

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

Síntesis de Cumarinas mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de halogenuros de arilo
utilizando un *N*-Acil-*N*-heterociclo con un número de ciclos alto.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Hector Palencia Ramírez



**Ciencias
Químicas**

TUTOR: Dr. Federico García Jiménez
AÑO: 2005

m. 341036



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAJ a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo tesis doctoral.

NOMBRE: Hector Pelenciz Ramirez

FECHA: 15 de Febrero de 2005

FIRMA: PA. Federico Garcia Jiménez

Agradecimientos.

Quiero agradecer a las personas más cercanas que me dieron todo su apoyo en los momentos difíciles, cuando más lo necesité. A mis padres, María Elena, Javier. A mis hermanos, Marilú, Javier, Omar, a mis cuñados Ara Avitia y Efrén Herrera. A mis sobrinos, Vicky, Gordito, Kimberly, Lezdy. Con especial cariño para la bebé. A mis amigos más cercanos que han sido como parte de mi familia: Victor Juárez, Eva Camacho y Alba Carmona, gracias por su ayuda y apoyo incondicional en todo momento que lo he necesitado.

A mis demás amigos: Ingrid Trimble, Raúl Villaseñor, Enrique Martínez, Juan Manuel León, Meg Gifford, Scott Schroeder, Willi Suárez, María Elena y Anita, Raúl y la Familia Arévalo. A todos los demás que no menciono pero que han sido amigos o han influido en mi vida.

A mis asesores el Dr. Federico García y el Dr. James Takacs por todo el apoyo recibido, sin el cual no hubiera sido posible terminar este trabajo tan interesante. Con especial dedicación al profesor Victor Snieckus por su asesoría y por haber despertado en mí tanto interés por la química y la investigación. A la Dra. Elvira Santos por haber sido mi guía en mis inicios del posgrado, por su apoyo y su amistad.

A la gente del grupo del Dr. Takacs, la Universidad de Nebraska-Lincoln, a nuestra Alma Mater: La Universidad Nacional Autónoma de México. Al CONACYT por el apoyo recibido.

Contenido.

Contenido.-----	1
Listado de Figuras.-----	4
Listado de compuestos nuevos.-----	8
Listado de compuestos conocidos sintetizados como intermediarios o como productos finales de la reacción de compuestos nuevos.-----	9
Listado de abreviaturas.-----	10
Objetivo de la Tesis-----	13
Abstract.-----	14
Resumen.-----	16
Capítulo 1-----	18
Introducción.-----	18
Capítulo 2-----	21
Antecedentes.-----	21
2.1 Síntesis de cumarinas utilizando como catalizadores metales de transición.-----	24
2.1.1 Uso de la reacción de Heck-Mizoroki.-----	26
2.1.2 El concepto de la lactona en la síntesis asimétrica de biarilos.-----	31
2.1.3 Síntesis de benzocumarinas mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.-----	33
2.1.4 Síntesis mediante el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille.-----	38
2.1.5 Otras síntesis de benzocumarinas promovidas por otros metales de transición.-----	38
2.2 Catalizadores y ligandos novedosos empleados en las reacciones de acoplamiento.-----	39
2.3 Avances en el diseño de ligandos en reacciones catalizadas por paladio.-----	47
Capítulo 3-----	51
Resultados y discusión.-----	51
3.1 Síntesis de biarilos mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Aplicación del método a la síntesis de benzocumarinas.-----	51
3.2 Aplicación del sistema catalítico a la reacción de borilación de Miyaura.-----	74
3.3 Aplicación del sistema catalítico a la síntesis de alquil-arilos.-----	76
3.4 Aplicación del sistema catalítico a la Reacción de Heck.-----	79
3.5 Aplicación del acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la síntesis de cumarinas.-----	81

3.6 Mecanismos del acoplamiento. -----	84
3.6.1 Mecanismo de las reacciones de acoplamiento. -----	84
3.6.2 Mecanismo del acoplamiento de Suzuki. -----	87
3.6.3 Mecanismo propuesto con la participación del carbeno-paladaciclo. -----	89
3.7 Rutas alternativas de síntesis de biarilos con resultados poco satisfactorios. -----	94
3.7.1 Síntesis de anillos de seis miembros a partir del acoplamiento intramolecular de Stille. Síntesis de biarilos. -----	94
3.7.2 Intento de ciclización por borilación de Miyaura-acoplamiento intermolecular de Suzuki-Miyaura en un proceso tandem. -----	99
3.7.2.1 Reacciones de acoplamiento con diboranos.	99
3.7.2.2 Reacciones de acoplamiento secuencial en el mismo matraz, mediante la borilación de Murata.	103
Capítulo 4 -----	110
Conclusiones. -----	110
Capítulo 5 -----	113
Parte experimental. -----	113
5.1 Procedimientos de síntesis utilizados. -----	114
Éster (2,6-diisopropil)-fenílico del ácido imidazol-1-carboxílico (105). -----	114
Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,6-diisopropil-fenoxicarbonil)-3<i>H</i>-imidazol-1-ium (sal de imidazolio utilizada como ligante, L_{Br}). -----	115
Bromuro de 1,3-bis(2-bromo-bencil)-3<i>H</i>-imidazol-1-ium (Subproducto obtenido en la optimización del ligante L_{Br}). -----	117
Bromuro de 1-bencil-3-(2,6-diisopropil-fenoxicarbonil)-3<i>H</i>-imidazol-1-ium (L_H sal de imidazolio utilizada como ligante). -----	118
1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-1 <i>H</i>-imidazol (<i>N</i>-mesitil imidazol). -----	118
Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3 <i>H</i>-imidazol-1-ium. -----	120
Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura utilizando el ligante 2, con bajas concentraciones del catalizador. -----	120
Bifenilo.	123
4-Metil bifenilo.	123
4-Fenil benzoato de metilo.	124

	3
2-Fenil benzoato de metilo.	125
2-Metoximetoxi bifenilo.	125
1-Yodo-2-metoximetoxi benceno. -----	126
Síntesis de bifenilos precursores de cumarinas. -----	127
Éster metílico del ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.	128
Éster metílico del ácido 4',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.	128
Éster metílico del ácido 5',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.	129
Éster metílico del ácido 4'-3'-2'-trimetoxi-bifenil-2-carboxílico.	130
Éster metílico del ácido 5'-tert-butil-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.	130
Éster metílico del ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.	131
Éster metílico del ácido 5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.	132
Síntesis de cumarinas. -----	132
Benzo [c] cromen-6-ona.	133
3-Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.	134
2-Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.	134
2-tert-Butil-benzo [c] cromen-6-ona.	135
2-Cloro-benzo [c] cromen-6-ona.	135
2-Fluoro-benzo [c] cromen-6-ona.	136
Borilación de Miyaura. -----	136
Acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácidos alquil borónicos. -----	137
Bibliografía. -----	139
Anexos. -----	148

Listado de Figuras.

Figura 1-1 Principales reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, utilizadas en la síntesis de biarilos.....	20
Figura 2-1 Estructuras de algunas benzocumarinas importantes y biarilos derivados de ellas.....	25
Figura 2-2 Síntesis de benzocumarina mediante la reacción de Heck- Mizoraki.....	27
Figura 2-3 Ciclización de benzoatos de fenilo bajo condiciones de Heck.	27
Figura 2-4 Síntesis de la Arnotina I, mediante la reacción de Heck.....	28
Figura 2-5 Síntesis de la Defucogilvocarcina V (12b).	29
Figura 2-6 Síntesis de la Gilvocarcina M.	29
Figura 2-7 Síntesis de la Gilvocarcina V.....	30
Figura 2-8 Ataque nucleofílico del bis éster por parte del acetato.	31
Figura 2-9 Síntesis de biscumarinas mediante una doble ciclización de Heck.	31
Figura 2-10 El método de la lactona en la síntesis de biarilos quirales.	33
Figura 2-11 Síntesis de la porción bifenilo de la Vancomicina.....	33
Figura 2-12 Metodología DoM- Acoplamiento de Suzuki en la síntesis de benzocumarinas.....	34
Figura 2-13 Transposición aniónica remota de Fries en la síntesis de benzocumarinas.	36
Figura 2-14 Síntesis de la Defucogilvocarcina V mediante la estrategia DoM-Suzuki- transposición aniónica de Fries.....	37
Figura 2-15 Síntesis de benzopirona mediante la tecnología DoM-Suzuki en SS.	38
Figura 2-16 Síntesis del éter metílico de la Defucogilvocarcin V, mediante un carbeno de Fisher.	39
Figura 2-17 Estabilización de carbenos singuletes.....	40
Figura 2-18 Diamino carbenos estables.....	41
Figura 2-19 Donación sigma de un carbeno en un complejo organometálico.	42
Figura 2-20 Carbeno Imes y su sal precursora.	43
Figura 2-21 Acoplamiento de Suzuki en presencia de diferentes grupos funcionales.	44
Figura 2-22 Acoplamiento de Suzuki con triflatos de arilo.....	45
Figura 2-23 Reacción de Heck con el ligante bidentado 68.	47

Figura 2-24 Condiciones de reacción empleadas en reacciones de acoplamiento de diferentes substratos catalizados por paladaciclos/fosfinas secundarias (ver Fig. 3-25 para detalles).	48
Figura 2-25 Estructura de los paladaciclos y fosfinas secundarias empleados en la optimización del acoplamiento de Suzuki.	49
Figura 2-26 Síntesis de los complejos fosfina- paladaciclo.....	50
Figura 3-1 Ejemplos de catalizadores alternativos desarrollados para reacciones catalíticas.	52
Figura 3-2 Ligante objetivo y compuestos estructuralmente relacionados.	53
Figura 3-3 Síntesis de oxindoles a partir de <i>o</i> -bromoanilidas catalizadas por el complejo 97.....	53
Figura 3-4 Análisis retrosintético para el paladaciclo 96.	54
Figura 3-4a Análisis retrosintético simplificado para el paladaciclo 96.....	54
Figura 3-5 Síntesis de imidazoles con CDI.	55
Figura 3-6 Síntesis de la sal de <i>N</i> -Imidazolio L _{Br} (compuesto 106).....	56
Figura 3-7 Productos de la reacción en la síntesis del ligante.	57
Figura 3-8a Optimización en paralelo de la síntesis del ligante a temperatura ambiente.....	58
Figura 3-8b Optimización en paralelo de la síntesis del ligante a 50 °C.	58
Figura 3-9 Desarrollo de condiciones en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.	61
Figura 3-10 Uso de fosfinas secundarias como coligantes de paladaciclos.	63
Figura 3-11 Uso de fosfinas como coligantes en el acoplamiento de Suzuki.	63
Figura 3-12 Efecto de los sustituyentes en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.	65
Figura 3-13 Efecto del carbonilo en la actividad catalítica del ligante.....	67
Figura 3-14 Efecto del ligante en el acoplamiento de Suzuki.	68
Figura 3-15 Posible inserción del paladio sin el bromo en la parte bencílica.	69
Figura 3-16 Papel del bromo del anillo aromático en la inserción del paladio.	70
Figura 3-17 Borilación del 4-yodo tolueno promovida por L _{Br}	76
Figura 3-18 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura del ácido 1-butil borónico con yoduros de arilo. .	79
Figura 3-19 Reacción de Heck promovida por el ligante L _{Br}	80
Figura 3-20 Síntesis de cumarinas a partir de los biarilos precursores.....	82
Figura 3-21 Ciclo catalítico general para los acoplamientos organometálicos, ejemplificado con el paladio.....	84
Figura 3-22 Formación de biarilo a partir del complejo organopaladio <i>cis</i> , mediante reducción eliminativa por el mecanismo no- disociativo- no- asociativo.	86

Figura 3-23 Mecanismo disociativo para la eliminación reductiva de compuestos de diorganopaladio.	87
Figura 3-24 Acoplamiento de Suzuki del borolano 130 con iodobenceno.....	88
Figura 3-25 Mecanismo del acoplamiento de Suzuki en la formación de enlaces sp^2	88
Figura 3-26 Mecanismo alternativo de transmetalación.....	89
Figura 3-27 Mecanismo propuesto en el acoplamiento de Suzuki con L_{Br}	91
Figura 3-28 Mecanismo propuesto para la formación de una aril dialquil fosfina.....	93
Figura 3-29 Acoplamiento intramolecular de dihaluros de arilo, catalizada por paladio.....	94
Figura 3-30 Acoplamiento de Kosugi-Migita-Stille.....	95
Figura 3-31 Acoplamiento intramolecular de Stille de biarilos.....	96
Figura 3-32 Síntesis del éster biarilo di-iodado.	96
Figura 3-33 Condiciones de reacción para el acoplamiento de Stille del éster de arilo di-iodado.	97
Figura 3-34 Conformación más favorable para el benzoato de fenilo.....	98
Figura 3-35 Proceso hipotético de polimerización del benzoato de arilo.....	99
Figura 3-36 Borilación de haluros y triflatos de arilo.....	100
Figura 3-37 Formación de un péptido macrocíclico, mediante una reacción de ciclización por borilación de Miyaura-acoplamiento de Suzuki en tandem.	101
Figura 3-38 Ciclización secuencial en un mismo matraz.	101
Figura 3-39 Ejemplos de condiciones de reacción utilizadas en la ciclización.....	102
Figura 3-40 Borilación de haluros y triflatos de arilo con PinBH, catalizada por paladio.....	104
Figura 3-41 Condiciones de reacción de la Tabla 3.15.	105
Figura 3-42 Efecto de la primera base adicionada en el acoplamiento secuencial de Murata-Suzuki.	106
Figura 3-43 Ligantes utilizados en la optimización en paralelo del acoplamiento secuencial de Suzuki-Miyaura descrito en la Fig. 3.41.....	107
Figura 3-44 Efecto del ligante en la ciclización intramolecular de Suzuki, utilizando $Pd(OAc)_2$ como fuente de paladio.	108
Figura 3-45 Optimización en paralelo para la ciclización de la Fig. 3.41.....	108

Listado de Tablas.

Tabla 2-1 Ciclización de benzoatos de 2-bromoarilo bajo condiciones de Heck.....	27
Tabla 2-2 Ciclización de los benzoatos mostrados en la Fig. 2.3 ^[127]	28
Tabla 2-3 Síntesis de benzocumarinas mediante la secuencia DoM- Acoplamiento de Suzuki.	35
Tabla 2-4 Síntesis de benzocumarinas mediante la transposición aniónica remota de Fries.	36
Tabla 2-5 Efecto de la base en el acoplamiento de Suzuki del 4-clorotolueno y el ácido fenilborónico.....	44
Tabla 2-6 Tolerancia de grupos funcionales en el acoplamiento de Suzuki (Fig. 2.21).....	45
Tabla 2-7 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre triflatos de arilo y ácidos fenilborónicos.....	46
Tabla 2-8 Rendimientos para el acoplamiento de Suzuki utilizando varias combinaciones del paladaciclo 78 y fosfinas.	49
Tabla 2-9 Acoplamiento de Suzuki del PhB(OH) ₂ y el 4-cloroanisol, catalizado por los complejos preformados.	50
Tabla 3-1 Productos de la síntesis del ligante L _{Br} a temperatura ambiente.	57
Tabla 3-2 Productos de la síntesis del ligante L _{Br} a diferentes temperaturas.	57
Tabla 3-3 Efecto de la base en el acoplamiento de Suzuki de haluros de arilo.....	61
Tabla 3-4 Efecto de las fosfinas como co-catalizadores en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.	64
Tabla 3-5 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura con diferentes halogenuros de arilo.	65
Tabla 3-6 Efecto del grupo carbonilo en la actividad catalítica.	67
Tabla 3-7 Efecto de los ligantes en el acoplamiento de Suzuki.	68
Tabla 3-8 Efecto del bromo en la inserción del paladio.	71
Tabla 3-9 Comparación de los precursores de los NHC y cantidad de catalizador en el acoplamiento de ácido fenil borónico y iodobenceno.	72
Tabla 3-10 Eficiencia catalítica utilizando el 4-yodotolueno como sustrato.....	73
Tabla 3-11 Halogenuros de arilo poco reactivos en condiciones de alta temperatura.....	74
Tabla 3-12 Reacción de Heck promovida por L _{Br}	80
Tabla 3-13 Síntesis de cumarinas a partir de biarilos provenientes del acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el ligante L _{Br}	82
Tabla 3-14 Optimización de la ciclización mostrada arriba.	103
Tabla 3-15 Efecto de la base en el acoplamiento secuencial de Murata-Suzuki.	105


Listado de compuestos nuevos.

5-1 Ester (2,6-diisopropil)-fenílico del ácido imidazol-1-carboxílico.....	114
5-2 Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium.....	115
5-3 Bromuro de 1,3-bis(2-bromo-bencil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium.....	117
5-4 Bromuro de 1-bencil-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium (L_H sal de imidazolio utilizada como ligante) (L_H).....	118
5-18 Éster metílico del ácido 5'- <i>tert</i> -butil-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.....	131
5-19 Éster metílico del ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.....	131
5-20 Éster metílico del ácido 5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.....	132

Listado de compuestos conocidos sintetizados como intermediarios o como productos finales de la reacción de compuestos nuevos.

5-5 1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazole (<i>N</i> -Mesitil Imidazol)	119
5-6 Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium.	120
5-7 Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura	121
5-8 Bifenilo.....	123
5-9 4-Metil bifenilo.....	124
5-10 4- Fenil benzoato de metilo.....	124
5-11 2-Fenil benzoato de metilo.....	125
5-12 2-Metoximetoxi bifenilo.....	126
5-13 Síntesis de bifenilos precursores de cumarinas.	127
5-14 Éster metílico del ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.....	128
5-15 Ester metílico del ácido 4',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.	129
5-22 Benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.....	133
5-23 3- Hidroxi-benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.	134
5-24 2- Hidroxi-benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.	134
5-25 2- <i>tert</i> -Butil-benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.....	135
5-26 2- Cloro-benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.....	135
5-27 2- Fluoro-benzo [<i>c</i>] cromen-6-ona.	136
5-28 4,4,5,5-Tetrametil-2- <i>p</i> -toluil-[1,3,2]dioxaborolano	136
5-29 1-Butil-4-metilbenceno.	137

Listado de abreviaturas.

 Soporte polimérico
AcO Acetato
Aq Acuoso
ArCualquier grupo arilo
AsPh ₃ Trifenil arsina
9-BBN 9-Borabicyclo[3.3.1] nonano
BINAL 2,2'- bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
BINOL 1,1,- Bi- 2- naftol
<i>t</i> -Bu ₂ PBiPh Bifenil-2-il-di- <i>tert</i> -butil-fosfina
CDI <i>N, N</i> - carbonildiimidazol
CG Cromatografía de gases
Conv Conversión
COSY Homonuclear <u>correlation spectroscopy</u>
DCC 1,3- Diciclohexil carbodiimida
DEPT Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMA Dimetil acetamida
DMF Dimetil formamida
DMSO Dimetil sulfóxido
DoM Metalación <i>orto</i> dirigida
dppe 1,2- bis(difenilfosfino) etano
dppf 1,1'- bis(difenilfosfino) ferroceno
DPPP Bis(difenil fosfino) propano
EtOAc Acetato de etilo
FAB Fast Atom Bombardment
H ₂ IPr 1,3-Bis(2,6-diisopropil fenil)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -1-imidazolio
Hex Hexano
HMQC Heteronuclear Multiple Quantum Coherente
HOAc Ácido acético
HP(<i>t</i> -Bu) ₂ Di (<i>tert</i> -butil) fosfina

HPAd ₂	Diadamantil fosfina
HPCy ₂	Diciclohexil fosfina
HPNor ₂	Dinorbornil fosfina
HPPh ₂	Difenil fosfina
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
Imes	1,3-bis (2,4,6-trimetilfenil) imidazol-2-ilideno
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
L	Ligante
L ₁₁₂	Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium
L _{Br} ..	Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,6-diisopropil-fenoxicarbonil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium
LDA	Diisopropil amida de litio
L _H	Bromuro de 1-bencil-3-(2,6-diisopropil-fenoxicarbonil)-3 <i>H</i> -imidazol-1-ium
M ⁺	Ion molecular
MHz	Mega Hertz
MOM	Metoximetilo
MOMCl	Cloruro de metoximetilo
Nd	No detectado
NHC	Carbeno de <i>N</i> -Heterociclo
Pd(acac) ₂	Acetilacetato de Paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris (dibenciliden acetona)dipaladio (0)
PEt ₂ Ph	Dietil fenil fosfina
PEt ₃	Trietil fosfina
PEtPh ₂	Etil difenil fosfina
Ph	Fenilo
PhOK	Fenóxido de potasio
(PinB) ₂	Bispinacol boronato
PinBH	Pinacol borano
PivO	Pivalato

PMePh ₂	Metil difenil fosfina
PPh ₃	Trifenil fosfina
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SS	Fase sólida
ta	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutil amonio
Tfa	Trifluoro acetato
TfO	Triflato
THF.....	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetil sililo
TOF.....	Frecuencia catalítica (TON/Número de horas)
TON	Número de ciclos catalíticos (moles de producto/ moles de catalizador)
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluen sulfónico
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Objetivo de la Tesis

Debido a la importancia de los biarilos en síntesis orgánica, catálisis y aplicaciones en el área biológica, entre otras, se han desarrollado una gran variedad de metodologías para este fin, entre las cuales sobresale el acoplamiento de Suzuki-Miyaura como una de las metodologías con mayor potencial para este fin. La eficacia del acoplamiento de Suzuki-Miyaura depende fuertemente de los sistemas catalíticos empleados, en los cuales el ligante juega un papel crucial.

Una de las aplicaciones más interesantes en la síntesis de biarilos es la formación de cumarinas, cuya familia se ha destacado entre otras cosas por las propiedades farmacológicas que muestran, así como por la síntesis de novedosos materiales con propiedades luminiscentes interesantes.

Debido a lo anterior, el objetivo de esta tesis fue la síntesis de una sal precursora de un ligante que fuera capaz de participar en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, con una eficacia mayor a la de los catalizadores tradicionales, lo cual se puede medir a partir del número de ciclos catalíticos (TON) y la aplicación del sistema desarrollado en la síntesis de benzocumarinas a través de la formación de biarilos mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.

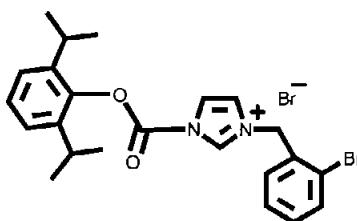
Abstract.

The chemistry of biaryls is one of the most interesting fields in organic chemistry and constitutes a big class of compounds of academic interest, as well as playing an important role in a number of industrial processes, fine chemical industry, catalysis, electronic devices, etc. Thus the aryl, aryl bond formation is a very dynamic field nowadays.

Coumarins are interesting derivatives belonging to biaryl's family with multiple biological activities such as antibiotics, anti-tumorals, anti- HIV, etc, and also with application as polymers.

The use of organotransition complexes as catalysts promoting the formation of sp^2 - sp^2 bonds in the biaryls has increased notably in the past two decades. Of all available methods the Suzuki-Miyaura cross-coupling constitutes one of the most versatile tools in organic synthesis for this purpose. The palladium-ligand complex employed for this purpose is key for the success of this reaction.

In this context a new ligand was developed for its application in the Suzuki coupling of aryl iodides and bromides with phenyl boronic acids. The ligand precursor is an imidazolium salt that can form a pincer ligand constituted from an *N*-Heterocyclic carbene and a palladacycle.



This salt is easily synthesized from the corresponding imidazol and 2-bromo benzyl bromide in acetonitrile at reflux in good yield.

The ligand has been very active in the synthesis of biaryls through the Suzuki-Miyaura cross coupling reactions. Dioxane was the best solvent for the reaction and Cs_2CO_3 as the base, moreover from the different palladium sources $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ was the best. The catalytic system developed shows good tolerance toward functional groups and it has low steric effect sensitivity. The system has a very high turn over number (TON) of 3.3×10^7 for the reaction of iodobenzene and phenyl boronic acid.

The catalytic system shows good activity for the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryl iodides with alkyl boronic acids, the Heck reaction, and the Miyaura's boronation with bispinacol boronate.

In a smooth sequence coumarins were obtained in very good yields cyclizing the corresponding biaryls obtained with the Suzuki-Miyaura's coupling.

In summary, a new acylimidazolium salt precursor to an *N*-Acyl-NHC-complexed palladacycle catalyst was synthesized. In spite of the fact that acylimidazolium salts are reactive acylating agents, catalyst derived from this new ligand precursor give up to 3.3×10^7 turnovers in the Suzuki-Miyaura coupling. This system showed also good catalytic activity for the Heck reaction and the Miyaura's boronation. The versatility of this new catalyst for the synthesis of coumarins was shown.

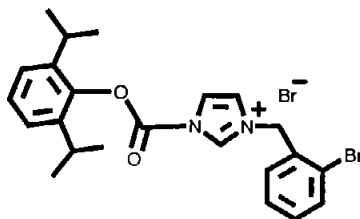
Resumen.

La química de los biarilos es uno de los campos más interesantes de la química orgánica, los cuales constituyen un grupo de compuestos muy grande con interés no solo académico sino también industrial, ya que juegan un papel muy importante en diferentes procesos, producción de productos químicos finos, catálisis, componentes electrónicos, etc. Debido a esto la síntesis de biarilos, constituye un campo muy dinámico hoy en día.

Las cumarinas constituyen un grupo muy interesante de derivados de los biarilos con actividad biológica variada, debido a lo cual algunos de ellos actúan como antibióticos, antitumorales, anti- VIH, etc., así como con aplicaciones en polímeros.

El uso de los complejos de transición en catálisis como promotores de la formación de enlaces sp^2 - sp^2 en los biarilos, se ha incrementado en forma notable en las dos últimas décadas. Dentro de este tipo de métodos el acoplamiento de Suzuki-Miyaura constituye una de las herramientas más versátiles en síntesis orgánica utilizada en la formación de biarilos. Los catalizadores de paladio que se emplean con este fin, juegan un papel clave en el éxito de esta reacción y como parte del catalizador los ligantes del complejo, constituyen una parte importante del mismo.

En este contexto como parte de este trabajo se desarrolló un nuevo precursor de un ligante para utilizarlo en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de yoduros de arilo con ácidos fenil borónicos, catalizado por un complejo de paladio. El precursor es una sal de imidazolio, la cual puede formar un ligante con varios sitios de coordinación (pinzas) en un complejo de paladio formando un carbeno de *N*-heterociclo y un paladaciclo.



La síntesis de esta sal es simple y se llevó a cabo a partir del imidazol correspondiente y del bromuro de 2-bromo bencilo a reflujo en acetonitrilo.

El ligante fue muy activo en la síntesis de biarilos mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, para lo cual el dioxano resultó ser el mejor disolvente y el Cs_2CO_3 la mejor base, en tanto que el Pd_2dba_3 fue la mejor fuente de paladio. El sistema catalítico desarrollado mostró una gran tolerancia hacia diferentes grupos funcionales y poca sensibilidad a efectos estéricos de sustituyentes voluminosos; además el sistema catalítico mostró un número de ciclos muy alto (TON) para la reacción entre el yodo benceno y el ácido fenil borónico, el cual de de 3.3×10^7 .

Asimismo, el catalizador mostró una actividad muy buena en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de yoduros de arilo con ácidos alquil borónicos, la reacción de Heck y la reacción de borilación de Miyaura con bispinacol boronato.

Mediante un procedimiento secuencial simple, se logró la síntesis de cumarinas con muy buenos rendimientos, mediante la ciclización de los biarilos correspondientes, obtenidos mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

En resumen, se sintetizó una nueva sal de acil imidazolio precursora de un ligante que forma un complejo *N*-acil-NHC-paladaciclo. No obstante que la mayoría de las sales de acilimidazolio se comportan como agentes acilantes, el catalizador derivado de este nuevo precursor de ligante, alcanza un TON de 3.3×10^7 para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Este catalizador también muestra una actividad catalítica buena en la reacción de Heck y en la borilación de Miyaura; la versatilidad de este catalizador en la síntesis de cumarinas fue evidente.

Capítulo 1

Introducción.

Los métodos catalíticos, han sido ampliamente aceptados en síntesis orgánica debido a que ha sido posible realizar las transformaciones de una manera más efectiva que con métodos no catalíticos^[1-3]; sin embargo hoy en día la investigación se ha centrado en la búsqueda de nuevos catalizadores que sean más eficientes en términos no solamente de rendimiento, sino de selectividad, menor generación de residuos y mayor eficiencia (vida del catalizador o número de ciclos catalíticos) lo cual hace más atractivos a los catalizadores para aplicaciones a nivel industrial y en síntesis de productos químicos finos^[4]. Una pieza fundamental del catalizador es el ligante, debido a lo cual se ha venido haciendo mucho énfasis en la química para el desarrollo de ligantes más efectivos^[5-10]. Debido a la importancia en esta área, el objetivo de este trabajo fue la síntesis de un nuevo tipo de un precursor de ligante que fuera muy eficiente para la síntesis de biarilos a través de la reacción de Suzuki- Miyaura de haluros de arilo. Asimismo, la aplicación de este ligante en la síntesis de biarilos, precursores de benzocumarinas, las cuales constituyen una familia de compuestos muy importantes por su actividad biológica^[11-21], aplicaciones como intermedarios en la síntesis de productos naturales y sintéticos, así como intermedarios en la síntesis de novedosos ligantes (biarilos quirales) utilizados en síntesis asimétrica^[22-26]. Los carbenos han surgido como uno de los ligantes más prometedores en catálisis en los últimos años, debido a que se comportan como las fosfinas, pero son más estables que estas, especialmente a altas temperaturas^[7, 27-37]. Los paladaciclos son otro tipo de ligantes estables a temperaturas altas que catalizan diferentes reacciones de manera eficiente^[38-40]. Debido a lo expuesto se pensó que la combinación de un carbeno y un paladaciclo podrían dar lugar a un nuevo tipo de ligante que

incorporara las características de ambos^[39, 41, 42]. Como resultado de este proyecto se logró la síntesis de una sal de imidazolio precursora de un nuevo ligante de *N*-heterociclo carbeno-paladaciclo. Este ligante formó una especie catalítica muy activa con el paladio y en presencia de fosfinas secundarias (como co-ligantes) resultó muy activo en la síntesis de biarilos mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Varios de los biarilos así obtenidos fueron transformados a cumarinas con muy buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Este ligante de características particulares posiblemente deba su actividad a la presencia de grupos voluminosos y un grupo carbonilo que en conjunto con otros “puntos coordinativos” en el mismo, puede actuar como un ligante “multidentado” que al ser más estable, tenga un tiempo de vida mayor que varios ligantes de tipo carbeno o paladaciclo sencillos.

El sistema catalítico presenta un número de ciclos catalíticos grande y es capaz de catalizar diferentes reacciones con buenos resultados.

Las principales reacciones de síntesis de biarilos catalizadas por paladio y que se han utilizado profusamente en los últimos años exitosamente en la síntesis de moléculas complejas, se conocen con el nombre de sus descubridores y estas incluyen: Kumada-Tamao-Corriu^[43, 44] Mirozoki-Heck^[45, 46], Negishi^[47, 48], Kosugi-Stille^[49, 50], Suzuki-Miyaura^[51], Hiyama^[52] (Fig. 1-1).

En resumen resulta claro que es muy importante la investigación de nuevos métodos para la síntesis de biarilos (y derivados de ellos como las benzocumarinas), lo mismo que el desarrollo de nuevos ligantes para catalizadores de reacciones conocidas que puedan mejorar su desempeño, para hacer más atractivos y eficientes estos procesos.

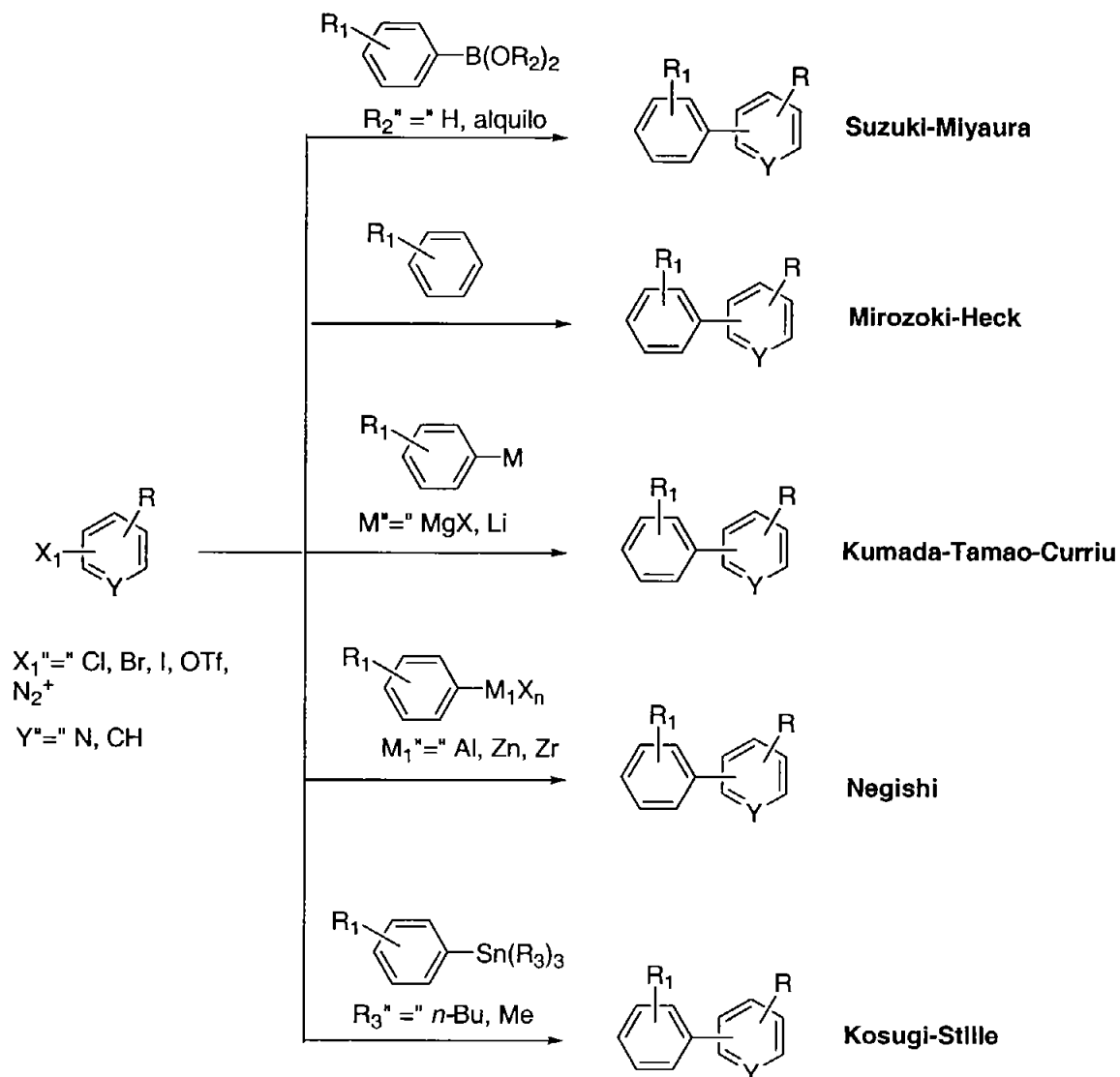


Figura 1-1 Principales reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, utilizadas en la síntesis de biarilos.

Capítulo 2

Antecedentes.

La mayoría de los compuestos orgánicos están formados por no más de una docena de elementos no metálicos como el H, N, P, O, S y los halógenos y quizás ésta haya sido una de las principales razones por las cuales hasta hace poco los químicos hacían un uso intenso de aquellas reacciones que involucraban el empleo de elementos no metálicos. Muchas de estas reacciones como la de Diles-Alder y las transposiciones de Claisen y Cope, continúan siendo importantes hoy en día; pero, su alcance sintético combinado ha sido un tanto limitado^[53].

Mas de la tercera parte de los elementos pueden ser considerados como metálicos, por lo cual no es sorprendente que algunos de ellos, como los metales de los grupos 1 y 2 (Li, Na, K y Mg, principalmente) hayan sido utilizados extensamente durante muchas décadas como reactivos o componentes de reactivos, para la generación de carbaniones y otras especies aniónicas. La importancia de algunos metales de poseer orbitales vacíos de baja energía ha sido gradual pero ampliamente reconocida por los químicos orgánicos, lo cual condujo al desarrollo de una metodología sintética moderna que involucra el uso del B, Al y otros metales del grupo 13 como ácidos de Lewis^[54-59].

Algunos metales de transición del bloque-*d*, como el Ni, Pd, Pt, Rh y Ru, han sido utilizados por mucho tiempo como catalizadores o componentes de éstos en reacciones de hidrogenación y reducciones, en tanto que otros como el Cr y el Mn se han empleado en reacciones de oxidación estequiométricas. Incluso, algunos de estos metales de transición intervienen en la formación de enlaces C-C, como en la reacción de hidroformilación de Roelen

de olefinas con CO y H₂, descubierta en 1938^[60, 61]. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los cincuentas cuando fue reconocido el gran potencial sintético de los metales de transición. En este sentido, un avance notable fue el descubrimiento de la reacción de polimerización de Ziegler-Natta^[62, 63], la cual puso al descubierto la habilidad de algunos metales de transición como el Ti y el Zr de actuar como catalizadores muy eficaces en la formación de enlaces C-C. El descubrimiento del ferroceno en 1951^[64] y los subsecuentes estudios acerca de su estructura y comportamiento químico, han abierto las puertas a una gran variedad de metallocenos y otros complejos de metales de transición como reactivos y catalizadores^[65-75]. En el área de la química de organopaladio es ampliamente aceptado que la reacción de oxidación de Wacker descubierta en 1959^[76, 77], inicia la era moderna de la síntesis orgánica catalizada por paladio.

En los últimos 30 o 40 años, alrededor de una docena de metales de transición han demostrado su versatilidad como catalizadores en síntesis orgánica y hoy en día en su conjunto representan la tercera parte de los principales catalizadores empleados. Las otras dos terceras partes están representados por las enzimas y los metales que no son del grupo de transición, así como los ácidos y las bases^[53, 78].

Entre los metales de transición utilizados en catálisis, el paladio ocupa una posición preponderante debido a sus características especiales, tales como su amplia reactividad ante diversos sustratos y su alta estereo, regio y quimioselectividad. En muchos aspectos sus complejos son al mismo tiempo muy reactivos y suficientemente estables, lo que les permite ser empleados como reactivos reciclables e intermediarios en procesos catalíticos. Estas características tan favorables parecen ser reservadas sólo a algunos elementos de la segunda fila de los metales de transición que incluyen al Pd, Rh y Ru, los cuales presentan una combinación de propiedades fisicoquímicas y electrónicas que deben ser las responsables de su comportamiento químico. Estas son una combinación de i) radio atómico moderadamente grande,

ii) electronegatividad relativamente alta; *iii*) disponibilidad simultánea de orbitales de óno-enlace llenos y orbitales de la capa de valencia vacíos y *iv*) una reversibilidad en los estados de oxidación. Las dos primeras características le comunican a los átomos de estos metales un carácter muy “blando”, mientras que la característica *iv* es una consecuencia de la *iii*. Además, en general, estos elementos no presentan una toxicidad peligrosa y son relativamente fáciles de manipular, por lo cual no se requieren una eliminación muy rigurosa del aire y la humedad en las reacciones en las que participan^[53, 78, 79].

Por lo anterior, el uso de catalizadores de paladio en métodos sintéticos para la formación de enlaces C-C o carbono-heteroátomo, son cada vez más importantes y actualmente forman parte del arsenal de los químicos orgánicos en sus investigaciones en los diferentes campos de la síntesis de productos naturales y sintéticos.

Dentro de los compuestos orgánicos, los biarilos (Ar_1-Ar_2) y sus homólogos tales como los terarilos, oligarilos y poliarilos, representan una familia muy importante de compuestos. La unidad biarilo se encuentra presente en muchos compuestos de gran interés, tales como productos naturales, polímeros, materiales avanzados, cristales líquidos, productos agroquímicos, intermediarios sintéticos, ligantes en catálisis^[80-83], moléculas de interés medicinal, intermediarios y parte estructural importante de productos naturales y sintéticos^[23-25, 84, 85]. La importancia y el interés en la síntesis de estos compuestos se ve reflejada en el hecho de que en los últimos 10 años se han publicado más de 1100 artículos referentes a la síntesis de biarilos^[86].

Por otro lado, en el mismo período se han escrito más de 60 revisiones acerca de la formación de biarilos; y de éstos, la mayoría se encuentran orientados a la participación de los métodos catalíticos con metales de transición, predominando en ellos las metodologías basadas en la química del paladio^[10, 87-97].

Debido a este predominio, en la actualidad se ha desarrollado un número de procesos catalíticos muy confiables con este metal, los cuales se basan en el acoplamiento inicial de un grupo (haluro, triflato, una sal de diazonio) con el catalizador de paladio y el intermediario resultante se acopla con un grupo nucleofílico que se encuentra como sustituyente en el complejo de paladio. Dicho grupo nucleofílico proviene de la transmetalación entre un compuesto organometálico de B, Zn, Mg, Sn, y el complejo de paladio; a dicho proceso de acoplamiento se le conoce como eliminación reductiva, la cual a la vez que genera el producto, regenera el catalizador^[53, 78, 79, 98-101].

Otras síntesis de biarilos catalizadas por paladio, pero que no se utilizan tan frecuentemente como las anteriores son: el acoplamiento de arilos de mercurio con yoduros de arilo^[102, 103] y el acoplamiento de cupratos de arilo con yoduros de arilo^[104]. Existen asimismo otros acoplamientos que se han empezado a estudiar recientemente y de los que aun no se conoce su potencial por completo, tales como el acoplamiento catalizados por paladio entre arilos derivados de bismuto, germanio, indio, plomo y antimonio^[94].

2.1 Síntesis de cumarinas utilizando como catalizadores metales de transición.

Las cumarinas son compuestos de origen natural^[105, 106] o sintético, con actividades biológicas muy variadas, tales como: anticoagulante^[107-110], antitumoral^[111, 112], anti- VIH^[113-116], y contra enfermedades de la piel^[117, 118], entre otras. Por su parte el subgrupo de las benzocumarinas también muestran propiedades biológicas muy interesantes, tales como anticancerígenos^[119], antitumorales^[120] y antibióticos^[119-122]. El ácido elágico (**1a**) y las Gilvocarcinas (por ejemplo la Gilvocarcina V), (**1b**) son dos de los miembros más prominentes de este grupo (Fig. 2-1).

Además, las benzocumarinas han sido utilizadas como intermediarios en la síntesis de compuestos biarilos quirales^[123], con potentes actividades biológicas y de ligantes o reactivos en síntesis asimétrica (Fig 1-1a), tales como los biarilos **2b**, obtenidos a partir de las cumarinas **2a**^[23, 25, 124].

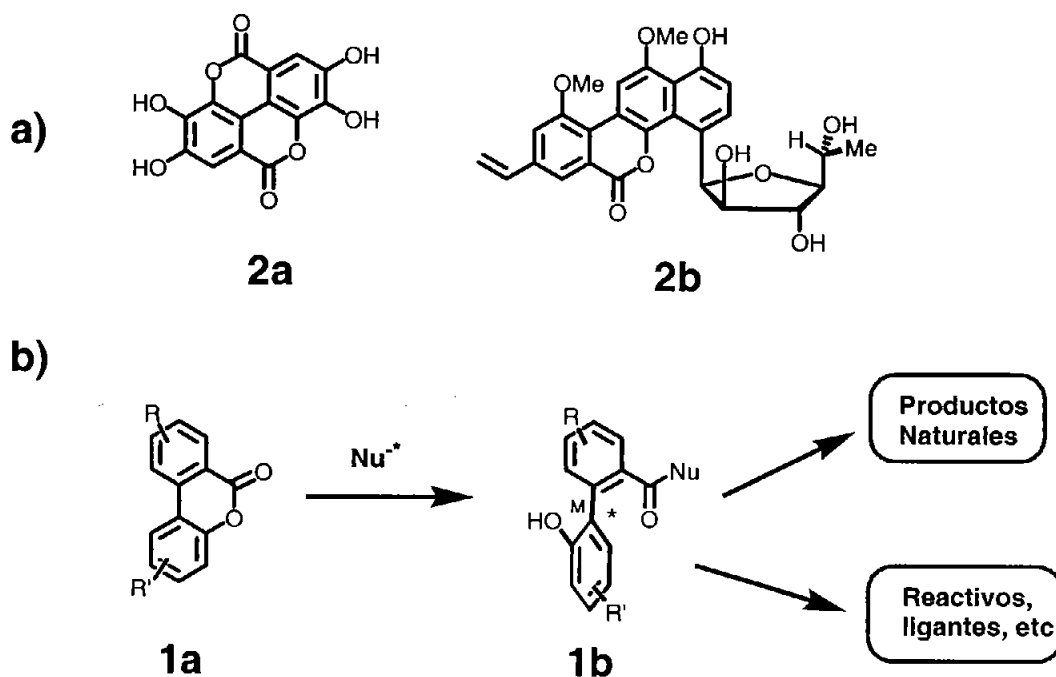


Figura 2-1 Estructuras de algunas benzocumarinas importantes y biarilos derivados de ellas.

Por lo tanto, se ha desplegado un esfuerzo considerable por parte de numerosos grupos para desarrollar rutas eficientes encaminadas hacia su síntesis. El problema más importante en la síntesis de estos compuestos es la construcción de el enlace arilo-arilo, por lo cual se han desarrollado diversas metodologías para conseguirlo. El acoplamiento de Ullmann fue uno de las primeras reacciones que se utilizaron con este fin, pero sus principales limitación fueron las altas temperaturas y el hecho de que tiene que utilizarse un exceso de cobre, necesarios para que se lleve a cabo el acoplamiento. Sin embargo, recientemente se han empleado condiciones que permiten realizar el acoplamiento de Ullmann, en condiciones más suaves, así como algunos

acoplamiento de Ullmann catalítico^[87, 94, 125]. Por el contrario, en las dos últimas décadas las reacciones catalíticas promovidas por metales de transición han sido utilizadas exitosamente en muchos casos, lo cual ha permitido aumentar los horizontes de los acoplamiento arilo-arilo^[94]. Las metodologías de acoplamiento organometálicos, constituyen así una tecnología poderosa que ha probado su versatilidad en la construcción de enlaces arilo-arilo, arilo-alqueno y alqueno-alqueno entre otros^[98]. Algunas de estas variantes como el acoplamiento de Suzuki, el acoplamiento de Stille y la reacción de Heck han sido los métodos más recurrentes en la síntesis de benzocumarinas.

2.1.1 Uso de la reacción de Heck-Mizoroki.

La reacción de Heck es reconocida como un método muy útil en la formación de enlaces carbono-carbono y Ames y Opalco la utilizaron en la síntesis de benzocumarinas, empleando como estrategia la ciclización intramolecular de benzoatos de arilo^[126]. El disolvente, la base y el catalizador jugaron un papel muy importante en la reacción; y así por ejemplo en presencia de Pd(OAc)₂, ni el uso de *N*-metil imidazol a 190 °C por 30 h, ni bases inorgánicas como el Na₂CO₃ o el Li₂CO₃ procedieron o bien se obtuvo el producto esperado en bajo rendimiento. Sin embargo, al cambiarse a acetato de potasio, y el catalizador a PdCl₂(PPh₃)₂ se logró mejorar el rendimiento a 40%, Fig. 2-2, Tabla 2-1.

Es importante hacer notar que aún con estos cambios, cuando se usó como sustrato el 2-bromobenzoato de fenilo no se observó ciclización en la benzocumarina (experimento 4).

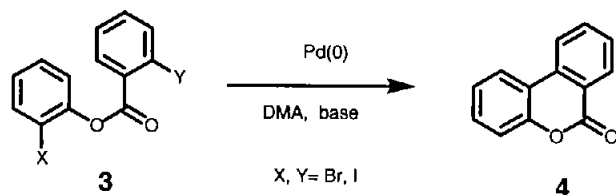


Figure 2-2 Síntesis de benzocumarina mediante la reacción de Heck- Mizoraki.

Tabla 2-1 Ciclización de benzoatos de 2-bromoarilo bajo condiciones de Heck.

Experimento	X	Y	Base	% benzocoumarina
1 ^a	Br	H	Na ₂ CO ₃	0
2 ^a	Br	H	Li ₂ CO ₃	7
3 ^b	Br	H	KOAc	40
4 ^b	H	Br	KOAc	0

a) Se utilizó Pd(OAc)₂ como catalizador; b) Catalizador de PdCl₂(PPh)₃.

Harayama y colaboradores en su síntesis de la Arnotina I^[127, 128], exploraron la ciclización de Heck desarrollada por Opalko et al.^[126]. Se utilizaron primero como compuesto modelo benzoatos de fenilo 2-sustituidos (**5**) y aunque se probaron diferentes ligantes, los mejores resultados se obtuvieron cuando no se uso ningún ligante. Los yoduros de arilo fueron más efectivos que los bromuros y los triflatos bajo las condiciones empleadas (Fig. 2-3, Tabla 2-2).

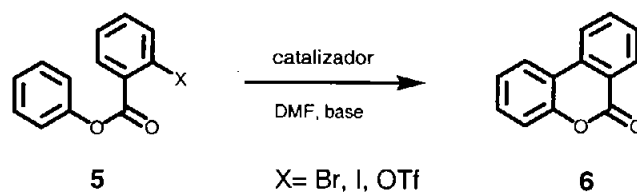


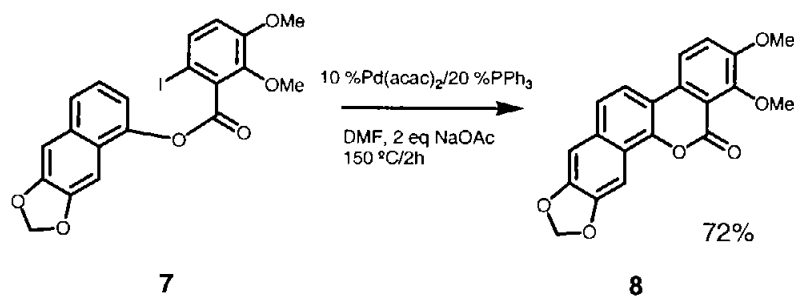
Figura 2-3 Ciclización de benzoatos de fenilo bajo condiciones de Heck.

Tabla 2-2 Ciclización de los benzoatos mostrados en la Fig. 2.3^[127].

Experimento ^a	Catalizador	Tiempo(h)	% Rend
Br	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	3	61
Br	Pd(OAc) ₂	48	59
I	Pd(OAc) ₂ /DPPP	2	75
I	Pd(OAc) ₂	1	84
OTf^b	Pd(OAc) ₂ /DPPP	3	20
OTf^c	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	10	22

En todos los casos la reacción se efectuó a reflujo, con NaOAc como base y 10% de catalizador, excepto que se indique lo contrario b) Se utilizó *i*-Pr₂NEt como base y 27% de catalizador; c) Se empleó NaOPiv como base a 80 °C.

A pesar de que los resultados con el compuesto modelo son muy buenos, al aplicar las condiciones al precursor de la Arnotina I, los resultados no fueron como se esperaba. Sin embargo al cambiar la fuente de paladio a Pd(acac)₂ e incrementar la temperatura se logró la síntesis de la Arnotina I (**8**) a partir del compuesto **7** como se muestra en la Fig. 2-4.

**Figura 2-4** Síntesis de la Arnotina I, mediante la reacción de Heck.

La reacción de Heck ha sido aplicada en la síntesis de varios miembros del grupo de las gilvocarcinas. En la síntesis formal de la Defucogilvocarcina V(**12b**)^[129], Martín utilizó un 2-bromobenzoato de naftilo **9** para obtener el compuesto **10**, empleando éste como modelo para el desarrollo de las condiciones de reacción. Sin embargo, bajo las condiciones mostradas el

rendimiento fue bajo (Fig. 2.5a). No obstante, el cambio de bromo por yodo (**11**) en el precursor dio un rendimiento mucho más alto, a pesar de tratarse de un sustrato más funcionalizado (Fig. 2-5b).

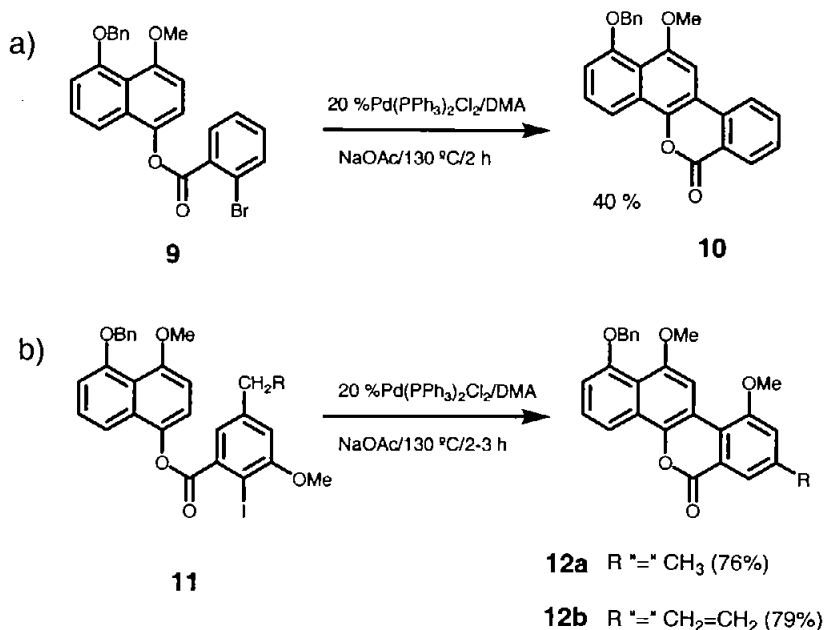


Figura 2-5 Síntesis de la Defucogilvocarcina V (**12b**).

La reacción de Heck fue utilizada por Suzuki como paso clave en su elegante síntesis de la Gilvocarcina M^[121, 130] (**14** Fig. 2-6), no obstante que en este caso la estructura utilizada **13** es más compleja que en los ejemplos precedentes el rendimiento es muy alto, Fig. 2-6.

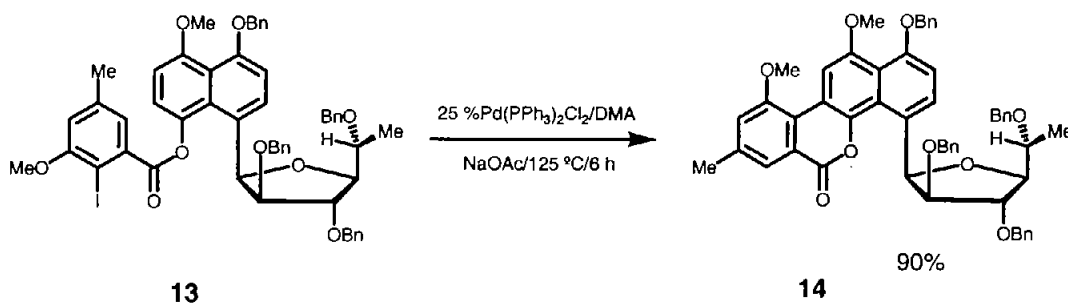


Figura 2-6 Síntesis de la Gilvocarcina M.

En la síntesis de la Gilvocarcina V (**17**) por parte del mismo grupo^[121], el uso del triflato **15** como grupo saliente en la ciclización intramolecular, dio rendimientos pobres bajo las condiciones utilizadas en la síntesis de la Gilvocarcina M. En este caso, el principal problema que se encontró fue que en las condiciones empleadas (100- 120 °C), el acetato ataca el carbonilo del éster -altamente reactivo-, en ausencia del catalizador, dando como productos el anhídrido mixto y el fenolato. El uso de pivalato de sodio (una base con mayor impedimento estérico) y temperaturas mas bajas, suprime esta reacción lateral, obteniéndose la Gilvocarcina V (**17**) con rendimiento alto, Fig. 2-7.

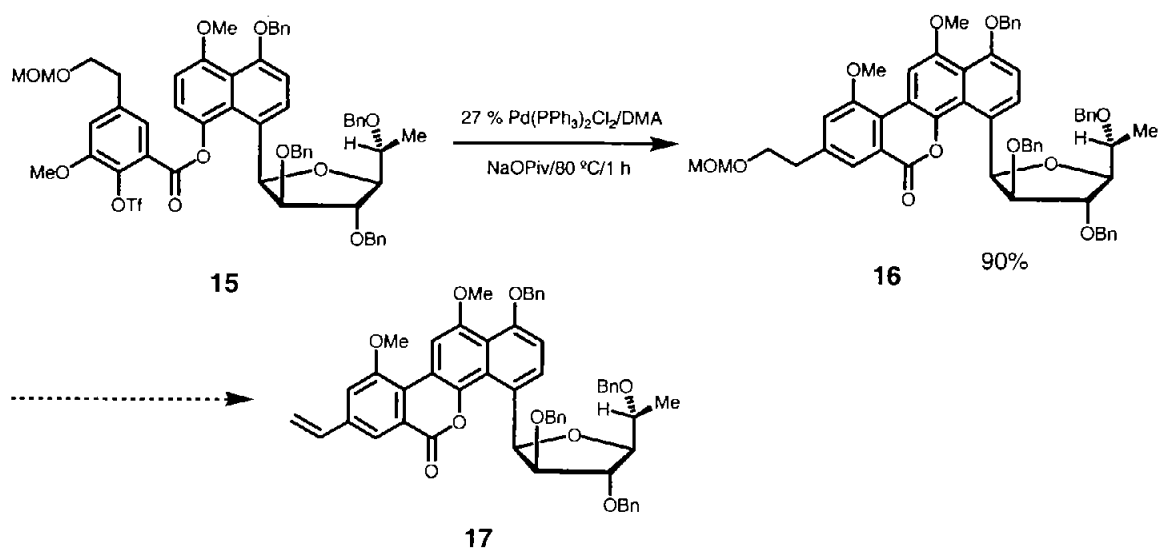


Figure 2-7 Síntesis de la Gilvocarcina V.

Esta metodología con algunas variantes fue utilizada por el grupo de Jones en la síntesis del antibiótico WS-5995^[120], aunque con menor éxito que en los ejemplos anteriores.

Otra aplicación interesante del método anterior es la síntesis de biscumarinas. El grupo de Bringmann falló al intentar el acoplamiento de un bis halo éster naftílico, obteniendo únicamente la monolactona (**19**), en bajo rendimiento^[131]. La razón fue que al igual que en el caso de la

síntesis de la Gilvocarcina V el acetato, actúa como nucleófilo, desplazando a uno de los ésteres, Fig. 2.8. Como la doble lactonización no pudo realizarse en un solo paso, se recurrió entonces a una síntesis de varios pasos, aunque con resultado moderado, ya que el triflato utilizado (**22**) en la segunda ciclización también fue atacado por el acetato, formando la bislactona **23** con una bajo rendimiento (Fig. 2.9). Estos resultados representan una limitación del método, ya que se han descrito otros casos de ésteres activados que son desplazados nucleofílicamente bajo estas condiciones^[26, 121].

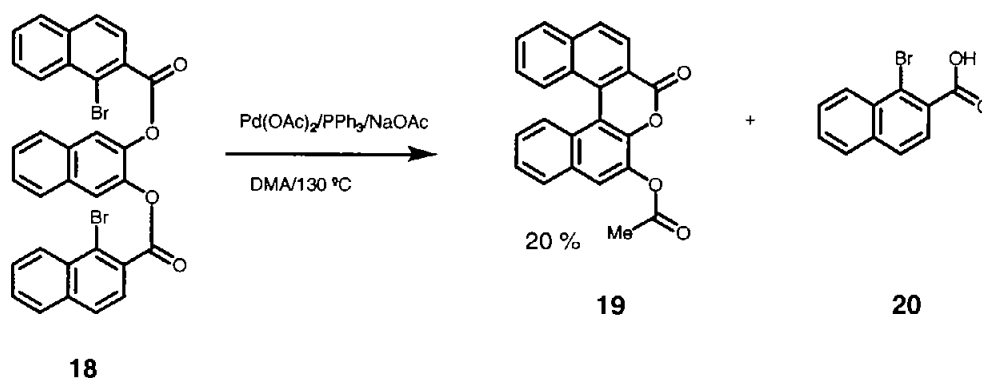


Figura 2-8 Ataque nucleofílico del bis éster por parte del acetato.

