



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de Paladaciclos derivados de ligantes tridentados [C, N, P] y su
evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. Sánchez Molina Eduardo de Jesús

Dr. Fernando Ortega Jiménez
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM

CIUDAD DE MÉXICO , MARZO 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

“Síntesis de Paladaciclos derivados de ligantes tridentados [C, N, P] y su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.”

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q.F.B. Sánchez Molina Eduardo de Jesús



Ciudad de México, Marzo de 2018

AGRADECIMIENTOS

H. Jurado

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora
Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Dra. Teresa Mancilla Percino
Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Dr. Héctor García Ortega

A mis Padres y Hermanos que me han apoyado a lo largo de mi vida, en los proyectos que me he propuestos.

Adriana Avilés por su apoyo, sacrificio y su comprensión que durante este reto me ha acompañado el cual ha sido de muchos desafíos, tiempo y temple.

Mis tíos Víctor Pérez y Sara Molina que, en estos últimos años en particular, me ayudaron de muchas formas, en gran medida son los responsables que haya podido concluir los estudios de Maestría.

A mis amigos que siempre han tenido palabras y han buscado maneras de ayudarme al brindarme en los buenos y malos momentos.

Para Alberto Rosales y Suhemy Andrade que a través de muchos años me han brindado su amistad y su apoyo incondicional que me ha impulsado a seguir adelante.

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez con quién ya llevo varios años trabajando con él, tiempo que me ha brindado su confianza, apoyo, experiencia y amistad, también le agradezco que siempre buscará los medios para ayudarme cuando lo necesite.

También agradezco al H. Jurado, por su aporte que cada uno dio a este trabajo que mediante su conocimiento y experiencia se logró optimizar.

A la UNAM que brinda sus recursos a miles de estudiantes que les permite obtener una licenciatura hasta un posgrado de calidad y a mí en particular agradezco las oportunidades, los recursos y las innumerables cosas que esta máxima casa de estudios da.

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, **DGAPA-PAPIIT UNAM IN215116** y Programa Interno de Apoyo para Proyectos de Investigación **FES Cuautitlán-UNAM PIAPIC14**

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez.

Los resultados alcanzados en este trabajo de tesis fueron presentados en el 52 ° Congreso Nacional de Química, organizado por la Sociedad Química de México, celebrado del 26 al 29 de septiembre en Puerto Vallarta, Jalisco, México.



Índice

Abreviaturas y Símbolos.....	1
Lista de nuevos compuestos sintetizados	1
Lista de compuestos de acoplamiento	2
Introducción.....	1
Hipótesis	1
Objetivo general.....	1
Objetivos particulares	1
<i>Capítulo 1</i>	1
<i>Síntesis de ligantes</i>	1
Generalidades	2
Hidrazonas	2
Clasificación de hidrazonas	2
Condensación a partir de cetonas y aldehídos con hidrazina y derivados	3
A partir de sales de diazonio y metilenos activados	3
Aplicaciones	5
Resultados y Discusión	7
Síntesis de los ligantes tridentados [C, N, P] 1a-c	7
Caracterización espectroscopia y espectrométrica del ligantes 1a	8
Conclusiones	13
<i>Capítulo 2</i>	14
<i>Síntesis de paladaciclos</i>	14
Generalidades	15
Compuestos ciclopaladados.....	15
Clasificación de los paladaciclos	16
Métodos de obtención de paladaciclos.....	18
Activación C-H	19
Adición oxidativa.....	20
Transmetalación.....	20
Adición nucleofílica en alquenos y alquinos.....	21
Resultados y Discusión	22
Síntesis de complejos ciclopaladados 2a-c	22
Caracterización de complejos ciclopaladados 2a-c	23

Conclusiones	29
<i>Capítulo 3</i>	30
<i>Evaluación catalítica</i>	30
Generalidades	31
Catálisis	31
Proceso catalítico	32
Reacción de acoplamiento C-C	34
Reacción de Suzuki-Miyaura	34
Mecanismo de reacción	36
Aplicaciones sintéticas	37
Eficiencia catalítica TON y TOF	38
Concentración de catalizador	40
Evaluación de la base	41
Estudio de disolvente	43
Estudio de complejos 2a-2c en las reacciones de acoplamiento	45
Síntesis de bifenilo	46
Conclusiones	54
<i>Conclusiones generales</i>	56
<i>Prospectiva</i>	56
<i>Parte experimental</i>	58
Reactivos y Equipos	59
Metodología general	60
Síntesis de ligantes	60
Síntesis de paladaciclos	62
Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura	64
<i>Apéndice Espectroscópico y Espectrométrico</i>	68
Referencias	89

Abreviaturas y Símbolos

Ac: Acetilo

AcOEt: Acetato de etilo.

Acoplamiento C-C: Acoplamiento Carbono - Carbono

Bn: Bencilo

CDCl₃: Cloroformo deuterado

δ: Desplazamiento químico

d: Señal doble

DMF: *N,N'*-Dimetilformamida

EM-IE: Espectrometría de masas por Impacto electrónico

φ: Grupo fenilo

GEA: Grupo electro-atractor

GED: Grupo electo-donador

Hz: Hertz

IE⁺: Impacto electrónico

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Señal múltiple

Me: Metilo

mL: Mililitros

m/z: Relación Masa-Carga

NEV: Número de Electrones de Valencia

Pf: Punto de fusión

Pφ₃: Trifenilfosfina

MM: Masa Molecular

ppm: partes por millón

OMe: Grupo metoxi.

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

RMN ³¹P: Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo

RX: Haluro de Alquilo

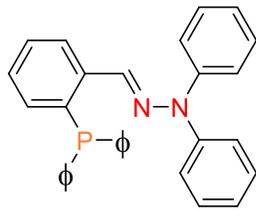
s: Señal simple

TON: Turn Over Number (Número de recambio)

