



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO

SOSTENIBLE

**USO DE MEZCLAS EUTÉCTICAS ÁCIDAS RENOVABLES
(BRØNSTED/LEWIS) COMO PROMOTORAS DE PROCESOS DE SÍNTESIS
ORGÁNICA**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Gloria Morís Menéndez

Oviedo, julio, 2024

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2023/2024

Dña. **Gloria Morís Menéndez**, graduada en Química, ha realizado la *Memoria* titulada “*Uso de mezclas eutécticas ácidas renovables (Brønsted/Lewis) como promotoras de procesos de síntesis orgánica*” bajo la dirección de los Drs. Joaquín García Álvarez y Nicolás Ríos Lombardía y la tutela del Dr. Alejandro Presa Soto, en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Los directores y el tutor certifican que la citada *Memoria* ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo su dirección/tutela, autorizando su presentación para que sea calificada como *Trabajo Fin de Máster* del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible correspondiente al curso académico 2023/2024.

Oviedo, julio de 2024



Fdo.: Gloria Morís Menéndez



Fdo.: D. Joaquín García Álvarez
Director



Fdo.: D. Nicolás Ríos Lombardía
Director



Fdo.: Alejandro Presa Soto
Tutor

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	4
2.	INTRODUCCIÓN	6
2.1	Disolventes eutécticos profundos (<i>DESS</i>)	6
2.2	Hidroyodación de alquinos	11
2.3	Reacciones <i>one-pot</i> en cascada	14
2.4	Química Verde	16
2.5	Compuestos de azufre: interés de los derivados tipo sulfuro	18
2.5.1	Reacción Click Tiol-ino	20
2.5.2	Adición/Eliminación Tiol-Michael	24
3.	OBJETIVOS	25
4.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
4.1	Estudio de la reacción de hidroyodación de alquinos empleando mezclas eutécticas	26
4.2	Estudio del empleo de distintos haluros de colina (<i>ChX</i>).....	32
4.3	Hidroyodación de alquinos internos (1a-i) para la síntesis de β -yodovinilos 2a,d-k	33
4.4	Optimización de la segunda etapa del proceso <i>one-pot</i> en cascada: Síntesis de sulfuros vinílicos derivados de tiofenol a partir de yoduros de vinilo	36
4.5	Proceso secuencial <i>one-pot</i> para sintetizar sulfuros vinílicos	40

5.	CONCLUSIONES	46
6.	PARTE EXPERIMENTAL	47
6.1	General	47
6.2	Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.....	47
6.3	Procedimiento experimental.....	48
6.3.1	Reacción de hidroyodación empleando una mezcla eutéctica de <i>CHI</i> : <i>pTSA</i> ·H ₂ O (1:1).....	48
6.3.2	Reacción de hidrohalogenación empleando distintos haluros.....	52
6.3.3	Proceso secuencial one-pot para sintetizar sulfuros vinílicos	53
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	56
8.	ANEXOS.....	63
8.1	Anexo I: Espectros de RMN	63
8.2	Anexo II: Datos cristalográficos para los compuestos 2j y 7a	81

1. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<i>acac</i>	acetilacetona
<i>AEH</i>	Aceptor de Enlaces de Hidrógeno
<i>ChBr</i>	Bromuro de colina
<i>ChCl</i>	Cloruro de colina
<i>ChI</i>	Yoduro de colina
<i>CSA</i>	Ácido canforsulfónico
<i>Cy</i>	Ciclohexil
<i>DCE</i>	Dicloroetano
<i>DEH</i>	Dador de Enlaces de Hidrógeno
<i>DESS</i>	Disolventes Eutécticos Profundos
<i>EG</i>	Etilenglicol
<i>Eq.</i>	Equivalente(s)
<i>et. al</i>	“y colaboradores”
<i>Gly</i>	Glicerol
<i>h</i>	horas
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (RMN)
<i>m</i>	Multiplete (señal de RMN)
<i>min</i>	Minutos
<i>MSA</i>	Ácido metanosulfónico
<i>n.d.</i>	No detectado
<i>neat</i>	Condiciones netas (sin disolvente)
<i>ppm</i>	Partes por millón
<i>pTSA</i>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico

<i>q</i>	Cuatriplete (señal de RMN)
RMN	Resonancia magnética nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
<i>s</i>	Singulete (señal de RMN)
<i>t</i>	Triplete (señal de RMN)
T	Temperatura
TLC	Cromatografía de capa fina
t.a.	Temperatura ambiente
VOCs	Compuestos Orgánicos Volátiles
δ	Desplazamiento químico (RMN)

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Disolventes eutécticos profundos (DESs)

El uso de disolventes en la síntesis química presenta varias ventajas importantes relacionadas con el llamado "*efecto beneficioso del disolvente*", pues permite: *i*) un fácil control del flujo de calor de la reacción; *ii*) tener conversiones rápidas y seguras; *iii*) prevenir la formación de productos secundarios no deseados por dilución; y en algunos casos, *iv*) la estabilización de catalizadores basados en metales de transición.¹ Sin embargo, la gran mayoría de estas reacciones químicas se llevan a cabo en disolventes orgánicos volátiles (VOCs, de sus siglas en inglés *Volatile Organic Compounds*), actualmente considerados, en su gran mayoría, como: *i*) no renovables ; *ii*) inflamables; y *iii*) en algunos casos, incluso cancerígenos y tóxicos.² Además, y teniendo en cuenta que en casi cualquier reacción química más del 90% de la masa de materiales de partida corresponde al disolvente, la minimización de residuos se ve críticamente afectada por la elección del disolvente a emplear.³ De esta forma y con el objetivo de minimizar el uso de estos disolventes orgánicos convencionales, la comunidad científica se ha centrado en encontrar y emplear disolventes alternativos y sostenibles que sean seguros, baratos, no nocivos y, en última estancia, reutilizables.⁴

En los últimos años se han empezado a utilizar en síntesis los denominados *Disolventes Eutécticos Profundos* (DESs, de sus siglas en inglés *Deep Eutectic Solvents*). Estos medios de reacción están generalmente formados por dos ó más componentes de tal forma que el punto de fusión de la mezcla es inferior al de sus

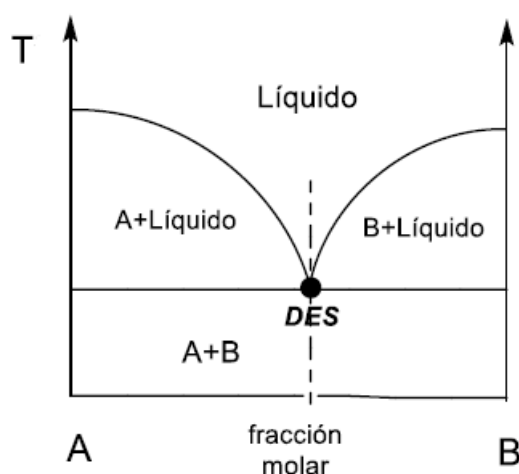


Figura 1. Representación del punto eutéctico en un diagrama de fases binario.

componentes puros (Figura 1). En alguno de los ejemplos más llamativos, dos compuestos sólidos a temperatura ambiente dan lugar, en una composición determinada, a una mezcla líquida a esa misma temperatura (Figura 2).⁵



Figura 2. Ejemplo de formación de un *DES* basado en una mezcla en proporción 1:2 de cloruro de colina y urea.⁵

Estos disolventes eutécticos están formados por la combinación de un dador de enlaces de hidrógeno (*DEH*) y un aceptor de enlaces de hidrógeno (*AEH*), lo que origina una red tridimensional que se estructura a través de la formación de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas entre el *DEH* y el *AEH*, de tal forma que se rompe el empaquetamiento cristalino de cada uno de los componentes reduciéndose, de esta forma, el punto de fusión de la mezcla.^{6,7} Los *DEHs* suele ser: *i*) ácidos carboxílicos biorenovables (cítrico, acético, tartárico, malónico); *ii*) derivados de la urea; o *iii*) poli-alcoholes naturales [p. ej. glicerol (*Gly*), etilenglicol (*EG*) o glucosa]. Por otro lado, los *AEHs* suele ser sales del grupo 15 (amonio y fosfonio) siendo el más utilizado el cloruro de colina (*ChCl*).⁸ En la Figura 3 se recogen algunos de los *AEHs* y *DEHs* más comúnmente utilizados en la síntesis de *DESS*.^{6,7}

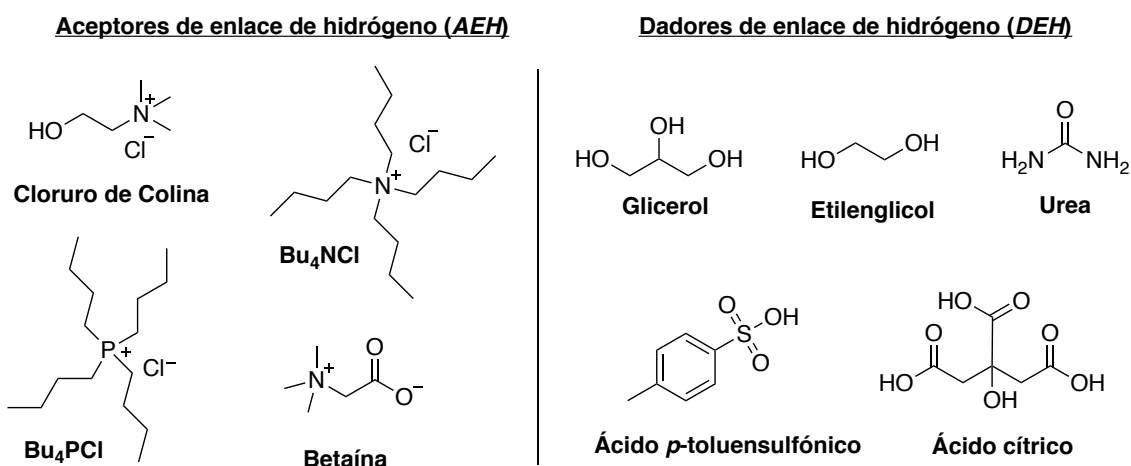


Figura 3. Componentes utilizados habitualmente en la síntesis de los disolventes eutécticos profundos.

Ya que estas mezclas eutécticas pueden sintetizarse a partir de una gran variedad de precursores, pueden prepararse con propiedades prediseñadas prácticamente “*a la carta*”, lo que les convierte en medios de reacción extraordinariamente versátiles para ser empleados en síntesis orgánica, inorgánica y organometálica. Además, como ya se ha comentado, es posible utilizar precursores de origen natural (o derivados directamente de fuentes renovables), de fácil acceso y bajo coste que dan lugar a mezclas eutécticas que no son tóxicas ni inflamables, reemplazando así a los compuestos orgánicos volátiles (*VOCs*) en una gran variedad de: *i*) procedimientos sintéticos catalíticos o basados en el empleo de compuestos organometálicos de los grupos representativos; *ii*) metodologías de detección electroquímica; *iii*) procesos de síntesis de nuevos materiales; o *iv*) procedimientos sintéticos destinados a la obtención de sustancias con especial utilidad en la industria farmacéutica o alimentaria.⁹ Gran parte de la amplia aplicabilidad de estos disolventes eutécticos radica en: *i*) sus excelentes propiedades fisicoquímicas (presión de vapor despreciable, baja toxicidad e inflamabilidad y elevada polaridad); *ii*) su capacidad para disolver compuestos tanto orgánicos como inorgánicos; *iii*) la facilidad para aislar el producto de reacción y reciclar el *DES*; *iv*) su sencilla síntesis (mezclando el *DEH* y el *AEH*), sin necesidad de emplear procesos de aislamiento/purificación y que además

trascurre con total economía atómica;¹⁰ y v) su capacidad para mejorar la eficiencia y selectividad de diversas síntesis orgánicas.^{6,7,9}

Los *DESs* pueden ser descritos por la siguiente formula general: $\text{Cat}^+\text{X}^- z\text{Y}$, donde Cat^+ es en principio cualquier catión de amonio, fosfonio o sulfonio, y X^- es una base de Lewis, generalmente un anión haluro. En el caso de las especies aniónicas complejas, éstas se forman entre el anión X^- y un ácido Y de Lewis o de Brønsted (z se refiere al número de moléculas de Y que interactúan con el anión). Atendiendo a la naturaleza de los componentes los *DESs* se pueden clasificar en cuatro tipos:⁶ i) *Tipo I*: mezclas de sales cuaternarias, generalmente de amonio, y sales metálicas anhidras (MCl_x ; p. ej. AgCl , CuCl , LiCl , CuCl_2 , SnCl_2 , ZnCl_2 , FeCl_3 ...); ii) *Tipo II*: mezclas de sales cuaternarias (generalmente de amonio), y sales metálicas hidratadas $\text{MCl}_x \cdot n\text{H}_2\text{O}$; iii) *Tipo III*: mezclas de sales cuaternarias (generalmente de amonio), y dadores de hidrógeno (Y = alcoholes, amidas, ácidos carboxílicos...); y iv) *Tipo IV*: mezclas de sales metálicas de elementos de transición y dadores de hidrógeno (p. ej. *Gly* o *EG*).

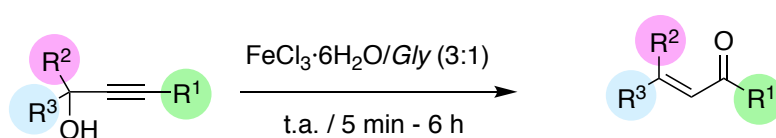
De entre la gran variedad de *DESs* que se pueden sintetizar y emplear como medios de reacción, destacan los denominados *DESs* ácidos (*ADESs*). Dentro de los *DESs* ácidos existen dos familias bien diferenciadas:

1.- De tipo Brønsted (*BDESs*): que utilizan ácidos de Brønsted como dadores de hidrógeno y que se han aplicado en una gran variedad de procesos de síntesis orgánica como, por ejemplo, en reacciones como esterificación, reacción de Claisen, síntesis de acetales;¹¹⁻¹³

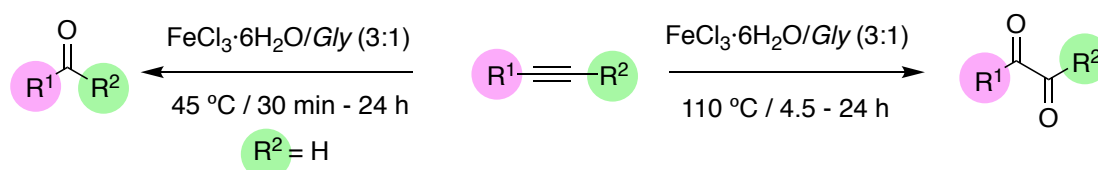
2.- De tipo Lewis (*LDESs*), que derivan del empleo de, principalmente, halogenuros metálicos (p.ej. FeCl_3 , ZnCl_2 , etc.) que actúan como *AEH* en la mezcla eutéctica. La acidez de tipo Lewis de estas mezclas se ha utilizado en la extracción de ligninas

provenientes de la biomasa lignocelulósica,^{14,15} y, más recientemente, como promotor de distintas transformaciones orgánicas de interés.^{11,13,16} En este último campo, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente el empleo de *DES*s basados en Fe(III) como medios de reacción y promotores de diversas transformaciones químicas, tales como: *i*) reordenamiento de tipo Meyer-Schuster (Esquema 1a);¹⁷ *ii*) la hidratación de alquinos terminales e internos (Esquema 1b);¹⁸ y *iii*) la benzilación de Friedel-Crafts para obtener los correspondientes 1,1-diarilalcanos altamente sustituidos (Esquema 1c).¹⁹

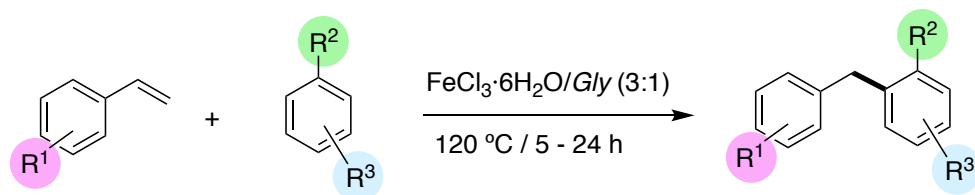
Reordenamiento de Meyer-Schuster (a)



Hidratación de alquinos (b)



Benzilación de Friedel-Crafts (c)



Esquema 1. Transformaciones orgánicas en las que el *DES*s $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Gly}$ (3:1) actúa como promotor y medio de reacción.

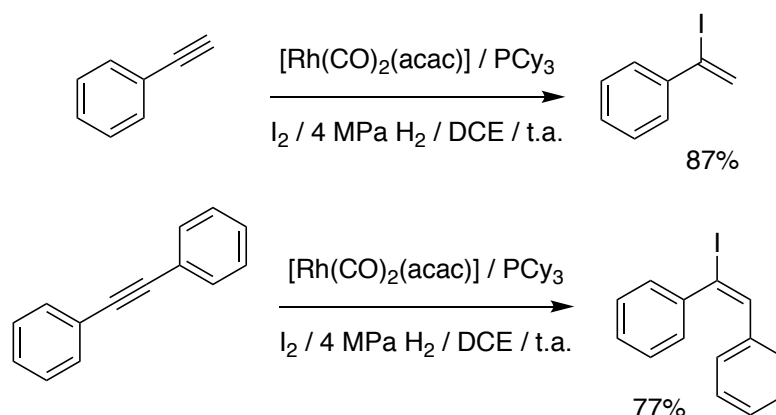
El uso de este tipo de *DES*s nos ha permitido desarrollar rutas sintéticas selectivas, y alternativas que, además, son eficientes en condiciones aerobias sin necesidad de emplear co-catalizadores o co-disolventes tóxicos o volátiles, permitiendo además reciclar el medio de reacción.¹⁷⁻¹⁹ Para el caso de la hidratación de alquinos promovida por el *DES* ácido $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Gly}$ (3:1) y mediante la realización de estudios

mecanísticos, hemos podido determinar que esta reacción transcurre a través de un intermedio clorovinilo, el cual es posible aislar aunque en rendimiento bajo.¹⁸ Este tipo de compuestos halovinílicos resultan de gran interés en síntesis orgánica, ya que son ampliamente utilizados como precursores para la preparación de compuestos con mayor complejidad estructural. En particular, los yodovinilos resultan de mayor interés al ser ampliamente utilizados en transformaciones orgánicas de vital importancia sintética, tales como: *i*) acoplamientos cruzados catalizados por metales;^{20,21} *ii*) procesos de intercambio metal-halogeno;^{22,23} y *iii*) reacciones radicalarias,^{24,25} entre otras. Además, resulta necesario el diseño de nuevas metodologías de hidroyodación selectiva y controlada, evitando el manejo y uso de yoduro de hidrógeno (HI) como reactivo (las exposiciones más graves a este reactivo gaseoso provocan edema pulmonar y, a menudo, edema laríngeo).²⁶ Con estos precedentes en mente, y aprovechando la experiencia demostrada por nuestro grupo de investigación en la utilización de *DESs* en síntesis, uno de los objetivos a estudiar en el presente *Trabajo Fin de Máster* es el empleo de mezclas eutécticas ácidas como promotoras y medios de reacción para la hidroyodación eficiente y selectiva de alquinos.

2.2 Hidroyodación de alquinos

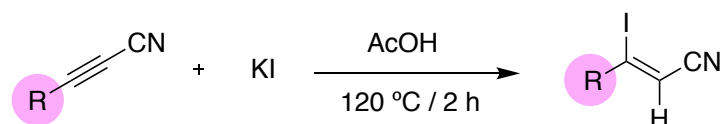
Entre todas las metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis de yoduros de vinilo, la hidroyodación de alquinos supone uno de los métodos más directos, cumpliendo uno de los *Principios* de la *Química Verde* (ver Sección 2.4), la economía atómica.¹⁰ En este sentido, se ha descrito recientemente la hidroyodación de alquinos internos y terminales catalizada por rodio, generando HI *in situ* con hidrógeno y yodo moleculares para preparar los yoduros de vinilo correspondientes con rendimientos elevados (Esquema 2).²⁷ Utilizando alquinos terminales se obtiene únicamente el

producto Markovnikov, mientras que los alquinos internos proporcionan principalmente el producto Markovnikov con selectividad elevada hacia el isómero *E*.



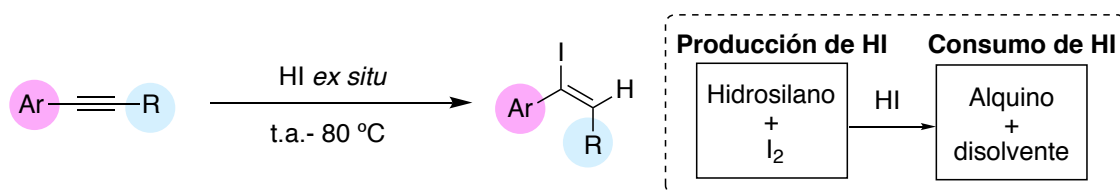
Esquema 2. Hidroyodación de alquinos terminales e internos catalizada por rodio con HI generado *in situ*.

Otra metodología descrita en la literatura es la adición directa a cianoalquinos empleando, como fuente de HI, yoduros de metales alcalinos inorgánicos (p. ej. KI) en medio ácido a elevada temperatura (Esquema 3), obteniéndose así los productos deseados de forma regio- y estereoselectiva con buenos rendimientos y sin necesidad de emplear metales de transición.²⁸



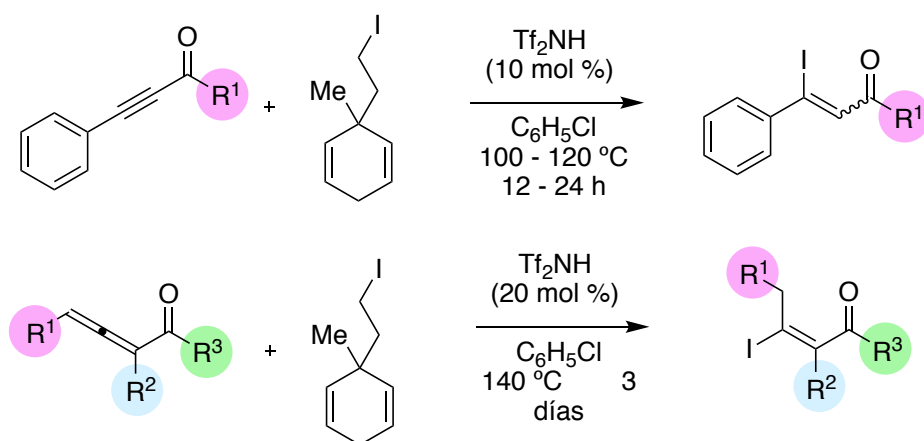
Esquema 3. Síntesis de β -yoduros de vinilo a partir de cianoalquinos con KI en ácido acético a 120 °C.

Otra aproximación fue desarrollada por Nowaza-Kumada *et al.*, en la cual se describe una metodología de hidroyodación de alquinos internos utilizando HI generado *ex situ* a partir de un hidrosilano (HSiEt_3) y yodo molecular.²⁹ Esta reacción presenta elevada regio- y estereoselectividad en condiciones suaves y sin emplear el uso de metales de transición como catalizadores. Sin embargo, requiere del empleo de un sistema de reacción de vasos comunicantes (sistema de dos cámaras, Esquema 4).



Esquema 4. Hidroyodación de alquinos con HI generado *ex situ*.

Finalmente, se ha descrito el diseño y la síntesis de un sustituto estable al yoduro de hidrógeno gaseoso a base de ciclohexa-1,4-dieno. Mediante iniciación de la reacción con un ácido de Brønsted fuerte y a elevadas temperaturas, el yoduro de hidrógeno se transfiere a distintos compuestos insaturados (alquinos ó alenos), generando como subproductos tolueno y etileno. De este modo, se preparan de forma estereocontrolada una amplia gama de yoduros de vinilo (Esquema 5).³⁰



Esquema 5. Hidroyodación de alquinos y alenos empleando ciclohexa-1,4-dieno como fuente de HI.

Como se ha resaltado anteriormente, estos compuestos yodovinilos resultan de gran interés ya que son ampliamente utilizados como intermedios de reacción en síntesis orgánica.²⁰⁻²⁵ Teniendo en cuenta este hecho y la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el diseño de procesos *one-pot* en cascada (ver *Sección 2.3*), nos hemos propuesto llevar a cabo en este *Trabajo Fin de Máster* el estudio de la combinación de una reacción de hidroyodación de alquinos (promovida por una mezcla eutéctica ácida) con un proceso posterior de adición de tioles (RSH), también denominada tiolación, para generar así los correspondientes sulfuros orgánicos, sin necesidad de procesos

intermedios de purificación/aislamiento. Los sulfuros obtenidos presentarán una alta complejidad estructural siendo además de gran interés en diversos campos de la química (ver *Sección 2.5*). Por todo ello, nos fijamos como objetivo de este *Trabajo Fin de Máster* la optimización de las condiciones de reacción requeridas para la preparación de derivados sulfuro a partir de alquinos internos mediante el empleo de una metodología *one-pot* en cascada promovida por *DESs* ácidos.

2.3 Reacciones *one-pot* en cascada

A lo largo de los últimos años, el desarrollo de nuevas rutas sintéticas *one-pot* en cascada ha despertado un gran interés en síntesis orgánica como una alternativa eficiente y sostenible a la química sintética tradicional.^{31,32} Las metodologías *one-pot* se refieren a aquellas reacciones que ocurren en el mismo recipiente sin necesidad de aislar y purificar los intermedios de reacción. Una reacción *one-pot* “en cascada” se define como el conjunto de transformaciones químicas que se llevan a cabo sobre un determinado reactivo utilizando un mismo medio de reacción y diferentes etapas consecutivas, las cuales pueden ocurrir de modo: *i) secuencial*, mediante la adición de reactivos una vez ha finalizado la etapa anterior; ó *ii) concurrente*, donde todos los reactivos están presentes desde el inicio de la reacción.³¹ El Esquema 6 describe un ejemplo de reacción *one-pot* secuencial en cascada, donde el reactivo **R** se transforma en el producto **P** a través de la formación de un intermedio de reacción **I** que no es necesario aislar o purificar, añadiendo de forma consecutiva (secuencial) los reactivos necesarios para cada una de las etapas del proceso.



Esquema 6. Reacción secuencial *one-pot* en cascada.

El empleo de estas reacciones tipo *one-pot* en síntesis permite tanto el ahorro de tiempo/energía como una simplificación del proceso desde un punto de vista experimental, evitando pasos intermedios de aislamiento y/o purificación y, por lo tanto, reduciendo enormemente los residuos generados en el procedimiento de síntesis, especialmente en lo relativo al empleo de disolventes. Es por ello que estas metodologías *one-pot* en cascada pueden ser de gran utilidad en reacciones donde: *i*) el intermedio de reacción es una sustancia inestable, peligrosa o tóxica; *ii*) hay un proceso de equilibrio entre el intermedio y alguno de los productos de partida; y *iii*) es necesario emplear alguno de los reactivos de partida en distintas etapas posteriores del proceso sintético.^{31,32}

Aunque las ventajas resultan obvias, este tipo de metodologías *one-pot* no son fáciles de implementar experimentalmente, pues presentan dificultades intrínsecas en su proceso de optimización. En este sentido, se requiere una alta tolerancia entre los grupos funcionales de todas las especies presentes en el medio de reacción, incluso de aquellas que no participen en la transformación en curso. A su vez, cada una de las etapas ha de transcurrir con conversión casi cuantitativa al intermedio de reacción deseado ya que, en caso contrario, la generación de subproductos o la presencia de materiales de partida sin reaccionar aumentará la probabilidad de que existan incompatibilidades químicas por reactividad cruzada.^{31,32} A pesar de estas restricciones, las ventajas que presentan las metodologías *one-pot* superan con creces a las dificultades y, a día de hoy, son cada vez más numerosos los procedimientos *one-pot* en cascada que se emplean para la síntesis de compuestos de muy distinta naturaleza.³³ En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha estudiado el diseño de nuevas reacciones *one-pot* en cascada tipo “híbridas”,³⁴ procedimientos sintéticos que combinan procesos catalíticos de distinta naturaleza (metales de transición, organocatalizadores, biocatalizadores, etc.) en cada una de las etapas de la metodología *one-pot*. Así, de entre los resultados obtenidos cabe

mencionar: *i)* la combinación de diferentes reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición, como reacciones de isomerización, cicloisomerización o hidratación de sustratos orgánicos insaturados (olefinas, alquinos o nitrilos), con el uso de biocatalizadores de distinta naturaleza como ceto-reductasas, transaminasas, descarboxilasas o lacasas;³⁵⁻⁴⁰ *ii)* la combinación de reacciones que emplean compuestos organometálicos polares de los grupos 1 y 2 (reactivos organolíticos y organomagnesianos), con etapas promovidas por metales de transición, organocatalizadores o enzimas;⁴¹⁻⁴⁵ y *iii)* la combinación de reacciones catalizadas por metales de transición con etapas organocatalizadas.⁴⁶

2.4 Química Verde

Dada la ya comentada simplicidad operacional de estas metodologías *one-pot* en cascada que permiten reducir de forma significativa: *i)* la cantidad de residuos generados durante un proceso sintético determinado; y *ii)* el consumo de energía, tiempo y disolventes orgánicos,^{31,32} éstas han sido empleadas con gran profusión dentro del ámbito de la *Química Verde*. Esta área de la *Química* aparece en el año 1998 con el objetivo de desarrollar procesos y productos químicos reduciendo, o incluso eliminando, el uso y generación de sustancias nocivas o peligrosas. Así, la *Química Verde* se vertebra sobre sus *12 Principios*,⁴⁷ cuya aplicación práctica en un proceso sintético concreto permitiría la producción *sostenible* de sustancias químicas de interés. Aunque enunciados de muy diversas formas, los 12 Principios de la *Química Verde* se pueden condensar de la siguiente forma.⁴⁷⁻⁴⁹

- i)* prevención de residuos.
- ii)* economía atómica.¹⁰
- iii)* metodologías sintéticas menos peligrosas.