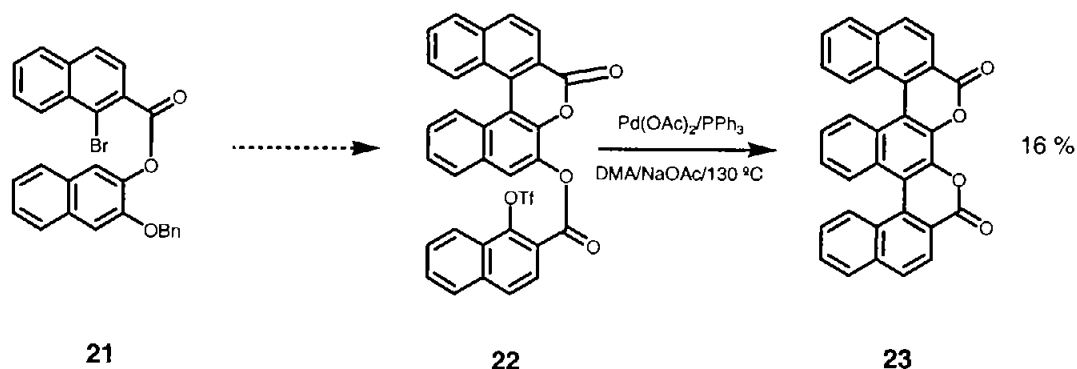


Figura 2-9 Síntesis de biscumarinas mediante una doble ciclización de Heck.

2.1.2 El concepto de la lactona en la síntesis asimétrica de biarilos.

El uso de biarilos como auxiliares quirales ha ganado importancia por el número de productos naturales aislados que contienen esta estructura^[124]. Algunos de estos compuestos

poseen propiedades farmacológicas interesantes como antiespermicidas, contra la malaria, y otros más^[25]. Adicionalmente, los ejes estereogénicos de los biarilos proveen una estructura molecular rígida que los hace herramientas muy eficientes en síntesis asimétrica^[123], dos ejemplos de estas estructuras utilizadas como ligantes son el BINAP y los derivados del BINOL.

La síntesis regio y estereoselectiva de biarilos quirales, no es tan común como la síntesis asimétrica de centros estereogénicos, debido a que existen pocos métodos disponibles para tal efecto los cuales además, presentan varias limitaciones al respecto, como bajo rendimiento químico y óptico, el cual depende de la congestión estérica entre los dos anillos que se intente acoplar.

En el método de la lactona, la idea es evitar el acoplamiento intermolecular de moléculas tipo **24** y **25**, y en su lugar construir el eje biarílico de forma intramolecular, en un intermediario que mantiene uniendo los dos anillos aromáticos mediante un “puente químico”. El biarilo resultante es convertido posteriormente en el atropoisómero deseado mediante el reactivo apropiado. El “puente químico” que satisface plenamente estas demandas es un enlace tipo éster que mediante una reacción intramolecular promovida por Pd(II), genera la lactona de 6 miembros con elevados rendimientos, incluso en casos muy impedidos. Como ejemplo de esto, tenemos la participación del intermediario **26** en la generación de las lactonas **27-28** (Fig. 2.10).

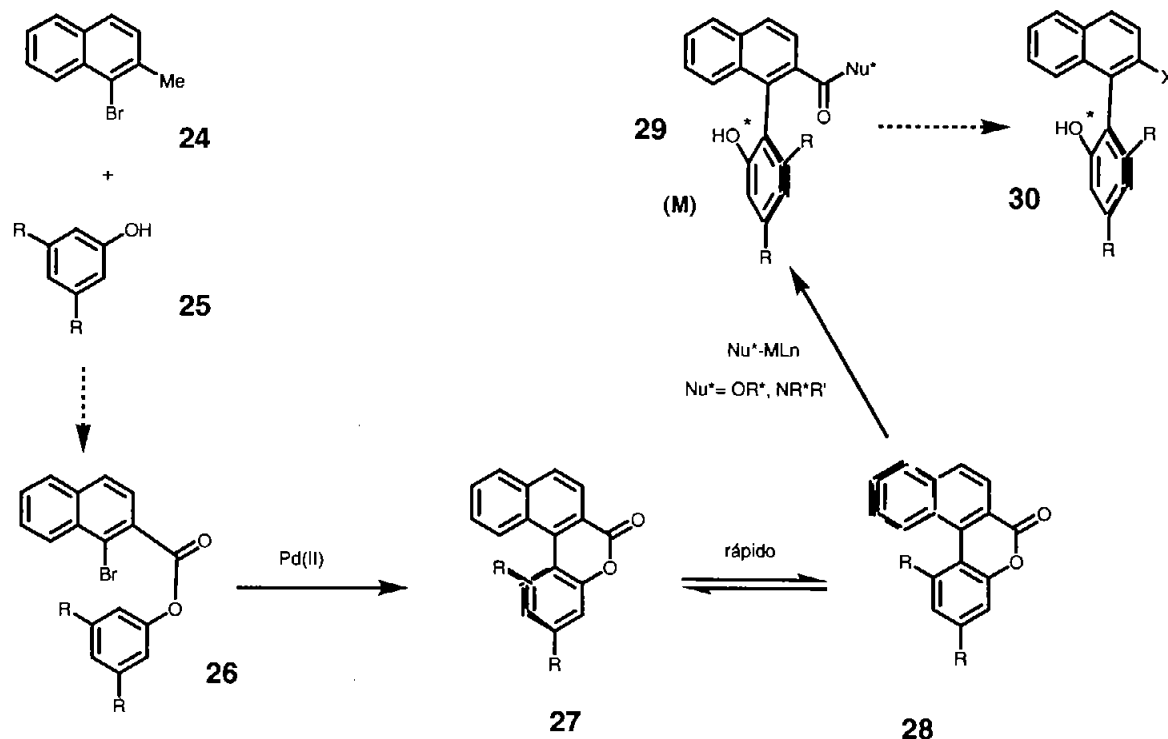


Figura 2-10 El método de la lactona en la síntesis de biarilos quirales.

Esta metodología se ha aplicado con éxito en la síntesis de la porción biarilo (33) de la vancomicina, aunque con bajo rendimiento^[132] (Fig. 2.11). También se han reportado otros ejemplos, en los cuales el método produjo resultados satisfactorios^[24, 84, 133].

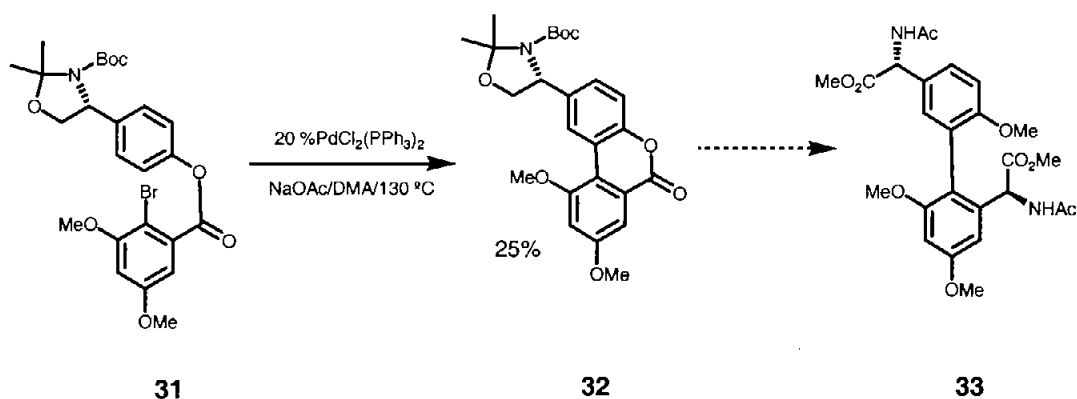


Figura 2-11 Síntesis de la porción bifenilo de la Vancomicina.

2.1.3 Síntesis de benzocumarinas mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

El acoplamiento de Suzuki de haluros y triflatos de arilo y vinilo con ácidos borónicos, catalizado por complejos de paladio, constituye una ruta sintética general y eficiente para la formación de biarilos, aril- vinilos y bisvinilos y ha encontrado una amplia aplicación en diversas áreas de la síntesis orgánica. La versatilidad del método ha hecho del acoplamiento de Suzuki uno de los métodos más recurrentes en la formación de enlaces Csp^2-Csp^2 ^[134-136].

Uno de los primeros ejemplos de esta reacción, aplicado a la síntesis de benzocumarinas fue reportado por el grupo de Snieckus^[137-139], quien aplicó la metalación dirigida a *orto* (DoM) para la síntesis de los ácidos aril borónicos (**34**). El posterior acoplamiento, catalizado por paladio de **34** con un haluro de arilo produjo el biarilo correspondiente (**35**), el cual bajo las condiciones adecuadas permitió la obtención de diversas benzocumarinas (**36**), Fig. 2.12 y Tabla 2.3.

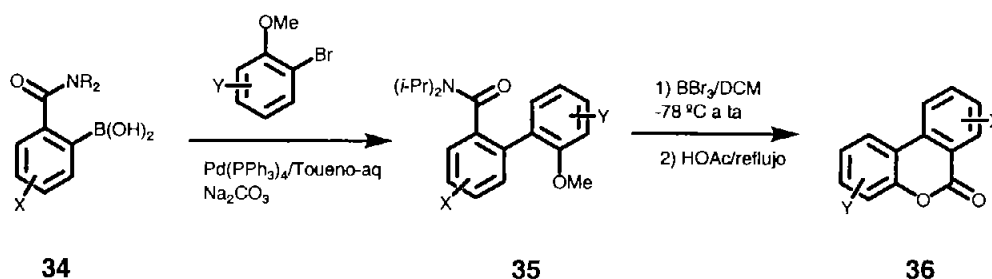
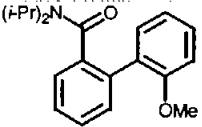
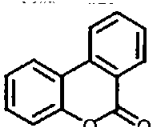
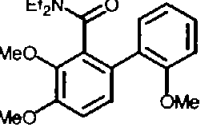
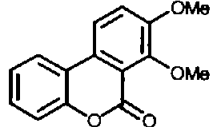
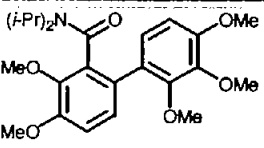
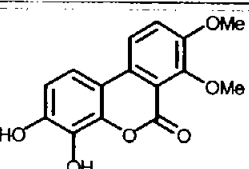
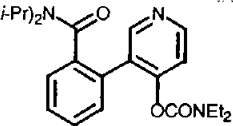
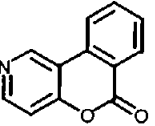
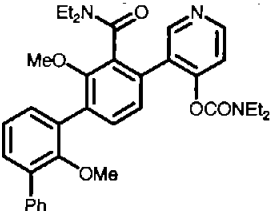
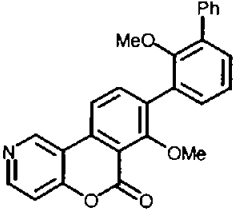


Figura 2-12 Metodología DoM- Acoplamiento de Suzuki en la síntesis de benzocumarinas.

Tabla 2-3 Síntesis de benzocumarinas mediante la secuencia DoM- Acoplamiento de Suzuki.

Biarilamida	% Y	Dibenzopirona	%Y
	85		89
	75		82
	74		70
	80		92 ^a
	10		a

a) Obtenida con HCl 2N/reflujo.

La presencia de grupos sensibles a las condiciones fuertemente básicas o susceptibles a la adición nucleofílica, tales como grupos carbonilo e hidrógenos ácidos, podría constituir una limitante del método para la síntesis de ácidos borónicos.

En una variante de ésta ruta, el grupo de Snieckus utilizó la transposición aniónica remota de Fries, la cual evita los problemas inherentes a la reacción de Suzuki, cuando se tienen pares con impedimentos estéricos serios ^[140], Fig. 2.13, Tabla 2.4.

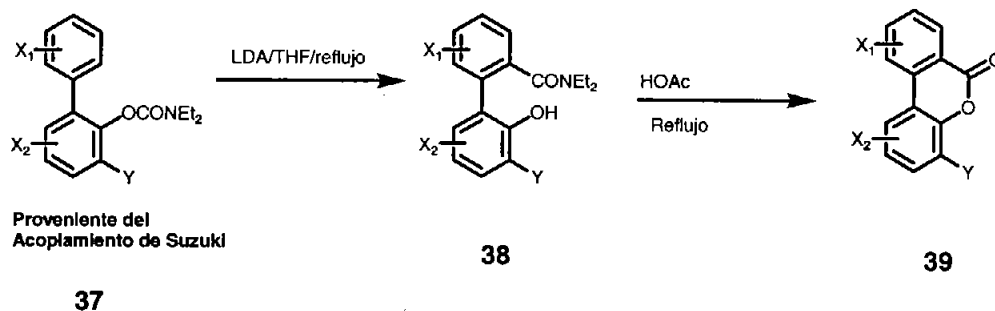


Figura 2-13 Transposición aniónica remota de Fries en la síntesis de benzocumarinas.

Tabla 2-4 Síntesis de benzocumarinas mediante la transposición aniónica remota de Fries.

Carbamato	Benzocumarina	Rend global (%)
		30
		90
		60
		68

Las agliconas de las Gilvocarcinas E, M y V (Defucogilvocarcinas) han sido algunos de los compuestos sintetizados por este grupo empleando la metodología anterior. La protección de los grupos fenólicos como éteres isopropílicos (**41**), jugó un papel muy importante en éstas síntesis, debido a su estabilidad hacia el LDA en las condiciones de metalación^[141], Fig. 2.14

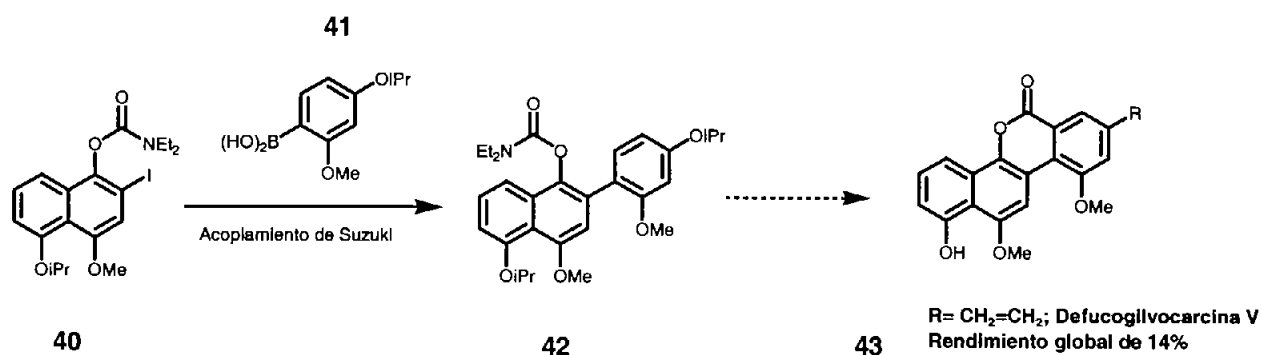


Figura 2-14 Síntesis de la Defucogilvocarcina V mediante la estrategia DoM-Suzuki-transposición aniónica de Fries.

Finalmente, como una extensión de la tecnología química desarrollada, Snieckus y colaboradores utilizaron la metodología DoM- Acoplamiento de Suzuki en fase sólida (SS), la cual resulta útil para la síntesis de bibliotecas de compuestos biarílicos. El acoplamiento de Suzuki en fase sólida se efectúa entre un *o*-bromo aldehído aromático enlazado a la resina a través de un acetal (**44**), con un ácido borónico externo; el intermediario **45** transformado posteriormente a la benzocumarina **46**, Fig. 2.15. Sin embargo, es necesario realizar más investigación al respecto, ya que los resultados en fase sólida no han sido tan confiables como en solución, especialmente en el caso de compuestos con impedimento estérico^[142].

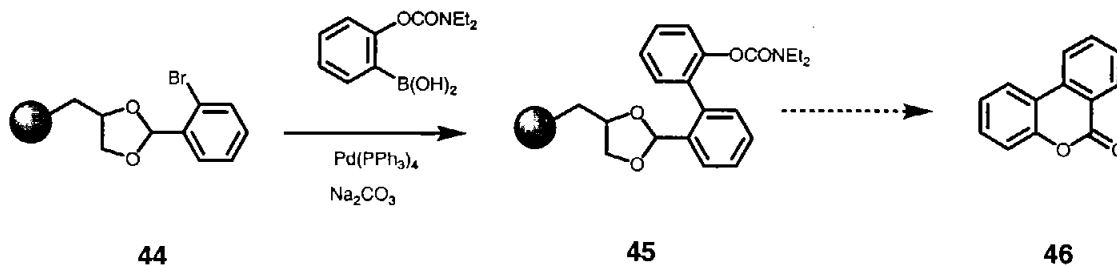


Figura 2-15 Síntesis de benzopirone mediante la tecnología DoM-Suzuki en SS.

2.1.4 Síntesis mediante el acoplamiento de Migita-Kosugi-Stille.

El uso de compuestos de estaño ofrece muchas ventajas en los acoplamientos, debido a que puede efectuarse en condiciones neutras y transferir muchos grupos (alquilo, arilo, vinilo, alquinilo, etc.) bajo condiciones muy suaves. Por esta razón, se ha aplicado extensivamente en muchas síntesis de productos naturales complejos; aunque tiene la desventaja que compuestos de estaño son muy tóxicos^[94, 97, 143-146].

2.1.5 Otras síntesis de benzocumarinas promovidas por otros metales de transición.

En su síntesis de la Gilvocarcina V, el grupo de Parker utilizó una estrategia muy diferente a las expuestas anteriormente, empleando un carbeno de cromo (carbeno de Fisher) como intermediario. El anillo naftalénico se construyó a partir de la inserción del carbeno de cromo **47** en un aril acetileno **48** (reacción de Dötz) y la lactonización del intermediario completó la síntesis. Si bien esta estrategia es muy novedosa, tiene como principal desventaja que es una reacción de varios pasos, y el rendimiento global es bajo^[147], Fig. 2.16.

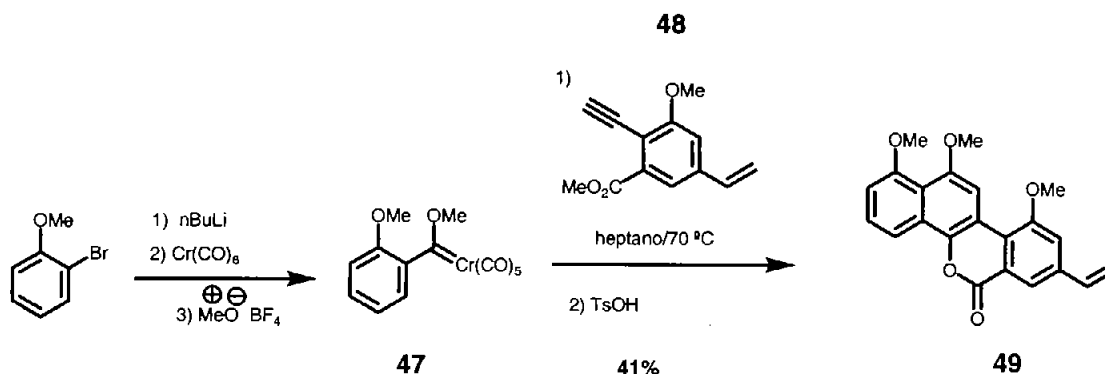


Figura 2-16 Síntesis del éter metílico de la Defucogilvocarcin V, mediante un carbeno de Fisher.

2.2 Catalizadores y ligandos novedosos empleados en las reacciones de acoplamiento.

Un factor crucial en el éxito de una reacción catalítica es la selección adecuada del ligante, ya que éste puede tener un efecto dramático en la reacción^[79, 98]. Durante muchos años, los ligandos de fosfinas fueron ampliamente utilizados en los catalizadores empleados en las reacciones de acoplamiento; sin embargo, las fosfinas y sus complejos de paladio son frecuentemente degradados bajo las condiciones de reacción utilizadas y por ello frecuentemente se tiene que utilizar un exceso de fosfina. Esto es indeseable para algunas aplicaciones, especialmente en reacciones a gran escala, porque algunas de las fosfinas utilizadas son caras, además de que el uso de un exceso de ligante reduce la velocidad de reacción, y para balancear este efecto se debe emplear una mayor cantidad de paladio a fin de lograr una actividad catalítica adecuada^[99]; lo que encarece aún más el proceso. Por tanto, se ha realizado un esfuerzo considerable para desarrollar nuevos catalizadores con ciclos catalíticos altos (TON, high Turnover Numbers) y frecuencias catalíticas altas (TOF, Turnover Frequency). Recientemente, el empleo de fosfinas modificadas, ricas en densidad electrónica y estéricamente impedidas, han dado buenos resultados incluso para cloruros de arilo ya que proceden en condiciones de reacción suaves con altos rendimientos. Paralelamente a las fosfinas, se han desarrollado otro tipo de

ligantes como los carbenos, los cuales aunque se conocen desde hace muchos años, su potencial en catálisis homogénea apenas se empezó a desarrollar a partir de la década de los noventas [8, 148-151].

Los carbenos son especies de carbono divalentes y neutros^[152, 153], cuyos electrones de no enlace pueden presentarse con el spin apareado (estado de singulete) o desapareado (estado de triplete), Fig. 2.17.

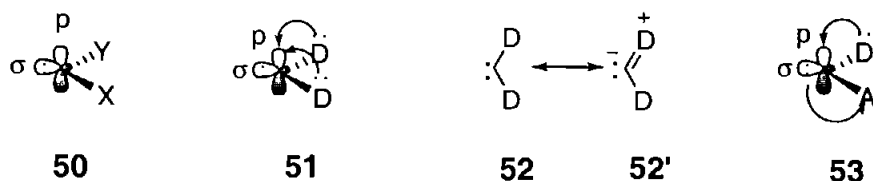


Figura 2-17 Estabilización de carbenos singuletes.

En el estado basal de un carbeno singulete el par de electrones ocupa un orbital σ en un plano, dejando un orbital p vacante perpendicular a éste (número **50**, Fig. 2-17). Los carbenos singuletes son estabilizados por sustituyentes (D) que puedan actuar como donadores hacia el orbital p vacante (número **52**, Fig. 2.17), lo que en términos de resonancia implica la contribución de una estructura tipo iluro (estructura **52'**). Con los sustituyentes apropiados, la estabilización de un carbeno también es posible por un mecanismo de atracción-donación (push-pull) (estructura **53**, Figura 2-17). Recientemente, se encontró que los grupos amino son particularmente eficientes como sustituyentes donadores, para estabilizar carbenos^[29, 152, 154]. En 1991 se informó del primer amino carbeno estable^[155] (**57a**) que se aisló en forma cristalina. Este intermediario aislado combina el efecto de grupos substituyentes voluminosos alrededor del carbeno y los efectos electrónicos de los grupos amino para reducir su tendencia a la dimerización dándole una particular estabilidad^[155], Fig. 2.18. En efecto estabilizador del grupo amino

es muy importante, debido a que modera la reactividad de los amino-carbenos resultantes, como puede notarse en los compuestos **55b** y **56** donde no es necesaria la protección estérica. La insaturación en el anillo heterocíclico también es determinante para la estabilidad de los carbenos, de manera que los denominados carbenos de N-heterociclos (NHC, *N*-Heterocyclic carbenes) son particularmente estables y han sido exitosamente aplicados en una gran variedad de reacciones^[32, 36, 149, 151, 156-161]. Esto se ejemplifica mejor en el caso de los carbenos **57** y **58**, los cuales, a diferencia de los insaturados, se dimerizan lentamente. La datos cristalográficos de rayos-X muestran que en **55** los enlaces C-N son más largos y el ángulo N-C-N es mas pequeño que los de sus precursores **54**. Incluso el carbeno acíclico **58** presenta esta tendencia (121° vs. 133°), por lo que se puede inferir sin duda alguna que éstos factores contribuyen a la estabilidad de los carbenos^[31, 154, 162, 163].

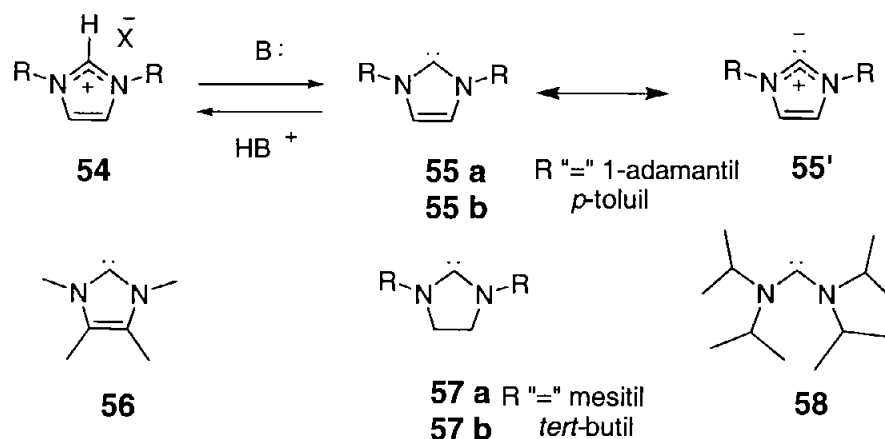


Figura 2-18 Diamino carbenos estables.

Aunque los carbenos convencionales son intermediarios con tiempos de vida muy cortos, gracias a la investigación pionera de Arduengo y colaboradores^[27, 155], en la actualidad ya se conocen muchos carbenos estables con aplicaciones variadas en química de coordinación y catálisis^[7, 8, 36, 37, 148-150, 162, 164-169].

En particular, los carbenos de *N*-heterociclos han atraído una atención considerable debido a que son σ -donadores con una habilidad π -aceptora casi nula en los complejos organometálicos, con lo que se asemejan a los ligantes de fosfinas, con la ventaja de ser superiores en términos de una mayor estabilidad térmica, así como ante la humedad y el oxígeno.

La capacidad de donación de los carbenos se da a través del par electrónico libre en el orbital sigma que poseen los carbenos, lo cual les permite donar densidad electrónica hacia el complejo; al mismo tiempo, los carbenos son estabilizados por donación de los heteroátomos adyacentes a través del traslape de orbitales enlaces π . Aunque diferentes heteroátomos como el O, N, P y S pueden estabilizar los carbenos, los átomos de N son mas efectivos para ello, debido a que hay un mejor traslape de orbitales π (Fig. 2-19). Finalmente cabe hacer mención que los carbenos han probado ser superiores a las fosfinas en términos de una mayor estabilidad térmica, así como ante la humedad y el oxígeno.

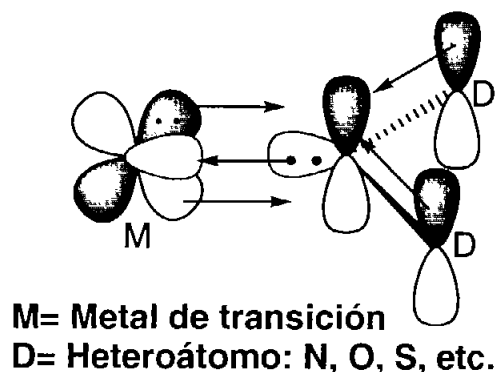


Figura 2-19 Donación sigma de un carbeno en un complejo organometálico.

La investigación en el desarrollo de nuevos catalizadores es un área muy activa, y debido a ello se han desarrollado algunos catalizadores prometedores, los cuales han resultado muy efectivos. Algunos de ellos pueden activar incluso los cloruros de arilo que tradicionalmente son inertes en reacciones de Suzuki y Heck⁽¹⁷⁰⁾. Con este fin, se han sintetizado carbenos

nucleofílicos, como alternativas a las fosfinas electro-donantes y voluminosas^[8, 148, 169]. Por ejemplo, Herrmann y colaboradores han informado catalizadores con carbenos como ligantes auxiliares en el acoplamiento de Suzuki de bromuros y cloruros de arilo, con buenos resultados^[35]. Un ligante estéricamente impedido, perteneciente a este grupo, es el 1,3-bis (2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno, (Imes, estructura **60**, Fig. 2-20), generado a partir de la sal de imidazolio **59**. Este ligante fue empleado exitosamente por Nolan y colaboradores para la misma reacción con cloruros de arilo.

En algunos casos no es necesario preparar previamente el catalizador, sino que se puede generar *in situ* a partir de un compuesto de paladio, la sal de imidazolio precursora del NHC y una base apropiada. Así por ejemplo, el acoplamiento del 4-clorotolueno con el ácido fenil borónico (1.5 equiv) en presencia de 1.5% de Pd₂dba₃ y 3% de **59** con 2 equiv de Cs₂CO₃ en dioxano a 80 °C dio 96% de 4-feniltolueno (producto aislado) en tan solo 1.5 h^[171]. Este hallazgo es de gran importancia práctica, ya que mejoró la reacción tanto en términos de rendimiento aislado, como haciendo más fácil el procedimiento experimental. En ésta reacción, también se pueden usar otras bases, aunque el Cs₂CO₃ dio los mejores resultados, Tabla 2.5.

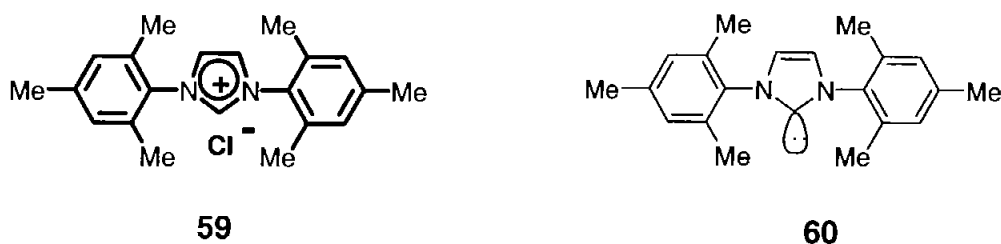
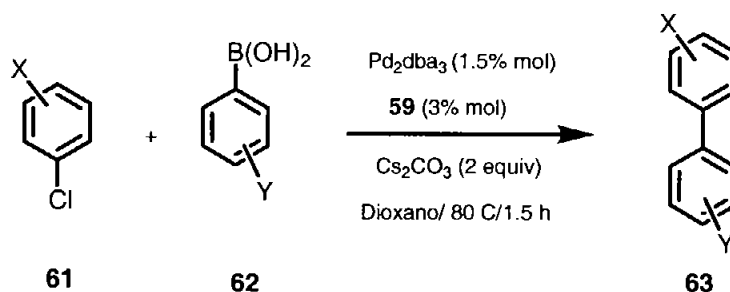


Figura 2-20 Carbeno Imes y su sal precursora.

Tabla 2-5 Efecto de la base en el acoplamiento de Suzuki del 4-clorotolueno y el ácido fenilborónico

Experimento	Base	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Et ₃ N	24	<5
2	Na ₂ CO ₃	43	6
3	KOAc	43	42
4	K ₂ CO ₃	24	53
5	CsF	2	65
6	Cs ₂ CO ₃	1.5	96

La reacción mostró tolerancia hacia diferentes grupos funcionales, y algunos de los sustratos empleados, se muestran en la Tabla 2.6 (Figura 2.21).



X= 4-Me, H, 2,5-diMe, 4-OMe, 4-CO₂Me
 Y= H, 4-OMe, 2-Me, 3-OMe, 4-OMe

Figura 2-21 Acoplamiento de Suzuki en presencia de diferentes grupos funcionales.

Tabla 2-6 Tolerancia de grupos funcionales en el acoplamiento de Suzuki (Fig. 2.21)

Número	X	Y	Rend (%)
1	4-Me	H	96
2	4-Me	H ^a	97
3	4-Me	4-OMe	99
4	4-Me	2-Me	88
5	4-Me	3-OMe	91
6	H	4-OMe	99
7	2,5-diMe	H	89
8	4-OMe	H	93
9	4-CO ₂ Me	H	99

a) con 6% de **59** y 3% de Pd₂dba₃

Estas condiciones resultaron también ser útiles en el acoplamiento de Suzuki con triflatos de arilo, utilizando para ello el ligante más impedido estéricamente, IPr.HCl (**66**). Sin embargo, a diferencia de los cloruros de arilo, la reacción con los triflatos fue lenta requiriendo una mayor cantidad de catalizador^[32]. Los resultados se muestran en la Tabla 2.7 y en la Figura 2-22.

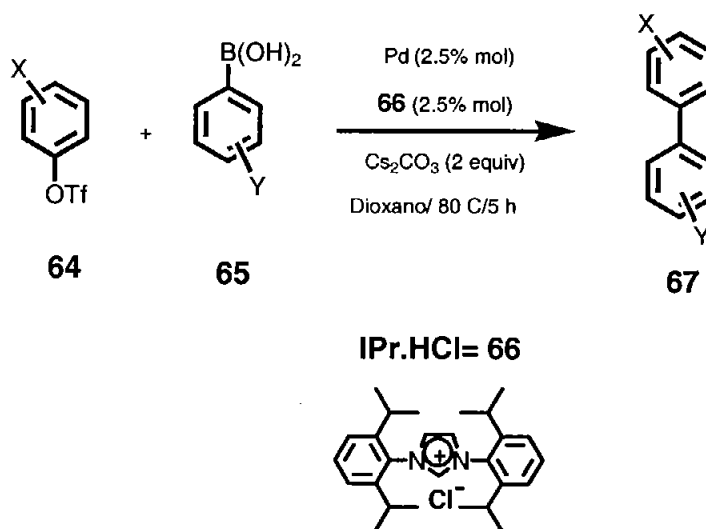
**Figura 2-22** Acoplamiento de Suzuki con triflatos de arilo.

Tabla 2-7 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre triflatos de arilo y ácidos fenilborónicos.

Experimento	X	Y	Rend (%)
1	4-MeO	H	86
2	4-MeO	4-MeO	82
3	H	4-MeO	85
4	H	4-Me	99
5	4-MeO	H	97
6	4-MeO	4-Me	98
7	4-MeCO	H	76
8	4-MeCO	4-MeO	77
9	4-MeCO	4-Me	97

Otro tipo de ligantes desarrollados para mejorar su eficiencia en las reacciones catalíticas, han sido las fosfinas bidentadas, que pueden formar complejos del tipo Pd-L (1:1), ofreciendo la ventaja sobre las fosfinas monodentadas de que no se requiere un exceso de ligante ni de paladio^[172]. Sin embargo, el uso de fosfinas bidentadas como ligantes ha tenido una aplicación y éxito limitado^[173-176], dado que su estabilidad no es muy alta. Utilizando este concepto y previendo que la sustitución de un ligante fosfina por un carbeno, podría mejorar esta situación, Nolan y colaboradores desarrollaron un ligante bidentado combinación de fosfina-carbeno (ligante **68**), el cual utilizaron en la reacción de Heck^[172]. Este ligante bidentado resultó ser muy efectivo comparado con otros a base exclusivamente de fosfinas.

Utilizando 4-bromotolueno como sustrato aromático y acrilato de n-butilo como olefina, con solo 0.5 % de Pd₂dba₃ como fuente de paladio, 0.5% de **68** y 1.4 equivalentes de Cs₂CO₃ en DMA a 120 °C, se obtuvo como producto el cinamato correspondiente (**71**) con 96% de rendimiento, Fig 2-23. Sin embargo, la extensión del método a bromuros de arilo más impedidos

dio bajos rendimientos, lo mismo que el clorobenceno (13% por CG) y los cloruros de arilo activados tales como la 4-cloroacetofenona fueron completamente inactivos.

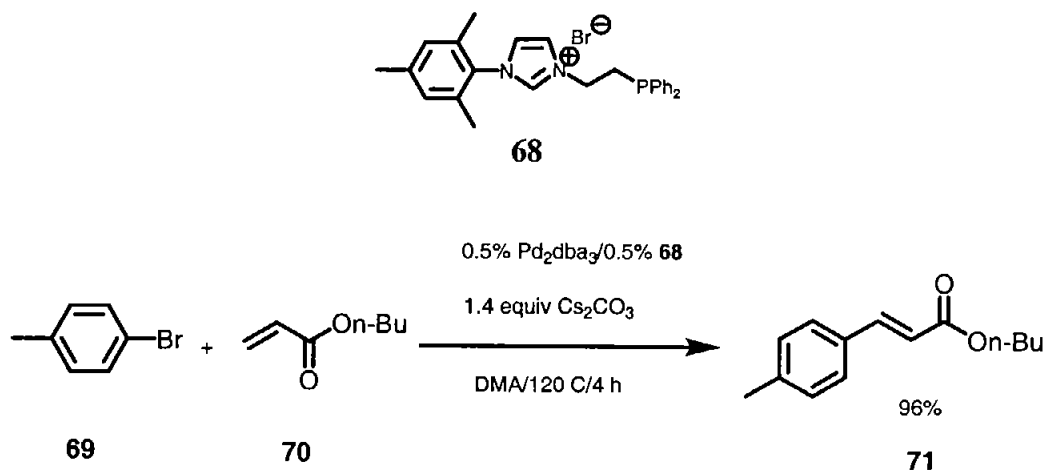


Figura 2-23 Reacción de Heck con el ligante bidentado **68**.

2.3 Avances en el diseño de ligantes en reacciones catalizadas por paladio.

El ligante juega un papel muy importante en la estabilidad de un catalizador y por lo tanto es un parámetro importante para el éxito de reacciones catalíticas. Para el caso de reacciones catalizadas por paladio, los paladacilos han surgido como un tipo prometedor de catalizadores y aunque éstos compuestos se conocen desde la década de los sesenta^[177], solo hasta recientemente es que se han usado con éxito en catálisis homogénea. Sus aplicaciones van desde las clásicas hidrogenaciones, hasta las condensaciones tipo aldol enantioselectivas^[41, 165, 178]. Debido a que el valor de estos compuestos como ligantes muy estables en las reacciones de acoplamiento, apenas se ha empezado a reconocer, existen pocos informes sobre su empleo en reacciones como acoplamiento de Suzuki-Miyaura^[41, 165, 178, 179].

Por otra parte, el uso de co-ligantes puede ofrecer una ventaja adicional para estabilizar y aumentar la reactividad de los paladacilos. Para este caso, a pesar de su poco uso en estas

reacciones, las fosfinas secundarias pueden ser una alternativa interesante debido a que son mas baratas que las fosfinas terciarias. Recientemente el grupo de Indolese informó del uso de fosfinas secundarias como ligantes de un catalizador paladacíclico en las reacciones de Heck^[180], Suzuki y otras^[180], lo cual se muestra de manera general en la figura 2-24. Los detalles de las fosfinas y paladaciclos empleados en estas reacciones se muestran en la Figura 2-25

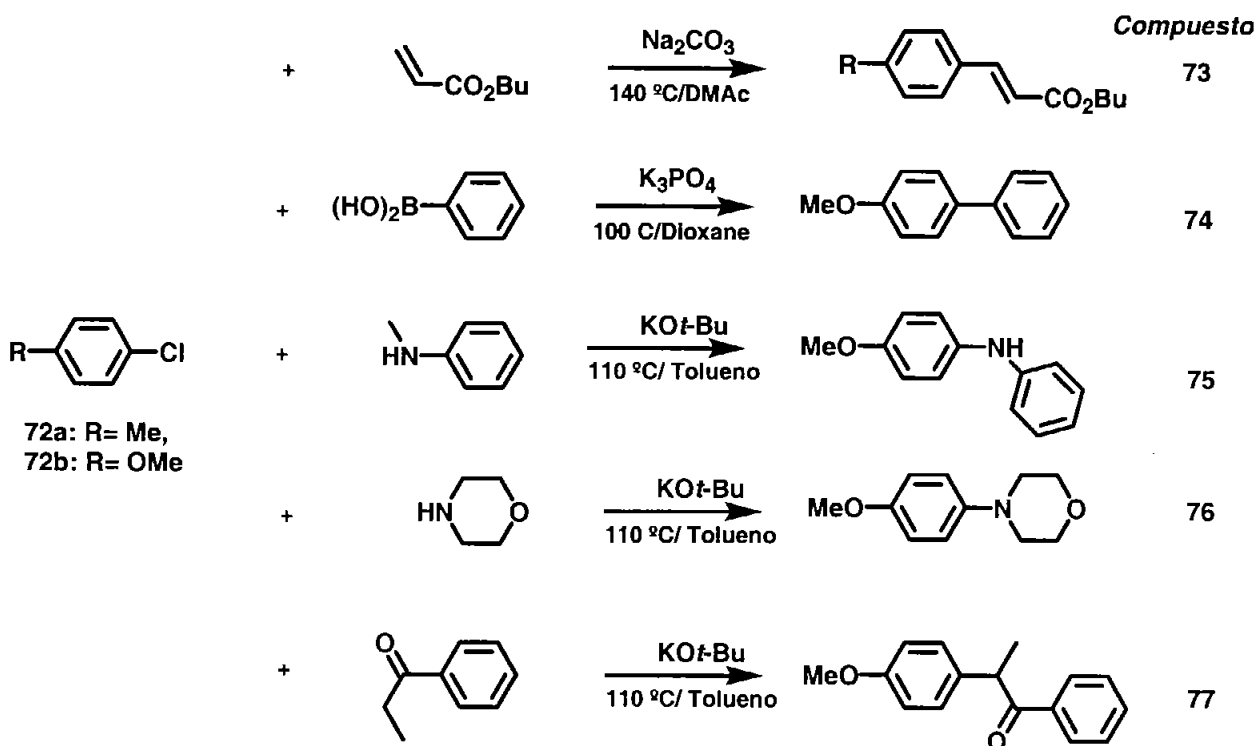
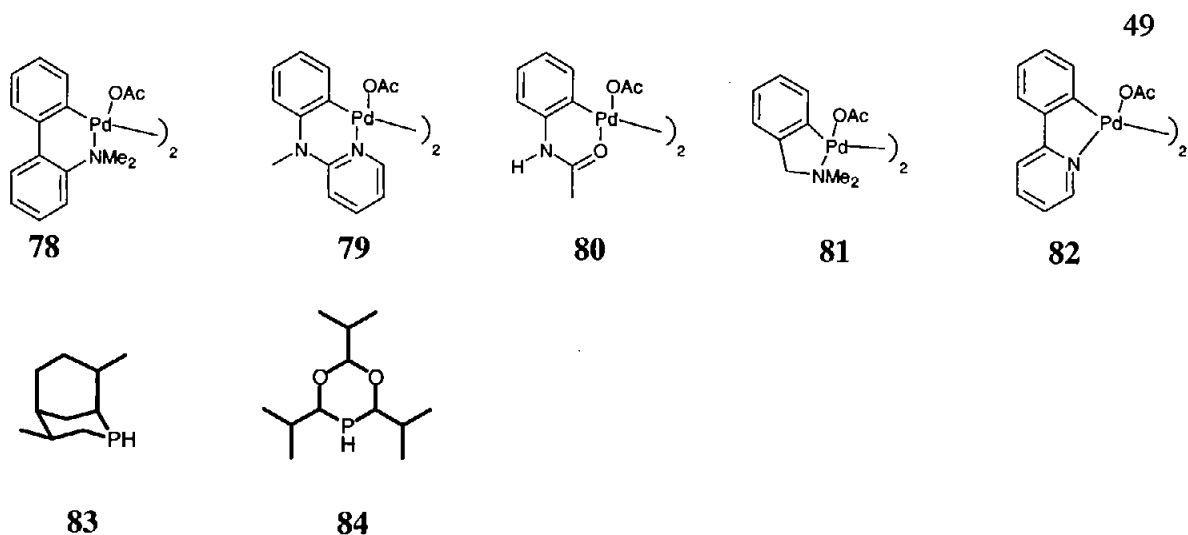


Figura 2-24 Condiciones de reacción empleadas en reacciones de acoplamiento de diferentes substratos catalizados por paladaciclos/fosfinas secundarias (ver Fig. 3-25 para detalles).

En el caso del acoplamiento de Suzuki, este grupo empleó como modelo de reacción el acoplamiento entre el ácido fenil borónico y el 4-cloroanisol y para éste propósito, crearon una pequeña biblioteca con cinco diferentes paladaciclos (78-82) y seis fosfinas secundarias estéricamente impedidas, Fig. 2.25.



Fosfina HPCy₂ HP(*t*-Bu)₂ HPAd₂ HPNor₂
Abreviation Cy= Ciclohexil *t*-Bu= *tert*- Butil Ad=1-Adamantil 2-Norbornil

Figura 2-25 Estructura de los paladaciclos y fosfinas secundarias empleados en la optimización del acoplamiento de Suzuki.

Como resultado de éste estudio se encontró que la combinación de la fosfina estéricamente más impedida HPAd₂ y el paladaciclo **78**, fueron las que proporcionaron el catalizador más activo para el acoplamiento de Suzuki, Tabla 2-8.

Tabla 2-8 Rendimientos para el acoplamiento de Suzuki utilizando varias combinaciones del paladaciclo **78** y fosfinas.

Experim ^{a,b,c}	1	2	3	4	5	6	7	8
Ligante	-	PCy ₃	HPCy ₂	HPNor ₂	HPAd ₂	HP(<i>t</i> Bu) ₂	83	84
Rend (%)	2	53	67	100	84	94	33	61

a) Condiciones de reacción: 1.5 equiv of PhB(OH)₂, 1 mmol de cloroanisol, 3 mmol of K₃PO₄, 2 mL of dioxano, 100 °C, 20 h; b) Rendimiento determinado por CG; c) Con 1% de catalizador.

La reacción de acoplamiento de Suzuki entre el ácido fenil borónico y el 4-cloroanisol se realizó también usando los catalizadores preformados, obtenidos según se indica en la Fig. 2-26.

Resulta importante señalar que todos estos complejos fueron estables al aire y que el complejo **89**

(que contiene una fosfina terciaria como ligante), fue incluido como referencia, ya que la PCy_3 es uno de los ligantes más efectivos que se conocen para este tipo de reacciones. Los rendimientos obtenidos con éstos catalizadores preformados en el acoplamiento de Suzuki, se muestran en la Tabla 2.9.

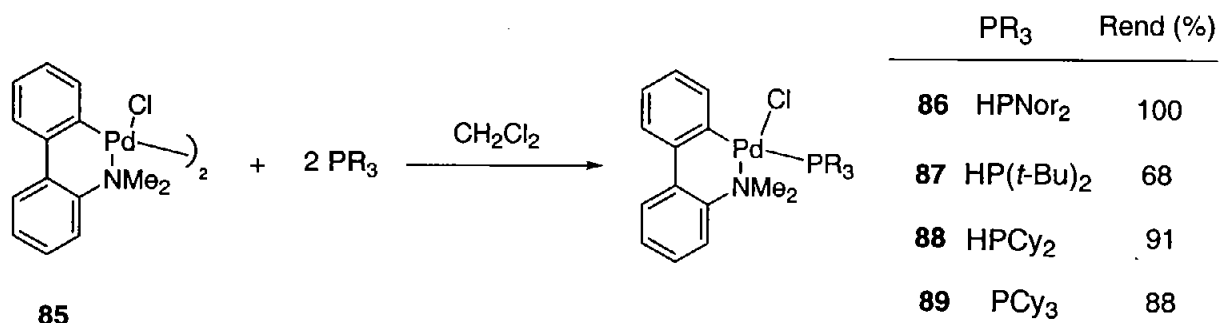


Figura 2-26 Síntesis de los complejos fosfina- paladaciclo.

Tabla 2-9 Acoplamiento de Suzuki del $PhB(OH)_2$ y el 4-cloroanisol, catalizado por los complejos preformados.

Complejo ^a	Ligante	Rend (%)
86	HPNor ₂	95
87	HP(<i>t</i> -Bu) ₂	45
88	HPCy ₂	91
89	PCy ₃	99

a) Las condiciones de reacción fueron las mismas de la Tabla 2.8

En ésta reacción el uso del complejo **86** dio un TON de 660 con el 0.1% del catalizador, lo cual resulta muy prometedor y es de esperar que la investigación en esta área se incremente [41, 165, 178, 182] en el futuro.

Capítulo 3

Resultados y discusión.

Este trabajo se enfocó a la síntesis de una nueva sal de imidazolio precursor de un ligante capaz de formar un complejo de paladio del tipo: carbeno de *N*-heterociclo-paladaciclo y la aplicación del complejo al acoplamiento de Suzuki-Miyaura de biarilos, así como la ciclización de algunos de ellos para la obtención de benzocumarinas. Además de esto se exploró la aplicación del sistema catalítico desarrollado con la sal de imidazolio sintetizada, en otras reacciones, como son: la reacción de Heck, la reacción de Suzuki-Miyaura entre yoduros de arilo y ácidos alquil borónicos, así como en la reacción de borilación de Miyaura con bispinacol boronato, como se estableció en los objetivos.

3.1 Síntesis de biarilos mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Aplicación del método a la síntesis de benzocumarinas.

El uso de ligantes híbridos que combinen las propiedades y ventajas de diferentes ligantes puede dar como resultado nuevas especies que mejores las propiedades de los precursores individuales^[172, 183, 184]. La estabilidad térmica de los sistemas catalíticos es importante en su desempeño, y se ha determinado que la incorporación de ligantes “quelantes” alrededor del centro metálico pueden mejorarla. Estos ligantes son conocidos como “pinzas” (pincers) y la aplicación de estos en la reacción de Heck ha dado buenos resultados^[185]. Algunos ligantes que incorporan estas características **86, 90- 94** son mostrados en la Figura 3-1^[41, 125, 171, 180, 186-189].

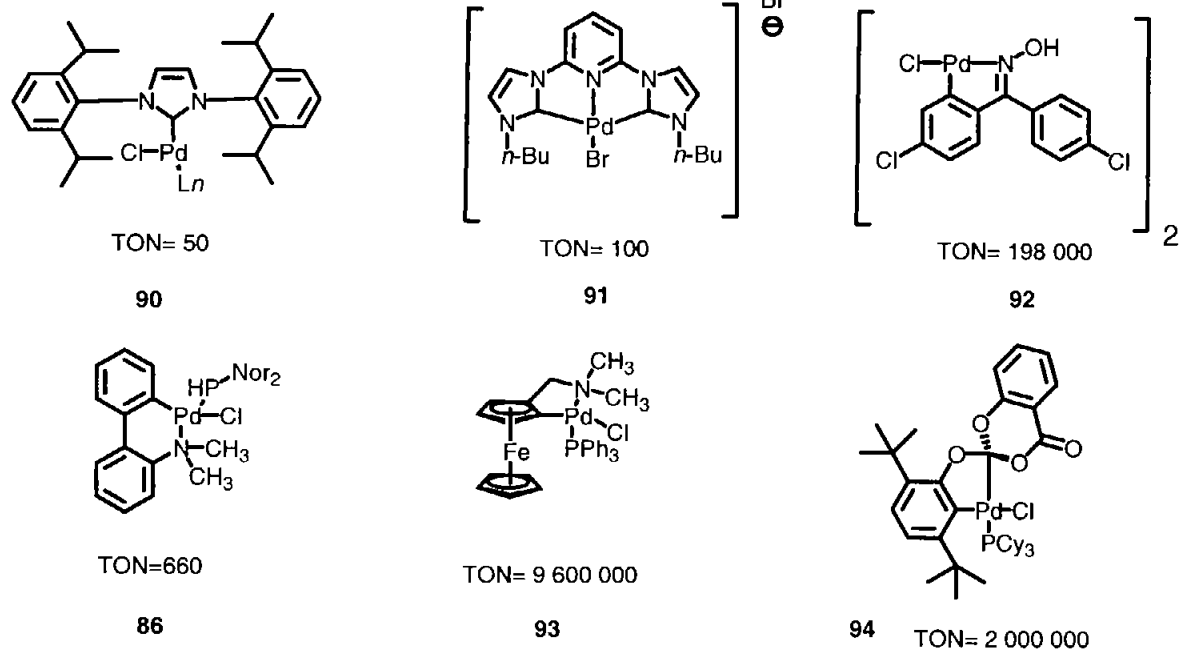


Figura 3-1 Ejemplos de catalizadores alternativos desarrollados para reacciones catalíticas.

Debido a la creciente importancia de los carbenos de *N*-Heterociclos como ligantes alternativos a las fosfinas y el potencial de los metalociclos en la formación de catalizadores estables en las reacciones de acoplamiento, este parte del trabajo que se describe, tuvo como finalidad la síntesis de una sal de imidazolio, precursora de un catalizador de paladio útil para la formación de enlaces carbono-carbono, que incorporara éstas dos características y cuya síntesis fuera relativamente sencilla.

En particular, teniendo como antecedentes que los catalizadores de Nolan, y de Indolese son muy eficientes para las reacciones de Heck y Suzuki respectivamente, se nos ocurrió que era posible reunir en una misma estructura las características distintivas de ambos catalizadores. Esto nos llevó a considerar la estructura **96** (Fig. 3-2) para dar un nuevo catalizador que potencialmente podría alcanzar un TON grande.

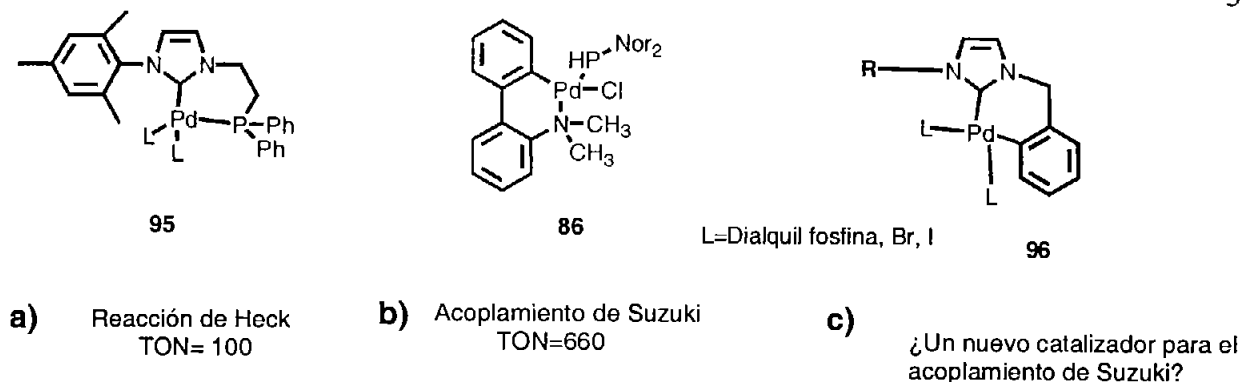


Figura 3-2 Ligante objetivo y compuestos estructuralmente relacionados.

Aunque esta estructura (**96**) es semejante a la informada por Zhang (**97**)^[42] empleado en la síntesis de oxindoles (**99**), este catalizador no resultó particularmente activo para esta reacción (TON “=”30) Fig. 3.4. Como se verá mas adelante en esta sección, este precursor de ligante fue menos activo en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura que el reportado en esta tesis.

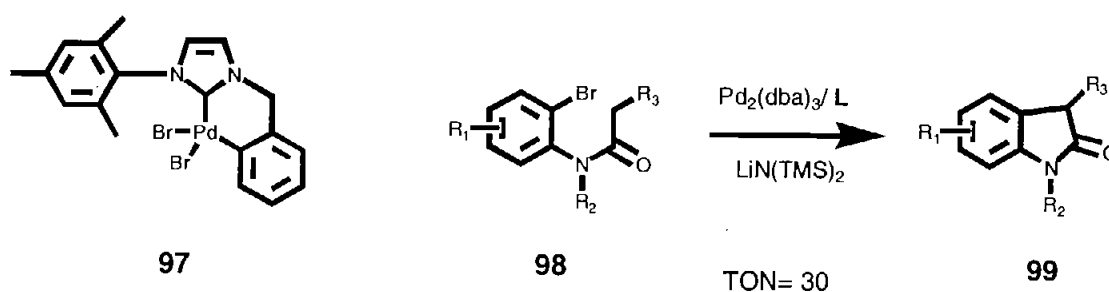


Figura 3-3 Síntesis de oxindoles a partir de *o*-bromoanilidas catalizadas por el complejo **97**.

Para la síntesis del paladaciclo **96**, se consideró el siguiente análisis retrosintético, basado en los trabajos previos de otros autores:

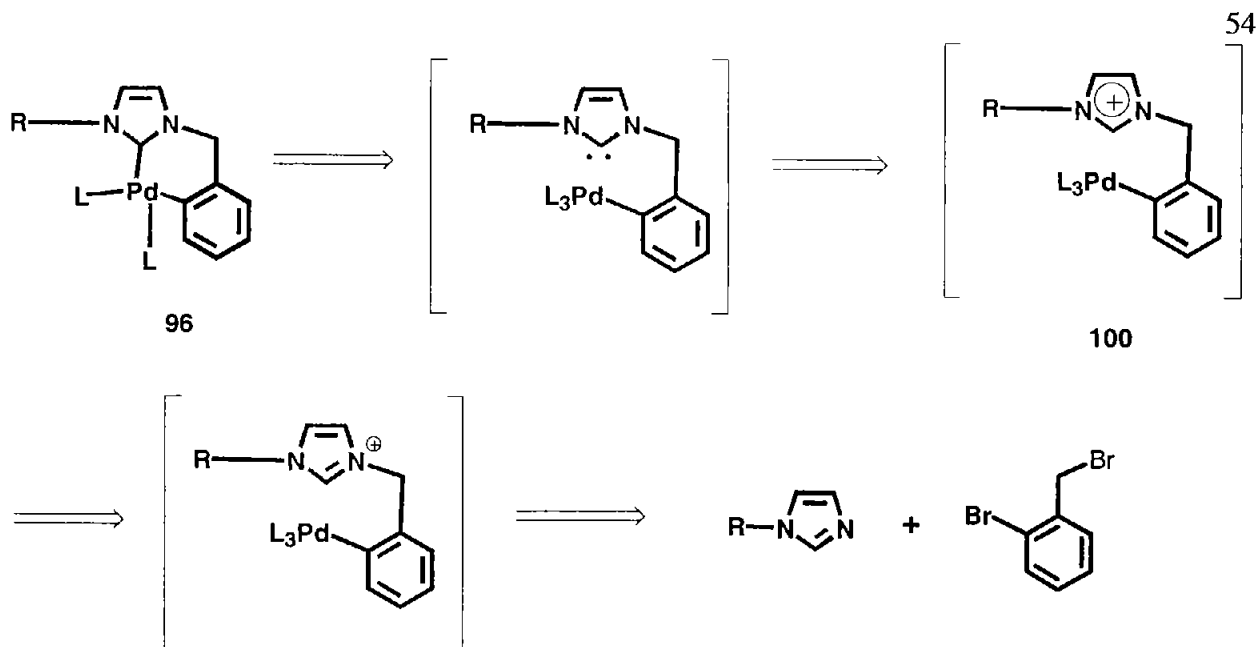


Figura 3-4 Análisis retrosintético para el paladaciclo **96**.

Es importante hacer notar que nuestras expectativas siempre fueron las de generar *in situ* el catalizador a partir de las sales de imidazolio bromada (ver pag. 44, Fig. 2-20), por lo que desde el punto de vista práctico nuestro esquema retrosintético se reduce a preparar la sal de imidazolio y el imidazol correspondientes (Fig. 3-4a).

