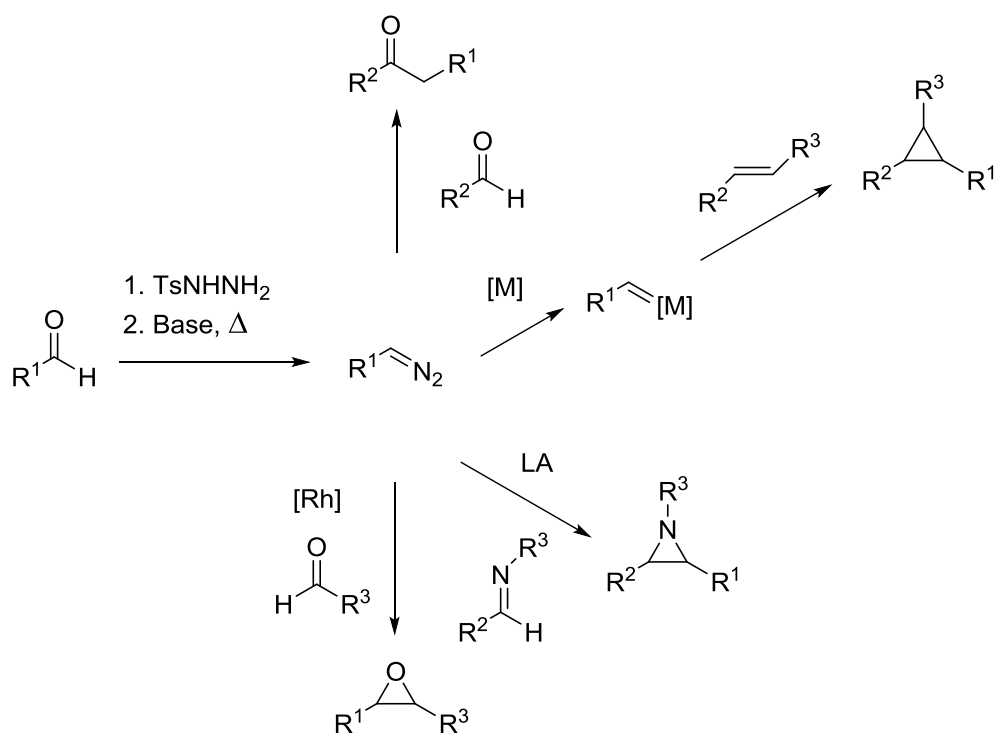
I. 1.3. Diazocompuestos. Reactividad. Generación de diazocompuestos a partir de *N*-tosilhidrazonas.

Además de las transformaciones mostradas en los apartados anteriores, las *N*-tosilhidrazonas pueden ser utilizadas para generar diazocompuestos a través de protocolos basados en la reacción de Bamford-Stevens.

Los diazocompuestos son especies muy reactivas, de amplia utilidad sintética. Uno de los mayores peligros de su uso estriba en el riesgo de explosión, así como su conocida toxicidad. Esto provoca problemas en su síntesis a gran escala, debido a los riesgos de manipulación de los mismos, por lo que la alternativa más viable es que sean generados y usados *in situ* en el medio de reacción.

En este sentido, las *N*-tosilhidrazonas representan una buena alternativa para la generación de diazocompuestos *in situ* de una manera segura, bajo condiciones de reacción relativamente suaves.¹⁰

Los diazocompuestos generados *in situ* pueden participar en una variedad de reacciones tales como electrociclaciones, cicloadiciones 1,2-dipolares,¹¹ reacciones de homologación de carbonilos¹² o intermedios en la generación de iluros de fósforo útiles en reacciones tipo Wittig.¹³ Además, el diazocompuesto también puede ser atrapado por un metal de transición para generar un carbenoide metálico,¹⁴ el cual a su vez puede participar en un proceso catalítico. Esta estrategia fue utilizada de forma muy extensa por Aggarwal a principios del siglo XXI para desarrollar procesos de ciclopropanación,¹⁵ epoxidación¹⁶ y aziridinación asimétrica,¹⁷ entre otros. Algunos ejemplos de estas aplicaciones se ilustran en el esquema 7. No obstante, por alejarse del objetivo de la memoria, las aplicaciones citadas anteriormente no serán discutidas en esta introducción.



Esquema 7. Ejemplos de transformaciones importantes de diazocompuestos obtenidos a partir de *N*-tosilhidrazonas de aldehídos.

I. 2. Reacciones de *N*-tosilhidrazonas con metales de transición.

Otra utilidad sintética de las *N*-tosilhidrazonas estriba en su uso en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.¹⁸ Este tipo de reacciones presentan un gran potencial sintético para la creación de enlaces C-C.

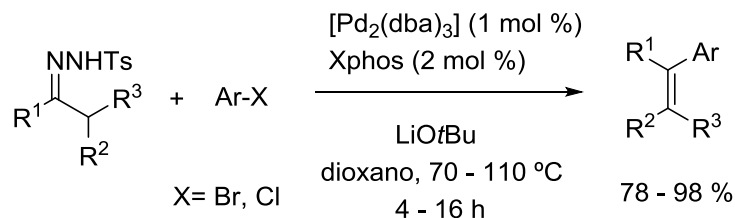
I. 2.1. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con haluros de arilo.

El punto de partida de la aplicación de las *N*-tosilhidrazonas en nuevos procesos comenzó en 2007, cuando desde nuestro grupo de investigación¹⁹ se introdujeron estos compuestos como componente nucleófilo en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

La primera reacción estudiada fue la formación de olefinas a partir del acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con haluros de arilo, en presencia de base (LiOtBu) y un sistema catalítico construido a partir de [Pd₂(dba)₃] y el ligando Xphos.

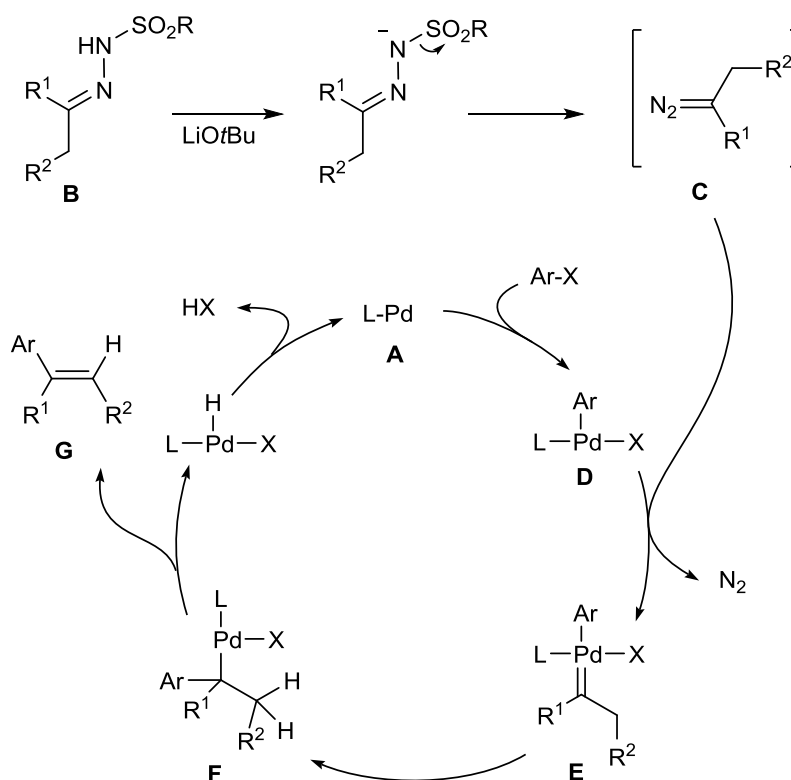
La reacción presenta una gran versatilidad en la elección tanto de las *N*-tosilhidrazonas como de los haluros de arilo. En cuanto a la *N*-tosilhidrazona, ésta puede ser derivada de

cetonas de arilo o de alquilo, bien cíclicas o acíclicas, así como de aldehídos. Respecto a los haluros de arilo, la reacción transcurrió con buenos resultados tanto con cloruros como con bromuros (esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de olefinas di- y trisustituídas a través del acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo.

El ciclo catalítico postulado para esta reacción de acoplamiento cruzado se describe en el esquema 9.



Esquema 9. Ciclo catalítico de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo catalizado por Pd.

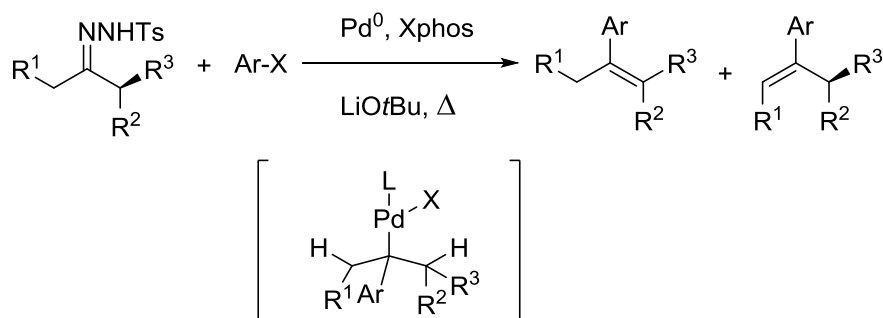
El ciclo comienza con la adición oxidante del haluro de arilo al complejo catalítico de Pd⁰ **A** para formar el complejo arílico de paladio **B**. El paso siguiente es la reacción de este complejo con el diazocompuesto **C** (generado por descomposición en medio básico

de la *N*-tosilhidrazona **B**) para generar el complejo carbeno de paladio **E**. Este último complejo es inestable y evoluciona a través de una inserción migratoria del ligando carbeno para formar el complejo alquílico de paladio **F**. El último paso consiste en una β -eliminación de hidruro que generara la olefina **G** y regenera el complejo inicial de Pd^0 .

I. 2.2. Modificación de compuestos carbonílicos con quiralidad en posición α .

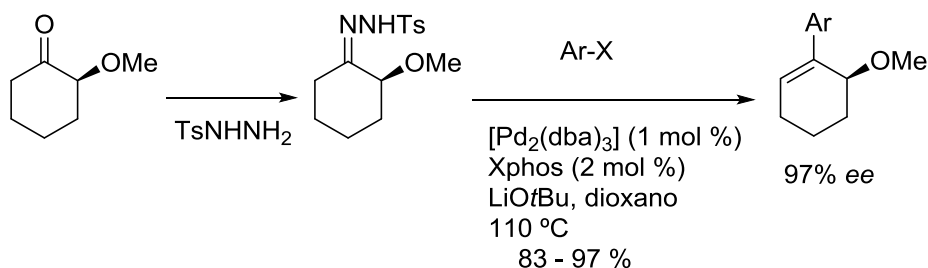
Una aplicación interesante de esta reacción es la modificación de carbonilos α -quirales con preservación del centro estereogénico posicionado en α .²⁰

En el caso de que la hidrazona derivara de una cetona con dos posiciones enolizables (esquema 10), sería necesaria una reacción regioselectiva para generar el alqueno menos sustituido y así preservar el centro estereogénico en posición α . La reacción debe asimismo transcurrir sin epimerización del centro estereogénico.



Esquema 10. Posibles caminos de eliminación de hidruro en β en *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas con dos posiciones enolizables.

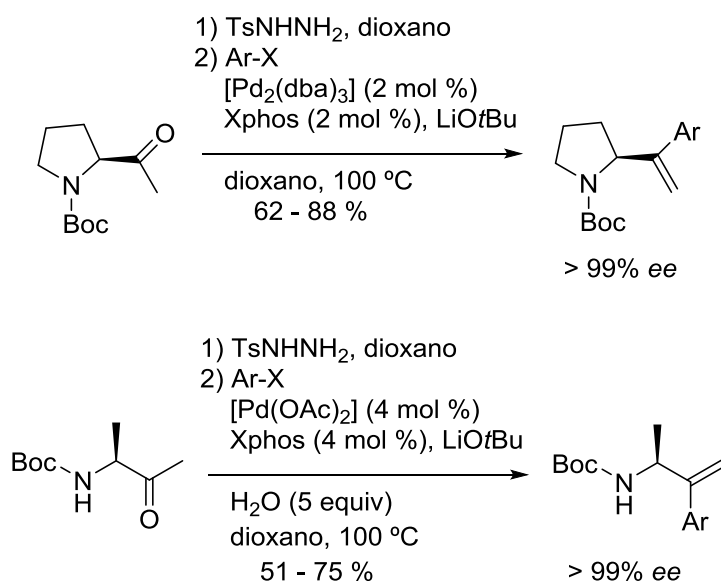
Las condiciones antes descritas se probaron en ciclohexanonas α -sustituidas, como se expone en el esquema 11.