- iv) diseño de productos más seguros.
- v) empleo de disolventes y reactivos auxiliares más seguros.
- vi) eficiencia energética.
- vii) uso de materias primas renovables.
- viii) reducción de procesos de derivatización.
- ix) empleo de procesos catalíticos.
- x) diseño de productos degradables.
- xi) diseño de técnicas analíticas que permitan una monitorización en tiempo real de los procesos
- xii) prevención de accidentes.

Si bien es cierto a día de hoy no existe el proceso químico ideal que cumpla con los *12 Principios de la Química Verde*,⁴⁷ la persistencia en la búsqueda de metodologías sintéticas que incorporen algunos de ellos ha llevado al diseño de nuevos procesos y métodos de síntesis más eficientes, que además se alinean con los nuevos paradigmas de sostenibilidad y circularidad asociados a la *Agenda 2030 de Desarrollo Sostenible* y promovida por la *Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas* (ONU).⁵⁰ Dentro de estos nuevos procesos de síntesis más sostenibles se encuentran las reacciones *one-pot* en cascada, ya que suponen una alternativa interesante a la química tradicional por pasos, reduciendo significativamente el gasto de energía, generación de residuos y, especialmente, minimizando el empleo de los denominados disolventes orgánicos volátiles (VOCs), en favor de disolventes más sostenibles como el agua o los ya mencionados Disolventes Eutécticos Profundos (DESs).

2.5 Compuestos de azufre: interés de los derivados tipo sulfuro

De entre los elementos de los grupos principales de la tabla periódica presentes en la mayoría de los fármacos (carbono, hidrógeno, oxígeno o nitrógeno), el azufre representa el quinto elemento más abundante y con mayor importancia biológica.⁵¹ Los compuestos de azufre han sido utilizados en un contexto medicinal desde la antigüedad, siendo en la actualidad de uso clínico para diversas enfermedades, tales como depresión, artritis, diabetes, cáncer o SIDA. Se calcula que existen más de 250 compuestos que contienen azufre en su estructura entre los fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).⁵² Estos compuestos se clasifican en función de su diversidad estructural (Figura 4), en 14 grupos: *i*) sulfonamidas; *ii*) β -lactamas; *iii*) sulfuros (también conocidos como tioéteres, objeto de estudio en este Trabajo Fin de Máster); *iv*) tiazoles y tiadiazoles; *v*) tiofenos; *vi*) fenotiazinas; *vii*) sulfóxidos; *viii*) estructuras que contienen enlaces S=C, S=Se y S=P; *ix*) tionucleótidos; *x*) sulfonas; *xi*) sulfatos; *xii*) disulfuros macrocíclicos; *xiii*) heterocompuestos cíclicos y *xiv*) heterocompuestos acíclicos.

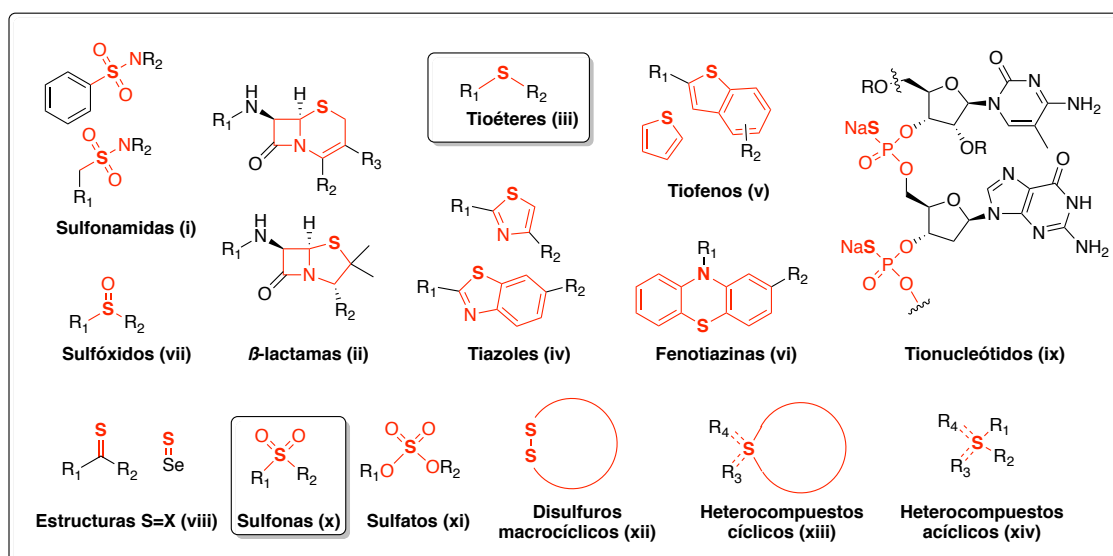


Figura 4. Clasificación de los 14 grupos estructurales con azufre que forman parte de fármacos.

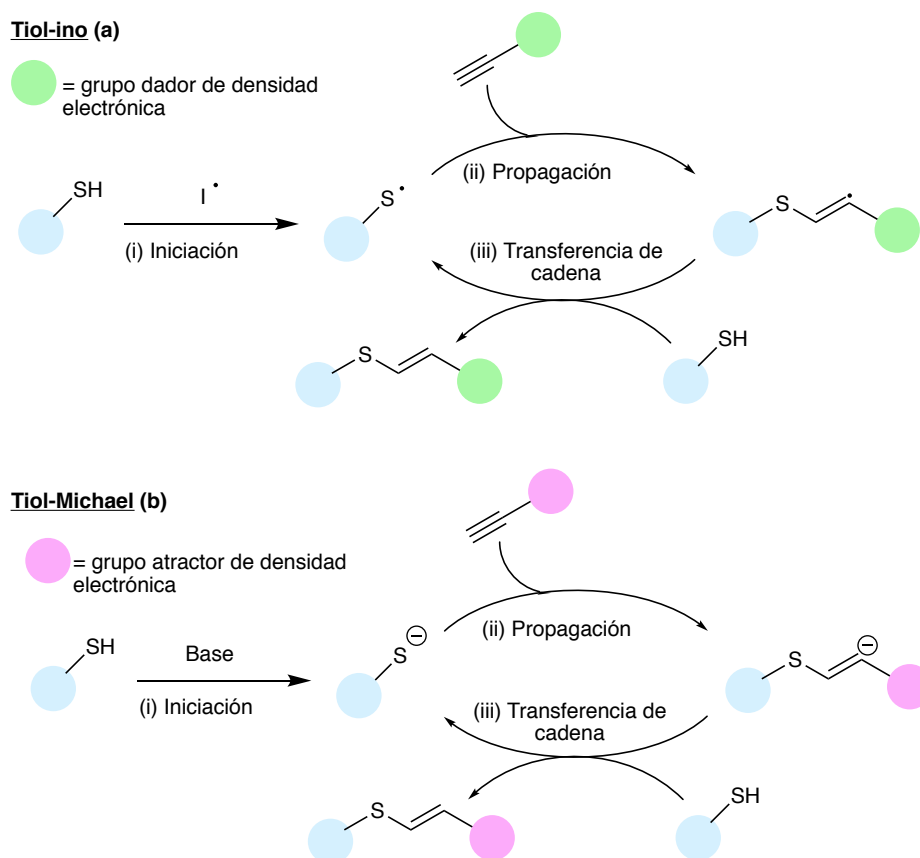
En particular y en el presente *Trabajo*, podemos señalar los sulfuros orgánicos y las sulfonas como compuestos que destacan por su interés farmacológico y su actividad biológica. Los sulfuros representan el tercer constituyente más representativo de los fármacos que contienen azufre, entre los que destacan la cimetidina, la tietilperazina y la pergolida.⁵³ Por lo tanto, este tipo de compuestos y otros similares como los sulfóxidos o las sulfonas (estrechamente relacionados por interconversiones redox) son de gran utilidad y su síntesis resulta clave hoy en día para una gran variedad de fármacos en desarrollo.

Para la obtención de estos derivados sulfuro cabe destacar los procesos sintéticos que se basan en el uso de tioles (RSH) como fuente de azufre. Los tioles representan un grupo funcional abundante en una gran variedad de compuestos naturales, incluyendo restos de aminoácidos, proteínas o biopolímeros como los polisacáridos. Este tipo de compuestos destacan por ser fuertes heteronucleófilos y por su versatilidad para reaccionar con una gran variedad de grupos funcionales, tales como alquenos, alquinos, epóxidos, isocianatos, haluros de alquilo, etc.⁵⁴ Es por esto que a menudo se utilizan en: *i*) síntesis de polímeros;⁵⁵ *ii*) la construcción de heterociclos y la conjugación altamente eficiente con compuestos biológicos;⁵⁶ y *iii*) para aplicaciones de química bioorgánica y medicinal.⁵⁷

La importancia de este tipo de compuestos explica la necesidad de diseñar y desarrollar nuevas rutas sintéticas hacia compuestos con enlace C-S que cumplan con el mayor número posible de los *12 Principios de la Química Verde*. A continuación, se muestran algunas de las metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis de este tipo de compuestos sulfurados.

2.5.1 Reacción Click Tiol-ino

Entre las reacciones de conjugación de tioles para la síntesis de nuevos enlaces sulfuro (C-S-C) podemos destacar la reacción Click Tiol-ino, que tiene lugar entre un alquino y un tiol (RSH). Este tipo de transformaciones son consideradas reacciones “click” por su rápida cinética, altas conversiones y la mínima formación de subproductos.⁵⁸ Esta reacción puede ocurrir a través de un mecanismo radicalario (Esquema 7a) o mediante una adición tipo Michael catalizada por una base (Esquema 7b), recibiendo en este último caso el nombre de Tiol-Michael.⁵⁹



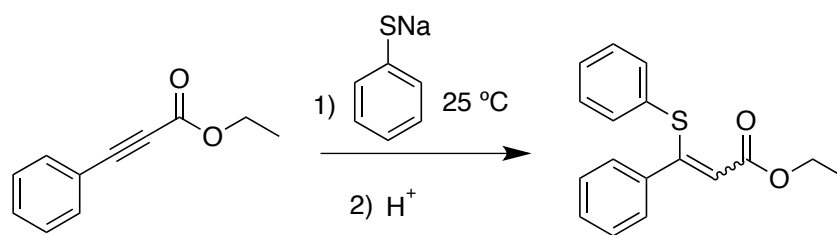
Esquema 7. Mecanismos generales de reacción para las adiciones conjugadas de tioles a alquinos: i) Tiol-ino (a) catalizada por un iniciador radicalario; y ii) Tiol-Michael (b) catalizada por una base.

Por un lado, la reacción Tiol-ino mediada por radicales tiene lugar al utilizar un iniciador radicalario o mediante activación térmica, y suele ocurrir entre un tiol y un alquino rico en densidad electrónica, es decir, que contenga un grupo dador de electrones.

Este mecanismo supone la propagación de un radical tiilo con el alquino, seguido de la transferencia de cadena del radical a otra molécula de tiol (ver Esquema 7a). Sin embargo, esto genera dificultades a la hora de controlar la selectividad en la reacción, obteniéndose subproductos no deseados como los derivados de la doble adición, ya que está muy favorecida cinéticamente.⁵⁹⁻⁶¹

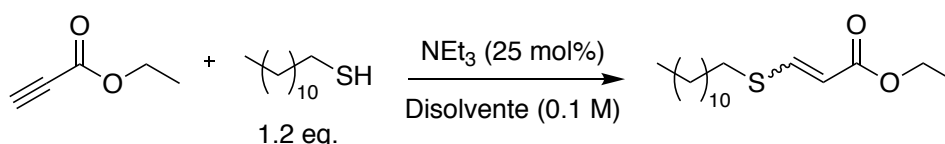
Por otro lado, la reacción de adición Tiol-Michael (Esquema 7b) está catalizada por una base, en un mecanismo mediado por aniones entre un tiol y un alquino pobre en densidad electrónica, es decir conteniendo un grupo atractor de electrones, como son los ésteres, las amidas ó las sulfonas, entre otros. El fuerte carácter nucleófilo del anión tiolato combinado con el carácter electrófilo de los alquinos pobres explica que, a menudo, se obtengan muy buenos rendimientos bajo condiciones suaves de reacción. Además, estas condiciones se pueden modular con facilidad para obtener los productos deseados variando: *i*) los grupos funcionales que retiran densidad de carga; *ii*) los distintos sustituyentes en el carbono- β ; y *iii*) las numerosas estructuras moleculares que contienen grupos tioles. Finalmente, es importante conocer cómo pueden influir los distintos parámetros de reacción (disolvente, catalizadores o naturaleza de los reactivos) en los productos obtenidos (estereoespecificidad, eficiencia y alcance de la reacción).⁵⁹ A continuación, se describen varios ejemplos de síntesis de sulfuros a través de reacciones de tipo Click Tiol-ino partiendo de alquinos.

Como primera evidencia histórica, cabe mencionar que Ruhemann *et al.* descubrieron en 1900 la adición conjugada heteronucleófila entre el tiofenolato de sodio (PhSNa) y el fenilpropiolato de etilo para sintetizar los correspondientes sulfuros a temperatura ambiente (Esquema 8).⁶²



Esquema 8. Primer ejemplo de reacción de adición de tioles a derivados carbonílicos 1,4-conjugados.

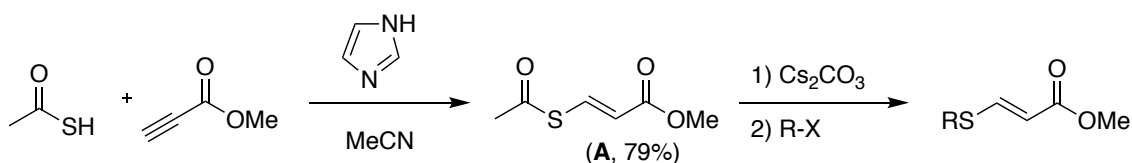
Más recientemente, se ha descrito la adición tipo Michael del dodecanotiol al propiolato de etilo catalizada por trietilamina (Esquema 9).⁶³ En este proceso, la elección del disolvente resultó crucial, obteniéndose muy buen rendimiento y selectividad cuando el cloroformo fue utilizado como medio de reacción. Sin embargo, el empleo de otros disolventes dió lugar a peores conversiones (caso del benceno) o selectividades, cuando acetona, acetonitrilo y dimetilsulfóxido fueron utilizados como medio de reacción.



Disolvente	Cte. dieléctrica	Conversión (%)	E/Z
C ₆ H ₆	2.27	50	98/2
CHCl ₃	4.81	96	97/3
Acetona	20.7	100	52/48
MeCN	37.5	100	34/66
DMSO	46.7	100	22/78

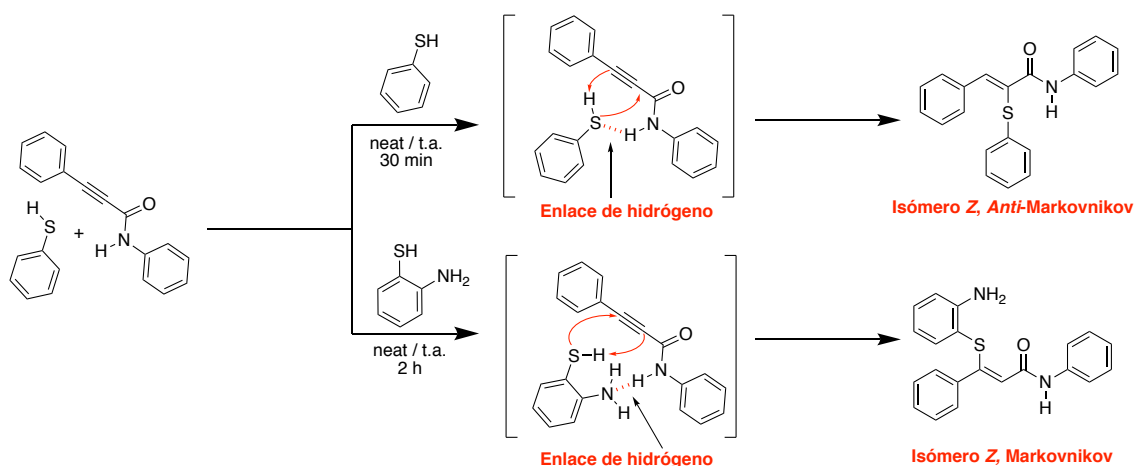
Esquema 9. Reacción de propiolato de etilo y dodecanotiol catalizada por trietilamina en diferentes disolventes a temperatura ambiente.

Otra metodología descrita previamente para la obtención de sulfuros vinílicos transcurre a través de la desprotección del aducto tipo Michael de ácido tioacético-propiolato de metilo (intermedio A, Esquema 10) con carbonato de cesio, seguida de una posterior reacción de alquilación, incluyendo derivados de cisteína y homocisteína.⁶⁴ Sin embargo, la reacción Tiol-ino (primera etapa) no dio lugar a un rendimiento cuantitativo (79%), lo cual reduce notablemente la eficiencia total de la transformación secuencial.



Esquema 10. Formación de sulfuros vinílicos de forma secuencial a partir de la adición tipo Michael Tiol-ino y una posterior alquilación catalizada por base.

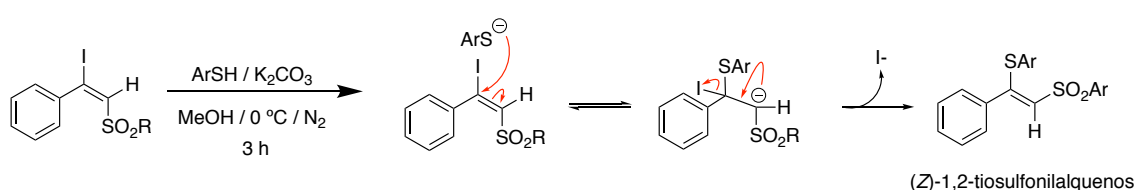
Por otro lado, Pramanik *et al.* han descrito recientemente un método simple y eficiente para sintetizar, de forma selectiva, tanto sulfuros de vinilo Markovnikov como *anti*-Markovnikov, mediante el empleo de un alquino interno (que contiene un grupo directo tipo amida) y diferentes tiofenoles, a temperatura ambiente y sin necesidad de añadir disolventes ni usar atmósfera inerte.⁶⁵ El empleo de propinil-amidas monosustituídas permite tanto la activación del alquino como dirigir la selectividad de la reacción mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Así, en el caso de la reacción de la *N*,3-difenilpropinil-amida con tiofenol se observa la formación de un enlace de hidrógeno $S \cdots H-N$, que favorece la adición del grupo “Ph-S” a la posición (*Z*)-*anti*-Markovnikov (empleando los términos “Markovnikov” y “*Anti*-Markovnikov” de acuerdo a la literatura).⁶⁶ Sin embargo, el uso del 2-aminotiofenol (que contiene un grupo amina capaz de formar enlaces de hidrógeno más fuertes de tipo $N \cdots H-N$), permite revertir la selectividad del proceso. En ambos casos, esta reacción ocurre a través de los mecanismos concertados (sin radicales) representados en el Esquema 11, permitiendo la síntesis de alquenos a demanda. En este punto, cabe mencionar que la síntesis de alquenos *Z* supone a menudo un reto en síntesis orgánica, ya que los alquenos de configuración *E* son termodinámicamente más estables y por tanto suelen ser los productos obtenidos a través de reacciones de adición a alquinos.



Esquema 11. Reacción Click Tiol-ino mediante un mecanismo concertado donde la regioselectividad está dirigida por formación de enlaces de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno de la amida y el tiol correspondiente.

2.5.2 Adición/ Eliminación Tiol-Michael

Además de las ya mencionadas reacciones Click Tiol-ino para la formación de fragmentos C-S-C (sulfuros), el trabajo de Reddy *et al.* describe otro método alternativo para la síntesis de estos compuestos por reacción de β -yodovinil sulfonas con tioles aromáticos, trabajando en medio básico y bajo atmósfera inerte.⁶⁷ Mediante un mecanismo de adición-eliminación (Esquema 12) se consigue la formación estereoselectiva de los (Z)-1,2-tiosulfonilalquenos deseados.



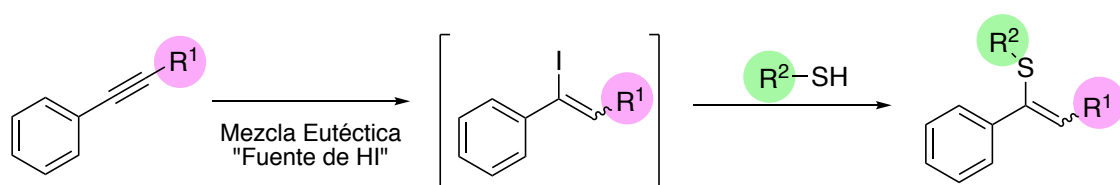
Esquema 12. Mecanismo de adición-eliminación para la síntesis de sulfuros a través de reacciones de β -yodovinil sulfonas con tioles en medio básico.

Este último trabajo ilustra que los correspondientes derivados yodovinílicos [que pueden ser obtenidos a través de la ya mencionada hidroyodación de alquinos mediada por DESs ácidos (ver Sección 2.2)] resultan ser los precursores ideales para este tipo de proceso de adición-eliminación con tioles aromáticos, siendo por tanto de gran interés para la consecución de los objetivos fijados en este *Trabajo Fin de Máster*.

3. OBJETIVOS

A lo largo de la *Introducción* de este *Trabajo de Fin de Máster* se ha puesto de manifiesto la importancia de desarrollar nuevos procesos sintéticos que cumplan con el mayor número de los requisitos de la *Química Verde*, como son la utilización de disolventes alternativos a los tradicionales (disolventes eutécticos) o la implementación de procesos *one-pot* en cascada, donde no es necesaria la purificación de los intermedios de reacción, reduciendo así tanto los residuos producidos en el aislamiento de intermedios como el ahorro de tiempo/energía (entre otras ventajas ya comentadas), donde nuestro grupo de investigación muestra una amplia experiencia.³⁵⁻⁴⁶ Por otro lado, se ha destacado la importancia de los compuestos de azufre en distintos campos de la química (p. ej. farmacéutica, polímeros, etc), siendo destacable la presencia de sulfuros y sulfonas en estos compuestos de alto valor añadido. Con ambas ideas en mente, el presente *Trabajo Fin de Máster* tiene como objetivos los siguientes puntos (representados en el Esquema 13):

- 1- Estudio y optimización de la reacción de hidroyodación de alquinos, empleando distintas mezclas eutécticas ácidas como disolvente y como fuente de yoduro de hidrógeno.
- 2- Optimización de la adición de tioles sobre el crudo de reacción obtenido tras la etapa de hidroyodación para diseñar un proceso *one-pot* en cascada que permita obtener sulfuros vinílicos.



Esquema 13. Diseño de un proceso *one-pot* en cascada para la síntesis de sulfuros vinílicos a partir de alquinos.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

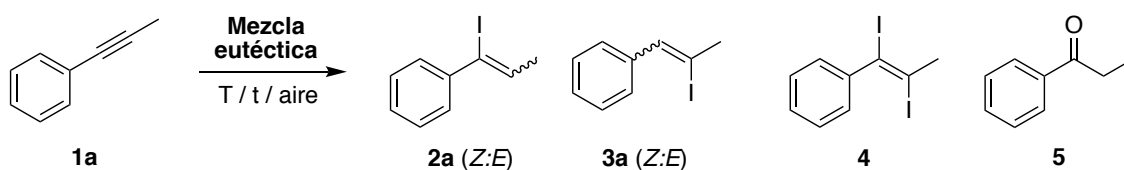
El objetivo principal de este *Trabajo Fin de Máster*, como previamente se ha puesto de manifiesto en la sección anterior, es la síntesis de sulfuros vinílicos mediante una metodología secuencial *one-pot* a partir de los correspondientes alquinos, siendo la primera etapa de este proceso una reacción de hidroyodación mediada por *DESs* ácidos (Esquema 13). Por lo tanto, y teniendo el proceso global en mente, es necesario comenzar el trabajo optimizando esta primera etapa de hidroyodación. Además, y como se ha destacado en la *Sección 2.3* de la *Introducción*, es importante desarrollar metodologías sintéticas capaces de llevar a cabo este tipo de reacciones de hidroyodación evitando el manejo directo de HI.²⁶ Finalmente, queremos destacar en este punto que no existen precedentes bibliográficos sobre el empleo de mezclas eutécticas ácidas como promotoras/medios de reacción en procesos de hidroyodación de alquinos.

4.1 Estudio de la reacción de hidroyodación de alquinos empleando mezclas eutécticas

En primer lugar, se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción de hidroyodación, estudiando distintas mezclas eutécticas ácidas (basadas tanto en ácidos de Brønsted como de Lewis) formadas por la combinación directa de yoduros de amonio ó fosfonio [yoduro de colina (*ChI*), yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de tetrabutilfosfonio] con el ácido deseado en proporción 1:1 (entradas 1-9, Tabla 1). La temperatura de reacción se fijó en función de la temperatura a la cual cada mezcla eutéctica se encuentra en estado líquido. Inicialmente, se eligió el 1-fenil-1-propino (**1a**) como sustrato modelo de estudio, empleando 8 equivalentes de cada componente del eutéctico y usando la temperatura impuesta por el punto de fusión de cada mezcla eutéctica durante 20 horas, sin la necesidad de emplear atmosfera inerte. Este tipo de

reacción de hidroyodación de un alquino interno no simétrico (Tabla 1) puede dar lugar a la formación de cuatro posibles productos: *i*) adición Markovnikov (**2a**, *Z* ó *E*); *ii*) adición *anti*-Markovnikov (**3a**, *Z* ó *E*); *iii*) diyodación (**4**); e *iv*) hidratación (**5**). Teniendo esto en cuenta, los crudos de reacción se analizaron mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear de protón (¹H-RMN) empleando CHBr₃ como patrón interno para así calcular la relación de productos (rendimiento y selectividad).

Tabla 1. Hidroyodación de 1-fenil-1-propino (**1a**) empleando distintas mezclas eutécticas ácidas (Brønsted/Lewis).^a



Entrada	Mezcla eutéctica	Eq. I ^c	T (°C)	t (h)	2a (<i>Z:E</i>) ^c	3a ^c	4 ^c	5 ^c
1	ChI:FeCl ₃ ·6H ₂ O (1:1)	8	75 ^b	20	-	-	60%	-
2	ChI:ZnCl ₂ (1:1)	8	95 ^b	20	-	-	-	-
3	ChI:SnCl ₂ (1:1)	8	145 ^b	20	-	-	-	-
4	ChI:Ácido Malónico (1:1)	8	75 ^b	20	13% (10:1)	1%	-	-
5	ChI:Ácido cítrico (1:1)	8	65 ^b	20	1%	1%	-	-
6	ChI:CSA (1:1)	8	95 ^b	20	21% (9:1)	2%	-	9%
7	ChI:Ácido Oxálico (1:1)	8	95 ^b	20	44% (12:1)	3%	-	1%
8	ChI:MSA (1:1)	8	80 ^b	20	10% (1:1)	3%	-	15%
9	ChI:pTSA·H ₂ O (1:1)	8	65 ^b	20	49% (9:1)	-	-	22%
10	Bu ₄ NI:pTSA·H ₂ O (1:1)	8	65 ^b	20	66% (4:1)	19%	-	n.d. ^d
11	Bu ₄ PI:pTSA·H ₂ O (1:1)	8	65 ^b	20	61% (4:1)	17%	-	8%
12	ChI:pTSA·H ₂ O (1:1)	1.5	65	20	58% (16:1)	7%	-	1%
13	ChI:pTSA·H ₂ O (1:1)	2	65	20	79% (13:1)	9%	-	2%
14	ChI:pTSA·H ₂ O (1:1)	2	80	6	84% (19:1)	9%	-	2%

^a Condiciones generales de reacción: se añaden los equivalentes de cada componente de la mezcla eutéctica y 0.45 mmol de 1-fenil-1-propino (**1a**), en un vial cerrado (sin atmosfera inerte) y la mezcla se agita a la temperatura y tiempo marcada en cada entrada. ^b Temperatura necesaria para alcanzar una mezcla eutéctica líquida. ^c Determinado por ¹H-RMN utilizando CHBr₃ como patrón interno. ^d No determinado, la propiofenona (**5**) es observada por TLC, pero enmascarada por otras señales en el espectro de ¹H-RMN.