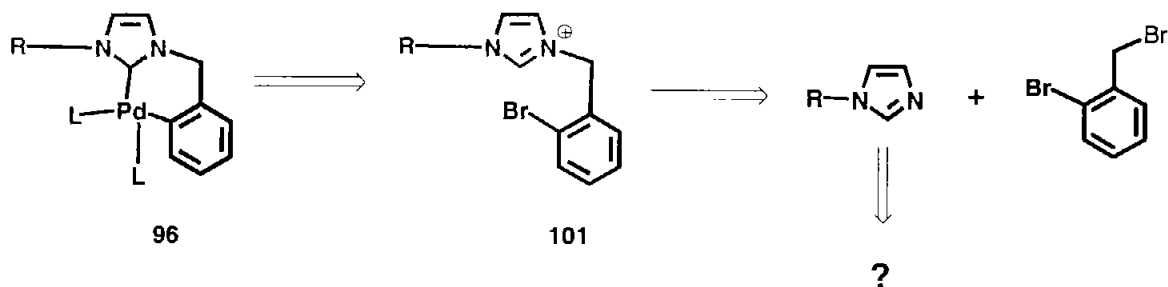
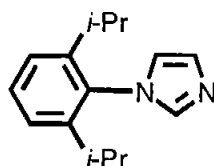
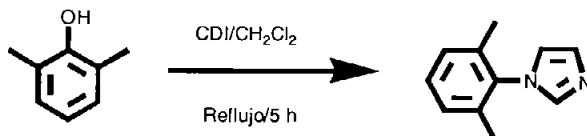


Figura 3-4a Análisis retrosintético simplificado para el paladaciclo **96**.

Para la elección del grupo “R” del imidazol nos basamos en las investigaciones de Arduengo y colaboradores^[155], quienes encontraron beneficioso usar grupos arilo voluminosos (por ejemplo fenilos 2,6-disustituidos) para estabilizar el carbeno de *N*-Heterociclo. Esto nos llevó entonces a elegir el grupo 2,6-diisopropilfenilo como sustituyente (**102**).

**102**

Recientemente Njar^[190] informó de un método rápido y en condiciones suaves para *N*-arilar el imidazol mediante la reacción de un fenol con *N,N*-carbonildiimidazol (CDI), (Fig. 3.5).

**103****Figura 3-5** Síntesis de imidazoles con CDI.

Sin embargo, aun y cuando éste ejemplo es similar a nuestro imidazol objetivo, al tratar el 2,6-diisopropilfenol con DCI, ya sea bajo las condiciones descritas o en condiciones más drásticas (acetonitrilo a reflujo o a 100 °C), el único producto obtenido fue el carbamato correspondiente (**103**). Una observación similar fue reportada por Fischer^[191].

Aunque Njar informa que para sustratos difíciles, el empleo de temperaturas más altas favorece la descarboxilación del carbamato intermediario, en nuestro caso esto no ocurrió ya que se recuperó el carbamato inalterado a la temperatura de 160 °C. Dada la estabilidad de este

carbamato, se optó entonces por preparar la sal de *N*- acil imidazolio **106** (L_{Br}), por *N*-alquilación con el bromuro de 2-bromo bencilo, fig 3.6.

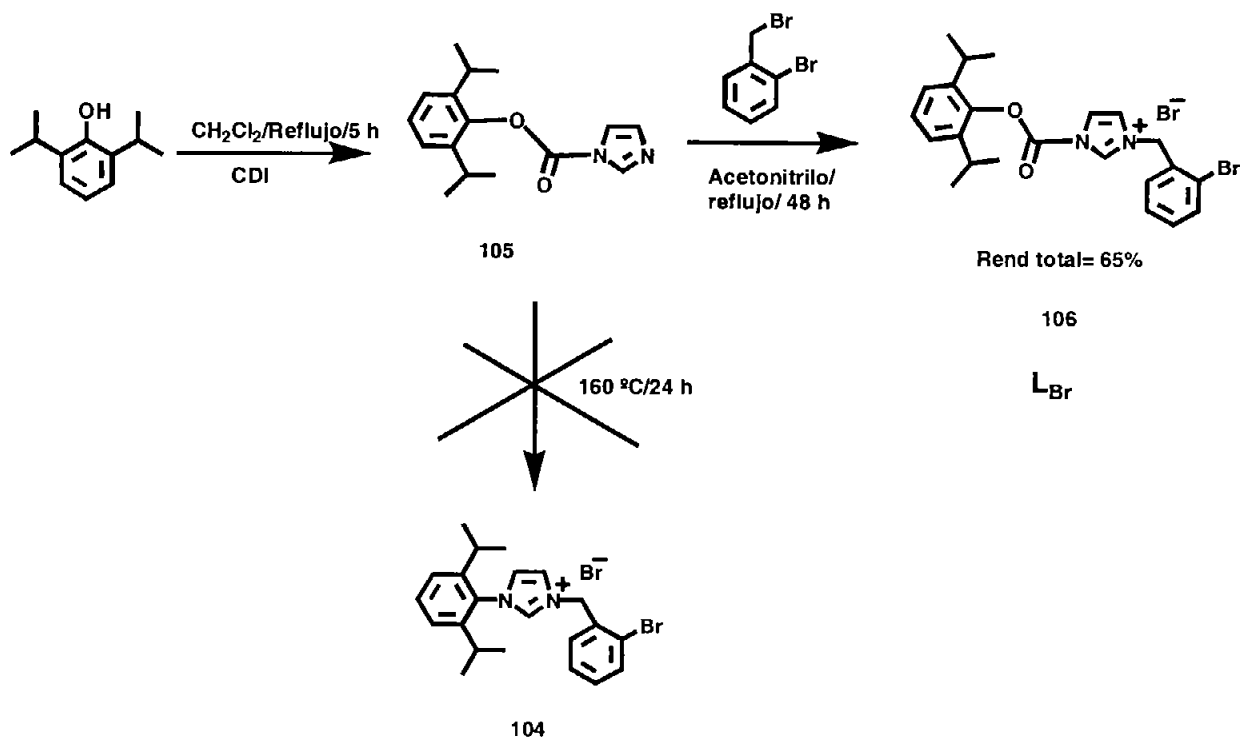


Figura 3-6 Síntesis de la sal de *N*-Imidazolio L_{Br} (compuesto **106**).

Como en los primeros experimentos se pretendía alquilar rápidamente el acil imidazol, se utilizó una mezcla equimolar de los reactantes en THF a reflujo por 24 horas. Sin embargo, se obtuvo una mezcla de productos difíciles de separar, entre los que destacaban el ligante buscado (**106**) y la sal simétrica del imidazol (**107**), Fig. 3.7. Fue necesario entonces explorar mas detenidamente esta reacción hasta encontrar las condiciones más adecuadas en la síntesis de la sal L_{Br} y para ello, se recurrió a la optimización en paralelo, utilizando diferentes disolventes y temperaturas; los resultados se muestran en las Tablas 3.1 y 3.2, Fig. 3.8a y Fig. 3.8b.

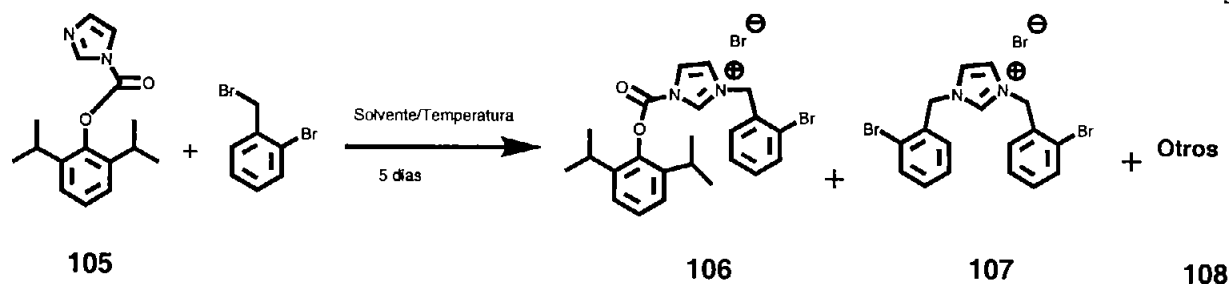


Figura 3-7 Productos de la reacción en la síntesis del ligante.

Tabla 3-1 Productos de la síntesis del ligante L_{Br} a temperatura ambiente.

Experimento ¹	Disolvente	106 (%)	107 (%)	108 (%)
1	Éter dietílico	2.27	0	28.39
2	CHCl ₃	0	0	0
3	THF-Hexanos	0	0	4.03
4	EtOAc	11.32	0	18.60
5	Acetona	0	0	18.93
6	Benceno	nd	nd	nd
7	Acetonitrilo	56.57	0	21.41
8	Metanol	nd	nd	nd
9	Dioxano	nd	nd	nd

1) Las reacciones se efectuaron por 5 días.

Tabla 3-2 Productos de la síntesis del ligante L_{Br} a diferentes temperaturas.

Experimento ¹	Disolvente	T1 (°C)	106 (%)	107 (%)	108 (%)
1	Eter Etílico	35	0	0	0
2	CHCl ₃	50	10.55	0	42.21
3	THF-Hexanos	50	0	0	46.26
4	EtOAc	50	22.57	6.55	0
5	Acetona	50	0	0	34.25
6	Benceno	50	nd	nd	nd
7	Acetonitrilo	50	71.68	0	7.53
8	Metanol	50	0	0	25.69
9	Dioxano	50	34.88	0	18.72

1) Las reacciones se efectuaron por 5 días.

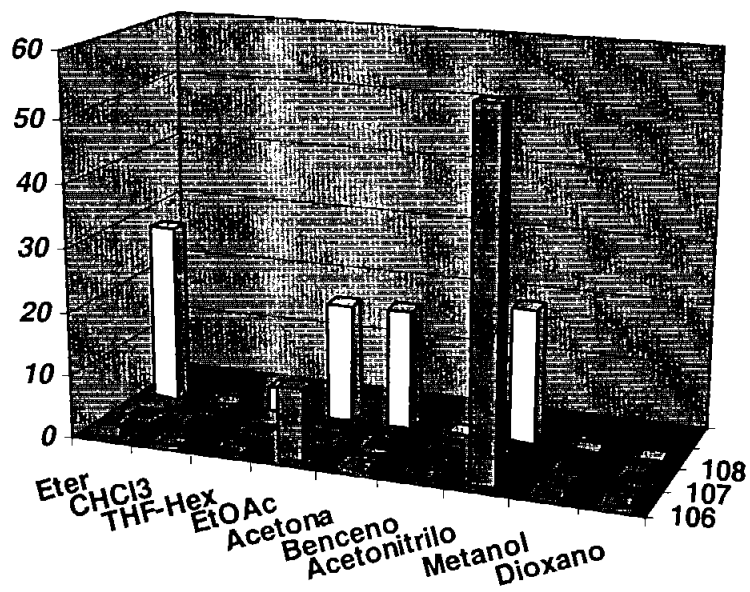


Figura 3-8a Optimización en paralelo de la síntesis del ligante a temperatura ambiente.

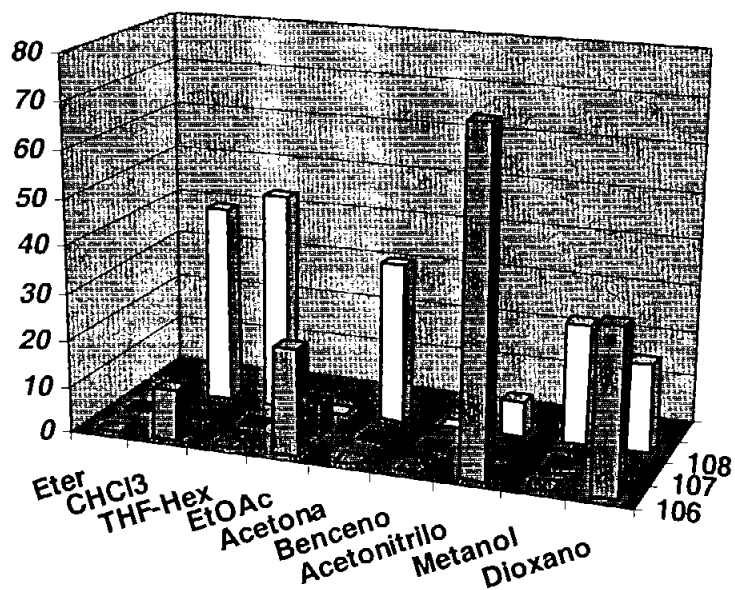


Figura 3-8b Optimización en paralelo de la síntesis del ligante a 50 °C.

Como puede observarse, los resultados más prometedores se obtuvieron en acetonitrilo a 50 °C, pero como el tiempo de reacción era excesivamente largo (cinco días), se incrementó la temperatura a 75 °C, obteniéndose la sal de imidazolio con un rendimiento total de 65% después de 48 h y lo suficientemente puro para ser utilizado como ligante sin purificación adicional.

Con el desarrollo de este método que aseguraba el suministro del ligante en cantidades suficientes y con la pureza adecuada, se pasó a planear los experimentos necesarios para encontrar las condiciones de reacción óptimas para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Las variables involucradas son muchas, tales como: el disolvente, la base, la fuente de paladio, la temperatura y los sustratos, entre otros; y que como se puede notar, algunas son independientes y otras interdependientes.

Estas pruebas se hicieron en el laboratorio del Prof Takacs utilizando un equipo de optimización en paralelo con capacidad para poder efectuar 130 reacciones de manera simultánea en lotes de 34, a 4 diferentes temperaturas. Sin embargo, debido al número de variables, aún con el optimizador, el número de experimentos resulta ser extremadamente grande. Por ejemplo, si sólo se seleccionaran 10 disolventes, 10 bases, 2 sustratos, 5 fuentes de paladio y 3 diferentes temperaturas, el número total de experimentos sería de ¡5000! Lo que es demasiado grande, aún con el optimizador. A fin de reducir el número posible de variables, el criterio y la intuición químicos constituyen una guía valiosa; por lo que, basados en trabajos anteriores y en la experiencia, se pudo fijar un número de variables dependientes.

La aproximación que se utilizó en este caso fue la clásica lineal, en la cual un número de variables, dejando una sola como independiente y suponiendo que no hay interdependencia de las demás. De esta manera se redujo considerablemente el espectro de posibilidades al ir fijando algunas variables tales como el ligante y la fuente de paladio.

Debido a que la meta del proyecto era determinar las condiciones de reacción que dieran el mayor número de ciclos catalíticos para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con nuevo ligante, este se fijó desde el principio. Como fuente de paladio se tenían varias opciones, pero debido a que Nolan y colaboradores había encontrado que para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura utilizando carbenos de *N*-Heterocíclicos como ligantes el Pd₂dba₃ daba buenos resultados^[32], se optó por utilizar la combinación de Pd₂dba₃/ligante. Como se verá más adelante esta selección fue muy afortunada y dio excelentes resultados. La cantidad de paladio a utilizar se fijo en 1% debido a que con los catalizadores estándar una cantidad de 5 a 2 mol % es suficiente para dar buenos resultados^[135].

Para el acoplamiento de Suzuki se han utilizado una gran variedad de disolventes que van desde los muy polares como el etanol, hasta los poco polares como el tolueno^[135]. El tolueno, el THF y el dioxano son tres de los disolventes más comúnmente empleados y que presentan una mayor flexibilidad para ser utilizados con diferentes tipos de sustratos, y de ellos tres se seleccionó al tolueno y al dioxano para un estudio preliminar del efecto del disolvente.

Con respecto a los sustratos para el ácido fenilborónico se seleccionaron dos halogenuros de arilo *p*-sustituídos con grupos electrodonador y electroatractor a fin de evaluar la influencia de los efectos electrónicos de los sustituyentes en la reacción. No se consideraron como sustratos halogenuros de arilo *o*-sustituídos para poder separar los efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes. Para facilitar el análisis de las reacciones éstos compuestos debían tener además un grupo que diera una señal característica en RMN ¹H que permitiera determinar fácilmente si la reacción se había completado. Dos compuestos que cumplen con estas características son el 4-yodotolueno y el 4-bromo benzoato de metilo.

Con estos modelos, se realizaron entonces experimentos que nos dieran información sobre el efecto de la base en combinación con el disolvente, en las condiciones indicadas en la Fig. 3.9 y los resultados se muestran además en la Tabla 3.3.

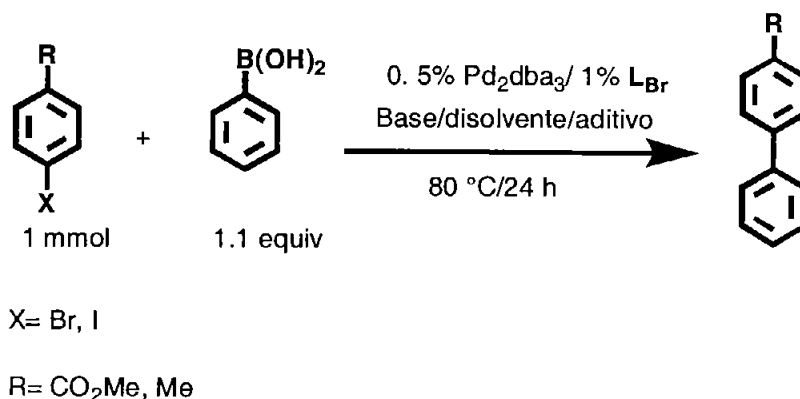


Figura 3-9 Desarrollo de condiciones en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Tabla 3-3 Efecto de la base en el acoplamiento de Suzuki de haluros de arilo.

Experim	X	R	Base ^a	Disolvente	Conversión ^e (%)	Rend ^f (%)
1	I	CH ₃	K ₂ CO ₃ ^b	Dioxano	57	21.4
2	I	CH ₃	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	100	92.1
3	I	CH ₃	Ca(OH) ₂	Dioxano	26	15
4	I	CH ₃	NaOH	Dioxano	100	95
5	I	CH ₃	NaOH ^c	Tolueno	86.4	75.1
6	Br	CO ₂ CH ₃	K ₃ PO ₄	Dioxano	81	31
7	Br	CO ₂ CH ₃	Cs ₂ CO ₃	Dioxano	92	89.4
8	Br	CO ₂ CH ₃	NaOH ^d	Dioxano	75	55.1
9	Br	CO ₂ CH ₃	Ca(OH) ₂ ^d	Dioxano	15	5

a) 2 equiv de base, a menos que se indique lo contrario; b) Se agregó 10 mol % de t-BuOK;

c) 20 mol % de TBAB; d) 1.5 equiv de base; e) Basado en materia prima recuperada; e) Rendimiento aislado

En éstos experimentos primero se determinó cual disolvente, entre el dioxano y el tolueno, era el más adecuado para la reacción en estudio, encontrándose que para el caso del 4-yodotolueno e NaOH como base, el dioxano daba mejores rendimientos que cuando en el experimento con tolueno, aún cuando se usó como aditivo un 20% molar de TBAB como agente

de transferencia de fase. A partir de éste breve estudio exploratorio de los disolventes, en los siguientes experimentos se utilizó dioxano como disolvente para la optimización del efecto de la base.

De las diferentes bases utilizadas en este estudio, el carbonato de cesio fue el que dio los mejores resultados para ambos sustratos modelo (experimentos 2 y 7). Para el caso del *p*-yodo tolueno en dioxano el NaOH también dio resultados comparables (experimento 4); pero, para el *p*-bromo benzoato de metilo los rendimientos no fueron tan buenos como en el caso anterior (experimento 8), debido probablemente a la hidrólisis parcial del éster.

Otras bases utilizadas para el acoplamiento de Suzuki, no dieron los resultados esperados, con rendimientos muy pobres en algunos de los casos (experimentos 1, 3, 6, 9).

Debido a que el rendimiento de producto fue muy bueno y la conversión completa, para ésta concentración de catalizador (1 % mol), nuestra siguiente meta fue encontrar un sistema que mejorara el desempeño del catalizador dando un TON alto.

Es conocido que la adición de coligantes puede ayudar a estabilizar e incrementar la reactividad de los catalizadores de paladio y como ejemplo tenemos los resultados encontrados por Studer y su grupo, quienes determinaron que las fosfinas secundarias actúan como excelentes coligantes en las reacciones de Suzuki y de Heck con cloruros de arilo^[180, 181]. Estas investigaciones guardan además una relación estrecha con el presente trabajo, ya que se utilizan paladaciclos de seis miembros como catalizadores. Las analogías estructurales entre los dos catalizadores se muestran en la Fig. 3.10.

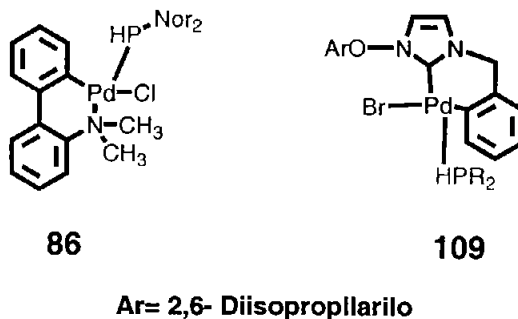


Figura 3-10 Uso de fosfinas secundarias como coligantes de paladaciclos.

Con estos antecedentes, se consideró importante emplear diversas fosfinas secundarias y terciarias comercialmente disponibles que pudieran actuar como coligantes y tuvieran el potencial de incrementar la eficiencia del sistema catalítico estudiado. Para éste propósito se seleccionaron tres fosfinas: Ph_2PH , $t\text{-Bu}_2\text{PH}$ y PCy_3 y como sustrato modelo el 4-yodotolueno bajo las condiciones mostradas en la Fig. 3.11, manteniendo constante la concentración de ligante y de Pd_2dba_3 en 1% y 0.5% mol respectivamente. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 3.4.

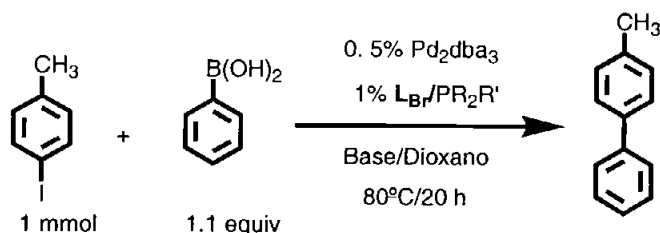


Figura 3-11 Uso de fosfinas como coligantes en el acoplamiento de Suzuki.

El uso de las fosfinas secundarias Ph_2PH y $t\text{-Bu}_2\text{PH}$ mejoraron el rendimiento del bifenilo, dando un resultado esencialmente cuantitativo (experimentos 1 y 2, Tabla 3.4). Aunque la naturaleza de las especies activas formadas, resultantes de la interacción entre los paladaciclos y las fosfinas secundarias no se ha determinado, se ha sugerido que la reacción entre una fosfina

secundaria y un haluro de arilo podría formar *in situ* una fosfina terciaria, que sería parte importante del sistema catalítico^[181].

La triciclohexil fosfina (PCy₃) se ha utilizado conjuntamente con un paladaciclo, para dar un catalizador muy activo para el acoplamiento de Suzuki de cloruros de arilo^[192]. Sin embargo, en nuestro caso, la adición de PCy₃ al sistema catalítico dio un rendimiento más bajo que la reacción control sin fosfinas (experimento 3 vs. 5). Por otro lado, al cambiar la base de Cs₂CO₃ a K₃PO₄, se incrementaron los rendimientos ligeramente (experimento 4), pero todavía resultaron bajos que para el caso de las fosfinas secundarias, por lo cual se optó por utilizar este último sistema (con fosfinas secundarias) para estudios posteriores.

Tabla 3-4 Efecto de las fosfinas como co-catalizadores en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Experimento ^a	PR ₂ R' (equiv)	Base ^b	Conversión ^c (%)	Rendimiento ^d (%)
1	1.5 Ph ₂ PH	Cs ₂ CO ₃	100	100
2	1.4 t-Bu ₂ PH	Cs ₂ CO ₃	100	100
3	1.5 PCy ₃	Cs ₂ CO ₃	100	89
4	1.5 PCy ₃	K ₃ PO ₄	100	94
5	-	Cs ₂ CO ₃	100	92.1

a) Experimentos efectuados con 1 mmol de materia prima; b) Dos equivalentes de base; c) Basada en la materia prima recuperada; d) Rendimiento aislado

A continuación pasamos a explorar la generalidad del método con otros sustratos, pero empleando una concentración diez veces menor del catalizador, es decir, 0.1% mol de paladio. De las dos fosfinas secundarias utilizadas (Ph₂PH y t-Bu₂PH) se optó por utilizar la t-Bu₂PH (reduciendo a solo 1.1 equiv), ya que existen antecedentes que indican que las fosfinas más impedidas tienen un efecto positivo en la actividad del catalizador, incluso para acoplamiento de Suzuki-Miyaura difíciles como los realizados con cloruros de arilo y especialmente a concentraciones bajas del catalizador^[170, 180]. Puesto que al bajar la concentración del catalizador

disminuye la velocidad de reacción, también se incrementó la temperatura y el tiempo de reacción. Las nuevas condiciones de reacción utilizadas se muestran en la Figura 3-12.

Para éstos experimentos se seleccionaron diferentes halogenuros de arilo con densidad electrónica variada y otros que nos permitirían explorar brevemente el efecto estérico de los sustituyentes en la generación de los biarilos **110**. Estos sustratos se muestran en la Tabla 3.5, con los correspondientes rendimientos de biarilo.

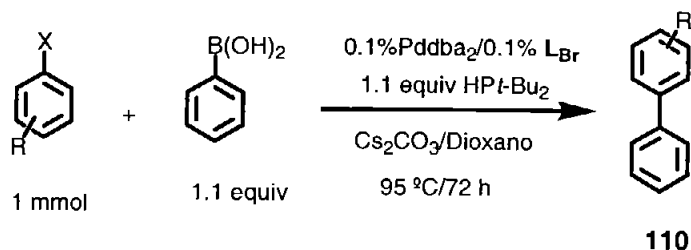


Figura 3-12 Efecto de los sustituyentes en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Tabla 3-5 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura con diferentes halogenuros de arilo.

Experimento	Sustrato	Conversión ^b (%)	Rendimiento ^c (%)
1	4-MeC ₆ H ₄ I	100	100
2	2-MeO ₂ CC ₆ H ₄ I	100	93.1
3	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ Br	25	18
4	2-MOMOC ₆ H ₄ I	84	77
5	4-MeCOC ₆ H ₄ Cl	20	0
6 ^a	4-MeC ₆ H ₄ I	85	70
7	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ I	100	90

a) Sin ligante *t*-Bu₂PH; b) Basada en la materia prima recuperada; c) Rendimientos aislados

Bajo estas condiciones, el 4-yodotolueno tuvo una conversión y rendimiento cuantitativos (Tabla 3.5, experimento 1). Un sustrato rico en densidad electrónica como el éter metoxi metílico del 2-iodofenol, aún cuando no alcanzó los rendimientos del compuesto modelo, tuvo una conversión alta y un rendimiento bueno (experimento 4). El yoduro de arilo desactivado también dio rendimientos muy buenos (experimento 2), lo cual está de acuerdo con lo que se conoce del acoplamiento de Suzuki-Miyaura, de que grupos electroattractores facilitan la inserción del

complejo de paladio, favoreciendo la reacción^[134, 135]. Sin embargo, a esta concentración del catalizador un bromuro de arilo desactivado dio una conversión y rendimiento bajos (experimento 3) y para el caso de un cloruro de arilo desactivado la reacción falló por completo (experimento 5). También se pudo establecer que en general la reacción no es muy sensible al efecto estérico de los sustituyentes (experimento 2 y 4).

Con el fin de determinar si a esta concentración de catalizador la fosfina era realmente importante para la reacción, se realizó un experimento en ausencia de ésta, encontrándose que la conversión y el rendimientos son inferiores (experimento 6 vs. experimento 1). De estos experimentos podemos concluir que en general el sistema es bueno para yoduros de arilo.

En éste punto de la investigación una incógnita acerca de nuestro catalizador era la importancia del grupo carbonilo para la actividad catalítica. Aunque idealmente la mejor forma de evaluar éste efecto sería comparando las eficiencias de L_{Br} contra el compuesto desoxi L_{Br} (111) ante un substrato determinado y bajo las mismas condiciones de reacción, la no disponibilidad de éste último nos llevó a la alternativa de usar en su lugar un catalizador conocido pero estructuralmente relacionado con el nuestro. El catalizador de comparación elegido fue el informado por Zhang y Zhang para la síntesis de oxindoles (112, L_{112})^[42].

Se llevaron a cabo entonces las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el ácido fenil borónico y el yodobenceno usando ambos catalizadores en las mismas condiciones de reacción (Fig. 3-13) y los resultados se presentan en la Tabla 3-6. La razón de haber empleado un haluro de arilo, diferente al 4-yodotolueno, fue que como se verá a mas adelante, a concentraciones muy bajas de catalizador su reactividad no es muy alta. Por el contrario, el yodobenceno se ha utilizado con frecuencia para estudios similares a bajas concentraciones de catalizador^[185, 186].

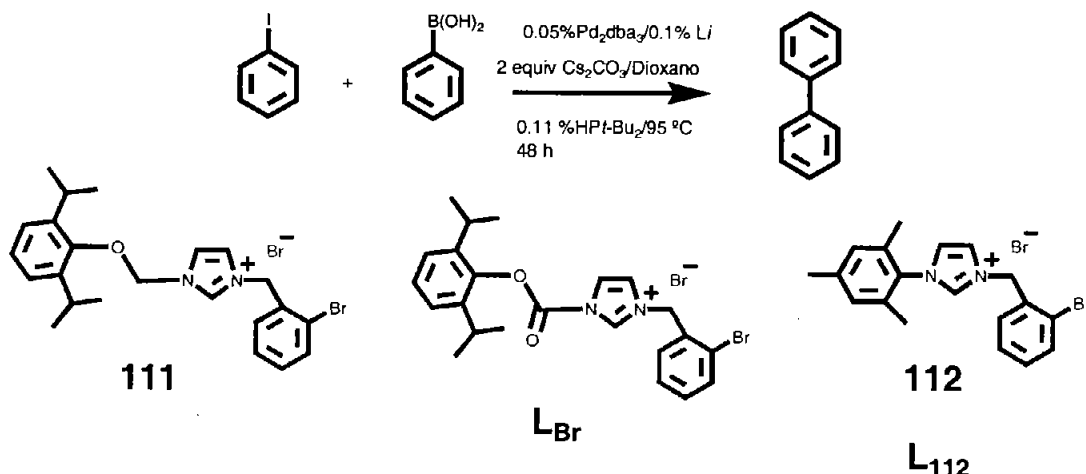


Figura 3-13 Efecto del carbonilo en la actividad catalítica del ligante.

Como puede observarse, bajo las mismas condiciones el ligante con el grupo carbonilo tiene una conversión completa y un rendimiento prácticamente cuantitativo, en tanto que el ligante que carece del carbonilo dio una conversión incompleta y un rendimiento más bajo.

Tabla 3-6 Efecto del grupo carbonilo en la actividad catalítica.

Ligante (<i>Li</i>)	Conversión (%)	Rendimiento ^a (%)
L_{Br}	100	99
L_{112}	93	90

a) Rendimientos aislados.

Ligantes hemi-lábiles como el grupo carbonilo son capaces de coordinarse de manera reversible al centro metálico, produciendo un centro de coordinación vacante que permite la complejación de los sustratos durante el ciclo catalítico^[193]. Esto explicaría la mayor actividad del ligante L_{Br} con respecto al ligante L_{112} y como apoyo a esta hipótesis se pueden citar varios ejemplos en los cuales grupos que contienen átomos de nitrógeno u oxígeno cercanos al centro metálico, pueden formar ciclos de cinco y seis miembros que estabilizan los complejos^[178, 179, 193].

A fin de separar los efectos de los diferentes ligantes involucrados en esta reacción, se hicieron una serie de experimentos en los que se utilizó la reacción estándar (ligante + Pd₂dba₃ + dialquil fosfina), la reacción sin ligante y finalmente la reacción sólo con Pd₂dba₃, Fig. 3.14.

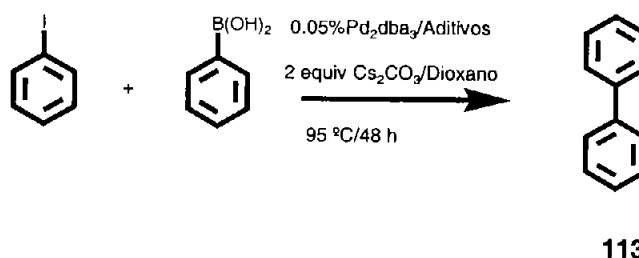


Figura 3-14 Efecto del ligante en el acoplamiento de Suzuki.

Como era de esperar, la reacción estándar que contiene todos los componentes del catalizador (L_{Br} , Pd₂dba₃, HP*t*-Bu₂) dio excelentes resultados, Tabla 3.7, experimento 1. Sin embargo con la fosfina y el Pd₂dba₃, pero sin la sal de imidazolio correspondiente (L_{Br}), los resultados fueron menos satisfactorios pues la conversión y el rendimiento fueron menores (experimento 2), con lo cual se demuestra que la sal de imidazolio es necesaria para la actividad del sistema catalítico. Por otra parte, aunque el Pd₂dba₃ cataliza por si mismo el acoplamiento (experimento 3), su eficacia es parecida a la del experimento 2.

Tabla 3-7 Efecto de los ligantes en el acoplamiento de Suzuki.

Experimento	Reacción	Conversión (%)	Rendimiento ^a (%)
1	L_{Br} + HP <i>t</i> -Bu ₂ + Pd ₂ dba ₃	100	99
2	HP <i>t</i> -Bu ₂ + Pd ₂ dba ₃	86	81
3	Pd ₂ dba ₃	80	77
4	L_{Br}	0	0
5	HP <i>t</i> -Bu ₂	0	0

a) Rendimientos aislados.

Por supuesto, cuando no se usa una fuente de paladio (Tabla 3.7, experimento 4 y 5) la reacción no procede.

Los experimentos anteriores muestran entonces que hay una dependencia de los ligantes que al ser utilizados juntos, potencian la actividad del sistema catalítico, debido a la formación de una especie catalítica muy activa, de la cual la sal de imidazolio forma una parte importante, ya que sin ella no es posible obtener conversiones completas ni rendimientos altos.

En algunos casos se ha determinado que cuando se pueden formar metalaciclos de cinco o seis miembros hacia anillos aromáticos no halogenados, mediante la inserción del paladio en el enlace carbono-aromático-hidrógeno. Por tanto, nos pareció de interés demostrar si el bromo del anillo aromático de L_{Br} era estrictamente necesario para que ocurriera la inserción del paladio, o bien esto podría darse de manera espontánea aún sin la presencia del halógeno. Para ello se sintetizó el análogo de la sal de imidazolio sin bromo (la cual podemos representar por L_H), Fig. 3.15. En caso de que ocurriera la inserción del paladio, con L_H entonces los resultados con ambas sales de imidazolio deberían ser semejantes en términos de conversión y rendimiento.

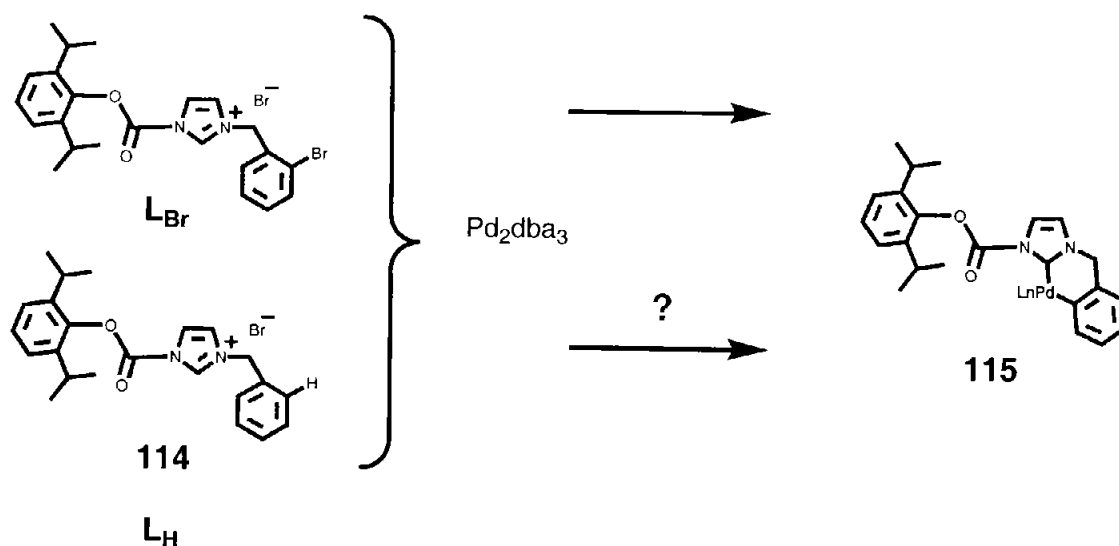


Figura 3-15 Posible inserción del paladio sin el bromo en la parte bencílica.

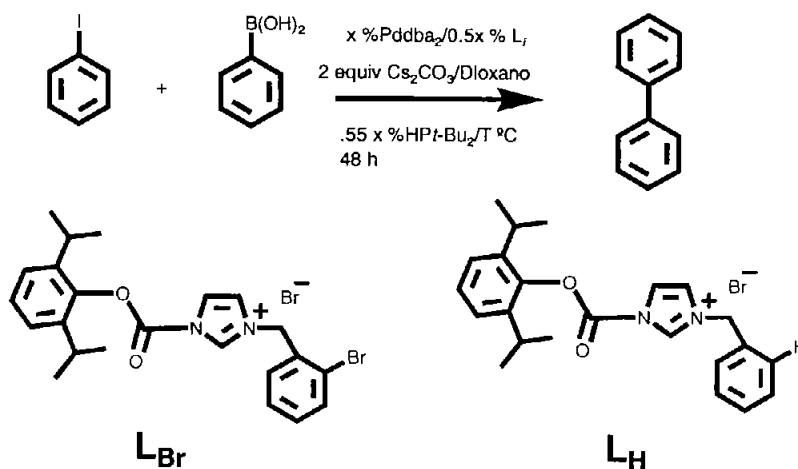


Figura 3-16 Papel del bromo del anillo aromático en la inserción del paladio.

La reacción de Suzuki entre el ácido fenilborónico y el yodobenceno se realizó bajo las mismas condiciones con ambas sales (Fig. 3-16) y los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 3.8, donde como comparación se incluyen también los obtenidos para la sal L_{112} .

Los datos muestran que a $95 \text{ } ^\circ\text{C}$ las sales L_{Br} y L_{H} dan prácticamente los mismos valores en cuanto a rendimiento y conversión (experimentos 1 y 3), mientras que la sal L_{112} aunque todavía muy eficiente, es ligeramente inferior (experimento 5). También se realizaron experimentos a concentraciones mas bajas de las sales, ligante y catalizador de paladio para tratar de conseguir una mayor diferenciación entre sus eficiencias. En éstos últimos experimentos la temperatura se incrementó a $160 \text{ } ^\circ\text{C}$ para lograr la conversión total de la materia prima en un tiempo razonable y efectivamente se logró lo que se buscaba y a una concentración de 0.01% mol, la conversión y el rendimiento con el ligante L_{Br} sigue continuaron siendo casi cuantitativos, (experimento 2), mientras que con la sal L_{H} la conversión fue moderada y el rendimiento bajo, (experimento 4); lo mismo sucedió para el caso de la sal L_{112} , (experimento 6).

De los resultados anteriores podemos concluir que para obtener un buen rendimiento en las reacciones a bajas concentraciones de catalizador, es necesaria la presencia de bromo en el anillo aromático de la sal L_{Br} .

Tabla 3-8 Efecto del bromo en la inserción del paladio.

Experim	Ligante	% mol cat	Temp (° C)	Conversión (%)	Rend ^a (%)
1	L_{Br}	0.1	95	100	>99
2	L_{Br}	0.01	160	100	>99
3	L_H	0.1	95	100	99
4	L_H	0.01	160	71	49
5	L_{112}	0.1	95	93	90
6	L_{112}	0.01	160	63	41

a) Rendimiento aislado

Alentados por los buenos resultados obtenidos a la concentración de 0.01% (Tabla 3.8, experimento 2) se continuó reduciendo la cantidad de catalizador con la finalidad de incrementar el TON. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.9, donde se comparan con los obtenidos con otros catalizadores con/y sin la presencia de ligantes.

Tabla 3-9 Comparación de los precursores de los NHC y cantidad de catalizador en el acoplamiento de ácido fenil borónico y iodobenceno.

Experimento ^a	Precursor NHC	% mol catalizador	Temp (°C)	% Conv ^b	% Rend ^c	TON ^d
1 ^e	-	10 ⁻¹	95	80	77	7.7 x 10 ²
2 ^f	-	10 ⁻¹	95	86	81	8.1 x 10 ²
3	L _{Br}	10 ⁻¹	95	100	>99	10 ²
4	L _{Br}	10 ⁻²	160	100	>99	10 ³
5	L _{Br}	10 ⁻³	160	100	97	9.7 x 10 ⁴
6 ^g	L _{Br}	10 ⁻⁴	160	98	88	8.8 x 10 ⁵
7 ^h	L _{Br}	10 ⁻⁵	160	90	47	4.7 x 10 ⁶
8 ^h	L _{Br}	10 ⁻⁶	160	82	33	3.3 x 10 ⁷
9	L _H	10 ⁻¹	95	100	99	9.9 x 10 ²
10	L _H	10 ⁻²	160	71	49	4.9 x 10 ²
11	L ₁₁₂	10 ⁻¹	95	93	90	9.0 x 10 ²
12	L ₁₁₂	10 ⁻²	160	63	41	4.1 x 10 ²

a) Condiciones de reacción: yodobenceno (5 mmol, excepto que se indique otra cosa), ácido fenil borónico (5.5-6.0 mmol), Cs₂CO₃ (10 mmol), dioxano (6 mL), 48 h y el porcentaje de mezcla catalítica indicada [composición: 1.0 L_{Br}; 0.5 Pd₂dba₃; 1.1 *t*-Bu₂PH]. b) Basada en la cantidad de materia prima recuperada; c) Rendimientos aislados, basados en la cantidad inicial de material prima y no corregidos para la materia prima recuperada; d) TON = mmol bifenilo/mmol Pd; e) Catalizador = Pd₂dba₃; f) Catalizador = Pd₂dba₃ mas *t*-Bu₂PH]. g) 10 mmol de yodobenceno y 12 mmol ácido fenil borónico utilizados.

Puesto que ya se disutieron los resultados con 0.1 y 0.01% de catalizador (Tabla 3-8, pag 72), aquí solo nos referiremos a los resultados obtenidos con porcentajes menores de catalizador. Al utilizar 0.001% mol del sistema catalítico, la conversión fue completa y el rendimiento aislado, aún cuando no es cuantitativo, se mantuvo alto (97%, Tabla 3.9, experimento 5). A una concentración de 1 ppm (0.0001% mol) tanto la conversión (98%) como el rendimiento (88%) se reducen ligeramente, pero siguen siendo buenos (experimento 6). Sin embargo, a partir de ésta concentración el porcentaje de rendimiento se reduce de manera significativa, siendo de 47 % y 33 %, para las concentraciones de 0.00001 y 0.000001 % mol (experimentos 7 y 8 respectivamente). Como la conversión en estos casos se mantiene alta la brusca disminución en el rendimiento se puede explicar por la competencia entre la reacción de deshalogenación, hecho que se ve apoyado porque en estos experimentos se detectó la presencia de benceno como subproducto. No obstante la disminución del rendimiento y la conversión, para estos últimos casos el número de de ciclos catalíticos es extremadamente alto (en el orden de decenas de

millones, $3.3 * 10^7$) y con una frecuencia catalítica (TON/# horas) muy buena de aproximadamente $6.9 * 10^5 \text{ h}^{-1}$. Cabe hacer mención que a estas concentraciones tan bajas de catalizador no se realizaron optimizaciones adicionales, por lo que en principio es posible que se pudiera incrementar el número de ciclos catalíticos aún más.

También se exploró brevemente la aplicación del sistema catalítico utilizando el 4-yodotolueno como sustrato y los resultados se muestran en la Tabla 3.10.

A concentraciones de 1% y 0.1% del catalizador los rendimientos y conversión fueron cuantitativos, con tiempos de reacción relativamente cortos (21- 72 h), temperaturas de 80-90 °C. Con una concentración de sólo 0.01% mol, la velocidad de la reacción disminuye y para mantener los buenos rendimientos con el mismo tiempo de reacción, se incrementó la temperatura a 160 °C. Finalmente, a una concentración del catalizador 10 veces menos, (0.001% mol) tanto el rendimiento como la conversión disminuyen de manera más marcada que en el caso del modelo anterior (yodobenceno). En general se puede decir que aunque los resultados para este sustrato no fueron tan espectaculares como en el caso anterior, aún así fueron buenos comparados con los catalizadores a base de fosfina (como el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) que requiere alrededor de un 3% mol del catalizador para tener buenos rendimientos.

Tabla 3-10 Eficiencia catalítica utilizando el 4-yodotolueno como sustrato.

Experimento ^a	% mole catalizador	Tiempo (h)	Temp (°C)	% Conv ^b	% Rend ^c	TON ^d
1	1	20	80	100	100	100
2	0.1	72	90	100	100	1000
3	0.01	72	160	100	97	9700
4	0.001	48	160	80	71	71000

a) Condiciones de reacción: 4-yodotolueno (5 mmol), ácido fenil borónico (5.5-6.0 mmol), Cs_2CO_3 (10 mmol), dioxano (6 mL), 48 h y el porcentaje de mezcla catalítica indicada [composición: 1.0 L_{Ph} ; 0.5 Pd_2dba_3 ; 1.1 *t*- Bu_2PH]. b) Basado en la materia prima aislada; c) Rendimientos aislados, basados en la cantidad inicial de materia prima y no corregidos para la materia prima recuperada.; d) TON = mmol bifenilo/mmol Pd.

Con anterioridad se se mostró (Tabla 3-5) que la reacción de Suzuki-Miyaura con bromuros y cloruros de arilo desactivados dan bajos rendimientos o no proceden con nuestro catalizador a 95 °C por 72 h. Por tanto, resultó de interés explorar en nuestros casos el efecto de incrementar la temperatura a aproximadamente 150 °C que había sido beneficioso en los experimentos a altas diluciones de catalizador. Los resultados se muestran en la Tabla 3-11.

Tabla 3-11 Halogenuros de arilo poco reactivos en condiciones de alta temperatura.

Experimento ^a	Substrato	Conversión ^b (%)	Rendimiento ^c (%)
1	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ Br	79	78
2	4-MeCOC ₆ H ₄ Cl	30	0

a) Condiciones de reacción: (5 mmol) de sustrato, ácido fenil borónico (5.5-6.0 mmol), Cs₂CO₃ (10 mmol), dioxano (6 mL), 150 °C, 48 h y 0.1% mol de mezcla catalítica indicada [composición: 1.0 L_Br; 0.5 Pd₂dba₃; 1.1 *t*-Bu₃PH]; b) Basada en la materia prima recuperada; c) Rendimientos aislados, basados en la cantidad inicial de material prima y no corregidos para la materia prima recuperada.

Con respecto al bromo derivado, el rendimiento se incrementó sustancialmente comparado con la reacción a 95 °C (Tabla 3.5, experimento 3, vs. Tabla 3.11, experimento 1), aunque la conversión fue solo de 79%, a pesar de ello, el rendimiento basado en la conversión se puede considerar excelente.

En cuanto a la 4-cloro acetofenona, se pudo detectar el compuesto bifenilo esperado, a pesar que reaccionó un 30% de la materia prima para dar productos polares resinosos que no pudieron ser identificados por RMN ¹H.

3.2 Aplicación del sistema catalítico a la reacción de borilación de Miyaura.

La versatilidad de un catalizador se mide por su capacidad para poder ser utilizado en diferentes reacciones y por ello se exploró brevemente el comportamiento de nuestro catalizador en otras reacciones catalíticas, que si bien no eran la finalidad de éste estudio, se hicieron para determinar los posibles alcances del nuevo ligante sintetizado.

Una reacción estrechamente relacionada a la de Suzuki-Miyaura, es la borilación de halogenuros y triflatos de arilo, desarrollada por Miyaura y colaboradores^[194], en la cual se utiliza como catalizador 3% mol de PdCl₂(dppf) y 3 equivalentes acetato de potasio como base y bis pinacol boronato (**116**) como agente de borilación. Los aril boronatos de pinacolilo se obtuvieron con rendimientos de 60 a 98% en un tiempo de 1 a 24 horas.

Debido a que el ligante **L_{Br}** había resultado particularmente activo para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, para la borilación de Miyaura se decidió utilizar una cantidad 12 veces más pequeña que la reportada originalmente por Miyaura y colaboradores, es decir 0.25% mol. La relación de los componentes del sistema catalítico fue la misma que antes, Pd₂dba₃/**L_{Br}**/*t*-Bu₂PH, 1:1:1.1. En ésta reacción la base empleada es muy importante, no sólo para promoverla, sino para prevenir la formación posterior de bifenilos. Como el acetato de potasio es una base muy débil para desprotonar la sal de imidazolio, en nuestros experimentos se empleó un 10% mol de Cs₂CO₃ y sólo 1.1 equivalente de KOAc, lo cual representa casi un tercio del total de base utilizado en el método originalmente desarrollado por Miyaura. En su método Miyaura encontró que los disolventes polares son los que dan los resultados más buenos siendo los mejores el DMSO, la DMF y el dioxano en el orden citado. Nosotros elegimos el dioxano a pesar de ser el menos eficiente de los tres, debido a que en nuestros estudios en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el ligante **L_{Br}**, era el que mejores resultados nos había dado, además de que es más fácil de remover.

Las condiciones generales de reacción empleadas se muestran en la Fig. 3.17 y con ellas se logró un rendimiento de 60% del boronato **117** a 100 °C sin observar la formación de biarilos como subproductos. Las condiciones no se optimizaron, por lo que es posible que se pudieran obtener rendimientos más altos si se hiciera un estudio más detallado de ellos.

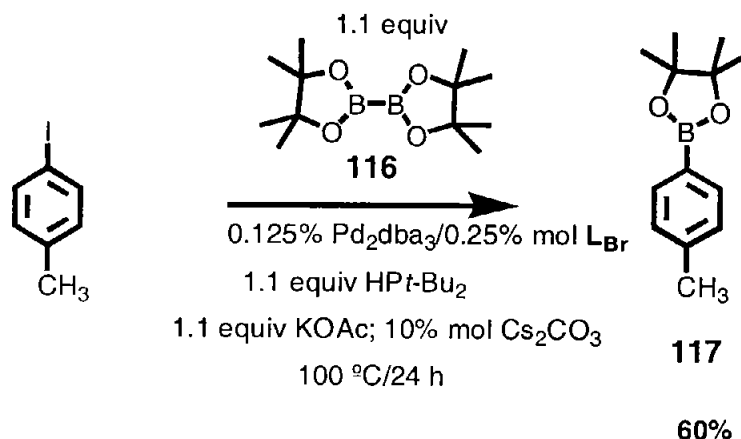


Figura 3-17 Borilación del 4-yodo tolueno promovida por L_{Br} .

Anterior a la realización de estos experimentos se había informado la borilación de cloruros de arilo desactivados bajo la acción de microondas con buenos rendimientos, utilizando un 3-6% de paladio^[195]. Otra investigación muy relacionada a la nuestra, publicada cuando se efectuaban estos experimentos se debe al grupo de Merrit^[196] quien utilizó carbenos como ligantes en la borilación de sales de diazonio. Los rendimientos alcanzados con este sistema son buenos utilizando un 2% de catalizador y funciona las sales de diazonio de arilos tanto activados como desactivados. Cabe mencionar que este grupo también realizó reacciones a concentraciones entre 0.5 % y 0.1 % de catalizador, obteniendo rendimientos similares a los nuestros. El precursor del carbeno utilizado mas exitoso fue el cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidro-3H-1-imidazolio (H_2IPr) y el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fuente de paladio.

3.3 Aplicación del sistema catalítico a la síntesis de alquil-arilos.

El acoplamiento de Suzuki-Miyaura es un método de aplicación general, utilizado ampliamente en la formación de enlaces carbono-carbono de arilos y alquenos. Los ácidos aril y alquenilborónicos dan buenos rendimientos en esta reacción con una gran variedad de

electrófilos, tales como, haluros y triflatos de arilo, alquenilo y heteroarilo, sales de sulfonio y diazonio, etc.^[79, 134, 197, 198].

En contraste con lo anterior, los ácidos *n*-alquil borónicos reaccionan frecuentemente de manera más desfavorable, dando rendimientos pobres del producto, aun en condiciones forzadas^[199, 200]. Tradicionalmente, se han utilizado en ésta reacción derivados del 9-BBN pero en estos casos los grupos funcionales sensibles a este tipo de compuestos como las cetonas deben protegerse previamente. Otro inconveniente de estos derivados es su extrema sensibilidad al aire^[201]. Sin embargo, se han conseguido algunos éxitos en las metilaciones^[202, 203], utilizando diferentes estrategias, tales como: el empleo de sales de plata como cocatalizadores^[204], el uso de ligantes tóxicos como la $AsPh_3$ ^[205], utilizando sales de potasio de tetrafluoroboratos, en lugar de ácidos borónicos^[206] y otros mas^[207], pero aún queda mucho por hacer^[201].

Recientemente, han surgido algunas alternativas como buenas opciones; por ejemplo, en una de ellas se usó un paladaciclo, que en presencia de 0.5 equivalentes de TBAB, resultó un excelente catalizador con un número bueno de ciclos catalíticos para electrófilos poco reactivos, como los bromuros y cloruros de arilo. Sin embargo, con sustratos que contienen anillos ricos en densidad electrónica como el 4-bromo metoxibenceno da bajos rendimientos, además de dar biarilos como subproductos^[208].

Otro catalizador que da buenos resultados cuando se usa al 1%, con bromuros y cloruros de arilo activados y desactivados es el informado por Hartwig y colaboradores^[209]. La principal desventaja del método es que usa fosfinas especiales, sensibles al aire y difíciles de sintetizar.

Finalmente, un catalizador que parece tener un carácter más general con un espectro más amplio y con un TON alto es el publicado por el grupo de Doucet y Santelli^[210]. La desventaja de éste método, al igual que el de Hartwig, es que la síntesis de las fosfinas es larga y éstas son sensibles al aire y la humedad.

Debido a la importancia potencial de la reacción que nos ocupa, resultaba interesante determinar si nuestro catalizador en estudio podía aplicarse para el acoplamiento de ácidos alquilborónicos con halogenuros de arilo, lo cual aumentaría su versatilidad y en consecuencia lo haría más atractivo.

Para los experimentos exploratorios se usó como ácido alquilborónico el ácido 1-butilborónico y electrófilos el 4-yodotolueno y el 1-yodo-4-metoxibenceno, éste último con un anillo rico en densidad electrónica.

Para seleccionar las condiciones de reacción se consideraron varias de las opciones informadas, como el uso de disolventes etéreos como el THF y el dioxano con diferentes bases. Sin embargo, en los casos más exitosos se han usado disolventes poco polares (tolueno, xilenos) sales inorgánicas de potasio^[210], de manera que se eligió la combinación de tolueno/ K_3PO_4 ya que ambos componentes los habíamos utilizado con éxito en la etapa de optimización (Tabla 3-3, experimento 5 y Tabla 3-4, experimento 4).

Al final de nuestras investigaciones, se publicó el uso de la combinación xilenos/ K_2CO_3 , en esta reacción^[209], pero ya no tuvimos oportunidad de probarla en el laboratorio.

Con respecto al catalizador decidimos usar la concentración de 0.1% mol que había resultado ser suficientemente activa y con un TON grande en las reacciones de Suzuki-Miyaura y en la borilación antes estudiadas. La relación de $Pd_2dba_3/L_{Br}/t-Bu_2PH$ fue de 0.5:1:1.1

Para el caso del 4-yodotolueno, (Fig. 3.18), aunque la conversión fue completa, el rendimiento solo del producto aislado (**118**) fue solo moderado, debido probablemente a pérdidas por la volatilidad del producto durante su aislamiento.

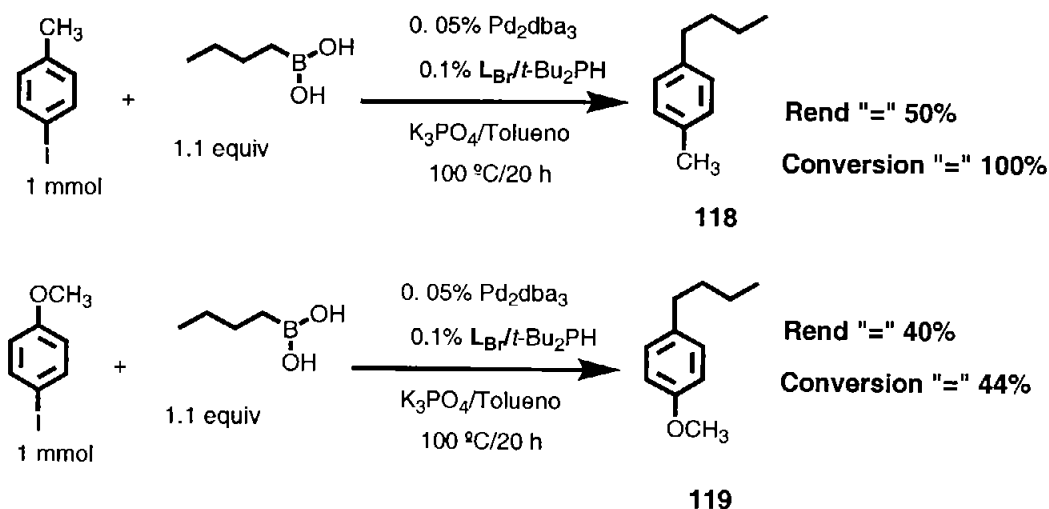


Figura 3-18 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura del ácido 1-butil borónico con yoduros de arilo.

Como era de esperar, la reacción con el 4-yodometoxibenceno resultó más lenta e incompleta obteniéndose el producto (**119**) con un rendimiento modesto. No obstante, el rendimiento basado en la conversión puede calificarse de muy bueno (91% de **119** basado en la conversión).

Puesto que éstas reacciones, sólo tuvieron un carácter exploratorio es posible que con las optimizaciones adecuadas, los rendimientos sean mucho más altos y la reacción tenga una buena tolerancia a efectos estéricos y electrónicos tal y como se encontró en el estudio del acoplamiento de biarilos. Por otro lado, los TON de las reacciones son buenos, 500 y 400 para el 4-yodotolueno y el 4-yodometoxibenceno, respectivamente.

3.4 Aplicación del sistema catalítico a la Reacción de Heck.

La reacción de Heck es junto con la reacción de Suzuki-Miyaura una de las reacciones catalíticas con más aplicaciones en síntesis orgánica^[35, 169, 172, 211-217] y con la finalidad de probar la capacidad catalítica de nuestro sistema sobre ella, se realizaron experimentos exploratorios.

Como sustratos se utilizaron el 2-metil acrilato de *n*-butilo como olefina electrofílica y el 4-yodotolueno como componente aromático. La concentración de catalizador empleado fue igual al usado en el apartado anterior, es decir 0.1%. Las condiciones generales se muestran en la Figura 3.19.

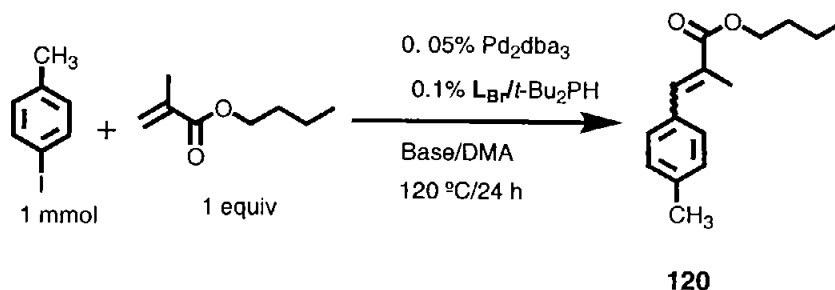


Figura 3-19 Reacción de Heck promovida por el ligante L_{Br}.