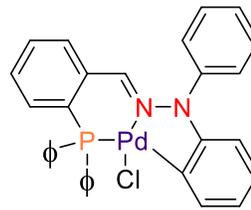
TOF: Turn Over Frequency (Frecuencia de recambio)

t: Señal triple

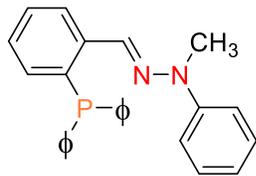
Lista de nuevos compuestos sintetizados



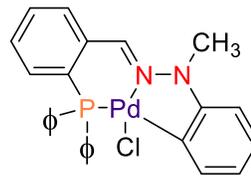
1a



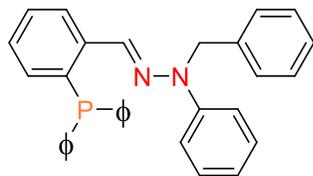
2a



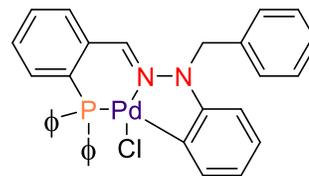
1b



2b

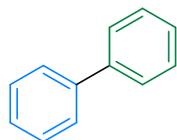


1c

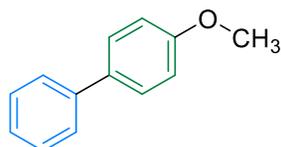


2c

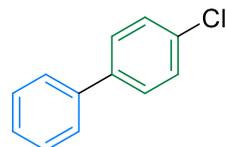
Lista de compuestos de acoplamiento



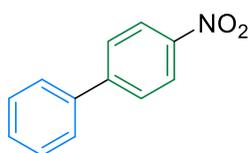
5a



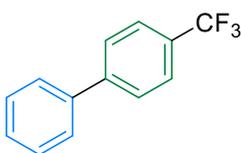
5b



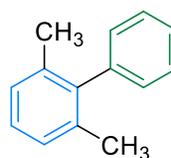
5c



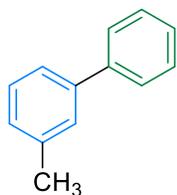
5d



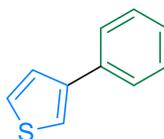
5e



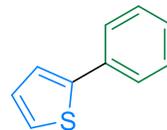
5f



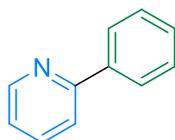
5g



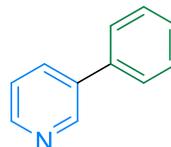
5h



5i



5j



5k

Introducción

La química organometálica se define como aquella rama de la química que se encarga del estudio de los compuestos que presentan enlaces carbono-metal. Se puede definir de manera más general como la ciencia que estudia las transformaciones de los compuestos orgánicos con ayuda de los metales que pertenecen a los grupos principales, metales de transición e incluso lantánidos y actínidos.¹

El desarrollo de esta rama científica ha sido tanto en áreas de investigación, así como en aplicaciones industriales, esto debido principalmente a los diferentes usos que presentan los compuestos organometálicos como catalizadores y como precursores de nuevos compuestos.

Uno de los sistemas organometálicos que ha tenido un gran auge son los denominados complejos organopaladados, debido a que poseen una química muy rica. Dentro de la gran cantidad de compuestos organopaladados que existen, hay un enorme interés por los sistemas denominados paladaciclos o ciclopaladados.²

Los paladaciclos pueden encontrarse conteniendo una gran variedad de grupos funcionales tales como aminas,³ iminas,⁴ piridinas,⁵ tiocetonas,⁶ amidas,^{7,8} amidinas,^{5,6} tioéteres,⁶ entre otros. Sin embargo, el uso de ligantes tridentados [C, N, P] derivados de arilhidrazonas en la obtención de complejos ciclopaladados, hasta nuestro mejor conocimiento, ha sido escaso y existen pocos ejemplos en la literatura, este hecho hace que la síntesis de paladaciclos basados en ligantes de este tipo se vuelva importante, ya que con esto se podrá tener acceso a sistemas interesantes desde el punto de vista estructural, sintético y catalítico.

Sea encontrado que el arreglo estructural de un complejo organometálico depende en mucho de las características del ligante utilizado para su síntesis, ya que las posibilidades son amplias al diseñar un ligante orgánico, debido a que éste le confiere diferentes propiedades desde carácter electrónico hasta estereoselectividad, por mencionar algunas; es por ello que el desarrollo en la obtención de ligantes orgánicos que cumplan los requerimientos estructurales para poder llevar a cabo reacciones con metales de transición, es de suma importancia y se ha vuelto una rama fundamental para el trabajo del químico.

En este sentido, una de las aplicaciones más importante que han tenido los complejos ciclopaladados, es su uso como sistemas catalíticos en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado que han sido utilizadas en la construcción de moléculas de gran relevancia tales como la reacción de Mizoroki-Heck en la producción de naproxeno⁹, mientras que la reacción de Suzuki fue empleada en la síntesis del alcaloide antiviral bromoindol dragmacidina F. Suzuki-Miyaura¹⁰, la síntesis de un antiviral natural conocido como henoxazo fue realizado por el acoplamiento de Negishi¹⁰, entre otras.

En particular, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura ha tenido gran relevancia debido al amplio espectro de compuestos que pueden acoplarse con excelentes rendimientos. Entre ellos podemos citar haluros arílicos, alquenílicos y alquílicos, así como derivados fenólicos como triflatos, carbonatos, carbamatos, sales de fosfonio y sulfamatos, los cuales pueden reaccionar con boranos, ácidos borónicos, trifluoroboratos de potasio y ésteres borónicos. Además, la reacción de Suzuki-Miyaura se puede llevar a cabo en muy diversas condiciones de temperatura y empleando disolventes tanto orgánicos como acuosos. Esta reacción se ha empleado para sintetizar biarilos, estirenos, estilbenos y olefinas, obtenidos en general con muy buenos rendimientos y selectividades.¹¹

Dado lo anterior, en este trabajo de tesis se presentan los resultados sobre la síntesis de tres nuevos complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas tridentadas [C, N, P] y su evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Hipótesis

Sí un ligante orgánico tridentado reacciona frente a una fuente de paladio experimentado una paladación intramolecular, generando un complejo ciclopaladado con características de enlace σ -Pd-C y este tipo de complejos suelen tener un potencial catalítico que se emplea en reacciones de acoplamiento C-C, generalmente.

Entonces es posible que un ligante tridentado [C, N, P] se haga reaccionar con alguna fuente de paladio y éste experimente una reacción de paladación intramolecular, para generar la formación de un nuevo complejo ciclopaladado, el cual va a hacer posible su uso como catalizador en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.

Objetivos

Objetivo general

Sintetizar tres nuevos complejos ortopaladados derivados de una arilhidrazona con características tridentadas [C, N, P] y evaluar su potencial catalítico mediante la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, usando como fuente de alterna de calentamiento la irradiación infrarroja.

Objetivos particulares

Sintetizar ligantes derivados de arilhidrazona entre el 2-(difenilfosfino)benzaldehído y la *N,N*-difenilhidrazina, la *N*-fenil-*N*-metilhidrazina y *N*-bencil-*N*-fenilhidrazina, mediante el uso de la radiación infrarroja para obtener ligantes tridentados [C, N, P].

Realizar la síntesis de los complejos ortopaladados por medio de la reacción de paladación entre los ligantes tridentados correspondientes y una fuente de paladio como el $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$.