En base a los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación en los cuales fue posible el aislamiento de derivados clorovinilo empleando un *DES* basado en FeCl_3 ,¹⁸ comenzamos el estudio de la reacción de hidroyodación con el empleo de mezclas eutécticas basadas en ácidos de Lewis (entradas 1-3, Tabla 1). Así, cuando se emplearon mezclas de yoduro de colina (*ChI*) con SnCl_2 o ZnCl_2 (entradas 2-3) no se observó reacción, mientras que con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (entrada 1) se obtuvo únicamente el producto de diyodación (**4**) con un rendimiento del 60% [derivado de la adición directa del I_2 obtenido *in situ* a través de un proceso de oxidación de I^- a I_2 promovida por el catión Fe(III)], por lo que este tipo de mezclas basadas en metales de transición con propiedades oxidantes no resultaron apropiadas para la obtención de los yodivinilos deseados, a través de la correspondiente hidroyodación de alquinos. El comportamiento redox experimental observado para las tres sales metálicas empleadas puede explicarse por comparación de sus correspondientes potenciales de reducción estándar [$E^\circ_{(\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+})} = 0.77 \text{ V}$; $E^\circ_{(\text{Sn}^{2+}/\text{Sn}^0)} = -0.14 \text{ V}$; $E^\circ_{(\text{Zn}^{2+}/\text{Zn}^0)} = -0.77 \text{ V}$] con el potencial de reducción estándar del par redox I_2/I^- (0.54 V).

Sin embargo, cuando se emplearon mezclas de ácidos de Brønsted (sin actividad redox) y yoduro de colina (*ChI*) como medios de reacción (entradas 4-9), se consiguió el producto de hidroyodación con regioselectividad Markovnikov (**2a**) de forma mayoritaria, obteniendo además como subproductos los derivados **3a** (adición *anti*-Markovnikov) y **5** (producto de hidratación). Así, el empleo de ácido malónico o cítrico como dador de enlaces de hidrógeno (entradas 4-5), dio lugar a conversiones muy bajas, mientras que el uso de ácidos como el ácido canforsulfónico (*CSA*, entrada 6) ó ácido metanosulfónico (*MSA*, entrada 8) permitió mejorar ligeramente la reactividad, produciendo sin embargo un indeseado incremento en la formación del subproducto de hidratación (**5**). Los mejores resultados obtenidos se correspondieron al uso de los ácidos

oxálico (entradas 7) y *p*-toluensulfónico (*pTSA*, entrada 9), con rendimientos moderados del 44% y 49% hacia el producto de hidroyodación Markovnikov (**2a**) y en una proporción *Z:E* de 12:1 y 9:1, respectivamente. Estos resultados experimentales pueden relacionarse con los valores de pK_a de cada uno de los ácidos utilizados, siendo el ácido *pTSA* el de menor valor (Tabla 2).⁶⁸

Tabla 2. Valores de pK_a para los ácidos de Brønsted empleados en la síntesis de los correspondientes *DESs*.

Ácido de Brønsted	pK_a
Ácido cítrico	3.09
Ácido malónico	2.83
Ácido oxálico	1.19
Ácido canforsulfónico	1.17
Ácido metanosulfónico	- 1.20
Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	- 2.80

Dado que el ácido *p*-toluensulfónico proporcionó resultados similares al ácido oxálico, pero a una temperatura más suave (65 °C), se empleó éste como dador de enlaces de hidrógeno (*DEH*) para estudiar fuentes alternativas de yoduro en las mismas condiciones. Así, el uso de yoduro de tetrabutilamonio (Bu_4NI) y yoduro de tetrabutilfosfonio (Bu_4PI) en lugar de yoduro de colina (entradas 10-11, Tabla 1), dio como resultado una mejora notable de los rendimientos (66% y 61%, respectivamente). Lamentablemente, estas mezclas eutécticas dieron lugar a una pobre regioselectividad (peor relación **2a/3a**), además de baja estereoselectividad (relación *Z:E* 4:1 para **2a** en ambos casos).

Una vez estudiadas las distintas mezclas eutécticas, y en base a los resultados obtenidos, se decidió optimizar las condiciones de reacción para la mezcla *ChI:pTSA*·H₂O en relación molar 1:1. Debido a que el empleo de 8 equivalentes de cada componente de

la mezcla eutéctica generó una formación considerable del subproducto **5** (entrada 9) y teniendo en cuenta el principio de economía atómica,¹⁰ se estudió la disminución de los equivalentes utilizados (entradas 12-13). Por un lado, el uso de 1.5 equivalentes mejoró notablemente la conversión hacia el producto de hidroyodación **2a** así como la estereoselectividad hacia el isómero *Z* (entrada 12), minimizándose también el subproducto de hidratación (1%). Por otro lado, el empleo de 2 equivalentes (entrada 13) mejoró el rendimiento hacia el producto **2a** (79%), manteniéndose una mínima formación del subproducto de hidratación. Una vez fijada tanto la naturaleza como los equivalentes de la mezcla eutéctica a usar en el proceso de hidroyodación, decidimos aumentar la temperatura de reacción hasta los 80 °C (entrada 14), obteniéndose de este modo un 84% de rendimiento para **2a** y con excelente estereoselectividad (relación *Z:E* 19:1) tras 6 horas de reacción.

El seguimiento de los crudos de reacción por ¹H-RMN, empleando CHBr₃ como patrón interno, permitió calcular la relación de los distintos productos obtenidos en la reacción de hidroyodación. En la parte superior de la Figura 5 se muestra el espectro del crudo de reacción obtenido al utilizar 8 equivalentes de la mezcla eutéctica Bu₄NI:*pTSA*·H₂O (1:1) durante 20 horas a 65 °C (corresponde a la entrada 10 de la Tabla 1). Como ya hemos comentado, el uso de esta mezcla eutéctica dio lugar a peores selectividades, generado conversiones bajas y mezclas de los productos hidroyodación (**2a** y **3a**) y de hidratación (**5**). Por otro lado, cuando se emplearon las condiciones seleccionadas como óptimas, es decir, 2 eq. de *ChI*:*pTSA*·H₂O (1:1) a 80 °C durante 6 h (espectro inferior en Figura 5, corresponde a la entrada 14 de la Tabla 1), se observa un cambio notable respecto al crudo de reacción obtenido al usar Bu₄NI:*pTSA*·H₂O (1:1), ya que los subproductos de hidroyodación *anti*-Markovnikov (**3a**) y de hidratación (**5**) se

minimizan, aumentando así la selectividad hacia el producto de hidroyodación Markovnikov (**2a**) deseado.

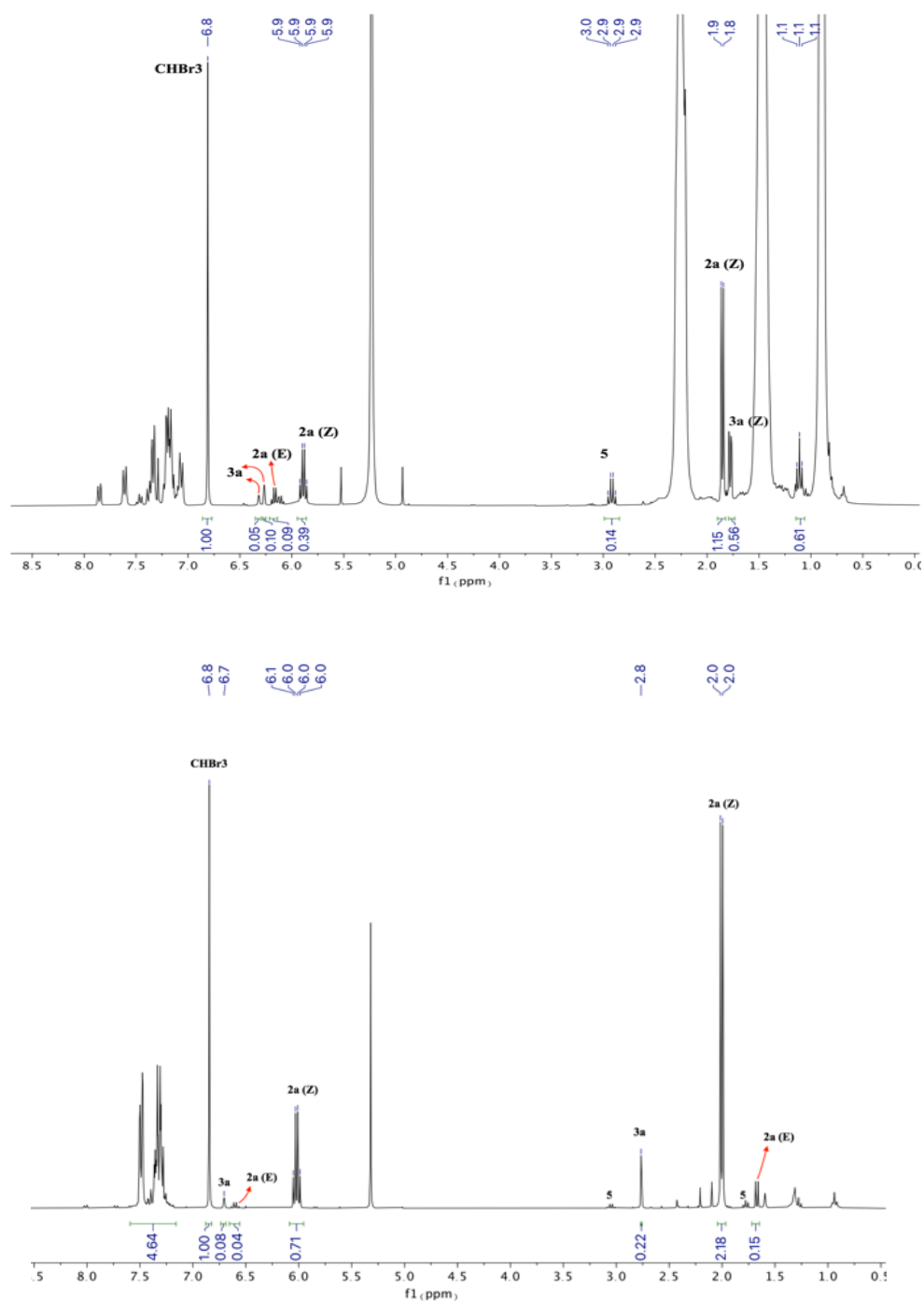
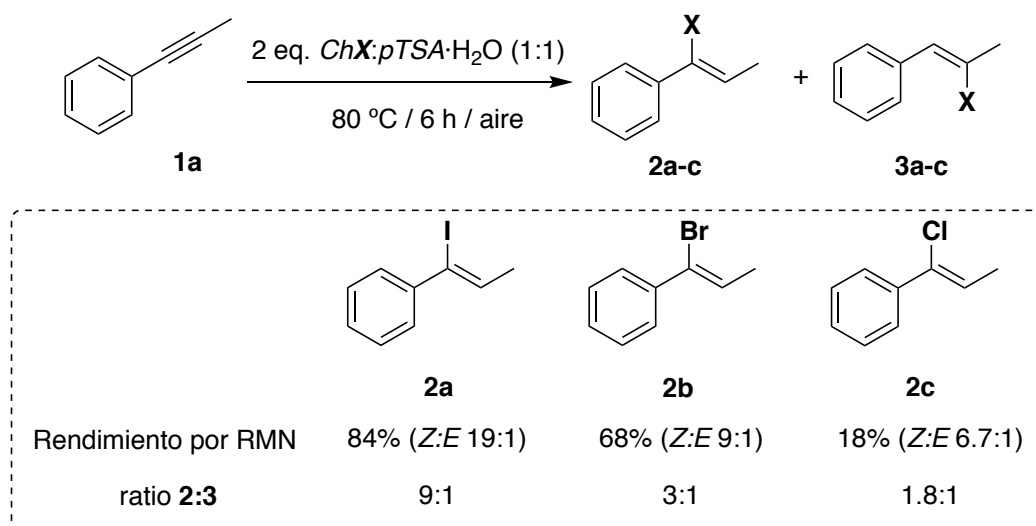


Figura 5. Espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción de la hidroyodación de 1-fenil-1-propino (**1a**) empleando la mezcla eutéctica: (a) $\text{Bu}_4\text{NI}:\text{pTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (entrada 10, Tabla 1); y (b) $\text{ChI}:\text{pTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (entrada 14, Tabla 1), bajo condiciones óptimas.

4.2 Estudio del empleo de distintos haluros de colina (*ChX*)

Una vez optimizados los parámetros de reacción (6 h, 80 °C, bajo aire) y los componentes de la mezcla eutéctica (*ChI*:*pTSA*·H₂O), decidimos extender nuestros estudios hacia una posible reacción de hidrohlogenación de 1-fenil-1-propino (**1a**) utilizando distintos haluros de colina (*ChBr* y *ChCl*) como aceptores de hidrógeno. El esquema 14 muestra que el uso de *ChBr* y *ChCl* conduce a un descenso en la reactividad (68% y 18% de rendimiento para **2b** y **2c**, respectivamente) y regioselectividad Markovnikov **2**: *anti*-Markovnikov **3** (desde ratio 9:1 empleando *ChI* hasta 1.8:1 empleando *ChCl*). Esta tendencia puede atribuirse al orden de la nucleofilia de los tres haluros I⁻ > Br⁻ > Cl⁻, ya que el yoduro al ser más voluminoso es más polarizable y por lo tanto mejor nucleófilo que el resto de haluros.⁶⁹ Por tanto, es esperable que el empleo de *ChI* favorezca mejores resultados, mientras que el empleo de bromuro (*ChBr*) o cloruro (*ChCl*) implique una menor reactividad al disminuir su nucleofilia.



Esquema 14. Estudio de distintos haluros (I, Br, Cl) para la hidrohlogenación de 1-fenil-1-propino (**1a**) bajo condiciones óptimas (80 °C; 6 h; 2 equivalentes de la mezcla eutéctica deseada). Los rendimientos y ratios fueron determinados mediante ¹H-RMN utilizando CHBr₃ como patrón interno.

4.3 Hidroyodación de alquinos internos (1a-i) para la síntesis de β -yodovinilos 2a,d-k

En base a los resultados experimentales obtenidos en las *Secciones 4.1* y *4.2*, se fijaron como condiciones óptimas de reacción el empleo de 2 equivalentes de la mezcla *ChI*:*pTSA*·H₂O (1:1) a 80 °C durante 6 horas para la hidroyodación de una familia variada de alquinos internos aromáticos derivados del fenilacetileno conteniendo los siguientes sustituyentes: *i*) metilo (Me; **1a**); *ii*) ciano (CN; **1b**); *iii*) ácido (CO₂H; **1c**); *iv*) éster (CO₂Et; **1d**); *v*) sulfona (SO₂Me; **1e**); y amida (C(=O)NR'R''; **1f-i**). Así, los resultados obtenidos para los distintos sustratos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudio de la reacción hidroyodación de alquinos internos (**1a-i**) promovida por la mezcla eutéctica *ChI*:*pTSA*·H₂O para sintetizar los correspondientes β -yodovinilos **2a,d-k**.^a

$$\text{1a-i} \xrightarrow[80\text{ }^{\circ}\text{C} / 6\text{ h} / \text{aire}]{2\text{ eq. } ChI:pTSA \cdot H_2O (1:1)} \text{2a,d-k}$$

Entrada	R	Sustrato	Producto	Rendimiento (%) ^b	Z:E ^c
1	Me	1a	2a	79	19:1
2	CN	1b	2d	97	16:1
3	COOH	1c	2e	90	16:1
4	COOEt	1d	2f	65	16:1
5	SO ₂ Me	1e	2g	89	>99:<1
6	CONMe ₂	1f	2h	97	>99:<1
7	CONH ₂	1g	2i	86	>99:<1
8	CONHPh	1h	2j	92	>99:<1
9	CONHBn	1i	2k	98	10:1

^a Condiciones generales de reacción: se añaden los componentes de la mezcla eutéctica (0.9 mmol de *ChI* y 0.9 mmol de *pTSA*·H₂O) y 0.45 mmol del alquino de partida correspondiente, en un vial cerrado y la mezcla se agita a 80 °C durante 6 h al aire. ^b Rendimientos obtenidos para los productos aislados tras purificación de cromatografía de columna.

^c Determinado por ¹H-RMN.

Como se recoge en la Tabla 3, la reacción de hidroyodación promovida por la mezcla eutéctica *CHI:pTSA*·H₂O permitió obtener con rendimientos de buenos a excelentes los correspondientes β -yodovinilos **2d-k** con alquinos funcionalizados conteniendo grupos funcionales (R) que retiran densidad electrónica (entradas 2-9). De este modo, la presencia de grupos electrón-atractores hace que el carbono en posición β del alquino sea más electrófilo, lo que favorece la correspondiente entrada del nucleófilo (anión yoduro en este caso), mejorando así la eficiencia de la reacción de hidroyodación. Este planteamiento teórico se refrendó experimentalmente con los excelentes resultados observados con dichos alquinos pobres en densidad electrónica. Así, en el caso de los grupos -CN y -COOH (entradas 2 y 3), se obtuvieron los productos correspondientes β -yodovinilos **2d** y **2e** con excelentes rendimientos (97% y 90%, respectivamente). Sin embargo, cuando el grupo funcional (R) es un éster (entrada 4), se observó un rendimiento más bajo para el β -yodovinilo **2f** (65%), probablemente debido a la obtención de subproductos relacionados con la posible hidrólisis de dicho grupo éster en medio ácido. Finalmente, en el caso de los alquinos con grupos sulfona (entrada 5) y amida (entradas 6-9), los productos **2g-k** fueron aislados con excelentes rendimientos (86-98%), consiguiendo únicamente el isómero *Z* en el caso de los productos **2g-j**, mientras que en el caso del producto **2k**, se obtuvo una mezcla de isómeros *Z:E* 10:1. Además, es importante destacar que la reacción de hidroyodación ocurrió eficazmente tanto para amidas primarias (entrada 7), secundarias (entradas 8-9) o terciarias (entrada 6). En la Figura 6 se recoge un resumen de la estructura de los β -yodovinilos obtenidos.

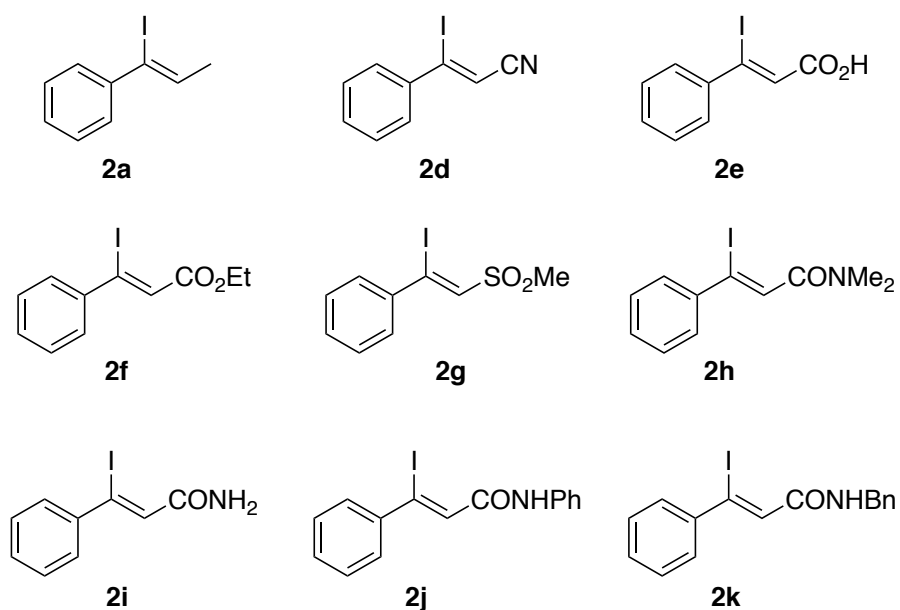


Figura 6. Estructura de los β -yodovinilos **2a,d-k** sintetizados en la etapa de hidroyodación.

Los β -yodovinilos **2a,d-k** sintetizados fueron caracterizados mediante RMN de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, comparando sus espectros con los previamente descritos en la bibliografía.^{30,67,70-73} Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos **2a,d-k** aislados (tras purificación por columna cromatográfica) obtenidos mediante esta metodología se pueden consultar en el *Anexo I* de la presente *Memoria*. Para corroborar de forma inequívoca la configuración *Z* de los β -yodovinilos **2a,d-k**, se caracterizó el compuesto (*Z*)-*N*-fenil-3-yodo-3-fenilprop-2-enamida (**2j**) mediante la técnica de difracción de Rayos-X de monocristal, mostrándose su estructura en la Figura 7. Cristales apropiados del compuesto **2j** para este estudio fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada del compuesto en una mezcla hexano/THF. En el *Anexo II* de esta *Memoria* se recogen los datos técnicos referentes a la toma de datos y características del cristal.

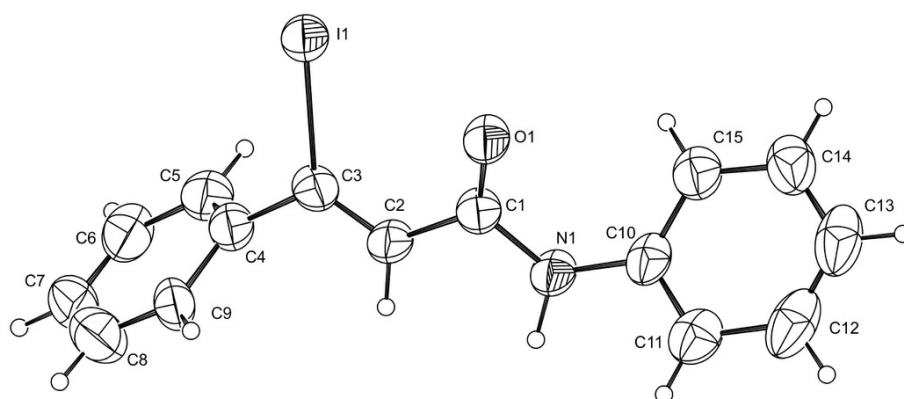
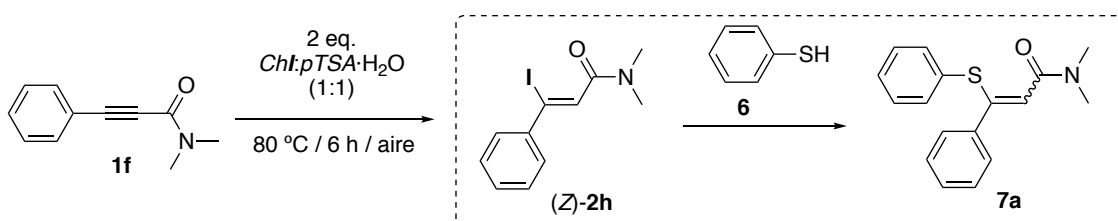


Figura 7. Estructura del β -yodovinilo (Z)-2j obtenida por análisis de difracción de Rayos-X de monocristal.

4.4 Optimización de la segunda etapa del proceso *one-pot* en cascada:

Síntesis de sulfuros vinílicos derivados de tiofenol a partir de yoduros de vinilo

Teniendo en cuenta los resultados recogidos en la Tabla 3 para la reacción de hidroyodación de los alquinos internos **1a-i**, decidimos comenzar con el diseño de la segunda etapa de nuestro proceso *one-pot* en cascada (ver Esquema 13, *Sección 3. Objetivos*) utilizando el *N,N*-dimetil-3-fenil-2-propinamida (**1f**) como alquino de partida (Esquema 15), ya que se obtuvieron excelentes resultados con este sustrato en la etapa de hidroyodación (97% de rendimiento, único isómero *Z*; entrada 6, Tabla 3).



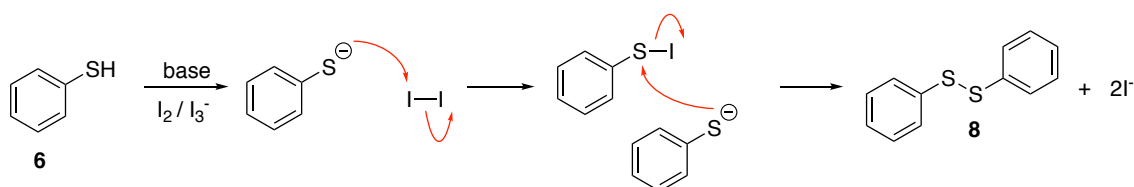
Esquema 15. Propuesta de estudio para la optimización de la segunda etapa del proceso *one-pot* secuencial hidroyodación/adición de tiofenol (PhSH).

Como primera aproximación en este estudio de parametrización se analizó la adición de tiofenol (PhSH, **6**), también conocida como reacción de tiolación, sobre el

crudo de la reacción de hidroyodación del alquino **1f**, una vez finalizada la primera etapa y sin llevar a cabo ningún proceso de aislamiento/purificación (es decir, en presencia de la mezcla eutéctica ácida). Sin embargo, el seguimiento de la reacción por cromatografía de capa fina (TLC) reveló que, tras una hora de reacción bajo agitación al aire a 80 °C, no se producía ningún tipo de reactividad. Inspirados por las metodologías previamente descritas en la bibliografía,⁶⁷ decidimos estudiar la utilización de una base [1.5 eq. de carbonato potásico (K_2CO_3)] junto con el tiofenol. El objetivo de emplear un medio básico fue desprotonar el tiol favoreciendo así el ataque nucleófilo de la especie tiolato aniónica (PhS^-) al β -yodovinilo intermedio (Z)-**2h**, para conseguir así la formación del sulfuro vinílico α,β -insaturado deseado (**7a**) mediante un mecanismo de adición-eliminación análogo al descrito para las β -yodovinilsulfonas (ver *Introducción*, Esquema 12).⁶⁷ Experimentalmente, hemos observado que la utilización de un exceso de K_2CO_3 como base conllevó a la formación de una pasta sólida que impidió la agitación y por tanto no fue posible estudiar la reactividad bajo estas condiciones.

En vista de estos hechos experimentales, decidimos estudiar la utilización de NEt_3 como base para evitar la solidificación del medio de reacción, ya que se trata un reactivo líquido, facilitando así la agitación de la mezcla de reacción y consiguiendo un medio homogéneo. Sin embargo, la utilización de la mezcla tiofenol y NEt_3 tampoco conllevó a la formación del producto deseado, atribuyendo esta ausencia de reactividad a la presencia de especies I_2/I_3^- en el medio de reacción. Gracias a la colaboración con el grupo de investigación del Dr. Francisco del Monte (Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (ICMM-CSIC)), pudimos confirmar experimentalmente mediante espectroscopia UV-VIS tanto la presencia de yodo elemental (I_2), como de triyoduro (I_3^-) en las mezclas eutécticas de *ChI:MSA* (1:4) y *ChI:pTSA*· H_2O . En ambas mezclas aparecen las bandas de absorción a 220 nm correspondientes a especies de I^- , las bandas a 287 y 360 nm

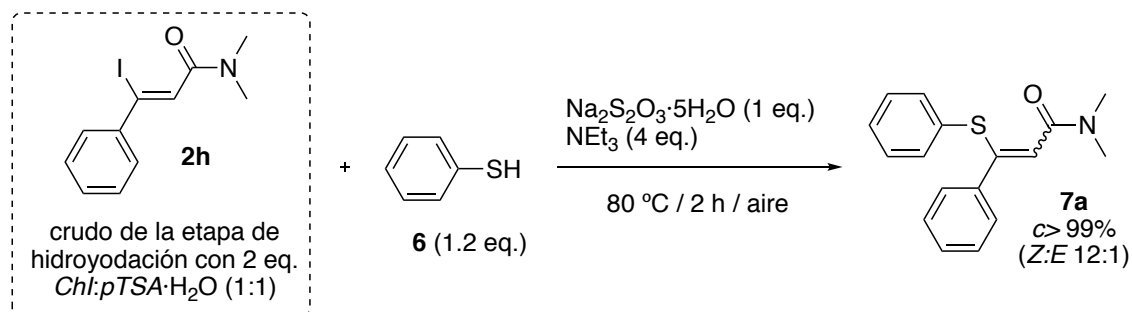
características de la presencia de I_3^- y la banda a 455 nm correspondiente a la presencia de I_2 , si bien la intensidad relativa de las mismas varía de una muestra a otra debido a las condiciones de calentamiento y al tiempo transcurrido desde su preparación.⁷⁴ Hay que mencionar que la mezcla eutéctica $ChI:pTSA \cdot H_2O$ tiene un punto de fusión cercano a 90 °C y durante la recolección de este espectro se produjo una cristalización parcial de la muestra mostrando bandas más anchas que la mezcla preparada con MSA de punto de fusión inferior a 80° C. Aun así, fue posible distinguir claramente la presencia de I^- , I_2 , e I_3^- con los mismos máximos de absorción para las diferentes especies que la mezcla eutéctica de MSA o que la misma mezcla de $ChI:pTSA \cdot H_2O$ diluido con propanodiol en proporción molar 1:1:4 y cuyo punto de fusión ya es cercano a 50 °C. Cabe aclarar también, que la presencia de alquino en el medio de reacción puede variar las concentraciones relativas de I_2 e I_3^- en la mezcla $ChI:pTSA \cdot H_2O$ debido al propio proceso de yodación. El Esquema 16 representa la reacción de formación del disulfuro (**8**) a partir de tiofenol (**6**) que podría explicar la falta de reactividad observada al añadir $PhSH$ y NEt_3 sobre el crudo de reacción para la obtención del β -yodovinilo (**Z**)-**2h**.