Es conocido que la dimetil acetamida (DMA) es un buen disolvente para la reacción de Heck, por lo cual se empleó en este caso. La elección de la base fue importante, ya que cuando se utilizó Cs₂CO₃ el rendimiento fue bajo, Tabla 3.12, experimento 1. Al cambiar la base por *n*-Bu₃N el rendimiento de **120** se incrementó a 60%, Tabla 3.12, experimento 2, aunque la relación de isómeros *E/Z* se vió muy poco afectada con éste cambio.

Aunque bajo las condiciones anteriores se obtuvo un TON de sólo 600, el cual no es muy alto comparado con los de otros catalizadores recientemente desarrollados, para la misma reacción resulta más alto que el de los catalizadores tradicionales como el Pd(PPh₃)₄ que normalmente se utiliza en cantidades de > 3%.

Tabla 3-12 Reacción de Heck promovida por L_{Br}.

Experimento	Base	Rendimiento (%)	Relación <i>E/Z</i> ^b
1	Cs ₂ CO ₃	25	70:30
2 ^a	<i>n</i> -Bu ₃ N	60	85:15

a) Se utilizó 10% de Cs₂CO₃ para deprotonar la sal de imidazolio; b) Determinadas por ¹H RMN.

Con estos resultados, se puede concluir que el catalizador muestra una versatilidad amplia para diferentes tipos de reacciones catalizadas por paladio. Es importante mencionar que al igual que en los apartados 3.2 y 3.3, la reacción sólo tuvo un carácter exploratorio; por lo cual, es posible que con la optimización de las condiciones, se puedan obtener resultados semejantes a los encontrados en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de biarilos.

3.5 Aplicación del acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la síntesis de cumarinas.

Los métodos más importantes para la síntesis de benzocumarinas utilizan como reacciones clave: a) La reacción de Heck-Mizoroki, b) El acoplamiento de Suzuki-Miyaura, c) El acoplamiento de Migita- Kosugi-Stille y d) Otras síntesis promovidas por metales de transición para preparar los biarilos intermediarios. Por lo tanto, nuestro trabajo se enfocó a la aplicación del nuevo sistema catalítico en la síntesis de sustratos más funcionalizados y estéricamente impedidos como los encontrados en las cumarinas naturales. Como los principales estudios de la aplicación del nuevo sistema catalítico se habían hecho sobre la reacción de Suzuki-Miyaura, fue esta reacción la que escogimos para construir estos biarilos más complejos. Una vez sintetizados éstos, su conversión a las cumarinas es relativamente simple y en principio se podría efectuar sin ningún problema^[218].

Para la síntesis de cumarinas se utilizó el 2-yodobenzoato de metilo como haluro de arilo y ácidos borónicos con diferentes sustituyentes (**121**). La cantidad de catalizador utilizado fue de 0.1% mol y las condiciones generales se muestran en la Figura 3-21.

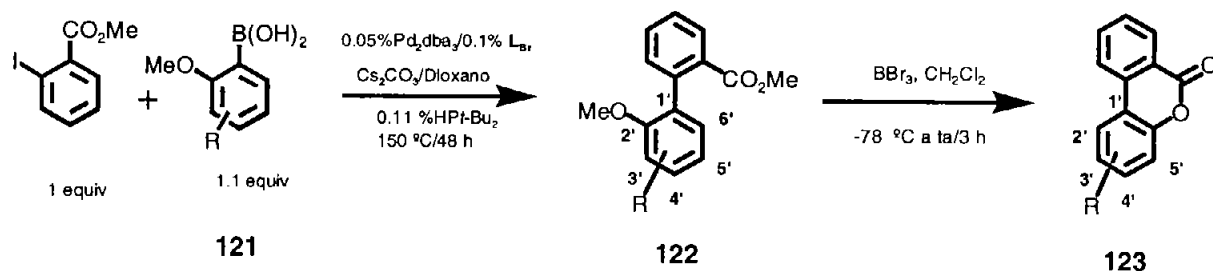


Figura 3-20 Síntesis de cumarinas a partir de los biarilos precursores.

Como se podría anticipar, la reacción procedió sin problemas en las condiciones de la Fig. 3-20 y los biarilos (122) fueron obtenidos en buenos rendimientos, Tabla 3-13.

Tabla 3-13 Síntesis de cumarinas a partir de biarilos provenientes del acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el ligante L_{Br}.

Experimento	Sustituyente R	Rend del biarilo (%)	Rend de la Coumarina (%)
1	5'-F	81	89
2	5'-Cl	51	87
3	H	86	91
4	5'-t-Bu	97	90
5	5'-OMe	95	40
6	4'-OMe	76	35
7	3',4'-OMe	92	-

El carácter de los sustituyentes afecta poco el rendimiento de la reacción y así la presencia de grupos electrodonadores o electroattractores no se traduce en una influencia importante en la velocidad de reacción. Por ejemplo, las diferencias en los rendimientos de los bifenilos con diferentes grupos en posición *meta*- a la unión carbono-carbono formada, tales como el *t*-Bu, débilmente electrodonador, el metoxilo y el F con un marcado efecto sigma atractor, en comparación con el H (utilizado como referencia) no son muy marcadas (Tabla 3-13).

experimentos 4, 5, 1 y 3 respectivamente). El único caso en el cual hay una disminución en el rendimiento de la reacción es para el derivado clorado (Tabla 3-13, experimento 2). Esto se podrá explicar por la formación de subproductos resultado de la inserción del paladio en las uniones carbono-cloro, de la misma forma que sugerimos para explicar la reactividad de la 4-cloroacetofenona en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácido fenil borónico (Tabla 3-11, experimento 2).

Cuando se tiene un grupo fuertemente electrodonador en una posición con influencia directa el centro de reacción tal como el grupo metoxilo en la posición *orto*-, del ácido 4,6-dimetoxifenilborónico, el rendimiento del bifenilo fue el más bajo de todos, con excepción del derivado clorado. Esto posiblemente se deba a que en la etapa de transmetalación entre el complejo de paladio y los ácidos borónicos, éste se ve ligeramente favorecido por grupos electroatrayentes, aunque también depende mucho de las condiciones de reacción^[219]. La presencia simultánea de un grupo que ejerce atracción electrónica por efecto inductivo mejora la situación e incrementa el rendimiento de la reacción en un 16% (Tabla 3-13, compárense los experimentos 6 y 7).

El siguiente paso para la obtención de las cumarinas correspondientes (**123**) a partir de los biarilos **122**, consistió en tratar éstos con BBr_3 en diclorometano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ^[218]. El esquema de la secuencia en la síntesis de cumarinas se muestra en la Figura 3-20.

En términos generales las cumarinas se obtienen con buenos rendimientos, excepto para los derivados con grupos hidroxilo en los que la recuperación de los productos fue difícil. El caso más crítico fue el del 3',4'-dihidroxiderivado (experimento 7, Tabla 3-13).

Cabe señalar que ésta ruta ha sido utilizada por otros grupos para la síntesis de productos naturales y sintéticos empleando catalizadores tradicionales, tales como el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, aunque en éstos casos la cantidad de catalizador usado fue de alrededor del 5% mol^[139, 141, 220-223]. Con el

empleo de la sal L_{Br} , precursora del ligante tipo *N*-Heterociclo-carbeno-paladaciclo que aquí se propone, se obtuvieron rendimientos comparables utilizando una cantidad de catalizador 50 veces más pequeña, lo cual es importante por su costo y porque se reducen los residuos generados (reacciones ecológicamente más amigables) y por sus aplicaciones industriales^[7, 224-228].

3.6 Mecanismos del acoplamiento.

3.6.1 Mecanismo de las reacciones de acoplamiento.

El mecanismo de los acoplamientos con catalizadores organometálicos ocurren a través de un proceso cíclico que involucra una adición oxidativa-transmetalación y una eliminación reductiva^[134, 135], Fig. 3-21. Aunque cada paso incluye otros procesos adicionales no indicados, como el intercambio de ligantes, no hay duda de la existencia de los intermediarios **124** y **125**, ya que han sido aislados y caracterizados espectroscópicamente^[100, 229-231].

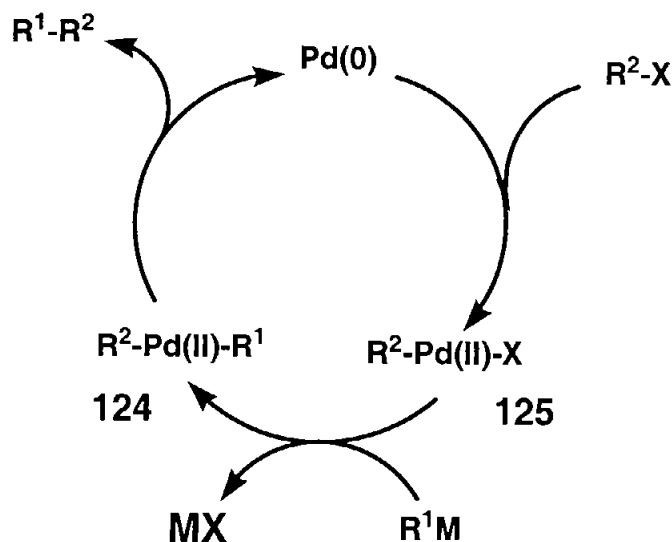


Figura 3-21 Ciclo catalítico general para los acoplamientos organometálicos, ejemplificado con el paladio.

La adición oxidativa^[100, 229, 230, 232] de haluros de 1-alqueno, 1-alquino, alilo, bencilo o arilo a complejos de paladio (0) producen el intermediario estable *trans*- σ -paladio (II), **125**. La

reacción procede con completa retención de la configuración para los haluros de alqueno y con inversión de la configuración para los haluros de alilo y bencilo.

En los haluros de alquilo con hidrógenos β , la adición oxidativa es muy lenta y tiende a competir con la β -eliminación de hidruro del intermediario σ -organopaladio (II). Sin embargo, recientemente se han desarrollado sistemas catalíticos que han eliminado este problema y ahora se pueden utilizar con éxito los halogenuros de alquilo en este tipo de reacciones^[207, 233-236].

La adición oxidativa es frecuentemente el paso determinante del ciclo catalítico y la reactividad decrece en el orden $I > OTf > Br >> Cl$. Los halogenuros de 1-alqueno y arilo activados por la presencia de grupos electroattractores son más reactivos en la adición oxidativa. Los complejos de paladio que contienen menos de cuatro ligantes del tipo fosfina, muy voluminosos, en general resultan muy reactivos hacia la adición oxidativa por la formación de especies insaturadas coordinadas al paladio^[237].

La eliminación reductiva de **124** regenera el complejo de paladio (0) con formación del producto^[238-243]. La reacción toma lugar directamente en el complejo *cis*, mientras que el complejo *trans* necesita isomerizarse primero al *cis* a fin de poder reaccionar (Fig. 3-22). El orden de reactividad de los complejos es: diaril- > (alquil)aril- > dipropil- > dietil- > dimetilpaladio (II), lo cual sugiere la participación de los orbitales- π del grupo arilo durante la formación del enlace^[244].

En cuanto al papel de los ligantes, se ha podido obtener información a partir de estudios de la termólisis del *cis*-(dialquil)paladio(II) \cdot L₂ (**126**), el cual es un intermediario en el acoplamiento alquilo-alquilo. Se considera que el acoplamiento es iniciado mediante la disociación de un ligante de fosfina (L) produciendo un intermediario que es un complejo tricoordinado *cis*-(dialquil)paladio(II)L (**127**) (mecanismo disociativo). La formación de éste

intermediario, es inhibida por exceso del ligante de fosfina (L), Figura 3-23^[243]. De ésta manera, éste mecanismo se ve favorecido por fosfinas que tienen una constante de disociación alta. Como ejemplos tenemos las fosfinas siguientes en orden creciente de su capacidad de disociación (incremento en $k_{\text{disociación}}$) y por tanto en orden ascendente de su capacidad para favorecer el mecanismo disociativo: $\text{dppe} \ll \text{PEt}_3 < \text{PEt}_2\text{Ph} < \text{PMePh}_2 < \text{PEtPh}_2 < \text{PPh}_3$.

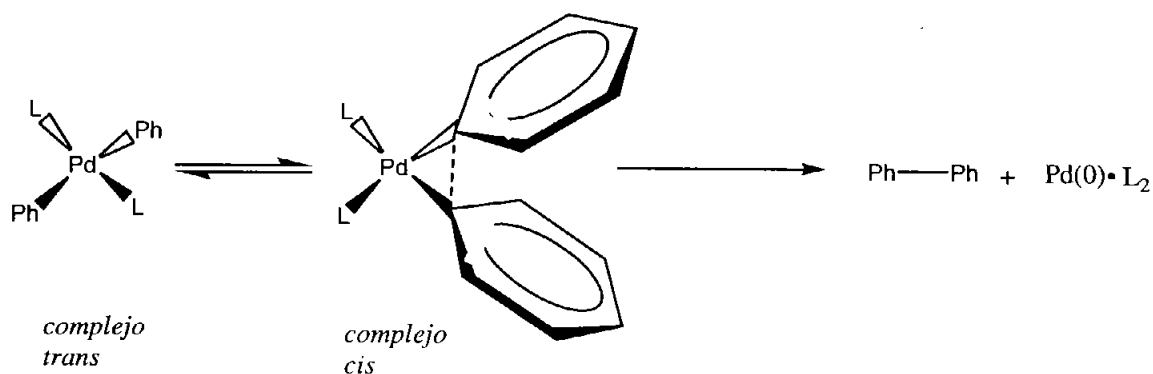


Figura 3-22 Formación de biarilo a partir del complejo organopaladio *cis*, mediante reducción eliminativa por el mecanismo no- disociativo- no- asociativo.

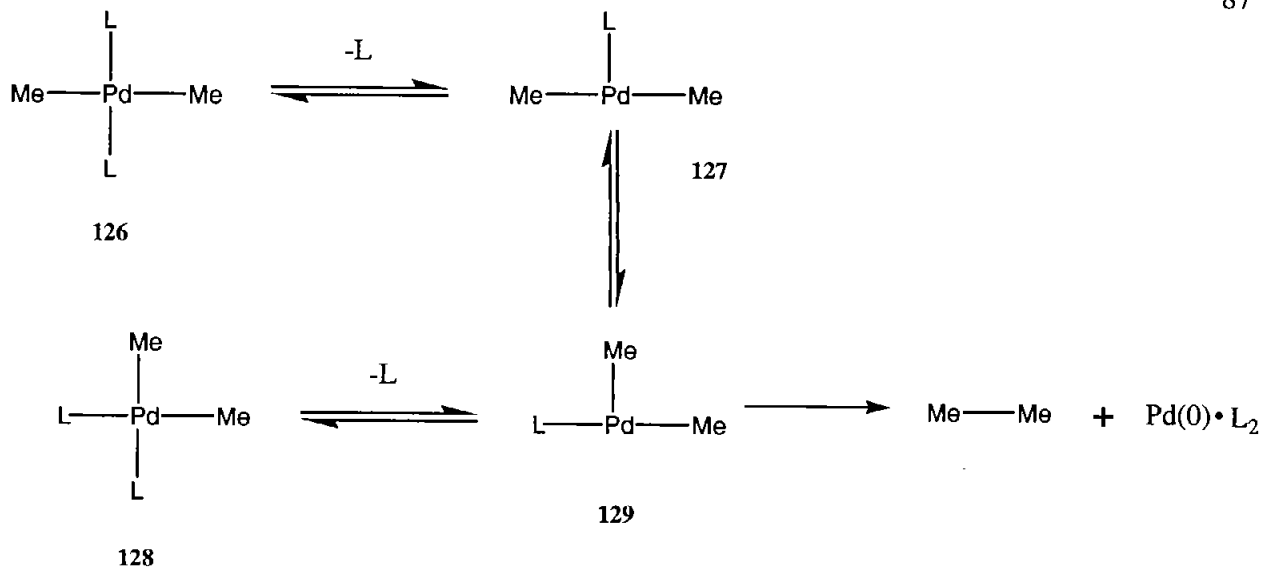


Figura 3-23 Mecanismo disociativo para la eliminación reductiva de compuestos de diorganopaladio.

Por otro lado, los intermediarios *cis*-alquil(aril) y *cis*-diarilpaladio(II), los cuales son intermediarios en la mayoría de las reacciones de acoplamiento, eliminan directamente los sustituyentes orgánicos del complejo tetracoordinado (mecanismo no-disociativo, Fig. 3-22).

3.6.2 Mecanismo del acoplamiento de Suzuki.

Aunque las etapas secuenciales de adición oxidativa y eliminación reductiva son razonablemente bien entendidos y posiblemente son procesos comunes fundamentales en todas las reacciones organometálicas de acoplamiento, el paso de transmetalación es menos entendido porque el mecanismo es altamente dependiente de las condiciones de reacción del acoplamiento.

Suzuki y Miyaura reportaron por primera vez el acoplamiento entre el yodobenceno y 1,3,2-benzodioxaborolano (**130**) en presencia de Pd(Ph₃)₄ y una base para producir una mezcla de isómeros (**131** y **132**) que dependía de la base y el catalizador utilizado^[51], Fig. 3-24.

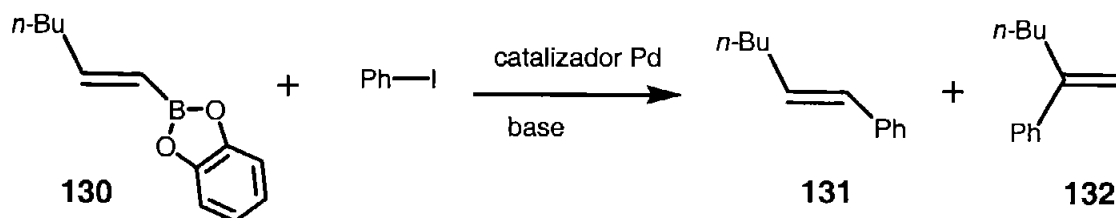


Figura 3-24 Acoplamiento de Suzuki del borolano **130** con iodobenceno.

La formación del producto deseado **131** se ve favorecida por la presencia de fosfinas y bases más fuertes, en tanto que el regioisómero **132** se favorece en ausencia de fosfinas y con la presencia de Et_3N como base.

Bases como NaOH , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , etc. tienen como función activar al organoborano para el proceso de transmetalación, lo cual se logra a través de la formación de un complejo cuaternario de boro (“ato”)^[245-249].

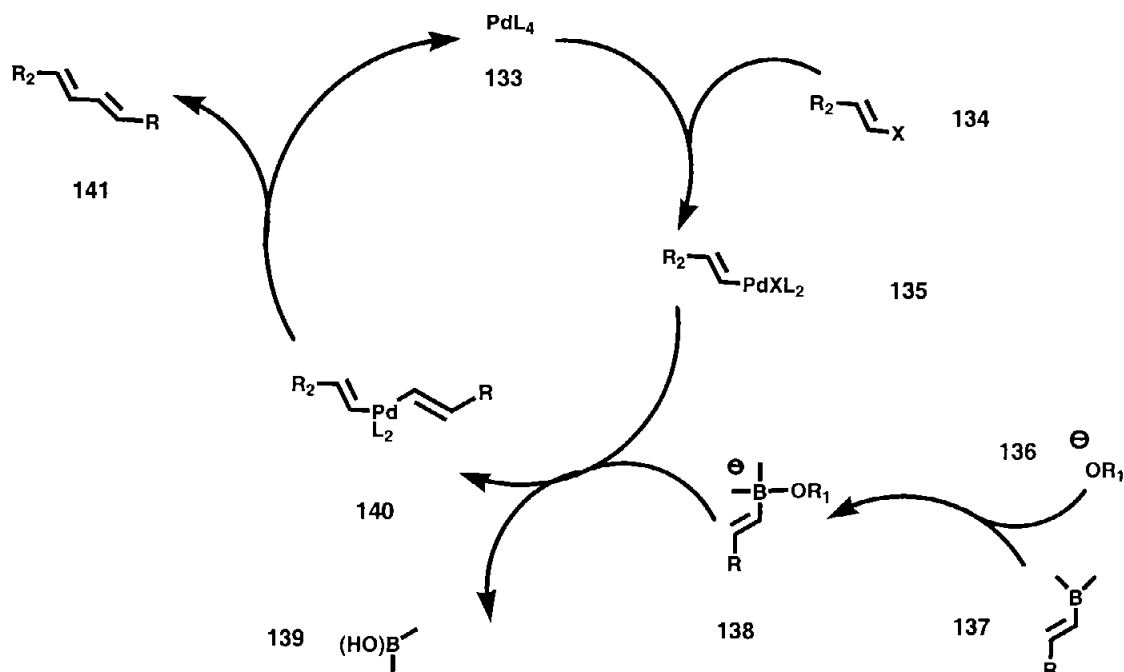


Figura 3-25 Mecanismo del acoplamiento de Suzuki en la formación de enlaces sp^2 .

El mecanismo completo involucra la *adición oxidativa* del halogenuro **134** al catalizador de paladio **133** para formar el intermediario **135**, la *transmetalación* del complejo de boro activado (**138**) para formar el intermediario **140**, la *eliminación reductiva* de este complejo para formar el producto **141** y la *regeneración* del catalizador de paladio, Fig. 3-25.

Un mecanismo alternativo de la transmetalación es a través de la formación de intermediarios alcoxo (**143**) del paladio^[134] (Fig. 3-26).

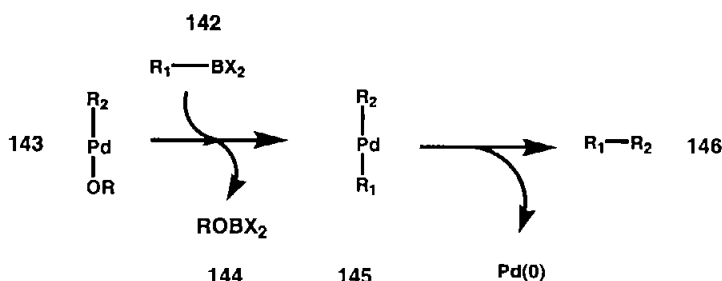


Figura 3-26 Mecanismo alternativo de transmetalación.

3.6.3 Mecanismo propuesto con la participación del carbeno-paladaciclo.

Como se mencionó anteriormente, todos los acoplamientos organometálicos tienen en común el ciclo catalítico descrito en la Figura 3.21, el cual está bastante fundamentado sus etapas de adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva^[134, 135, 197, 250]. A partir de esto, se propone un mecanismo basado en los cuatro procesos fundamentales descritos, para explicar la formación del catalizador resultante entre la sal de imidazolio L_{Br} , y el Pd_2dba_3 . Sin embargo, cabe aclarar que no se conoce con precisión los intermediarios formados a partir de fosfinas secundarias (como $t-Bu_2PH$) y metalaciclos^[180, 181].

La formación del catalizador debe iniciarse por la abstracción del hidrógeno ácido de L_{Br} por la base (CS_2CO_3), generando el carbeno heterocíclico que puede coordinarse con el paladio^[172]. Por otro lado, los paladaciclos se forman fácilmente por orto-metalación de anillos aromáticos sustituidos que contengan átomos de N u O por coordinación puedan formar anillos

quelantes de cinco o seis miembros^[178, 179, 193]. Esto facilita la inserción del paladio en el enlace C-Br por adición oxidativa, tal y como se ha determinado en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura y en los otros acoplamientos mecanísticamente relacionados^[99].

Adicionalmente, los compuestos organometálicos de paladio pueden formar reversiblemente complejos de coordinación cíclicos con ligantes hemilábiles como el grupo carbonilo del carbamato de L_{Br} , los cuales pueden contribuir a darle una estabilidad mayor al catalizador, lo que se manifiesta en una mayor eficiencia durante el ciclo catalítico^[193, 218]. De ésta manera se propone la formación de un complejo carbeno-paladaciclo de seis miembros^[42], el cual puede formar un dímero **147** (Fig. 3-27). Este dímero puede disociarse de dos formas: por la coordinación intramolecular del grupo carbonilo formando el intermediario **148**^[179] o bien por la coordinación de una molécula de la fosfina secundaria, dando lugar a la formación del monómero **149**, el cual se activa a partir de la donación del par electrónico del carbeno para facilitar la adición oxidativa^[42]. El intermediario **149** rico en densidad electrónica da fácilmente la adición oxidativa con el haluro de arilo, generando el intermediario **150**.

Por su parte el ácido borónico es activado por la base para dar el boronato **151**, el cual participa en el proceso de transmetalación como se describió en el apartado anterior, para dar el intermediario **152**. Finalmente, de éste intermediario se forma el biarilo por acoplamiento de los arilos coordinados al paladio y se regenera el catalizador **149** por eliminación reductiva, para reiniciar el ciclo catalítico Fig. 3-27.

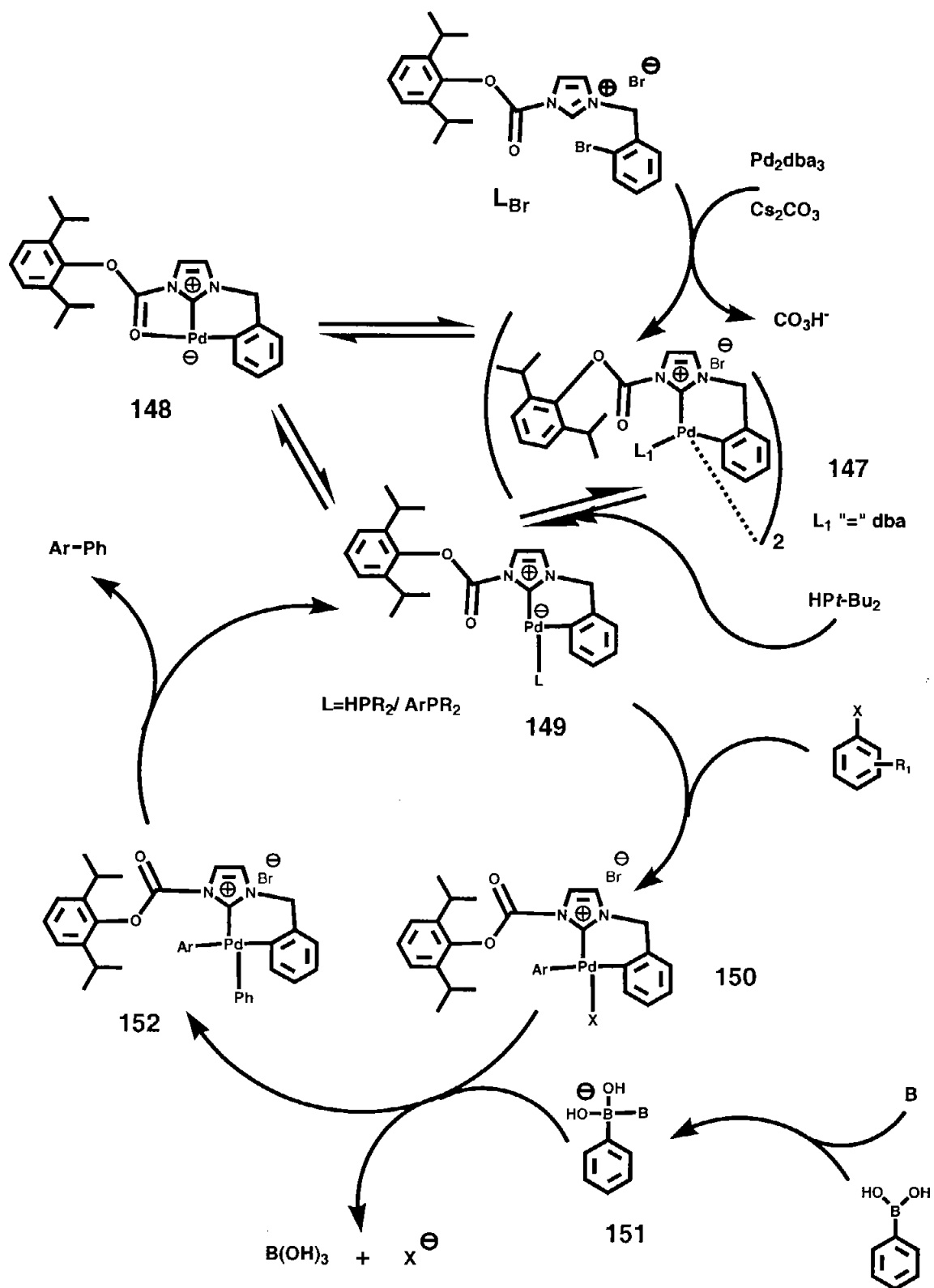


Figura 3-27 Mecanismo propuesto en el acoplamiento de Suzuki con LBr .

El papel de la fosfina secundaria no es muy claro, ya que son menos básicas que las terciarias y menos impedidas estéricamente^[181]. De hecho Fu y colaboradores han informado que las fosfinas secundarias disminuyen considerablemente la actividad del catalizador^[251]. Sin embargo, si éste fuera el caso, la adición de fosfinas secundarias debería de hacer menos efectivo el catalizador, en tanto que nosotros observamos el efecto opuesto. La explicación más convincente apunta hacia el hecho de que las fosfinas secundarias pueden reaccionar con los halogenuros de arilo en presencia de catalizadores de paladio para formar aril fosfinas^[252-254].

La formación de la aril difenil fosfina podría explicarse a partir de con la participación del intermediario **150**, mediante el desplazamiento nucleofílico del halógeno por el grupo dialquilfosfino, asistido por la base para dar el intermediario **153**^[252]. Este intermediario por eliminación reductiva regenera al catalizador **149** y da como producto final la aril dialquil fosfina^[218] Fig. 3-28.

La representación de la desprotonación de la dialquilfosfina por parte de la base esta simplificada, no ocurre de manera directa como se ve en 3-28, sino que se realiza a través de un complejo coordinado de paladio.

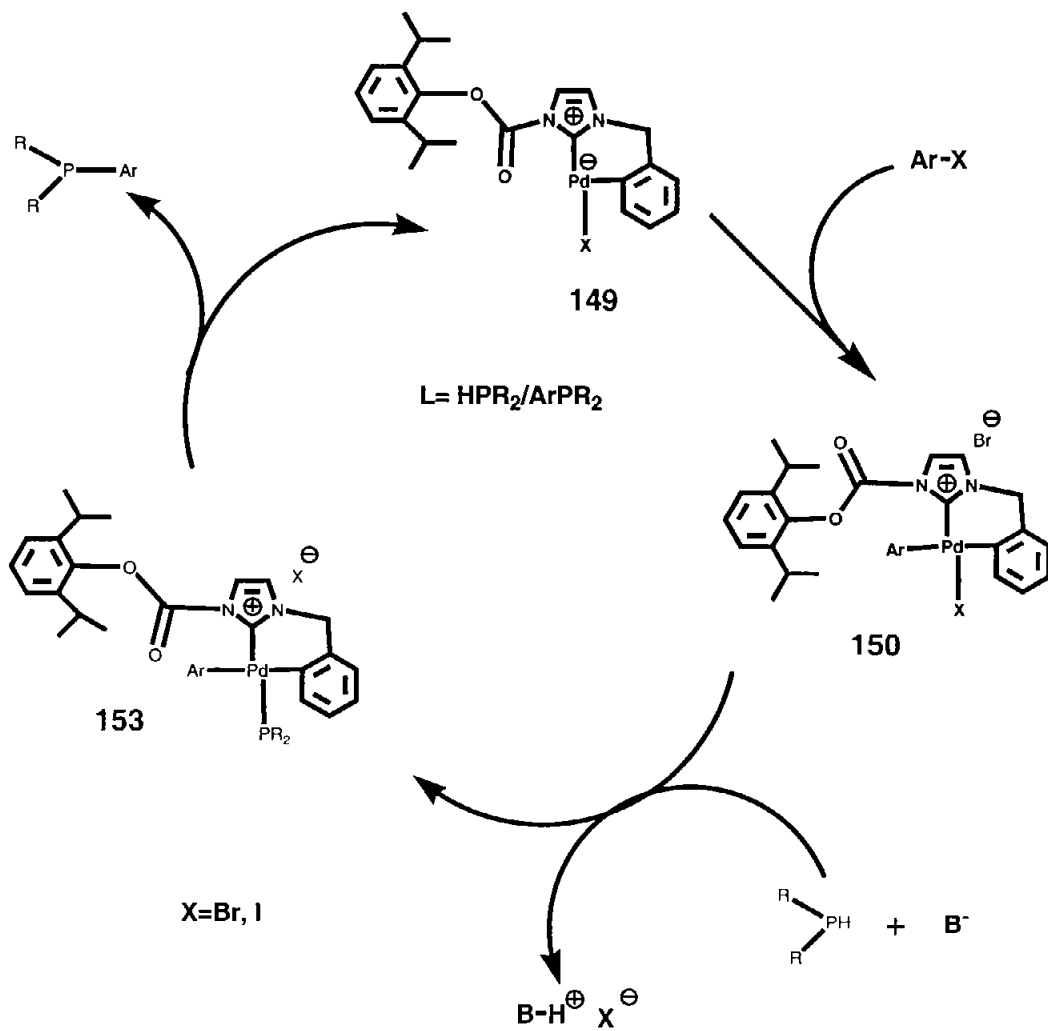


Figura 3-28 Mecanismo propuesto para la formación de una aril dialquil fosfina.

3.7 Rutas alternativas de síntesis de biarilos con resultados poco satisfactorios.

Alternativamente al acoplamiento intermolecular de Suzuki-Miyaura, se diseñaron otras estrategias para la formación de biarilos, las cuales estuvieron basadas en reacciones intermoleculares de dihaluros de arilo. La idea central consistía en realizar un acoplamiento intramolecular de dihaluros de arilo (**154**) catalizada por paladio, bajo determinadas condiciones de reacción para formar los biarilos correspondientes (**155**, Fig. 3-29).

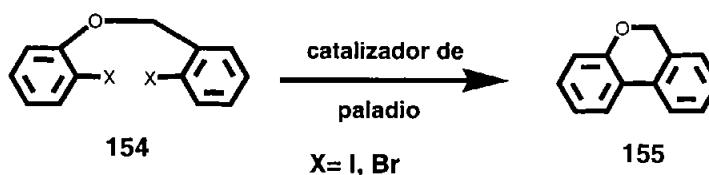


Figura 3-29 Acoplamiento intramolecular de dihaluros de arilo, catalizada por paladio.

A continuación se detallan estos métodos que desafortunadamente dieron resultados poco satisfactorios.

3.7.1 Síntesis de anillos de seis miembros a partir del acoplamiento intramolecular de Stille.

Síntesis de biarilos.

El acoplamiento de Stille es definido como la reacción de formación de enlaces carbono-carbono catalizada por paladio, entre electrófilos orgánicos (halogenuros y triflatos) y organoestanoes. Esta reacción fue reportada simultáneamente por los grupos de Kosugi-Migita^[255] y Stille^[50]. Los compuestos de organoestaño son compatibles con una gran cantidad de grupos funcionales, a diferencia de otros compuestos organometálicos que por su alta reactividad son incompatibles. Estos compuestos tienen la ventaja adicional de que en su mayor parte no son

sensibles a la humedad y al aire, por lo cual pueden ser fácilmente preparados y almacenados aunque con especial precaución, debido a su toxicidad. Aprovechando la propiedad que los grupos alquilo unidos al estaño son los que tienen la más baja velocidad de transferencia, es posible que un reactivo organo-estano asimétrico conteniendo tres grupos alquilo simples (generalmente butilo o metilo) (157), pueda transferir fácilmente el cuarto grupo de manera muy selectiva Fig. 3-30.

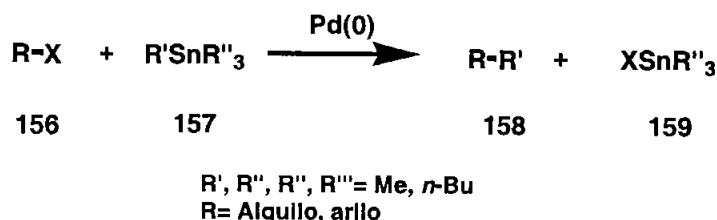
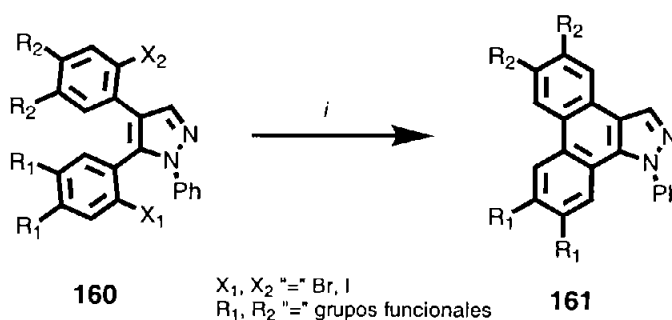


Figura 3-30 Acoplamiento de Kosugi-Migita-Stille.

Actualmente los organo-estanos son usados extensamente en reacciones de acoplamiento de haluros, pseudohaluros y sales de diazonio de arilos y alquenos^[79, 143, 144, 256]. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de ligantes^[257]. Debido a estas características se han desarrollado un número importante de métodos de preparación de organo-estanos han sido desarrollados y el acoplamiento de Kosugi-Migita-Stille, más comúnmente conocido como el acoplamiento de Stille, ha sido ampliamente usado en la síntesis de un gran número de compuestos altamente funcionalizados como productos naturales, así como otros compuestos sintéticos e intermediarios en síntesis orgánica^[94, 143-145, 258, 259]. El acoplamiento de Stille tiene además la ventaja de que muestra una gran tolerancia a la presencia de grupos voluminosos, facilitando el acoplamiento de moléculas estéricamente congestionadas^[97, 144].

La versión intramolecular de esta reacción se ha aplicado exitosamente a la síntesis de macrociclos y productos naturales complejos^[146, 260]. Alentados por los resultados publicados por el grupo de Domínguez sobre la síntesis de derivados de fenantreno-pirimidinas (161) y otros

compuestos mediante una reacción tandem de estanación- acoplamiento intramolecular de Suzuki, con dialuros de arilo (**160**) Fig. 3-31^[261-264] se decidió explorar esta opción y aplicar una metodología semejante. Por lo tanto se diseñó el siguiente esquema para lograr la síntesis de biarilos por este método, para lo cual se utilizó como modelo un éster de biarilo sin sustituyentes adicionales. Empezando con el 2-yodofenol como materia prima, se formó el 2-yodobenzoato correspondiente (**162**) en buen rendimiento por reacción con el ácido 2-yodobenzoico, en presencia de DCC con Fig. 3.31.



i. $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, 5% mol $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, dioxano, 140 °C, tubo cerrado

Figura 3-31 Acoplamiento intramolecular de Stille de biarilos.

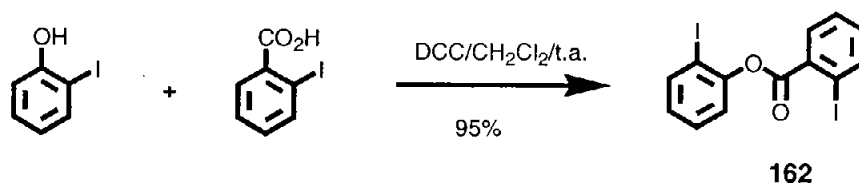


Figura 3-32 Síntesis del éster biarilo di-iodado.

El diyoduro (**162**) se sometió a las condiciones de ciclización descritas por Domínguez y colaboradores^[261-264], pero los resultados no fueron satisfactorios ya que por RMN se observó una mezcla compleja de compuestos de estaño difíciles de separar por cromatografía. Entre los compuestos posibles se encontraban el producto parcialmente deshalogenado, el diestanano **164** y el monoestanano **163** (X= SnMe₃) Fig. 3.33.

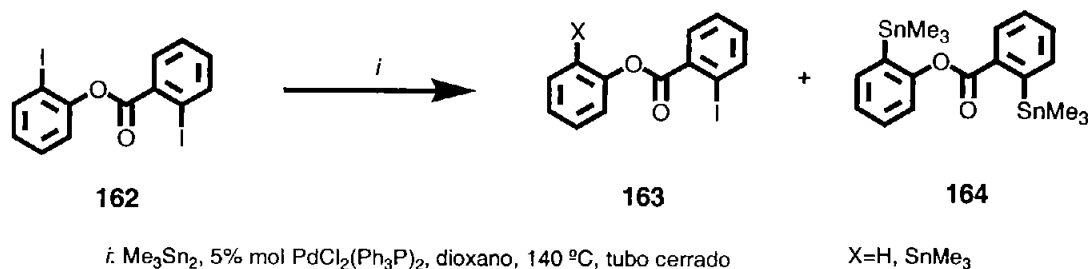


Figura 3-33 Condiciones de reacción para el acoplamiento de Stille del éster de arilo di-iodado.

Como los resultados no fueron satisfactorios, se optó por sintetizar el compuesto yodobromado, con la esperanza de que este sustrato, al tener halógenos de diferente reactividad, pudiera formar exclusivamente el derivado mono estanano, el cual posteriormente daría el producto deseado de acuerdo al mecanismo propuesto por Domínguez y colaboradores^[261, 262, 264].

Inicialmente, la reacción con el éster yodobromado dio un rendimiento de sólo 10% y a fin de incrementar los rendimientos se modificaron las condiciones, aumentando la temperatura hasta 170 °C, prolongando el tiempo de reacción, aumentando la cantidad de catalizador hasta en 25 % mol y cambiando el catalizador a Pd(PPh₃)₄, logró un modesto incremento de 25 % del producto.

Una posible explicación de éstos resultados, es que la conformación de los ésteres usados como sustratos no es la adecuada para la ciclización. Es conocido que el benzoato de fenilo prefiere una conformación *syn* en el éster, donde los planos de los dos anillos aromáticos se encuentran, formando un ángulo de 65.1° , como se muestra en la Figura 3.34^[265, 266].

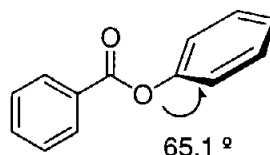


Figura 3-34 Conformación más favorable para el benzoato de fenilo.

De acuerdo a lo anterior, y con base en el mecanismo general del acoplamiento de Stille, lo siguiente podría ocurrir: en el primer ciclo catalítico se debe de formar el organoestano **165** en el anillo del benzoato, el cual por estar desactivado por el grupo carbonilo del éster favorece la adición oxidativa del paladio en esta posición (para dihaluros simétricos). Posteriormente, este organoestano experimenta una adición oxidativa formando el intermediario **166**, el cual para poder ciclizarse necesitaría equilibrarse primero al **166'**. Sin embargo, como el equilibrio conformacional le es desfavorable, el conformelo no deseado **166**, mas abundante, busca alternativas de reacción, por ejemplo a través de reacciones intermoleculares, Fig. 3-35.

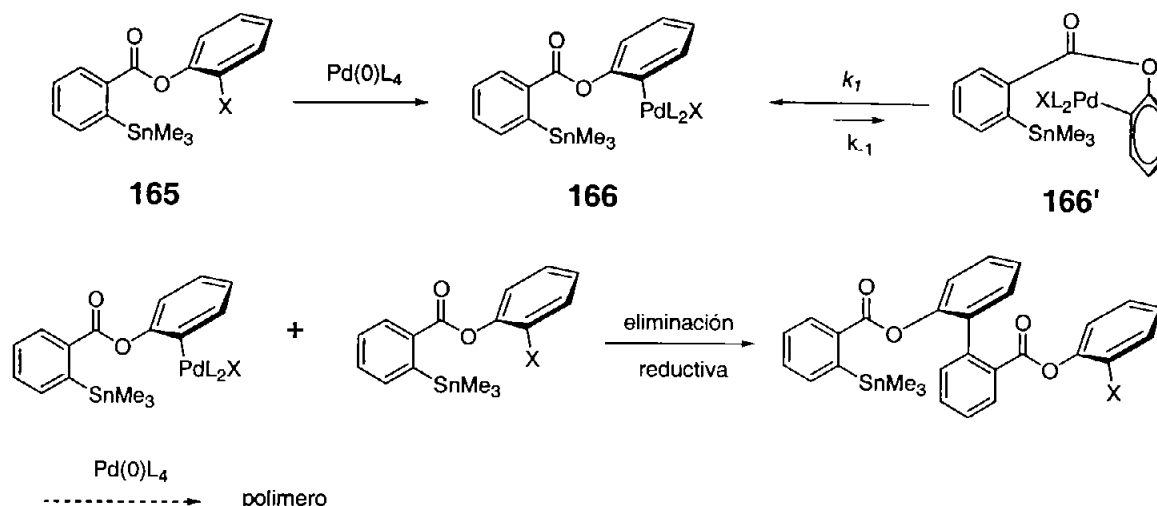


Figura 3-35 Proceso hipotético de polimerización del benzoato de arilo.

3.7.2 Intento de ciclización por borilación de Miyaura-acoplamiento intermolecular de Suzuki-Miyaura en un proceso tandem.

Debido a la baja eficiencia del método anterior se decidió cambiar de estrategia tomando dos acciones, utilizar como sustrato un éter bencil arílico en lugar del benzoato de arilo y como reacción la novedosa borilación de Miyaura de haluros y triflatos de arilo con bispinacolato de diboro^[194,197,267,268].

3.7.2.1 Reacciones de acoplamiento con diboranos.

En presencia de una base, los tetra-(alcoxo)boranos actúan como nucleófilos hacia sustratos electrofílicos, en un acoplamiento catalizado por paladio conocido como la borilación de Miyaura^[194]. Por otra parte, Matsuda y Murata informaron que el pinacolborano (PinBH) reacciona con halogenuros de arilo y vinilo en presencia de un catalizador de paladio y trietil amina^[269]. Ambos métodos representan procedimientos atractivos para la borilación de haluros y

triflatos orgánicos y han sido empleados en diversas síntesis^[195, 270-274]. La reacción general con diboranos se muestra en la Fig. 3.36^[194, 267, 275].

En su informe, Miyaura y colaboradores^[194] describen como las mejores condiciones para la síntesis de los ésteres aril borónicos, el uso de PdCl₂(dppf) como catalizador y KOAc como base en DMSO o DMF a partir de haloarenos (yoduros y bromuros). El empleo de bases más fuertes como el K₂CO₃ y el K₃PO₄ promueve el posterior acoplamiento de Suzuki obteniéndose una cantidad importante de biarilos como productos laterales (36-60% yields). Los triflatos requieren de un equivalente adicional de dppf como ligante en dioxano como disolvente. El efecto estérico presente en los sustratos retarda la reacción, dando como resultado bajos rendimientos^[275].

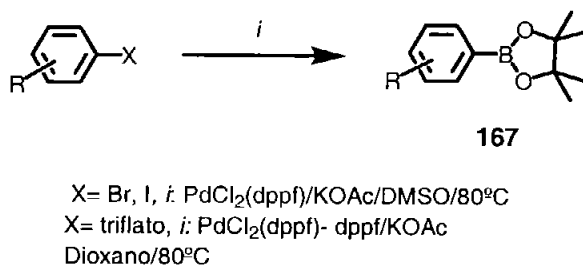


Figura 3-36 Borilación de haluros y triflatos de arilo.

Un ejemplo de esta metodología fue la síntesis de un péptido macrocíclico (**169**), utilizando el acoplamiento intramolecular de Suzuki-Miyaura, mediante una reacción en cascada a partir del diyoduro de arilo (**168**), la cual transcurría a través de la formación intermedia del éster borónico por el método de Miyaura^[276]. Después de explorar diferentes condiciones Zhu y colaboradores, encontraron que las mejores eran las desarrolladas originalmente por Miyaura^[194], aunque en este caso la dilución jugó un papel muy importante, obteniéndose los mejores resultados a una concentración de 0.02. Por otro lado, el uso de níquel como catalizador no dio el producto esperado y el empleo de otras bases (K₂CO₃, K₃PO₄) dio el producto en muy bajo rendimiento. Es

de hacer notar que cuando en el sustrato (**161**) se encuentra un fenol desprotegido, el rendimiento de **169** es mas bajo Fig. 3-37.

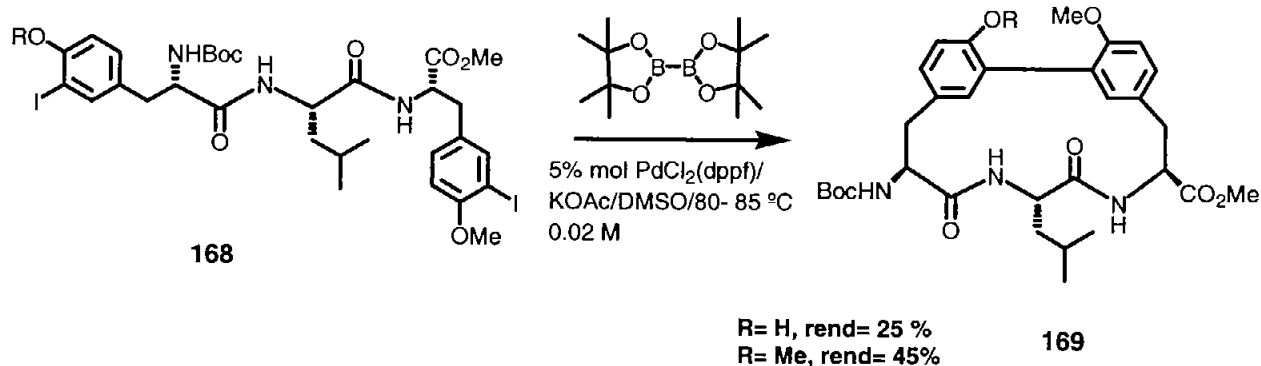


Figura 3-37 Formación de un péptido macrocíclico, mediante una reacción de ciclización por borilación de Miyaura-acoplamiento de Suzuki en tandem.

Por analogía al caso anterior, se intentó la ciclización del bromo yodo éter indicado, para lo cual se efectuaron una serie de experimentos en los que se modificaron las variables involucradas como la temperatura, la fuente de paladio, el ligante, la base, el tiempo de reacción y el disolvente, Fig. 3-38. Algunos ejemplos de las condiciones de reacción utilizadas se muestran en la Figura 3-39.

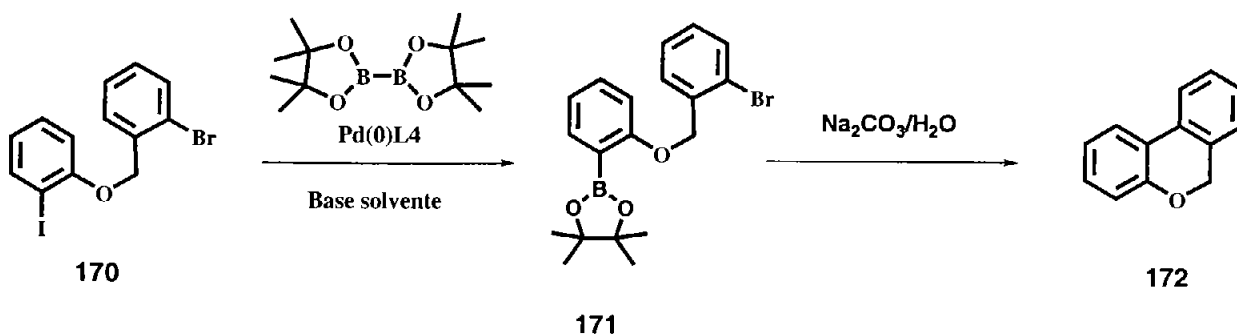


Figura 3-38 Ciclización secuencial en un mismo matraz.

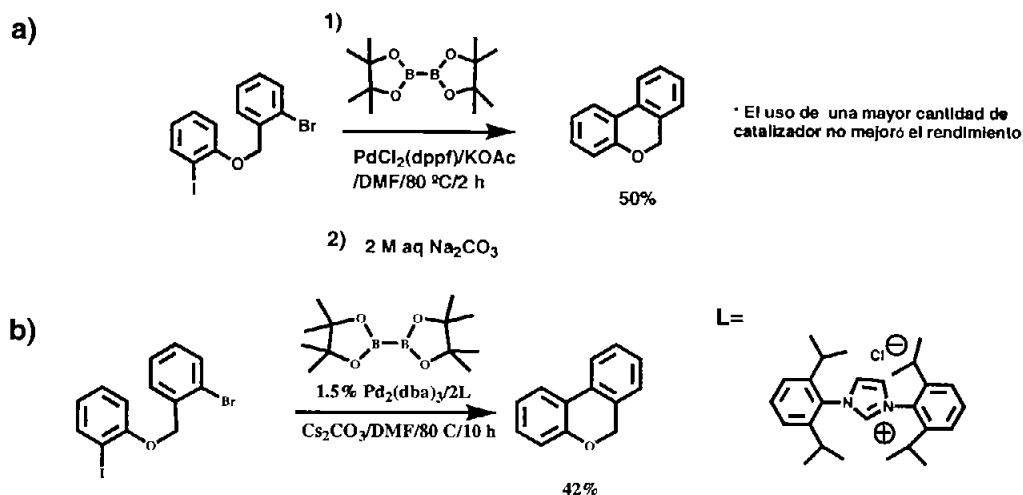


Figura 3-39 Ejemplos de condiciones de reacción utilizadas en la ciclización.

Utilizando condiciones similares a las desarrolladas originalmente por Miyaura^[194] y Zhu^[276], pero con DMF como disolvente y adicionando posteriormente una solución acuosa de Na_2CO_3 para promover la reacción secuencial, se obtuvo un rendimiento del 50% del producto cíclico en un tiempo de 2 h, Fig. 3-39a. El uso de carbenos como ligantes no incrementó el rendimiento de la reacción Fig. 3-39b.

Otras condiciones de reacción prometedoras que se probaron incluyeron una combinación de monofosfinas estéricamente impedidas (**173**) como ligantes e hidróxido de bario como base, lo cual han dado buenos resultados para el acoplamiento de sustratos impedidos^[248, 277-280]. Con estas nuevas condiciones y variando también la fuente de paladio (PdCl_2) se logró incrementar el rendimiento a 60%. Otras fuentes de paladio dieron resultados menos satisfactorios, Tabla 3-14.

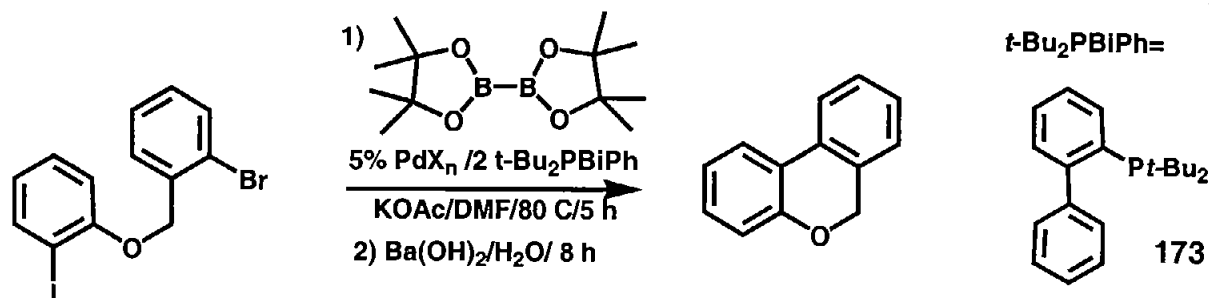


Tabla 3-14 Optimización de la ciclización mostrada arriba.

Número	1	2	3	4
Fuente de paladio	PdCl ₂	Pd(CF ₃ CO ₂) ₂	Pd ₂ (dba) ₃	Pd(acac) ₂
Rendimiento ^a (%)	60	50	47	48

a) Rendimiento aislado

La reacción además resultó ser dependiente del sustrato, lo cual significaba que los rendimientos variaban en función de los sustituyentes que se emplearan, aun cuando las diferencias estructurales entre estos sustituyentes fueran muy pequeñas (como un etilo y un metilo por ejemplo), por lo cual finalmente se optó por buscar un método alternativo.

3.7.2.2 Reacciones de acoplamiento secuencial en el mismo matraz, mediante la borilación de Murata.

El pinacol borono (PinBH) actúa como nucleófilo en el acoplamiento de yoduros, bromuros y triflatos de arilo, en presencia de un catalizador de paladio^[269, 281]. Este procedimiento tiene la ventaja sobre el método que usa bispinacolboronato (PinB)₂ en que el PinBH es más barato y más conveniente desde el punto de vista de economía de átomos^{[282-284][285]}.

Una característica importante de este acoplamiento es que es tolerante hacia una amplia variedad de grupos funcionales sensibles, tales como ésteres, cetonas y grupos nitro, los cuales se mantienen sin ninguna alteración a 80 °C, que es la temperatura de la reacción. La única

reducción reacción competitiva es la reducción del halogenuro de arilo, puede minimizarse seleccionando adecuadamente las condiciones de reacción Fig. 3-40.

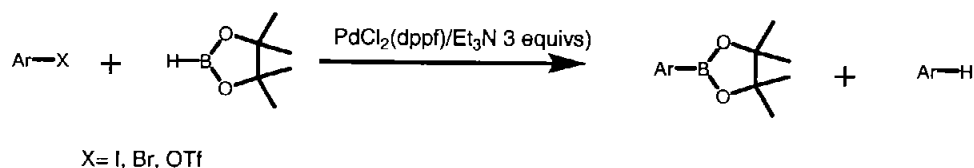


Figura 3-40 Borilación de haluros y triflatos de arilo con PinBH, catalizada por paladio.

En la búsqueda de la base más adecuada, se encontró que la trietilamina era la más efectiva para la formación del aril boronato, ya que otras bases contribuyen a incrementar la cantidad del producto deshalogenado.

En cuanto a los disolventes, los de polaridad moderada y baja, tales como el dioxano, tolueno y acetonitrilo no parecen jugar un papel importante; pero con disolventes polares como la DMF, disminuyen los rendimientos y la selectividad, debido a la descomposición del dialcoxiborano a borano^[286].

Los rendimientos y la selectividad tampoco parecen estar afectados sensiblemente por los efectos estéricos o electrónicos los yoduros de arilo.

Debido a lo anterior, este método se veía como una alternativa atractiva que pudiera conducir a un método novedoso de formación de biarilos en su versión intramolecular.

En vista de que se buscaba la reacción secuencial en el mismo matraz, se exploraron primero diferentes condiciones de reacción, encontrándose que, pese a lo descrito en la literatura, los rendimientos con DMF como disolvente no eran tan bajos. A continuación se procedió a la optimización de la base, encontrándose que la Et₃N era la mejor tal y como se informó originalmente^[281]. La segunda base promotora del acoplamiento, fue el hidróxido de bario y las

condiciones de reacción finales se indican en la Figura 3-41. Los resultados se muestran en la Tabla 3-15 y gráficamente en la Fig. 3-42 donde se observa la competencia entre el producto esperado (172) y el producto deshalogenado (174).

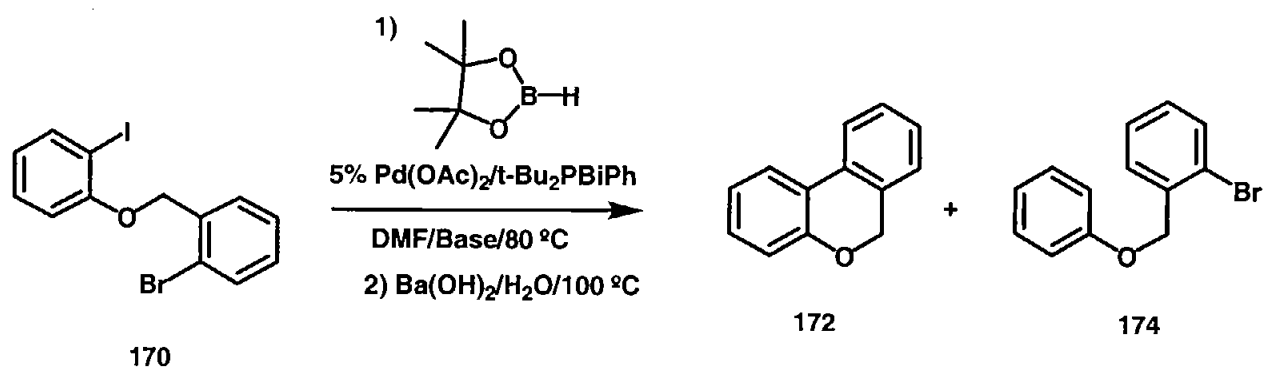


Figura 3-41 Condiciones de reacción de la Tabla 3.15.