Evaluar el potencial catalítico de los complejos ortopaladados en la reacción de Suzuki-Miyaura, utilizando como fuente de energía la irradiación infrarroja.

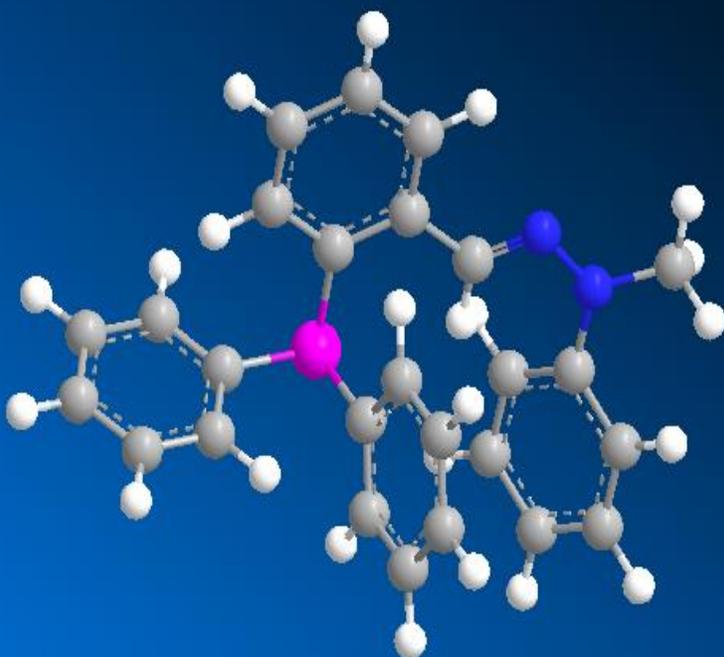
Determinar la influencia del efecto electrónico de los grupos sustituyentes en el haluro de arilo sobre la reacción de acoplamiento C-C.



Evaluar la eficiencia catalítica de los complejos ortopaladados en sistemas heterocíclicos para generar compuestos de acoplamiento C-C.

Caracterizar los compuestos obtenidos empleando técnicas espectroscópicas y espectrométricas tales como la Espectrometría de masas, Espectroscopia de infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .





Capítulo 1

Síntesis de ligantes

GENERALIDADES

- Hidrazonas
- Clasificación de hidrazonas

MÉTODOS DE OBTENCIÓN

- Condensación de cetonas y aldehídos
- Sales de diazonio y metilenos activados
- Aplicaciones

RESULTADOS Y DISCUSIÓN





Generalidades

Hidrazonas

Las hidrazonas son compuestos orgánicos nitrogenados derivados de grupos carbonilo que poseen la estructura general $R_1R_2C=NNH_2$ (**Figura 1.1**).

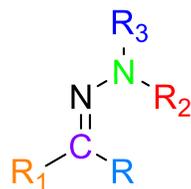
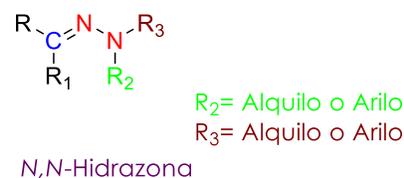
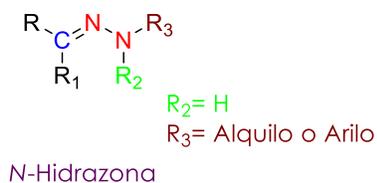


Figura 1.1. Estructura general de las hidrazonas

Clasificación de hidrazonas

Las hidrazonas se pueden clasificar como hidrazonas, hidrazonas *N*-sustituidas y *N,N*-disustituidas, ya que uno de los nitrógenos puede tener una variedad amplia de sustituyentes (**Esquema 1.1**).



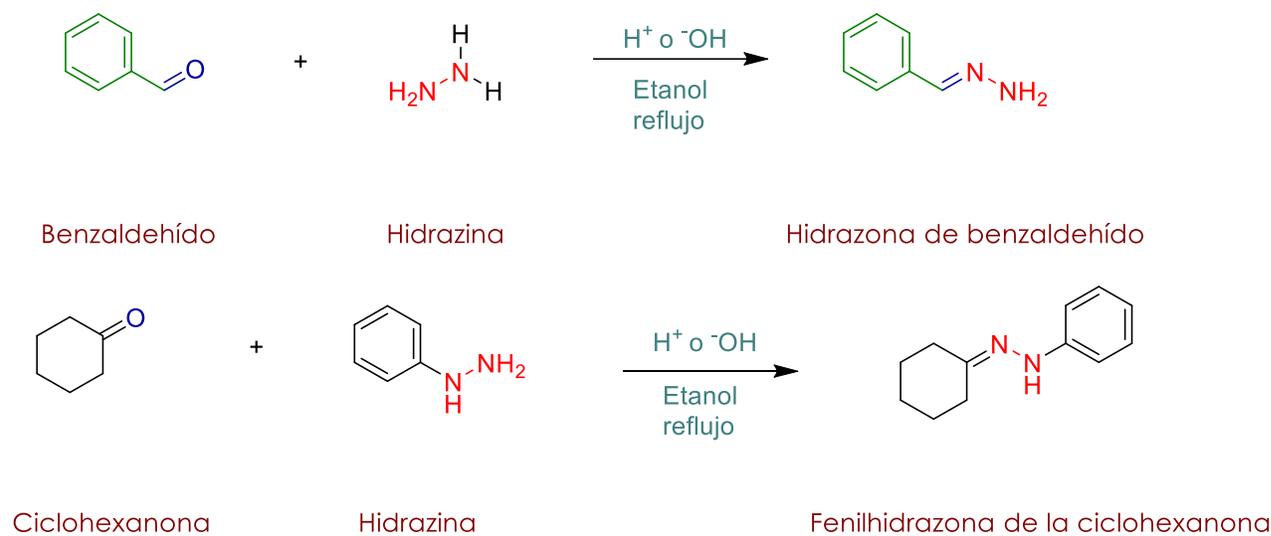
Esquema 1.1. Tipos de hidrazonas



Métodos de Obtención

Condensación a partir de cetonas y aldehídos con hidrazina y derivados

Las cetonas y aldehídos son sustratos más comunes para la generación de hidrazonas, ya que al condensarlas con algún derivado de amoníaco tales como las hidrazinas, se logran obtener una gama amplia de hidrazonas y/o hidrazonas sustituidas. La mayoría de los métodos de reacción descritos hasta la fecha implican el uso de metanol o etanol como disolvente bajo reflujo y sin uso catalizadores, aunque es necesario emplear una catálisis ácida o básica (**Esquema 1.2**).¹²