Esquema 16. Formación de enlace S-S entre dos moléculas de tiofenol (**6**) en medio básico y en presencia de yodo molecular (I_2) o del correspondiente anión triyoduro (I_3^-)

Con esta idea en mente, decidimos estudiar la adición de una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (1 eq. de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ disuelto en la mínima cantidad de H_2O) al medio de reacción, junto con trietilamina (NEt_3 , 4 eq.) y tiofenol (**6**, 1.2 eq.). El $Na_2S_2O_3$ añadido actúa como reductor transformando las especies I_2/I_3^- en I^- [según la reacción redox: $I_2 + 2S_2O_3^{2-} \rightarrow S_4O_6^{2-} + 2I^-$], lo que evitaría la formación del disulfuro **8** mencionado anteriormente. Experimentalmente, y tras añadir el tiosulfato de sodio al

medio de reacción, se observó un cambio de color en la mezcla de reacción de un color anaranjado/marrón oscuro (debido a la presencia de I_2/I_3^-) a una mezcla blanquecina, que puede relacionarse con la reducción de dichas especies al anión yoduro. Además, hemos observado que el empleo de estas condiciones de reacción permite que tenga lugar el ataque del tiofenol **6** al β -yodovinilo intermedio (Z)-**2h**, logrando así la formación del producto final **7a** deseado (Esquema 17) con conversión cuantitativa y excelente estereoselectividad (Z:E 12:1) en 2 horas de reacción a 80 °C y en presencia de aire. Dado que el tiosulfato de sodio se añadió con el objetivo de reducir las especies de I_2/I_3^- a I^- y, teniendo en cuenta que se añadieron 2 equivalentes de la fuente de yoduro (*ChI*) y uno de estos equivalentes se consume en la primera etapa de hidroyodación del alquino **1f**, se seleccionó el empleo de 1 equivalente de este agente reductor como suficiente para reducir las especies de I_2/I_3^- presentes en el medio reacción, evitando así la formación del correspondiente disulfuro **8**.



Esquema 17. Condiciones óptimas para la etapa de formación de sulfuros vinílicos a partir de intermedios β -yodovinilo por adición directa de tiofenol (**6**) al medio de reacción.

Profundizando más en las condiciones de reacción de este proceso de adición de PhSH al β -yodovinilo intermedio (Z)-**2h**, decidimos estudiar el efecto de la temperatura en la selectividad de esta reacción de adición. Sin embargo, tanto a temperaturas inferiores (50 °C) como superiores (100 °C) a los 80 °C, se obtuvieron exactamente los mismos resultados de selectividad Z/E, por lo que decidimos mantener la misma

temperatura para todo el proceso *one-pot* secuencial (80 °C) para mayor simplicidad experimental.

4.5 Proceso secuencial *one-pot* para sintetizar sulfuros vinílicos

Una vez optimizadas las condiciones de reacción de las dos etapas en estudio (ver *Secciones 4.1 y 4.4*) y con el fin último de diseñar un proceso *one-pot* en cascada basado en la hidroyodación/tiolación de alquinos internos (Esquema 13), decidimos usar los alquinos internos sustituidos tanto con amidas terciarias (**1f**, -NMe₂) como secundarias [**1h**, con grupo aromático (-NHPh) y **1i**, con grupo alifático (-NHBn)] para sintetizar, respectivamente, los sulfuros vinílicos (*Z*)-**7a-c** (Figura 8). Cabe destacar que este tipo de alquinos internos (propinil-amidas) permitían obtener los correspondientes β -yodovinilos intermedio con muy buenos rendimientos y selectividades (ver Tabla 3).

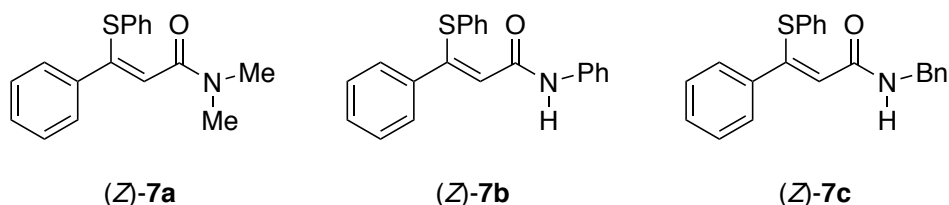
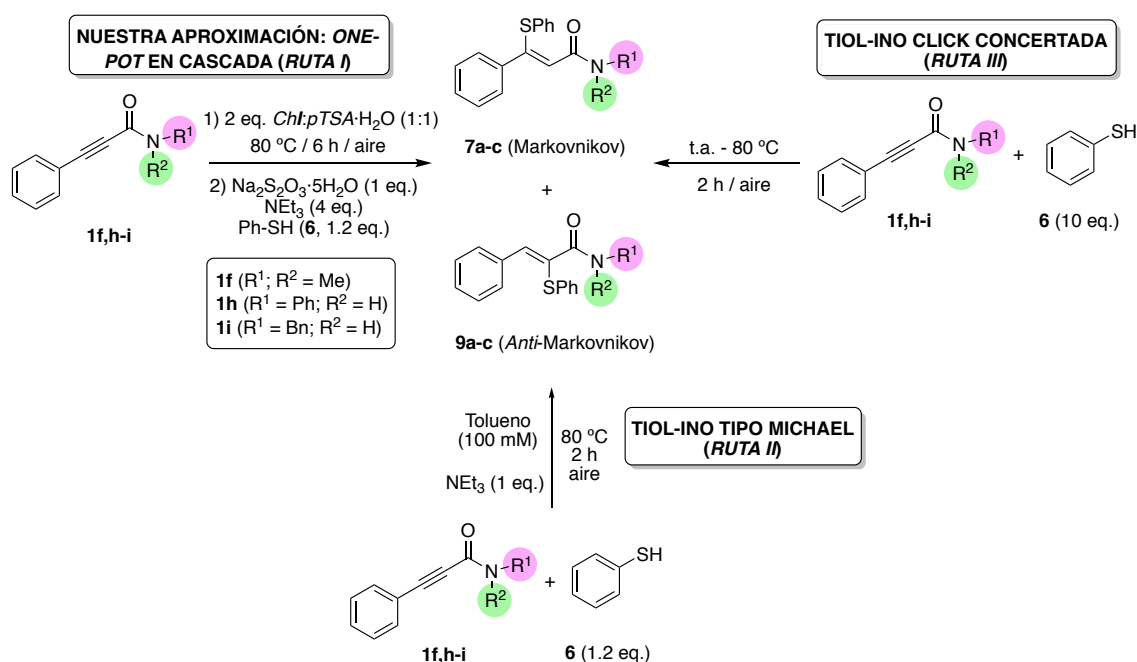


Figura 8. Sulfuros obtenidos mediante una metodología *one-pot* en cascada que combina la hidroyodación/tiolación de alquinos internos conteniendo grupos amidas terciarias y secundarias.

Previamente, se ha descrito en la literatura la síntesis de este tipo de sulfuros carbonílicos α,β -insaturados por reacción directa de alquinos tipo propinil-amida de partida con tiofenol (**6**) a través de: *i*) una reacción de adición tipo tiol-ino Michael en medio básico (*ruta II* en Esquema 18);⁶⁰ ó, por contra, *ii*) la adición del tiol en ausencia de disolvente externo (*neat conditions*) y a temperatura ambiente, a través de un mecanismo concertado que no transcurre a través de radicales (*ruta III* en Esquema 18).⁶⁵ En este *Trabajo Fin de Máster* compararemos estas dos metodologías “click” previamente descritas en la bibliografía con nuestra aproximación *one-pot* en cascada, basada en la hidroyodación/tiolación de alquinos internos para obtener los sulfuros

carbonílicos α,β -insaturados deseados (*ruta I* en Esquema 18). Para cada uno de los tres sustratos de partida (alquinos internos **1f,h-i**), se siguieron los protocolos experimentales descritos en la literatura, con el fin de comparar los resultados de estas metodologías alternativas con los obtenidos mediante el empleo de nuestra aproximación *one-pot* en cascada. En el caso de la reacción tiol-ino tipo Michael se utilizó como base NEt_3 (1 eq.) junto con 1.2 equivalentes de tiofenol (**6**), empleando tolueno como disolvente (100 mM) durante 2 horas a 80 °C (*ruta II* en Esquema 18).⁶⁰ Por otro lado, la reacción tiol-ino concertada se llevó a cabo con un exceso de **6** (10 eq.) empleado como reactivo y disolvente, siguiendo el protocolo indicado en la bibliografía (*ruta III* en Esquema 18).⁶⁵ Así, el Esquema 18 representa y compara las condiciones de reacción de las tres rutas estudiadas: *I*) nuestra metodología secuencial *one-pot* que combina la hidroyodación y la tiolación mediante un mecanismo de adición-eliminación; *II*) la adición tiol-ino tipo Michael; y *III*) la reacción concertada “click”. Los productos **7a-c** y **9a-c** se corresponden a la formación del sulfuro en posición Markovnikov y *anti*-Markovnikov, respectivamente. Además, la Tabla 4 muestra los resultados obtenidos (rendimientos y selectividades) al estudiar estas tres rutas con las distintas propinil-amidas **1f,h-i** (entradas 1-3) representadas en el Esquema 18. Los rendimientos presentados en esta Tabla 4 se corresponden con los obtenidos para los productos aislados tras purificación por columna cromatográfica. El análisis de los espectros de ^1H -RMN obtenidos permitió calcular las proporciones de las mezclas de regioisómeros **7:9** así como de los estereoisómeros *Z:E* en los casos en los que no se consiguieron separar durante la purificación cromatográfica.



Esquema 18. Rutas sintéticas estudiadas y comparadas para la síntesis de sulfuros carbonílicos α,β -insaturados a partir de las propinil-amidas **1f,h-i**: *I*) nuestra propuesta secuencial *one-pot* a través de un intermedio β -yodovinilo; *II*) tiol-ino tipo Michael; y *III*) tiol-ino click concertada.

Tabla 4. Resultados obtenidos para las distintas rutas sintéticas para la obtención de sulfuros carbonílicos α,β -insaturados mediante una reacción: *I*) secuencial *one-pot*; *II*) tiol-ino tipo Michael y *III*) tiol-ino concertada.

Ent.	Prod.	R ¹	R ²	Secuencial <i>one-pot</i> (<i>I</i>) ^a		Tiol-ino tipo Michael (<i>II</i>) ^b		Tiol-ino concertada (<i>III</i>) ^c	
				7a-c (<i>Z:E</i>) ^{e,f}	9a-c ^{e,f}	7a-c (<i>Z:E</i>) ^{e,f}	9a-c (<i>Z:E</i>) ^{e,f}	7a-c ^{e,f}	9a-c ^{e,f}
1	a	Me	Me	99% (12:1)	-	64% (4:1)	-	40% (4:1)	-
2	b	Ph	H	98% (5:1)	-	32% 7b:9b (3:1) (<i>Z:E</i> 4:1) (<i>Z:E</i> 3:1)	-	- ^d	63% (<i>Z</i>) ^d
3	c	Bn	H	76% (32:1)	-	32% 7c:9c (2:1) (<i>Z:E</i> 2:1) (<i>Z:E</i> 3:1)	-	- ^d	11% (3:1) ^d

Condiciones generales de reacción: ^a Se añaden 0.9 mmol de *CHI*, 0.9 mmol de *pTSA*·H₂O y 0.45 mmol del alquino de partida correspondiente, en un vial cerrado y la mezcla se agita al aire a 80 °C durante 6 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añade 1 eq. de Na₂S₂O₃·5H₂O, 4 eq. de NEt₃ y 1.2 eq. de tiofenol (**6**) y la mezcla se agita al aire a 80 °C durante 2 h. ^b Se añaden 0.45 mmol del alquino de partida correspondiente, 1 eq. de NEt₃ y 1.2 eq. de **6** en tolueno (100 mM) en un vial cerrado y la mezcla se agita al aire a 80 °C durante 2 h. ^c Se añaden 0.45 mmol del alquino de partida correspondiente y 10 eq. de **6** en un vial cerrado y la mezcla se agita al aire a 80 °C durante 2 h. ^d Reacciones realizadas a temperatura ambiente. ^e Rendimientos para los productos aislados (columna cromatográfica). ^f Regioselectividad y estereoselectividad determinada por ¹H-RMN.

De este modo, los resultados de la Tabla 4 demuestran claramente que nuestra metodología (desarrollada en este *Trabajo de Fin de Máster*) permite mejorar tanto los

rendimientos (de buenos a excelentes, siendo para el caso de **7a-b** cuantitativos) como las regio/estereoselectividades obtenidas en las rutas *II* y *III*. Así, nuestro sencillo procedimiento experimental permitió la síntesis de los sulfuros carbonílicos α,β -insaturados deseados (**7a-c**) con estereoselectividad *Z* y total regioselectividad. Desde un punto de vista comparativo, cuando la amida terciaria **1f** se utilizó como material de partida, esta condujo al producto Markovnikov **7a** en todos los casos (entrada 1), mejorando los rendimientos moderados obtenidos para las metodologías tiol-ino concertada (40%) y tiol-ino tipo Michael (64%). Sin embargo, a través del intermedio β -yodovinilo se consiguió **7a** con un rendimiento cuantitativo (99%) y una estereoselectividad elevada hacia el alqueno *Z*. Si bien en este caso los tres métodos condujeron a la formación del producto Markovnikov **7a**, con el empleo de amidas secundarias **1h-i** se observaron diferentes resultados en función de la metodología utilizada (entradas 2-3). El procedimiento desarrollado en el presente *Trabajo de Fin de Máster* mostró que para la amida secundaria **1h** se observa de nuevo un rendimiento casi cuantitativo (98%) para el producto Markovnikov **7b** (entrada 2), mientras que la reacción tiol-ino concertada condujo a la formación del producto (*Z*)-*anti*-Markovnikov **9b** con un rendimiento moderado (63%). Esta diferencia se puede explicar debido a interacciones de hidrógeno entre la amida secundaria (-NH) y el tiol PhSH que dirigen el ataque hacia dicha posición (ver en la *Introducción* el Esquema 11).⁶⁵ Por otro lado, la reacción tiol-ino tipo Michael no resultó selectiva obteniendo un 32% de una mezcla compleja de isómeros. Por lo tanto, cabe mencionar en este punto que nuestra metodología permite solventar un problema sintético previo al permitir (por primera vez en la bibliografía) la obtención selectiva de derivados tipo Markovnikov en reacciones de tiolación de propinil-amidas secundarias.

Igualmente, los resultados para el sustrato **1i** (entrada 3) siguieron la misma tendencia que los observados con la amida secundaria **1h** ya comentada (entrada 2). En este caso se pudo obtener (tras purificación por cromatografía de columna) el compuesto (Z)-**7c** con un 76% de rendimiento, mientras que la reacción tiol-ino concertada condujo de nuevo a la formación del producto *anti*-Markovnikov **9c** con un rendimiento muy bajo (11%). Esta observación experimental puede explicarse de nuevo teniendo en cuenta que la bibliografía reporta que la regioselectividad de la reacción está dirigida por la formación de enlaces de hidrógeno S $\cdots$ H-N que favorecen la adición del tiofenol en posición *anti*-Markovnikov (Esquema 11 en la *Introducción*).⁶⁵ Finalmente, para la reacción tiol-ino tipo Michael, se obtuvo también una mezcla de regioisómeros y estereoisómeros, lo que demuestra claramente la baja selectividad y eficiencia de este proceso para conseguir los productos deseados.

La asignación de configuración Z para los productos sintetizados **7a-c** se llevó a cabo mediante comparación de sus señales de ¹H-RMN con las descritas en la bibliografía^{60,65}. Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los productos **7a-c** aislados (tras purificación por columna cromatográfica) obtenidos mediante la metodología secuencial *one-pot* se pueden consultar en el *Anexo I* de esta *Memoria*.

Finalmente, y para corroborar de forma inequívoca esta tendencia hacia la formación de derivados de configuración Z, se caracterizó el compuesto **7a** mediante la técnica de difracción de Rayos-X de monocristal, mostrándose su estructura en la Figura 9. Cristales apropiados del compuesto **7a** para este estudio fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada del compuesto en una mezcla hexano/THF. En el *Anexo II* de esta *Memoria* se recogen los datos técnicos referentes a la toma de datos y características del cristal.

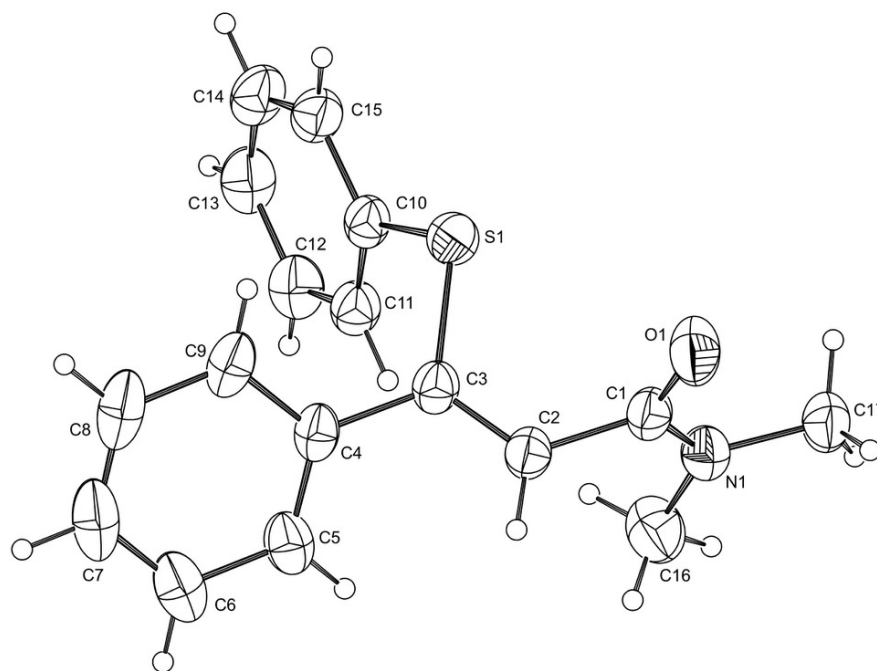


Figura 9. Estructura del producto (Z)-7a obtenida por análisis de difracción de Rayos-X de monocristal.

Así, y como resumen a esta *Sección*, es importante destacar que se ha conseguido diseñar un proceso secuencial *one-pot* eficiente y selectivo que combina: *i*) una etapa de hidroyodación de alquinos en posición Markovnikov; con *ii*) una posterior tiolación mediante un proceso de adición/eliminación tipo Michael, que permitió obtener los sulfuros carbonílicos α,β -insaturados deseados (con configuración *Z*) de manera sencilla, selectiva y sin precedentes bibliográficos para propinil-amidas secundarias. Además, esta metodología de adición-eliminación tipo Michael abre la puerta a estudiar el uso de otros nucleófilos, como por ejemplo sulfinatos, con el objetivo de conseguir la formación de las correspondientes vinilsulfonas.

5. CONCLUSIONES

En este *Trabajo Fin de Máster* se describe la síntesis eficiente y selectiva de sulfuros vinílicos α,β -insaturados a partir de propinil-amidas, empleando una nueva metodología secuencial *one-pot* basada en el uso de mezclas eutécticas derivadas de ácidos de Brønsted como promotoras de una primera etapa de hidroyodación de alquinos internos. Como conclusiones obtenidas a lo largo del presente *Trabajo* queremos destacar:

- a. De entre las mezclas eutécticas estudiadas, el empleo de $ChI:pTSA \cdot H_2O$ (1:1) proporciona los mejores resultados (rendimientos y selectividad) en la reacción de hidroyodación de alquinos internos. Por el contrario, el estudio de otras fuentes de haluro ($ChBr$, $ChCl$) da lugar a una menor selectividad y reactividad.
- b. La presencia de grupos funcionales que retiran densidad electrónica del triple enlace favorecen la reacción de hidroyodación de forma regioselectiva (Markovnikov). En concreto, la presencia de grupos sulfona o amida permiten obtener de manera estereoselectiva el estereoisómero *Z* con excelente rendimiento (**1e-i**).
- c. La síntesis de sulfuros vinílicos α,β -insaturados en posición Markovnikov y con configuración *Z* a partir de alquinos sustituidos con amidas secundarias y terciarias (**1f,h-i**) es sencilla y eficiente, obteniendo los productos **7a-c** con rendimientos de elevados a cuantitativos (76%-99%) y alta regioselectividad, en un proceso *one-pot* secuencial (sin necesidad de aislar o purificar intermedios) y que no cuenta con precedentes bibliográficos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 General

Las mezclas eutécticas se prepararon *in situ*, pesando los componentes en un vial junto con el reactivo de partida y calentando (sin usar atmósfera inerte) hasta la temperatura necesaria en cada caso (ver Tabla 1), con agitación mínima (50 rpm) hasta conseguir una mezcla homogénea. Los alquinos de partida utilizados fueron: *i*) adquiridos de fuentes comerciales [caso de 1-fenil-1-propino (**1a**; Aldrich, 99%), 3-fenil-2-propionitrilo (**1b**; Indagoo, 98%), ácido 3-fenil-2-propinoico (**1c**; TCI, >98%), 3-fenil-2-propinoato de etilo (**1d**; Aldrich, >98%), 3-fenil-2-propinamida (**1g**; Indagoo, 95%)]; ó *ii*) sintetizados experimentalmente siguiendo el protocolo descrito en la bibliografía para cada uno de ellos [((2-metilsulfonil)etnil)benceno (**1e**),⁷⁵ *N,N*-dimetil-3-fenil-2-propinamida (**1f**),⁷⁶ *N*,3-difenil-2-propinamida (**1h**),⁷⁶ *N*-bencil-3-fenil-2-propinamida (**1i**)⁷⁶]. El yoduro de colina (*ChI*; TCI, >98%), el bromuro de colina (*ChBr*; TCI, >98%), el cloruro de colina (*ChCl*; ThermoScientific, 98+%), el ácido *p*-toluensulfónico (*pTSA*·H₂O; Aldrich, >98%), la trietilamina (NEt₃; Alfa Aesar, 99%), el tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃·5H₂O; Aldrich, >99.5%) y el tiofenol (Aldrich, 97%) fueron obtenidos de las correspondientes fuentes comerciales. Los disolventes utilizados en las etapas de extracción y purificación [CH₂Cl₂, *n*-hexano, acetato de etilo (AcOEt)] fueron empleados sin purificación previa.

6.2 Técnicas empleadas en la caracterización de los compuestos.

Los compuestos sintetizados se han caracterizado mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de núcleos ¹H y ¹³C desacoplado de ¹H [¹³C{¹H}]. Los experimentos se han realizado en un equipo BRUKER AV-300 que opera a 300.13 MHz (¹H) y 75.48 MHz [¹³C{¹H}], utilizando tubos de 5 mm de diámetro y CDCl₃ ó

MeOD como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) tomando como referencia la señal del tetrametilsilano (SiMe₄, TMS). La multiplicidad de las señales aparece entre paréntesis de acuerdo con la siguiente secuencia detallada a continuación: singulete (*s*), singulete ancho (*sa*), doblete (*d*), triplete (*t*), cuatriplete (*q*) y multiplete (*m*). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hertzios (Hz). Como patrón interno se ha empleado bromoformo (CHBr₃).

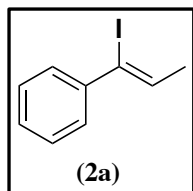
Los monocristales de los compuestos **2j** y **7a** fueron obtenidos por evaporación lenta de una disolución saturada de los compuestos en una mezcla hexano/THF. Los datos de difracción de Rayos-X de monocristal para el análisis se recogieron a temperatura ambiente (293 K) en un difractómetro Oxford Diffraction Xcalibur Onyx Nova con radiación K α de cobre. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se introdujeron en sus posiciones calculadas (ver *Anexo II* para más información).

6.3 Procedimiento experimental

6.3.1 Reacción de hidroyodación empleando una mezcla eutéctica de *ChI*:*pTSA*·*H*₂*O* (1:1)

En un vial se adicionan *ChI* (208 mg, 0.90 mmol), *pTSA*·*H*₂*O* (155 mg, 0.90 mmol) y 0.45 mmol de alquino **1a-i**, y la mezcla se agita a 50 rpm a 65 °C hasta conseguir una mezcla líquida (5 min aproximadamente). Una vez fundida la mezcla, se agita a 300 rpm durante 6 h a 80 °C. Transcurrido dicho tiempo de reacción, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3×10 mL) y se filtra en una placa filtrante con una capa de SiO₂ [en el caso de sustitución R = COOH (**2e**) y R = CONR'R'' (**2h-k**) se utiliza una mezcla CH₂Cl₂: AcOEt 1:1)]. A continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el

crudo resultante se purifica por cromatografía de columna empleando SiO₂ como fase estacionaria y mezclas hexano:CH₂Cl₂ o hexano:AcOEt como eluyente, aislando los correspondientes yodovinilos **2a,d-k** como sólidos (65-98%).

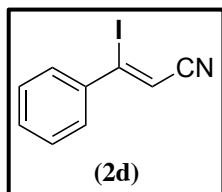


(Z)-1-yodoprop-1-en-1-ilbenceno (Z:E 19:1) (2a)

Rendimiento: 79% (87 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.53 – 7.43 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.42 – 7.22 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.02 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, =CH), 2.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 143.3 (C), 133.7 (C), 128.6 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (CH), 106.8 (CH), 23.7 (CH₃).

Para (*E*)-1-yodoprop-1-en-1-ilbenceno: ¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, =CH), 1.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).

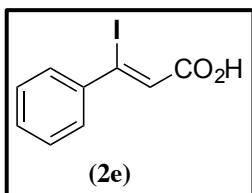


(Z)-3-fenil-3-yodoprop-2-enonitrilo (Z:E 16:1) (2d)

Rendimiento: 97% (97 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.55 – 7.49 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.45 – 7.34 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.47 (s, 1H, IC=CH). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 139.9 (C), 131.4 (CH), 129.0 (2CH), 128.7 (2CH), 125.8 (C), 119.1 (C), 109.0 (CH).

Para (*E*)-3-yodo-3-fenilprop-2-enonitrilo: ¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.31 (s, 1H, IC=CH). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).

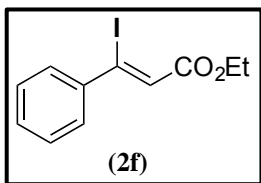


Ácido (Z)-3-fenil-3-yodoprop-2-enoico (Z:E 16:1) (2e)

Rendimiento: 90% (111 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.44 (sa, 1H, -COOH) 7.60 – 7.57 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.41 – 7.36 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.75 (s, 1H, IC=CH-COOH). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 169.6 (C=O), 143.3 (C), 130.4 (CH), 128.9 (2CH), 128.5 (2CH), 126.2 (CH), 119.7 (C).

Para el ácido (E)-3-yodo-3-fenilprop-2-enoico: **¹H-RMN** (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.94 (s, 1H, CI=CH). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (Z).

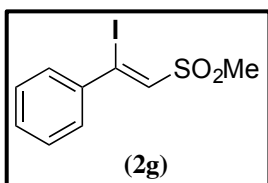


(Z)-3-yodo-3-fenilprop-2-enoato de etilo (Z:E 16:1) (2f)

Rendimiento: 65% (88 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.54 – 7.49 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.37 – 7.29 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.63 (s, 1H, =CH), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm) 164.7 (C=O), 143.3 (C), 130.1 (CH), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 126.9 (CH), 116.2 (C), 60.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

Para el (E)-3-yodo-3-fenilprop-2-enoato de etilo: **¹H-RMN** (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.84 (s, 1H, =CH), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (Z).

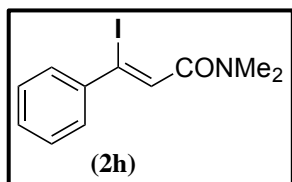


[(Z)-2-(metilsulfonil)-1-yodo-etenil]benceno (2g)

Rendimiento: 89% (124 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.56 – 7.51 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.45 – 7.37 (m, 3H, H_{aromáticos}), 7.19 (s, 1H, =CH), 3.20 (s, 3H, CH₃). **¹³C{¹H}-**

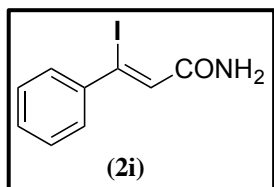
RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 141.1 (C), 137.1 (CH), 131.1 (CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 117.8 (C), 41.9 (CH₃).



(Z)-N,N-dimetil-3-fenil-3-yodoprop-2-enamida (2h)

Rendimiento: 97% (131 mg)

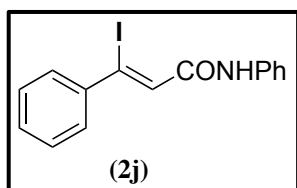
¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.59 – 7.46 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.37 – 7.28 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.83 (s, 1H, =CH), 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.9 (C=O), 141.5 (C), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (2CH), 128.3 (2CH), 107.6 (C), 37.7 (CH₃), 34.7 (CH₃).



(Z)-3-fenil-3-yodoprop-2-enamida (2i)

Rendimiento: 86% (105 mg)

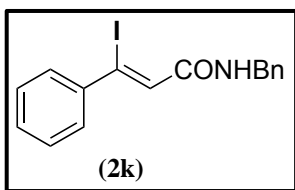
¹H-RMN (300.13 MHz, MeOD, δ ppm): 7.58 – 7.53 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.41 – 7.34 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.77 (s, 1H, =CH). **¹³C NMR** (75.48 MHz, MeOD, δ ppm) 168.6 (C=O), 143.2 (C), 130.0 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 109.1 (C).