Esquema 11. Síntesis de éteres alílicos enantioméricamente puros.

Partiendo de 2-metoxiciclohexanonas enriquecidas enantioméricamente, a través de la formación de la correspondiente *N*-tosilhidrazona y una posterior reacción de acoplamiento cruzado con un haluro de arilo, se han podido sintetizar éteres alílicos sin pérdida de la quiralidad en posición α . La formación del alqueno tetrasustituído no se observó.

Esta estrategia sintética también se empleó en cetonas α -quirales derivadas de α -aminoácidos como la *L*-alanina y la *L*-prolina. Las correspondientes aminas alílicas se obtuvieron con muy buenos excesos enantioméricos, como se muestra en el esquema 12.

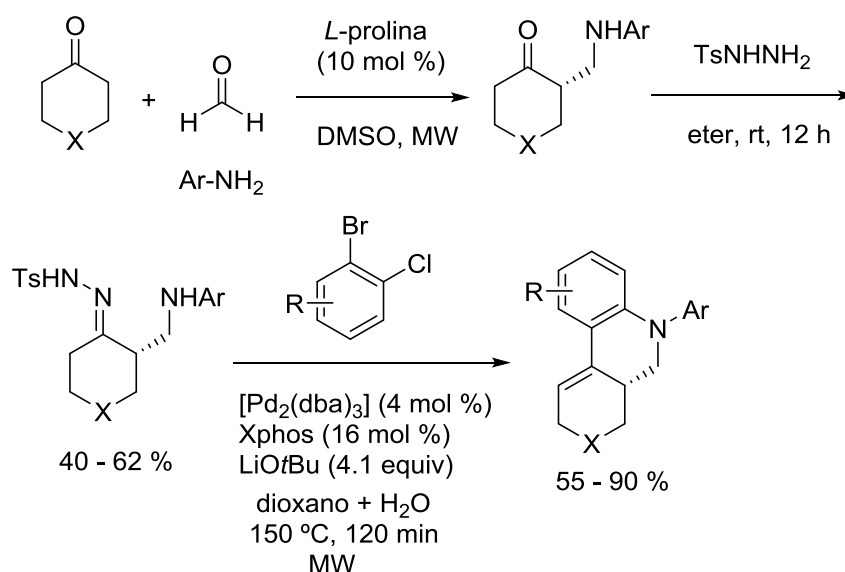


Esquema 12. Síntesis enantioméricamente pura de aminas alílicas provenientes de metil cetonas derivadas de α -aminoácidos.

Una reacción directamente relacionada con el trabajo presentado en esta memoria es la que tiene que ver con la preservación del centro estereogénico en posición α de una cetona, descubierta hace dos años en nuestro grupo de investigación.²¹ Se trata de una reacción en cascada catalizada por Pd en la que tiene lugar un acoplamiento cruzado de una *N*-tosilhidrazona derivada de un aducto Mannich (β -aminocetona) con un sistema aromático *o*-dihalogenado. En el proceso tiene lugar la reacción de acoplamiento con formación del enlace C-C seguido de una reacción de formación de enlace C-N intramolecular de tipo Buchwald-Hartwig, obteniéndose finalmente derivados de fenantridinas. Es interesante destacar que ambas reacciones son catalizadas por la misma especie catalítica, por lo que se trata de un proceso de tipo auto-tándem.

Es importante destacar que los aductos Mannich son configuracionalmente muy inestables, y experimentan la epimerización del centro quiral simplemente por evaporación a sequedad. Sin embargo, mediante la formación de la tosilhidrazona previamente al aislamiento es posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento sin epimerización del centro estereogénico.

Mediante organocatálisis asimétrica²² se pudo acceder a aductos Mannich enriquecidos enantioméricamente, obteniendo las tetrahydrofenantridinas deseadas con muy buenos excesos enantioméricos, como se observa en el esquema 13.



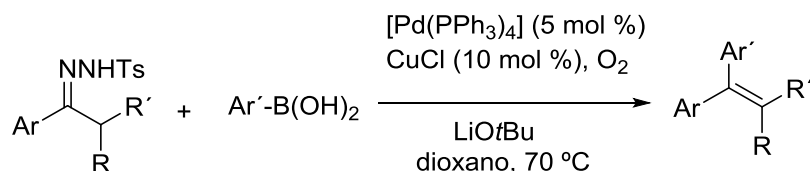
Esquema 13. Síntesis de tetrahydrofenantridinas enantioméricamente enriquecidas a través de una secuencia de organocatálisis y catálisis con Pd con creación de enlace

C-C/C-N.

I. 2.3. Reacciones de acoplamiento cruzado oxidativo entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

Los acoplamientos cruzados catalizados por paladio basados en diazocompuestos y procesos de inserción migratoria fueron estudiados posteriormente por el grupo de Wang²³ utilizando ácidos borónicos como componente de acoplamiento. Estas reacciones requieren de la presencia de un oxidante externo para regenerar la especie de Pd (II) después de la β -eliminación de hidrógeno.

Los acoplamientos oxidantes fueron estudiados inicialmente empleando compuestos α -azocarbonílicos y posteriormente, *N*-tosilhidrazonas, como se muestra en el esquema 14.



Esquema 14. Acoplamiento cruzado oxidativo entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

A raíz de las contribuciones seminales del empleo de sulfonilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd realizadas por nuestro grupo de investigación y otros, el uso de sulfonilhidrazonas en reacciones catalizadas por metales de transición (especialmente Pd y Cu) ha experimentado un desarrollo espectacular.²⁴ No obstante, una revisión exhaustiva excedería los objetivos de esta revisión.

I. 3. Reacciones de *N*-tosilhidrazonas sin metales de transición.

La formación de enlaces C-C es una transformación fundamental en Síntesis Orgánica. Existen una multitud de métodos de creación de enlaces C-C, no obstante, debido a su elevada generalidad y fiabilidad, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición ocupan una posición muy destacada en la Síntesis Orgánica actual.²⁵

Un inconveniente asociado a las reacciones de acoplamiento cruzado convencionales es la necesidad de emplear un catalizador metálico, fundamentalmente Pd, de elevado coste y toxicidad. Por ello, reacciones que puedan proporcionar resultados comparables y que no requieran el empleo de un catalizador metálico son del mayor interés.

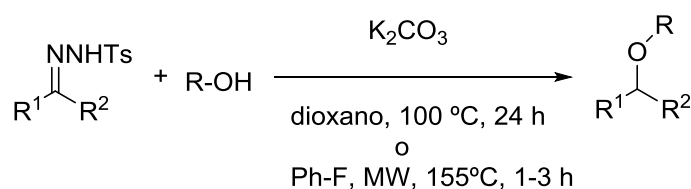
Todo esto ha provocado en los últimos años la búsqueda de reacciones que conserven la eficiencia y selectividad de las reacciones antes descritas, pero que no necesiten un catalizador con metales de transición. Este tipo de transformaciones se conocen como reacciones libres de metal (metal-free).²⁶

A continuación se expondrán varios ejemplos de este tipo de reacciones.

I. 3.1. Acoplamiento reductivo de *N*-tosilhidrazonas con fenoles y alcoholes.

La forma más común de sintetizar éteres es la reacción de Williamson.²⁷ Aun así, ésta reacción presenta varios problemas: requiere bases fuertes, es sensible a efectos estéricos y necesita buenos grupos salientes. Por ello, la síntesis de éteres por otras vías constituye un buen desafío.

Una alternativa es el acoplamiento reductivo entre *N*-tosilhidrazonas y alcoholes.²⁸ El intermedio tipo carbeno formado a partir del diazocompuesto generado a través de la *N*-tosilhidrazona se inserta en el enlace O-H del alcohol, formando el correspondiente éter. La reacción global es una eterificación reductiva de un compuesto carbonílico (esquema 15).



R= arilo, alquilo (primario, secundario o terciario), alilo, bencilo

Esquema 15. Síntesis de éteres a partir del acoplamiento reductivo de *N*-tosilhidrazonas y alcoholes.

Los mejores resultados para esta reacción se obtuvieron con fenoles. Aun así, la reacción puede llevarse a cabo con éxito para cualquier tipo de alcohol. En cuanto a las *N*-tosilhidrazonas, cabe resaltar también la versatilidad de la reacción obtenerse buenos resultados tanto con las mismas derivadas de cetona como de aldehído.

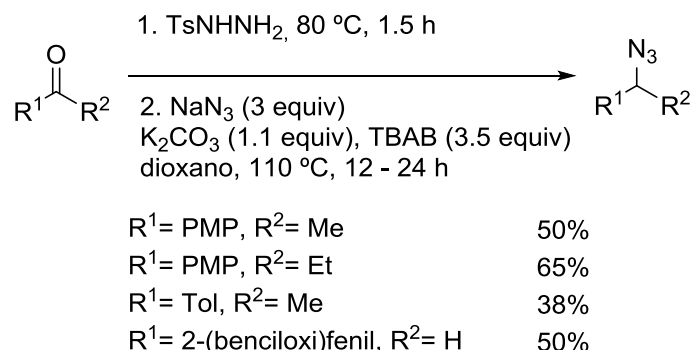
Posteriormente se han realizado reacciones similares de esterificación reductiva empleando ácidos carboxílicos²⁹ y tioeterificación a partir de tioles.³⁰

I. 3.2. Azidación reductiva de *N*-tosilhidrazonas con azida de sodio.

Las azidas son intermedios reactivos muy versátiles, siendo precursoras de funcionalidades de nitrógeno fundamentales y también de heterociclos nitrogenados tales como los triazoles.³¹ La síntesis clásica de azidas consiste en una reacción de sustitución nucleófila entre el sustrato electrofílico adecuado y un anión de azida.

Se ha investigado una nueva ruta para la síntesis de azidas a través del acoplamiento reductivo entre *N*-tosilhidrazonas y azidas de sodio (esquema 16).³² La reacción es un

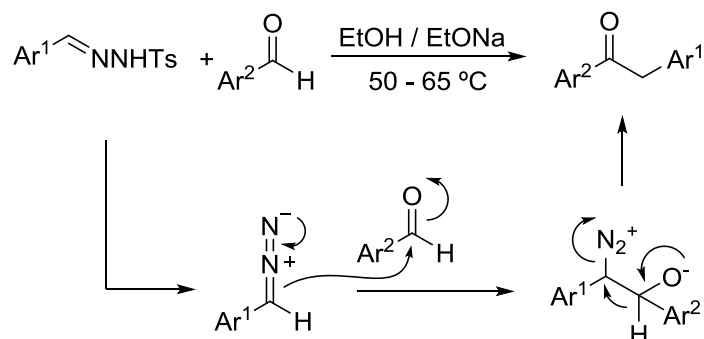
método directo de obtención de azidas alquílicas primarias y secundarias a partir de compuestos carbonílicos, una transformación que requiere de varios pasos mediante métodos alternativos.



Esquema 16. Síntesis one-pot de azidas a partir de compuestos carbonílicos.

I. 3.3. Reacciones de homologación de aldehídos.

Una transformación sintéticamente interesante es la reacción de aldehídos aromáticos con tosilhidrazonas derivadas de aldehídos, que da lugar a cetonas asimétricamente sustituidas. En este proceso, desarrollado simultáneamente por los grupos de Angle y Aggarwal,³³ el diazocompuesto generado a partir de la tosilhidrazona se adiciona al aldehído, y tras una transposición de hidrógeno y eliminación de nitrógeno se obtiene la cetona final (esquema 17). El proceso en conjunto puede interpretarse desde el punto de vista sintético como la inserción del carbeno derivado de la tosilhidrazona en el enlace C-H del aldehído.



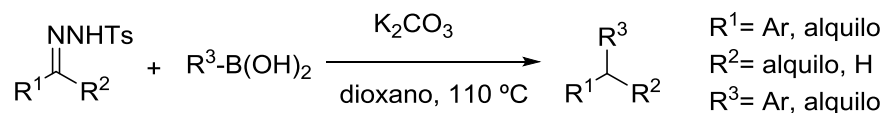
Esquema 17. Homologación de aldehídos usando *N*-tosilhidrazonas.