Esquema 1.2. Síntesis de hidrazonas

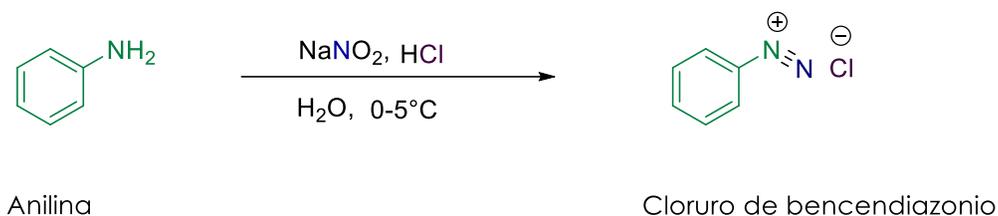
A partir de sales de diazonio y metilenos activados

Las arilaminas primarias, así como las alquilaminas primarias pueden formar sales de diazonio al nitrosarlas (**Esquema 1.3**). Sin embargo, los iones alquildiazonio se descomponen bajo las condiciones de su formación, no así las sales de arildiazonio que son suficientemente estables para conservarse en solución acuosa entre 0°C y 5°C. La pérdida de nitrógeno molecular en el ion



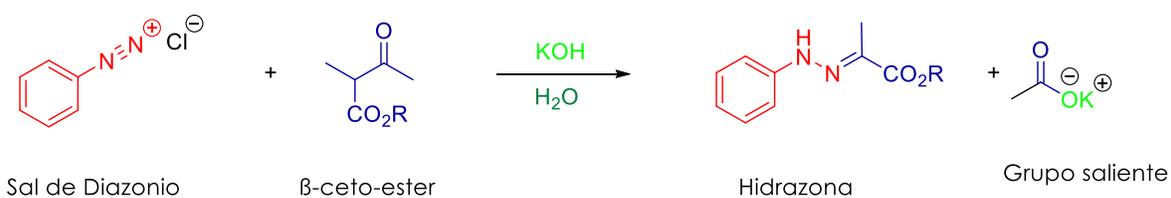


arildiazonio genera un catión arilo inestable, y es mucho más lenta que la pérdida de nitrógeno molecular de un ion alquildiazonio.



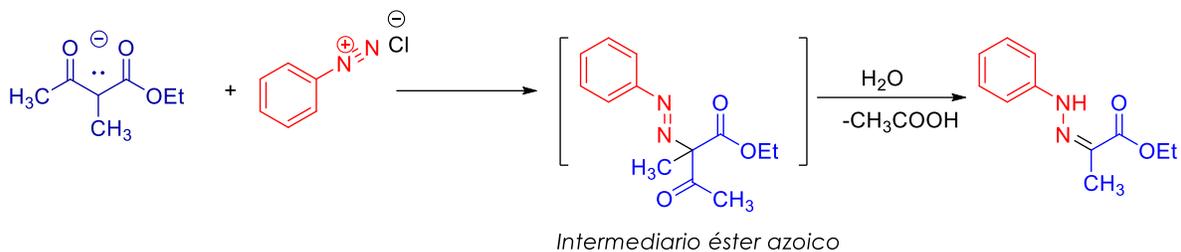
Esquema 1.3. *Obtención de sales de arildiazonio*

Las sales de diazonio son utilizadas como precursores en varias rutas sintéticas, lo que los hacen intermediarios versátiles para la preparación de una gran variedad de compuestos aromáticos sustituidos. En particular cuando las sales de diazonio reaccionan con metileno activados se logra la síntesis de hidrazonas a través de la formación de compuestos fenilazóicos¹³ (**Esquema 1.4**).

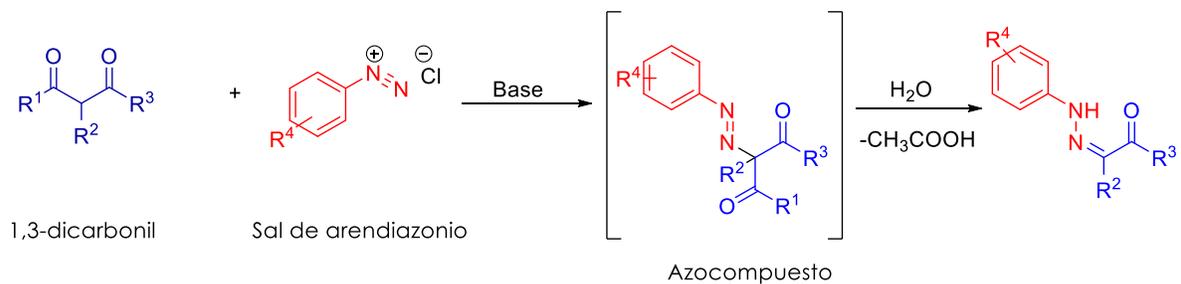


Esquema 1.4. *Reacción de obtención de hidrazonas por medio de sal de diazonio y metileno activado*

Una reacción conocida por este método es la de Japp-Klingemann (**Esquema 1.5**), en donde, F.R. Japp y F. Klingemann en 1887 intentaron preparar un éster azoico mediante el acoplamiento de cloruro de bencendiazonio con la sal sódica de 2-metilacetoacetato.¹⁴ Sin embargo, el producto aislado resultó ser la fenilhidrazona de piruvato de etilo que contenía dos átomos de carbono menos al éster azoico esperado.^{14,15,16} Los experimentos subsiguientes mostraron que la reacción era general y el producto de acoplamiento inicial era el éster azoico, que era inestable bajo las condiciones de reacción y se reordenó rápidamente a la fenilhidrazona.



Ecuación general

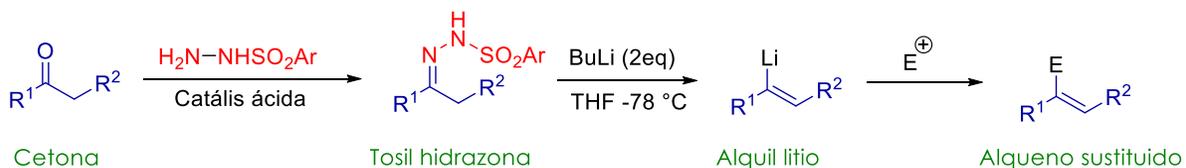
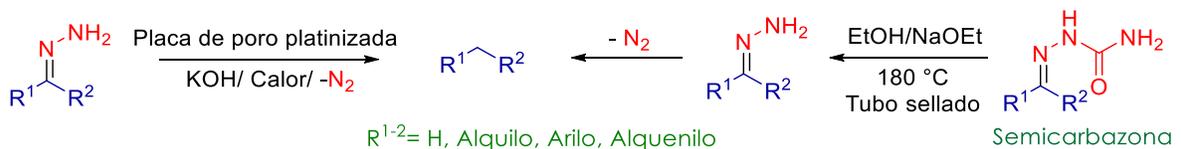