(Z)-N-fenil-3-yodoprop-2-enamida (2j)

Rendimiento: 92% (144 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.71 (sa, 1H, NH), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H_{aromáticos}), 7.54 – 7.47 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.40 – 7.30 (m, 5H, H_{aromáticos}), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{aromático}), 6.73 (s, 1H, =CH). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 163.4 (C=O), 142.9 (C), 137.7 (C), 130.2 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 128.4 (2CH), 124.8 (CH), 120.4 (2CH), 111.5 (C).



(Z)-N-bencil-3-fenil-3-yodoprop-2-enamida (Z:E 10:1) (2k)

Rendimiento: 98% (159 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.56 – 7.46 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.44 – 7.27 (m, 8H, H_{aromáticos}), 6.44 (sa, 1H, =CH), 4.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂). **¹³C{¹H}-RMN** (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 153.4 (C=O), 137.4 (C), 132.6 (2CH), 130.2 (C), 128.9 (2CH), 128.6 (2CH), 128.1 (2CH), 127.9 (CH), 120.2 (C), 85.2 (C), 44.0 (CH₂).

Para el (*E*)-N-bencil-3-fenil-3-yodoprop-2-enamida: **¹H- RMN** (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).

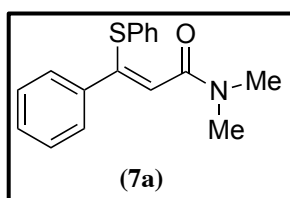
6.3.2 Reacción de hidrohalogenación empleando distintos haluros

Para estudiar el proceso de hidrohalogenación con distintas fuentes de haluro (*ChI*, *ChBr* y *ChCl*) se llevaron a cabo tres reacciones en las condiciones encontradas como óptimas en la Tabla 1 (6 h, 80 °C, aire), utilizando *ChI*:*pTSA*·H₂O, *ChBr*:*pTSA*·H₂O y *ChCl*:*pTSA*·H₂O como mezclas eutécticas. *ChBr* y *ChCl* fueron secados a vacío en una estufa a 50 °C durante 2 horas previamente a ser utilizados, ya que son higroscópicos (especialmente el *ChCl*) y la presencia de humedad puede favorecer la formación del subproducto de hidratación (**5**). En todos los casos se añade en un vial en cada caso particular: *i*) *ChI* (139 mg, 0.60 mmol); *ii*) *ChBr* (110 mg, 0.60 mmol); *iii*) *ChCl* (84 mg, 0.60 mmol); *pTSA*·H₂O (103 mg, 0.60 mmol) y el alquino de partida **1a** (52 mg, 0.30 mmol). A continuación, la mezcla se agita a 50 rpm a 65 °C hasta conseguir una mezcla líquida (5 min aproximadamente) y una vez fundida la mezcla, se agita a 300 rpm durante 6 h a 80 °C. Transcurrido dicho tiempo de reacción, la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3×10 mL) y se filtra en una placa filtrante con una capa de SiO₂. A continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el crudo resultante se analiza mediante ¹H-

RMN en CDCl₃ utilizando CHBr₃ como patrón interno para llevar a cabo los cálculos de rendimiento y selectividad de las reacciones hacia los productos recogidos en el Esquema 14.

6.3.3 Proceso secuencial one-pot para sintetizar sulfuros vinílicos

En un vial se adicionan *ChI* (208 mg, 0.90 mmol), *pTSA*·H₂O (155 mg, 0.90 mmol) y 0.45 mmol de los alquinos **1f,h-i**, agitando la mezcla a 50 rpm a 65 °C hasta conseguir una mezcla líquida (5 min aproximadamente). Una vez fundida la mezcla, se agita a 300 rpm durante 6 h a 80 °C. Transcurrido dicho tiempo, se añade NEt₃ (252 µL, 1.80 mmol) y Na₂S₂O₃·5H₂O (112 mg, 0.45 mmol) disuelto en la mínima cantidad de H₂O destilada (32 µL). Una vez conseguida una mezcla homogénea (tras unos segundos se observa un cambio de color de marrón/naranja a claro/blanquecino), se añade tiofenol (PhSH, **6**, 55 µL, 0.54 mmol) y la mezcla se agita (300 rpm) durante 2 horas a 80 °C. A continuación, el crudo se extrae con una mezcla AcOEt:CH₂Cl₂ (1:1; 3×10 mL) y se filtra en una placa filtrante con una capa de SiO₂. Finalmente, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida y el crudo resultante se purifica por cromatografía de columna empleando SiO₂ como fase estacionaria y mezclas hexano:CH₂Cl₂ o hexano:AcOEt como eluyente, aislando los correspondientes **7a-c** como sólidos (76-99%).



(Z)-N,N-dimetil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida (Z:E

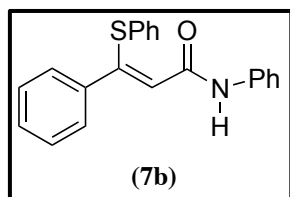
12:1) (7a)

Rendimiento: 92% (117 mg)

¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.40 – 7.28 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.22 – 7.12 (m, 5H, H_{aromáticos}), 7.10 – 7.00 (m, 3H, H_{aromáticos}), 6.45 (s, 1H, SC=CH), 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.03 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 166.7 (C=O), 148.4 (C),

138.5 (C), 133.5 (C), 132.3 (2CH), 128.4 (6 CH), 128.0 (2CH), 127.0 (CH), 121.8 (CH), 37.7 (CH₃), 34.9 (CH₃).

Para el (*E*)-*N,N*-dimetil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida: ¹H- RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5.76 (s, 1H, SC=CH), 2.74 (s, 3H, CH₃), 2.62 (s, 3H, CH₃). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).

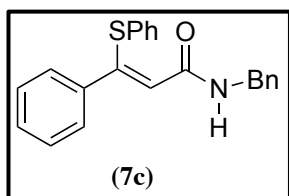


(*Z*)-*N*,3-difenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida (*Z:E* 5:1) (7b)

Rendimiento: 98% (146 mg)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.02 (sa, 1H, NH), 7.67 – 7.47 (m, 3H, H_{aromáticos}), 7.45 – 7.38 (m, 1H, H_{aromático}), 7.37 – 7.29 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.26 – 7.21 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H_{aromáticos}), 7.16 – 7.10 (m, 3H, H_{aromáticos}), 7.09 – 7.04 (m, 2H, H_{aromáticos}), 6.25 (s, 1H, =CH). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 164.0 (C=O), 154.0 (C), 138.5 (C), 138.3 (C), 133.4 (2CH), 132.7 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (2CH), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 128.4 (2CH), 127.8 (2CH), 124.1 (CH), 120.0. (CH).

Para el (*E*)-*N*,3-difenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida ¹H-RMN (300.13 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6.71 (sa, 1H, NH), (s, 1H, SC=CH). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).



(*Z*)-*N*-bencil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida (*Z:E* 32:1)

(7c)

Rendimiento: 76% (118 mg)

¹H-RMN (300.15 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.36 – 7.19 (m, 7H, H_{aromáticos}), 7.17 – 7.01 (m, 8H, H_{aromáticos}), 6.61 (sa, 1H, NH), 6.17 (s, 1H, =CH), 4.55 (d, 2H, CH₂). ¹³C{¹H}-RMN (75.48 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165.5 (C=O), 151.8 (C), 138.7 (C), 138.4 (C), 133.1 (2CH), 132.9 (C), 128.7 (2CH), 128.7 (2CH), 128.5 (2CH), 128.4 (CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 121.5 (CH), 43.7 (CH₂).

Para el (*E*)-*N*-bencil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida ^1H -RMN (300.13 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.71 (sa, 1H, NH), 5.56 (s, 1H, SC=CH). El resto de señales no se observan por solapamiento con las señales del isómero mayoritario (*Z*).

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] R. Heinrich-Ramm, M. Jakubowski, B. Heinzow, J. M. Christensen, E. Olsen, O. Hertel, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 385.
- [3] D. J. C. Constable, C. Jiménez-González, R. K. Henderson, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 133.
- [4] C. J. Clarke, W.-C. Tu, O. Levers, A. Bröhl, J. P. Hallett, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 747.
- [5] La mezcla eutéctica de *ChCl*/Urea (1:2) es líquida a temperatura ambiente (punto de fusión 12 °C), mientras que sus componentes sólidos tienen puntos de fusión más altos (urea: 133 °C; cloruro de colina: 302 °C): A. P. Abbott, G. Capper, D. L. Davies, R. K. Rasheed, V. Tambyrajah. *Chem. Commun.* **2003**, 70.
- [6] E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 11060.
- [7] B. B. Hansen, S. Spittle, B. Chen, D. Poe, Y. Zhang, J. M. Klein, A. Horton, L. Adhikari, T. Zelovich, B. W. Doherty, B. Gurkan, E. J. Maginn, A. Ragauskas, M. Dadmun, T. A. Zawodzinski, G. A. Baker, M. E. Tuckerman, R. F. Savinell, J. R. Sangoro, *Chem. Rev.* **2021**, 121, 1232.
- [8] El cloruro de colina (*ChCl*, un micronutriente esencial perteneciente a la familia de la vitamina B4) se fabrica en una escala de millones de toneladas, siendo su precio tan solo 1.3€/Kg: J. K. Blusztajn, *Science* **1998**, 284, 794.
- [9] N. Ríos-Lombardía, J. García-Álvarez, *Deep Eutectic Solvents and Their Applications as New Green and Biorenewable Reaction Media*, en *Handbook of Solvents, Vol. 2: Use*,

Health and Environment, 4th ed. (Ed.: G. Whypych), ChemTec Publishing, Toronto, **2024**.

[10] B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.

[11] S. E. Hooshmand, S. Kumarl, I. Bahadur, T. Singh, R. S. Varma, *J. Mol. Liq.* **2023**, 371, 121013.

[12] D. Arnodo, C. Meazzo, S. Baldino, M. Blangetti, C. Prandi, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202300820.

[13] A. E. Ünlü, A. Arikaya, S. Takaç, *Green Process Synth.* **2019**, 8, 355.

[14] Z.-K. Wang, S. Hong, J.-I. Wen, C.-Y. Ma, L. Tang, H. Jiang, J.-J. Chen, S. Li, X.-J. Shen, T.-Q. Yuan, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, 8, 1050.

[15] F. Shen, S. Wu, M. Huang, L. Zhao, J. He, Y. Zhang, S. Deng, J. Hu, D. Tian, F. Shen, *Green Chem.* **2022**, 24, 5242.

[16] H. Qin, X. Hu, J. Wang, H. Cheng, L. Chen, Z. Qi, *Green Energy & Environ.* **2020**, 5, 8.

[17] N. Ríos-Lombardía, L. Cicco, K. Yamamoto, J. A. Hernández-Fernández, F. Morís, V. Capriati, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15165.

[18] M. Ramos-Martín, N. Ríos-Lombardía, J. González-Sabín, S. E. García-Garrido, C. Concellón, A. Presa Soto, V. del Amo, J. García-Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202301736.

[19] A. Presa Soto, M. Ramos-Martín, J. García-Álvarez, *ChemRxiv.* **2024**, doi:10.26434/chemrxiv-2024-pvzsr.

[20] E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

[21] G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435.

- [22] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.
- [23] X. Yang, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1941.
- [24] Z.-P. Zhan, K. Lang, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 727.
- [25] J. Bonjoch, F. Diaba, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5070.
- [26] P. Coleman, R. Mascarenhas, P. Rumsby, *A Review of the Toxicity and Environmental Behaviour of Hydrogen Iodide in Air*, Environment Agency, Bristol, **2005**.
- [27] J. Li, R. D. Laishram, J. Chen, D. Xu, G. Shi, H. Lv, R. Fan, B. Fan, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 73.
- [28] Z. Guan, Z. Liu, W. Shi, H. Chen, *Tetrahedron Let.* **2017**, *58*, 3602.
- [29] K. Nowaza-Kumada, K. Noguchi, T. Akada, M. Shigeno, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6659.
- [30] W. Chen, J. C. L. Walker, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1135.
- [31] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [32] Y. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1385.
- [33] X. Ma, W. Zhang, *Science* **2022**, *25*, 105005.
- [34] R. Ye, J. Zhao, B. B. Wickemeyer, F. D. Toste, G. A. Somorjai, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 318.
- [35] N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10937.

- [36] N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, E. Liardo, F. Morís, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8691.
- [37] M. J. Rodríguez-Álvarez, N. Ríos-Lombardía, S. Schumacher, D. Pérez-Iglesias, F. Morís, V. Cadierno, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7753.
- [38] E. Liardo, R. González-Fernández, N. Ríos-Lombardía, F. Morís, J. García-Álvarez, V. Cadierno, P. Crochet, F. Rebolledo, J. González-Sabín, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4676.
- [39] N. Ríos-Lombardía, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. Morís, R. Kourist, N. Comino, F. López-Gallego, J. González-Sabín, J. García-Álvarez, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 139.
- [40] J. Santiago-Arcos, D. Andrés-Sanz, N. Ríos-Lombardía, S. Carregal-Romero, D. di Silvio, I. Llarena, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, F. López-Gallego, *Cell Rep. Phys. Sci.* **2024**, manuscrito aceptado (DOI: 10.1016/j.xcrp.2024.102015).
- [41] L. Cicco, M. J. Rodríguez-Álvarez, F. M. Perna, J. García-Álvarez, V. Capriati, *Green Chem.* **2017**, *19*, 3069.
- [42] D. Elorriaga, F. de la Cruz-Martínez, M. J. Rodríguez-Álvarez, A. Lara-Sánchez, J. A. Castro-Osma, J. García-Álvarez, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 2084.
- [43] L. Cicco, M. Roggio, M. López-Aguilar, M. Ramos-Martín, F. M. Perna, J. García-Álvarez, P. Vitale, V. Capriati, *ChemistryOpen* **2022**, *11*, e202200160.
- [44] M. Ramos-Martín, R. Lecuna, L. Cicco, P. Vitale, V. Capriati, N. Ríos-Lombardía, J. González-Sabín, A. Presa Soto, J. García-Álvarez, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13534.
- [45] D. Arnodo, M. Ramos-Martín, L. Cicco, V. Capriati, N. Ríos-Lombardía, J. González-Sabín, A. Presa Soto, J. García-Álvarez, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4414.

- [46] M. López-Aguilar, M. Ramos-Martín, N. Ríos-Lombardía, L. Cicco, J. García-Álvarez, C. Concellón, V. del Amo, *ChemCatChem* **2024**, manuscrito aceptado (DOI: 10.1002/cctc.202400437).
- [47] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, University Press, Oxford, **1998**; p. 30.
- [48] M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807.
- [49] A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, 2nd ed.; CRC Press, Boca Raton, **2010**; pp vii–viii.
- [50] <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2015/09/la-asamblea-general-adopta-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible/> (última fecha de acceso 11/junio/2024).
- [51] E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832.
- [52] K. A. Scott, J. T. Njardarson, *Top Curr. Chem.*, **2018**, 376, 5.
- [53] M. Feng, N. Tang, S. H. Liang, X. Jiang, *Curr Top Med Chem.* **2016**, 16, 1200.
- [54] F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2587.
- [55] C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1355.
- [56] B. P. Sutherland, B. M. El-Zaatari, N. I. Halaszynski J. M. French, S. Bai, C. J. Kloxin, *Bioconjugate Chem.* **2018**, 29, 3987
- [57] B. P. Sutherland, P. J. LeValley, D. J. Bischoff, A. M. Kloxin and C. J. Kloxin, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 11263.
- [58] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- [59] J. Worch, C. Stubbs, M. Price, A. Dove, *Chem. Rev.* **2021**, 121, 6744.

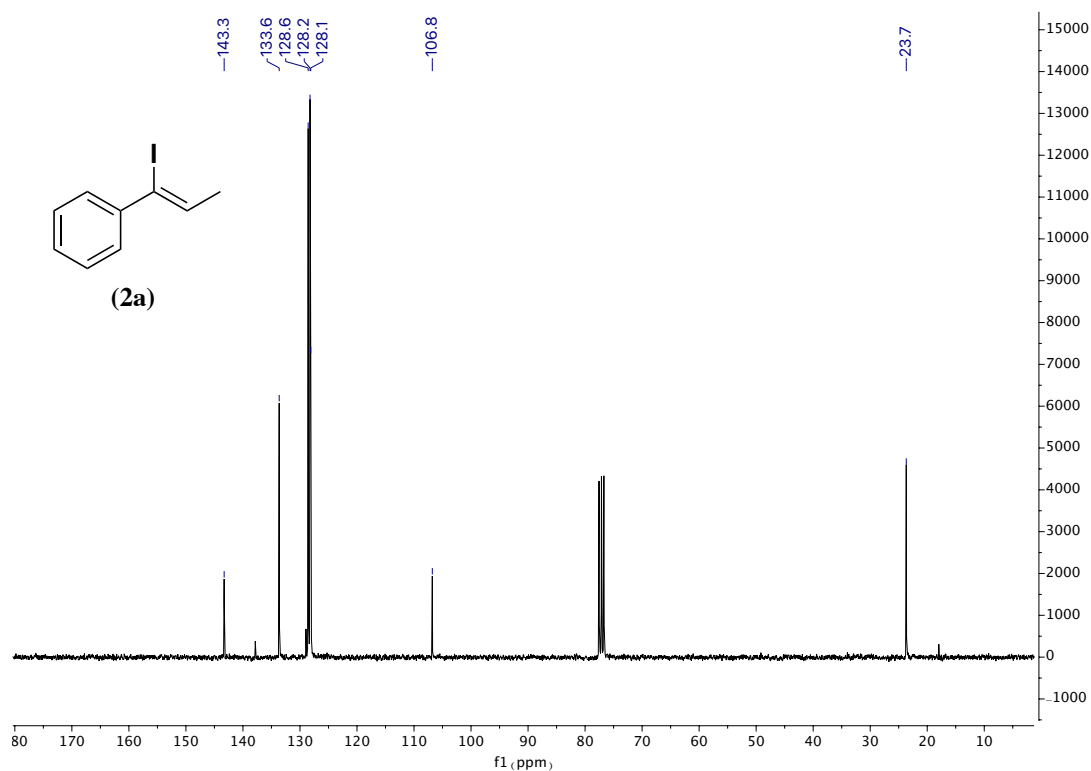
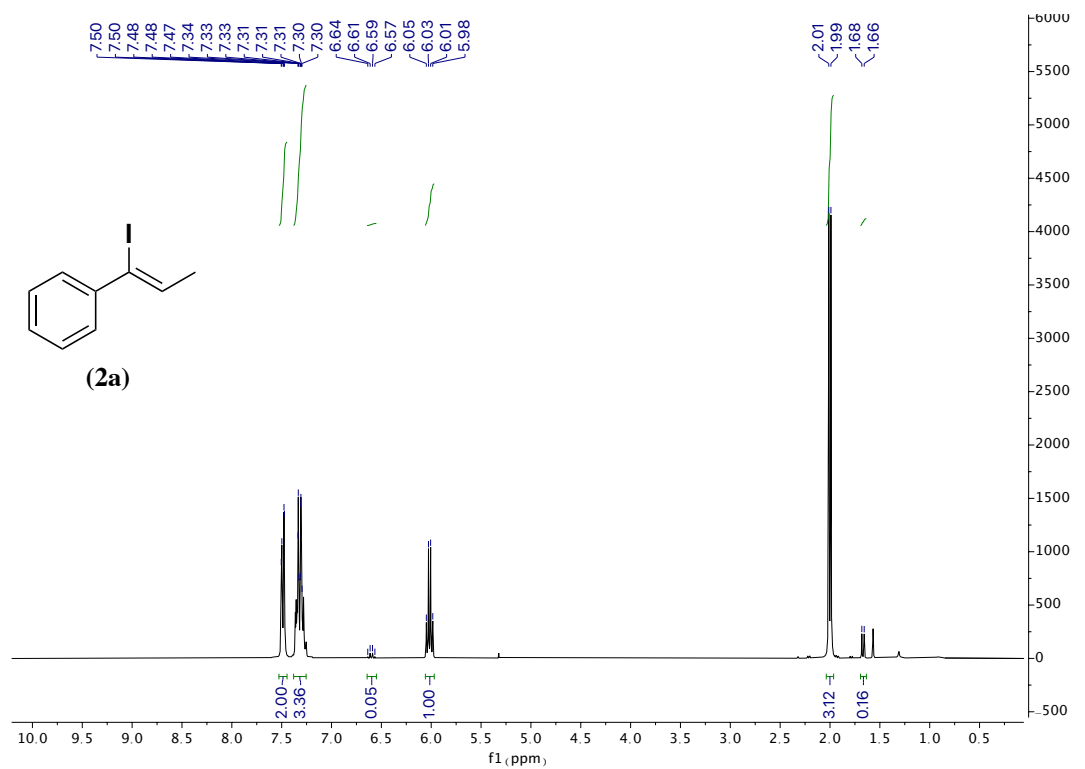
- [60] B. P. Sutherland, M. Kabra, C. J. Kloxin, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 1562.
- [61] B. D. Fairbanks, T. F. Scott, C. J. Kloxin, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Macromolecules* **2009**, *42*, 211.
- [62] S. Ruhemann, H. E. Stapleton, *J. Chem. Soc., Trans.* **1900**, *77*, 1179.
- [63] V. X. Truong, A. P. Dove, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4132.
- [64] J. S. O'Donnell, S. P. Singh, T. A. Metcalf, A. L. Schwan, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 547.
- [65] M. Pramanik, K. Choudhuri, S. Chakraborty, A. Ghosh, P. Mal, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2991.
- [66] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3368.
- [67] R. J. Reddy, A. H. Kumari, N. Sharadha, G. R. Krishna, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3934.
- [68] https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/pka/pka_data/pka-compilation-williams.pdf (Datos de pKa proporcionados por la American Chemical Society, División Química Orgánica; Actualizado a 04/07/2022; última fecha de acceso 17/junio/2024).
- [69] S. Ege, *Reacciones de Sustitución Nucleófila y de Eliminación* (tomo 1, tema 7) en *Química Orgánica: Estructura y reactividad, vol. 1*; Editorial Reverté, Barcelona, Bogotá, Buenos Aires, Méjico, **1997**.
- [70] G. Bartoli, R. Cipolletti, G. Di Antonio, R. Giovannini, S. Lanari, M. Marcolini, E. Marcantoni, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3509.
- [71] Y. Du, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4622.
- [72] T. Takahashi, C. Xi, Y. Ura, K. Nakajima. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3228.
- [73] K. Cherry, A. Duchêne, J. Thibonnet, J. Parrain, M. Abarbri, *Synthesis* **2005**, *14*, 2349.

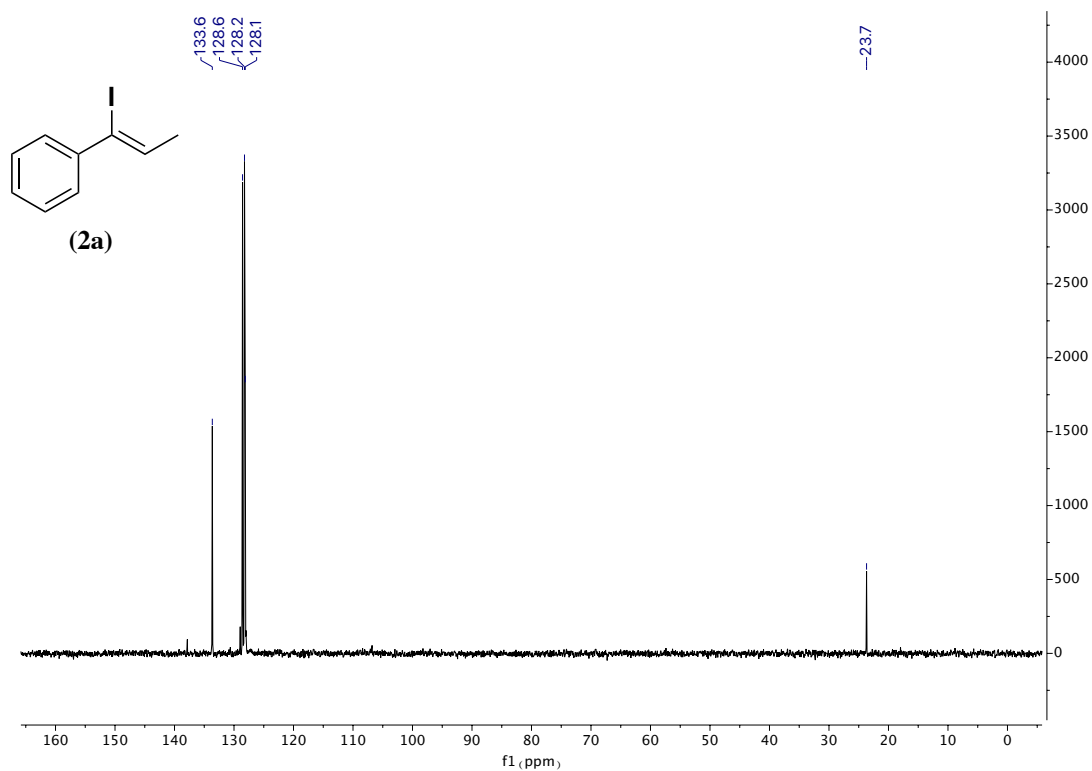
- [74] Y. Liang, T. Yamada, H. Zhou, N. Kimizuka, *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 773.
- [75] L. Chen, Y. Li, M. Han, Y. Peng, X. Chen, S. Xiang, H. Gao, T. Lu, S. Luo, B. Zhou, H. Wu, Y. Yang, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 15571.
- [76] L. Duan, K. Jiang, H. Zhu, B. Yin, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 365.
- [77] *CrysAlis Pro RED*, Oxford Diffraction Ltd., Oxford, **2015**.
- [78] *SIR-97*: A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115.
- [79] *SHELXL-2014*: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112.
- [80] *WINGX, version 2021.3*: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849.
- [81] *Mercury*, Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, **2022**.