Muy recientemente se ha descrito la aplicación de esta transformación a hidrazonas derivadas de cetonas.³⁴

I. 4. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos borónicos.

I. 4. 1. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

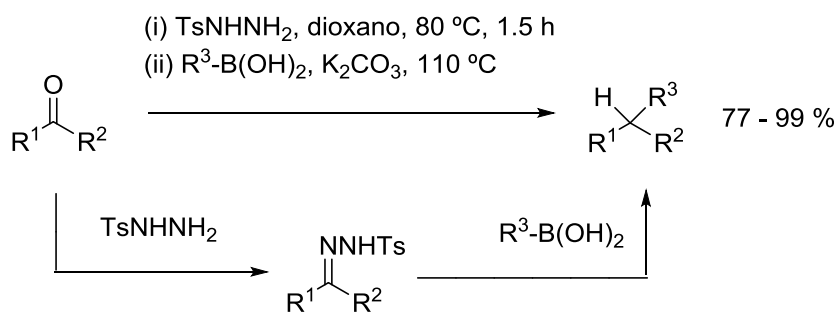
En el contexto de las reacciones de creación de enlaces C-C sin el empleo de metales de transición, en el año 2009, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una nueva reacción de acoplamiento reductivo entre ácidos borónicos y *N*-tosilhidrazonas (esquema 18).³⁵



Esquema 18. Acoplamiento reductivo de *N*-tosilhidrazonas con ácidos aril y alquilborónicos.

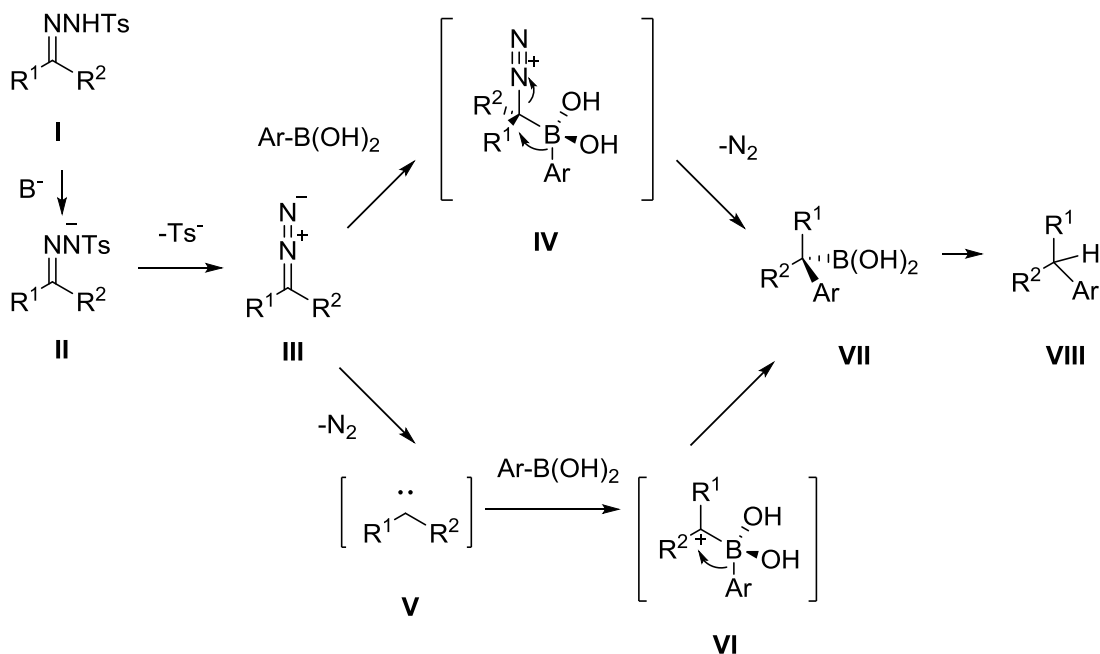
Este proceso presenta una generalidad muy elevada tanto en lo que hace referencia a la estructura de la hidrazona como del ácido borónico, tolerando la presencia de prácticamente todos los grupos funcionales. Se trata además de un proceso extraordinariamente sencillo, puesto que requiere únicamente del empleo de ambos reactivos de acoplamiento y carbonato de potasio como base. En particular, se trata de un método excelente para la preparación de diarilmetanos, una estructura privilegiada en fármacos.

El proceso puede llevarse a cabo mediante una secuencia one pot partiendo del compuesto carbonílico, a partir del cual se genera la hidrazona y ésta se acopla con el ácido arilborónico en presencia de base (esquema 19). Se trata por tanto de una reacción de acoplamiento reductivo de un compuesto carbonílico, en la que se crea un enlace C-C, al tiempo que se produce la pérdida del átomo de oxígeno. Es de destacar que ésta no es una transformación trivial, sino que requiere de un buen número de pasos mediante métodos alternativos.



Esquema 19. Acoplamiento reductivo one-pot entre ácidos arilborónicos y compuestos carbonílicos.

El mecanismo propuesto para esta reacción se ilustra en el esquema 20. El primer paso del mecanismo consiste en la descomposición de la sal de hidrazona **II** para formar el diazocompuesto **III**. Este diazocompuesto puede reaccionar a través de una de las dos siguientes vías: o bien formar el intermedio tipo boronato **IV**, o formar el carbeno **V** por eliminación de nitrógeno en condiciones térmicas, el cual reacciona con el ácido arilborónico para formar el intermedio zwitteriónico **VI**. El resultado final por una vía u otra sería la formación del ácido bencilborónico **VII**, el cual en condiciones básicas experimenta una protodesboronación para acabar formando el producto final **VIII**.



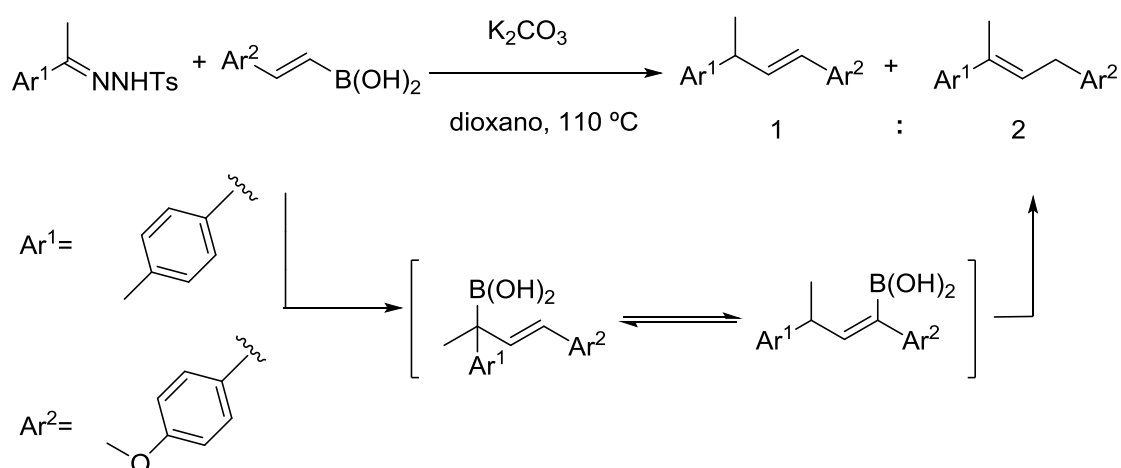
Esquema 20. Posibles rutas mecanísticas para la arilación reductiva de *N*-tosilhidrazonas con ácidos arilborónicos.

Esta reacción ha suscitado el interés de diversos grupos de investigación así como laboratorios destinados al descubrimiento de nuevos fármacos. En este sentido se ha aplicado en la preparación de quimiotecas mediante química combinatoria³⁶ y ha sido adaptada a su aplicación en flujo continuo.³⁷ Además, durante la preparación de esta memoria, ha aparecido una modificación del protocolo original descrito en nuestro grupo que utiliza *p*-metoxifenilsulfonilhidrazonas y se aplica al acoplamiento reductivo de cetonas heterocíclicas.³⁸

I. 4.2. Reacción de acoplamiento reductor entre *N*-tosilhidrazonas y ácidos alquenilborónicos.

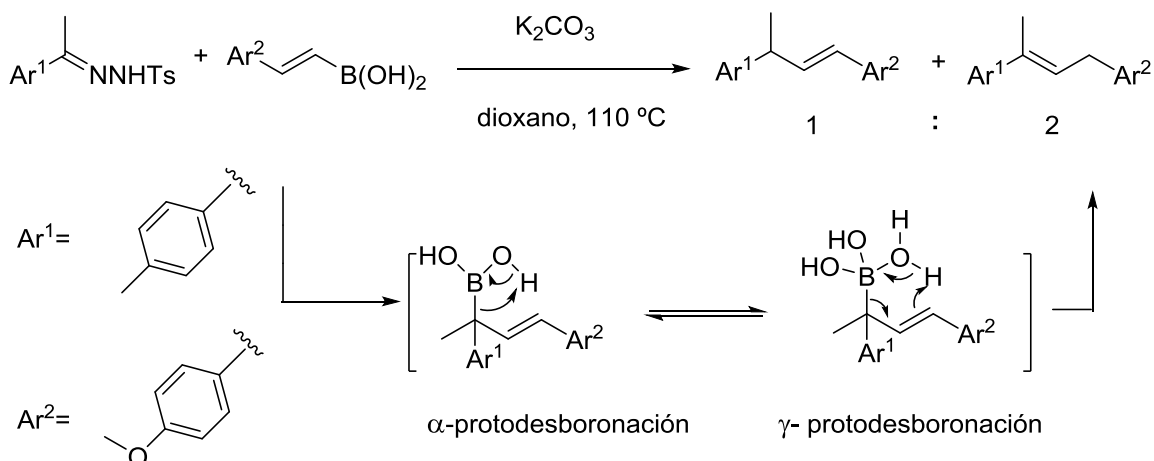
Las reacciones descritas en el apartado anterior transcurren de manera efectiva con ácidos aril y alquilborónicos. Al ensayar ácidos alquenilborónicos en la reacción anterior se observó que la reacción no era tan eficiente, ya que se obtenía una mezcla de regioisómeros donde variaba la posición del doble enlace.

Estas observaciones se pueden explicar de dos formas. Por un lado, tras la formación del intermedio alilborónico se podría producir un reagrupamiento 1,3-borotrópico, como se ilustra en el esquema 21. De este modo, se formaría un nuevo ácido alilborónico. La protodesboronación de cada uno de los intermedios ácido alilborónicos formaría el regioisómero correspondiente, obteniéndose en este caso una mezcla final 1:2 de ambos regioisómeros.



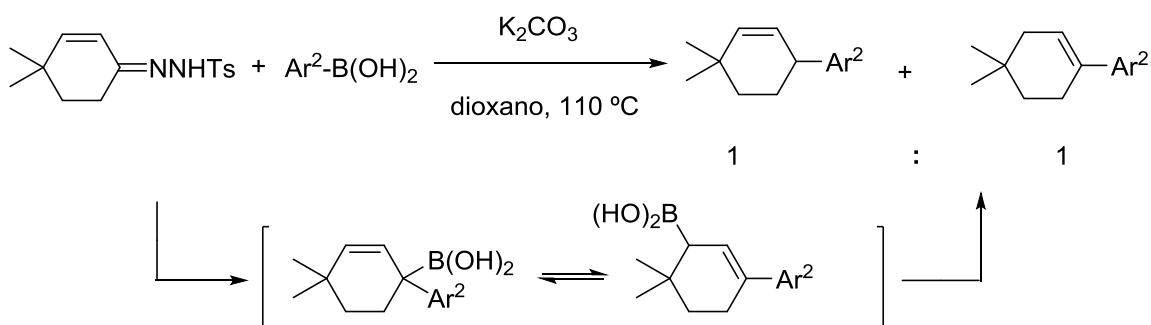
Esquema 21. Formación de regioisómeros del doble enlace debido al reagrupamiento 1,3-borotrópico.

Otra posible ruta mecanística también puede explicar los resultados obtenidos. Una vez formado el intermedio alilborónico, el paso de protodesboronación puede tener lugar en la posición α ó γ , conduciendo respectivamente a cada uno de los dos posibles regioisómeros del doble enlace, como se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Formación de regioisómeros del doble enlace debido a la protodesboronación en α ó γ .