Tabla 3-15 Efecto de la base en el acoplamiento secuencial de Murata-Suzuki.

Experimento ^a	Base	Producto cíclico (%)	Producto deshalogenado (%)
1	Et_3N	50.3	-
2	$\text{Ba}(\text{OH})_2$	36.1	28
3	PhOK	0	45
4	K_2CO_3	10.2	53

a) Rendimientos aislados.

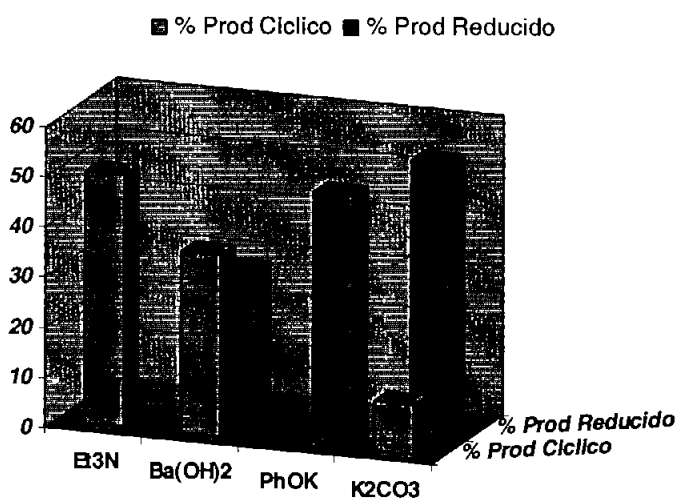


Figura 3-42 Efecto de la primera base adicionada en el acoplamiento secuencial de Murata-Suzuki.

A continuación se realizó un estudio en paralelo del efecto del ligante en la reacción, utilizando para ello los ligantes mostrados en la Figura 3-43. Los resultados de la optimización en paralelo se muestran en la Fig. 3-44.

Una vez encontrado el ligante L_5 como el más eficiente para el acoplamiento con un 69% de rendimiento se hizo la optimización con diferentes fuentes de paladio y los resultados se muestran gráficamente en la Fig. 3-45.

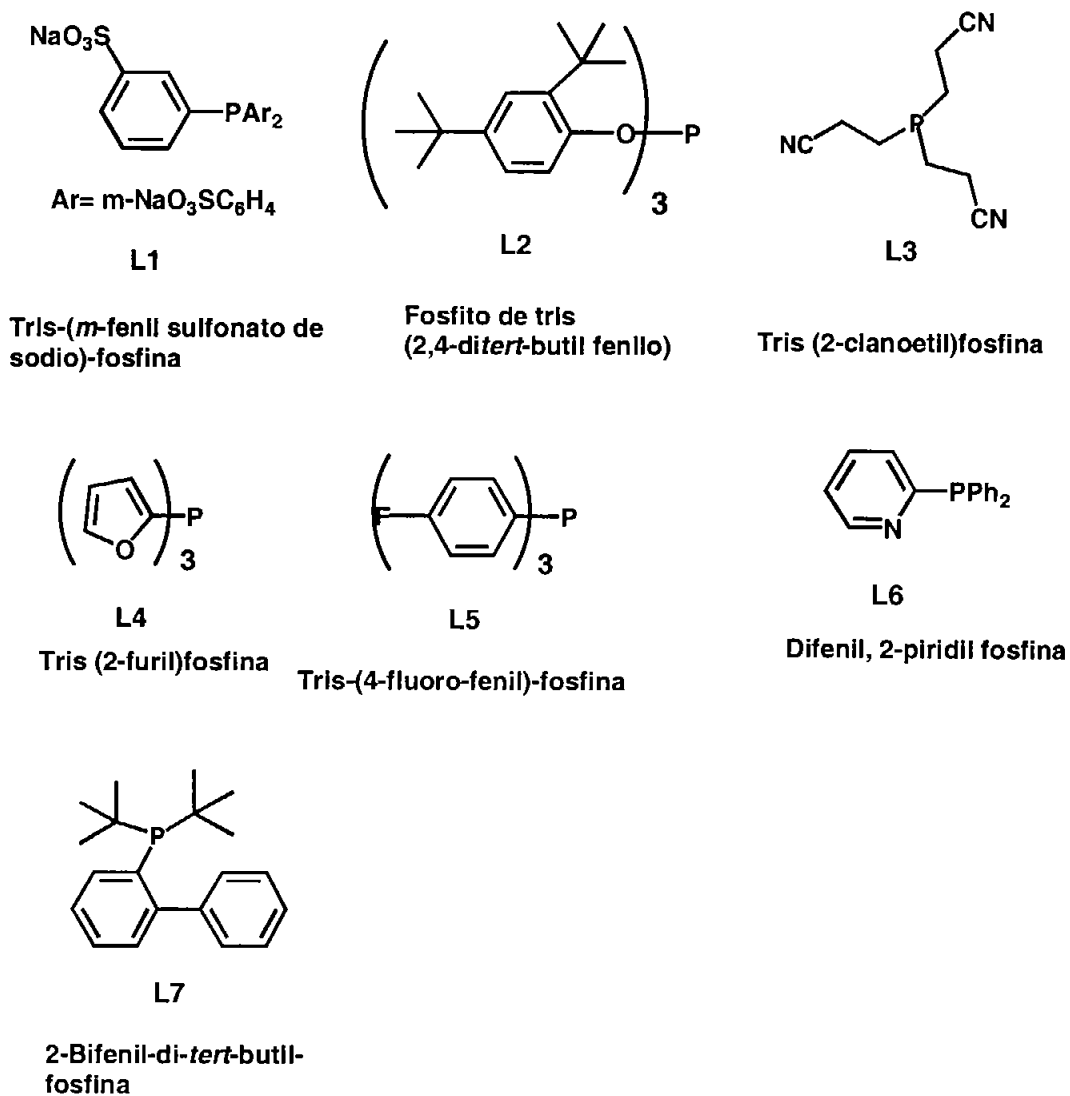


Figura 3-43 Ligantes utilizados en la optimización en paralelo del acoplamiento secuencial de Suzuki-Miyaura descrito en la Fig. 3.41.

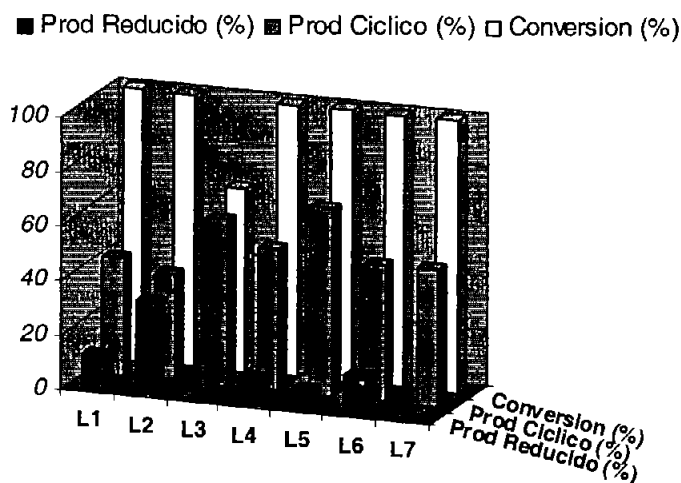


Figura 3-44 Efecto del ligante en la ciclización intramolecular de Suzuki, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fuente de paladio.

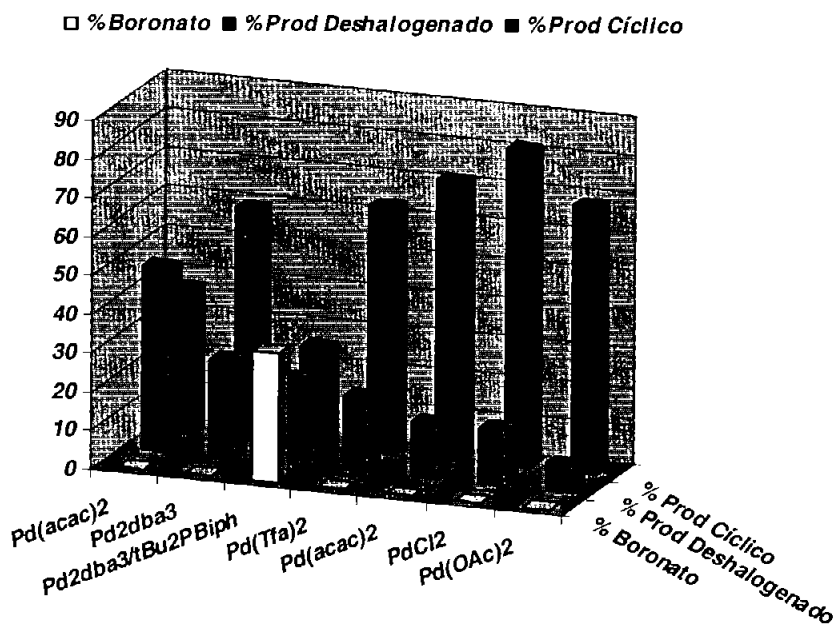


Figura 3-45 Optimización en paralelo para la ciclización de la Fig. 3.41.

Variaciones en la temperatura y en la relación Paladio/ligante, no lograron incrementar el rendimiento máximo alcanzado con la combinación L_5 -PdCl₂-Et₃N e Ba(OH)₂ como segunda base (82%). El uso de sales de metales de transición como aditivos, incrementó la cantidad del producto deshalogenado.

Aunque el método parecía prometedor, al igual que en el caso anterior no mostró ser general para todo tipo de sustratos, pues con otros compuestos los rendimientos fueron bajos. Además éstos dos métodos mostraron como principal debilidad su bajo número de ciclos catalíticos, lo cual no los hacía muy atractivos para continuar explorándolos, pues prometían poco para las expectativas de los nuevos desarrollos de vanguardia llevados a cabo en el área de catálisis. Por lo tanto, se decidió diseñar totalmente un nuevo catalizador que diera un número alto de ciclos catalíticos y con suficiente versatilidad para ser aplicado en diversas síntesis, lo que finalmente se logró como se mencionó al principio de este capítulo.

Capítulo 4

Conclusiones.

1. Se sintetizó una nueva sal de imidazolio mediante un procedimiento sencillo. Esta sal precursora de un carbeno-paladaciclo es capaz de catalizar exitosamente diferentes reacciones como son:
 - a) el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de haluros (bromuros y yoduros) de arilo con ácidos fenil borónicos.
 - b) el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de yoduros de arilo con ácidos alquil borónicos.
 - c) la reacción de Heck de olefinas activadas con yoduros de arilo,
 - d) la reacción de borilación de Miyaura de yoduros de arilo con bispinacol boronato.
2. Se encontró un sistema catalítico altamente efectivo para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de arilos, el cual requiere de $t\text{-Bu}_2\text{PH}$ para conseguir un número grande de ciclos (TON).
3. El carbonilo del ligante es importante para la reactividad del complejo, ya que sin el los rendimientos obtenidos son bajos.
4. Se logró alcanzar un número de ciclos catalíticos de 33 millones, con lo cual se demuestra que nuestro catalizador es uno de los más activos que se conocen para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de yoduros de arilo.
5. La sal de imidazolio, precursora del ligante mostró una gran estabilidad térmica, pues no sufre descomposición cuando es calentado a una temperatura de 180 °C. Esta sal, a

diferencia de las fosfinas, es además estable a la humedad y al aire, por lo cual no requiere de condiciones especiales para su almacenamiento.

6. El catalizador mostró una gran versatilidad ante diferentes sustratos con variados ambientes electrónicos y estéricos. En particular fue poco sensible en reacciones con sustratos con substituyentes en la posición *orto*- tanto en el ácido aril borónico, como en el halogenuro de arilo.
7. La versatilidad anterior permitió la aplicación del método a la síntesis de biarilos precursores de cumarinas. Los rendimientos de estos biarilos fueron de buenos a excelentes para la mayoría de los casos.

La ciclización de los biarilos a las cumarinas con BBr_3 dio buenos rendimientos para los compuestos que no poseían grupos hidrosolubles (OH) y bajos para los que si los tenían.

8. Este trabajo contribuye a ampliar la aplicación de ligantes mixtos y a incrementar el potencial de los carbeno-paladaciclos que hasta la fecha han sido poco estudiados, pero que, como esperamos haber demostrado a lo largo de este estudio, tienen la capacidad de hacer contribuciones importantes en el área de la catálisis aplicada a la síntesis orgánica. De igual manera, con este trabajo pretendemos despertar el interés de la comunidad científica para incrementar las investigaciones en este tipo de catalizadores y encontrar nuevos y más eficientes con diferentes aplicaciones. A pesar de que el trabajo se publicó hace poco, empieza a ser de interés para los químicos que trabajan en ésta área, como puede verse en una revisión recientemente publicada^[39] y citado en un trabajo relacionado con el área^[287].
9. Haciendo analogías con otros catalizadores, es posible que el ahora descrito se pueda aplicar exitosamente en otras reacciones mecanisticamente relacionadas, tales como la

aminación de haluros y triflatos de arilo, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de haluros de vinilo, la eterificación de haluros de arilo y muchas otras más.

Capítulo 5

Parte experimental.

Procedimientos Generales. A menos que se indique otra cosa todas las reacciones se efectuaron en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes utilizados en reacciones sensibles a la presencia del oxígeno se degasificaron por dos métodos: burbujeando nitrógeno a través de ellos por 20 minutos o para el caso de reacciones muy sensibles, utilizando el método de congelamiento en nitrógeno bajo vacío (*freeze- pump thaw method*). Las reacciones efectuadas bajo presión se llevaron a cabo en tubos de presión de vidrio de paredes gruesas. Como medio de calentamiento se utilizaron baños de aceite de silicón (Fisher), calentados con resistencias eléctricas y reguladas por reóstatos. Los reactivos comercialmente disponibles se adquirieron de los proveedores correspondientes, tales como Aldrich, Strem y Fisher.

Los procedimientos de síntesis en paralelo se llevaron a cabo en viales de 8 mL con una tapa de teflón, a los cuales se les agregaron cinco esferas de vidrio Pyrex de 3 mm de diámetro a fin de auxiliar la agitación de la mezcla de reacción en el equipo de agitación.

Las reacciones de síntesis en paralelo se llevaron a cabo en un agitador J-Kem rectangular dividido en 4 módulos diferentes, con capacidad total para 168 viales. Cada módulo está provisto con control de temperatura independiente para efectuar el calentamiento.

Los productos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna de gel de sílice, 60 Å, 40- 63 μm , utilizando el sistema eluyentes señalado en cada caso. El análisis por cromatografía en capa fina se efectuó con placas de aluminio cubiertas de sílice (Whatman). Los análisis de Resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (RMN ^1H , ^{13}C) se efectuaron en equipos Bruker DRX de 400 y 500 MHz, empleando cloroformo deuterado como estándar

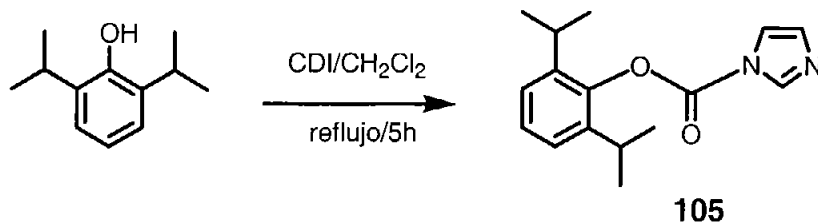
interno, para fijar la señal de referencia (7.24 ppm). Las señales de RMN correspondientes a los protones detectados, se reportan con las abreviaciones siguientes: m(multiplete), q(cuadruplete), t(triplete), d(doblete), s(singulete), dd(doble de doble), ddd(doble de doble de doble). Las constantes de acoplamiento se reportan en Hertz (Hz). Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución se obtuvieron por impacto electrónico en las instalaciones del Centro de Espectrometría de Masas de Nebraska.

NOTA: Todos los compuestos nuevos se han caracterizado mediante IR, RMN ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas de alta resolución. En aquellos casos donde la caracterización por RMN no daba resultados muy claros en cuanto a la asignación de las señales, se realizaron experimentos adicionales como COSY, DEPT y HMQC. Cuando los compuestos son nuevos, esto se indica entre paréntesis en el lugar correspondiente, además de señalarse en el listado de compuestos.

Para los compuestos ya conocidos, solo se caracterizaron por RMN de ^1H y se da además una referencia adecuada sobre el método de preparación que fue adaptado y referencias donde pueden encontrarse los datos espectroscópicos de su caracterización total.

5.1 Procedimientos de síntesis utilizados.

Éster (2,6-diisopropil)-fenílico del ácido imidazol-1-carboxílico (105).



5-1 Ester (2,6-diisopropil)-fenílico del ácido imidazol-1-carboxílico.

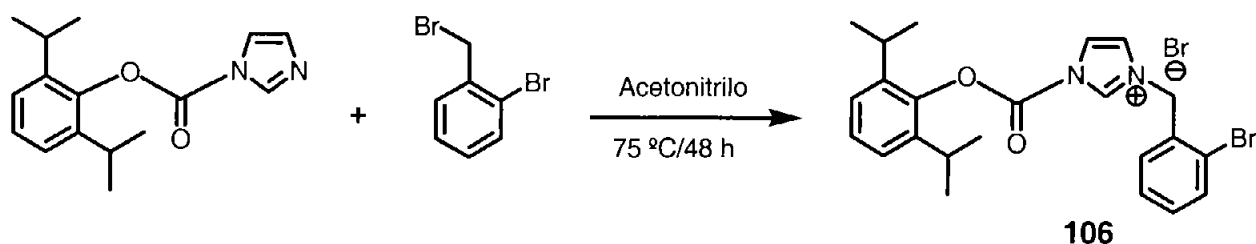
***COMPUESTO NUEVO**

Referencia: V. C. O. Njar, *Synthesis-Stuttgart* **2000**, 2019

Procedimiento: En un matraz de 100 mL provisto con una barra de agitación, se adicionó 2,6-diisopropil fenol (3.5 g, 19.6 mmol, 1.0 equivalentes), CDI (Carbonil diimidazol, 4.14 g, 25.5, 1.3 equivalentes) y cloruro de metileno (70 mL). La mezcla se reflujoó por 5 h y se agregó agua (100 mL). Se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL), se secó con MgSO₄ y después se eliminó el disolvente en un rotavapor, obteniéndose un sólido (**105**) con un p. f.= 78- 80.1 °C (5.1777 g, 97%), el cual al ser analizado por RMN ¹H se determinó que era lo suficientemente puro como para ser empleado en la siguiente reacción.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 1.20- 1.21 (d, 6.9 Hz, 12 H); 2.91- 2.97 (m, 2 H); 7.16- 7.17 (dd, 0.7, 3 Hz, 1 H); 7.19- 7.20 (d, 1 Hz, 1H); 7.21 (s, 1 H); 7.27-7.31 (dd, 8.5, 17 Hz, 1 H); 7.58- 7.59 (t, 1.4 Hz, 1 H); 8.33 (s, 1 H) . ¹³C NMR (CDCl₃) (22.6, 23.7), 27.5, 117.4, 124.4, 127.6, 131.1, 137.3, 140.2, 144.5, 147.2. IR (puro, cm⁻¹) 2962, 2926, 2870, 1774, 1527, 1467, 1240, 989, 853, 734. HRMS (FAB, m/z) calculado para C₁₆H₂₁N₂O₂ (M⁺+H) 273.1598, encontrado 273.1608.

Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3H-imidazol-1-ium (sal de imidazolio utilizada como ligante, L_{Br}).



5-2 Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3H-imidazol-1-ium

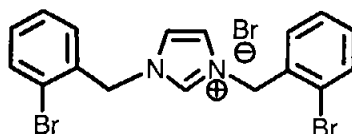
***COMPUESTO NUEVO**

Referencia: H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3849.

Procedimiento: En un frasco de 10 mL se adicionó **105** (465 mg, 1.81 mmol), bromuro de 2-bromobencilo (454 mg, 1.81 mmol) y acetonitrilo seco (5 mL). La mezcla se agitó a 75 °C durante 48 h, al término de lo cual se formó un precipitado. Los cristales que seformaron el precipitado fueron filtrados y lavados con acetonitrilo frío y posteriormente secados, obteniéndose un sólido (**106**, 614 mg, 65%), con un p.f.= 196.8- 198 °C. El sólido formado al ser analizado por RMN mostró una pureza muy buena (>95 %), por lo cual se utilizó sin purificación adicional en las reacciones catalíticas con paladio. Para efectos de caracterización, el producto se recristalizó de de acetonitrilo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 1.10- 1.11 (d, 6.2 Hz, 12 H); 2.81- 2.92 (m, 2 H); 6.13 (s, 2H); 7.11- 7.13 (d, 7.7 Hz, 2 H); 7.18- 7.26 (m, 2 H); 7.28- 7.32 (ddd, 1.1, 1.1; 1.0 Hz, 1 H); 7.50- 7.52 (dd, 1, 8 Hz, 1 H); 7.86- 7.87 (traslape de d's, 1.8, 2.0 Hz, 1H); 7.95- 7.96 (traslape de d's, 1.8, 1.7 Hz, 1 H); 8.10- 8.12 (dd, 1.5, 7.6 Hz, 1 H); 10.89 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) (22.6, 22.7), 27.4, 53.9, 119.6, 124.51, 124.55, 124.6, 128.3, 128.7, 131.1, 131.4, 133.1, 133.3, 138.2, 139.6, 144.1, 144.3. IR (puro, cm⁻¹) 3050, 2958, 2861, 2783, 2695, 2586, 1797, 1772, 1574, 1530, 1448, 1364, 1216, 1162, 1085, 1031, 996, 790, 742, 628. HRMS (FAB, m/z) calculado para C₂₃H₂₆BrN₂O₂ (M⁺-Br) 441.1172, encontrado 441.1183.

Bromuro de 1,3-bis(2-bromo-bencil)-3*H*-imidazol-1-ium (Subproducto obtenido en la optimización del ligante L_{Br}).



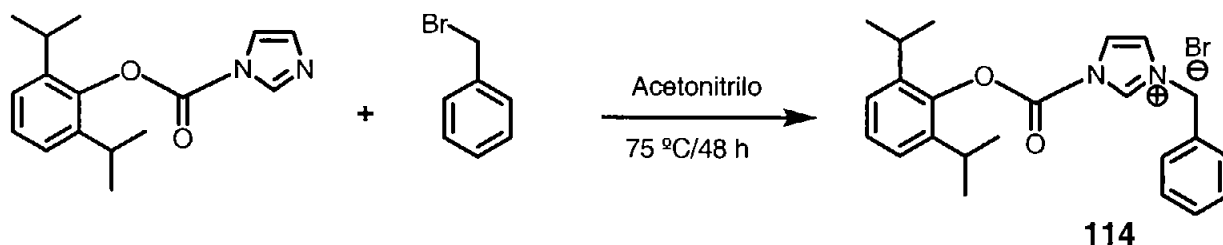
5-3 Bromuro de 1,3-bis(2-bromo-bencil)-3*H*-imidazol-1-ium

***COMPUESTO NUEVO**

Este compuesto se obtuvo como subproducto de la síntesis de **106**, durante la etapa de optimización de éste.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 5.68 (s, CH_2 , 4 H); 7.21- 7.25 (m, **Ar-H**, 2 H); 7.33- 7.36 (m, **Ar-H**, 4 H); 7.53- 7.55 (dd, 8.0, 0.8 Hz, **Ar-H**, 2 H); 7.78- 7.80 (dd, 7.6, 1.4 Hz, **Im-H**, 2 H); 10.63 (s, **Im-H**, 1 H). ^{13}C RMN (CDCl_3) 53.1, 121.9, 124.3, 128.8, 131.5, 132.2, 132.4, 133.4, 137.7. IR (puro, cm^{-1}) 3045, 2823, 2720, 2597, 2194, 1959, 1818, 1737, 1596, 1560, 1479, 1447, 1347, 1279, 1207, 1153, 1026, 926. HRMS (FAB, m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_2$ ($\text{M}^+ - \text{Br}$) 404.9596, encontrado 404.9591.

Bromuro de 1-bencil-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3H-imidazol-1-ium (L_H sal de imidazolio utilizada como ligante).



5-4 Bromuro de 1-bencil-3-(2,6-diisopropil-fenoxycarbonil)-3H-imidazol-1-ium (L_H sal de imidazolio utilizada como ligante) (L_H).

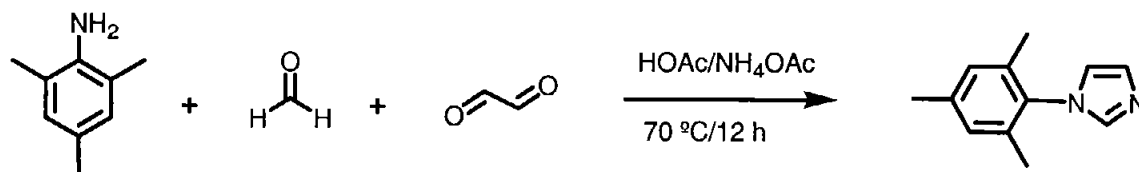
***COMPUESTO NUEVO**

Referencia: H. Palencia, F. García-Jiménez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3849.

Procedimiento: En un frasco de 10 mL se adicionó **1** (500 mg, 1.83 mmol), bromuro de bencilo (314 mg, 1.83 mmol) y acetonitrilo seco (5 mL). La mezcla se calentó por 48 h a 75 °C. El producto se purificó al igual que en el apartado anterior (compuesto **106**), obteniéndose un sólido con un p.f. = 231.3- 232.4 °C; Rendimiento (456 mg, 73 %).

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.12 (s, 12 H), 2.81- 2.91 (m, 2 H); 6.1 (s, 2 H); 7.14- 7.16 (d, 7.6 Hz, 2 H); 7.24- 7.29 (m, 4 H); 7.74- 7.77 (dd, 8.0, 6.2 Hz, 3 H), 8.21 (s, 1 H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (22.8, 23.7), 27.5, 53.9, 119.4, 124.6, 124.9, 128.3, 129.3, 129.6, 129.8, 132.3, 138.0, 139.7, 144.3, 144.4. IR (puro, cm^{-1}) 3160, 3059, 2970, 2926, 2869, 2799, 2192, 1805, 1579, 1535, 1462, 1362, 1317, 1220, 1084, 999, 922, 856, 801, 757, 725. HRMS (FAB, m/z) calculado para $C_{23}H_{27}N_2O_2$ ($M^+ - Br$) 363.2073, encontrado 363.2060.

1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-1 H-imidazol (*N*-mesitol imidazol).

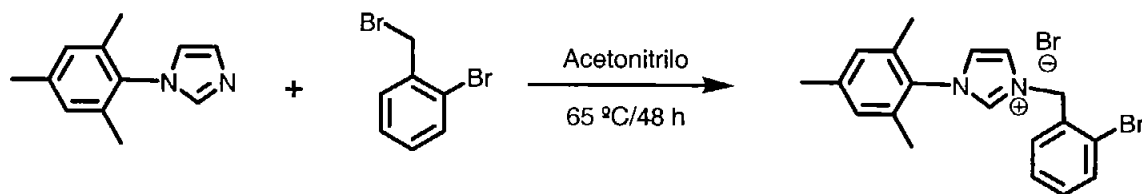


5-5 1-(2,4,6-Trimetil-fenil)-1 *H*-imidazol (*N*-mesitil imidazol).

Referencia: Para una caracterización completa ver: Arduengo, A. J., III; Gentry, F. P., Jr.; Taverkere, P. K.; Simmons, H. E., III. Process for manufacture of imidazoles: US, 2001; pp. 7. Patente Número US 6177575.

Procedimiento: En un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético, se adicionaron ácido acético glacial (10 mL), formaldehído acuoso al 37 % (3 mL) y una solución acuosa de glioxal (4.6 mL). El matraz se puso en un baño de aceite de silicón a 70 °C y después una solución de NH₄OAc (3.08 g) en ácido acético (3.08 mL) y agua (1 mL, con el fin de solubilizar el NH₄OAc) y mesitil amina (5.6 mL) se adicionó durante 30 minutos. La solución se mantuvo a 70 ° con agitación durante toda la noche, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de NaHCO₃ (29.4 g) en agua (300 mL). El precipitado formado se filtró y lavó con agua, se secó dando un sólido café (4.005 g, 50 %), el cual se utilizó sin purificación posterior para la siguiente reacción, ya que por RMN mostró tener una pureza adecuada (>95%).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 1.96 (s, CH₃, 6 H); 2.31 (s, CH₃, 3 H); 6.87 (s, **Im-H**, 1 H); 6.94 (s, **Ar-H**, 2 H); 7.21 (s, **Im-H**, 1 H); 7.41 (s, **Im-H**, 1 H).

Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3 H-imidazol-1-ium.



5-6 Bromuro de 1-(2-bromo-bencil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-3 H-imidazol-1-ium.

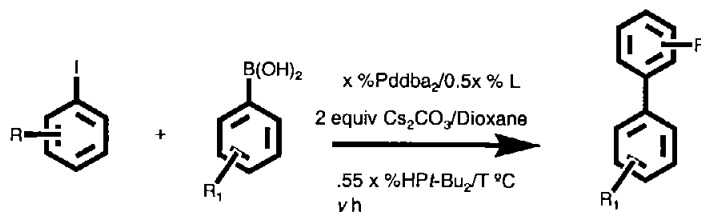
Referencia: Para una caracterización completa ver: *Tetrahedron Letters* **43**(2): 193-195.

Procedimiento: Una mezcla de *N*-Mesityl Imidazol (1 g, 5.37 mmol), bromuro de 2-bromobencilo (1.3730 g, 5.37 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (4 mL) y se calentó a 65 °C durante 48 h, después de lo cual el sólido formado se filtró y se lavó con una cantidad pequeña de acetonitrilo frío y se secó. El compuesto formado (2.2700 g, 97%) era un sólido cristalino blanco,

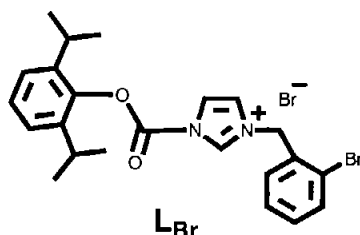
con un p.f.= 195.1- 197.5 °C y mostró una pureza mayor a 95 % por RMN, por lo cual se utilizó directamente en las reacciones catalíticas.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 2.01 (s, CH₃, 6 H); 2.27 (s, CH₃, 3 H); 6.02 (s, CH₂, 2 H), 6.92 (s, Ar-H, 2 H), 7.18- 7.19 (dd, 1.8 Hz, Ar-H, 1 H); 7.22- 7.26 (m, Ar-H, 1 H); 7.34- 7.38 (m, Ar-H, 1 H); 7.55- 7.57 (dd, 8.0, 1.1, Im-H, 1 H); 7.63- 7.64 (dd, 1.8, 1.7 Hz, Ar-H, 1 H); 7.96- 7.99 (dd, 7.6, 1.6, Im-H, 1 H); 10.28- 10.29 (dd, 1.4, Im-H, 1 H).

Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura utilizando el ligante 2, con bajas concentraciones del catalizador.



L = Ligante, sa de imidazolio, en la mayoría de los casos L_{Br}



5-7 Procedimiento general para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Referencia: H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3849.

Procedimiento: Para todas las reacciones efectuadas con una concentración del catalizador de 0.1 % mol, se prepararon soluciones de los componentes; así para la fuente de paladio, Pd_2dba_3 (10 mg, 0.019 mmol) se disolvió en $CHCl_3$ (1 mL); la sal de imidazolio **6** (10 mg, 0.19 mmol) se disolvió en cloroformo (1 mL) y a fosfina secundaria $t-Bu_2PH$ (10 mg, 0.068 mmol) se disolvió también en $CHCl_3$ (1 mL). Las soluciones se preparaban previamente a que se llevaran a cabo las reacciones y estas se empleaban directamente en las reacciones.

Para reacciones con una concentración de catalizador menor a 0.1 % mol, se preparó una solución estándar de los precursores (10 mg de cada uno en 1 mL de $CHCl_3$) y mediante diluciones sucesivas en cloroformo se prepararon soluciones de cada precursor, de tal manera que el volumen agregado a la mezcla de reacción de cada uno de ellos (Pd_2dba_3 , **6** y $t-Bu_2PH$) fuera entre 100 y 150 μL .

Un ejemplo de un procedimiento típico para una concentración de catalizador de 0.1 % mol se muestra a continuación:

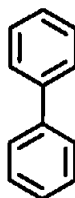
En un matraz de 10 mL se adicionó Cs_2CO_3 (651.64 mg, 2 mmol), una solución de Pd_2dba_3 (46.5 μL , 0.1 mol%), una solución de ligante L_{Br} (53 μL , 0.1 mol%) y Dioxano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos, después de lo cual se adicionó una solución de *t*- Bu_2PH (16 μL , 0.11 mol%). La mezcla de reacción se agitó por otros 15 minutos y después de esto se agregó el haluro de arilo (1 mmol), el ácido borónico (1.1 mmol) y dioxano (2 mL y 4 mL para el caso de reacciones con menos de 0.1 % mol de catalizador). Para reacciones arriba del punto de ebullición del dioxano, (por ejemplo en el caso de las tablas 3.8 y 3.9) los experimentos se llevaron a cabo en un tubo de vidrio de paredes gruesas sellado, al cual posteriormente se le aplicó vacío por medio de un septum, durante un tiempo menor a cinco minutos, con el fin de remover el cloroformo y evitar que el tubo se sobrepresionara. Las mezclas de reacción se sometieron a las temperaturas y durante los tiempos de reacción señalados en las tablas.

NOTA. Para los experimentos efectuados en tubos de reacción a presión se trabajó con un escudo de protección en la campana, a fin de evitar cualquier accidente. Así mismo una vez concluido el tiempo de reacción, el baño de silicón se apagó, se retiró el septum del tubo y una vez que se hubo enfriado, cuidadosamente procedió a abrirse el tapón del tubo a presión, girándolo cuidadosamente, siempre detrás del escudo de protección o de las ventanas de la campana, a fin de evitar cualquier accidente. En muchos de los casos se pudo observar que el tubo se encontraba presurizado, ya que al abrirlo con cuidado, se podía escuchar el gas que escapaba a la atmósfera. Nunca se tuvo ningún problema de explosión, a pesar que hubo ocasiones en las que durante las noches cuando había variaciones en la potencia de la energía eléctrica, la temperatura llegó a incrementarse hasta en 185 °C. La presión dentro de los tubos después de efectuada la reacción también variaba, pero nunca llegó a presentar ningún problema.

Una vez concluido en tiempo de reacción, se adicionó una solución acuosa saturada de NH_4Cl al recipiente de reacción, y se transfirió a un embudo de separación para efectuar la

extracción con CH_2Cl_2 . Los extractos se secaron con MgSO_4 , el disolvente se removió y el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando hexanos para el bifenilo y mezclas de hexanos y acetato de etilo para los otros compuestos sintetizados, caracterizando los productos puros por técnicas espectroscópicas estándar.

Bifenilo.



5-8 Bifenilo.

Referencias: Para información sobre la caracterización completa ver: Brownlee, R. T. C. et al. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 1757-67 (*ir*); Norden, B. et al. *Acta Chemica Scandinavica (1947-1973)* **1972**, *26*, 429-43 (*uv*); Kamezawa, N. *Journal of Magnetic Resonance (1969-1992)* **1973**, *11*, 88-99 (*RMN ¹H*); Schulman, E. M. et al. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 2686-90 (*RMN ¹³C*).

Procedimiento: El bifenilo fue preparado utilizando un mmol de 4-yodo benceno y 1.1 mmol de ácido fenil borónico, utilizando el procedimiento descrito en el apartado anterior y purificado por cromatografía en columna utilizando hexanos como eluyente dando un rendimiento cuantitativo del producto (>99%). *RMN ¹H* (CDCl_3 , 500 MHz) 7.34- 7.37 (dd, 7.4, 7.3 Hz, Ar-**H** para 2 H); 7.43- 7.48 (dd 13.6, 7.5 Hz, Ar-**H** meta 4 H); 7.60- 7.61 (dd 7.3, 7.9 Hz, Ar-**H** orto 4 H).

4-Metil bifenilo.

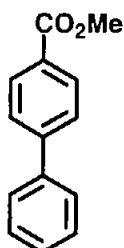


5-9 4-Metil bifenilo.

Referencias: Para una caracterización completa ver: Brown, D. A.; Raju, J. R. *Journal of the Chemical Society [Section] A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1966**, 1617-20(ir, RMN ^1H); Bullpitt, M.; Kitching, W.; Doddrell, D.; Adcock, W. *Journal of Organic Chemistry* **1976**, *41*, 760-6 (RMN ^{13}C).

Procedimiento: Se siguió un procedimiento similar al del caso anterior, utilizando como materias primas el 4-yodo tolueno y el ácido borónico; mediante purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexanos, se obtuvo un rendimiento cuantitativo de un sólido blanco (> 99%). RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 2.42 (s, Ar- CH_3 , 3 H); (d, 9.8 Hz, Ar-H, 2 H); 7.32- 7.36 (m, Ar-H, 1 H); 7.42- 7.46 (m, Ar-H, 2 H); 7.50- 7.53 (m, Ar-H, 2 H); 7.58- 7.61 (m, Ar-H, 2 H).

4-Fenil benzoato de metilo.

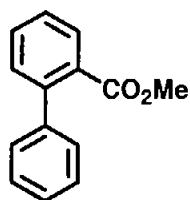


5-10 4- Fenil benzoato de metilo.

Referencias: Para una caracterización completa ver: Schulman, E. M. et al. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 2686-90

Procedimiento: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general, utilizando como materias primas el 4-yodo benzoato de etilo y el ácido borónico. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexanos- Acetato de Etilo (8:2), obteniéndose un rendimiento de 90 %. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.93 (s, Ar-CO $_2$ CH $_3$, 3 H); 7.36- 7.40 (m, Ar-H, 1 H); 7.41- 7.48 (m, Ar-H, 2 H); 7.60- 7.67 (m, Ar-H, 2 H); 8.09- 8.12 (m, Ar-H, 2 H).

2-Fenil benzoato de metilo.

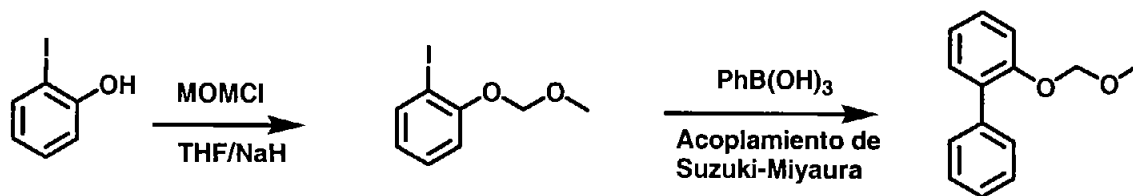


5-11 2-Fenil benzoato de metilo.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Frenette, R.; Friesen, R. W. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 9177-80; Sheley, C. F.; Patterson, R. T. *Organic Mass Spectrometry* **1974**, *9*, 731-43.

Procedimiento: Siguiendo el protocolo utilizado para sintetizar el isómero *para* se obtuvo el isómero *orto* con un 93 % de rendimiento. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.63 (s, Ar-CO $_2$ CH $_3$, 3 H); 7.300- 7.329 (m, Ar-H, 2 H); 7.335- 7.42 (m, Ar-H, 5 H); 7.50- 7.54 (m, Ar-H, 1 H); 7.81- 7.83 (m, Ar-H, 1 H).

2-Metoximetoxi bifenilo



1-Yodo-2-metoximetoxi benceno.

Referencias: Para una caracterización completa del ver: Townsend, C. A.; Bloom, L. M. *Tetrahedron Letters* **1981**, 22, 3923-4; Yoneda, E. et al S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1998**, 477-484.

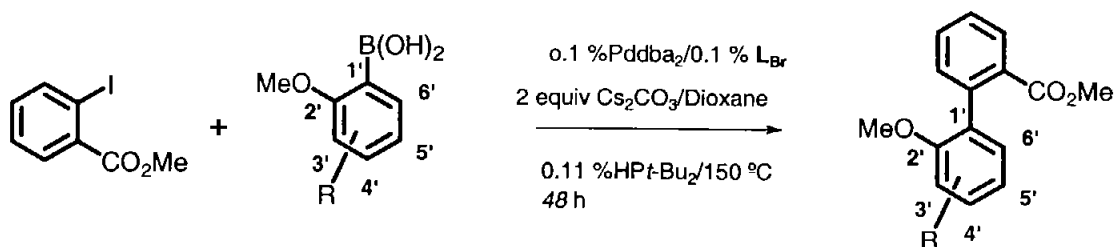
Procedimiento: A una suspensión de NaH (874 mg, 36.4 mmol) en THF (20 mL), enfriada con un baño de hielo, se adicionó lentamente una solución de 2-iodofenol (2 g, 9.1 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó por 10 minutos, retirándose del baño de hielo y permitiendo que alcanzara la temperatura ambiente, agregándose entonces cloro metoxi metil éter (MOMCl, 815 mg, 10 mmol, 0.77 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación toda la noche, después de lo cual se adicionó agua y se extrajo la mezcla con éter etílico. El crudo se purificó por destilación en Kugelrohr. El producto líquido se obtuvo con un rendimiento de 75 %. RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 3.50 (s, ArOCH₂OCH₃, 3 H); 5.22 (s, ArOCH₂OCH₃, 3 H); 6.72- 6.75 (m, Ar-H, 1 H); 7.04- 7.06 (m, Ar-H, 1 H); 7.24- 7.28 (m, Ar-H, 1 H); 7.75- 7.77 (m, Ar-H, 1 H).

Referencias del 2-metoximetoxi bifenilo: Para una caracterización completa ver: Kaufman, T. S et al. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1989**, 27, 1178-81; Sharp, M. J. et al V. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 5093-6.

Procedimiento: El producto se obtuvo aplicando el procedimiento general, y el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de CH₂Cl₂-Hexanos (2:8), obteniéndose un

aceite incoloro (rend= 77 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.37 (s, Ar-OCH₂OCH₃, 3 H); 5.09 (s, Ar-OCH₂CH₃, 2 H); 7.04- 7.09 (m, Ar-H, 1 H); 7.19-7.21 (m, Ar-H, 1 H); 7.25- 7.33 (m, Ar-H, 3 H); 7.37- 7.41 (m, Ar-H, 2 H); 7.51- 7.53 (m, Ar-H, 2 H).

Síntesis de bifenilos precursores de cumarinas.



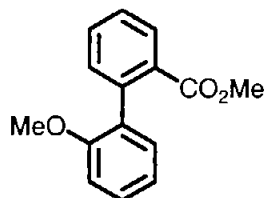
5-13 Síntesis de bifenilos precursores de cumarinas.

Referencia: H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 3849.

Procedimiento: En un tubo de vidrio de paredes gruesas de 25 mL provisto con un agitador magnético se adicionó Cs₂CO₃ (2 equiv, 4 mmol, 1.3032 g), una solución en cloroformo (conc= 10 mg/mL) de Pd₂dba₃ (91.6 μL, 0.916 mg, 0.1 mol %, 0.1 mmol), una solución en CHCl₃ (ibid) del Ligante L_{Br} (104.5 μL, 1.04 mg, 0.1 mol %, 0.2 mmol). La mezcla se agitó por 20 minutos, después de lo cual se adicionó una solución en CHCl₃ (ibid) de *t*-Bu₂PH (32.2 μL, 0.032 mg, 0.11 mol %, 0.22 mmol). La mezcla se agitó por otros 15 minutos adicionándose 2 mmol de 2-Yodo benzoato de metilo (2 mmol, 1 equiv), e inmediatamente después el correspondiente ácido borónico (2.2 mmol, 1.1 equiv) y 6 mL de dioxano seco y degasificado. La mezcla se cerró con una tapa de rosca de teflón y a través de un septum colocado en el brazo lateral del tubo se aplicó vacío por 5 minutos para remover el cloroformo, el tubo se selló completamente y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C por 48 h, al término de lo cual se enfrió el tubo y se hizo la

prepurificación como se indica en el apartado anterior. El crudo se purificó en columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo- hexanos (15-75).

Éster metílico del ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

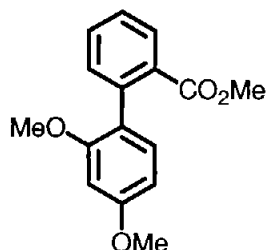


5-14 Éster metílico del ácido 2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Suau, R., J. M. Lopez-Romero, et al. *Tetrahedron* **1996**, 52(34), 11307-11320.

Rendimiento (86%) RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.64 (s, ArOCH_3 , 3 H); 3.70 (s, ArCO_2CH_3 , 3 H); 6.88- 6.90 (d, 8.2 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.01- 7.05 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.23- 7.25 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.30- 7.34 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.36- 7.40 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.51- 7.55 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.84- 7.86 (m, **Ar-H**, 1 H).

Éster metílico del ácido 4',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.

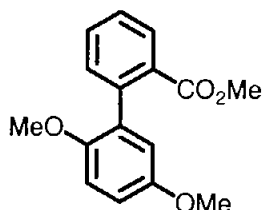


5-15 Ester metílico del ácido 4',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Ghosal, S. Pure and Applied Chemistry **1990**, 62(7), 1285-8; Ghosal, S., S. K. Singh, et al. Journal of Chemical Research Synopses **1988**, 6, 196-7.

Rendimiento (76%) RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.66 (s, ArOCH_3 , 3 H); 3.68 (s, ArOCH_3 , 3 H); 3.83 (s, ArCO_2CH_3 , 3 H); 6.465- 6.471 (d, 2.3 Hz, **Ar-H**, 1 H); 6.54- 6.57 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.15- 7.17 (d, 8.3 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.29- 7.31 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.33- 7.37 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.48- 7.52 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.81- 7.83 (dd, 7.7, 1.2, **Ar-H**, 1 H).

Éster metílico del ácido 5',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.



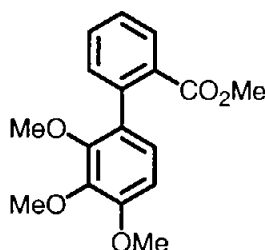
5-16 Ester metílico del ácido 5',2'-dimetoxi-bifenil-2-carboxílico.

***COMPUESTO NUEVO**

Rendimiento (95%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.64 (s, 3 H); 3.66(s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 6.79- 6.86 (m, 3 H); 7.32- 7.34 (dd, 0.6 Hz, 1 H), 7.36- 7.40 (ddd, 1.4, 1.1, 0.9 Hz, 1H); 7.51-7.55 (ddd, 1.3, 1.3, 1.2 Hz, 1 H); 7.84- 7.86 (dd, 1.3 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 51.7, 55.7, 55.8, 111.1, 113.0, 116.1, 127.2, 129.3, 131.1, 131.4, 131.5, 131.6, 138.5, 150.3, 153.6, 168.5. HRMS (EI,

m/z) calculado para $C_{16}H_{16}O_4$ (M^+) 272.1049, found 272.1046. IR (puro cm^{-1}) 3065, 2995, 2950, 2910, 2829, 1729, 1597, 1569, 1496, 1462, 1440, 1269, 1216, 1177, 1129, 1090, 1048, 1022, 966, 879, 806, 773, 745.

Éster metílico del ácido 4'-3'-2'-trimetoxi-bifenil-2-carboxílico.

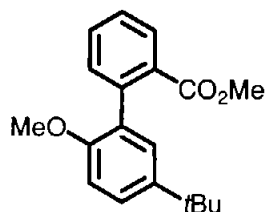


5-17 Ester metílico del ácido 4'-3'-2'-trimetoxi-bifenil-2-carboxílico.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Powell, Charles E.; Fitzgerald, Thomas J. *Medicinal Chemistry Research* **1996**, 6(3), 164-173; Itoh, Yoshikuni; Brossi, Arnold; Hamel, Ernest; Lin, Chii M. *Helvetica Chimica Acta* **1988**, 71(5), 1199-209.

Rendimiento (92 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) 3.51 (s, $ArOCH_3$, 3 H); 3.65 (s, $ArOCH_3$, 3 H); 3.866 (s, $ArOCH_3$, 3 H); 3.873 (s, $ArCO_2CH_3$, 3 H); 6.69- 6.71 (d, 8.5 Hz, **Ar-H**, 1 H); 6.89- 6.91 (d, 8.5 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.29- 7.31 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.34- 7.35 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.47- 7.51 (ddd, 7.5, 7.5, 1.3 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.84- 7.86 (m, **Ar-H**, 1 H).

Éster metílico del ácido 5'-tert-butil-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

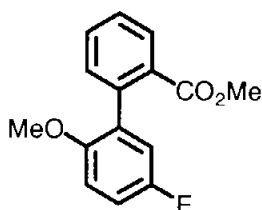


5-18 Éster metílico del ácido 5'-*tert*-butil-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

***COMPUESTO NUEVO**

Rendimiento (97%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 1.32 (s, 9H); 3.63 (s, 3H); 3.69 (s, 3H); 6.80-6.83 (d, 8.6 Hz, 1 H); 7.240-7.244 (d, 1.7 Hz, 1H); 7.30- 7.33 (dd, 2.5,8.6 Hz, 1 H); 7.35- 7.39 (m, 2 H); 7.51- 7.55(ddd 1.4 Hz, 1 H); 7.81- 7.83 (dd, 1.3, 1.8 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 31.5, 34.1, 51.7, 55.3,109.7, 125.3, 127.0, 127.3, 129.2, 129.6, 131.3, 131.4, 131.8, 139.1, 143.3, 153.8, 168.8. IR (puro, cm^{-1}) 3032, 2956, 2899, 2867,2839, 1729, 1604, 1500, 14439, 1363, 1287, 1254, 1158, 1125, 1094, 1037, 977, 824, 776, 720. HRMS (EI, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+) 298.1569, encontrado 298.1567.

Éster metílico del ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.



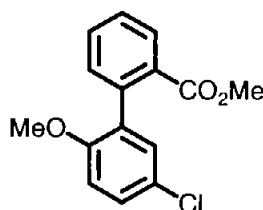
5-19 Éster metílico del ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

***COMPUESTO NUEVO**

Rendimiento (81%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.66 (s, 6 H); 6.79- 6.82 (m, 1 H); 6.96- 7.02 (traslape, m-d, 1 H); 6.97- 6.99 (traslape, m-d, 8.32 Hz, 1 H); 7.28- 7.30 (dd, 1.2 Hz, 1 H); 7.38- 7.42 (ddd, 1.2 Hz, 1 H); 7.52- 7.56 (traslape, dd's, 1.36, 7.6, 7.5 Hz, 1 H); 7.86- 7.88 (dd, 1.4, 7.8 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 51.7, 55.8, 110.9, 111.0, 114.3, 114.5, 116.7, 116.9, 127.5, 129.5,

(131.1, 131.4, 131.7, 131.9, 132) ^{19}F , 137.7, 152.2, 155.8, 158.2, 168.2. IR (puro, cm^{-1}) 3065, 2999, 2926, 2835, 1728, 1594, 1572, 1499, 1437, 1409, 1291, 1250, 1179, 1128, 1087, 1035, 972, 901, 871, 811, 773, 751. HRMS (EI, m/z) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_3$ (M^+) 260.0849, encontrado 260.0853.

Éster metílico del ácido 5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

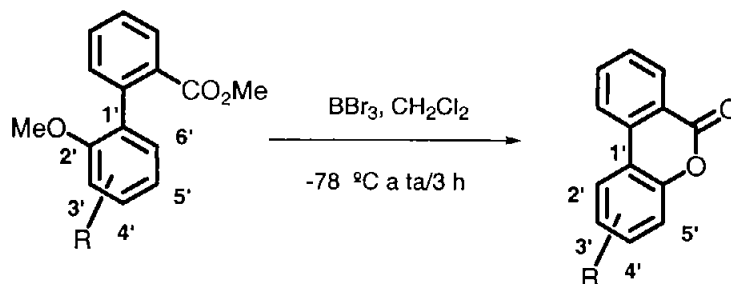


5-20 Éster metílico del ácido 5'-cloro-2'-metoxi-bifenil-2-carboxílico.

***COMPUESTO NUEVO**

Rendimiento (51%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 3.66 (s, 3H); 3.67 (s, 3 H); 6.78- 6.81 (d, 8.7 Hz, 1 H), 7.21- 7.29 (m, 3 H); 7.38- 7.42 (t, 7.6 Hz, 1 H); 7.52- 7.56 (overlapping d's, 7.6, 14.1 Hz, 1 H); 7.86- 7.88 (d, 7.8 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 51.7, 55.5, 111.2, 125.5, 127.6, 128.3, 129.5, 129.6, 131.1, 131.3, 131.7, 132.2, 137.5, 154.8, 168.2. IR (puro, cm^{-1}) 3065, 2998, 2947, 2907, 2840, 1723, 1596, 1485, 1434, 1390, 1287, 1125, 1093, 1030, 962, 808, 772. HRMS (EI, m/z) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ (M^+) 276.0553, encontrado 276.0551.

Síntesis de cumarinas.

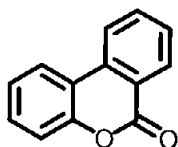


5-21 Síntesis de cumarinas.

Referencias: H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3849; Coghlan, M. J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44*, 2879-2885.

Procedimiento: En un frasco de 10 mL se adicionó el biarilo (1 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla se puso en un baño de acetona- hielo seco a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y después de 10 minutos se adicionó una solución de BBr_3 en diclorometano (2 mL, concentración: 1 M). El matraz se retiró del baño hielo seco- acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 h, después de lo cual se adicionó cuidadosamente metanol (3 mL) seguido de agua (2 mL), transfiriéndose a un embudo de separación, adicionando mas agua y extrayendo con cloruro de metileno. El extracto se secó con MgSO_4 , se concentró en rotavapor y se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de hexanos- acetato de etilo, caracterizándose los productos por métodos espectroscópicos.

Benzo [c] cromen-6-ona.

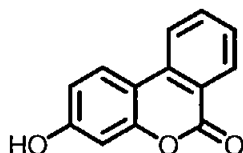


5-22 Benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Devlin, John P. *Canadian Journal of Chemistry* **1975**, *53(3)*, 343-9; Mehta, Goverdhan; Pandey, Paras N. *Synthesis* **1975**, *6*, 404-5.

(Rendimiento 91%) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 7.28- 7.33 (m, **Ar-H**, 2 H); 7.42- 7.47 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.53- 7.56 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.77- 7.81 (m, **Ar-H**, 1 H); 8.00- 8.02 (m, **Ar-H**, 1 H); (d, 8.0 Hz, **Ar-H**, 1 H); (d, 7.9 Hz, **Ar-H**, 1 H).

3-Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.

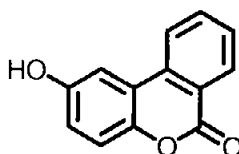


5-23 3- Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Devlin, John P. *Canadian Journal of Chemistry* **1975**, 53(3), 343-9

(Rendimiento 34 %) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 4.85 (s, **ArOH**, 1 H); 6.69- 6.70 (d, 1.9 Hz, **Ar-H**, 1 H); 6.80- 6.82 (dd, 8.7, 1.9 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.46- 7.49 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.77- 7.81 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.97- 7.99 (d, 7.0 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.08- 8.09 (d, 6.4 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.20- 8.22 (m, **Ar-H**, 1 H).

2-Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.

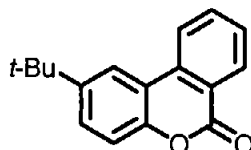


5-24 2- Hidroxi-benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para detalles de algunas espectroscopias ver: Seto, Shuichi; Ikegami, Yusaku; Sato, Fumio *Tohoku Daigaku Hisui Yoeki Kagaku Kenkyusho Hokoku* **1962**, 11 85-104.

(Rendimiento 40 %) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 6.98- 7.01 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.14- 7.16 (d, 8.9 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.54- 7.60 (m, **Ar-H**, 2 H); 7.81- 7.85 (m, **Ar-H**, 1 H); 8.12- 8.14 (d, 8.1 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.27- 8.29 (m, **Ar-H**, 2 H); 9.01 (s, **OH**, 1 H).

2-tert-Butil-benzo [c] cromen-6-ona.

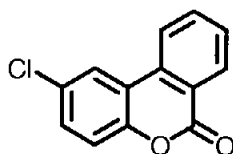


5-25 2-tert-Butil-benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M.; Chastanet, J.; Le Gleuher, M.; Zhu, J. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2733-32.

(Rendimiento 90 %) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 1.39 (s, **t-Bu**, 9 H); 7.39- 7.31 (d, 8.7 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.50- 7.53 (dd, 8.7, 2.2 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.54- 7.58 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.79- 7.84 (m, **Ar-H**, 1 H); 8.03- 8.04 (d, 2.2 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.15- 8.17 (d, 8.1 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.38- 8.40 (m, **Ar-H**, 1 H).

2-Cloro-benzo [c] cromen-6-ona.

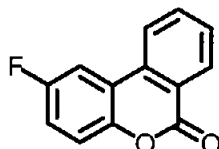


5-26 2- Cloro-benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Liu, H.; Santostefano, M.; Lu, Y.; Safe, S. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1993**, *306*(1), 223-31

(Rendimiento 87 %) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.27- 7.28 (d, 8.7 Hz, **Ar-H**, 1 H); 7.38- 7.40 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.58- 7.62 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.80- 7.84 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.96- 7.97 (d, 2.3 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.01- 8.02 (d, 8.1 Hz, **Ar-H**, 1 H); 8.36- 8.38 (m, **Ar-H**, 1 H).

2-Fluoro-benzo [c] cromen-6-ona.

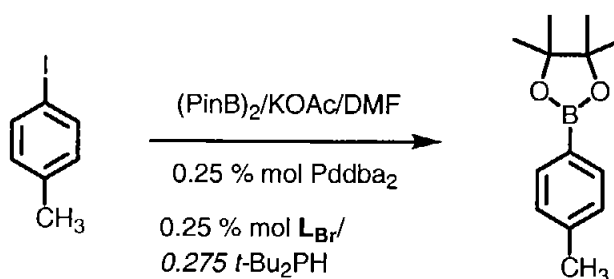


5-27 2- Fluoro-benzo [c] cromen-6-ona.

Referencia: Para una caracterización completa ver: Zhou, Q. J.; Worm, K.; Dolle, R. E. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 5147-5149.

(Rendimiento 89 %) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.17- 7.22 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.31-7.40 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.60- 7.68 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.72- 7.76 (m, **Ar-H**, 1 H); 7.83- 7.91 (m, **Ar-H**, 1 H); 8.03- 8.07 (m, **Ar-H**, 1 H); 8.42- 8.846 (m, **Ar-H**, 1 H).

Borilación de Miyaura.



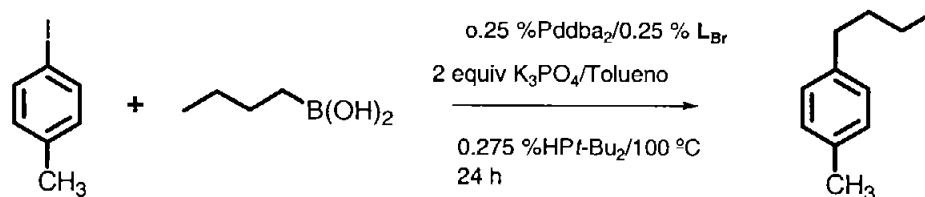
5-28 4,4,5,5-Tetrametil-2-*p*-toluil-[1,3,2]dioxaborolano

Referencia: Para una caracterización completa ver: Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 6458-6459.