8. ANEXOS

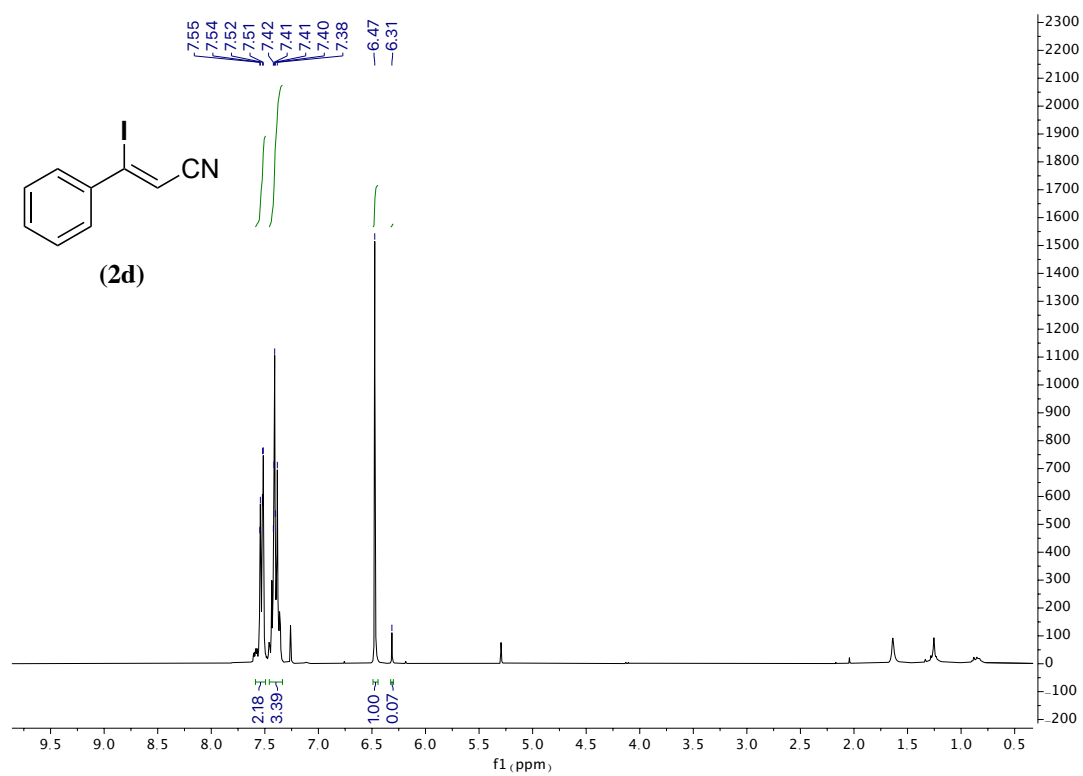
8.1 Anexo I: Espectros de RMN

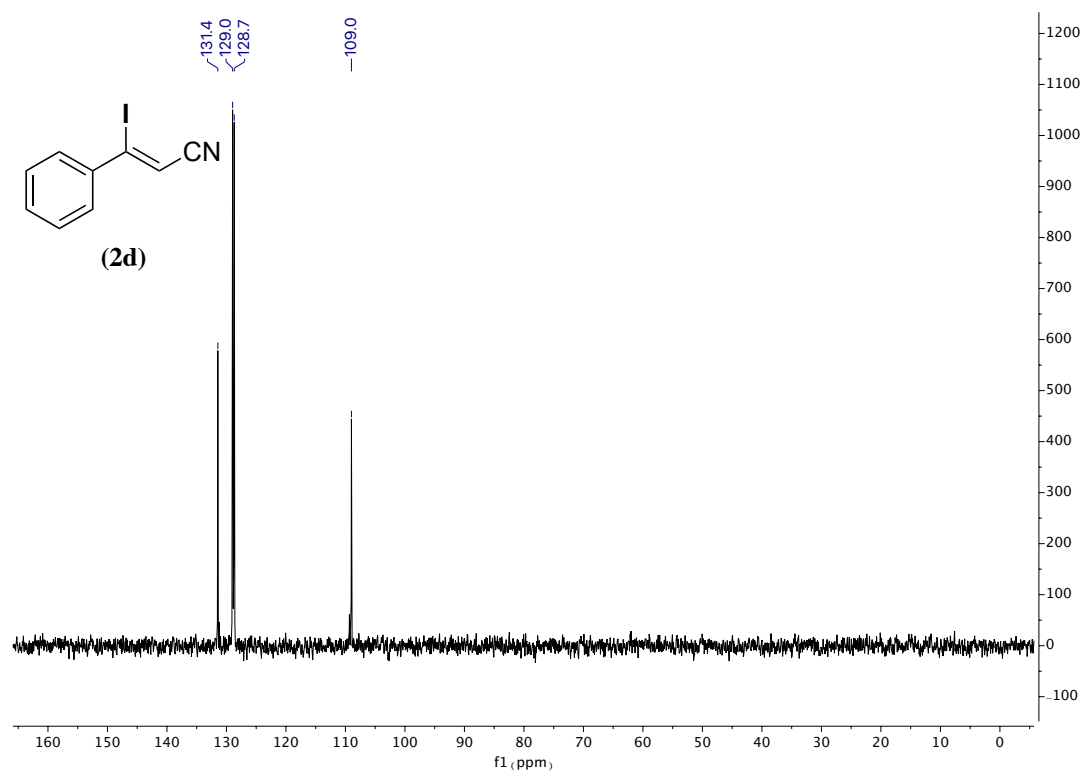
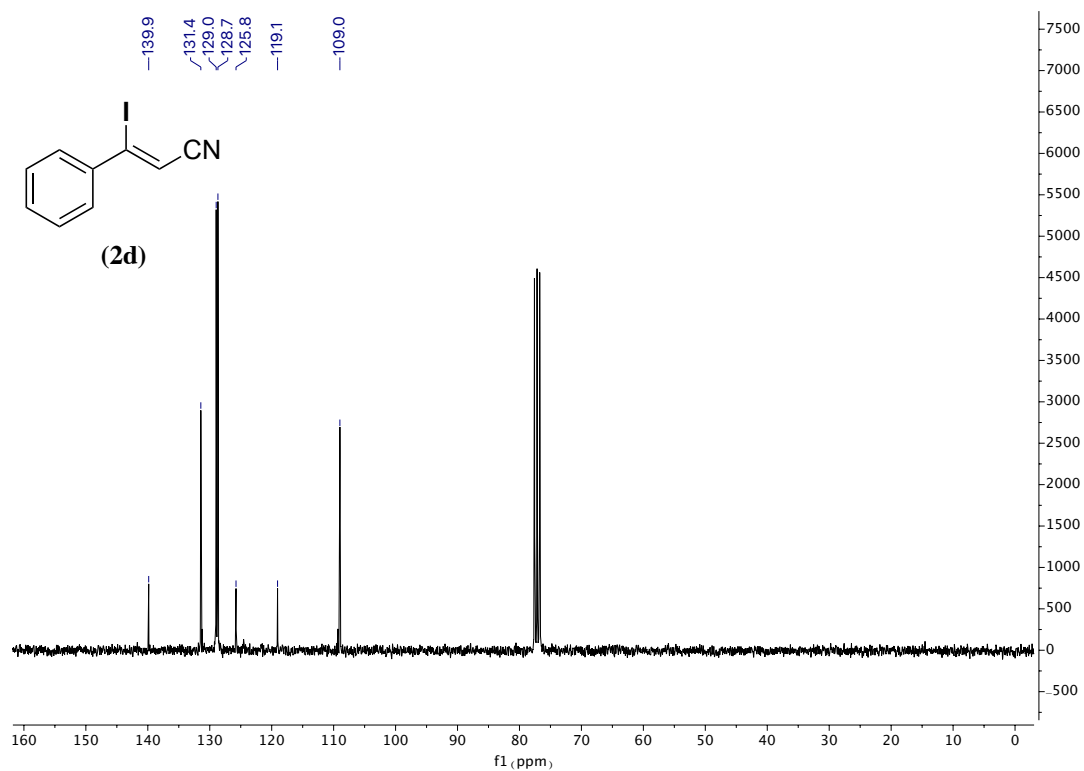
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2a



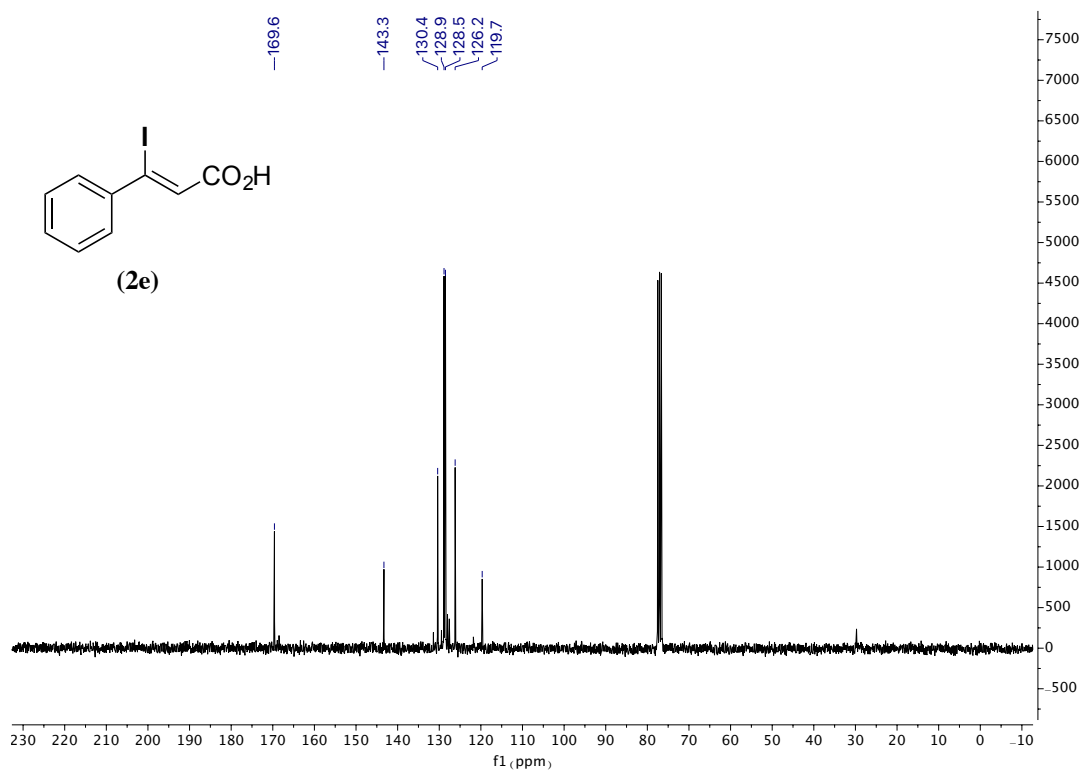
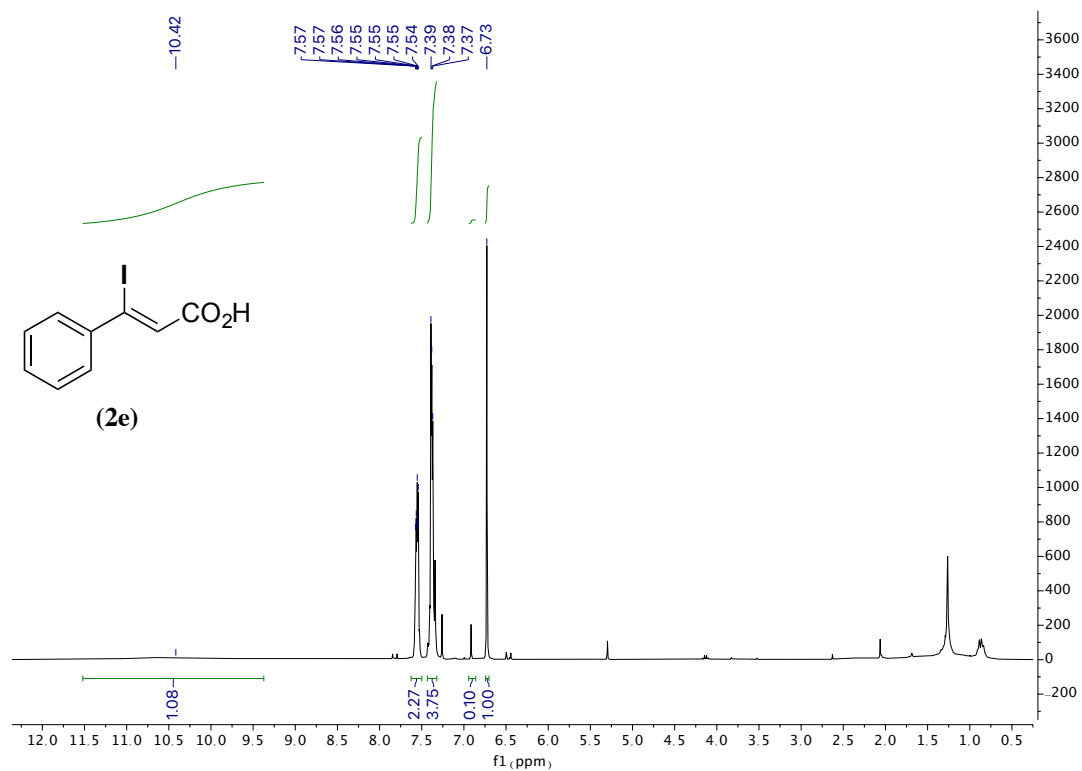


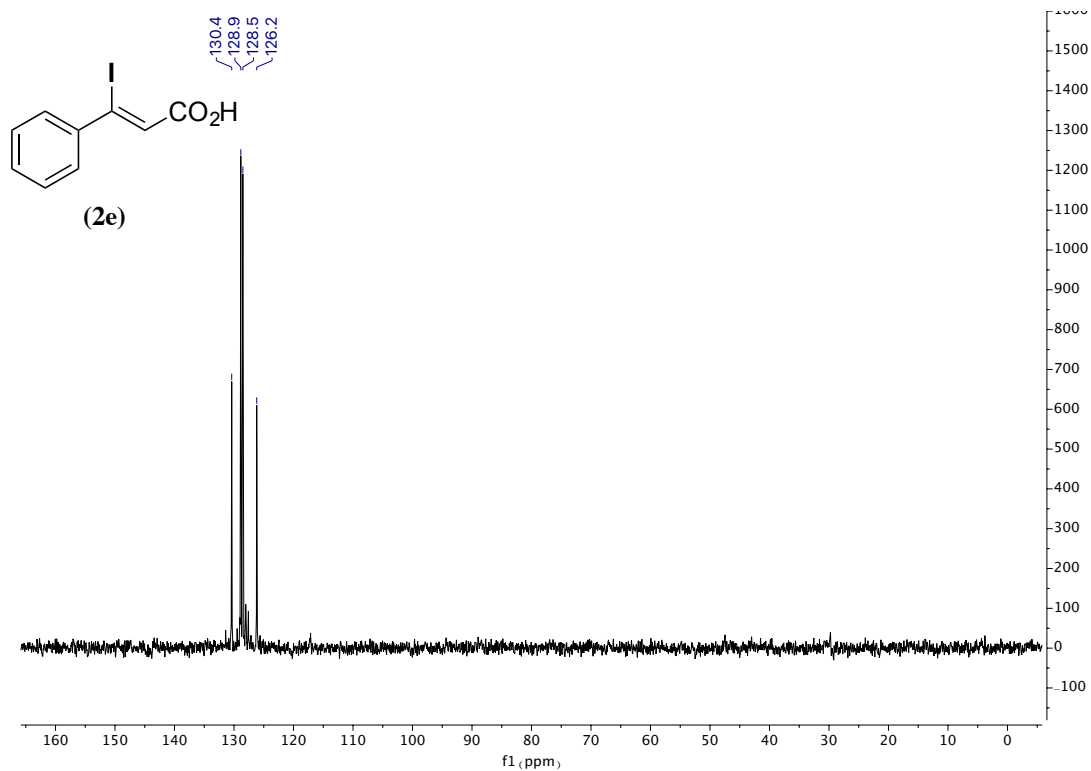
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2d



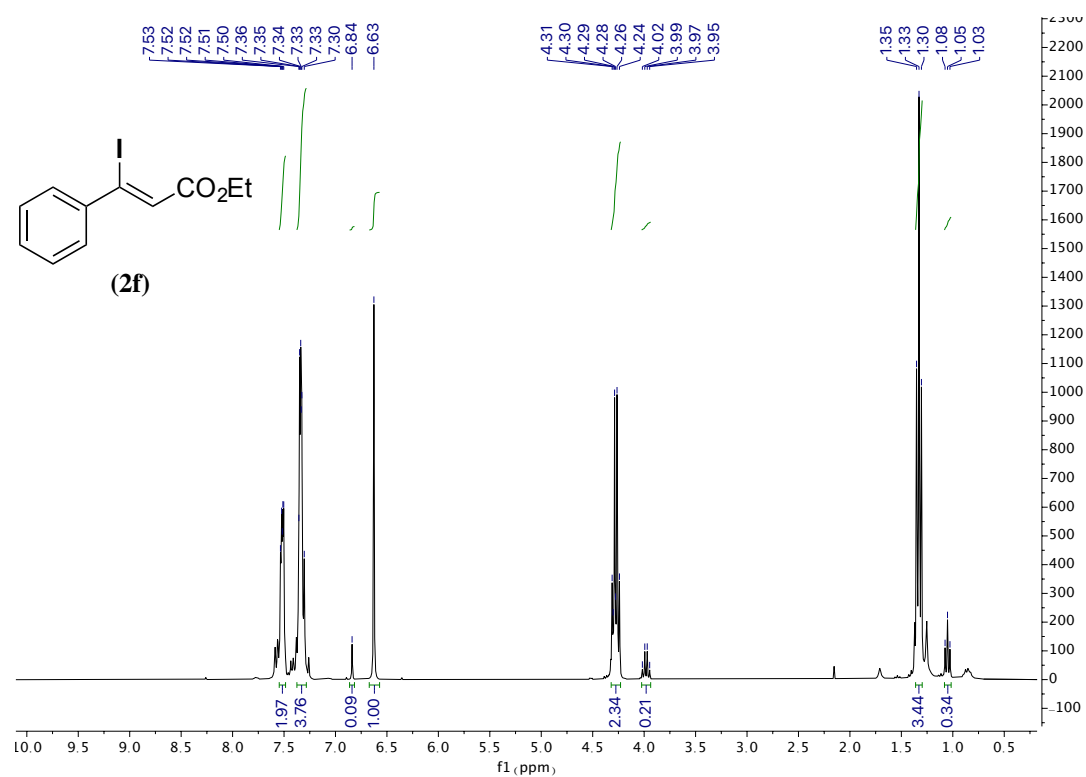


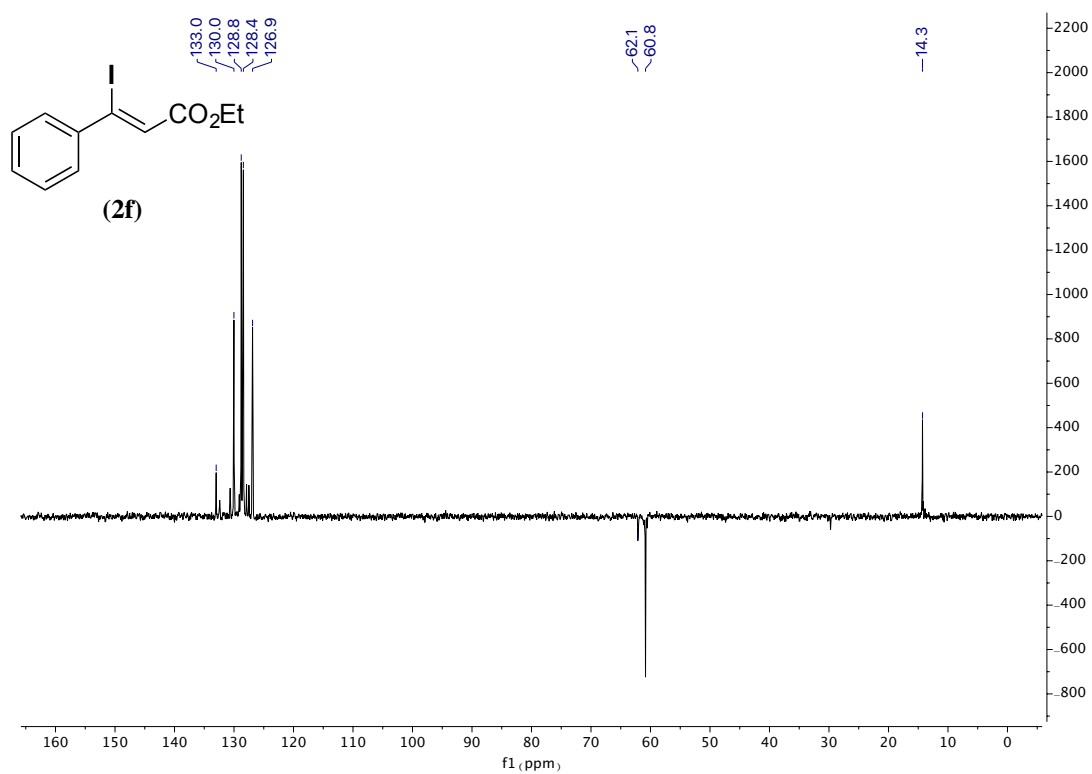
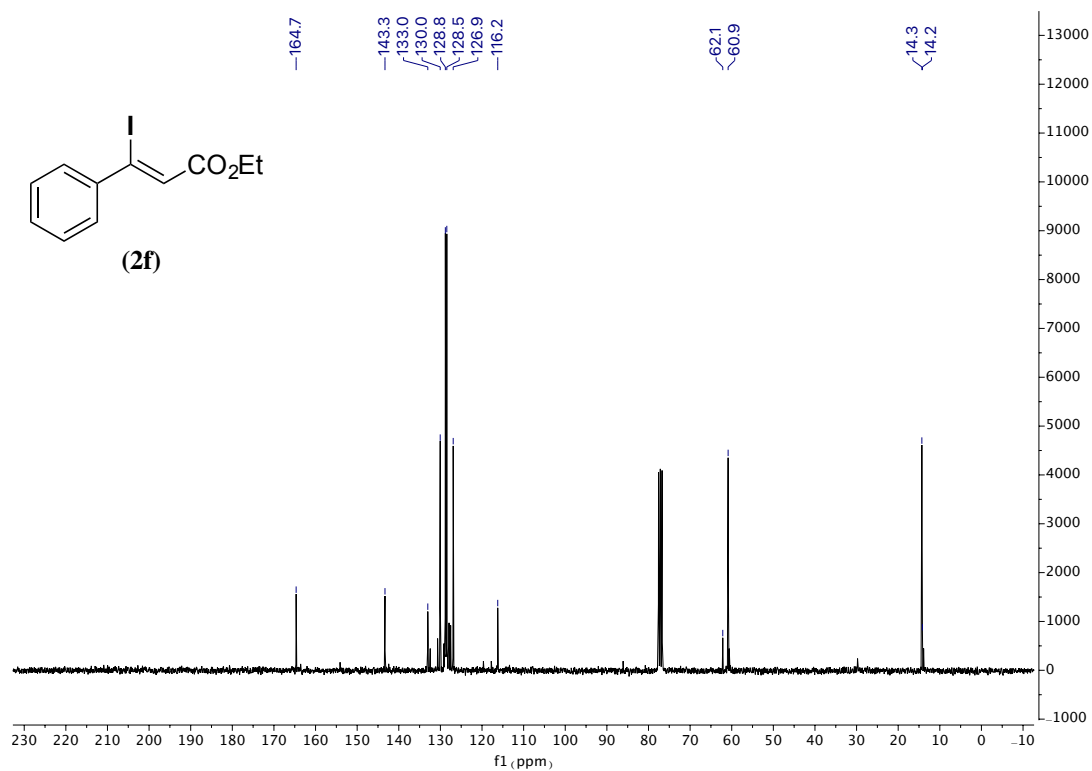
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2e



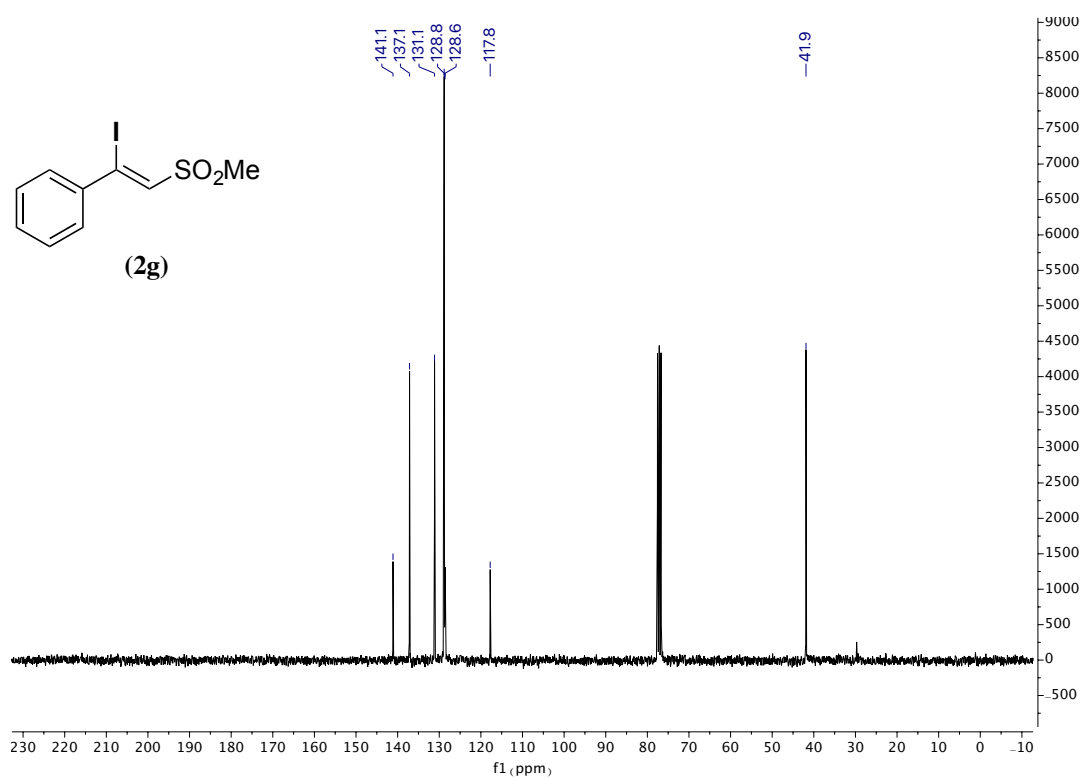
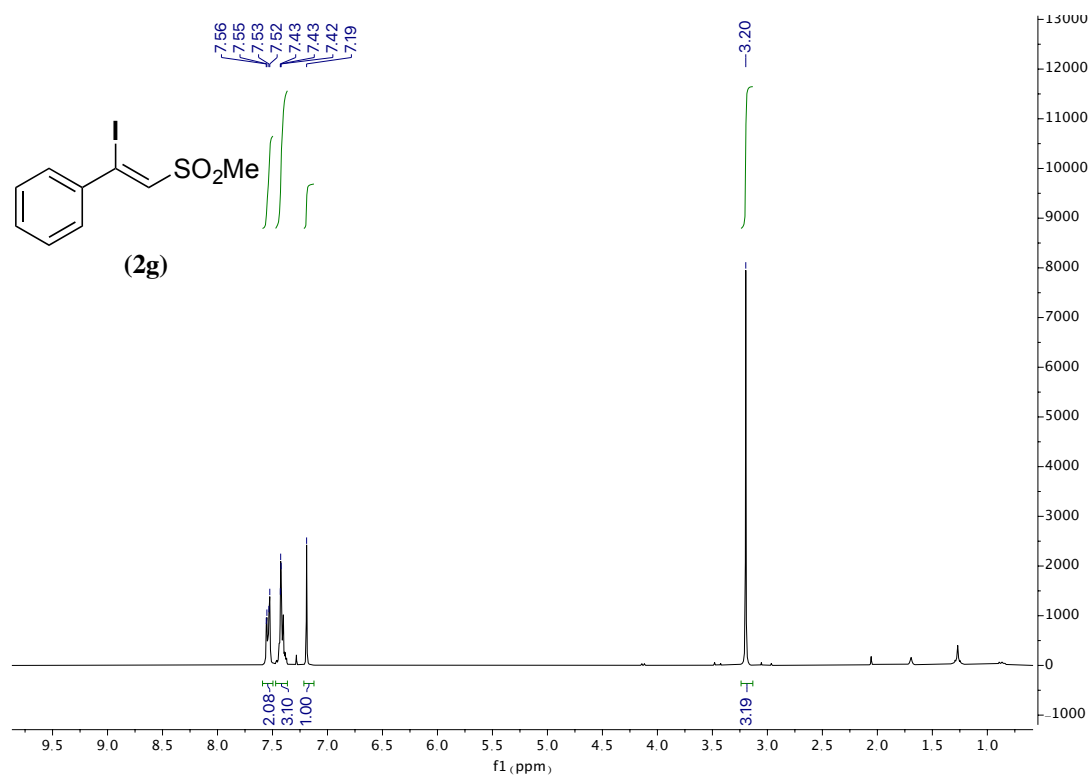


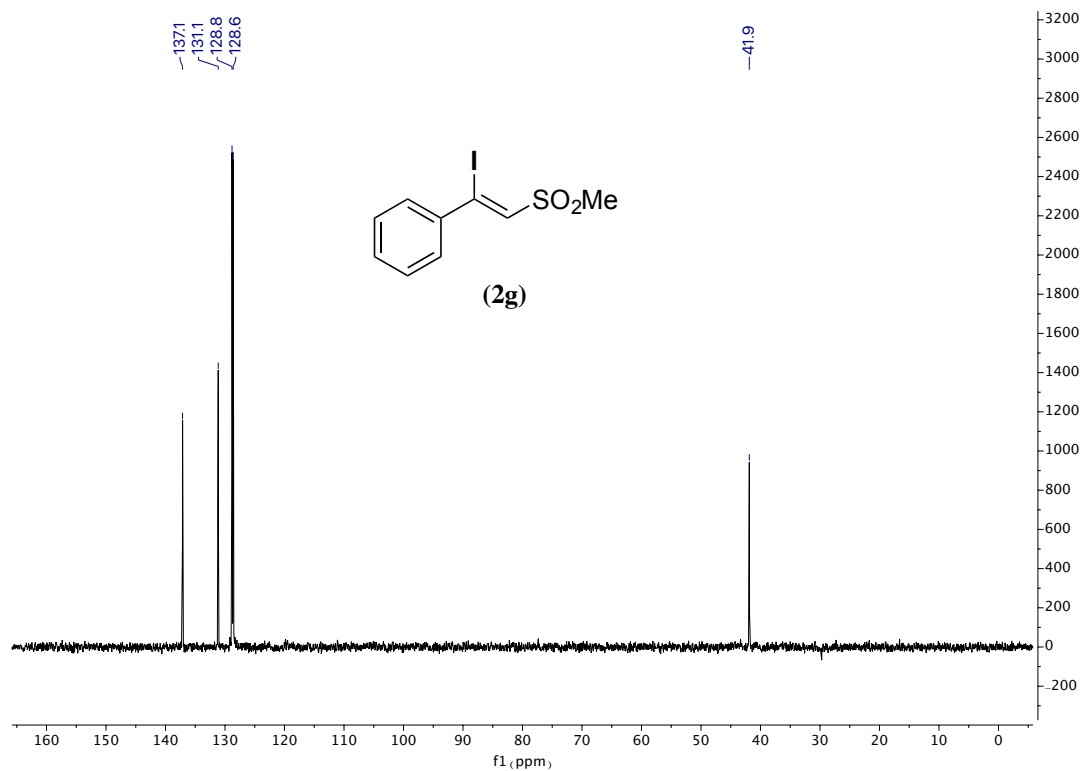
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2f