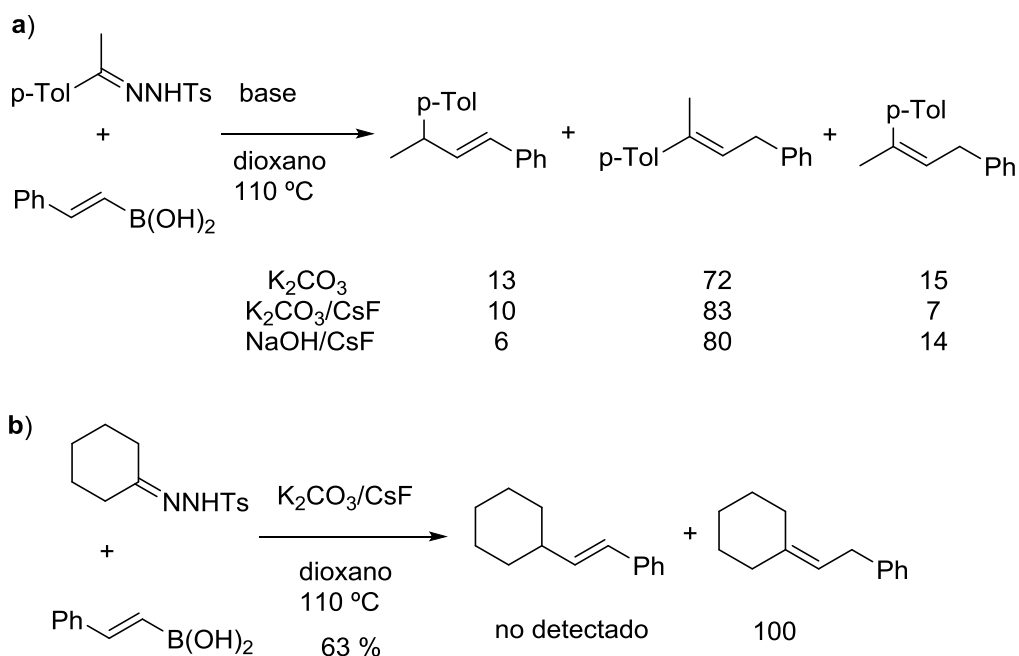
Los mismos resultados se observaron en reacciones utilizando *N*-tosilhidrazonas α,β -insaturadas, como la que se presenta en el esquema 23. Dado que el intermedio es semejante al anterior, de nuevo se obtiene la mezcla de los dos regioisómeros.



Esquema 23. Formación de regioisómeros en el acoplamiento de un ácido alquénilborónico con una *N*-tosilhidrazona.

Con el objetivo de solventar esta limitación en relación con la regioselectividad de la reacción, se hicieron estudios orientados a obtener únicamente uno de los dos regioisómeros selectivamente, mediante modificaciones en los sustratos y en las

condiciones de reacción.³⁹ Se observó que dependiendo de la base y de la estructura de la hidrazona variaban las proporciones de regioisómeros. En el esquema 24 se muestran los primeros resultados obtenidos que sirvieron como motivación para intentar generalizar la reacción posteriormente.



Esquema 24. Estudios preliminares de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas con ácidos alquenilborónicos.

Como se puede ver, la reacción **a** transcurre con una regioselectividad muy pobre, obteniéndose una mezcla del producto de alquenilación, acompañado de los isómeros *Z/E* del producto en el que se ha producido la migración del doble enlace. En cambio, en la reacción **b**, que utiliza la hidrazona derivada de la ciclohexanona, únicamente se observa la formación del regioisómero en el que se ha producido la migración del doble enlace.

Algunos resultados representativos se ilustran en la tabla 1.

La primera conclusión obtenida tras intentar generalizar la reacción fue que con *N*-tosilhidrazonas derivadas de dialquilcetonas (entrada **2**) o diarilcetonas (entrada **3**) se obtenía únicamente el regioisómero que presenta el alqueno trisustituído. Por otro lado, la reacción de tosilhidrazonas sustituidas asimétricamente daba como resultado de la reacción o bien un isómero (entrada **4**) o bien una mezcla *Z/E* de diastereoisómeros (esquema 24, reacción **a**), dependiendo del tamaño de los sustituyentes.

La reacción con *N*-tosilhidrazonas cíclicas presenta varias peculiaridades. Por un lado, el acoplamiento de las mismas con ácidos arilborónicos muestra rendimientos muy deficientes, todo lo contrario que si se acoplan con ácidos alquencilborónicos (entrada **6**). Por otro lado, los productos que se obtienen son los inestables termodinámicamente, en los cuales el doble enlace exocíclico no está conjugado con el anillo aromático.

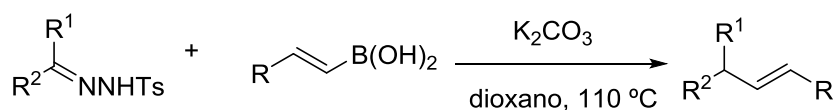
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{Ts}
 \end{array}
 + \text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}(\text{OH})_2
 \xrightarrow[\text{dioxano, 110 }^\circ\text{C}]{\text{K}_2\text{CO}_3}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ar}
 \end{array}$$

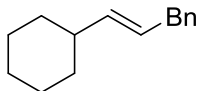
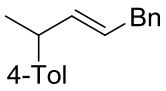
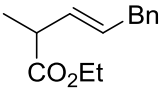
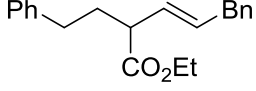
Entrada	Producto	Ar	Rendimiento (%)
1		Ph	88
		4-MeOC ₆ H ₄	92
		3-FC ₆ H ₄	89
		4-ClC ₆ H ₄	76
2		Ph	88
		4-MeOC ₆ H ₄	87
3		Ph	55
4		Ph	96
5		Ph	50
6		E/Z, 4:1	
		Ph	93

Tabla 1. Olefinación de *N*-tosilhidrazonas por reacción con ácidos alquencilborónicos.

Por otro lado, se observó que al emplear ácidos alquencilborónicos 2-alquilo sustituidos, la regioselectividad de las reacciones era la contraria a la observada en el empleo de ácidos estililborónicos. En la tabla 2 se ilustran algunos ejemplos donde se observa esta

tendencia. En la mayoría de casos estudiados, el regioisómero mayoritario obtenido es aquel en el que se conserva la posición original del doble enlace.

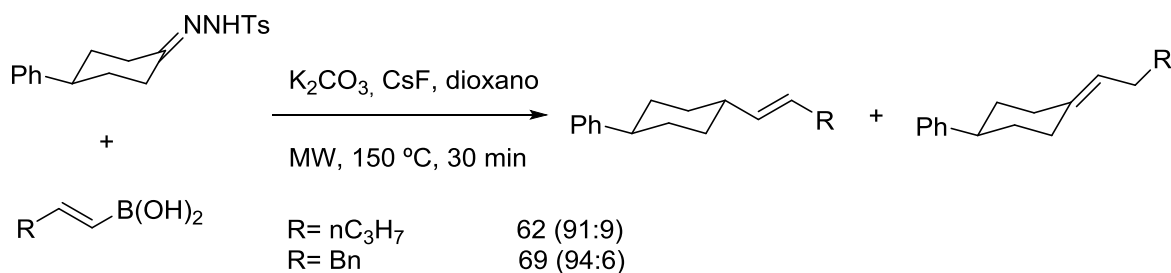


Entrada	Producto	R	Rendimiento (%)
1		Bn	57 (94:6)*
2		Bn	68 (50:50)*
3		Bn	61
4		Bn	61

* Proporción de regioisómeros del doble enlace determinada por ^1H -RMN.

Tabla 2. Alquenilación reductiva de *N*-tosilhidrazonas mediante el empleo de ácidos alquenilborónicos 2-alquilo sustituidos.

En el contexto de la alquenilación reductiva de *N*-tosilhidrazonas mediante el empleo de ácidos alquenilborónicos 2-alquilo sustituidos, uno de los ejemplos más destacables es en el que se muestra la diastereoselectividad facial en la reducción de la *N*-tosilhidrazona derivada de la 4-fenilciclohexanona (esquema 25). Como se puede ver en el anterior esquema, la reacción es tanto regioselectiva (se forma el doble enlace exocíclico) y diastereoselectiva (se forma mayoritariamente el isómero que incorpora el grupo entrante en posición ecuatorial).



* Proporción de regioisómeros del doble enlace determinada por ¹H-RMN.

Esquema 25. Acoplamiento reductivo diastereoselectivo de la 4-fenilciclohexanona con ácidos alquenilborónicos 2-alquilo sustituidos.

Este resultado es ciertamente interesante, puesto que si bien existen muy numerosos ejemplos de reacciones estereoselectivas empleando diazocompuestos en procesos catalizados por metales de transición, este es el primer ejemplo de un acoplamiento reductivo estereoselectivo en una reacción en ausencia de catalizador.

Inspirados en esta última reacción, y en la conservación de la quiralidad del estereocentro en aductos Mannich explicada en esta introducción, el trabajo que se expondrá en los siguientes apartados tendrá que ver con el estudio de la diastereoselectividad en reacciones de *N*-tosilhidrazonas derivadas de la ciclohexanona con funcionalización en la posición α , con el objetivo de ver si la sustitución en tal posición ejerce algún tipo de influencia en la diastereoselectividad de la reacción de acoplamiento con ácidos alquenilborónicos.

II) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

II. 1. Objetivo

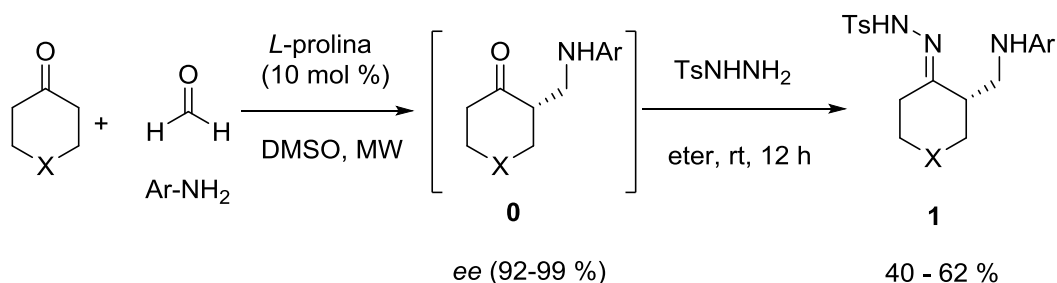
Como se explica en el apartado I. 2.2. de la introducción, se ha visto que mediante el empleo de *N*-tosilhidrazonas es posible modificar carbonilos con sustituyentes en posición α , y que una vez formada la *N*-tosilhidrazona, la reacción transcurre sin epimerización del centro estereogénico en esa posición.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la reacción que se muestra en el esquema 25 indican que la presencia de un grupo fenilo en posición 4 en la *N*-tosilhidrazona derivada de la ciclohexanona ejerce influencia en la incorporación diastereoselectiva del ácido borónico. Así, se observa que el resto incorporado procedente del ácido borónico se encuentra en posición ecuatorial en el producto final de la reacción. Se trata del primer ejemplo de una reacción de acoplamiento estereoselectivo con *N*-tosilhidrazonas en una reacción sin el empleo de un catalizador metálico.

De acuerdo con todos estos resultados, sería interesante extender el estudio a *N*-tosilhidrazonas derivadas de sistemas cíclicos pero con sustitución en otras posiciones del anillo, en particular en posición α . Se intentará ver si la presencia de este grupo ejerce algún tipo de control en la diastereoselectividad y regioselectividad de la reacción.

II. 2. Preparación de aductos de Mannich y resultados obtenidos.

Para realizar este estudio se seleccionaron las hidrazonas **1**, derivadas de las aminocetonas **0**, que se pueden sintetizar enriquecidas enantioméricamente por α -aminometilación de cetonas catalizada por *L*-prolina, bien por calentamiento clásico⁴⁰ o por calentamiento mediante microondas (esquema 26).⁴¹

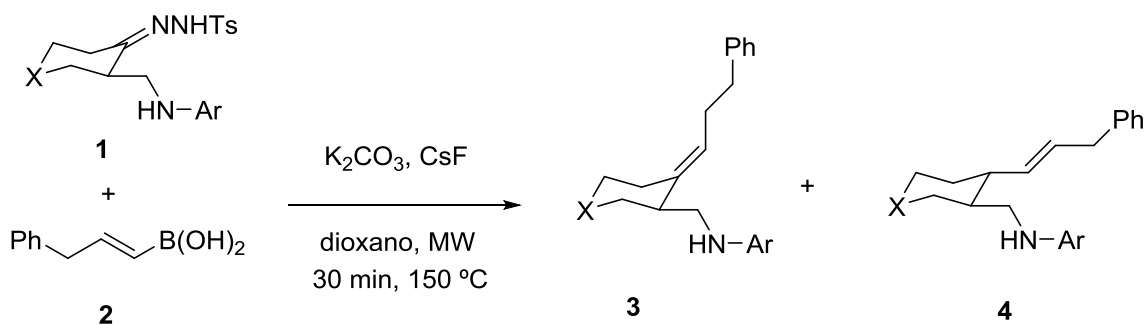


Esquema 26. Síntesis de los aductos de Mannich **1** enantioméricamente enriquecidos.