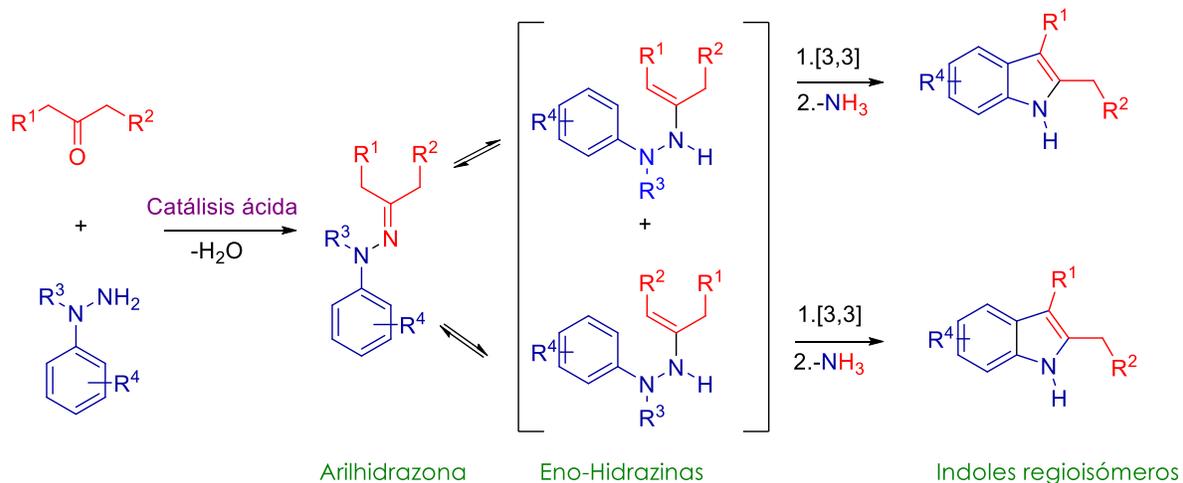
$R^1 = \text{Arilo, Alquilo}; R^2 = \text{H, Alquilo, Arilo, Acrilo, CN, Cl, Br}; R^3 = \text{O-Alquilo, O-Arilo, OH}; R^4 = \text{Electroatractor o Electrodonador}$

Esquema 1.5. Reacción de Japp-Klingemann

Aplicaciones

Las hidrazonas son una clase importante de intermediarios en química orgánica, ya que se pueden encontrar como electrófilos y como nucleófilos en varias reacciones tales como el acoplamiento de Mannich,¹⁷ la reacción Mitsunobu,¹⁸ la reducción de Wolff-Kishner,^{19, 20} la reacción de Barton,²¹ la reacción Bamford-Stevens-Shapiro,²² la síntesis de indoles de Fischer,²³ entre otras (**Esquema 1.6**).





Esquema 1.6. *Reacción de Wolff-Kishner, Bamford-Stevens-Shapiro, Fischer.*

Dentro de la química organometálica también se les ha encontrado una aplicación como ligantes orgánicos. En las últimas décadas se ha trabajado arduamente ya que su versatilidad ha sido muy útil en catálisis en muchas reacciones, facilitando la generación de compuestos que por química orgánica convencional son difíciles de sintetizar, aumentando rendimientos, reduciendo tiempos de reacción y eliminando pasos.

Las fenilhidrazonas han sido las más estudiadas como ligantes versátiles que suelen emplearse en química de coordinación y química organometálica; dependiendo del metal, pueden unirse en forma de ligante bidentado²⁴ y/o tridentado.²⁵ En este contexto es conocido que las hidrazonas α,β -insaturadas han sido empleadas como ligantes para formar complejos con varios compuestos metálicos para la síntesis de sistemas dinucleares.²⁶

Por otro lado, las arilhidrazonas han sido utilizadas como bloques de construcción de moléculas de interés biológico. La importancia biológica de las arilhidrazonas fue revisada e informada por Rollas y colaboradores,²⁷ donde se muestra que este tipo de moléculas poseen una gran variedad de actividades que van desde antidepresivos, analgésicos, antiinflamatorios, antitumorales, vasodilatadores y antivirales (**Figura 1.2**).

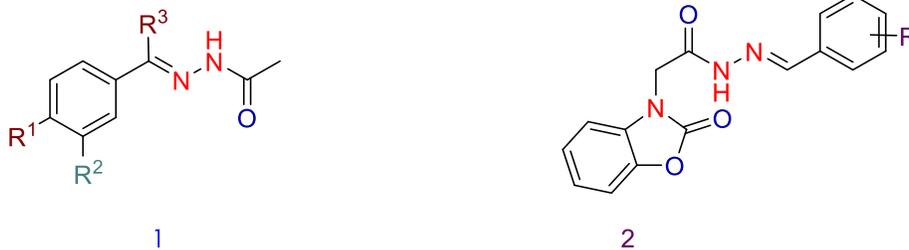


Figura 1.2. Acetil hidrazona (**1**), proporciona un buen tratamiento contra las epilepsia; la (2-oxobenzoxazolina-3-il)acetohidrazida (**2**) tiene actividad antiepiléptica.

Resultados y Discusión

Síntesis de los ligantes tridentados [C, N, P] **1a-c**

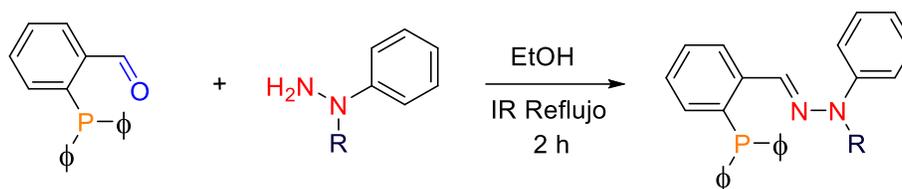
Como ya se mencionó, las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica, debido a que son utilizados en la síntesis de fármacos, en el diseño de la organocatálisis, en la síntesis de heterociclos y como posibles ligantes para la obtención de complejos organometálicos.

En este sentido, nuestro equipo de investigación, ha estado involucrado en la síntesis de hidrazonas y arilhidrazonas tridentadas que han servido como motivo estructural para obtención de complejos ciclopaladados.

Con la finalidad de obtener nuevos ligantes tridentados [C, N, P], se llevó a cabo la síntesis de las arilhidrazonas **1a-c**, por medio de una reacción clásica de adición-eliminación entre el 2-(difenilfosfina) benzaldehído y la arilhidrazina correspondiente (**Tabla 1.1**).



Tabla 1.1. Síntesis de las arilhidrazonas **1a-c**.