Procedimiento: En un matraz de 10 mL provisto con un agitador magnético se adicionó KOAc (108 mg, 1.1 mmol), la sal de imidazolio **LBr** (1.3 mg en solución de CHCl_3 a una

concentración de 10 mg/mL, 0.25 mol %), Pd₂dba₃ (1.14 mg, sol. en CHCl₃ conc=10 mg/mL, 0.25 equiv), *t*-Bu₂PH (0.04 mg, como una solución a una conc= 10 mg/mL en CHCl₃, 0.275 mmol) y DMF (2 mL), la mezcla se agitó por 15 minutos y se adicionaron 4-Iodo tolueno (218 mg, 1 mmol), (PinB)₂ (bispinacol boronato) (279.3 mg, 1.1 mmol) y DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó por 24 h a 95 °C. Después de esto se adicionó agua, se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂; la fase orgánica se secó con MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna se sílice, utilizando una mezcla de Hexanos- AcOEt (8:2) como eluyente. El producto obtenido (130 mg, 60%) se analizó por RMN. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.35 (s, CH₃ en Pin, 12 H); 2.38 (s, CH₃, 3 H); 7.19-7.21 (d, 7.5 Hz, Ar-H, 2 H); 7.72- 7.74 (d, 6.9 Hz, Ar-H, 2 H).

Acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácidos alquil borónicos.



5-29 1-Butil-4-metilbenceno.

Referencia: Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 5553-5566. Para una caracterización completa ver:

Nicoletti, R.; Lightner, D. A. Univ. Rome, Rome, Italy. *Tetrahedron Letters* (1968), (43), 4553-6.

Procedimiento: En un matraz Erlenmeyer de 10 mL con un agitador magnético, se adicionó K_3PO_4 (446 mg, 2.1 equiv), la sal de imidazolio L_{Br} (1.3 mg en solución de $CHCl_3$ a una concentración de 10 mg/mL, 0.25 mol %), Pd_2dba_3 (1.14 mg, sol. en $CHCl_3$ conc=10 mg/mL, 0.25 equiv), $t-Bu_2PH$ (0.04 mg, como una solución a una conc= 10 mg/mL en $CHCl_3$, 0.275 mmol) y tolueno (2 mL), la mezcla se agitó por 15 minutos, después de lo cual se 4-iodotolueno (218 mg, 1 mmol), ácido *n*-butil borónico (123 mg, 1.2 equiv) y tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 100 °C por 24 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se le adicionaron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con éter etílico, la fase orgánica se secó y se concentró; el crudo de reacción se analizó por RMN, (rendimiento 45%). 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)

Bibliografía.

References

- [1] A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622.
- [2] C. Gennari, U. Piarulli, *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **2003**, *103*, 3071.
- [3] J. Hartung, M. Greb, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 67.
- [4] B. Koenig, *Chemie in Unserer Zeit* **1998**, *32*, 136.
- [5] T. Clark, C. Landis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2123.
- [6] B. M. Trost, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1995**, *34*, 259.
- [7] W. A. Herrmann, K. Denk, C. W. K. Gstoeftmayr, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (2nd Edition)* **2002**, *2*, 829.
- [8] W. A. Herrmann, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, *41*, 1290.
- [9] M. Muehlhofer, T. Strassner, W. A. Herrmann, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, *41*, 1745.
- [10] W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds (2nd Edition)* **2002**, *1*, 591.
- [11] P. D. Josephy, V. A. Snieckus, *Cell. Mol. Targets Chemoprev.* **1992**, 147.
- [12] T. A. Grese, L. D. Pennington, J. P. Sluka, M. D. Adrian, H. W. Cole, T. R. Fuson, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, P. K. Shetler, L. L. Short, M. Venugopalan, N. N. Yang, M. Sato, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1272.
- [13] R. K. Elespuru, S. A. Look, *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering* **1988**, *847*, 107.
- [14] W. T. Bradner, J. A. Matson, J. A. Bush, R. W. Myllymaki, W. C. Rose, *Proc. Int. Congr. Chemother., 13th* **1983**, *16*, 284/203.
- [15] M. Arai, H. Tomoda, A. Matsumoto, Y. Takahashi, B. H. Woodruff, N. Ishiguro, S. Kobayashi, S. Omura, *Journal of antibiotics FIELD Publication Date:2001 Jul* **2001**, *54*, 554.
- [16] G. Csik, T. Besson, G. Coudert, G. Guillaumet, S. Nocentini, *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology* **1993**, *19*, 119.
- [17] K. Kojiri, H. Arakawa, F. Satoh, K. Kawamura, A. Okura, H. Suda, M. Okanishi, *Journal of antibiotics* **1991**, *44*, 1054.
- [18] T. Narita, M. Matsumoto, K. Mogi, K. Kukita, R. Kawahara, T. Nakashima, *Journal of antibiotics* **1989**, *42*, 347.
- [19] H. Ikushima, M. Okamoto, H. Tanaka, O. Ohe, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *Journal of antibiotics* **1980**, *33*, 1107.
- [20] H. Liu, M. Santostefano, Y. Lu, S. Safe, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1993**, *306*, 223.
- [21] T. K. Jones, L. Zhi, C. M. Tegley, D. T. Winn, L. G. Hamann, J. P. Edwards, S. J. West, in *U.S.*, (Ligand Pharmaceuticals Inc., USA). Us, **1997**, pp. 126 pp.
- [22] G. Bringmann, D. Menche, *Acc Chem Res* **2001**, *34*, 616.
- [23] G. Bringmann, C. Gunther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **2001**, *82*, 1.
- [24] G. Bringmann, M. Ochse, R. Gotz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2069.

- [25] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis* **1999**, 4, 525.
- [26] G. Bringmann, T. Hartung, L. Goebel, O. Schupp, C. L. J. Ewers, B. Schoener, R. Zagst, K. Peters, H. G. Von Schnering, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 225.
- [27] A. J. Arduengo, III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530.
- [28] A. J. Arduengo, III, F. Davidson, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm, *Organometallics* **1998**, 17, 3375.
- [29] A. J. Arduengo, III, *Accounts of Chemical Research* **1999**, 32, 913.
- [30] V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.
- [31] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaie, G. Bertrand, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **2000**, 100, 39.
- [32] G. A. Grasa, M. S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 2866.
- [33] C. W. K. Gstottmayr, V. P. W. Bohm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, 1363.
- [34] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G. R. J. Artus, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1995**, 34, 2371.
- [35] W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.
- [36] R. M. Kissling, M. S. Viciu, G. A. Grasa, R. F. Germaneau, T. Gueveli, M.-C. Pasareanu, O. Navarro-Fernandez, S. P. Nolan, *ACS Symposium Series* **2003**, 856, 323.
- [37] M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 951.
- [38] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2283.
- [39] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.
- [40] A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8553.
- [41] R. B. Bedford, *Chem. Commun.* **2003**, 1787.
- [42] T. Y. Zhang, H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 193.
- [43] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.
- [44] R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [45] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
- [46] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, 44, 581.
- [47] E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3168.
- [48] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821.
- [49] M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
- [50] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.
- [51] N. Miyauro, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3437.
- [52] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918.
- [53] E.-i. Negishi, Editor, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Volume 1*, **2002**.
- [54] S. Woodward, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1017.
- [55] E. J. Thomas, *Stereocontrolled Organic Synthesis* **1994**, 235.
- [56] S. E. Denmark, J. Fu, *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **2003**, 103, 2763.
- [57] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, 42, 4732.
- [58] E. J. Thomas, *Main Group Metal Chemistry* **1996**, 19, 307.
- [59] M. D. Healy, M. B. Power, A. R. Barron, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 130, 63.
- [60] O. Roelen, *Angew. Chem.* **1948**, A60, 62.

- [61] O. Roelen, (Alien Property Custodian). US Patent number 2327066, **1943**.
- [62] L. L. Boehm, *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 5010.
- [63] T. Simonazzi, U. Giannini, *Gazzetta Chimica Italiana* **1994**, *124*, 533.
- [64] T. J. Kealy, P. L. Paulson, *Nature (London, United Kingdom)* **1951**, *168*, 1039.
- [65] R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 313.
- [66] A. Federman Neto, A. C. Pelegrino, V. A. Darin, *Trends in Organometallic Chemistry* **2002**, *4*, 147.
- [67] O. B. Sutcliffe, M. R. Bryce, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297.
- [68] T. J. Colacot, *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **2003**, *103*, 3101.
- [69] L.-X. Dai, T. Tu, S.-L. You, W.-P. Deng, X.-L. Hou, *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 659.
- [70] T. J. Colacot, *Platinum Metals Review* **2001**, *45*, 22.
- [71] W. Kaminsky, A. Laban, *Applied Catalysis, A: General* **2001**, *222*, 47.
- [72] S. Hong, T. J. Marks, *Accounts of Chemical Research* **2004**, *37*, 673.
- [73] G. Erker, G. Kehr, R. Frohlich, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1402.
- [74] W. Wang, L. Wang, *Journal of Polymer Materials* **2003**, *20*, 1.
- [75] A. Razavi, *Hydrocarbon Engineering* **2002**, *7*, 55.
- [76] J. Tsuji, in *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Vol. 6* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 449.
- [77] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Ruttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176.
- [78] E.-i. Negishi, Editor, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Volume 2*, **2002**.
- [79] J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, First Edition ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y, USA, **1995**.
- [80] J.-P. Genet, *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 908.
- [81] C.-M. Che, J.-S. Huang, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 97.
- [82] H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345*, 103.
- [83] T. Hayashi, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 354.
- [84] G. Bringmann, W. Saeb, M. Rubenacker, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 423.
- [85] I. Cepanec, *Synthesis of Biaryls*, First ed., Elsevier, Oxford, **2004**.
- [86] **2004**.
- [87] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Organic Reactions (New York)* **2004**, *63*, 265.
- [88] C. G. Hartung, V. Snieckus, *Modern Arene Chemistry* **2002**, 330.
- [89] Y.-Y. Ku, T. Grieme, *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2002**, *5*, 852.
- [90] I. Moreno, I. Tellitu, M. T. Herrero, R. SanMartin, E. Dominguez, *Current Organic Chemistry* **2002**, *6*, 1433.
- [91] G. Bringmann, S. Tasler, R.-M. Pfeifer, M. Breuning, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 49.
- [92] T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 41.
- [93] N. Miyaura, *Advances in Metal-Organic Chemistry* **1998**, *6*, 187.
- [94] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [95] L. Anastasia, E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 311.

- [96] Y. Fujiwara, C. Jia, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, 2, 2859.
- [97] S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263.
- [98] F. Diederich, P. J. Stang, Editors, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, **1998**.
- [99] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed., University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**.
- [100] L. S. Hegedus, in *Organometallics in Organic Synthesis* (Ed.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**, p. pp 383.
- [101] L. S. Hegedus, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 161, 129.
- [102] N. A. Bumagin, I. O. Kalinovskii, I. P. Beletskaya, *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1981**, 2413.
- [103] N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364, 231.
- [104] N. A. Bumagin, I. O. Kalinovskii, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 267, C1.
- [105] R. D. H. Murray, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 477.
- [106] A. G. Estevez-Braun, Antonio G., *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 465.
- [107] K. N. Trivedi, S. S. M. Rao, S. V. Mistry, S. M. Desai, *J. Indian Chem. Soc.* **2001**, 78, 579.
- [108] O. S. Park, B. S. Jang, *Arch. Pharm. Res.* **1995**, 18, 277.
- [109] I. Manolov, N. D. Danchev, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 531.
- [110] E. J. Valente, W. R. Porter, W. F. Trager, *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 231.
- [111] T. Andoh, *Biochimie* **1998**, 80, 235.
- [112] C. Meijer, N. H. Mulder, H. Timmer-Bosscha, W. H. M. Peters, E. G. E. De Vries, *Int. J. Cancer* **1991**, 49, 582.
- [113] A. J. Vlietinck, T. De Bruyne, S. Apers, L. A. Pieters, *Planta Med.* **1998**, 64, 97.
- [114] Z.-Y. Yang, Y. Xia, P. Xia, L. M. Cosentino, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1483.
- [115] T. Ishikawa, *Heterocycles* **2000**, 53, 453.
- [116] S. Thaisrivongs, M. N. Janakiraman, K.-T. Chong, P. K. Tomich, L. A. Dolak, S. R. Turner, J. W. Strohbach, J. C. Lynn, M.-M. Hornig, et al., *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2400.
- [117] G. Innocenti, F. Dall'Acqua, A. Guiotto, G. Caporale, *Planta Med.* **1977**, 31, 151.
- [118] A. Guiotto, A. Chilin, P. Manzini, F. Dall'Acqua, F. Bordin, P. Rodighiero, *Farmaco* **1995**, 50, 479.
- [119] S.-i. Mohri, M. Stefinovic, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7072.
- [120] G. Qabaja, G. B. Jones, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7187.
- [121] T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1004.
- [122] A. M. Echavarren, N. Tamayo, D. J. Cardenas, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6075.
- [123] L. Pu, *Chemical Reviews* **1998**, 98, 2405.
- [124] K. B. G. Torssell, *Natural Product Chemistry: A Mechanistic, Biosynthetic and Ecological Approach*, Second Edition ed., Taylor & Francis, London, UK, **1997**.
- [125] D. A. Alonso, C. Najera, M. C. Pacheco, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588.
- [126] D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919.
- [127] T. Harayama, H. Yasuda, *Heterocycles* **1997**, 46, 61.
- [128] T. Harayama, H. Yasuda, T. Akiyama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 861.
- [129] P. P. Deshpande, O. R. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6313.
- [130] T. Matsumoto, T. Hosoya, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3568.

- [131] G. Bringmann, A. Wuzik, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1545.
- [132] A. V. R. Rao, T. K. Chakraborty, S. P. Joshi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4045.
- [133] G. Bringmann, D. Menche, R. Brun, T. Msuta, B. Abegaz, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1107.
- [134] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, 95, 2457.
- [135] A. Suzuki, in *Met.-Catal. Cross-Coupling React.*, First Edition ed. (Ed.: F. S. Diederich, Peter J.), Wiley-VCH, New York, NY; USA, **1998**, pp. 49.
- [136] M. Beller, J. G. E. Krauter, A. Zapf, S. Bogdanovic, *Catalysis Today* **1999**, 48, 279.
- [137] M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5997.
- [138] V. Snieckus, *Chemical Reviews* **1990**, 90, 879.
- [139] B. I. Alo, A. Kandil, P. A. Patil, M. J. Sharp, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, P. D. Josephy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3763.
- [140] W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 424.
- [141] C. A. James, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8149.
- [142] S. Chamoin, S. Houldsworth, C. G. Kruse, W. I. Bakker, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4179.
- [143] J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 98, 504.
- [144] V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, in *Org. React.*, Vol. 50, New York, N.Y. USA, **1997**, p. 652.
- [145] T. N. Mitchell, *Met.-Catal. Cross-Coupling React.* **1998**, 167.
- [146] M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.
- [147] K. A. Parker, C. A. Coburn, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1666.
- [148] W. A. Herrmann, F. J. Kohl, J. Schwarz, *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry* **2000**, 9, 84.
- [149] T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12.
- [150] W. A. Herrmann, T. Weskamp, V. P. W. Bohm, *Advances in Organometallic Chemistry* **2001**, 48, 1.
- [151] A. C. Hillier, S. P. Nolan, *Platinum Metals Review* **2002**, 46, 50.
- [152] G. Bertrand, 1st ed., Marcel Dekker, New York, **2002**, p. 320 pp.
- [153] M. Regitz, B. Giese, Editors, *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Vol. E 19: Low-Valence Carbon Compounds, Pt. b: Carbenes (Carbenoids)*, **1989**.
- [154] W. A. Herrmann, C. Kocher, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1997**, 36, 2162.
- [155] A. J. Arduengo, III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361.
- [156] M. S. Viciu, R. M. Kissling, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2229.
- [157] Anon, *Synlett* **2003**, 423.
- [158] J. Huang, G. Grasa, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307.
- [159] M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2002**, 21, 5470.
- [160] M. S. Viciu, R. F. Germaneau, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4053.
- [161] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Koecher, G. R. J. Artus, *Chemistry--A European Journal* **1996**, 2, 772.
- [162] W. Kirmse, *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, 43, 1767.
- [163] A. J. Arduengo, III, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.
- [164] G. Maas, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 183.

- [165] W. A. Herrmann, K. Ofele, D. von Preysing, S. K. Schneider, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 229.
- [166] B. S. Yong, S. P. Nolan, *Chemtracts* **2003**, 16, 205.
- [167] F. Zaragoza Dorwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, **1998**.
- [168] W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. W. K. Gstottmayr, M. Grosche, C. P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.
- [169] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 69.
- [170] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- [171] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.
- [172] C. Yang, H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1511.
- [173] B. L. Shaw, *Chemical Communications (Cambridge)* **1998**, 1863.
- [174] L. E. Overman, D. J. Poon, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1997**, 36, 518.
- [175] W. Cabri, I. Candiani, *Accounts of Chemical Research* **1995**, 28, 2.
- [176] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3558.
- [177] A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 909.
- [178] J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.
- [179] I. P. Beletskaya, A. N. Kashin, N. B. Karlstedt, A. V. Mitin, A. V. Cheprakov, G. M. Kazankov, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 89.
- [180] A. Schnyder, A. F. Indolese, M. Studer, H.-U. Blaser, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, 3668.
- [181] A. Schnyder, T. Aemmer, A. F. Indolese, U. Pittelkow, M. Studer, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, 344, 495.
- [182] M. Catellani, *Synlett* **2003**, 298.
- [183] M. D. Fryzuk, L. Huang, N. T. McManus, P. Paglia, S. J. Rettig, G. S. White, *Organometallics* **1992**, 11, 2979.
- [184] W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1997**, 36, 1049.
- [185] E. Peris, J. Mata, J. A. Loch, R. H. Crabtree, *Chemical Communications (Cambridge)* **2001**, 201.
- [186] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2002**, 21, 700.
- [187] S. Grundemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2001**, 20, 5485.
- [188] F. Yang, Y. M. Zhang, R. Zheng, J. Tang, M. Y. He, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 651, 146.
- [189] R. B. Bedford, S. L. Hazelwood, M. E. Limmert, *Chem. Commun.* **2002**, 2610.
- [190] V. C. O. Njar, *Synthesis* **2000**, 2019.
- [191] W. Fischer, *Synthesis* **2002**, 29.
- [192] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.* **2001**, 1540.
- [193] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **2000**, 19, 741.
- [194] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508.
- [195] A. Furstner, G. Seidel, *Org. Lett.* **2002**, 4, 541.
- [196] Y. D. Ma, C. Song, W. Jiang, G. P. Xue, J. F. Cannon, X. M. Wang, M. B. Andrus, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4635.

- [197] N. Miyaura, in *Cross-Coupling Reactions, Vol. 219*, SPRINGER-VERLAG BERLIN, Berlin, **2002**, pp. 11.
- [198] H. Chaumeil, S. Signorella, C. Le Drian, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655.
- [199] S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
- [200] G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423.
- [201] G. A. Molander, C. S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1465.
- [202] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2004**, *43*, 1871.
- [203] X. Zhou, M. K. Tse, T. S. M. Wan, K. S. Chan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3590.
- [204] G. Zou, Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213.
- [205] Y. Q. Mu, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5669.
- [206] G. A. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 393.
- [207] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- [208] L. Botella, C. Najera, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 46.
- [209] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
- [210] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3813.
- [211] M. Shibasaki, F. Miyazaki, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 1283.
- [212] M. Larhed, A. Hallberg, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 1133.
- [213] S. Braese, A. De Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 1179.
- [214] S. Braese, A. De Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1*, 1223.
- [215] J. T. Link, L. E. Overman, *Met.-Catal. Cross-Coupling React.* **1998**, 231.
- [216] G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427.
- [217] S. Brase, A. De Meijere, *Met.-Catal. Cross-Coupling React.* **1998**, 99.
- [218] H. Palencia, F. Garcia-Jimenez, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3849.
- [219] K. Tamao, N. Miyaura, *Topics in Current Chemistry* **2002**, *219*, 1.
- [220] S. Hesse, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 97.
- [221] M. J. Coghlan, P. R. Kym, S. W. Elmore, A. X. Wang, J. R. Luly, D. Wilcox, M. Stashko, C. W. Lin, J. Miner, C. Tyree, M. Nakane, P. Jacobson, B. C. Lane, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2879.
- [222] H. Koyama, T. Kamikawa, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1998**, 203.
- [223] W. Wei, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424.
- [224] P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**.
- [225] P. T. Anastas, T. C. Williamson, Editors, *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, **1998**.
- [226] P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, Editors, *Green Chemical Syntheses and Processes. [In: ACS Symp. Ser., 2000; 767]*, **2000**.
- [227] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, *Applied Catalysis, A: General* **2001**, *221*, 3.
- [228] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Accounts of Chemical Research* **2002**, *35*, 686.
- [229] J. K. Kochi, *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, **1978**.
- [230] K. Tamao, *Vol. 3* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Editors), Pergamon, Oxford, **1992**, p. 10400 pp.

- [231] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- [232] J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Accounts of Chemical Research* **1977**, *10*, 434.
- [233] K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N. Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511.
- [234] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, *41*, 1945.
- [235] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschuetz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
- [236] D. J. Cardenas, *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 384.
- [237] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
- [238] A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.
- [239] F. Ozawa, T. Ito, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457.
- [240] F. Ozawa, T. Ito, Y. Nakamura, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868.
- [241] F. Ozawa, K. Kurihara, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399.
- [242] F. Ozawa, T. Hidaka, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253.
- [243] F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto, *Organometallics* **1989**, *8*, 180.
- [244] F. Ozawa, A. Yamamoto, *Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 773.
- [245] A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178.
- [246] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.
- [247] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
- [248] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213.
- [249] N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
- [250] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- [251] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10.
- [252] O. Herd, A. Hessler, M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 69.
- [253] O. Herd, A. Hessler, M. Hingst, P. Machnitzki, M. Tepper, O. Stelzer, *Catalysis Today* **1998**, *42*, 413.
- [254] D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, S. Furyk, B. L. Case, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8799.
- [255] M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
- [256] J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771.
- [257] I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 551.
- [258] M. A. Brimble, L. J. Duncalf, D. Neville, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1998**, 4165.
- [259] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angewandte Chemie, International Edition* **1999**, *38*, 2411.
- [260] G. Pattenden, D. J. Sinclair, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 261.
- [261] R. Olivera, S. Pascual, M. Herrero, R. SanMartin, E. Dominguez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7155.
- [262] R. Olivera, R. SanMartin, E. Dominguez, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7010.
- [263] R. Olivera, R. SanMartin, E. Dominguez, *Synlett* **2000**, 1028.
- [264] R. Olivera, R. SanMartin, I. Tellitu, E. Dominguez, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3021.
- [265] J. M. Adams, S. E. Morsi, *Acta Crystallographica, Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1976**, *B32*, 1345.
- [266] D. Crich, J.-T. Hwang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2765.
- [267] T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392.

- [268] N. Miyaura, in *Catalytic Heterofunctionalization, from hydroamination to hydrozirconation*, First Edition ed. (Eds.: A. Togni, H. Grützmaier), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, pp. 1.
- [269] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164.
- [270] M. Melucci, G. Barbarella, G. Sotgiu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8877.
- [271] Y. L. Song, C. Morin, *Synlett* **2001**, 266.
- [272] M. Zaidlewicz, A. Wolan, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *657*, 129.
- [273] T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813.
- [274] E. C. Gravett, P. J. Hilton, K. Jones, F. Romero, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9081.
- [275] T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447.
- [276] A. C. Carbonnelle, J. P. Zhu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477.
- [277] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angewandte Chemie, International Edition* **1999**, *38*, 2413.
- [278] J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- [279] G. Bringmann, R. Goetz, P. A. Keller, R. Walter, M. R. Boyd, F. Lang, A. Garcia, J. J. Walsh, I. Tellitu, K. V. Bhaskar, T. R. Kelly, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090.
- [280] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207.
- [281] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458.
- [282] B. M. Trost, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **1995**, *34*, 259.
- [283] B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2007.
- [284] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [285] Economía atómica: Término acuñado por Barry Trost, para indicar la eficiencia de las reacciones en términos de la "cantidad" de átomos que se incorporan de la materia prima al producto. Este concepto substituye al término rendimiento de una reacción, el cual esta basado en la cantidad de moles de producto generados a partir de la cantidad de moles de materia prima inicial, pero no toma en cuenta los productos generados en el curso de la reacción. Una reacción puede dar un rendimiento de 100%, pero puede generar residuos que sean mucho mayores en términos de masa, que el producto deseado. Un ejemplo clásico es la reacción de Wittig que introduce un grupo funcional con una masa molecular significativamente mas pequeña que la de los subproductos de la reacción; aunque el rendimiento de esta reacción sea 100%, es una reacción muy ineficiente, ya que genera una cantidad de residuos, mayor al de los productos deseados.
- [286] C. E. Garrett, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3224.
- [287] J. H. Li, W. J. Liu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2809.

Anexos.

no title

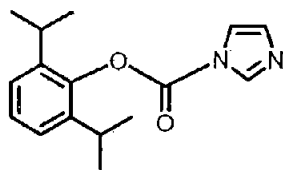


Current Data Parameters
 NAME hp6-62a-n
 EKNO 1
 PROCNO 1

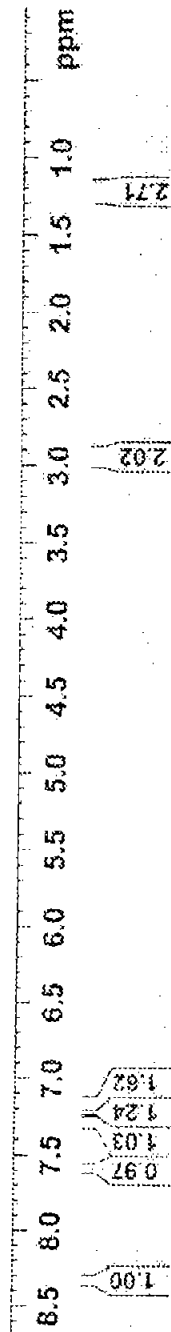
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030910
 Time_ 17.34
 INSTRUM spect
 PPGMHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.258629 Hz
 AQ 1.9753372 sec
 RG 35.9
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUQ0 1H
 P1 11.50 usec
 P2 -2.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing Parameters
 S1 32768
 SF 400.1305178 MHz
 EM
 NDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



105





Current Data Parameters
 NAME hp7-52a-c
 EXPR0 1
 PROC00 1

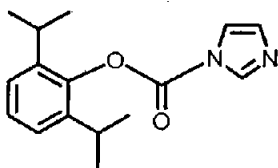
F2 - Acquisition Parameters
 Date 20030903
 Time 17.22
 INSTRUM SPECT
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 308
 DS 4
 SWH 22075.355 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.484404 sec
 RG 612
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 VB 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.194 usec
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 100.628298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.90 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 14.95 dB
 PL13 120.00 dB
 SFO2 400.1315005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 55536
 SF 100.6127810 MHz
 WDM EM
 C
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

13.72
13.71
13.70



105

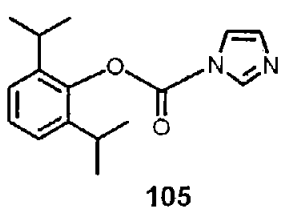
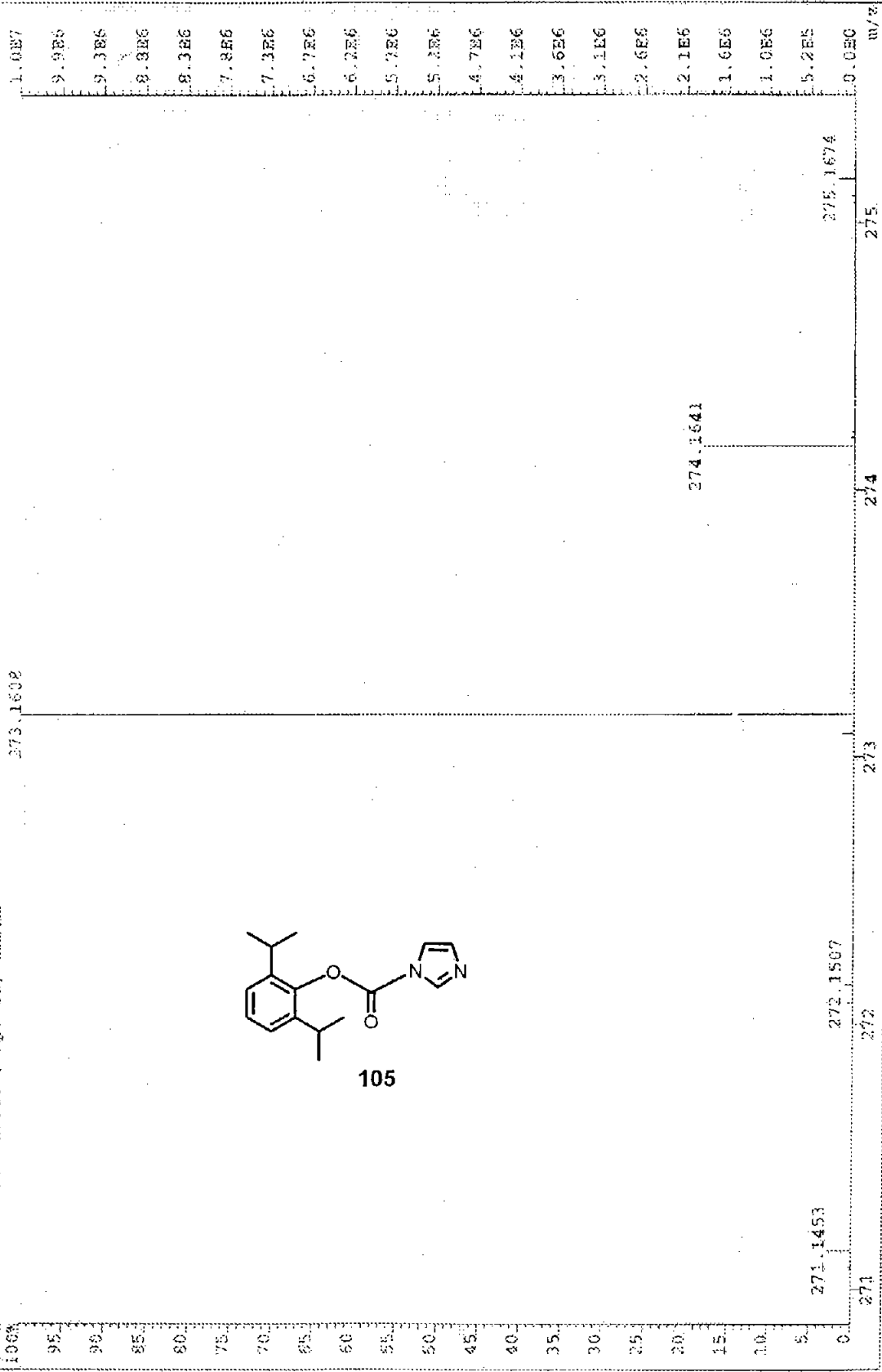
157.52
157.14
156.76

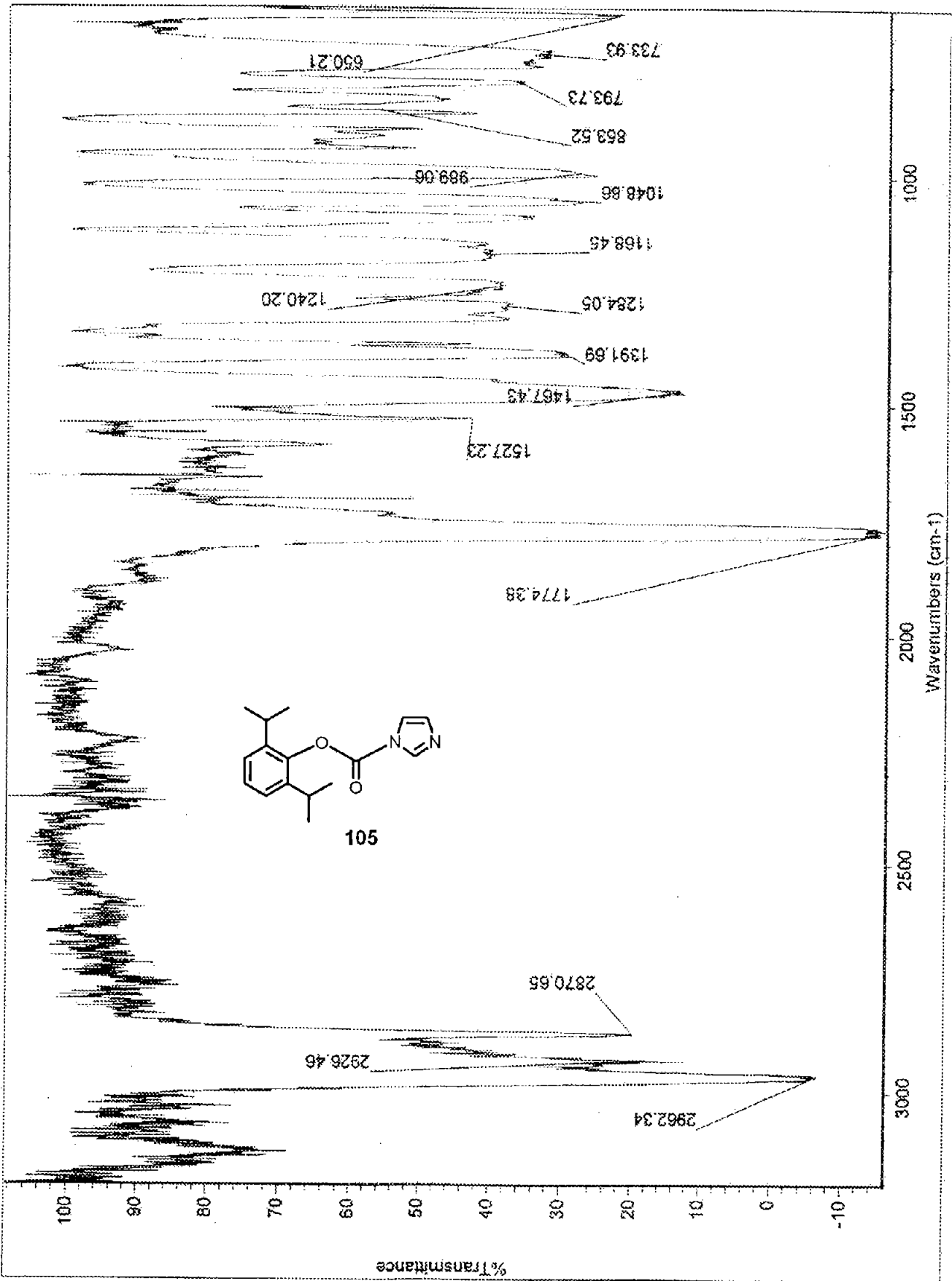
13C NMR

157.52
157.14
156.76
137.11
136.71
136.31
135.91
135.51
135.11
134.71
134.31
133.91
133.51
133.11
132.71
132.31
131.91
131.51
131.11
130.71
130.31
129.91
129.51
129.11
128.71
128.31
127.91
127.51
127.11
126.71
126.31
125.91
125.51
125.11
124.71
124.31
123.91
123.51
123.11
122.71
122.31
121.91
121.51
121.11
120.71
120.31
119.91
119.51
119.11
118.71
118.31
117.91
117.51
117.11
116.71
116.31
115.91
115.51
115.11
114.71
114.31
113.91
113.51
113.11
112.71
112.31
111.91
111.51
111.11
110.71
110.31
109.91
109.51
109.11
108.71
108.31
107.91
107.51
107.11
106.71
106.31
105.91
105.51
105.11
104.71
104.31
103.91
103.51
103.11
102.71
102.31
101.91
101.51
101.11
100.71
100.31
99.91
99.51
99.11
98.71
98.31
97.91
97.51
97.11
96.71
96.31
95.91
95.51
95.11
94.71
94.31
93.91
93.51
93.11
92.71
92.31
91.91
91.51
91.11
90.71
90.31
89.91
89.51
89.11
88.71
88.31
87.91
87.51
87.11
86.71
86.31
85.91
85.51
85.11
84.71
84.31
83.91
83.51
83.11
82.71
82.31
81.91
81.51
81.11
80.71
80.31
79.91
79.51
79.11
78.71
78.31
77.91
77.51
77.11
76.71
76.31
75.91
75.51
75.11
74.71
74.31
73.91
73.51
73.11
72.71
72.31
71.91
71.51
71.11
70.71
70.31
69.91
69.51
69.11
68.71
68.31
67.91
67.51
67.11
66.71
66.31
65.91
65.51
65.11
64.71
64.31
63.91
63.51
63.11
62.71
62.31
61.91
61.51
61.11
60.71
60.31
59.91
59.51
59.11
58.71
58.31
57.91
57.51
57.11
56.71
56.31
55.91
55.51
55.11
54.71
54.31
53.91
53.51
53.11
52.71
52.31
51.91
51.51
51.11
50.71
50.31
49.91
49.51
49.11
48.71
48.31
47.91
47.51
47.11
46.71
46.31
45.91
45.51
45.11
44.71
44.31
43.91
43.51
43.11
42.71
42.31
41.91
41.51
41.11
40.71
40.31
39.91
39.51
39.11
38.71
38.31
37.91
37.51
37.11
36.71
36.31
35.91
35.51
35.11
34.71
34.31
33.91
33.51
33.11
32.71
32.31
31.91
31.51
31.11
30.71
30.31
29.91
29.51
29.11
28.71
28.31
27.91
27.51
27.11
26.71
26.31
25.91
25.51
25.11
24.71
24.31
23.91
23.51
23.11
22.71
22.31
21.91
21.51
21.11
20.71
20.31
19.91
19.51
19.11
18.71
18.31
17.91
17.51
17.11
16.71
16.31
15.91
15.51
15.11
14.71
14.31
13.91
13.51
13.11
12.71
12.31
11.91
11.51
11.11
10.71
10.31
9.91
9.51
9.11
8.71
8.31
7.91
7.51
7.11
6.71
6.31
5.91
5.51
5.11
4.71
4.31
3.91
3.51
3.11
2.71
2.31
1.91
1.51
1.11
0.71
0.31

150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

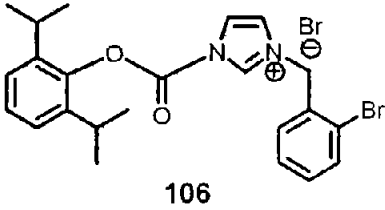
File: 5172 Ident: 17_27 SMO(1,7) PKM(7,2,7) U.008.0.0.65.064.F.F) SPEC(HAIRUS, Centroid) Acq: 17-FEB-2004 16:06:30 +5:08 C*
 ASGCSDCESTOFFD FAB+ Voltage Epi: 11254636 TIC: 4387432960 Flags: NORM
 File Text: Palencia/Takasa ; mp: 62; HRFAB
 100%







Compound 6

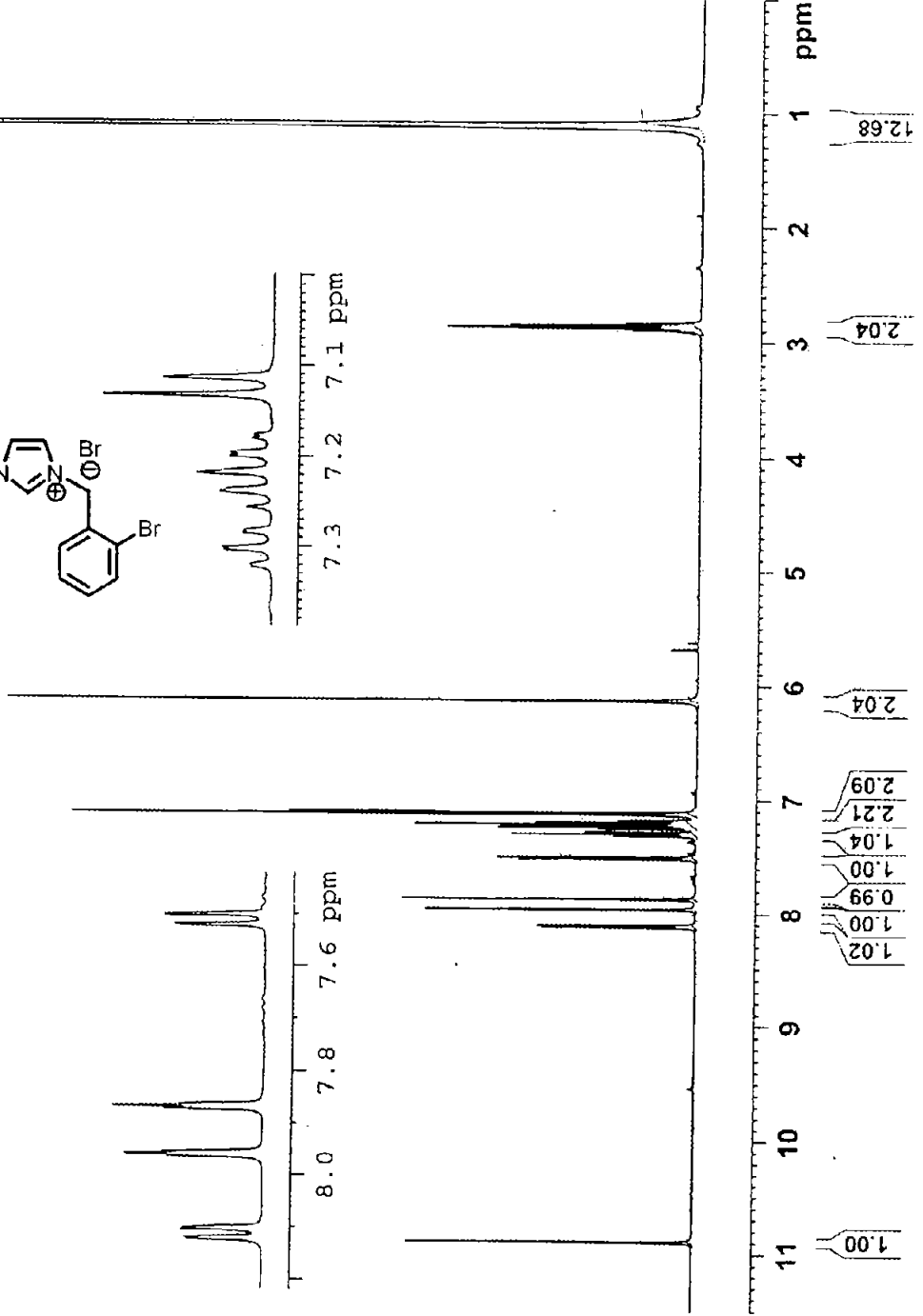


Current Data Parameters
NAME hp7-66-4b-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040205
Time_ 16.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 64
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300192 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
 NAME hp7-66-4b-c
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040205
 Time_ 22.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1828
 DS 4
 SWH 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 18390.4
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.95 usec
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 14.85 dB
 PL13 120.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127928 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

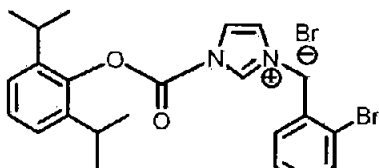
22.57
22.69
23.65
27.37

53.86

76.68
77.00
77.23
77.32

119.56
124.51
124.55
124.59
128.25
128.72
131.39
131.60
133.15
133.30
138.23
139.61
144.09
144.33

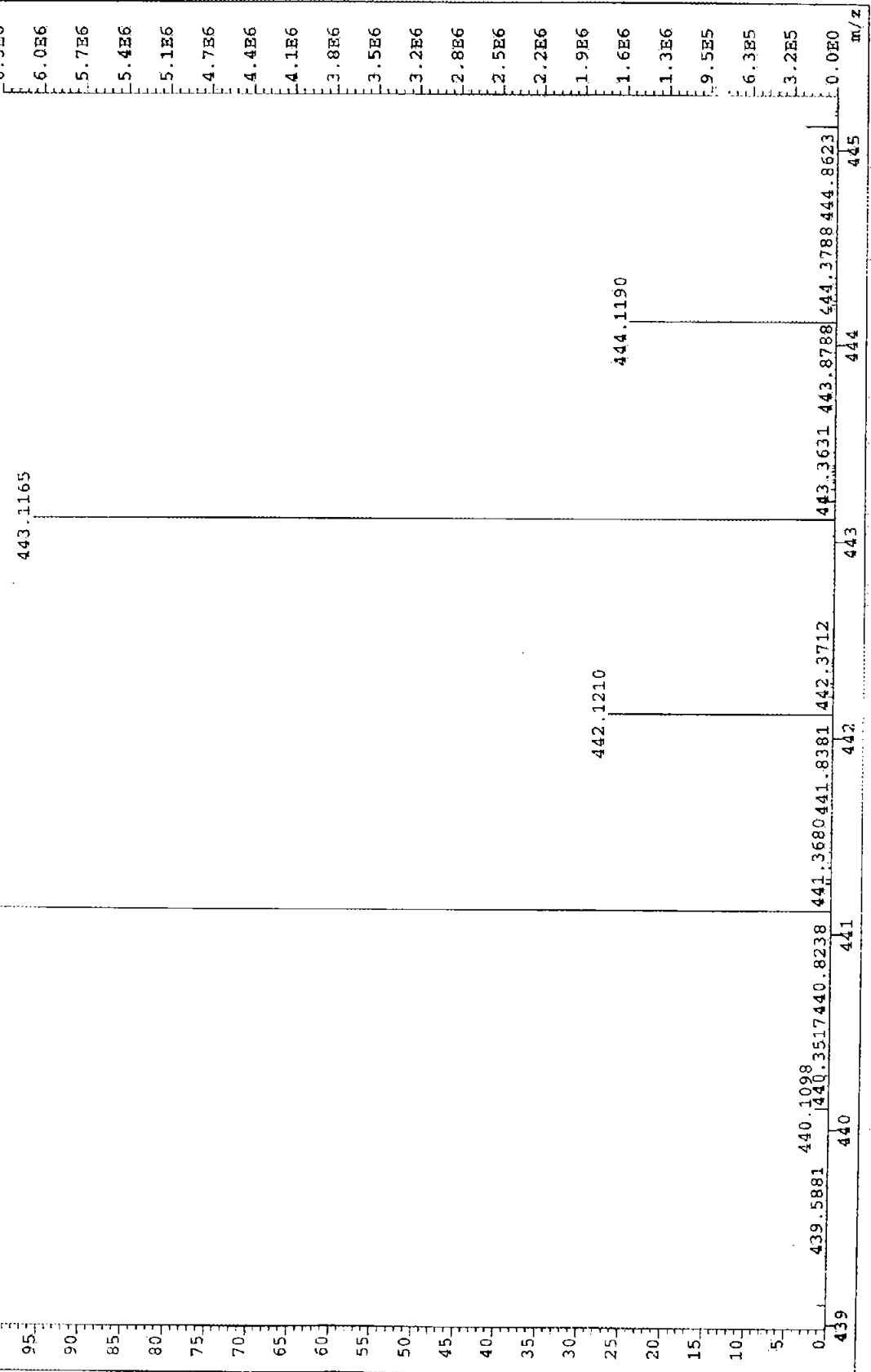
Compound 6



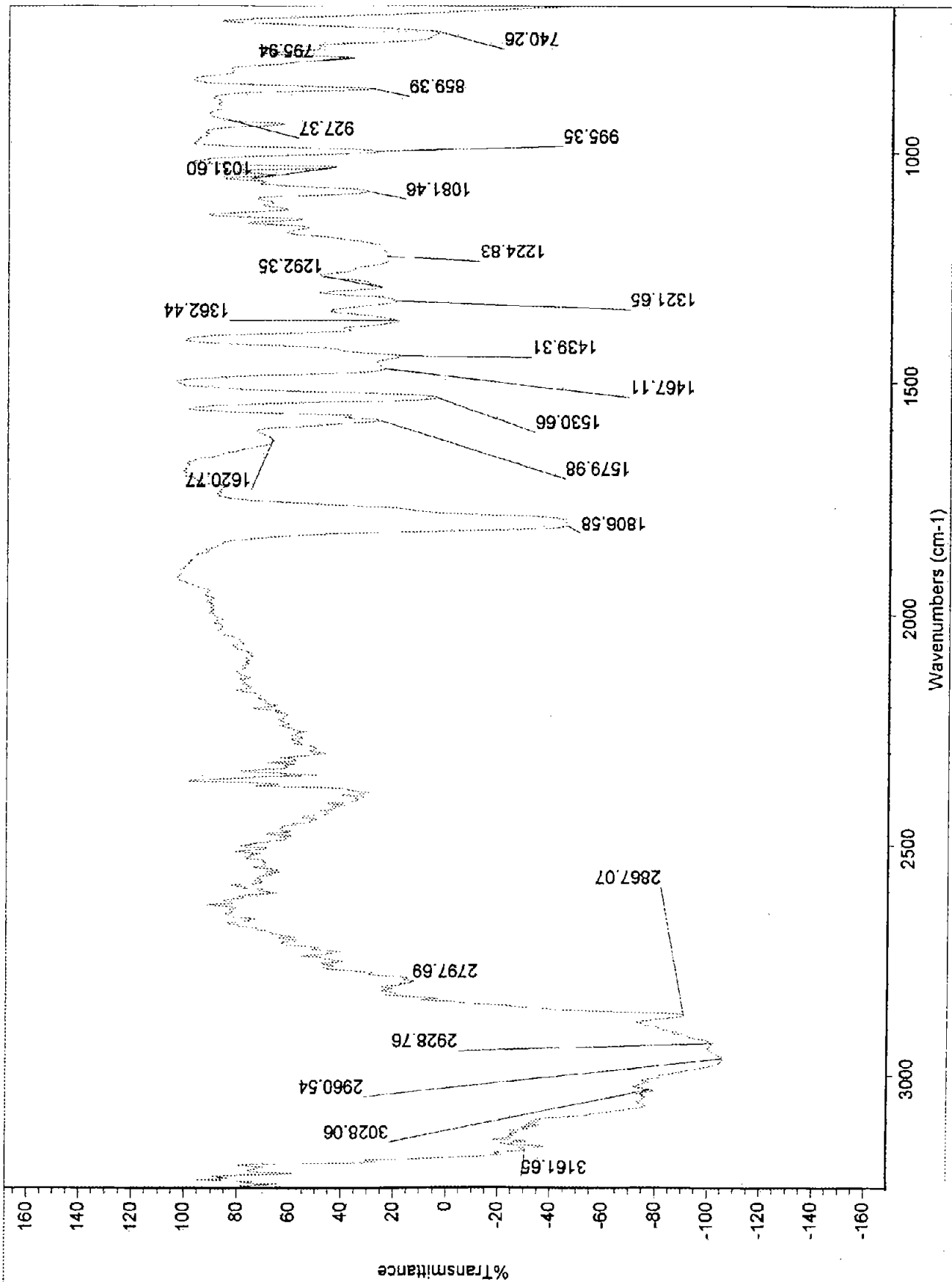
106

140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

File: 51773 Ident: 54_64_SMO(1.7) PKD(7.4, 7.0, 0.008, 0.0, 0.65, 0.00%, F.F) SPEC(Heights, Centroid) Acq: 18-FEB-2004 10:39:23 +11:55 >
 AutospecEtoFFED PAB+ Voltage BpI: 7173632 TIC: 7438597632 Flags: NORM
 File Text: Palencia/Takacs ; hp7--66-4; HRFAB
 100% 441.1183



439 439.5881 440.1098 440.3517440.8238 441.3680441.8381 442.3712 443.3631 443.8788 444.3788 444.8623 445
 6.3E6
 6.0E6
 5.7E6
 5.4E6
 5.1E6
 4.7E6
 4.4E6
 4.1E6
 3.8E6
 3.5E6
 3.2E6
 2.8E6
 2.5E6
 2.2E6
 1.9E6
 1.6E6
 1.3E6
 9.5E5
 6.3E5
 3.2E5
 0.0E0
 m/z



No title

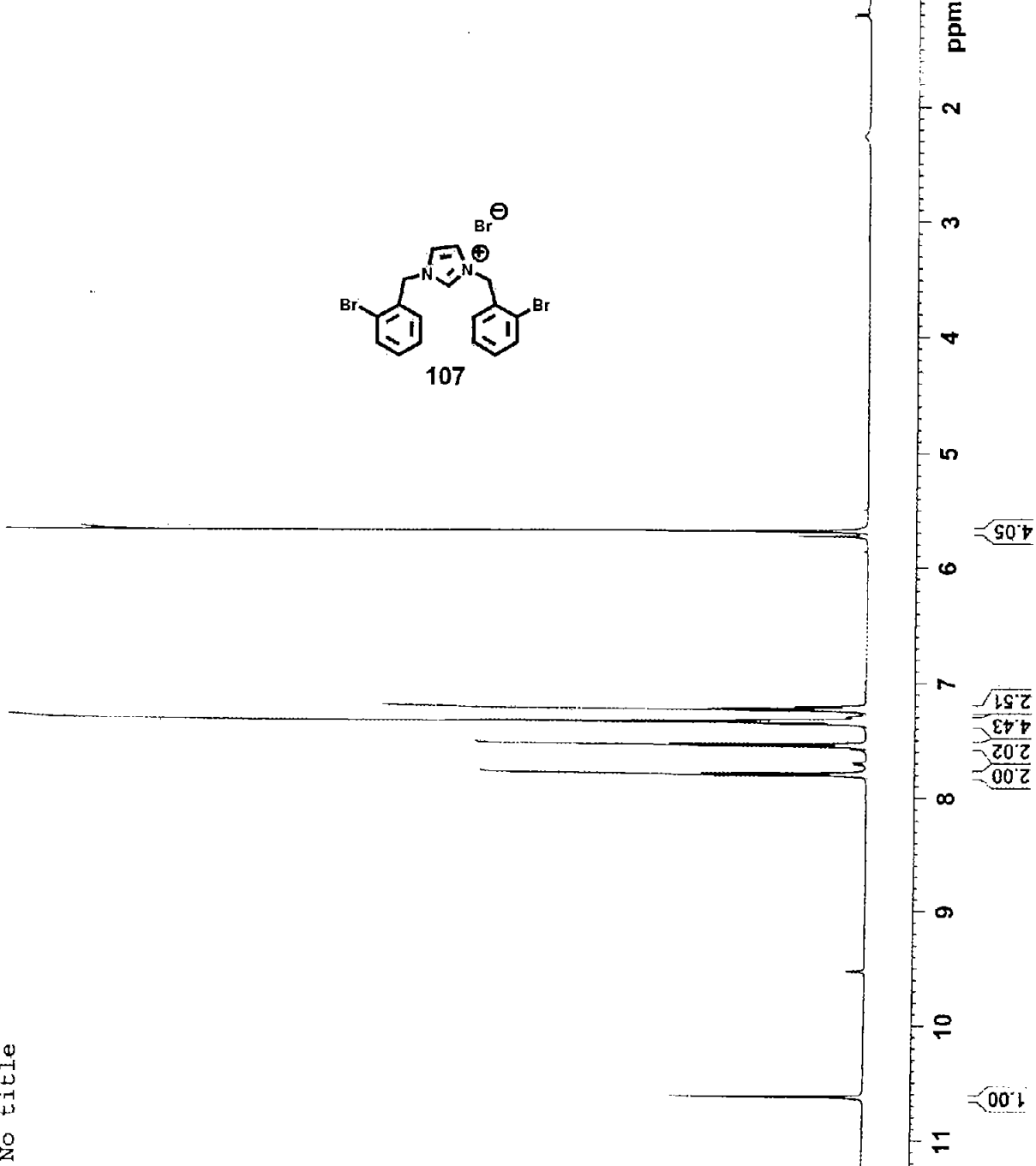
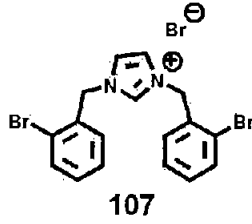


Current Data Parameters
NAME hp7-72-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041022
Time 18.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 256
DM 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300184 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
 NAME hp7-72-1-c
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20041022
 Time 18.11
 INSTRUM spect
 PROBHID 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 72
 DS 4
 SWH 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 10321.3
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

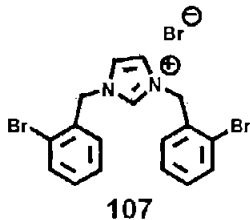
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.95 usec
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 70.00 usec
 PL2 -2.00 dB
 PL12 13.69 dB
 PL13 13.69 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127783 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