Una vez obtenida la cetona α -quiral **0**, se ha comprobado que el centro quirál se epimeriza rápidamente. No obstante, estudios previos de nuestro grupo de investigación,²¹ han puesto de manifiesto que el carbonilo se puede aislar, pero un tratamiento directo del extracto etéreo con tosilhidrazina conduce a la formación de las hidrazonas **1** enantioméricamente puras que nos interesan para nuestra reacción.

Una vez sintetizadas las *N*-tosilhidrazonas **1**, se llevó a cabo la reacción de alquencilación. Con este objetivo, se seleccionaron cinco hidrazonas diferentes (**1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**), las cuales se hicieron reaccionar con el ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico **2** (tabla 3). Las reacciones se llevaron a cabo en presencia de base K_2CO_3 como base y CsF como aditivo, utilizando dioxano como disolvente y empleando calefacción por microondas. Estas condiciones de reacción se han seleccionado porque previamente han dado buenos resultados en el empleo de *N*-tosilhidrazonas cíclicas. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 3.

Como se ha explicado en la introducción, es posible la formación de dos regioisómeros del doble enlace (compuestos **3** y **4**). Sin embargo, de acuerdo con estos antecedentes, se esperaría la obtención mayoritaria del regioisómero **4**. Efectivamente, las reacciones transcurrieron con conversiones muy elevadas. En este caso, las reacciones fueron moderadamente selectivas, proporcionando una mezcla de los regioisómeros **4** y **3** en una relación entre 10:1 y 3:1. En la mayoría de los casos, el regioisómero mayoritario **4** pudo obtenerse puro por separado tras cromatografía de columna (entradas 1, 2, 3 y 5). Sin embargo, en un caso (entrada 4) no fue posible su separación, por lo que se indica el rendimiento global de la reacción suponiendo una combinación de ambos regioisómeros. Asimismo, cabe señalar que en algunos casos el compuesto **4** se encuentra impurificado con pequeñas cantidades del producto de descomposición de la hidrazona a través de la reacción de Bamford-Stevens (detectado a través de GC/MS).



Entrada	Hidrazona	Relación 3 : 4	Rendimiento 4 (%)
1	1a 	3a : 4a (1:10)	75
2	1b 	3b : 4b (1:6)	66
3	1c 	3c : 4c (1:5)	50
4	1d 	3d : 4d (1:4)	66 *
5	1e 	3e : 4e (1:3)	45

*En este caso se indica el rendimiento global como una suma de los regioisómeros **3** y **4**.

Tabla 3. Alquenilación de diferentes *N*-tosilhidrazonas con el ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico.

II. 3. Discusión de la estereoquímica del regioisómero mayoritario mediante un estudio de 1H -RMN.

La estereoquímica relativa de los sustituyentes en los compuestos **4** se llevó a cabo mediante estudios de resonancia magnética nuclear de protón. A continuación se

discutirá el estudio realizado sobre el compuesto **4e**. La conformación de este compuesto propuesta inicialmente se ilustra en la figura 1.

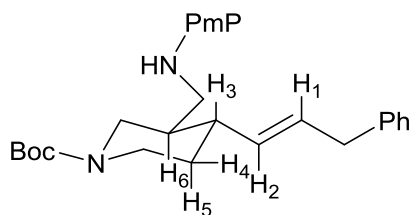


Figura 1. Conformación propuesta inicialmente para el compuesto **4e**.

El experimento de ^1H -RMN del compuesto **4e** se muestra en el esquema 26.

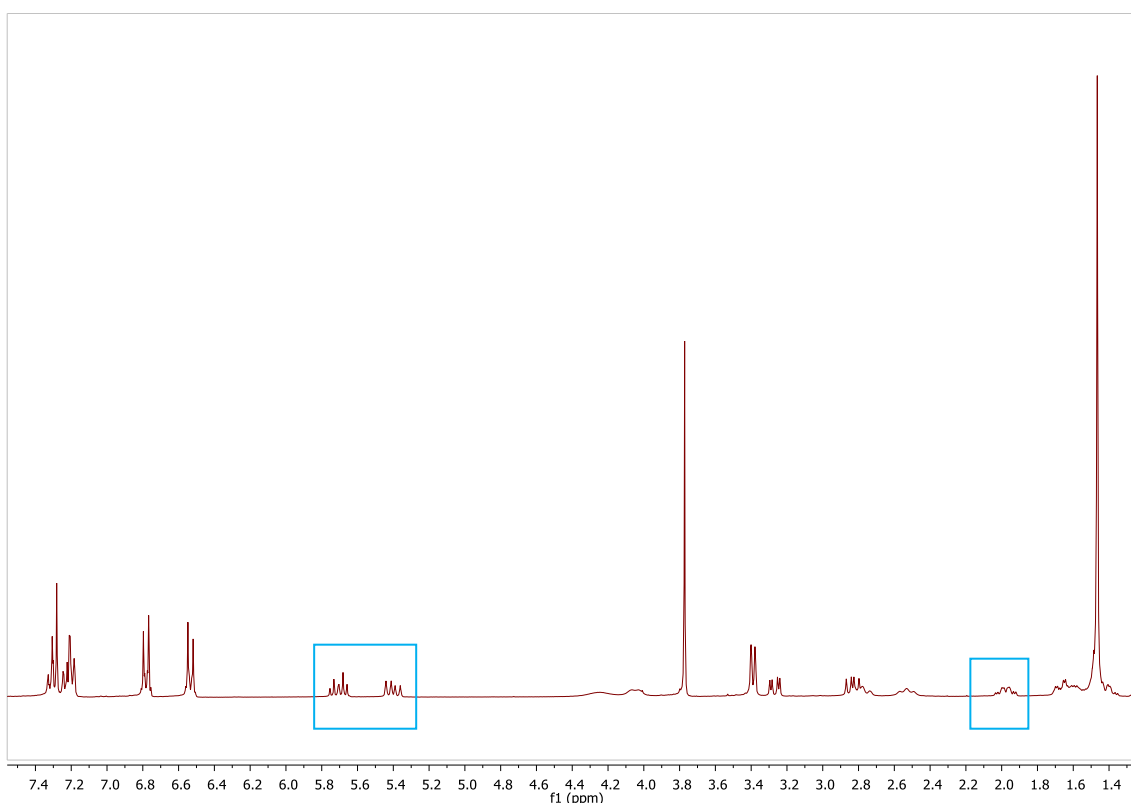


Figura 2. Experimento de ^1H -RMN del compuesto **4e**.

Se pueden indicar como importantes (recuadro azul) las señales en 5.72 ppm (dt, $J=15.3, 6.8$ Hz) correspondiente a **H**₁ y 5.40 ppm (dd, $J=15.2, 8.7$ Hz), que corresponde a **H**₂.

Al realizar un experimento de desacoplamiento homonuclear, irradiando selectivamente **H**₂, se observa un desacoplamiento con la señal de 5.72 ppm, que pasa a ser un triplete ($J=6.8$ Hz); y con la de 1.98 ppm, simplificando ésta última señal. En las figuras 3 y 4

se comparan las zonas del espectro donde hay cambios, antes (línea roja) y después (línea azul) de realizar el desacoplamiento homonuclear a \mathbf{H}_2 , para mostrar una visión más intuitiva del experimento realizado. Este experimento ha permitido identificar la señal de 1.98 ppm como la correspondiente a \mathbf{H}_3 .

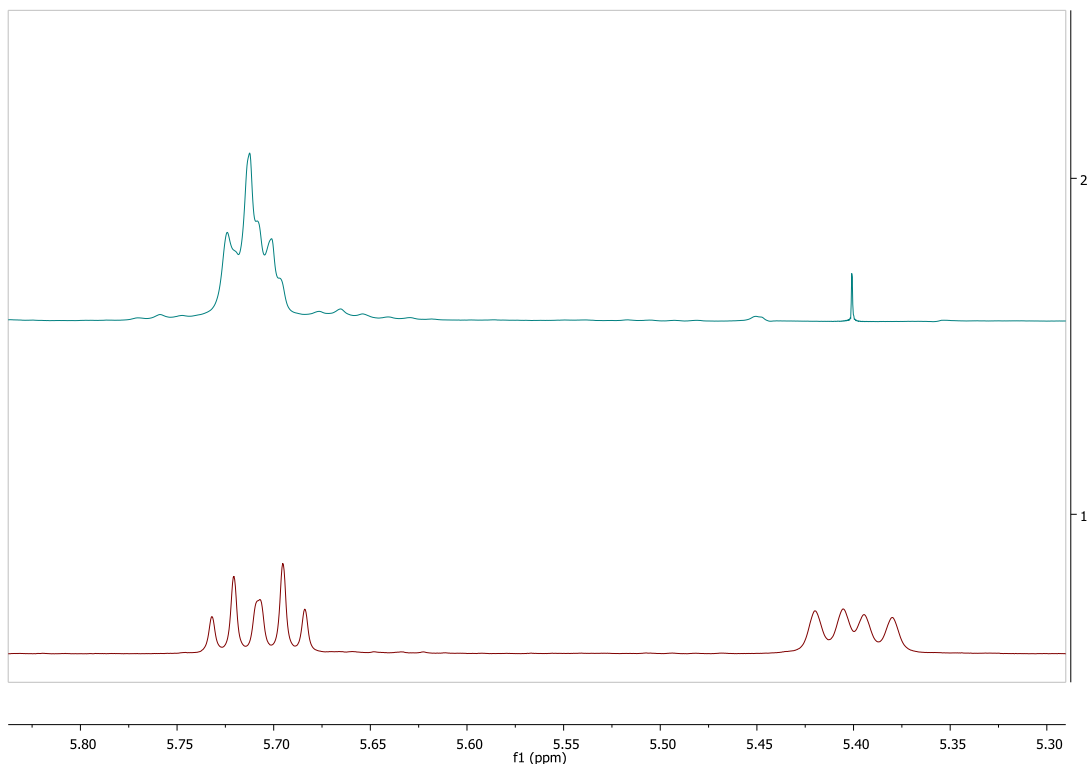


Figura 3. Ampliación de la zona del doble enlace antes (línea roja) y después (línea azul) de realizar el desacoplamiento homonuclear a \mathbf{H}_2 .

Mediante análisis de constantes de acoplamiento, se han encontrado cuatro valores de las mismas en la señal de \mathbf{H}_3 , de valores respectivamente de 3.9, 10.3, 10.1 y 8.9 Hz. La constante de acoplamiento de 3.9 Hz es característica de un acoplamiento axial-ecuatorial, y se corresponde al acoplamiento de \mathbf{H}_3 con \mathbf{H}_4 . Por otro lado, las dos constantes de acoplamiento de valor 10.1 y 10.3 Hz corresponden al acoplamiento axial-axial de \mathbf{H}_3 con \mathbf{H}_5 y \mathbf{H}_6 , respectivamente. La constante de acoplamiento de 8.9 Hz, de valor muy similar al característico de un acoplamiento axial-axial, se corresponde al acoplamiento entre \mathbf{H}_2 y \mathbf{H}_3 . La estructura deducida está de acuerdo con la estructura inicial propuesta para el compuesto **4e**, lo que demuestra que el resto introducido por el ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico se encuentra en posición ecuatorial en el producto final.

De esta manera, se ha podido determinar la estereoquímica en el compuesto **4e**, y, por analogía estructural con los demás compuestos **4** mostrados en la tabla 1, se puede generalizar la estereoquímica encontrada en el caso antes discutido para todos los demás ejemplos de la anterior tabla.