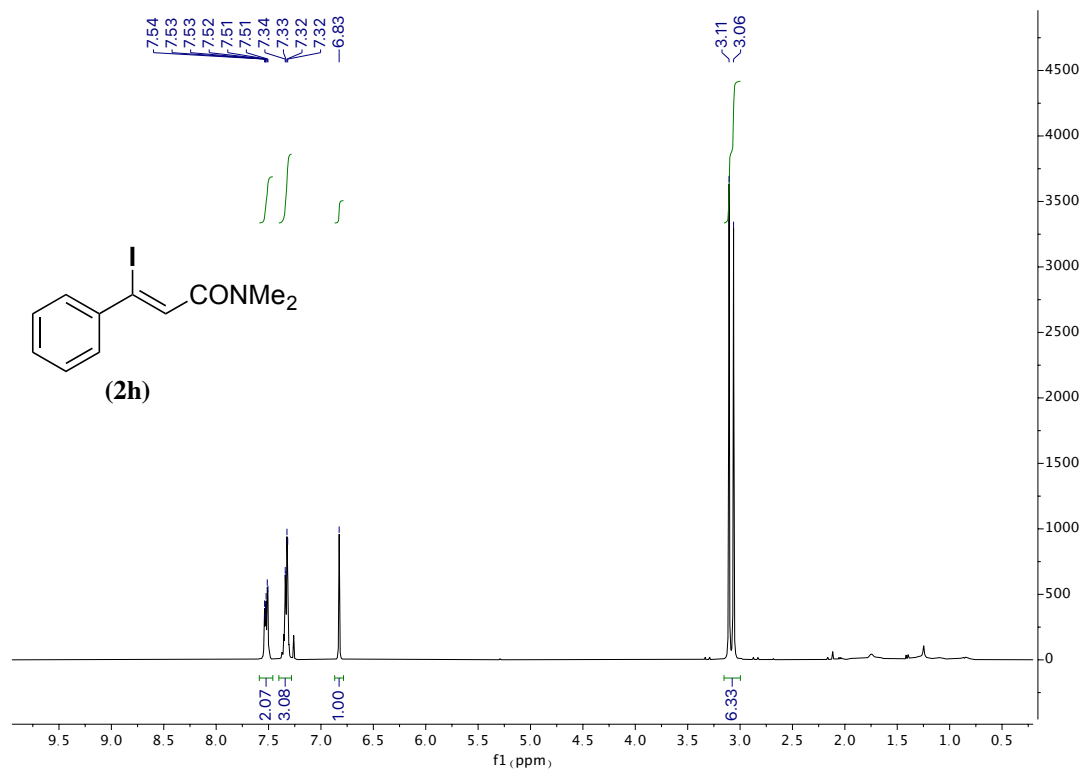


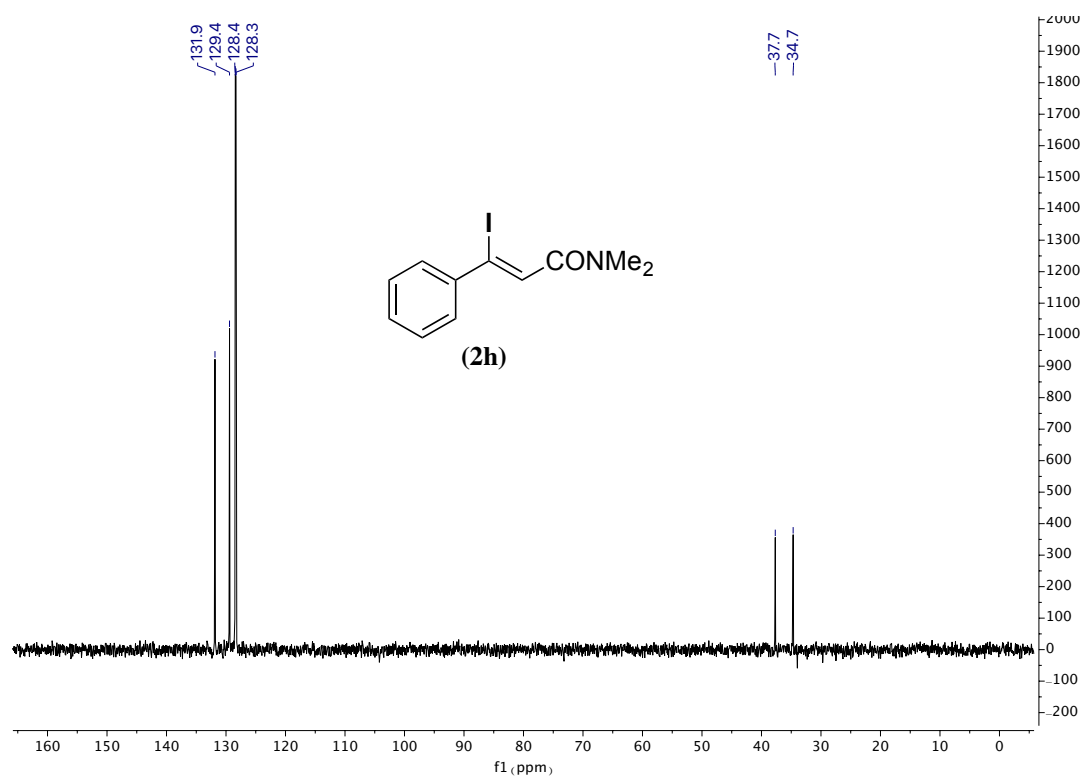
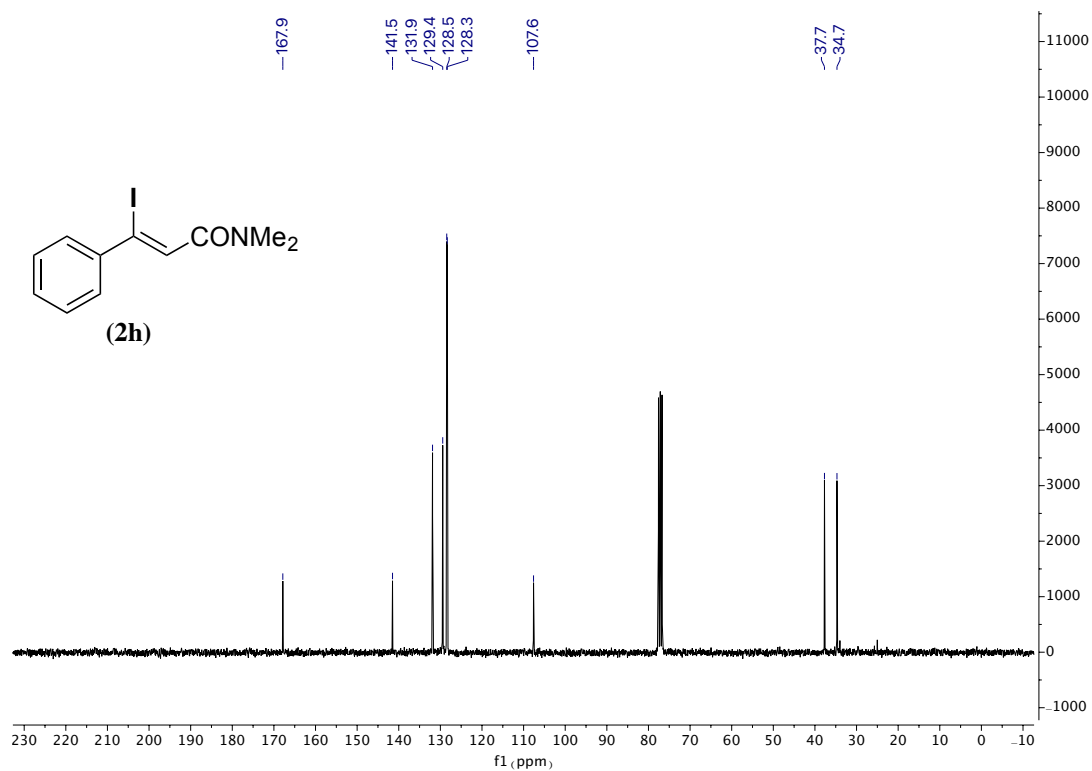
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2g



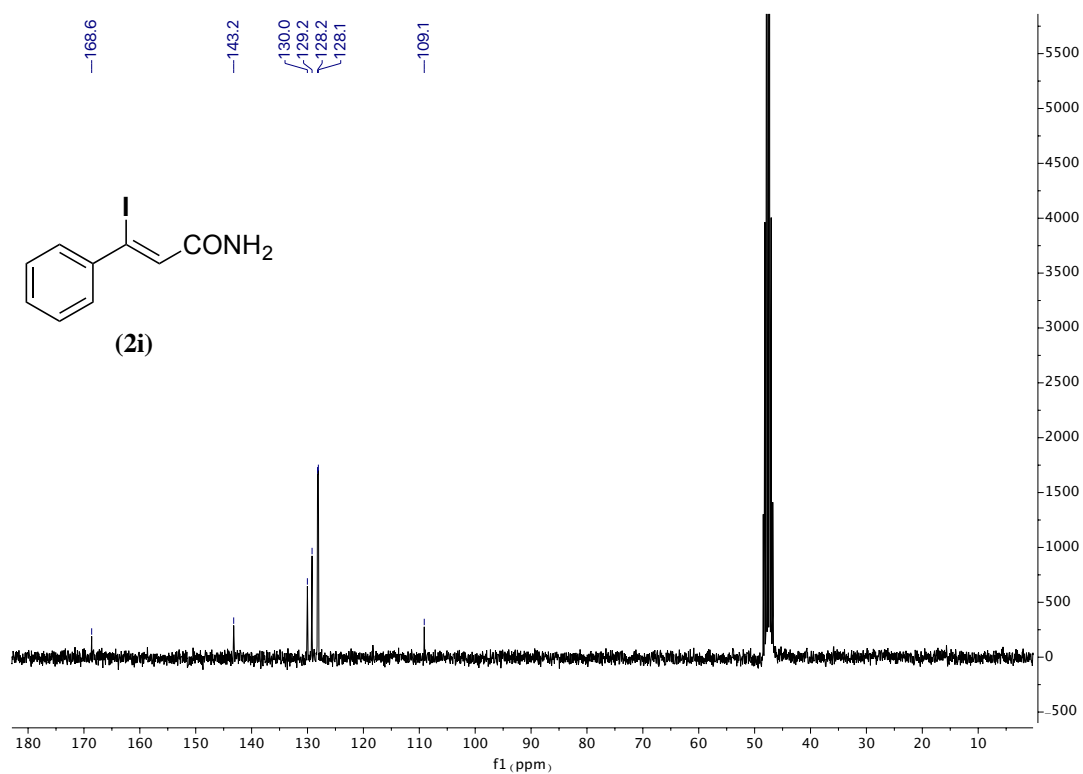
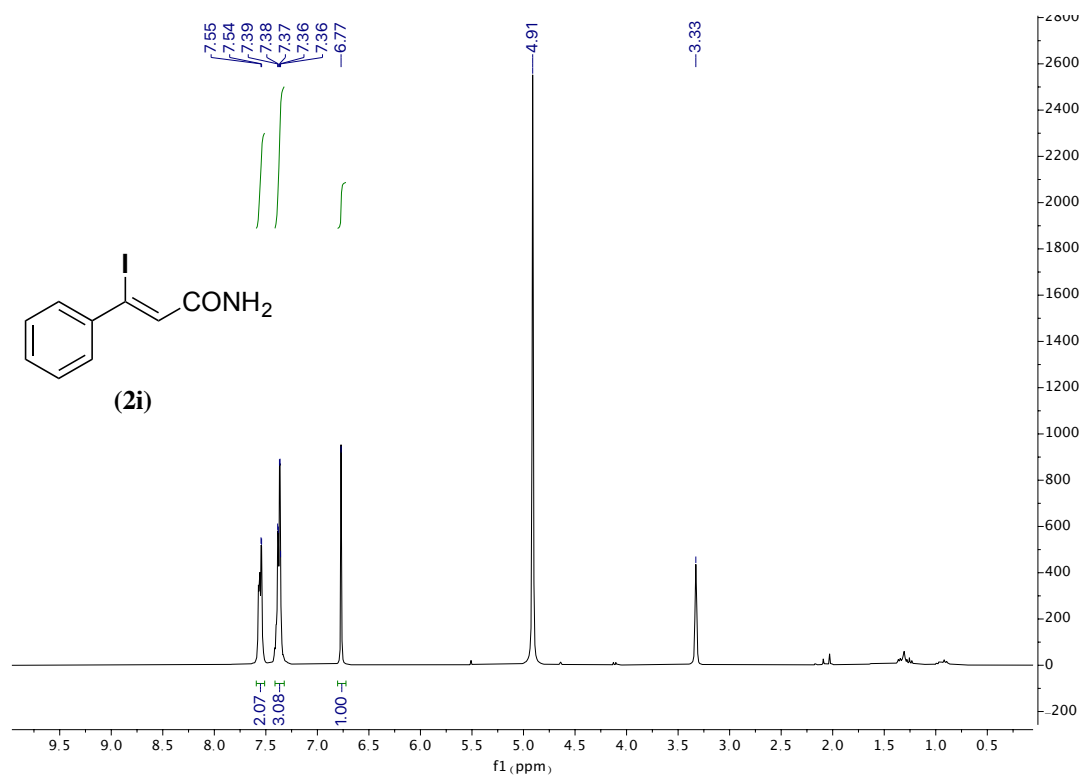


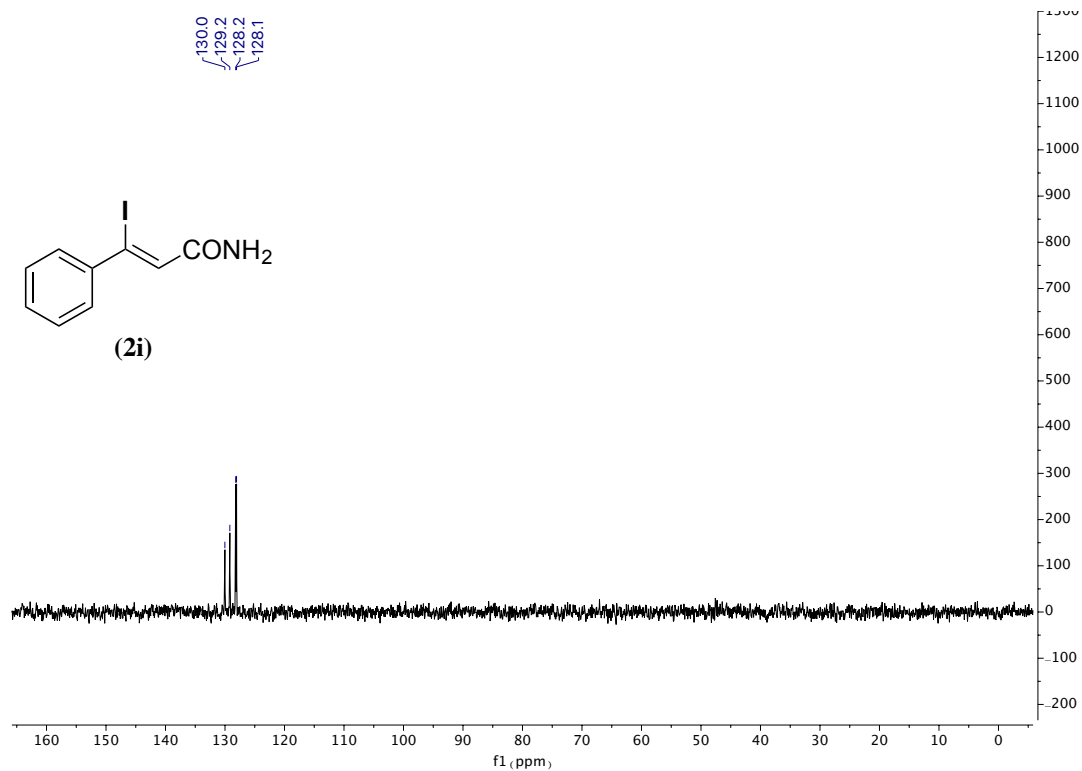
Espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y DEPT de 2h



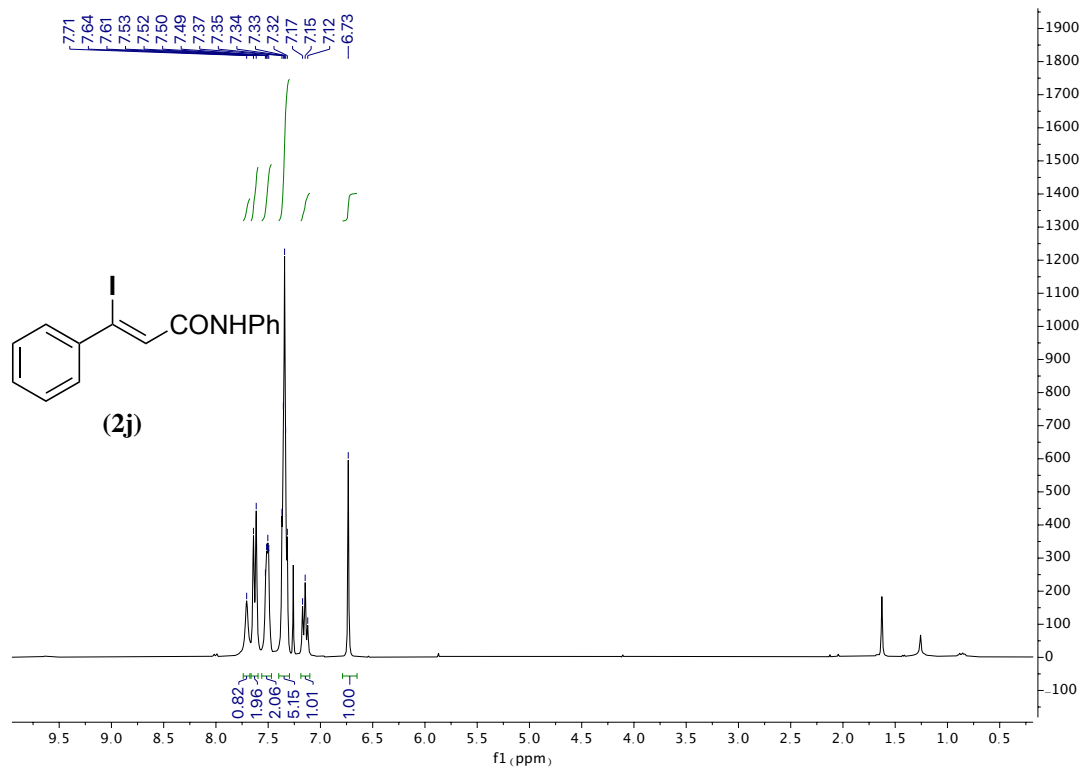


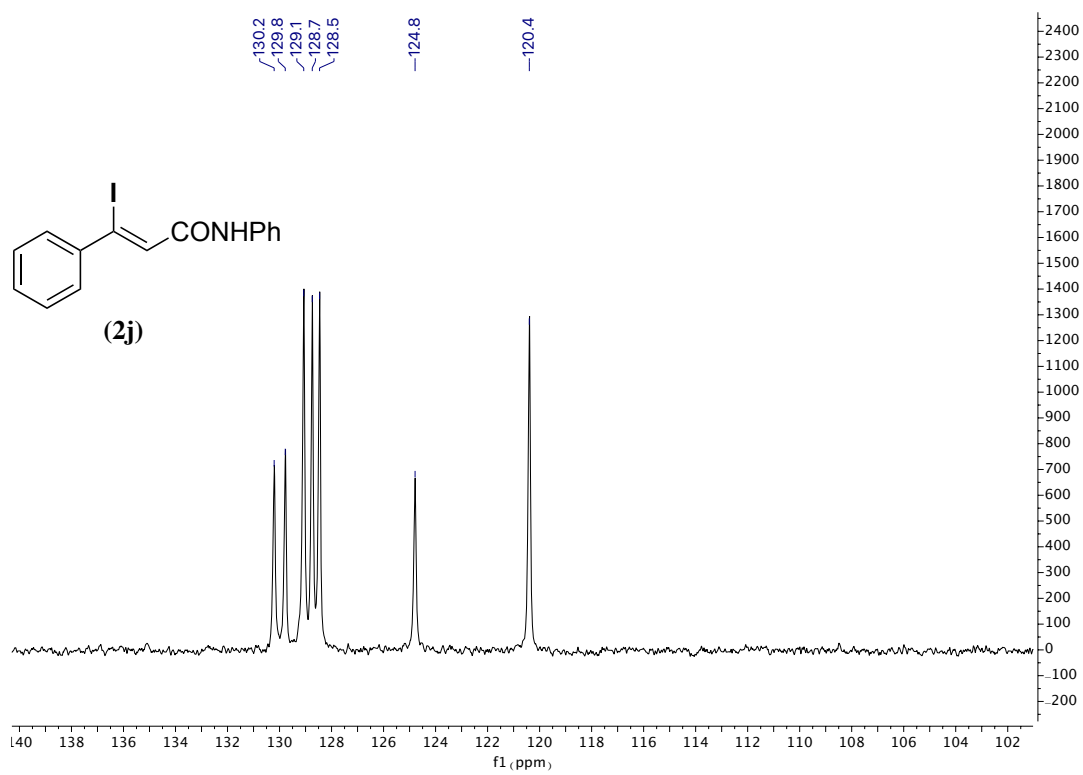
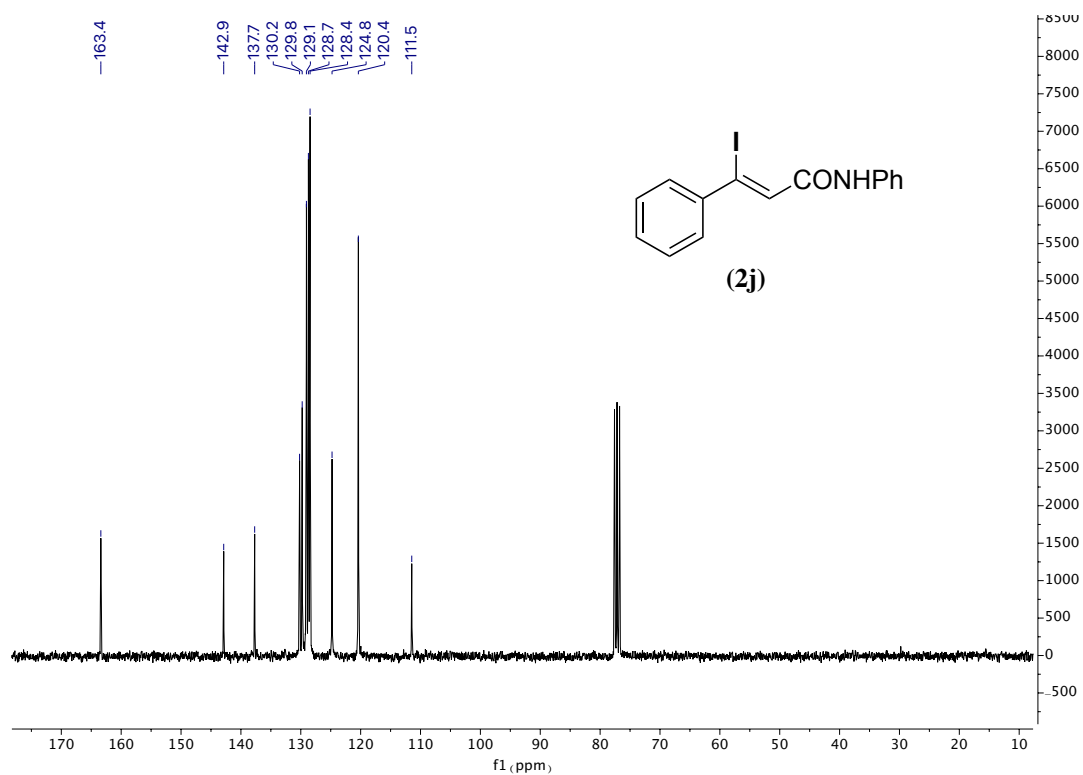
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2i



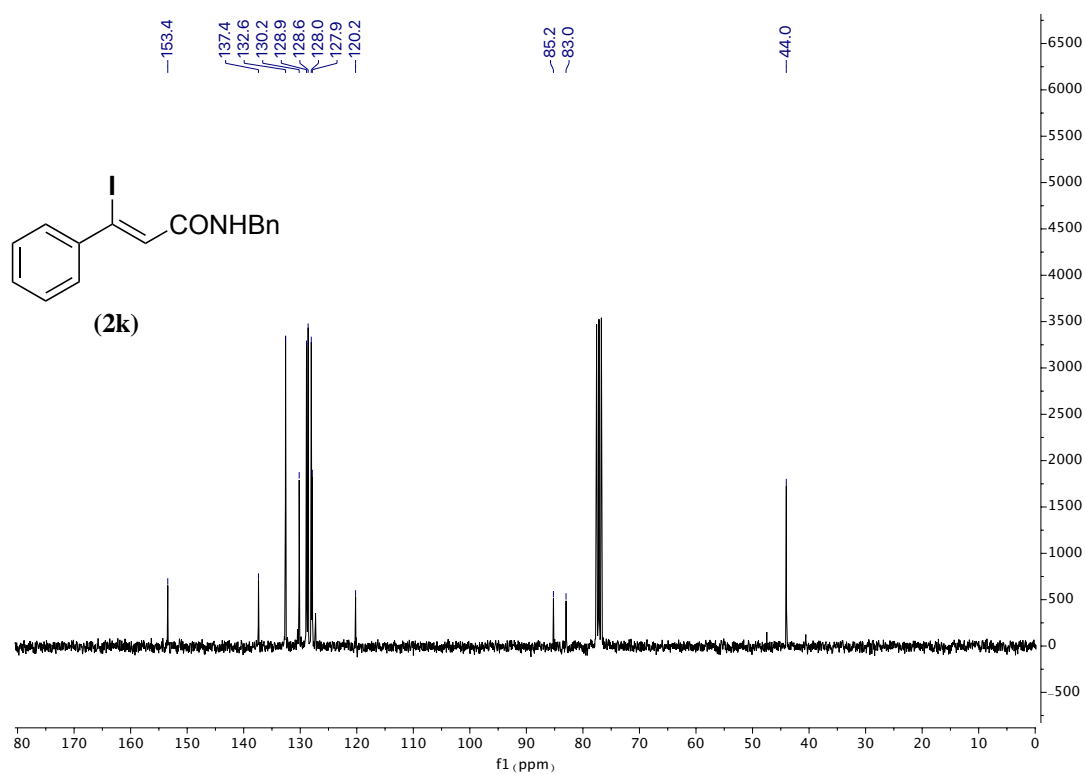
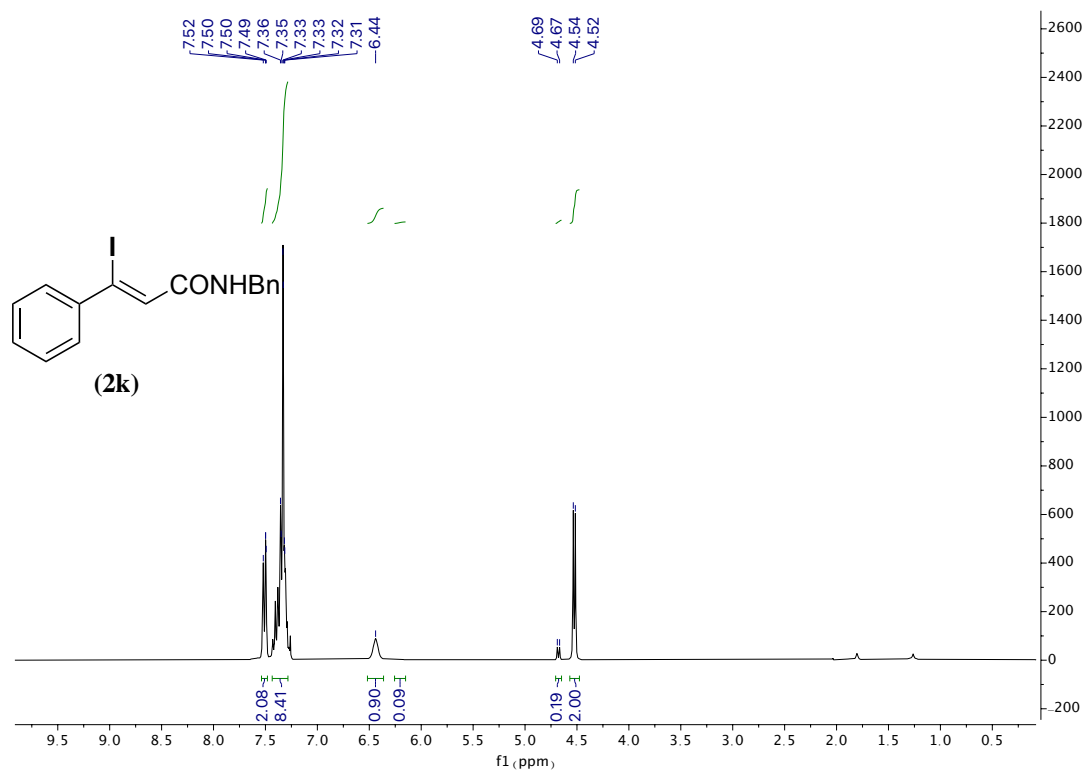