R	Ligante	Punto de fusión	Rendimiento
Ph	1a	168-170°C	70 %
CH ₃	1b	154-156°C	80 %
Bn	1c	238-240°C	56 %

Las arilhidrazonas ligantes **1a-c** fueron obtenidas como sólidos de color blanco y caracterizados por medio espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C y ³¹P (RMN ¹H, ¹³C y ³¹P).

Dada la similitud estructural de los compuestos, a manera de ejemplo se presenta el análisis espectroscópico para uno de ellos escogiendo arbitrariamente el compuesto **1a**.

Caracterización espectroscopia y espectrométrica del ligantes **1a**

El espectro de infrarrojo (**Figura 1.3**) para el ligante **1a**, muestra en la región de enlaces sencillos una banda en 3044 cm⁻¹, la cual es debida a la vibración de tensión de los enlaces $\nu_s(\text{C-H}_{\text{arom}})$ presentes en la molécula; en zona de enlaces múltiples aparecen una banda en 1482 cm⁻¹, correspondientes a la vibraciones de tensión asimétrica de dobles enlaces $\nu_s(\text{C}=\text{C})$ pertenecientes a los grupos aromáticos, en 741 cm⁻¹ y 685 cm⁻¹ se observan dos bandas que corresponden a la vibración fuera del plano del sistema aromático $\delta(\text{C-H}_{\text{arom}})$ y $\delta(\text{C-C-C})$ que corroboran la mono sustitución de los grupo fenilo; en la misma zona de enlaces múltiples se logra apreciar la banda correspondiente al enlace $\nu_{\text{as,s}}(\text{C}=\text{N})$ ubicada en 1574 cm⁻¹ debido la presencia del grupo imino. Finalmente, una banda que se aprecia en 1433 cm⁻¹ es debida a la vibración del enlace $\nu(\text{P-C})$ característica para enlace fenil-fósforo.²⁸

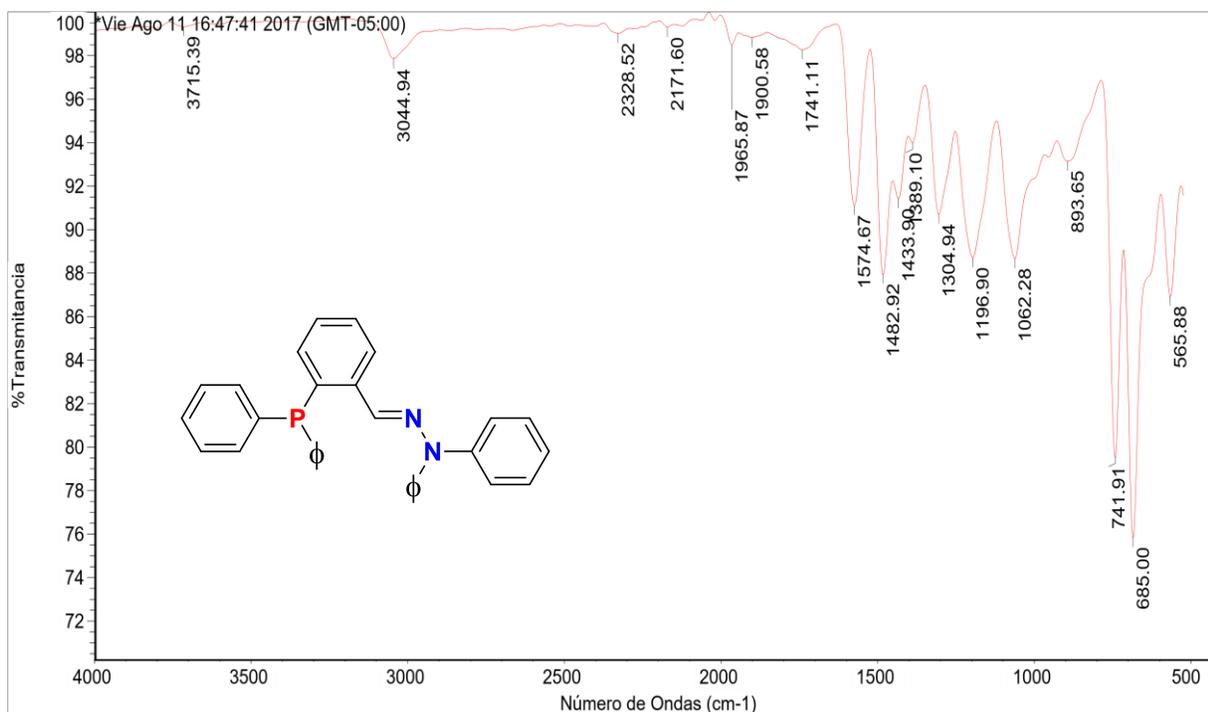
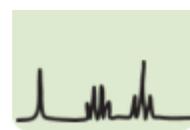


Figura 1.3. Espectro de IR (ATR) para el ligante 1a.

El espectro de masas realizado por la técnica DART e ilustrado en la (Figura 1.4), muestra en 457 m/z el ion correspondiente a la masa molecular más una unidad del compuesto esperado y como pico base, en 288 m/z se logra apreciar otro pico el cual se propone que se deba al fragmento $[C_{19}H_{15}NP]^+$ por lo que se piensa que se debe a la pérdida del fragmento $[C_{12}H_{10}ClNPd]^+$.