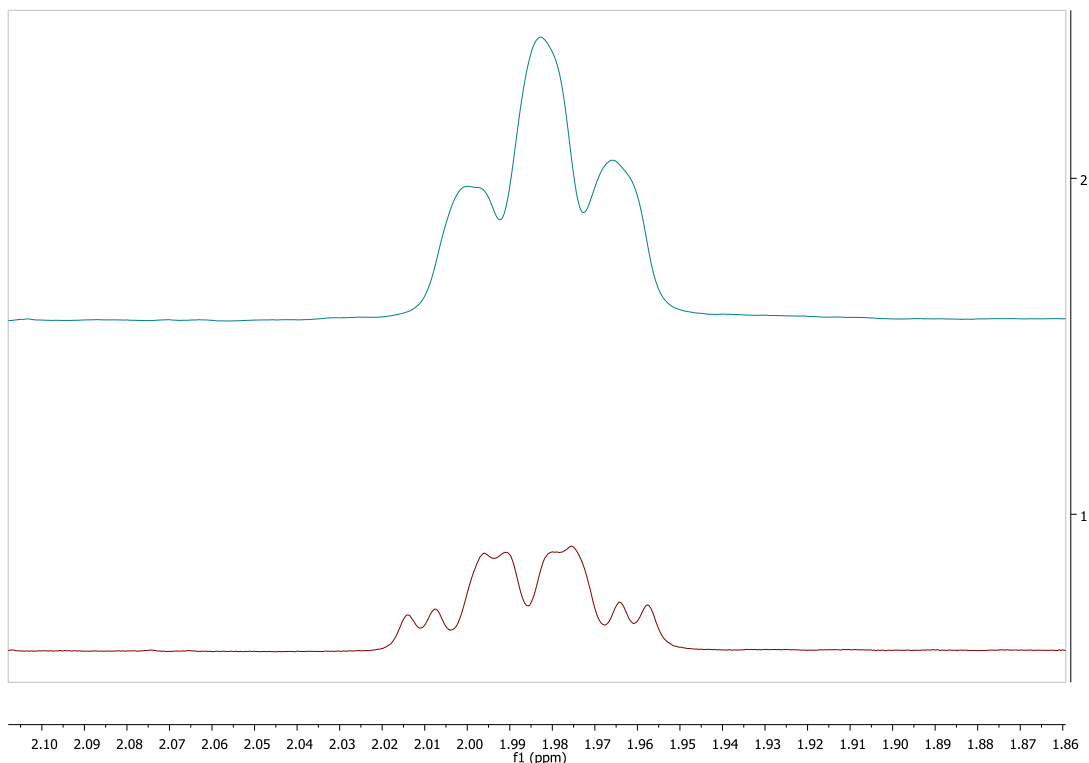


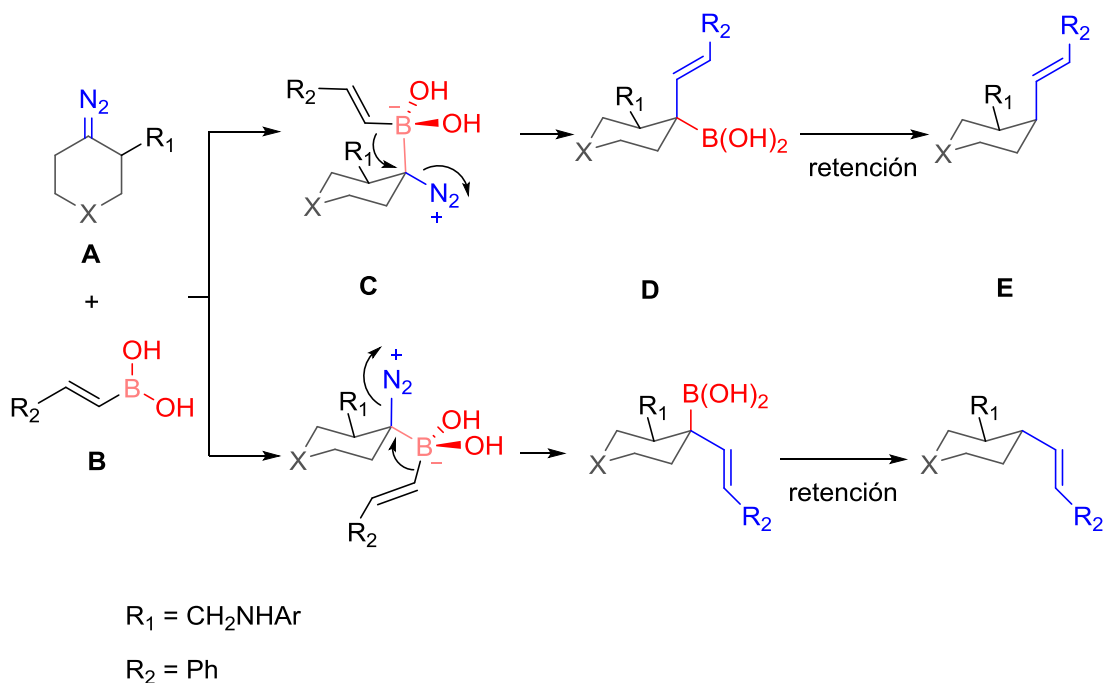
Figura 4. Ampliación de la zona alrededor de 2.00 ppm antes (línea roja) y después (línea azul) de realizar el desacoplamiento homonuclear a H_2 .

II.4. Propuesta del mecanismo de reacción.

Para entender la naturaleza de la estereoselectividad de esta reacción es conveniente analizar el mecanismo propuesto para estos procesos (esquema 27).

En un primer paso tendría lugar la formación de un intermedio boronato **C** por reacción del diazocompuesto **A** generado a partir de la hidrazona con el ácido borónico **B**. A continuación, migración del grupo alquénilo con liberación de nitrógeno proporciona el nuevo ácido alquilborónico **D**. En este punto, una protodesboronación en las condiciones básicas de la reacción da lugar al producto final **E**.

Es conocido que la protodesboronación de ácidos alquilborónicos transcurre con retención de configuración,⁴² por lo que la estereoselectividad de la reacción debe de definirse en el primer paso de la reacción.



Esquema 27. Propuesta del mecanismo de reacción.

De acuerdo con esta propuesta mecanística, sería posible la formación de dos estereoisómeros, dependiendo de que el resto alquénico introducido se sitúe en posición ecuatorial o axial del ciclohexano. Con el fin de entender, como se ha explicado anteriormente, que la sustitución en posición ecuatorial es la más favorecida, se han realizado cálculos computacionales sobre sistemas modelo.

II. 5. Estudio de la estereoquímica del regioisómero mayoritario mediante cálculos computacionales.

Una vez determinada la estereoquímica en la formación del compuesto **4** y realizada una propuesta del mecanismo de reacción, se realizaron cálculos computacionales con el fin de estudiar los resultados obtenidos. Para entender mejor la estereoselectividad del proceso se llevó a cabo un estudio de modelización molecular utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad de la primera parte del proceso.

Los estudios se llevaron a cabo utilizando un sistema modelo simplificado de un diazocompuesto generado por una *N*-tosilhidrazona sustituida en posición α (**F**) y un

ácido alquenilborónico también simplificado (**G**). Sus estructuras se presentan en la figura 5.

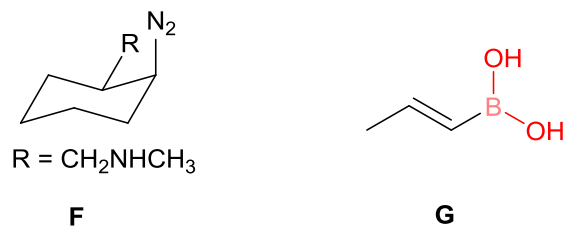
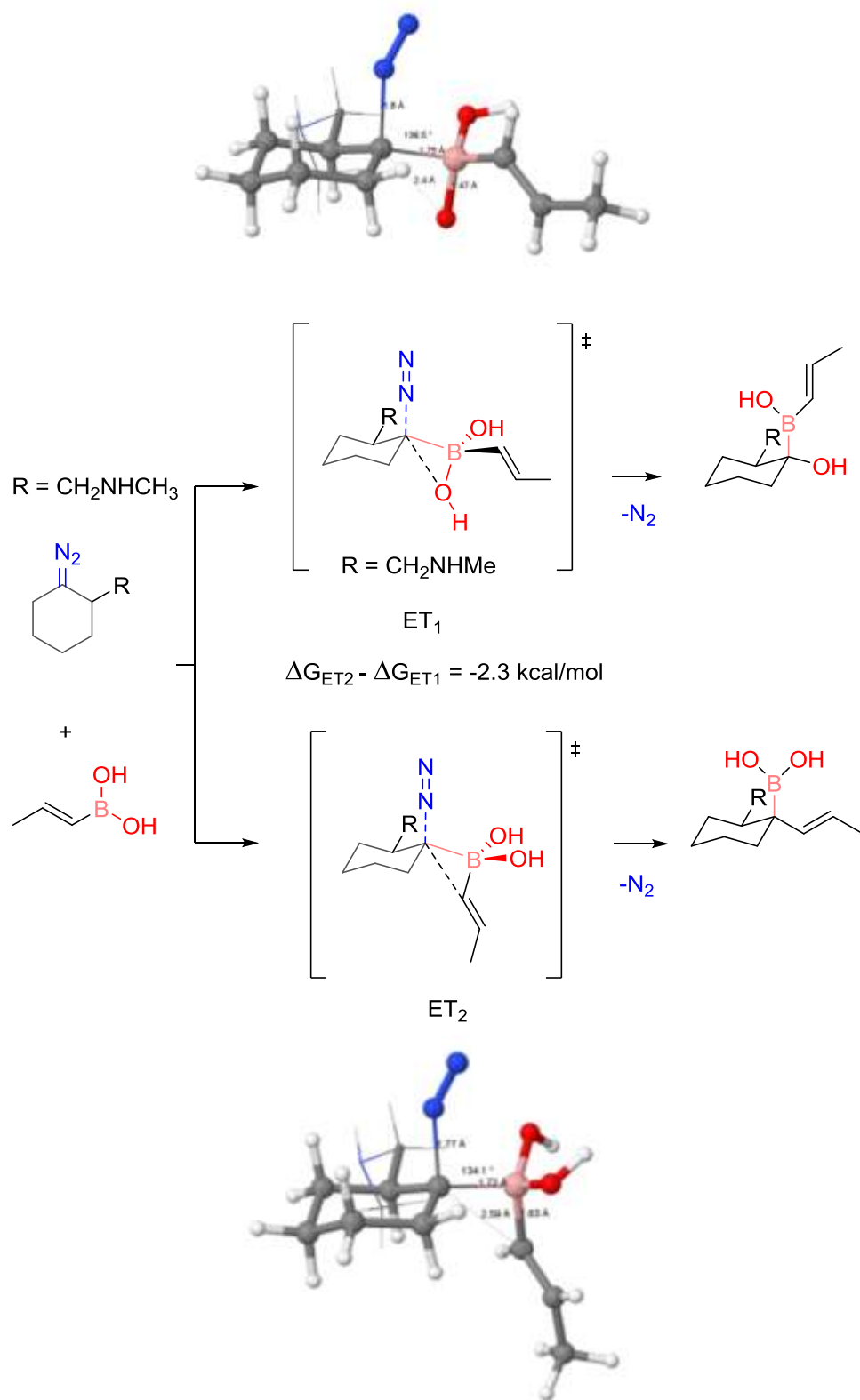


Figura 5. Sistemas modelo simplificados del diazocompuesto y el ácido alquenilborónico.