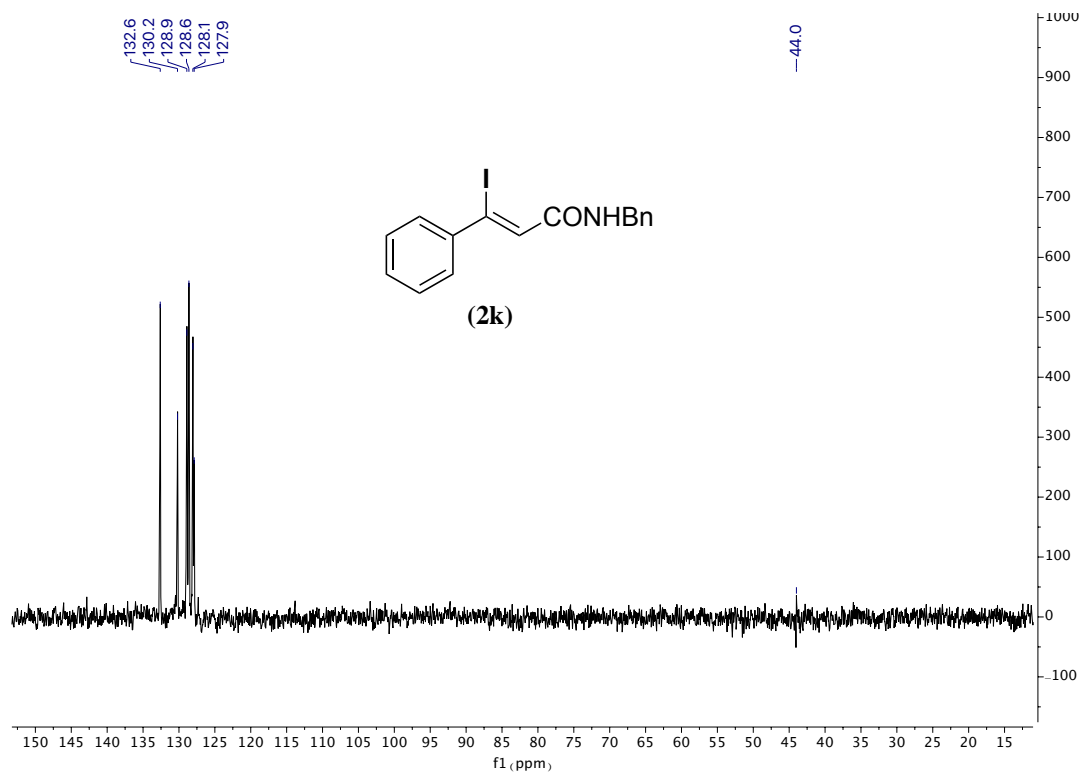
Espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y DEPT de 2j



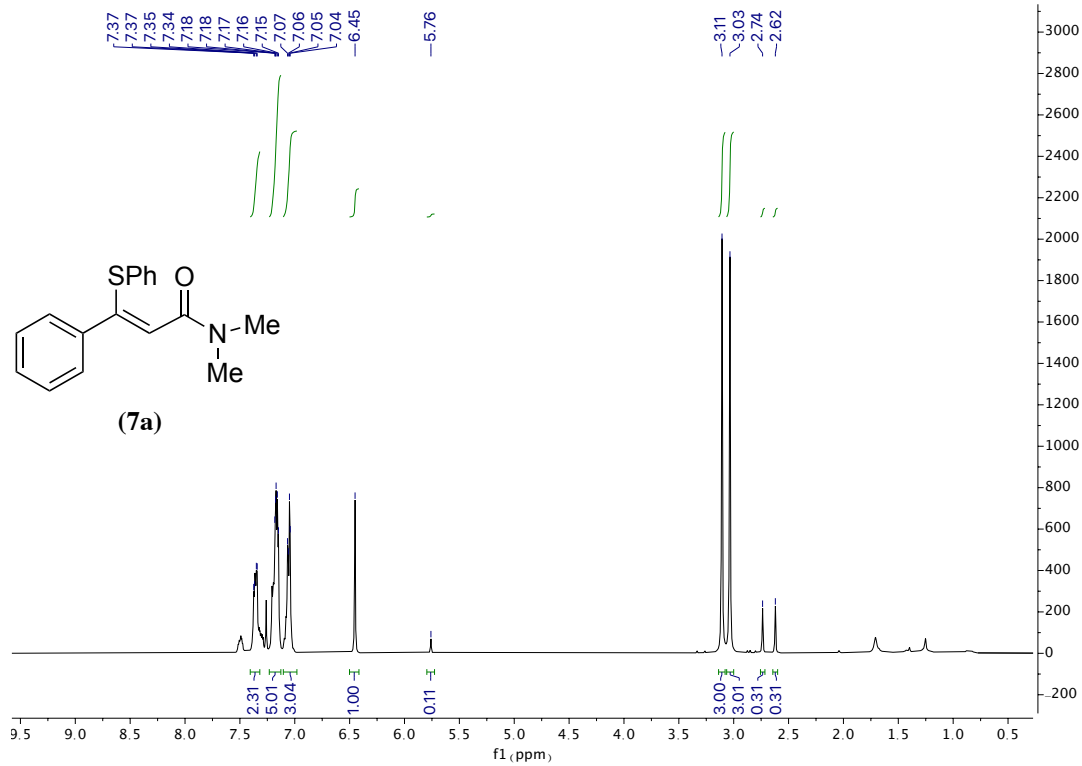


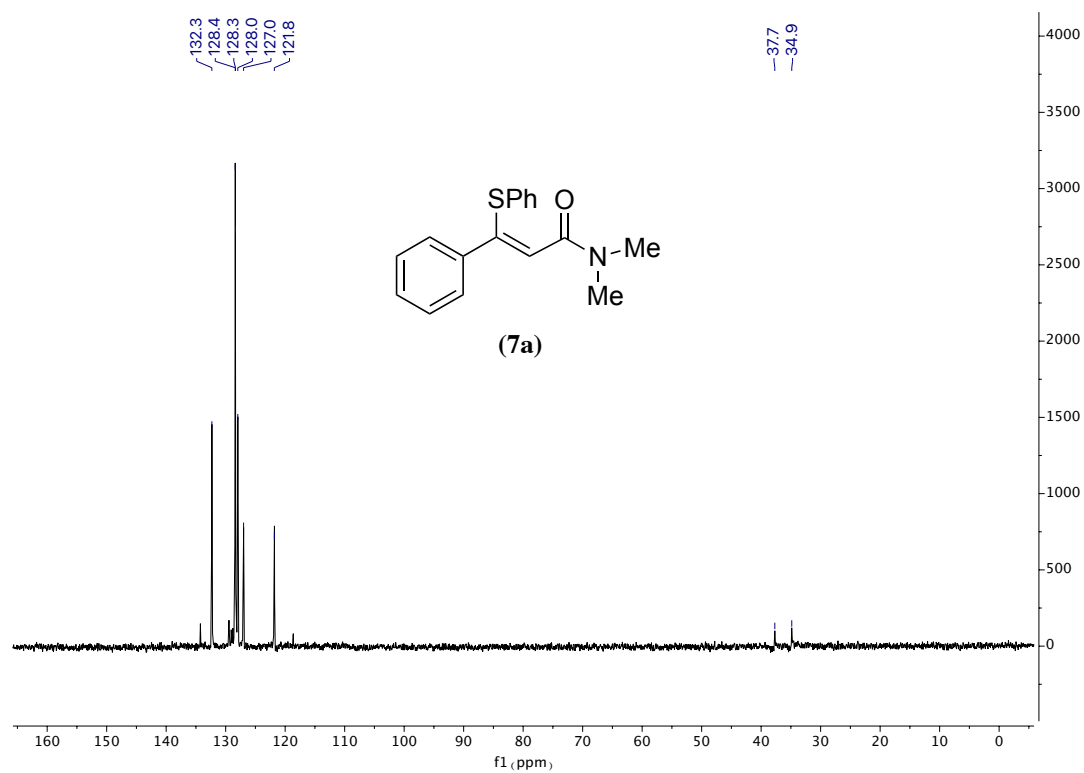
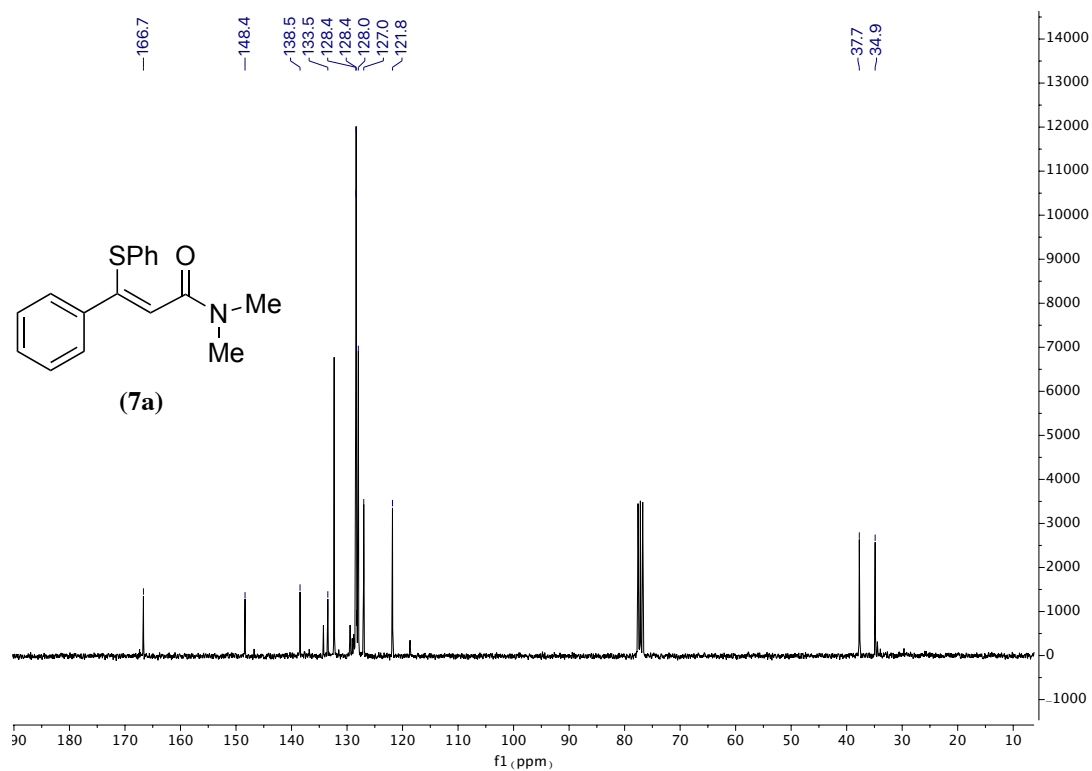
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 2k



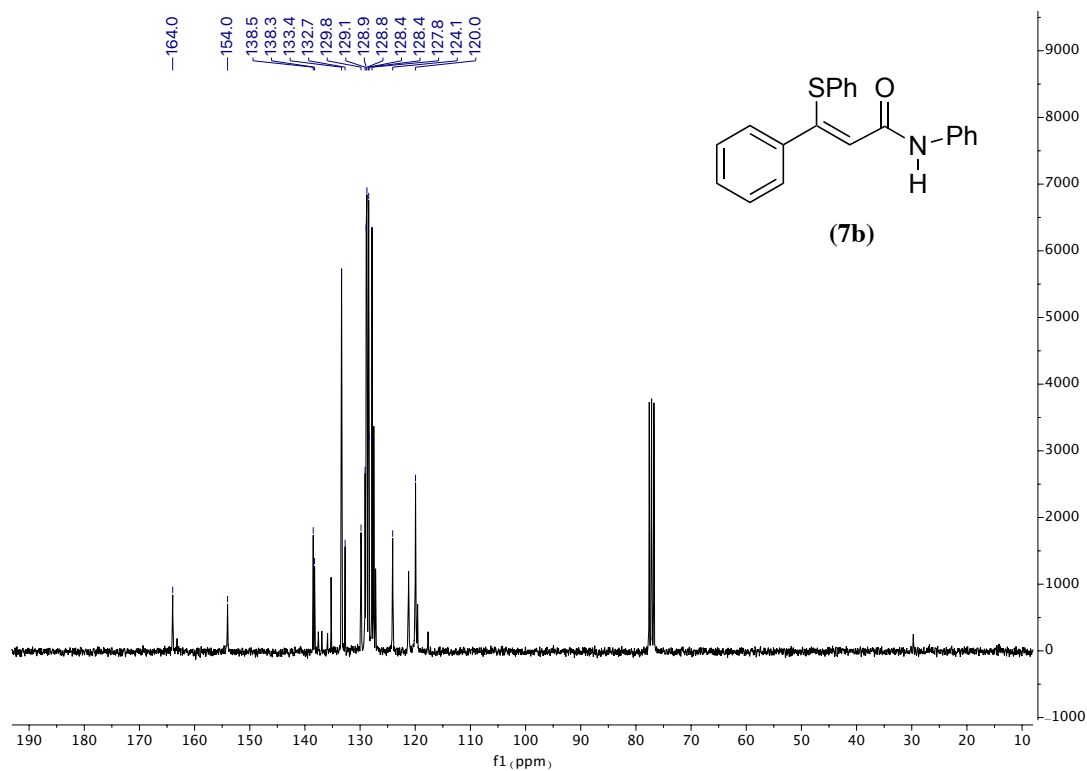
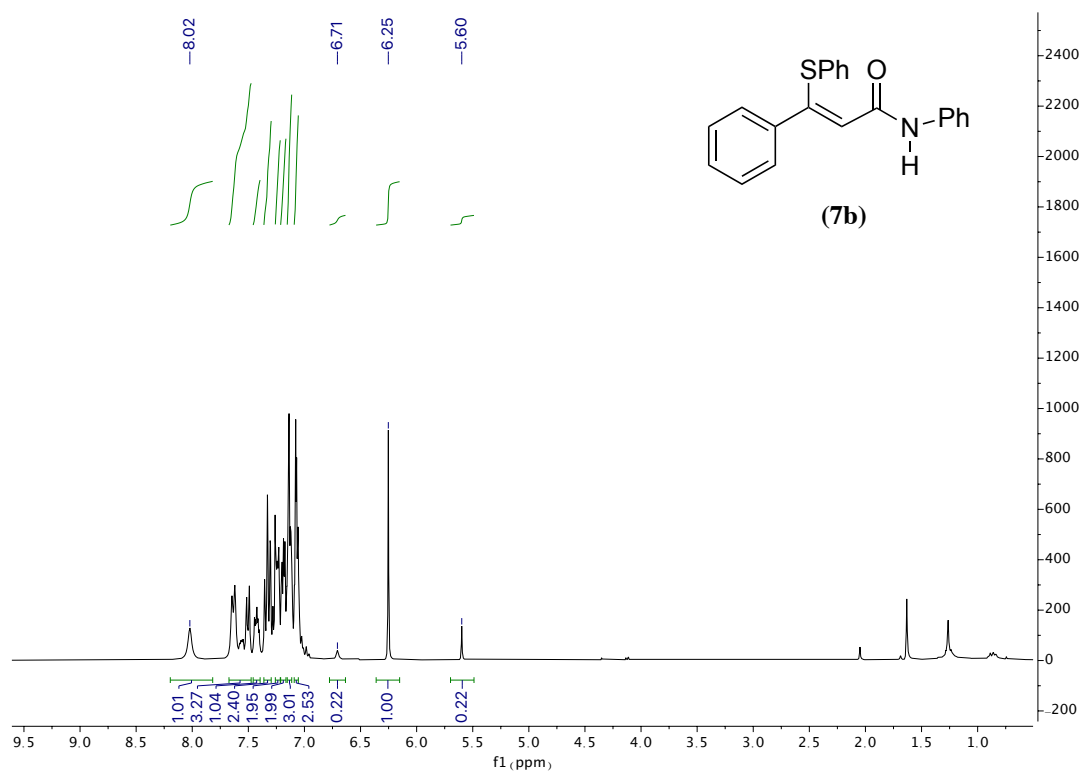


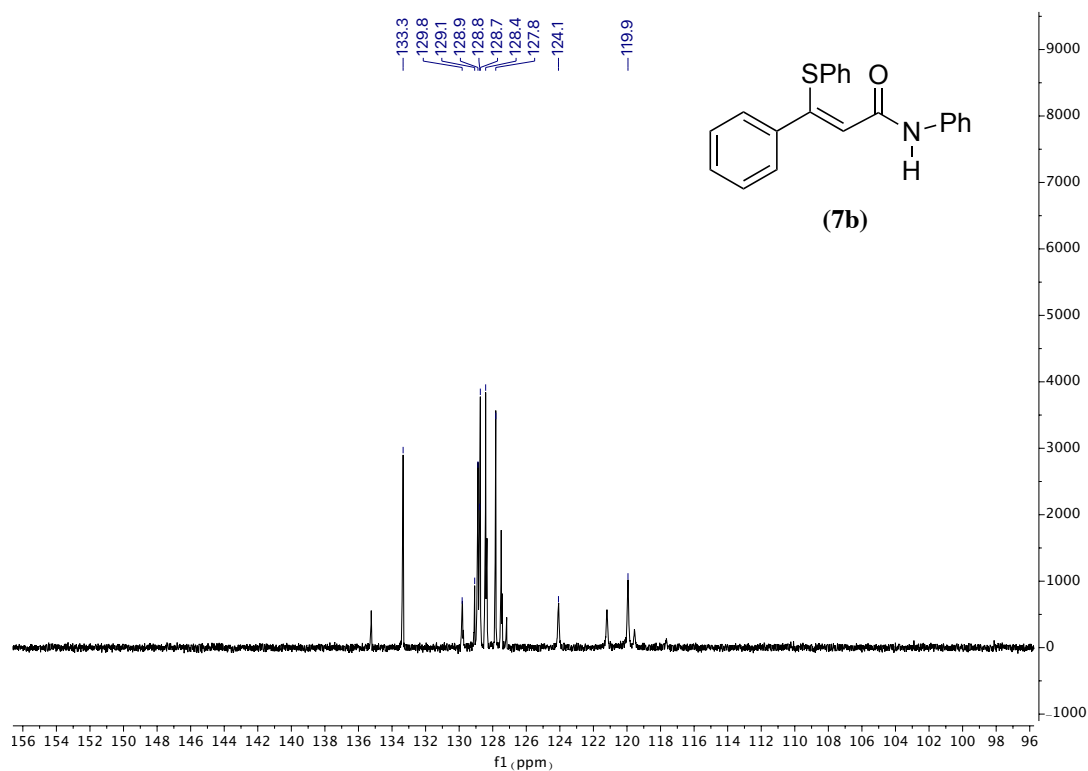
Espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y DEPT de 7a



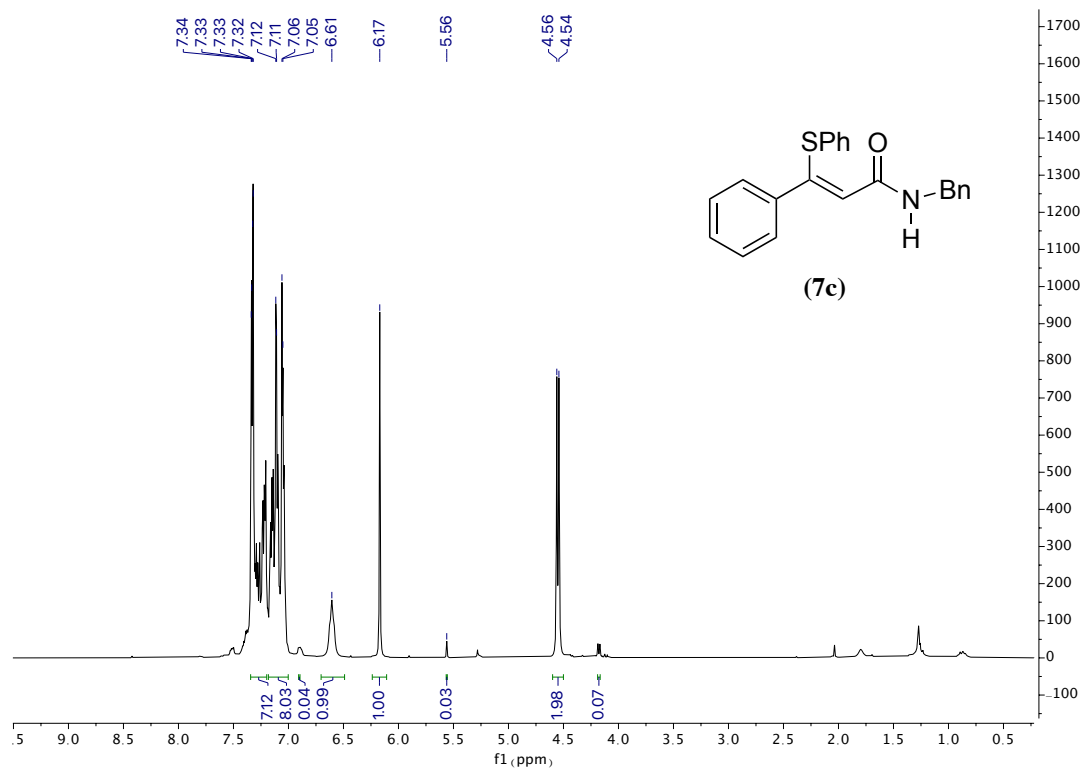


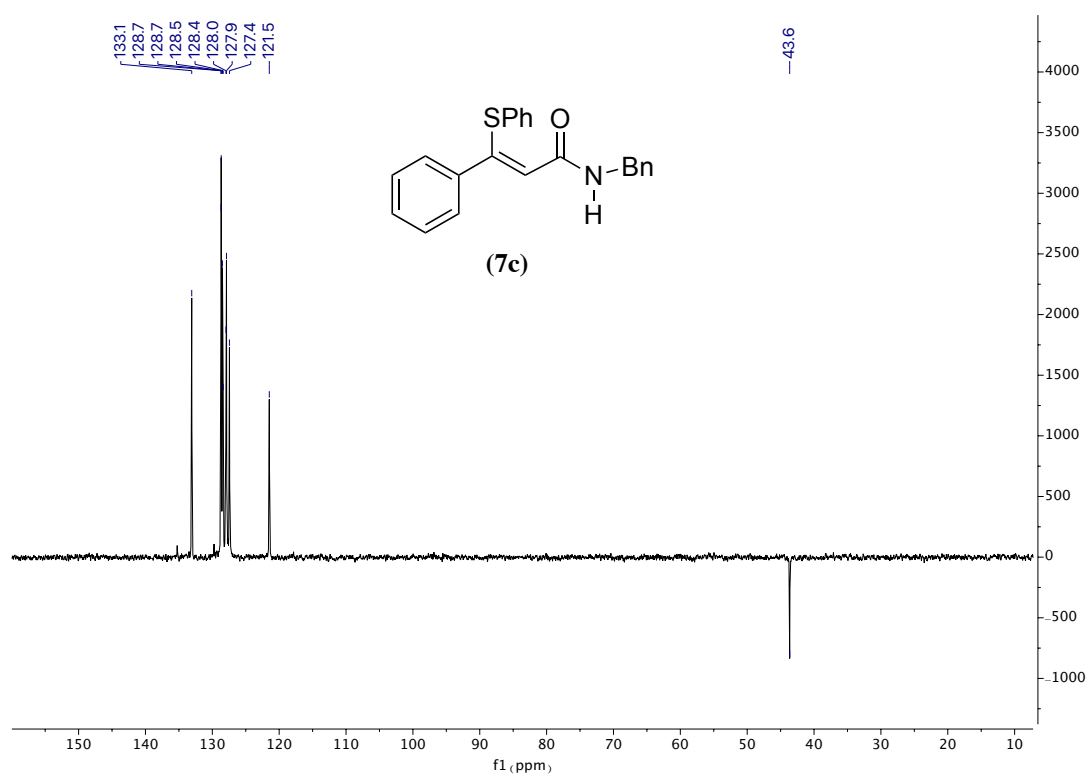
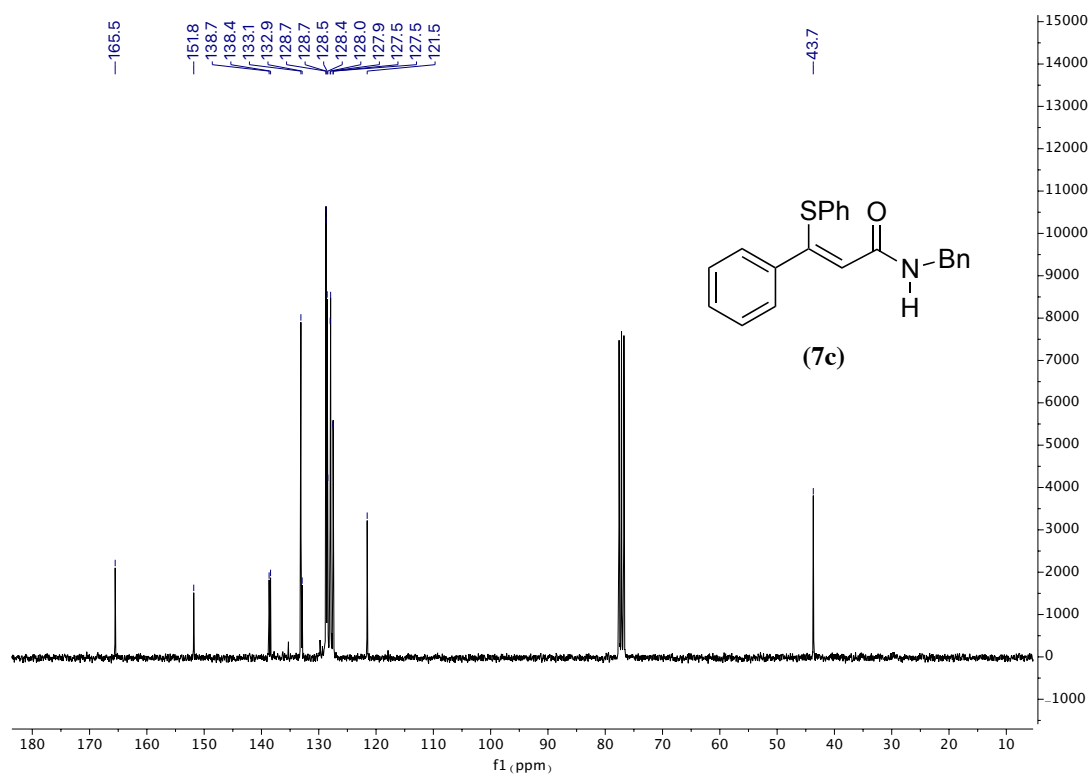
Espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y DEPT de 7b





Espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y DEPT de 7c





8.2 Anexo II: Datos cristalográficos para los compuestos **2j** y **7a**

Los cristales de los compuestos (*Z*)-*N*-fenil-3-yodo-3-fenilprop-2-enamida (**2j**) y (*Z*)-*N,N*-dimetil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida (**7a**) fueron analizados por difracción de Rayos-X de monocristal (una selección de los datos de medida y refinamiento de los cristales se recogen en las Tablas 5 y 6, respectivamente). Los datos de difracción se recogieron con un difractómetro de monocristal Oxford Diffraction Xcalibur Onyx Nova con radiación K α de cobre. Las correcciones de absorción empíricas se aplicaron usando el algoritmo SCALE3 ABSPACK, tal como viene implementado CrysAlis Pro RED.⁷⁷ Las estructuras se resolvieron con SIR-97.⁷⁸ Los refinamientos isotrópicos y anisotrópicos por mínimos cuadrados se realizaron utilizando SHELXL.⁷⁹ Los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y todos los átomos de hidrógeno se fijaron en posiciones calculadas sobre los átomos correspondientes antes del refinamiento, con la excepción del átomo de hidrógeno del grupo NH del compuesto **2j**, que se localizó en el mapa de densidad electrónica. El paquete de programas WinGX se utilizó durante todo el proceso.⁸⁰ Las estructuras moleculares se han representado con el programa Mercury.⁸¹

Tabla 5. Datos cristalográficos de (Z)-N-fenil-3-yodo-3-fenilprop-2-enamida (**2j**)

Fórmula	C ₁₅ H ₁₂ INO
m_f (Da)	349.16
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P ₋₁
a, b, c (Å)	9.9118(5), 12.351(1), 13.385(1)
α, β, γ (°)	109.052(7), 94.902(5), 112.103(6)
$V, \text{Å}^3$	1393.8(2)
Z	4
$F(000)$	680
ρ_{calcd} (g cm ⁻³)	1.664
μ (mm ⁻¹)	17.946 (CuK α)
Tamaño del cristal (mm)	0.31×0.22×0.05
T (K)	298(2)
Rango de θ (°)	3.18–69.54
h, k, l mín./máx.	–11/9, –14/14, –15/16
Reflexiones medidas	11956
Reflexiones únicas	5119
Reflexiones con $I > 2\sigma(I)$	3845
Parámetros/Restricciones	331/2
GOF (sobre F^2)	1.032
R_I (sobre $F, I > 2\sigma(I)$)	0.062
wR_I (sobre F^2 , todos los datos)	0.019
$\Delta\rho$ mín./máx. (e Å ⁻³)	–0.888/1.108

Tabla 6. Datos cristalográficos de (Z)-N,N-dimetil-3-fenil-3-(feniltio)-prop-2-enamida

	(7a)
Fórmula	C ₁₇ H ₁₇ NOS
m_f (Da)	283.37
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>Pna</i> 2 ₁
a, b, c (Å)	16.6386(4), 14.9163(4), 6.0806(2)
α, β, γ (°)	90, 90, 90
$V, \text{Å}^3$	1509.12(7)
Z	4
$F(000)$	600
ρ_{calcd} (g cm ⁻³)	1.247
μ (mm ⁻¹)	1.852 (CuK α)
Tamaño del cristal (mm)	0.27×0.13×0.09
T (K)	298(2)
Rango de θ (°)	3.98–69.60
h, k, l mín./máx.	–20/19, –13/17, –7/7
Reflexiones medidas	4560
Reflexiones únicas	2233
Reflexiones con $I > 2\sigma(I)$	1988
Parámetros/Restricciones	181/1
GOF (sobre F^2)	1.060
R_I (sobre $F, I > 2s(I)$)	0.044
wR_I (sobre F^2 , todos los datos)	0.126
$\Delta\rho$ mín./máx. (e Å ⁻³)	–0.197/0.158