53.11

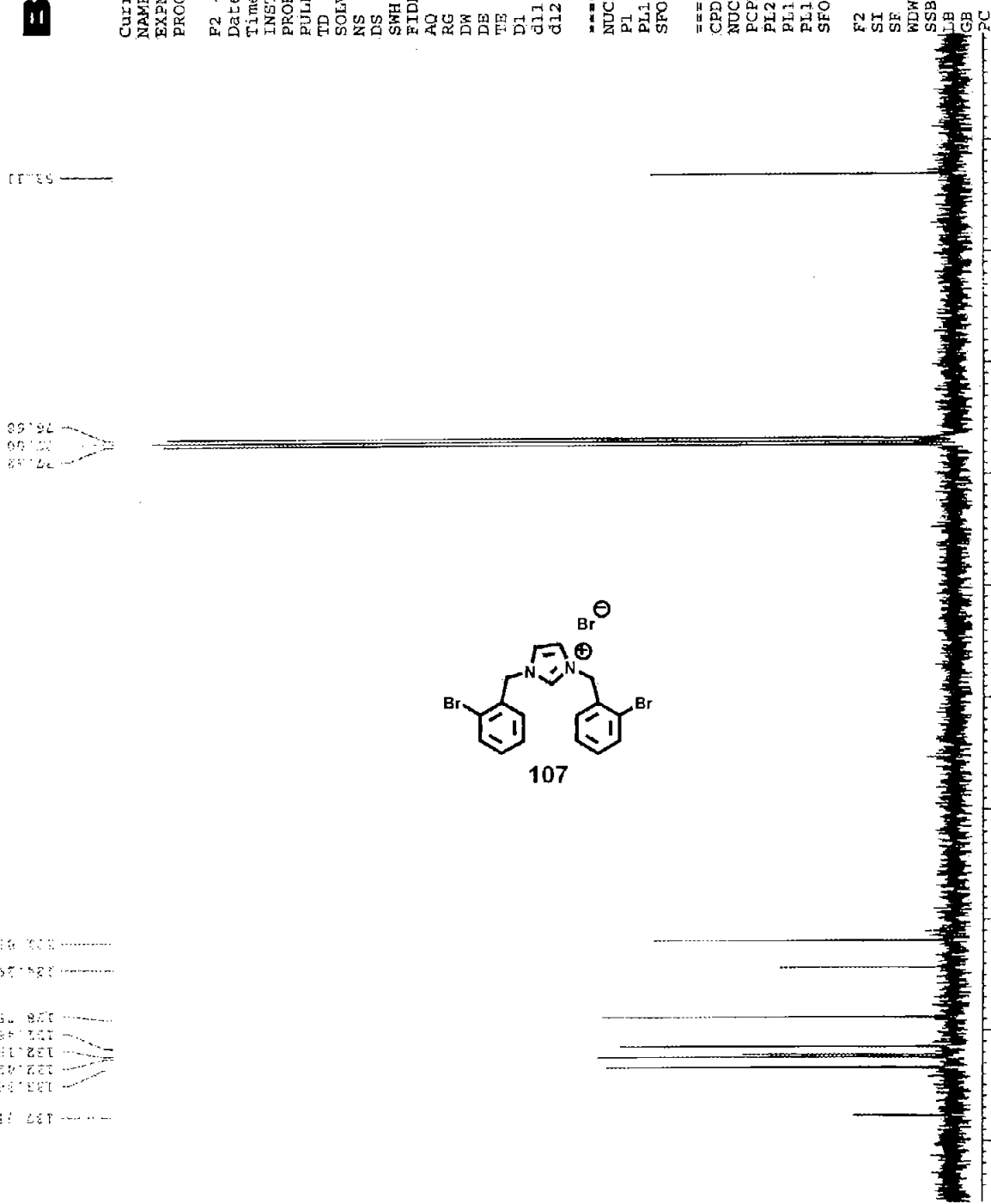
77.42
 77.00
 76.58



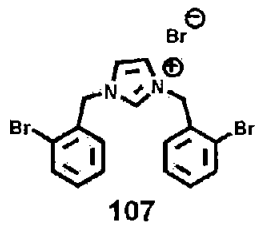
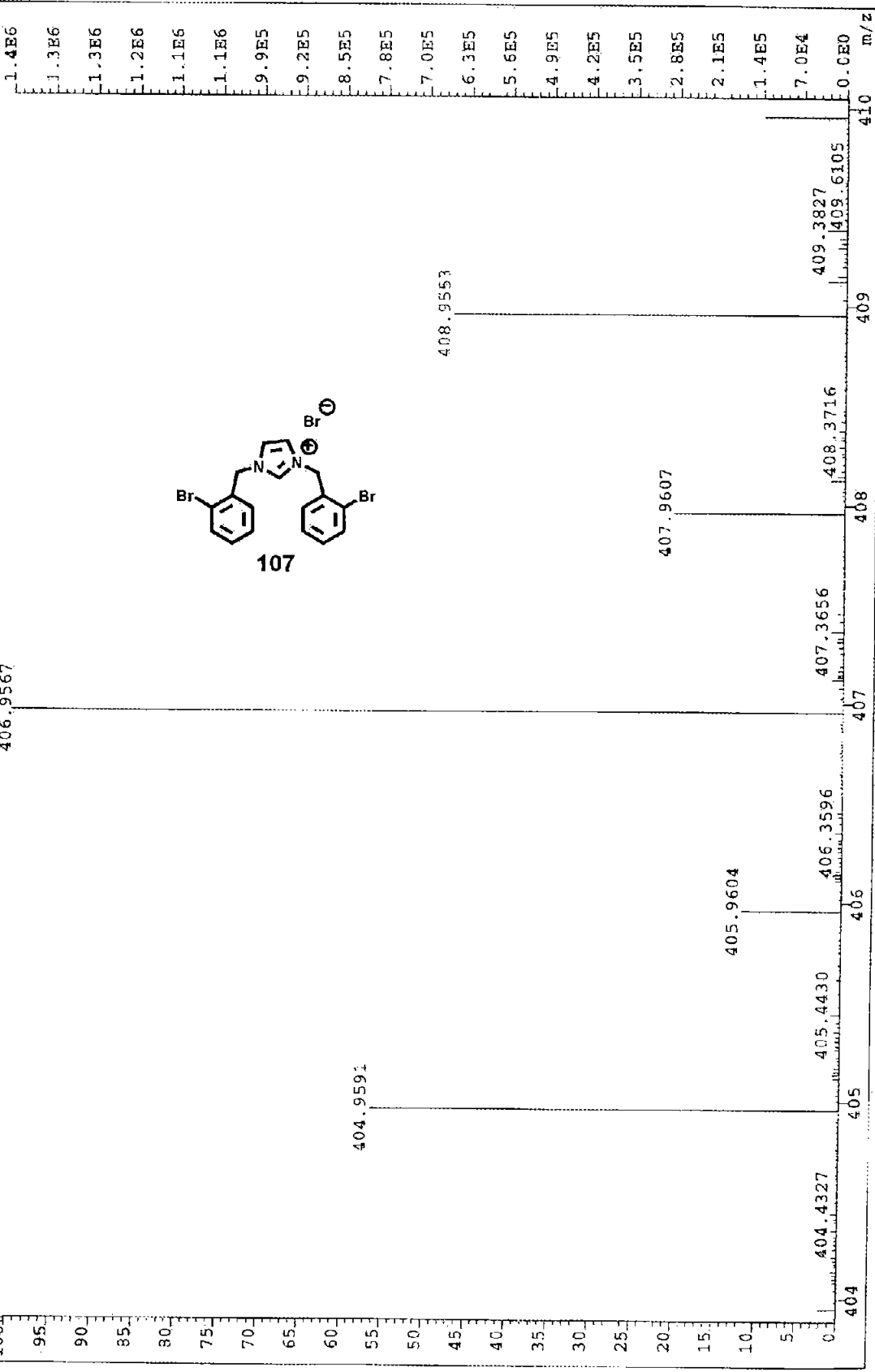
13C NMR

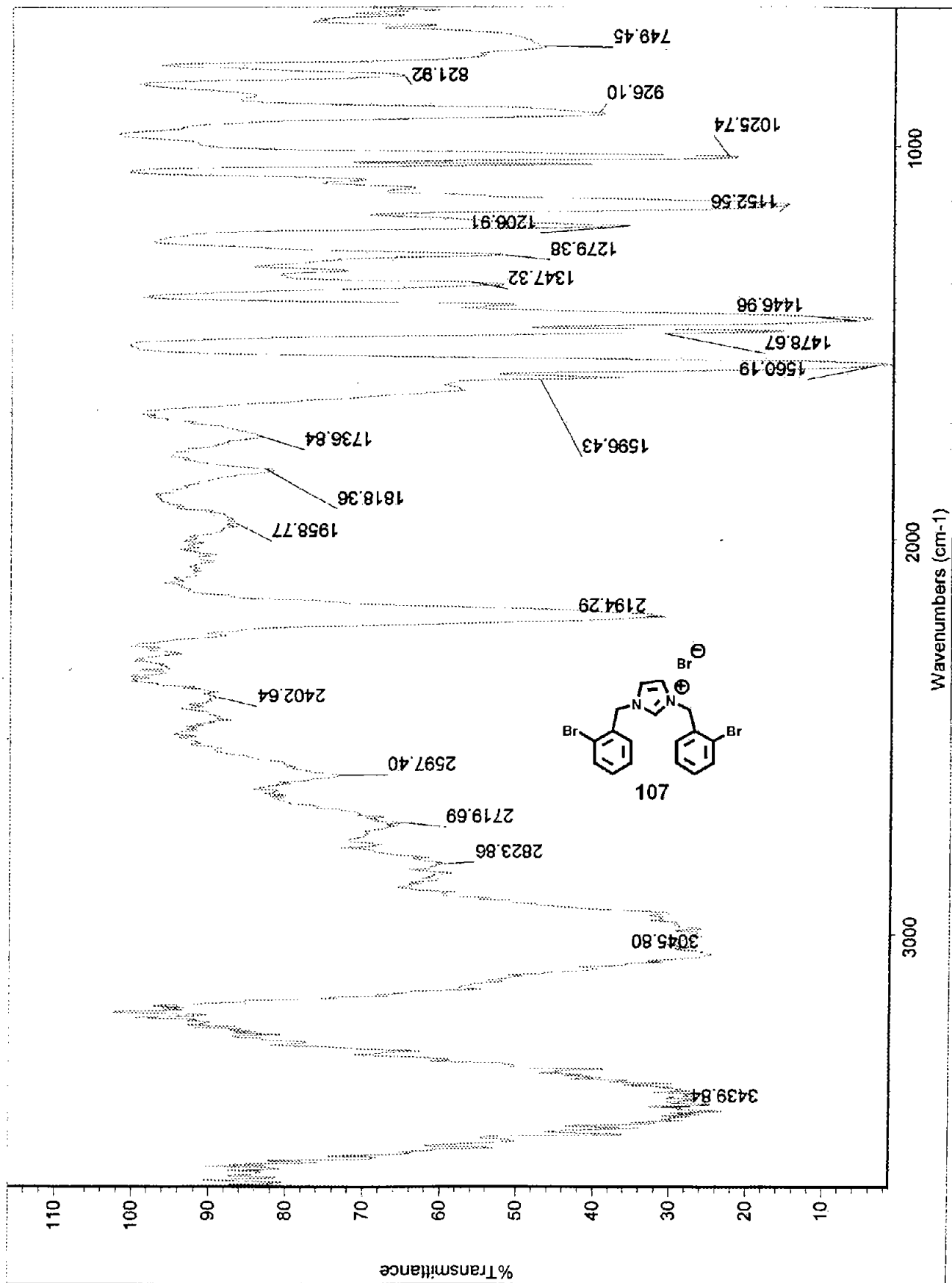
133.00
 132.82
 128.87
 127.81
 127.61
 127.41
 127.21
 127.01
 126.81
 126.61

140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 ppm



File: 52771 Ident: 13_23_SMO(1.7) PKD(7.4, 7.0, 0.008, 0.0, 55.008, F.P) SPEC(Heights, Centroid) Acq: 16-DEC-2004 12:08:49 +6:24 C
 AutoSpecETOFFPD FAB+ Voltage BpI: 1821984 TIC: 5982121472 Flags: NORM
 File Text: Palencia/Takacs ; hp7-BLi ; HRFAB





Compound 7

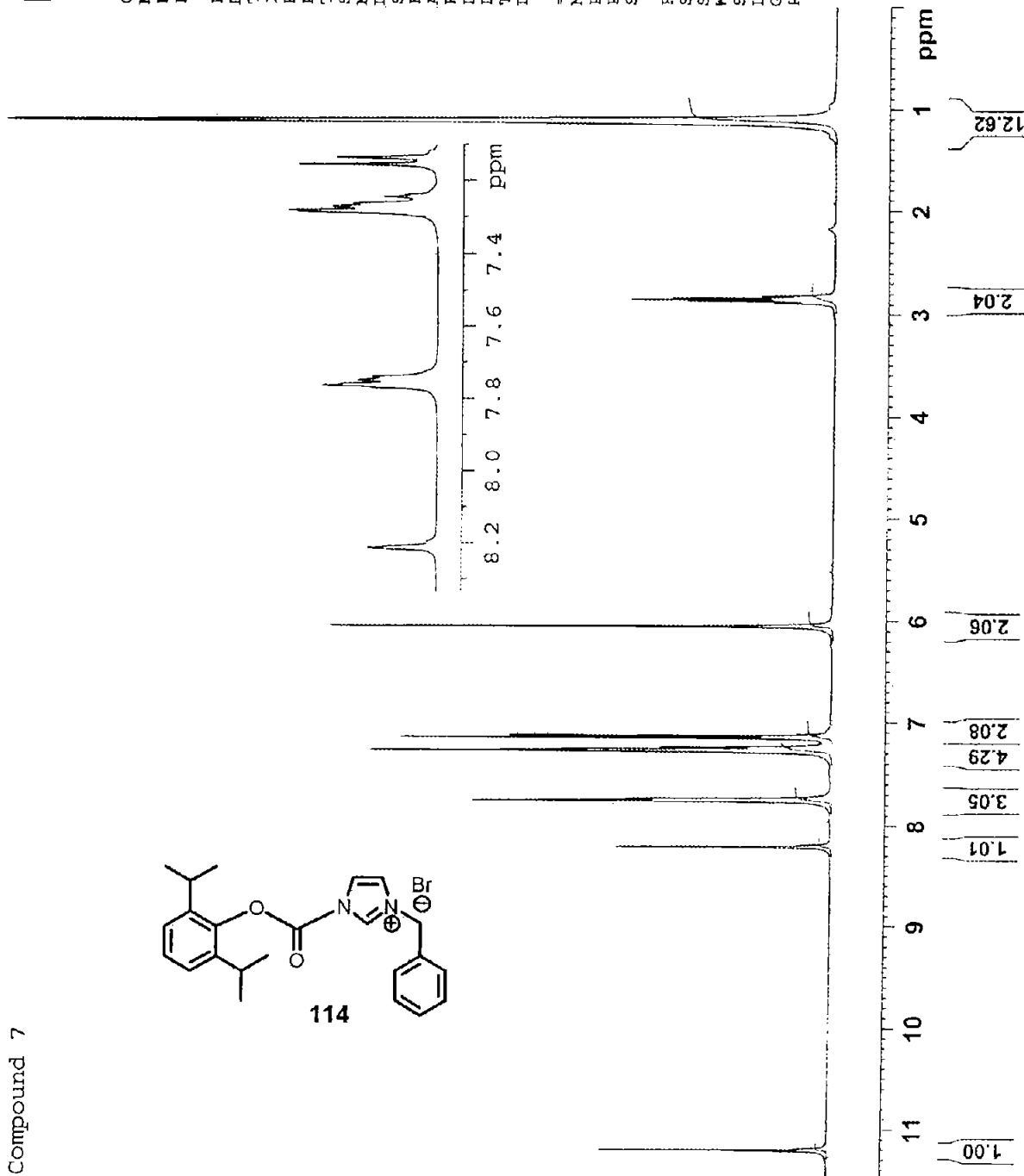
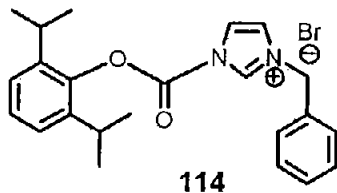


Current Data Parameters
NAME hp7-66-1
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040221
Time_ 21.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 71.8
DE 60.400 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUCL1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300184 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





Current Data Parameters
NAME hp7-66-c
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040221
Time 22.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 469
DS 4
SWH 22075.055 Hz
FIDRES 0.336839 Hz
AQ 1.4844404 sec
RG 16384
DW 22.650 usec
DE 20.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.25 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 100.6228298 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 13.00 dB
PL13 13.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

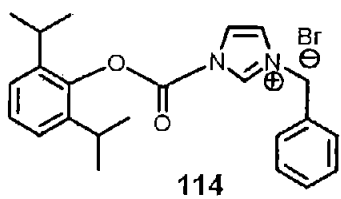
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127834 MHz
NDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

27.46
23.73
22.77

53.94

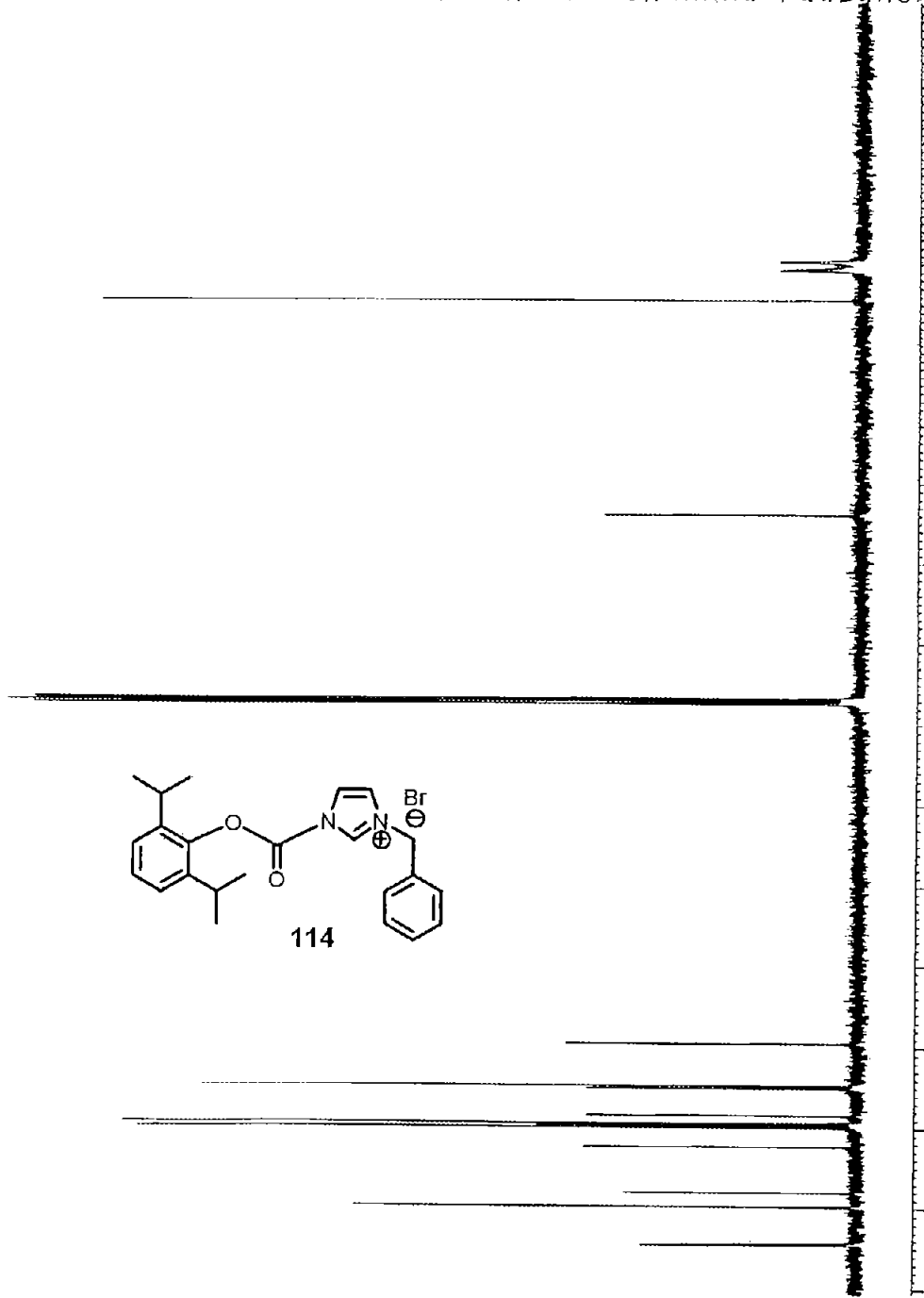
77.32
77.21
77.00
76.68

Compound 7

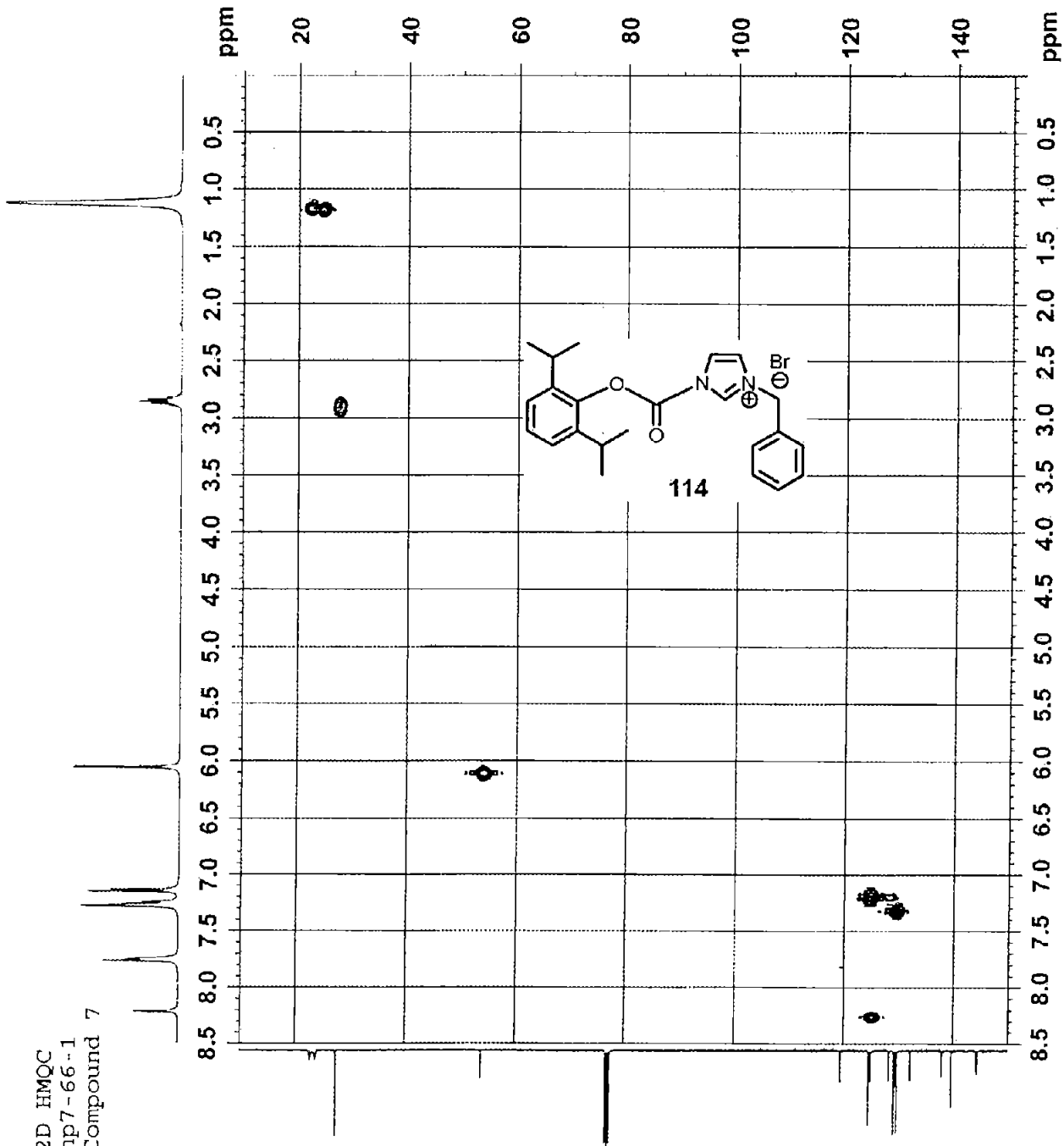


144.45
144.29
139.71
137.97
132.26
129.84
129.58
129.28
128.34
124.94
124.61
119.43

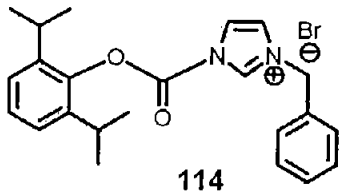
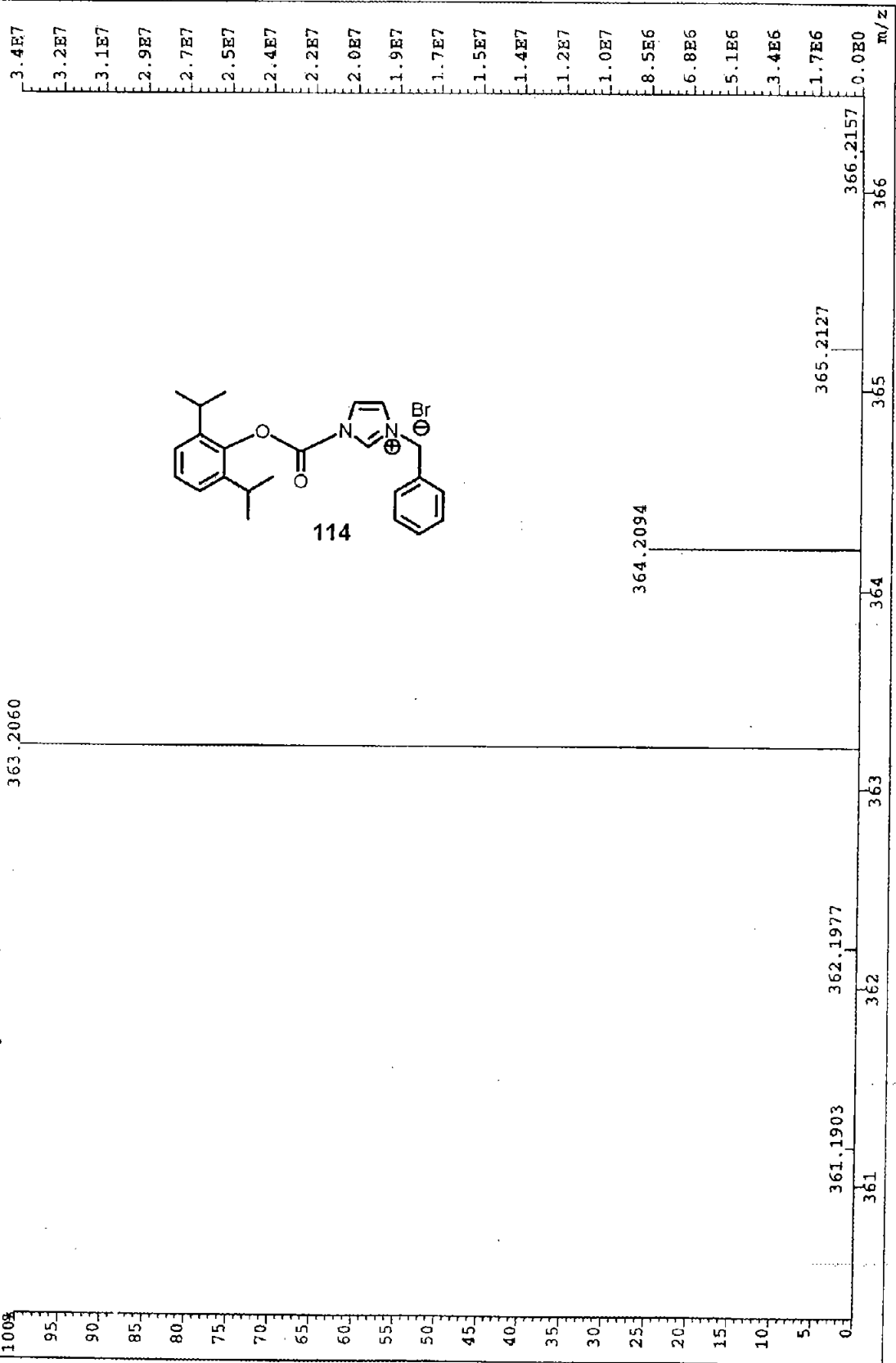
140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

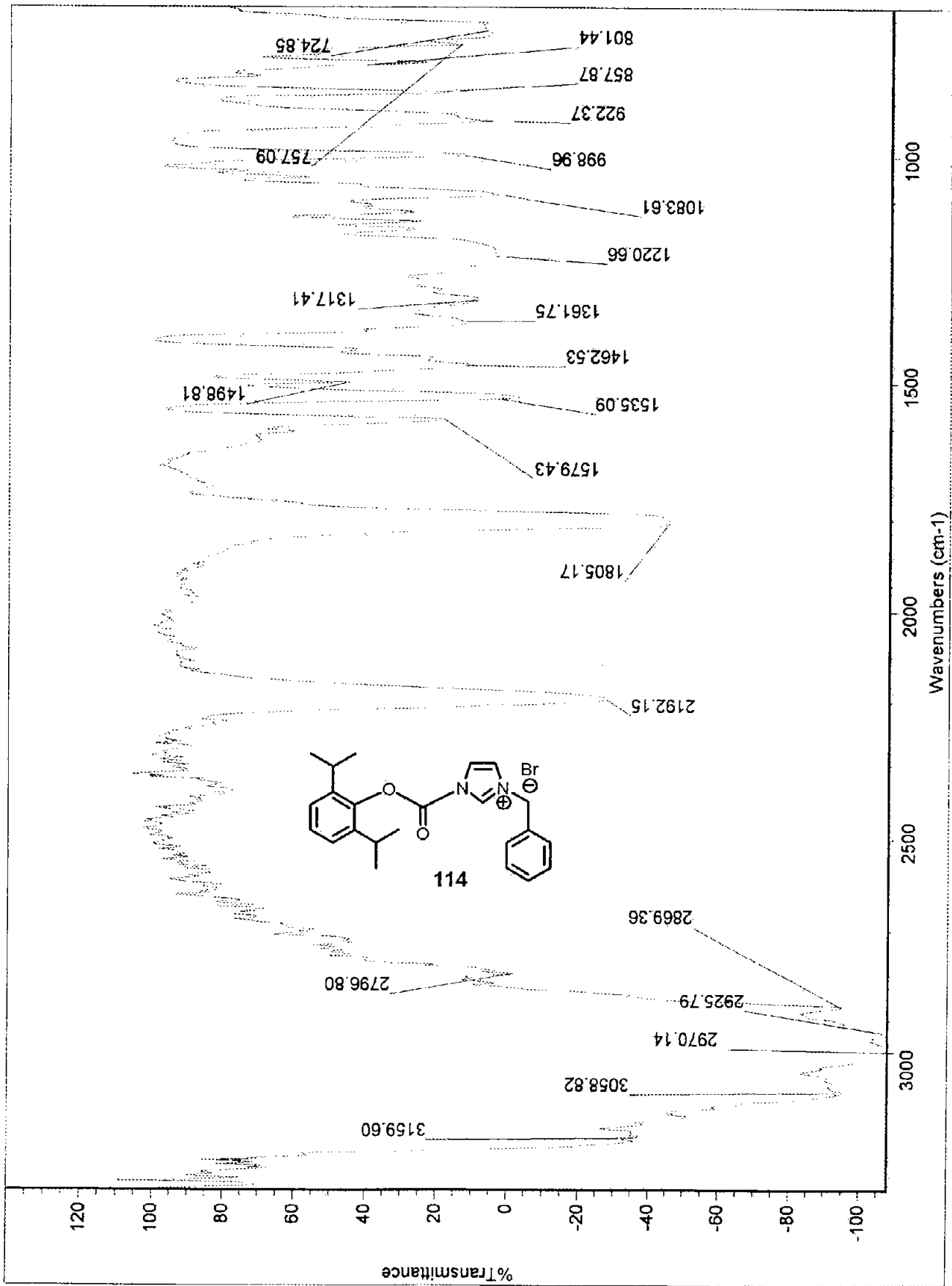


2D HMQC
hp7-66-1
Compound 7



File: 51742 Ident: 15 25 SMO(1,11) PKD(11,6,11,0.008,0.0.65.00%,F,F) SPEC(Heights, Centroid) Acq: 9-FEB-2004 15:04:02 +4:4*
 AutoSpecETOFFPD FAB+ Voltage BpI: 43022336 TIC: 2998467072 Flags: NORM
 File Text: Palencia/Takacs; hp7-86-1 ; HRFAB





No title

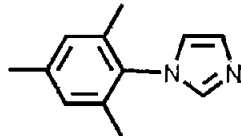


Current Data Parameters
NAME hpg-94-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041023
Time 19.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 203.2
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

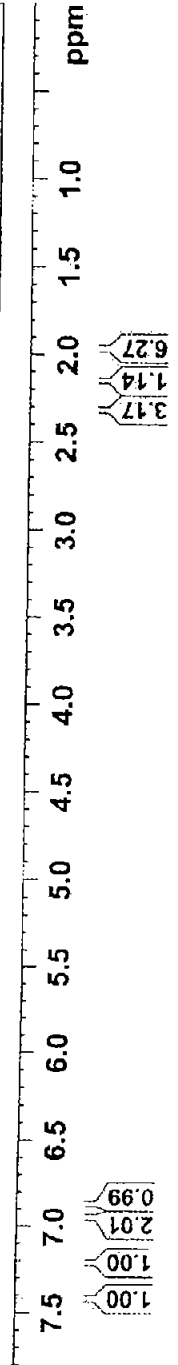
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300179 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



112a

Acetone



Compound 8

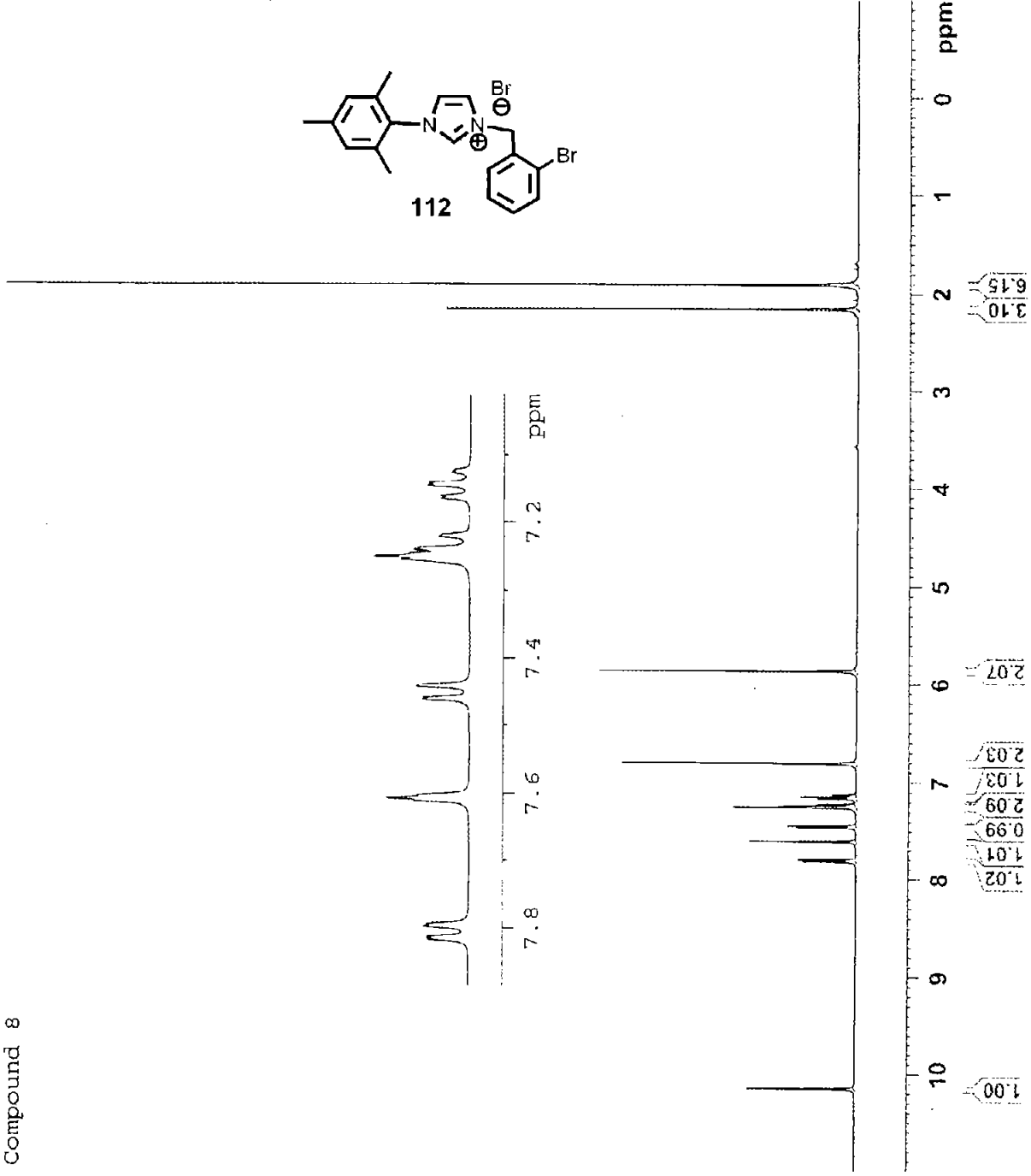
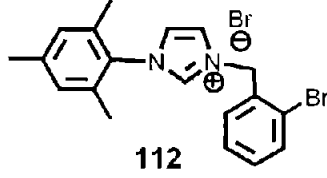


Current Data Parameters
NAME hp6-100-h
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040301
Time 16.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32758
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 57
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFOL 400.1324710 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 400.1300159 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





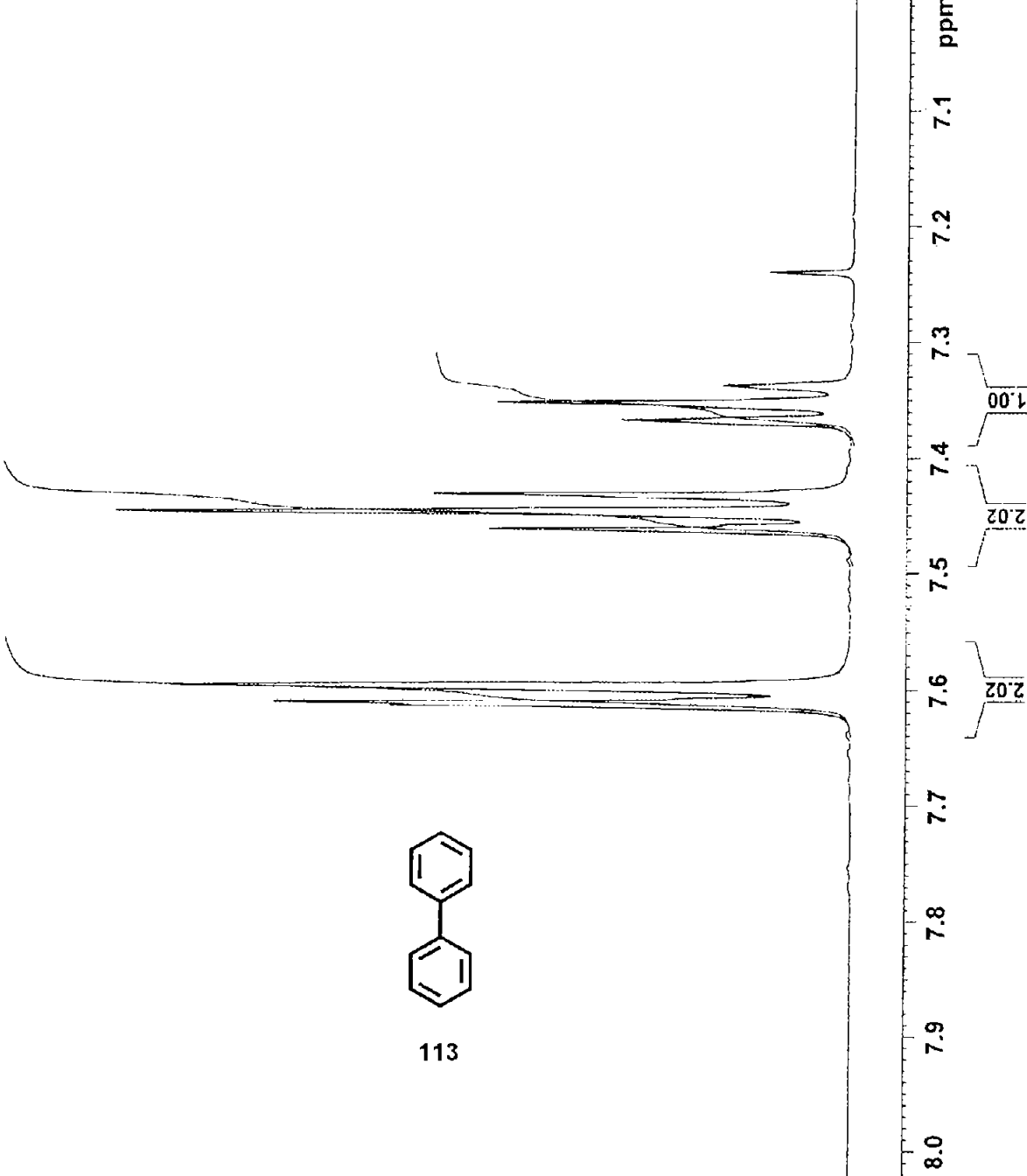
Current Data Parameters
NAME hp7-77-1-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20031202
Time 12.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 10330.570 Hz
FIDRES 0.157632 Hz
AQ 3.1720407 sec
RG 81
DK 48.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.25 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1300234 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 OF
SF 125.7577390 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0



113

No title

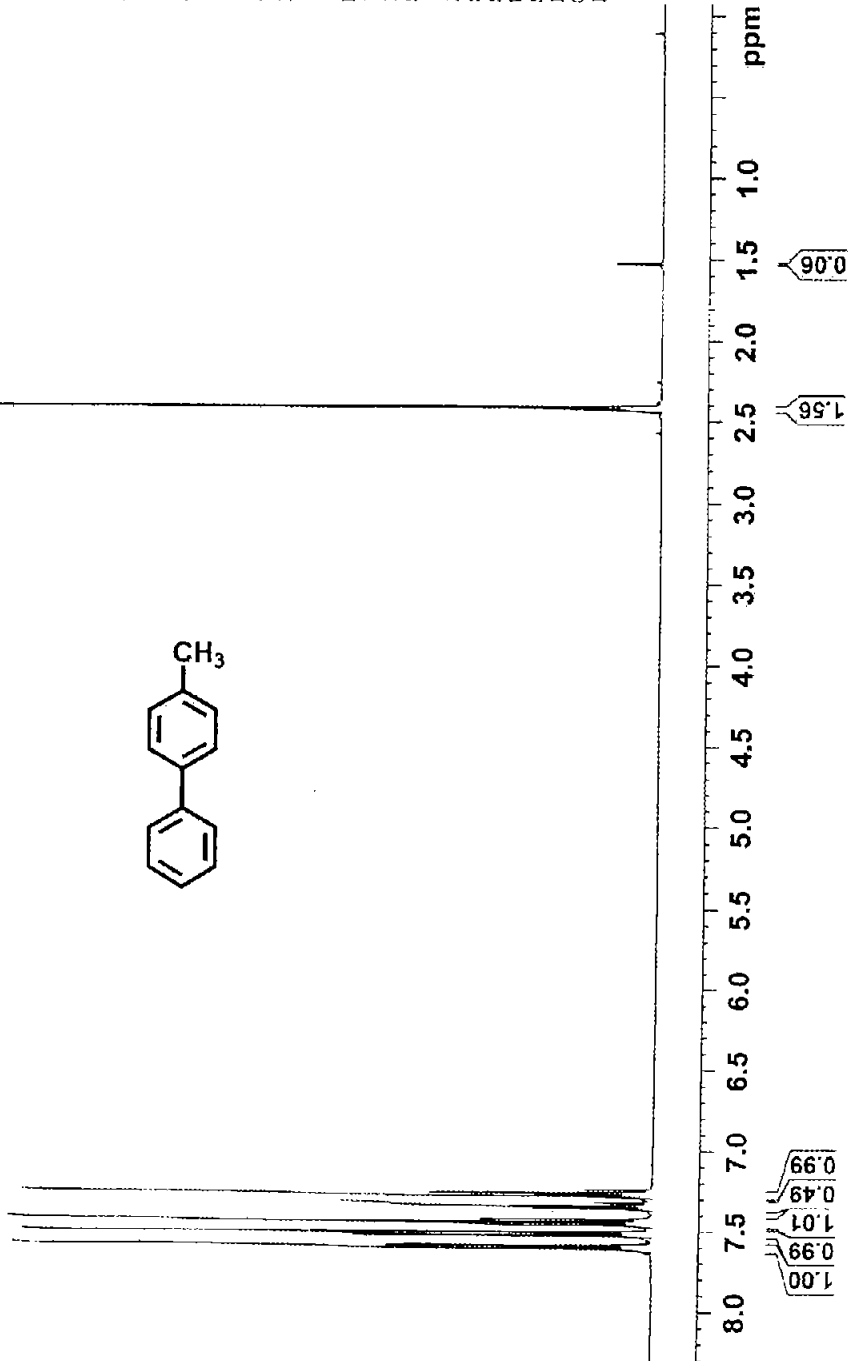
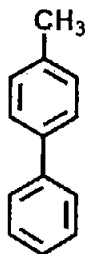


Current Data Parameters
NAME hp6-43-1-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041020
Time_ 15.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DM 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300176 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
FC 1.00



No title

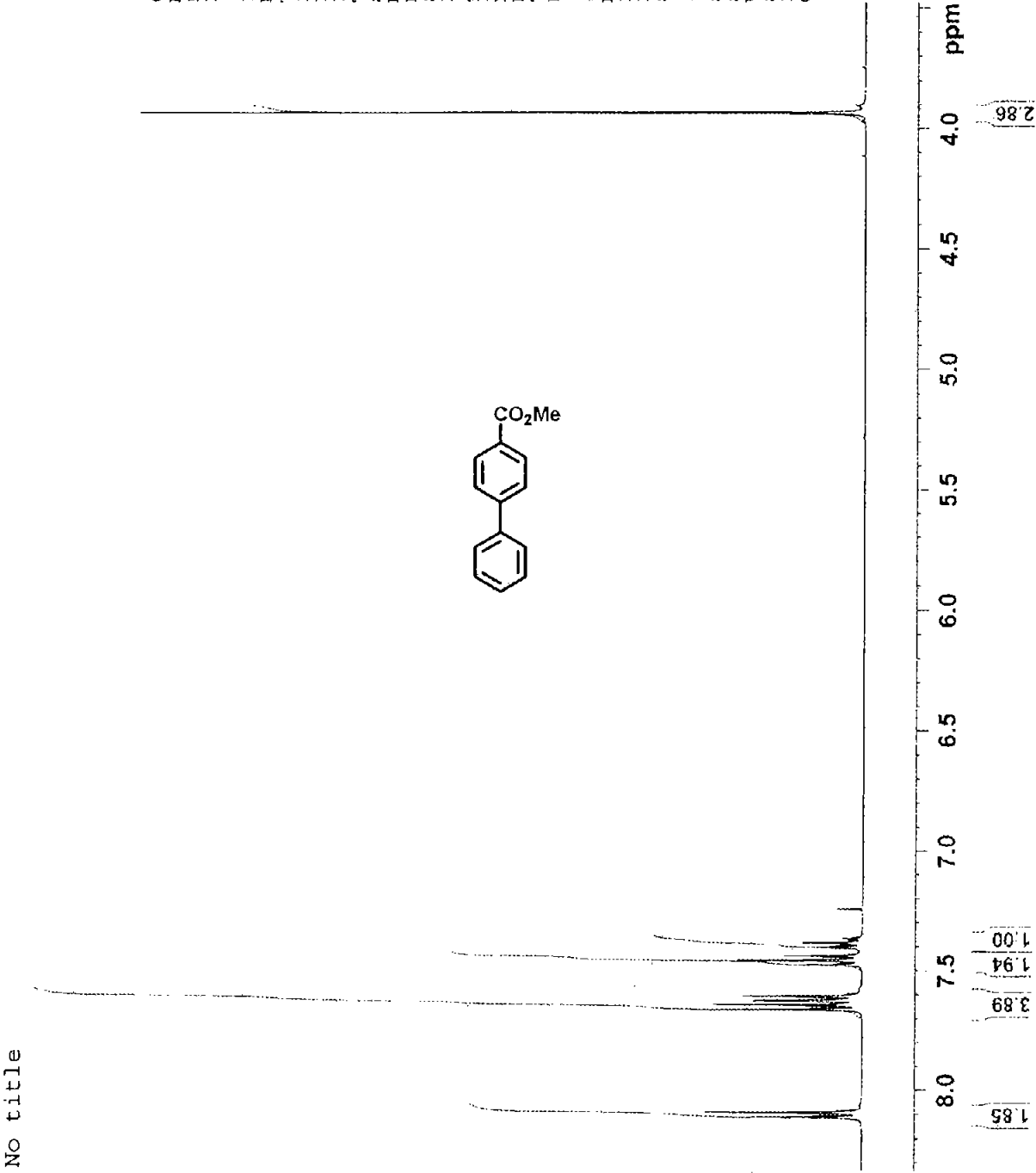
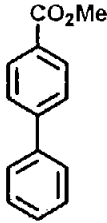


Current Data Parameters
NAME hp6-22-3-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20021127
Time 17.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DM 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

=====
CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300159 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



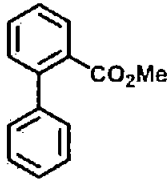


Current Data Parameters
NAME hp6-43-3-1-1-h
EXPNO 1
PROCNO 1

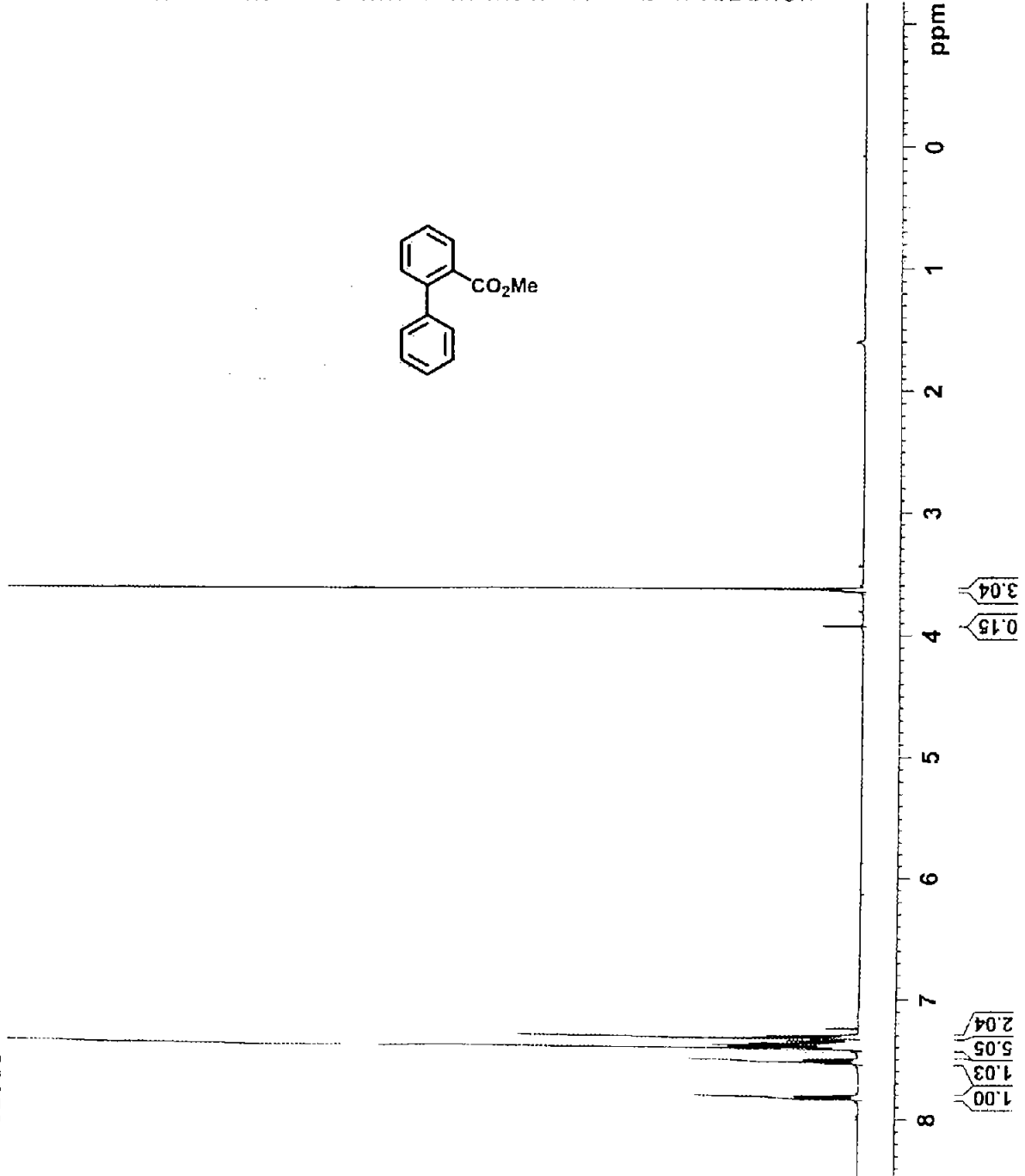
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041020
Time 15.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TE 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300174 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



No title



Current Data Parameters
 NAME 103-75-1-h
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20110505
 Time 20.18
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 5 mm Huj116
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 16330.679 Hz
 FIDRES 0.152632 Hz
 AQ 5.1719523 sec
 RG 96
 CW 48.403 usec
 CE 6.09 usec
 TE 300.2 K
 CA 1.00000000 sec

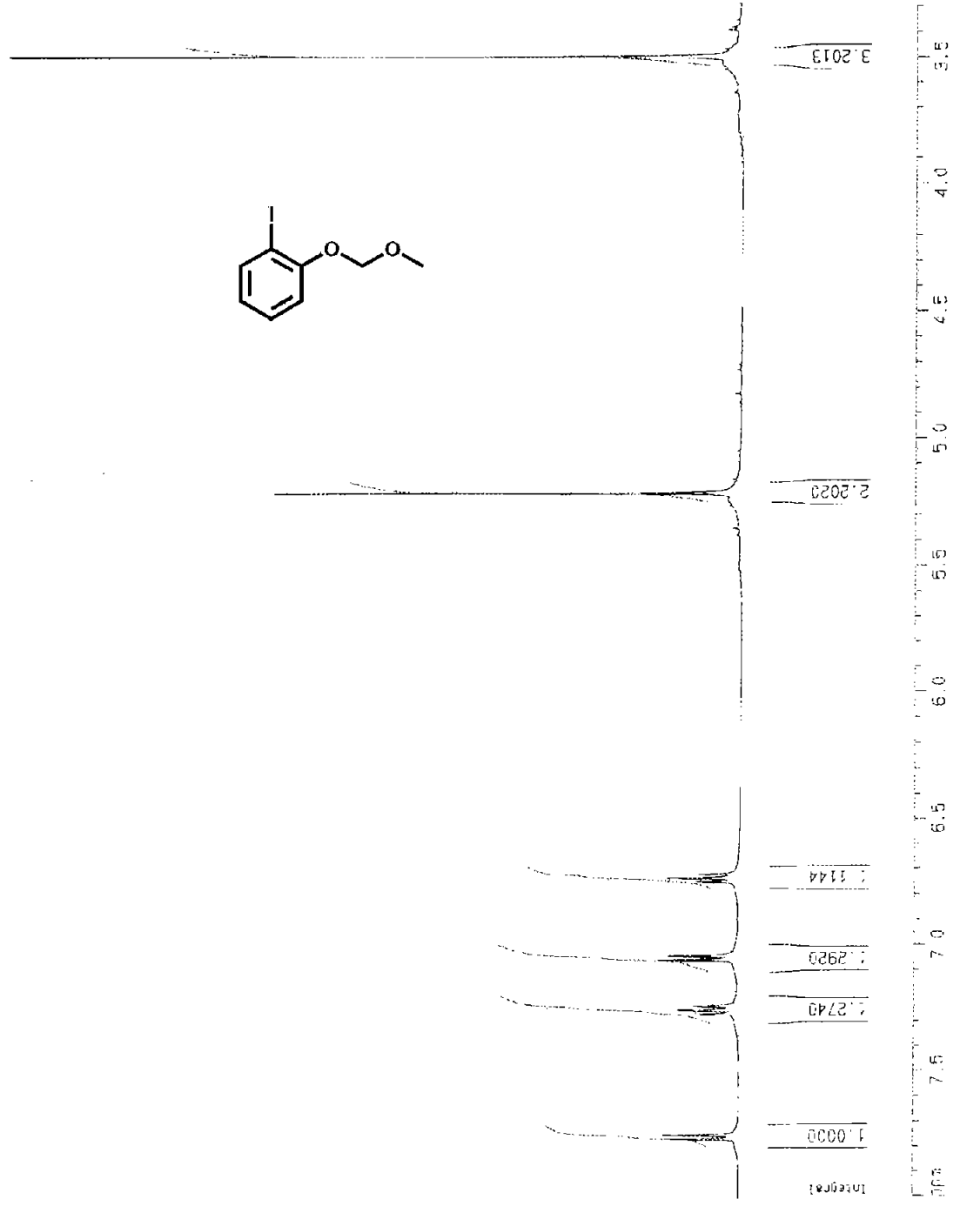
----- CHANNEL f1 -----
 NUQ1 14
 P1 13.00 usec
 PL1 4.00 dB
 SFO1 500.130000 MHz

F1 - Acquisition Parameters
 ACQ 3
 LB 100
 SFO1 425.7653 MHz
 FIDRES 1.4730195 Hz
 SW 150.000 MHz

F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 500.130000 MHz
 RMW 500
 SSB 0
 LR 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing Parameters
 SI 1024
 SF 425.76530 MHz
 DQ 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0

1D RMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F10 8.000 ppm
 F1 4005.72 Hz
 SFO 3.287 ppm
 F2 1643.73 Hz
 PPMX 6.25614 ppm/cm
 HZCM 118.08924 Hz/cm



No title

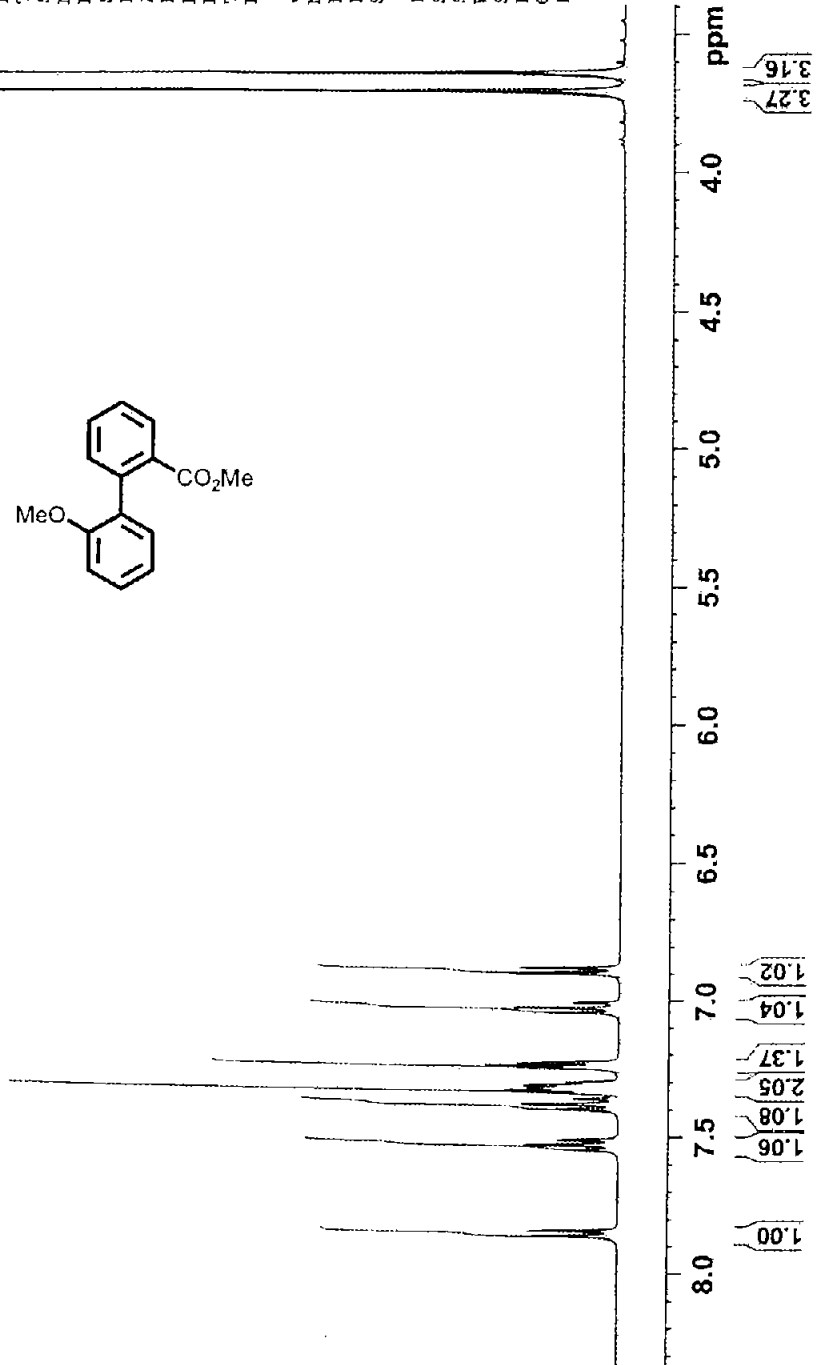
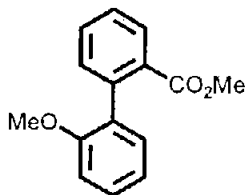


Current Data Parameters
NAME hp6-75-2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20041022
Time 17.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 256
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.0000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300176 MHz
WDW EM
SSB 0
L3 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



No title

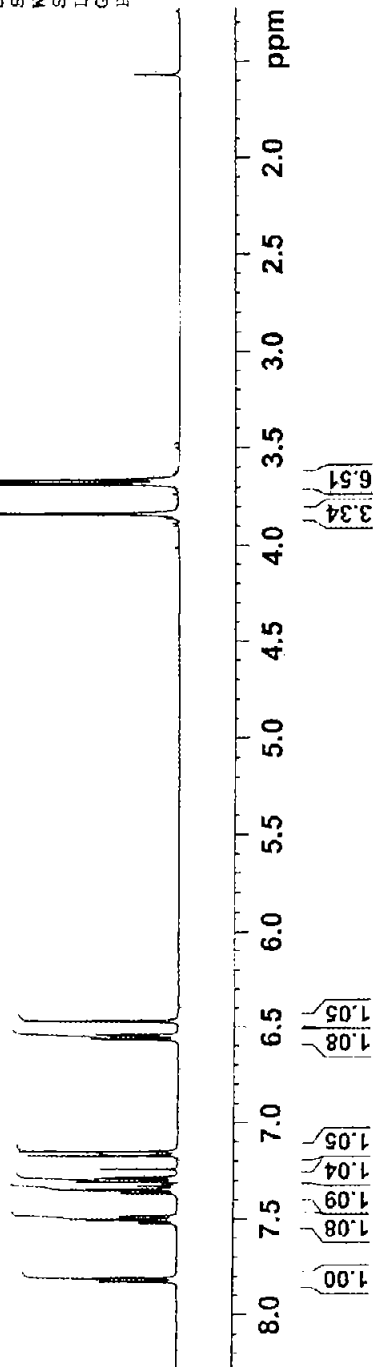
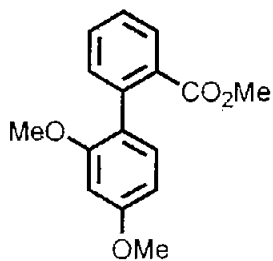