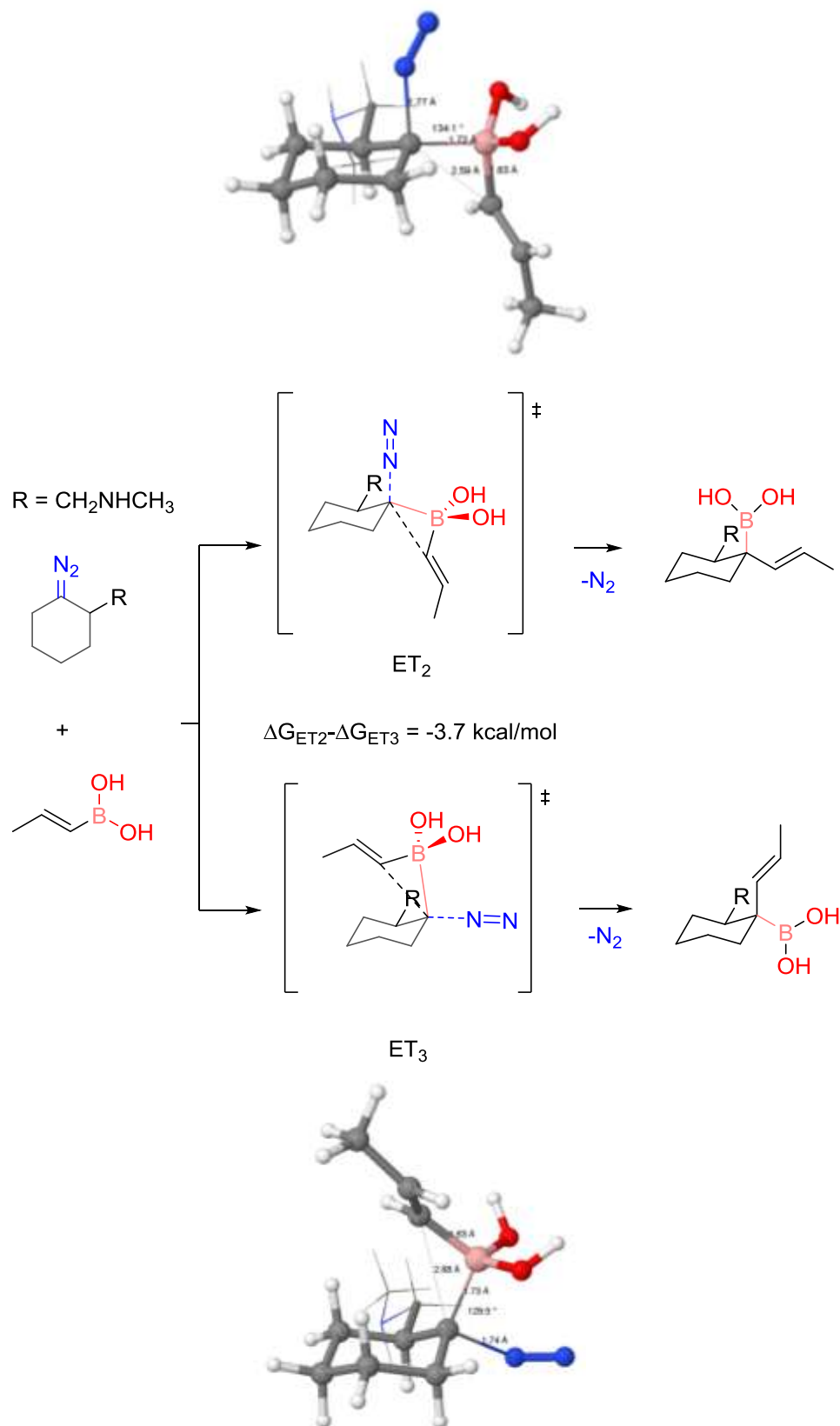
Al estudiar la aproximación del ácido borónico al diazocompuesto se localizaron dos tipos de ET diferentes. El primero (ET_1) resulta de la formación de un enlace C-O entre el C que soporta el grupo diazo y uno de los O hidroxílicos del ácido borónico. Un segundo ET implica la formación de enlace C-C entre el C hidrazónico y el C1 del ácido alquenilborónico (formación de ET_2). De esta manera, se generan dos estados de transición posibles, como se muestra en el esquema 28. Cabe destacar que los boronatos formados ET_1 y ET_2 no son intermedios, sino puntos de silla en la superficie de energía potencial, como queda demostrado por la existencia de una frecuencia imaginaria. No obstante, se determinó que la energía de activación de ET_1 era $2.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ superior a la calculada para ET_2 . Además, experimentalmente no se ha observado ningún producto que implique una formación de enlace C-O, por lo que se concluye que la segunda reacción es la que tiene lugar al ser la más favorable.



Esquema 28. Aproximaciones ecuatoriales posibles del ácido borónico al diazocompuesto (b3lyp/6-31G*).

Sobre este sistema modelo, se realizaron cálculos computacionales suponiendo dos tipos de aproximaciones posibles del ácido alquencilborónico **G** al diazocompuesto **F**: la aproximación del ácido borónico a través de una trayectoria ecuatorial o axial, que da lugar a que el resto quede en posición ecuatorial o axial en el ciclohexano, generando así dos posibles estados de transición (ET₂) y (ET₃). La aproximación ecuatorial está claramente favorecida, presentando un estado de transición 3.7 kcal·mol⁻¹ más estable que la aproximación axial. Se trata además de la aproximación que daría lugar al estereoisómero observado. En el modelo que se presenta en el esquema 29 pueden observarse ambos estados de transición, donde se puede destacar por una parte la naturaleza asíncrona de los mismos; y por otra la geometría más favorable de la aproximación ecuatorial.

Así pues, de acuerdo con nuestro modelo, la conformación del ciclohexano sustituido es la que determina la estereoquímica del producto de alquencilación reductiva. Mediante un cálculo IRC se ha comprobado que el estado de transición de menor energía (ET₂) conecta la geometría de los reactivos de partida con la del producto final.



Esquema 29. ETs de energía más baja correspondientes a las aproximaciones ecuatorial y axial del ácido alquenilborónico al diazocompuesto (b3lyp/6-31G*).

En la tabla 4 se exponen a modo de resumen los resultados obtenidos para las energías de activación de los ETs encontrados, así como la diferencia de energía relativa con respecto al ET₂, que es el de menor energía.

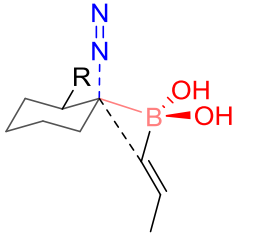
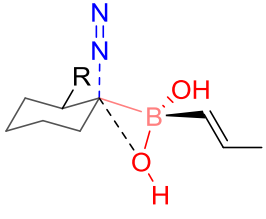
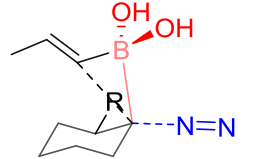
Estado de transición	$\Delta G_{act} / (\text{kcal mol}^{-1})$	$\Delta(\Delta G_{rel}) / (\text{kcal mol}^{-1})$	
	ET ₂	33.2	0
	ET ₁	35.5	2.3
	ET ₃	36.9	3.7

Tabla 4. Resumen de los ETs encontrados con sus energías de activación calculados al nivel (b3lyp/6-31G*).

Finalmente, mediante cálculos de diferencias en energías libres de activación se pudo estimar que la constante de velocidad (calculada a 25 °C) para la formación del compuesto con el resto carbonado en posición ecuatorial sería aproximadamente 700 veces mayor que la encontrada para la formación del compuesto con el resto carbonado en posición axial en el ciclohexano.

Todos los resultados obtenidos mediante cálculos computacionales están en acuerdo con las observaciones experimentales y apoyan nuestra propuesta del mecanismo de reacción.

III) METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

III. 1. Disolventes, reactivos y condiciones de trabajo.

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en viales previamente secados a su uso.

Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado de pureza posible. Se han empleado sin ningún tratamiento previo. Las hidrazonas **1a**, **1b**, **1c**, **1d** y **1e** utilizadas fueron preparadas durante programas de investigación previos de nuestro grupo, pero se hicieron experimentos de resonancia para comprobar su pureza antes de utilizarlas.

Los disolventes fueron adquiridos comercialmente con un buen grado de pureza y se utilizaron sin posterior purificación, a excepción del 1,4-dioxano, el cual fue secado con agentes deshidratantes y destilado bajo atmósfera inerte de manera continuada.

Las reacciones se han llevado a cabo mediante calefacción por microondas, empleando un Biotage Initiator EXP 2.2, programando un calentamiento de treinta minutos a 150 °C.

El seguimiento de las reacciones se hizo por cromatografía en capa fina (TLC), utilizando placas de gel de sílice 60 con revelador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio y una lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254\text{nm}$) y disolución reveladora de permanganato potásico.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo usando cromatografía flash en columna con gel de sílice como fase estacionaria y eluyentes en mezcla variable de hexano y acetato de etilo entre 2:1 y 30:1.

III. 2. Técnicas instrumentales.

- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H-RMN y ¹³C-RMN se registraron a temperatura ambiente en CDCl₃, utilizando aparatos Bruker con potencias de 300 y 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna tetrametilsilano (¹H-RMN, 0.0 ppm) o CDCl₃ (¹³C-RMN, 77.0 ppm). Algunas señales que aparecen en el espectro de ¹³C-RMN se han comparado con el correspondiente experimento DEPT, para determinar la multiplicidad de las mismas. En ¹H-RMN, se utilizarán las siguientes abreviaturas para designar la multiplicidad:

ssingulete, *d* doblete, *t* triplete, *dd* doble doblete, *dt* doblete de tripletes, *dddd* doble doblete de doblete de dobletes y *m* multiplete o señal sin resolver.

- Espectroscopía de masas

Los experimentos de espectroscopía de masa de alta resolución (EMAR) se realizaron con espectrómetros Finnigan-Mat 95 y VG Autospec M, empleándose métodos de ionización por impacto electrónico (EI).

III. 3.Métodos teóricos. Cálculos computacionales.

Todos los cálculos fueron realizados utilizando el paquete de programas Gaussian09.⁴³ Los archivos iniciales se prepararon con el programa Gaussview5.0 y los cálculos se realizaron utilizando los equipos del Cluster de Modelización Científica de la Universidad de Oviedo. Los modelos tridimensionales finales se han representado empleando el programa Jmol 11.8.3.⁴⁴ Todos los cálculos se llevaron a cabo con el Método del Funcional Densidad empleando el funcional b3lyp⁴⁵ y las funciones de base estándar 6-31G*. Las constantes de fuerza armónicas se calcularon sobre las geometrías optimizadas empleando el mismo nivel de cálculo para caracterizar los puntos estacionarios como mínimos o puntos de silla en la superficie de energía potencial. Todos los puntos de silla, correspondientes a los estados de transición, presentaron una única frecuencia negativa. Los valores relativos de energías libres discutidos en la memoria se corresponden a energías libres de Gibbs.

III. 4. Procedimiento general para el acoplamiento reductivo entre N-tosilhidrazonas derivadas de cetonas y ácidos alquencilborónicos 2-alquilo sustituidos.

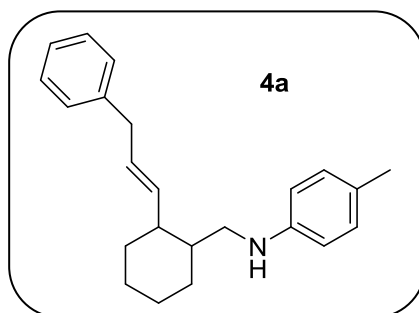
En un vial de microondas se añaden las cantidades necesarias de hidrazona **1** (0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico **2** (0.6 mmoles), K₂CO₃ (0.6 mmoles) y CsF (0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL).

Tras establecer en el microondas un programa de calentamiento a 150 °C durante 30 min, se obtiene el crudo de reacción como un sólido anaranjado en todos los casos.

El crudo se extrae con diclorometano (15 mL) y una disolución saturada de bicarbonato sódico (15 mL). La capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano (2x10 mL). Los combinados orgánicos se lavan con bicarbonato sódico (2x10 mL) y salmuera (15 mL). Finalmente, la capa orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se eliminan disolventes a presión reducida.

(E)-4-metil-N-((2-(3-fenilprop-1-en-1-il)ciclohexil)metil)anilina 4a

El compuesto **4a** se sintetizó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo de la hidrazona **1a** (115.6 mg, 0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (97.2 g, 0.6 mmoles), K₂CO₃ (82.9 mg, 0.6 mmoles) y CsF (91.1 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL). De esta manera, se obtuvieron 81.0 mg de crudo de reacción, el cual fue purificado posteriormente mediante una cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 30:1), obteniéndose finalmente 69.0 mg de un aceite anaranjado (75 % rendimiento).



Rendimiento 4a: 75 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₃H₂₉N

Peso molecular: 319.4200 g/mol

EMAR (IE). Calculada: 319.2300g/mol **Experimental:** 319.2295 g/mol

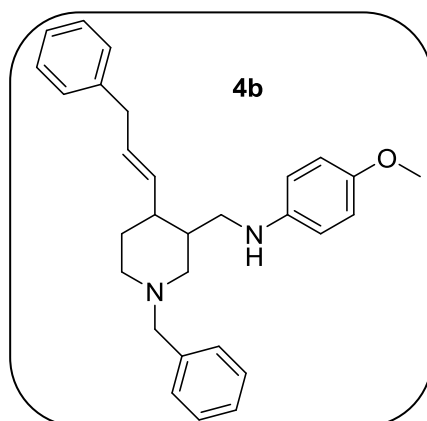
R_f= 0.29 (Hexano:AcOEt 30:1)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.35-7.20 (m, 5H), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.50 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 5.65 (dt, 1H, *J* = 15.2; 6.7 Hz), 5.42 (dd, 1H, *J* = 15.2; 8.9 Hz), 3.40 (d, 2H, *J* = 6.5 Hz), 3.30 (dd, 1H, *J* = 12.6; 4.0 Hz), 2.81 (dd, 1H, *J* = 12.7; 7.8 Hz), 2.29 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 146.2 (C), 140.8 (C), 136.4 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 125.9 (CH), 113.1 (CH), 113.0 (CH), 49.0 (CH₂), 45.9 (CH), 41.4 (CH), 39.0 (CH₂), 33.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 20.4 (CH₃).