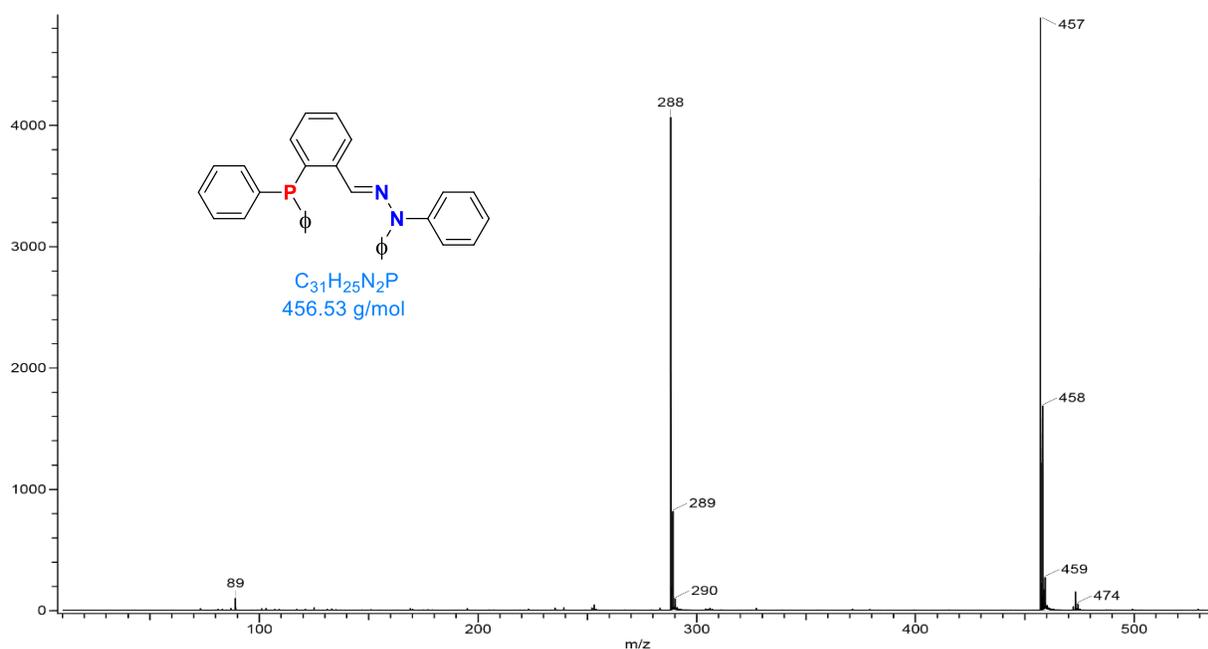
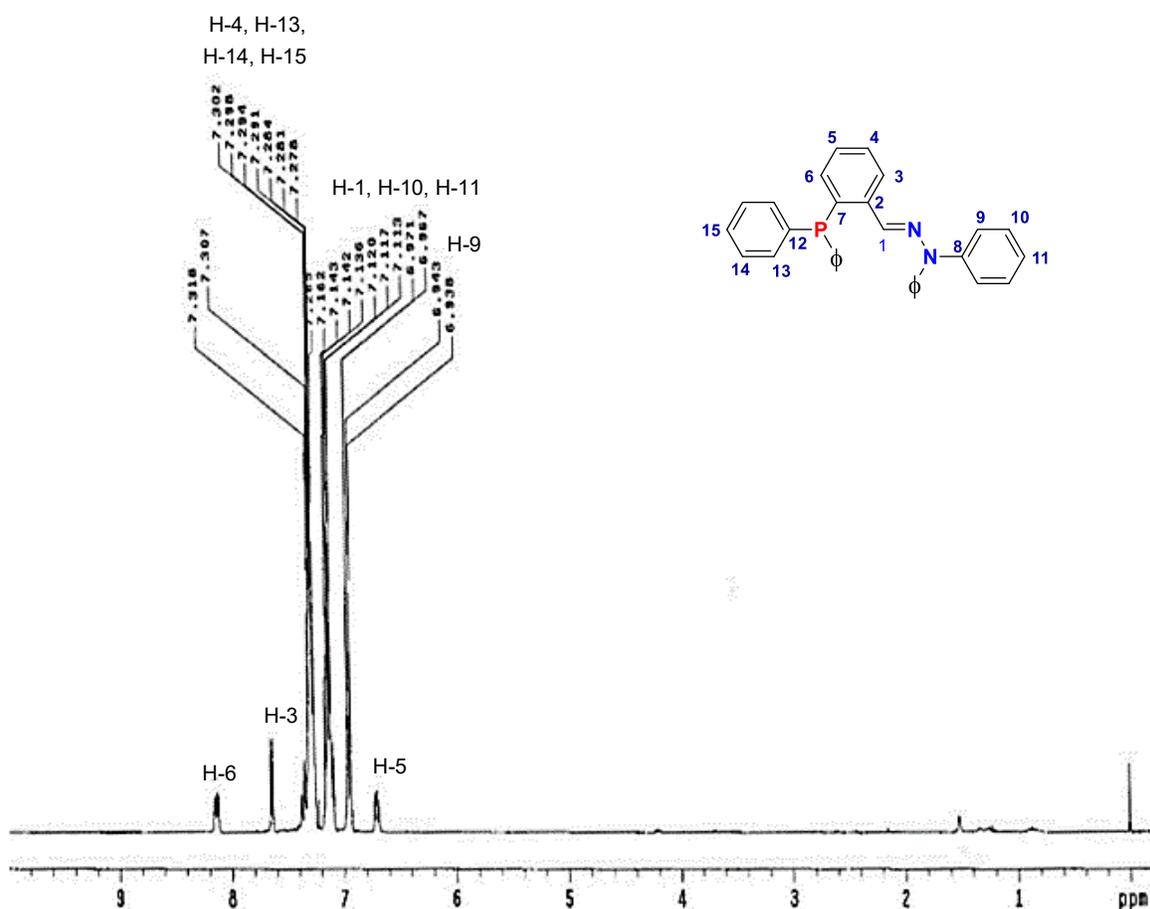


Figura 1.4. Espectro de Masas (DART, 19 eV) para el ligante 1a



En el espectro de RMN ^1H para el ligante **1a** (Figura 1.5), se observan desplazadas a campos bajos las señales correspondientes a la molécula, en un intervalo de 6.69-6.73 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para un protón y fue asignada a H-5, en esta misma zona en 6.93 ppm aparece una señal doble (J 7.2 Hz) que integra para cuatro protones y es asignada a H-9, en un intervalo de 7.09-7.16 ppm, una señal múltiple que integra para siete protones que corresponde a H-1, H-10 y H-11, para H-4, H-13, H-14 y H-15, aparecen en una señal múltiple que integra para once protones y que se encuentra ubicado en el rango de 7.26-7.32 ppm, en 7.65 ppm se observa una señal doble (J = 5.1 Hz) que integra para un protón y fue asignada a H-6. Finalmente, en el rango de 8.11-8.16 ppm se encuentra una señal múltiple la cual integra para un protón y corresponde a H-3.





El espectro de RMN ^{13}C (**Figura 1.6**) para el ligante **1a**, muestra las señales correspondientes a los átomos de carbono, las señales debidas a los átomo de carbono C-9, C-11, C-10 y C-8 respectivamente, se ubican en los siguientes desplazamientos de 122.2, 124.1, 129.6 y 136.1 ppm y estos son correspondientes a las átomos de carbono del anillo aromático unido al átomo de nitrógeno, mientras que las señales pertenecientes al anillo aromático monosustituido unido al átomo de fósforo aparecen en 128.4 ppm para el C-14, 128.5 ppm para C-15, 134.2 ppm para el C-13, 135.3 ppm y para el C-12 esta aparece como una señal doble ($J = 17.0$ Hz) debido por el acoplamiento con el átomo de fósforo. En 128.7 ppm se encuentra la señal debida al átomo C-4, en 132.7 ppm se encuentra la señal del C-3, en 135.9 ppm se aprecia la señal correspondiente al átomo C-2, en 136.1 ppm la señal proporcionada para al átomo C-8, la señal doble que se observa en 138.8 ppm ($J = 17$ Hz) debida a C-7, estas señales pertenecen al anillo aromático disustituido. Finalmente, C-1 desplazado a campos más bajos se localiza la señal característica de un carbono unido por un doble enlace a un nitrógeno en 143.3 ppm.