Current Data Parameters
NAME hp6-92-2-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20030718
Time_ 11.58
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 181
DE 60.400 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUCL 1H
P1 11.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300179 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



No title

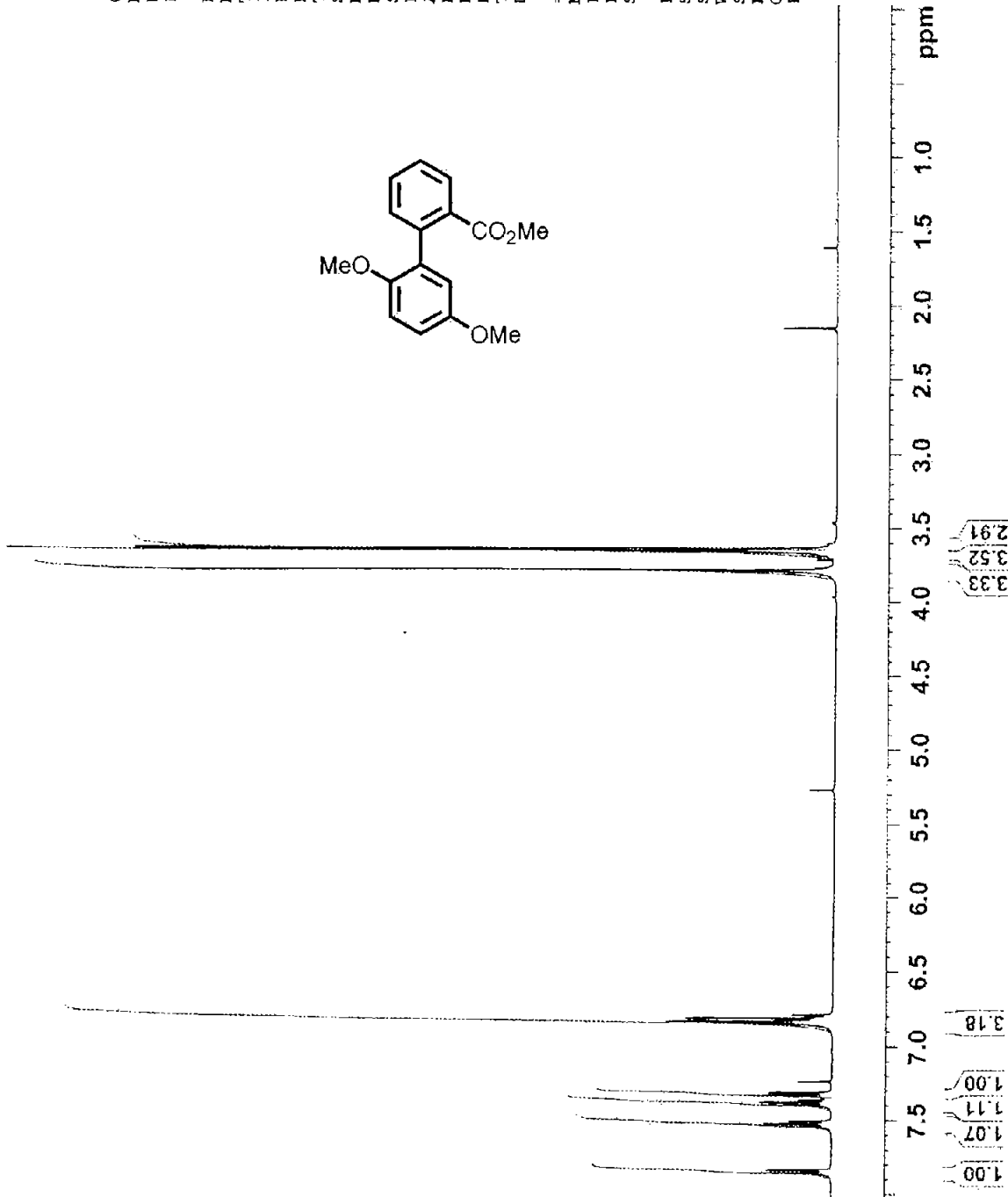
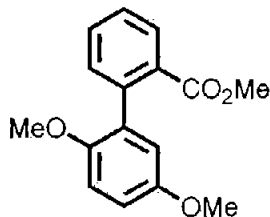


Current Data Parameters
NAME hp7-48-2-h
EXPNO 1
PROCNO 1

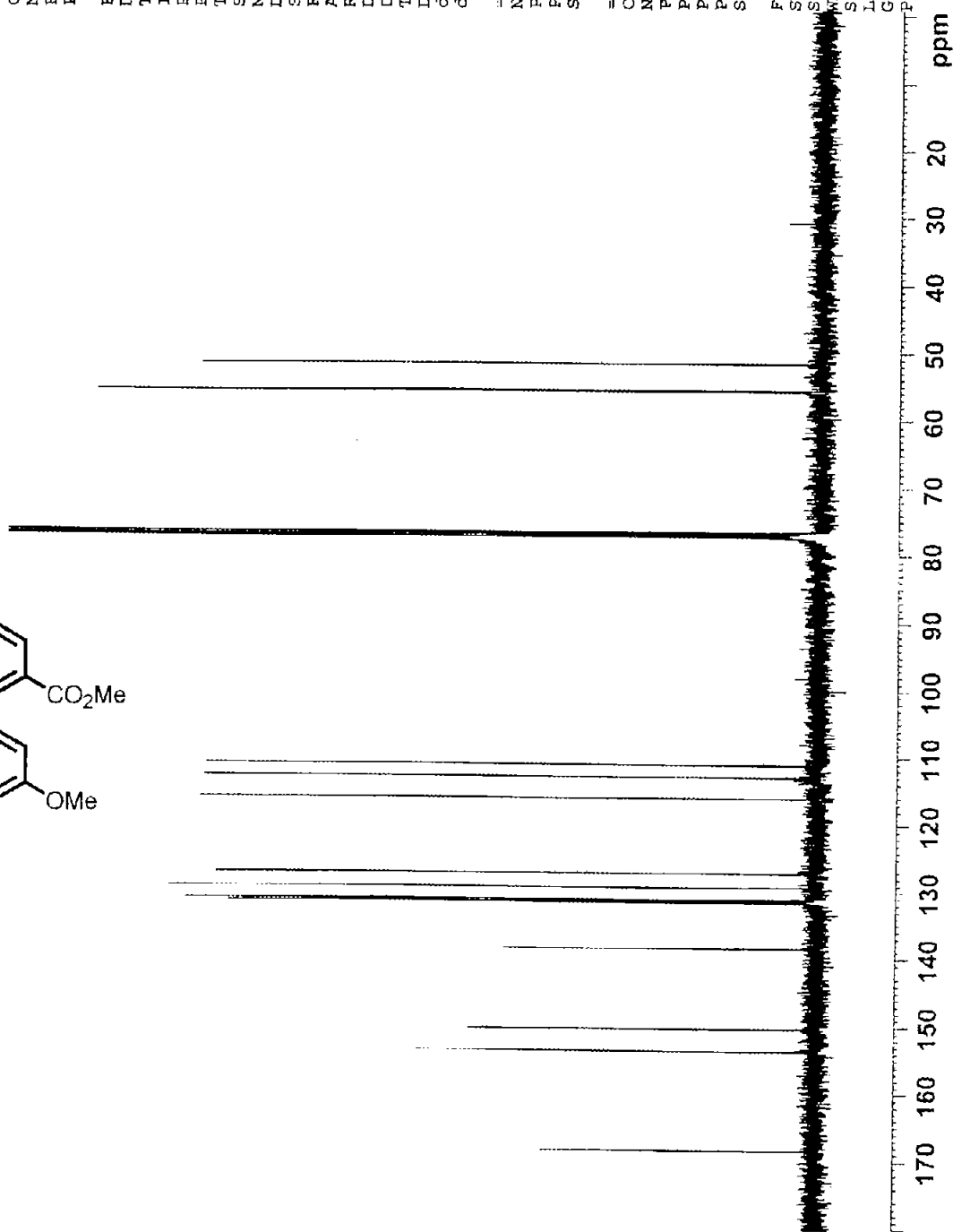
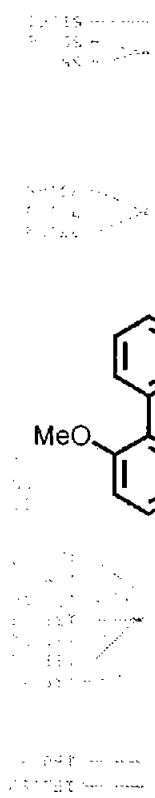
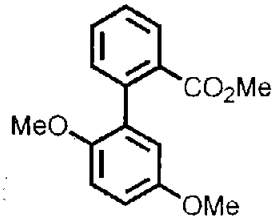
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040217
Time 15.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinuc1
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DM 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.00 dB
SF01 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300174 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



13C NMR



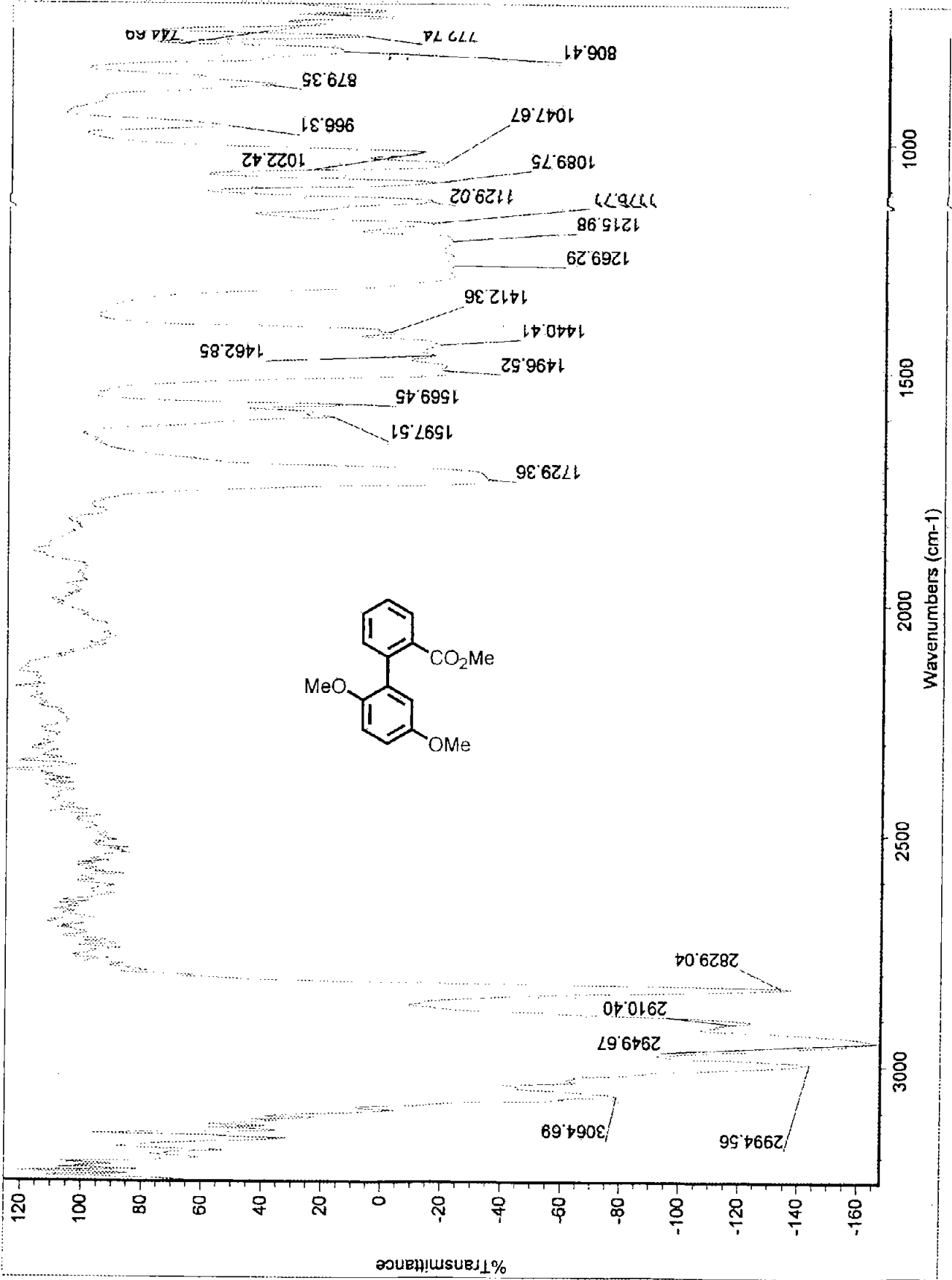
Current Data Parameters
 NAME hp7-48-2-C
 EXHNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040217
 Time 19.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 997
 DS 4
 SWH 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 20642.5
 DW 22.680 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.30002000 sec

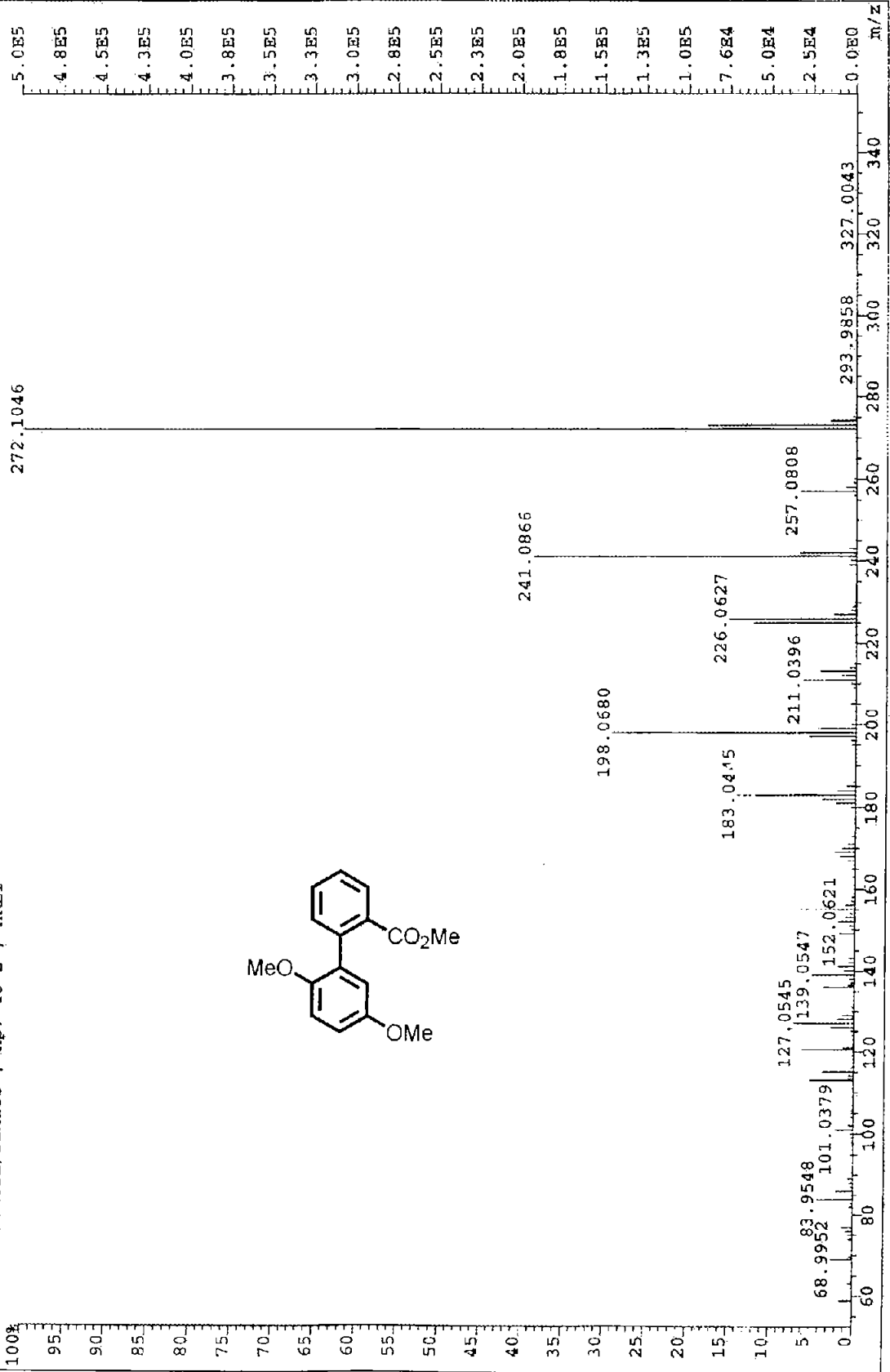
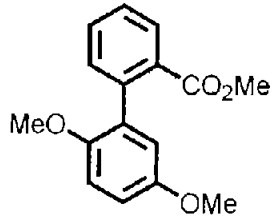
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.25 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 13.00 dB
 PL13 13.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127759 MHz
 EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 FC 1.40



File: 51188 Ident: I0_20-1_6 Win 100PPM Acq: 5-SEP-2003 13:21:19 +3:21 Cal: 51188
 AutoSpecTOFFPD EI+ Magnet BpM: 272 BpI: 503825 TIC: 2144004 Flags: ACC
 File Text: Palencia/Takacs ; hp7-48-2 ; HREI





Current Data Parameters
 NAME hp7-3-1-a-h
 EXPNO 1
 PROCNO 1

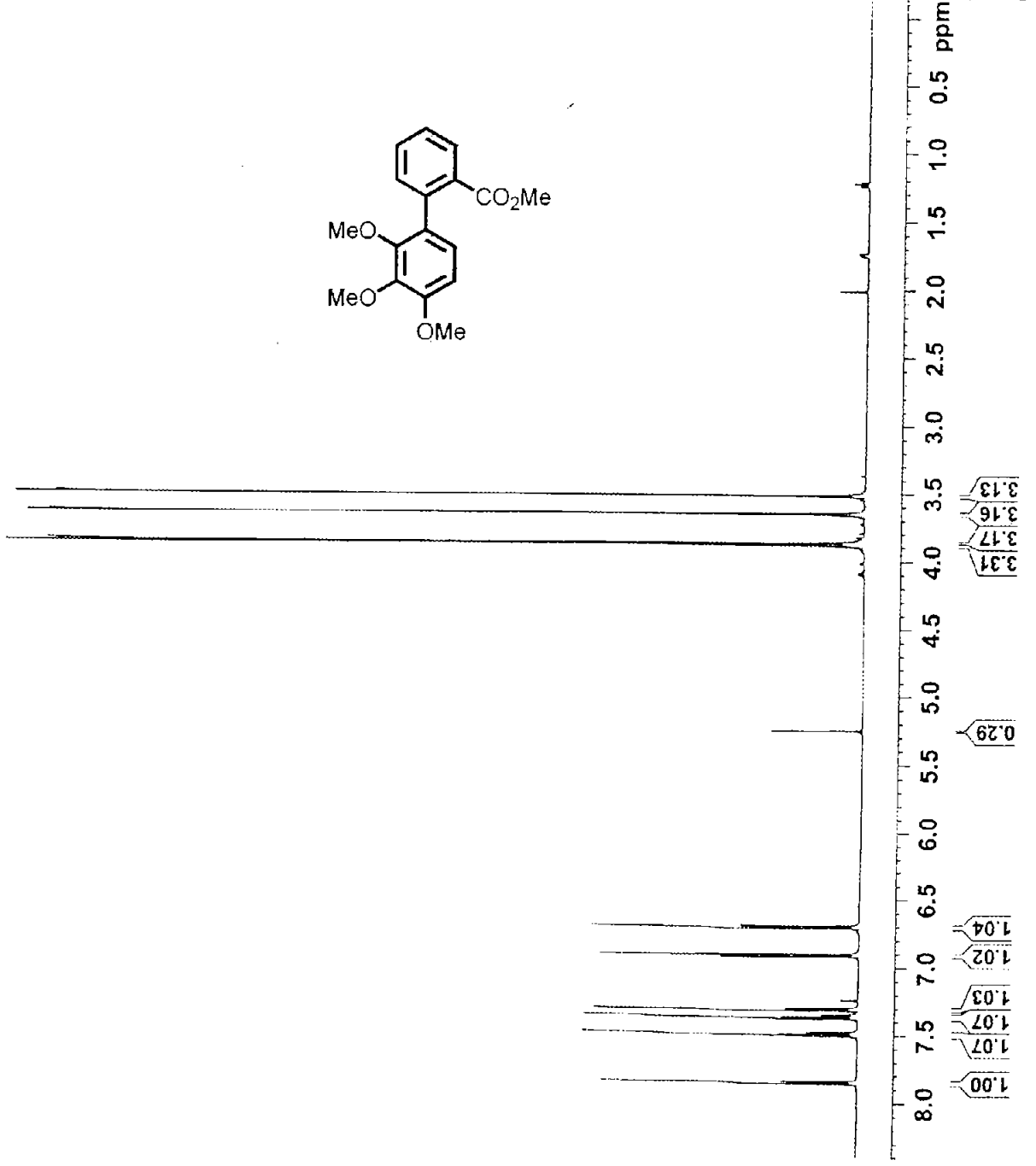
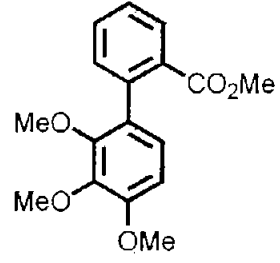
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030603
 Time 18.52
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 10330.578 Hz
 FIDRES 0.157632 Hz
 AQ 3.171923 sec
 RG 64
 DW 48.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.60 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 500.1330885 MHz

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 128
 SFO1 125.7553 MHz
 FIDRES 147.381195 Hz
 SW 150.000 ppm
 FMODE undefined

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 500.1300224 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 OF 125.7577390 MHz
 IC 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



No title

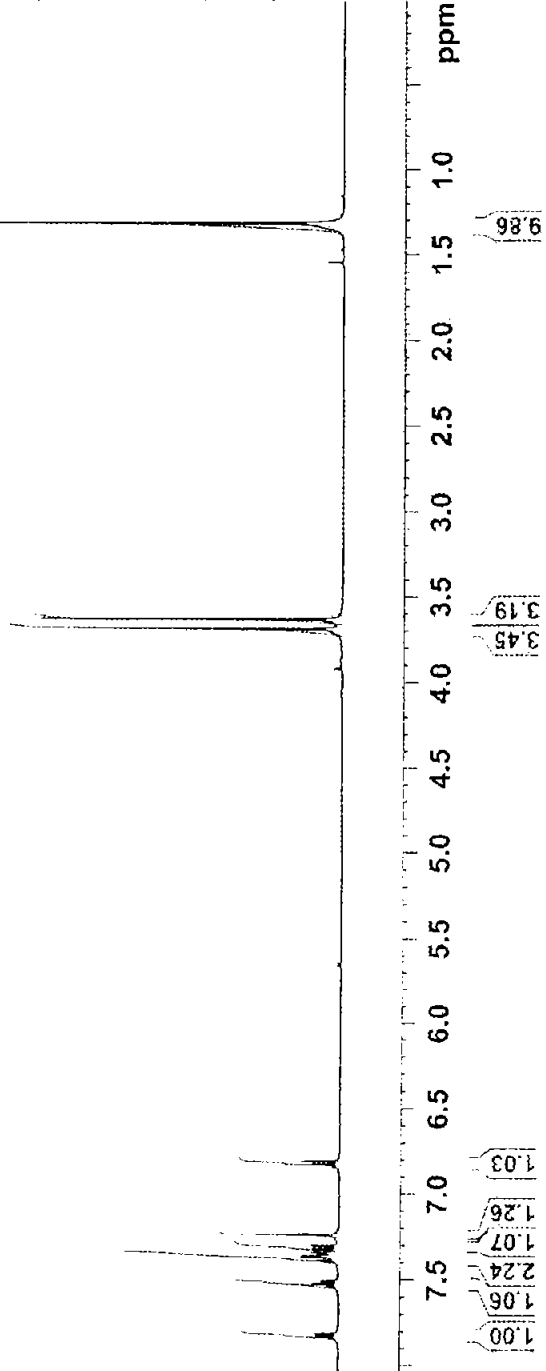
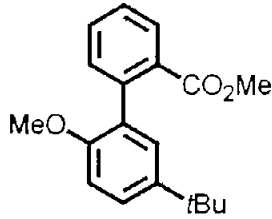


Current Data Parameters
NAME hp7-92-1-h
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040219
Time 21.18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300174 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



13C NMR



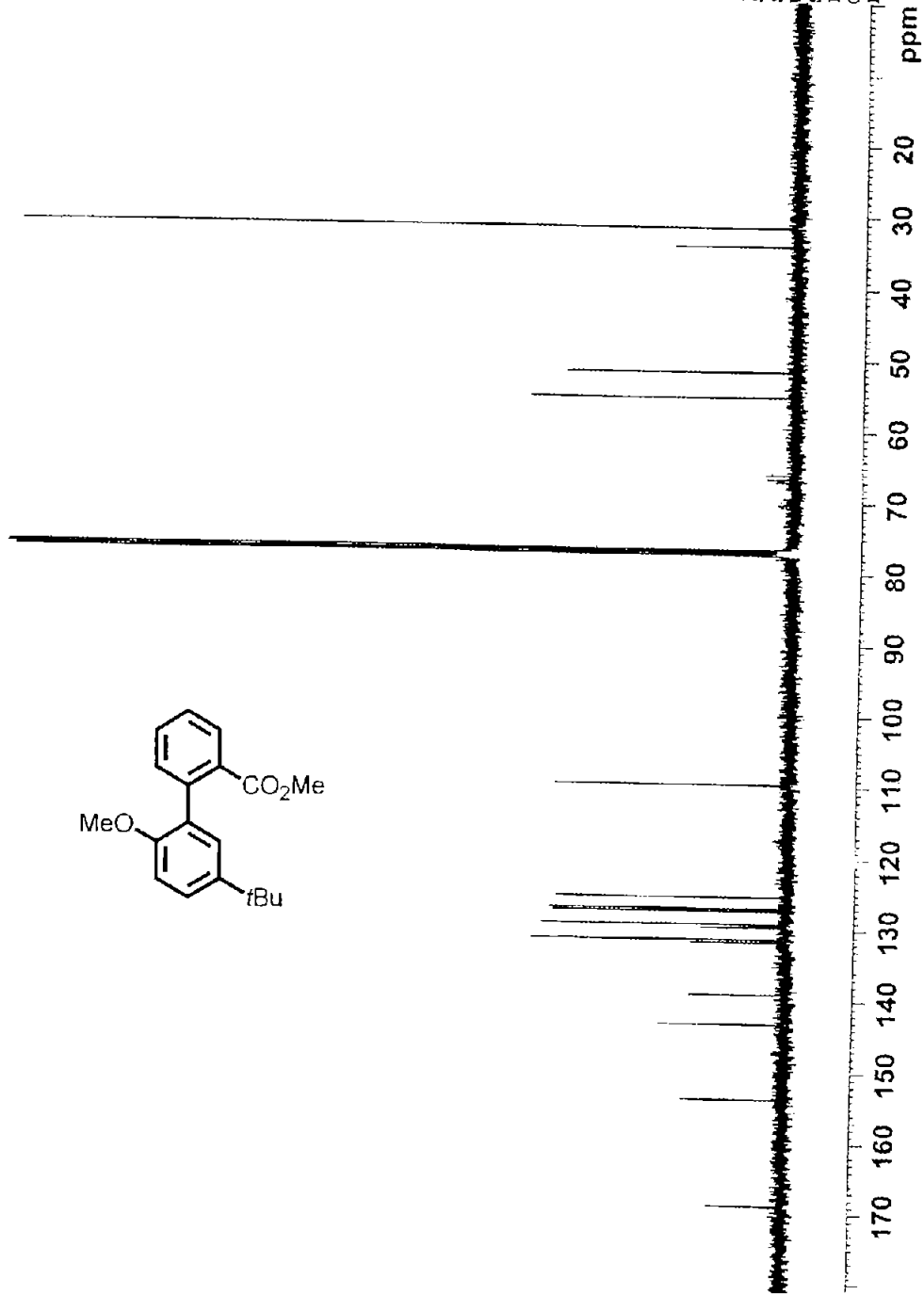
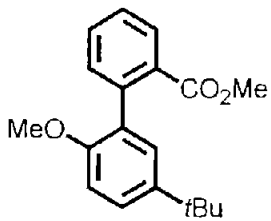
Current Data Parameters
 NAME hp7-92-1-c
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040219
 Time 23.01
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 517
 DS 4
 SWH 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 18390.4
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0000200 sec

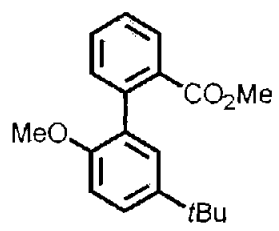
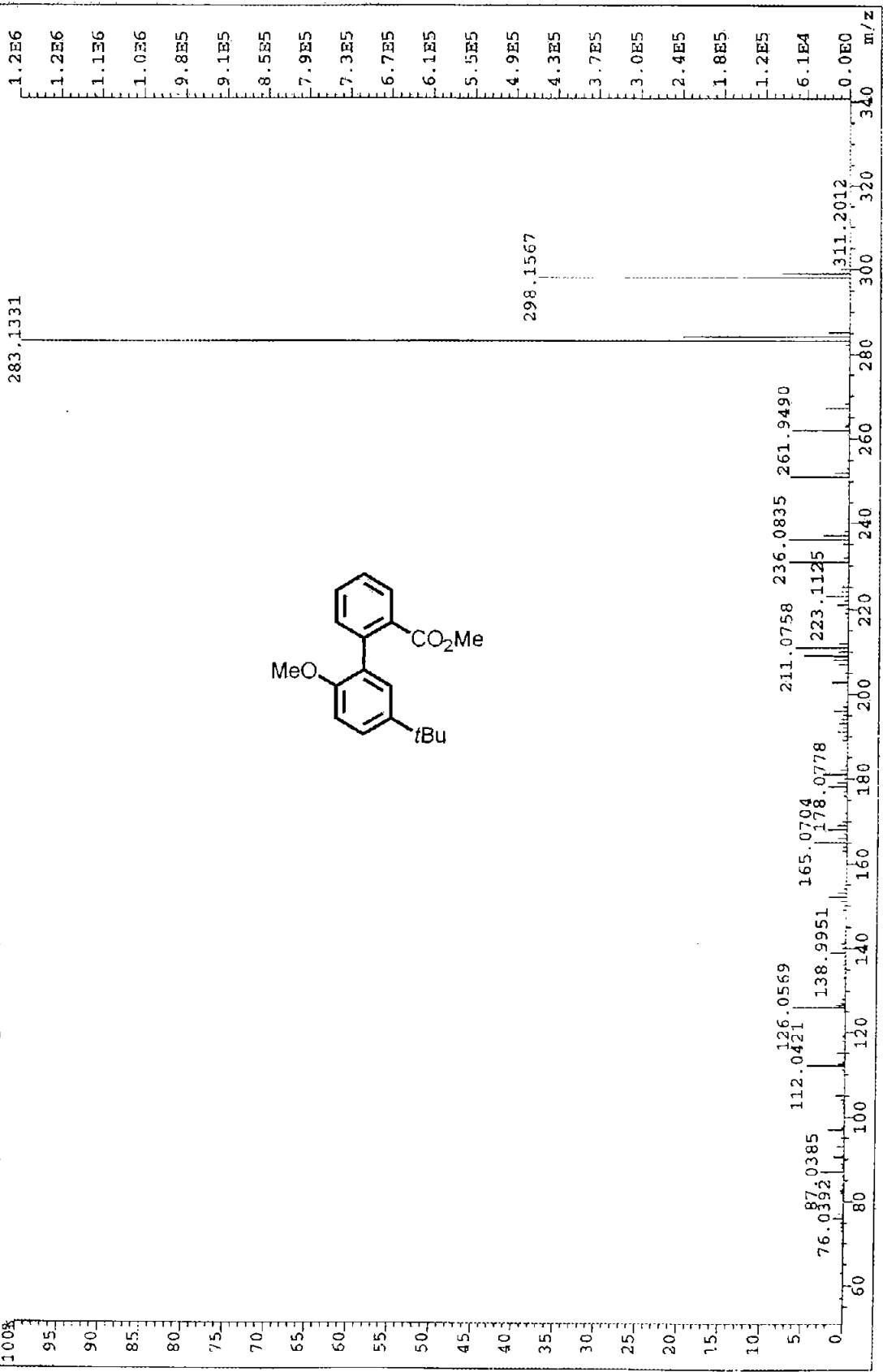
***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 10.25 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

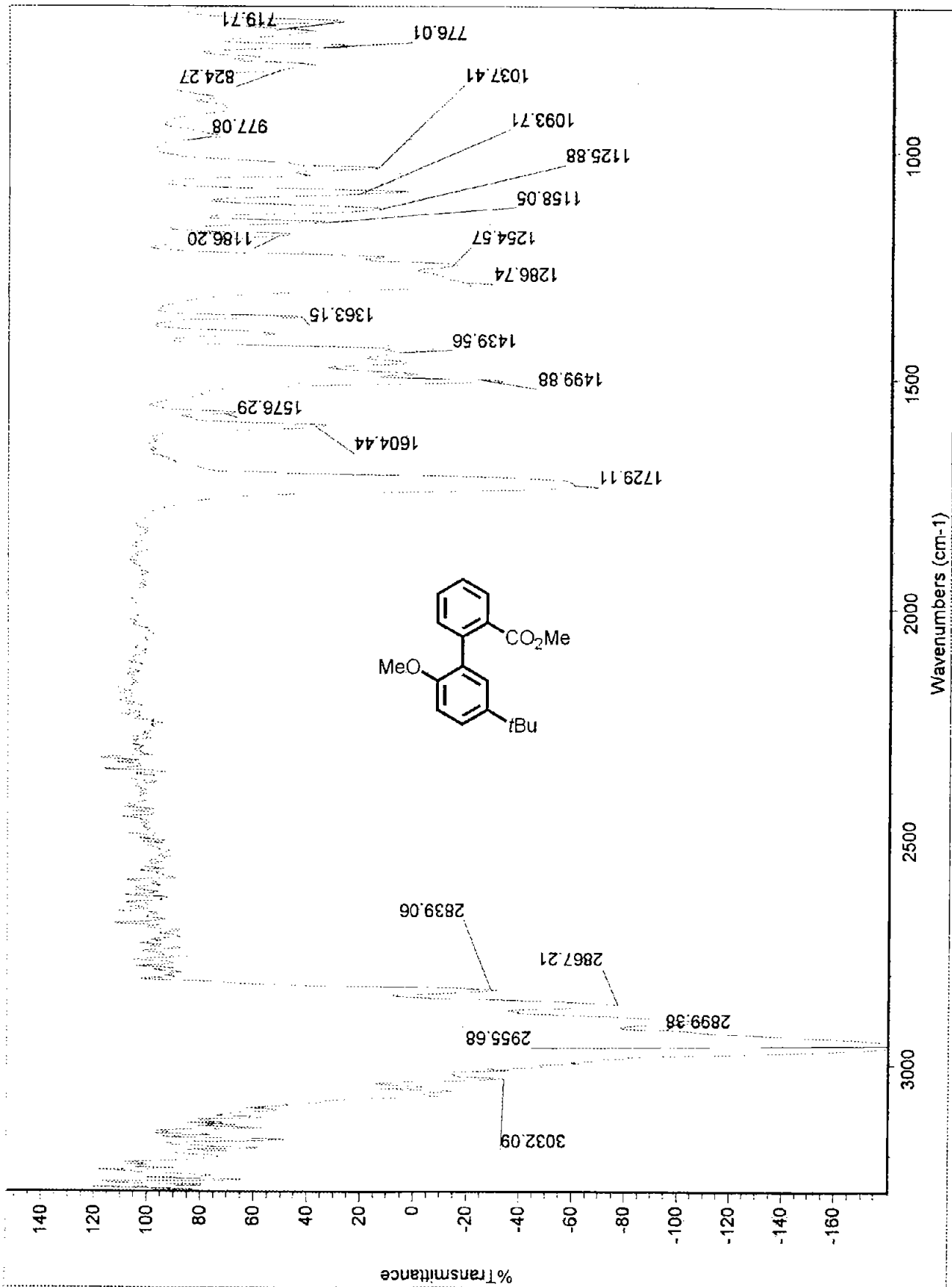
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 13.00 dB
 PL13 13.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.612722 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00 Hz
 1.00



File: 51189 Ident: 10_20-1_6 Win 100PPM Acq: 5-SEP-2003 13:31:17 +3:20 Cal: 51189
 Autospec: TOFPPD EI+ Magnet BpM: 283 BpI: 1219671 TIC: 4199195 Flags: ACC
 File Text: Palencia/Takacs ; hp6-92-1 ; HREI
 100%





No title

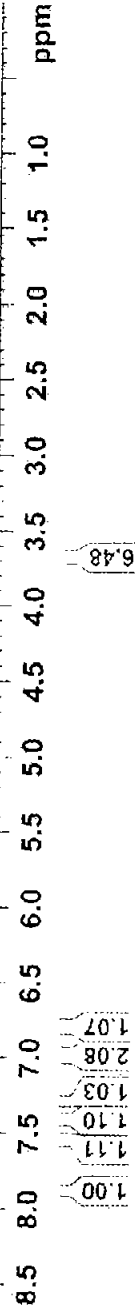
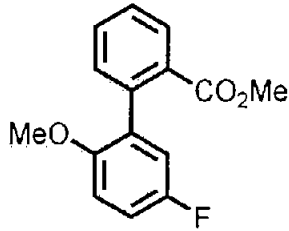


Current Data Parameters
NAME bp7-48-1
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040217
Time 13.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Multinucl
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 sec
RG 128
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300171 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00





13C NMR

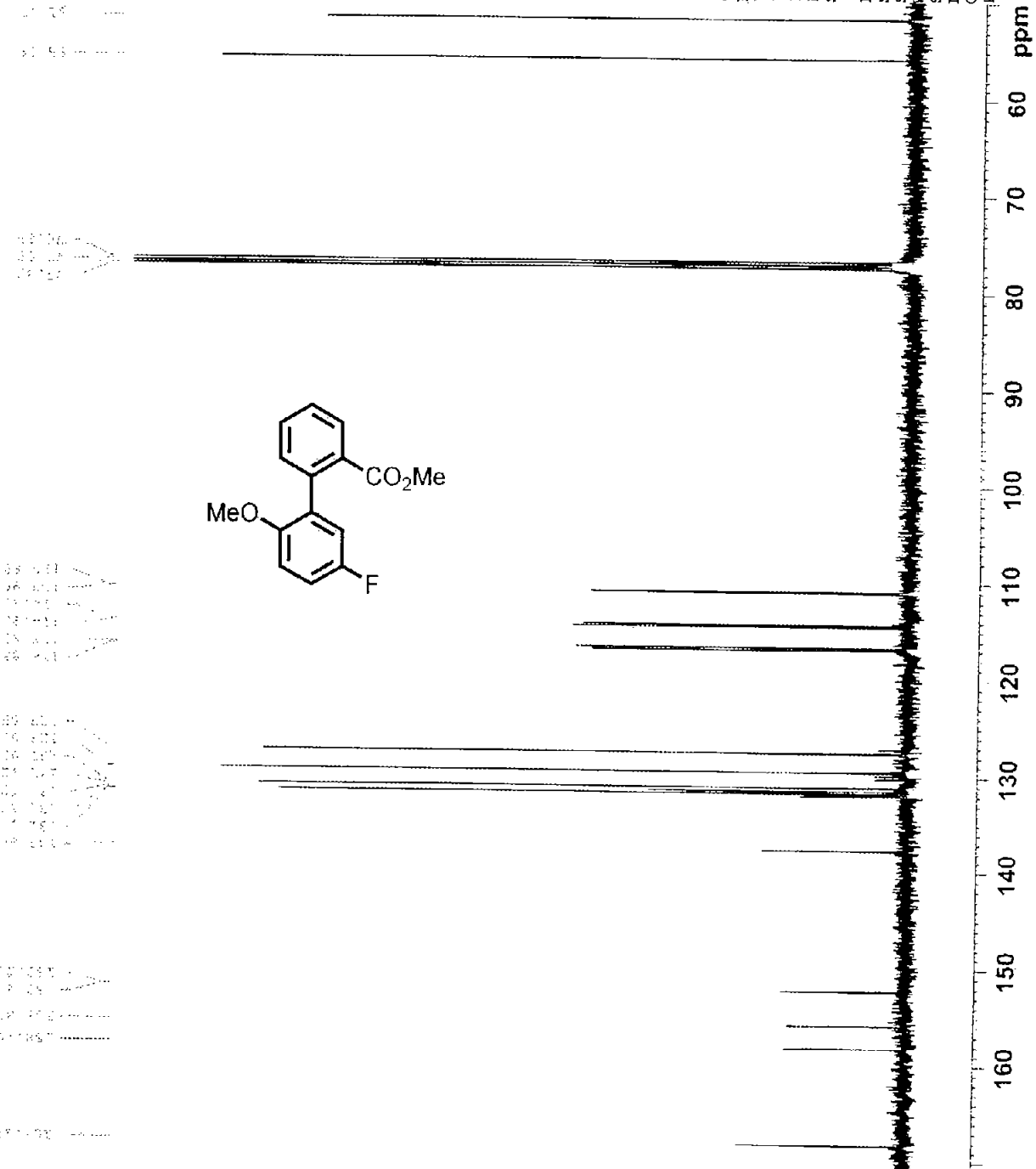
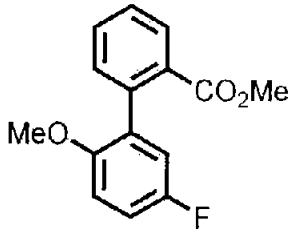
Current Data Parameters
 NAME hp77-48-1-c
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040219
 Time_ 20.49
 INSTRUM spect
 PROBDH 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 511
 DS 4
 SMH 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 13004
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0000200 sec

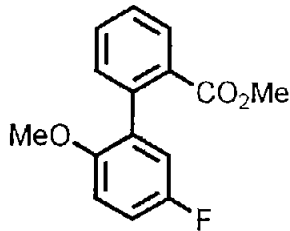
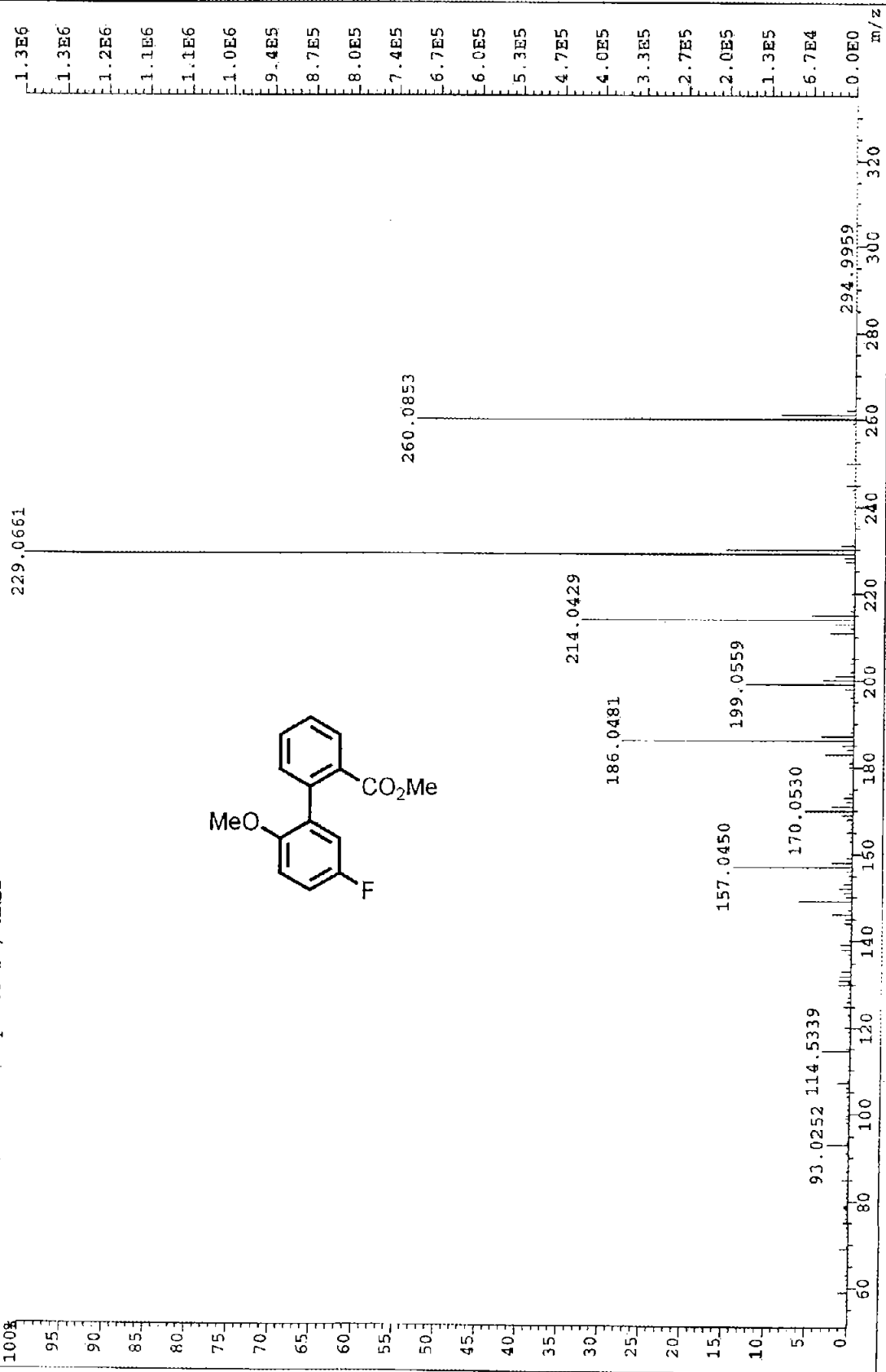
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.25 usec
 PL1 0.00 dB
 SF01 100.6228298 MHz

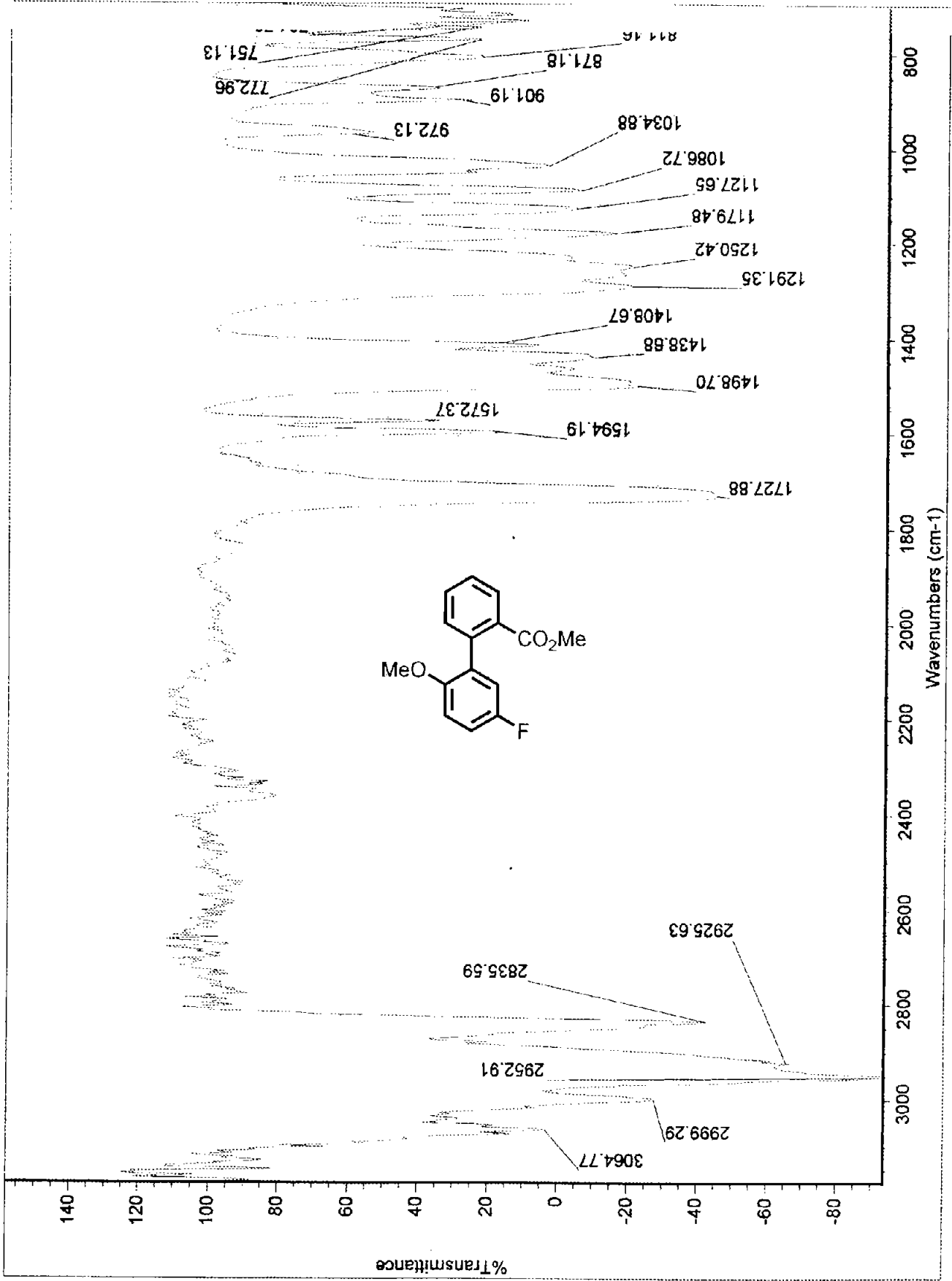
==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 90.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 13.00 dB
 PL13 13.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127736 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



File: 51187 Ident: 1424-1-7 Win 100PPM Acq: 5-SEP-2003 13:05:13 +4:11 Cal: 51187
AutoSpecETOPEFD EI+ Magnet BpM: 229 BpI: 1336896 TIC: 5259295 Flags: ACC
File Text: Palencia/Takacs ; bp7-48-1 ; HREI





No title

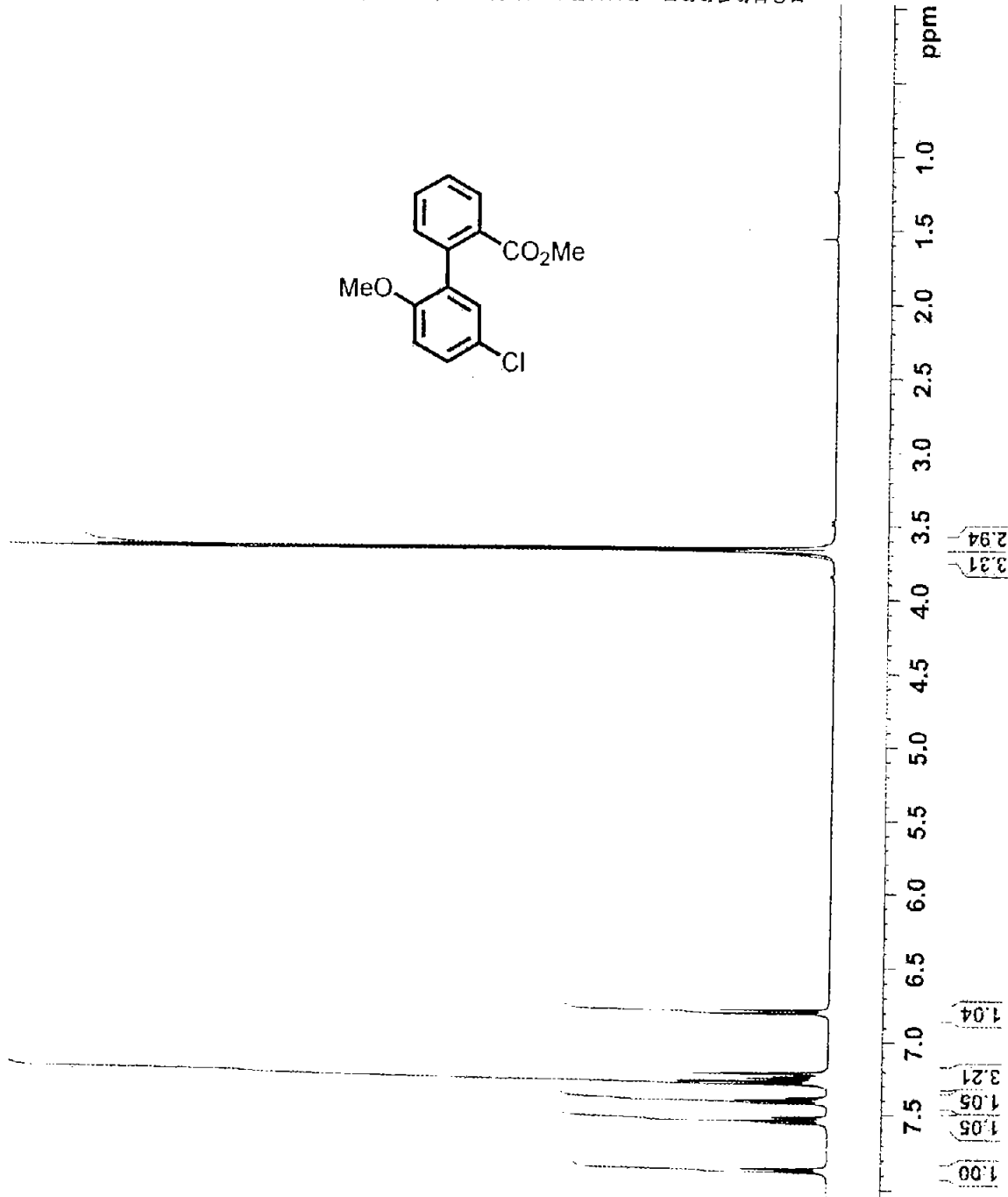
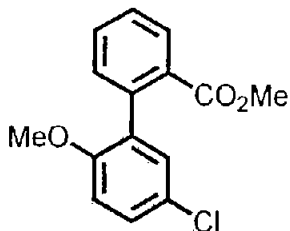


Current Data Parameters
 NAME hp7-27-1-h
 EXPNO 1
 PROCNO 1

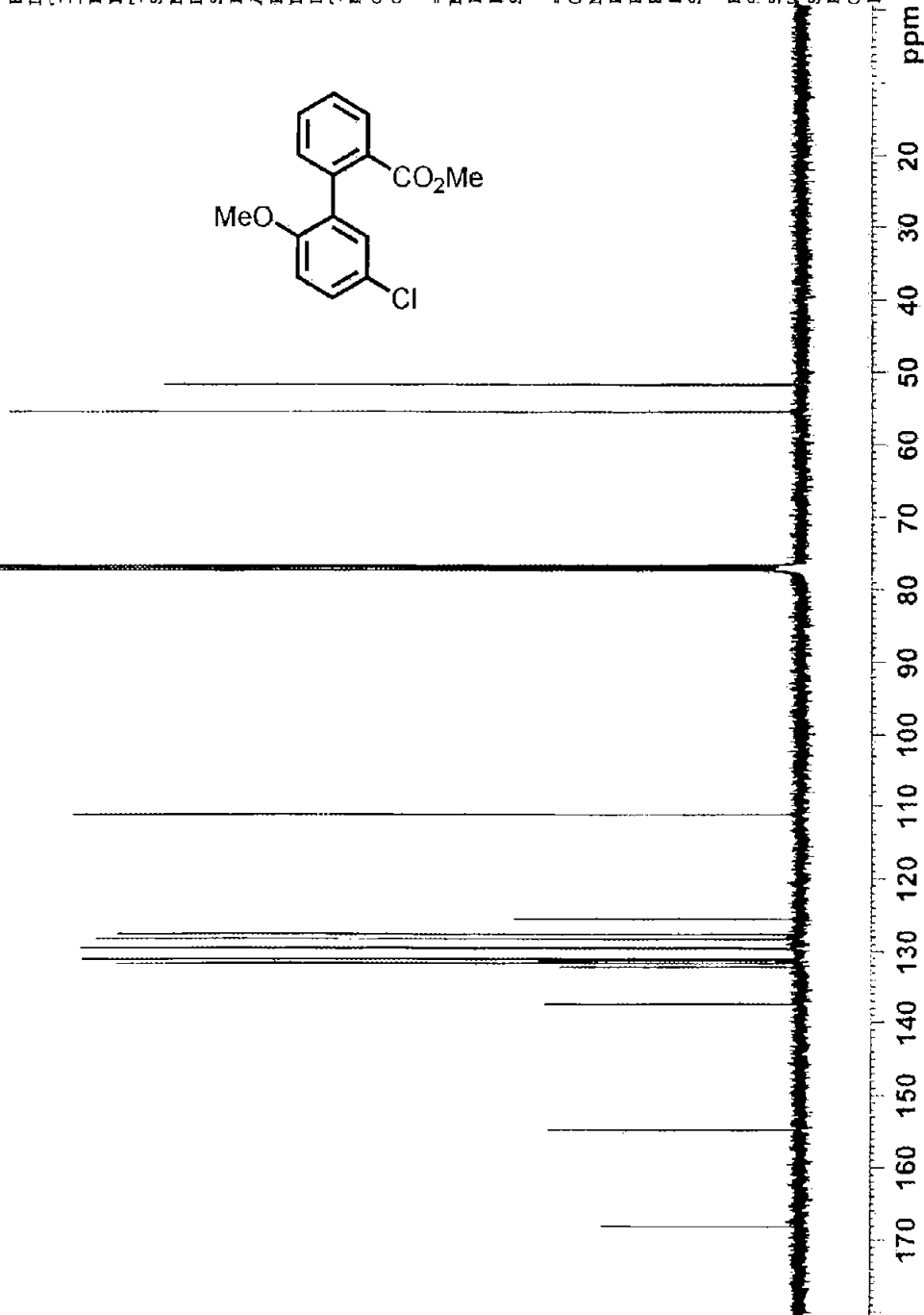
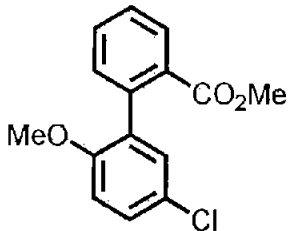
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040218
 Time_ 13.32
 INSTRUM spect
 PROBDH 5 mm Multinucl
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.252629 Hz
 AQ 1.9792372 sec
 RG 128
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300176 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



13C NMR



Current Data Parameters
 NAME hp7-27-1-c
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040218
 Time_ 20.57
 INSTRUM spect
 FROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 4
 SWE 22075.055 Hz
 FIDRES 0.336839 Hz
 AQ 1.4844404 sec
 RG 11585.2
 DW 22.650 usec
 DE 20.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 d12 0.00002000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.25 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 13.00 dB
 PL13 13.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127736 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

File: 51186 Ident: 14-24-1-3 Win 100PPM Acq: 5-SEP-2003 12:54:06 +4:11 Cal: 51186
AutoSpecTOFFPD EI+ Magnet BpM: 245 BpI: 1041897 TIC: 5572693 Flags: ACC
File Text: Palencia/Takacs ; hp7-27-2 ; HREI