(E)-N-((1-benzil-4-(3-fenilprop-1-en-1-il)piperidin-3-il)metil)-4-metoxianilina 4b

El compuesto **4b** se sintetizó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo de la hidrazona **1b** (147.7 mg, 0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (97.2 mg, 0.6 mmoles), K₂CO₃ (82.9 mg, 0.6 mmoles) y CsF (91.1 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL). De esta manera, se obtuvieron 98.0 mg de crudo de reacción, el cual fue purificado posteriormente mediante una cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 2:1), obteniéndose finalmente 85.0 mg de un aceite anaranjado (66 % rendimiento).



Rendimiento 4b: 66 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₉H₃₄N₂O

Peso molecular: 426.6040 g/mol

EMAR (IE). Calculada: 426.2671g/mol **Experimental:** 426,2672 g/mol

R_f=0.17 (Hexano:AcOEt 2:1)

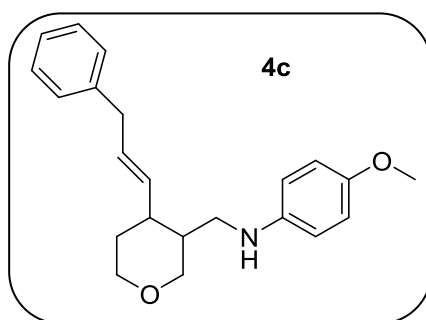
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.40-7.18 (m, 10 H), 6.78 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 6.50 (d, 2 H, *J*= 9.0 Hz), 5.67 (dt, 1 H, *J* = 15.2; 6.7 Hz), 5.44 (dd, 1 H, *J* = 15.2; 8.8 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, 1 H, *J* = 13.2, 5.5 Hz), 3.55-3.47 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 1 H), 3.33-3.05 (m, 3 H), 3.03-2.53 (m, 3 H), 2.50-2.30 (m, 1 H), 2.10-1.95 (m, 1 H), 1.90-1.75 (m, 3 H), 1.74-1.60 (m, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 151.9 (C), 142.7 (C), 140.6 (C), 134.8 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH),

126.0 (CH), 114.9 (CH), 114.2 (CH), 63.2 (CH₂), 57.8 (CH₂), 55.9 (CH₃), 53.0 (CH₂), 47.4 (CH₂), 43.5 (CH), 40.5 (CH), 39.0 (CH₂), 32.4 (CH₂).

(*E*)-4-metoxi-*N*-((4-(3-fenilprop-1-en-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-3-il)metil)anilina **4c**

El compuesto **4c** se sintetizó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo de la hidrazona **1c** (121.0 mg, 0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (97.2 mg, 0.6 mmoles), K₂CO₃ (82.9 mg, 0.6 mmoles) y CsF (91.1 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL). De esta manera, se obtuvieron 95.0 mg de crudo de reacción, el cual fue purificado posteriormente mediante una cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 5:1), obteniéndose finalmente 50.0 mg de un aceite anaranjado (50 % rendimiento).



Rendimiento 4c: 50 %

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₇NO₂

Peso molecular: 337,4630 g/mol

EMAR (IE). Calculada: 337.2042g/mol **Experimental:** 337.2046 g/mol

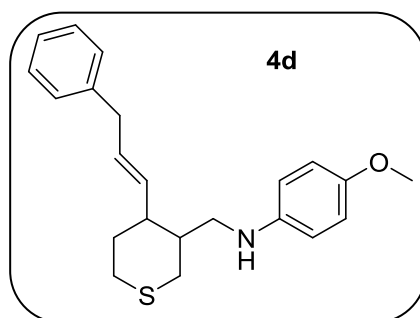
R_f=0.21 (Hexano:AcOEt 5:1)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.35-7.20 (m, 3 H), 6.80 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 6.55 (d, 2 H, *J* = 9.0 Hz), 5.73 (dt, 1 H, *J* = 15.2; 6.8 Hz), 5.45 (dd, 1 H, *J* = 15.2; 8.7 Hz), 4.14 (dd, 1 H, *J* = 11.4, 4.2 Hz), 3.99 (dt, 1 H, *J* = 10.9, 3.2 Hz), 3.36 (s, 3 H), 3.42 (d, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 3.27-3.15 (m, 2 H), 2.85 (dd, 1 H, *J* = 12.8, 8.2 Hz), 2.06 (dddd, *J* = 10.1; 10.0; 8.8; 4.2 Hz), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.66-1.60 (m, 2 H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 152.2 (C), 140.4 (C), 134.2 (C), 130.3 (CH), 128.5 (CH), 126.1 (CH), 114.9 (CH), 114.1 (CH), 71.2 (CH_2), 67.9 (CH_2), 55.9 (CH_3), 45.9 (CH_2), 42.9 (CH), 40.7 (CH_2), 38.9 (CH_2), 32.9 (CH_2).

(E)-4-metoxi-N-((4-(3-fenilprop-1-en-1-il)tetrahidro-2H-tiopiran-3-il)metil)anilina **4d**

El compuesto **4d** se sintetizó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo de la hidrazona **1d** (125.9 mg, 0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (97.2 mg, 0.6 mmoles), K_2CO_3 (82.9 mg, 0.6 mmoles) y CsF (91.1 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL). De esta manera, se obtuvieron 101.0 mg de crudo de reacción, el cual fue intentado purificar posteriormente mediante una cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 10:1), obteniéndose finalmente 69.0 mg de un aceite amarillento (66 % rendimiento).



Rendimiento (3d + 4d): 66 %

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$

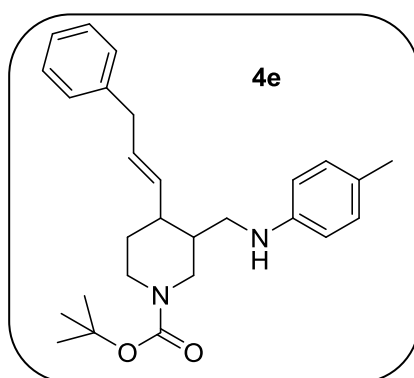
Peso molecular: 353.5240 g/mol

EMAR (IE). Calculada: 353.1813g/mol **Experimental:** 353.1813 g/mol

Rf=0.30 (Hexano:AcOEt 10:1)

tert-butil (*E*)-4-(3-fenilprop-1-en-1-il)-3-((*p*-tolilamino)metil)piperidina-1-carboxilato
4e

El compuesto **4e** se sintetizó siguiendo el procedimiento anterior, partiendo de la hidrazona **1e** (150.7 mg, 0.3 mmoles), ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (97.2 mg, 0.6 mmoles), K₂CO₃ (82.9 mg, 0.6 mmoles) y CsF (91.1 mg, 0.6 mmoles) en 1,4-dioxano (2.4 mL). De esta manera, se obtuvieron 122.8 mg de crudo de reacción, el cual fue purificado posteriormente mediante una cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt 5:1), obteniéndose finalmente 57.0 mg de un aceite transparente (45 % rendimiento).



Rendimiento 4e: 45 %

Aspecto: Aceite transparente

Fórmula empírica: C₂₇H₃₆N₂O₂

Peso molecular: 420.5970 g/mol

EMAR (IE). Calculada: 436.2726g/mol **Experimental:** 436.2723 g/mol

R_f=0.27 (Hexano:AcOEt 5:1)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.31 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 7.20 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 6.58 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 5.72 (dt, 1 H, *J* = 15.3; 6.8 Hz), 5.40 (dd, 1 H, *J* = 15.2; 8.9 Hz), 4.35-4.20 (señal ancha, 1 H), 4.10-3.98 (señal ancha, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.39 (d, 2 H, *J* = 6.8 Hz), 3.28 (dd, 1 H, *J* = 12.8; 3.8 Hz), 2.85 (dd, 1 H, *J* = 12.8; 8.5 Hz), 2.80-2.75 (m, 1 H), 2.60-2.50 (m, 1 H), 1.70-1.65 (m, 1 H), 1.65-1.55 (señal ancha, 1 H), 1.98 (dddd, *J* = 10.3; 10.1; 8.9; 3.9 Hz), 1.53-1.49 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.43-1.40 (m, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 154.7 (C), 152.1 (C), 142.3 (C), 140.4 (CH), 134.2 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (CH), 126.1 (CH), 114.9 (CH), 114.2 (CH), 79.6 (C), 55.9 (CH₃), 46.9 (CH₂), 43.6 (CH), 40.3 (CH), 39.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 28.45 (CH₃).

IV) CONCLUSIONES

- Las reacciones metal free son de creciente interés hoy en día. El trabajo realizado consiste en una alquenilación estereoselectiva de *N*-tosilhidrazonas empleando ácidos alquenilborónicos sin emplear un catalizador.
- La reacción constituye uno de los primeros ejemplos descritos de estereoselectividad en ausencia de catalizador.
- Tras la reacción, se determinó la formación de dos regioisómeros posibles, uno de ellos mayoritario. También se ha observado la formación del producto de descomposición térmica Bamford-Stevens, en cantidades variables dependiendo del caso.
- Mediante estudios de desacoplamiento homonuclear, apoyados por cálculos computacionales, se ha podido determinar la estereoquímica del regioisómero mayoritario.
- El siguiente paso sería el estudio de esta misma reacción pero empleando aductos Mannich enantioméricamente puros, para estudiar el estereocontrol de esta transformación.

V) BIBLIOGRAFÍA

1. R. S. Hosmane, J.F. Liebman, *Struct. Chem.* **2002**, 386, 65.
2. W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
3. László Kürti, Barbara Czako. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Inc. University of Pennsylvania. **2005**.
4. R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5734.
5. W. J. Kerr, A. J. Morrison, M. Pazicky, T. Weber, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2251.
6. R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff, C. A. Milewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1793.
7. G. W. Kabalka, D.T.C. Yang, J. D. C. Baker, Jr, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 574.
8. E. Vedejs, W. Stolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 135.
9. S. H. Bertz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3151.
10. J. R. Fulton, V.K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.
11. V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5381.
12. V. K. Aggarwal, J. de Vicente, B. Pelotier, I. P.Holmes, R. V. Bonnert, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10327.
13. V. K. Aggarwal, J. R. Fulton, C. G. Sheldon, J. de Vicente, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6034.
14. M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley-Interscience, Nre York, **1998**.
15. H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861.
16. V. K. Aggarwal, *Synlett.* **1998**, 329.
17. G. A. Mirafzal, G. Cheng, L. K. Woo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 176.
18. a) X.-F. wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 122, 9231.

- b) E.-i. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.
19. J. Barluenga, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486.
20. J. Barluenga, M. Escribano, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856.
21. J. Barluenga, N. Quiñones, M.-P. Cabal, F. Aznar, C. Valdés. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350.
22. M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029.
23. C. Peng, Y. Wang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.
24. a) L. Zhenxing, J. Wang. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10024.
- b) Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang. **2013**, *46*, 236.
25. a) S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673.
- b) G. Deng, K. Ueda, S. Yanagisawa, K. Itami, C. Li, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 333.
- c) K. Ito, H. Tamashima, N. Iwasawa, H. Kusama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3716.
26. a) T. L. Chan, Y. Wu, Y. Choy, F. Y. Kwong, *Chemistry – A European Journal.* **2013**, *19*, 15802.
- b) V. P. Mehta, B. Punji. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11957.
- c) K. Matcha, R. Narayan, A.P. Antonchick. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7985.
27. C. Vollhardt, N.E. Schore. *Química Orgánica: Estructura y Función*. Ed. Omega. 3^a Edición, **2008**.
28. J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993.
29. A.-H. García-Muñoz, M. Tomás-Gamasa, M. C. Pérez-Aguilar, E. Cuevas-Yañez, C. Valdés. *European Journal of Organic Chemistry.* **2012**, *21*, 3925.
30. Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748.

31. L. Jet. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Vol 4. Editado por J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga. Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 989.
32. J. Barluenga, M Tomás-Gamasa, C. Valdés. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.
33. H. E. Bartrum, D. C. Blackmore, C. J. Moody, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8674.
34. D. Allwood, D. Blackmore, S. Ley, *Org. Lett.* **2014**, *79*, 328.
35. J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494.
36. S. Nakagawa, K. A. Bainbridge, K. Butcher, D. Ellis, W. Klute, T. Ryckmans. *Chem. Med. Chem.* **2011**, *7*, 233.
37. L. Kupracz, L. Kirschning. *J. Flow. Chem.* **2013**, *3*, 11.
38. D. M. Allwood. D. C. Blackmore, A. D. Brown, S. V. Ley. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 328.
39. M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.
40. I. Ibrahem, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528.
41. B. Rodríguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888.
42. S. Nave, R. P. Sonawane, T. G. Elford, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096.
43. Gaussian 09, Revision **A.1**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, B. Mennucci, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Otchterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich,

A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**.

44. <http://www.jmol.org/>

45. a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098.

c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785.