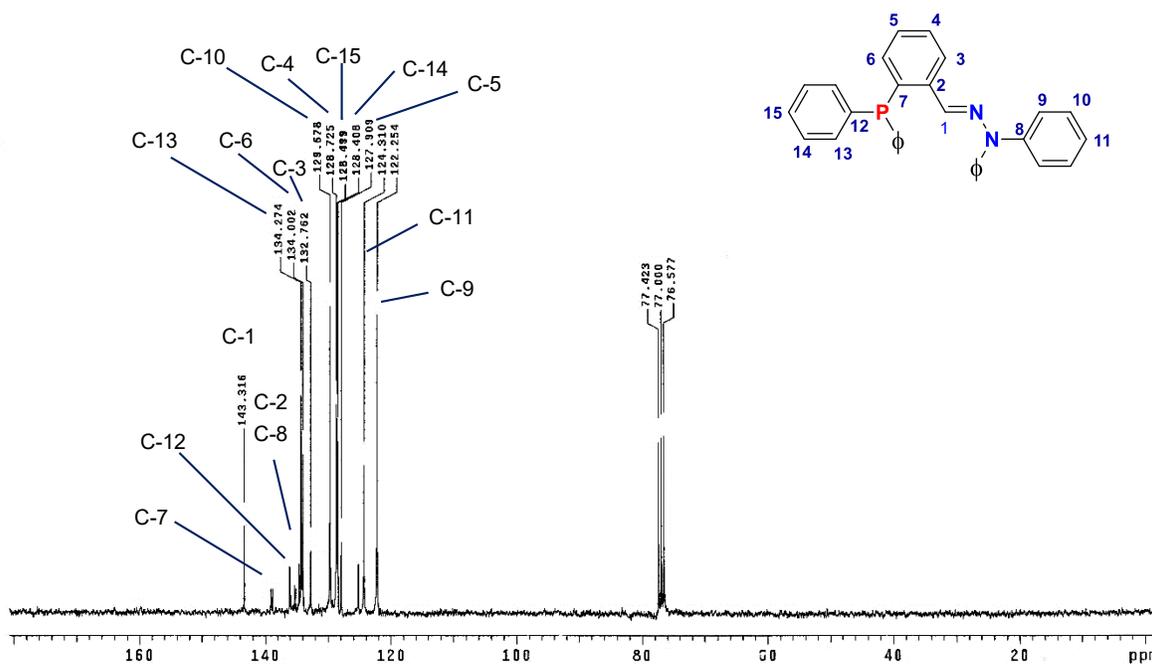


Figura 1.6. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para el ligante **1a**.



El espectro de RMN ^{31}P (**Figura 1.7**) se muestra una señal simple en -10.85 ppm cuyo desplazamiento químico se encuentra entre -10 y -13 ppm, de acuerdo a datos que se pueden encontrar en la literatura²⁹, una fosfina con esas características se puede encontrar dentro de esos parámetros, por lo cual se confirma la presencia de este grupo en el ligante esperado, el cual tiene la facilidad de coordinarse con un metal como Pd.

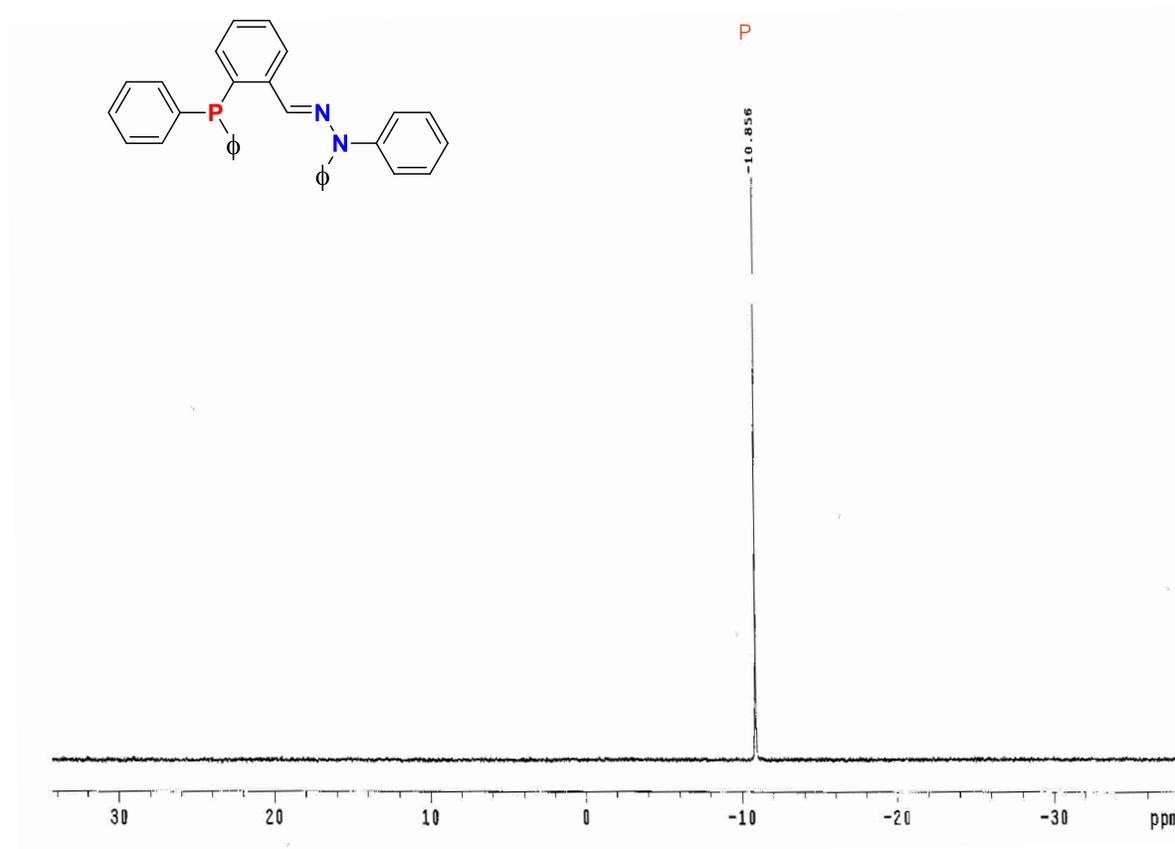


Figura 1.7. Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del ligante **1a**

Los datos espectroscópicos y de RMN de los ligantes **1b** y **1c** se encuentra en la sección del apéndice.

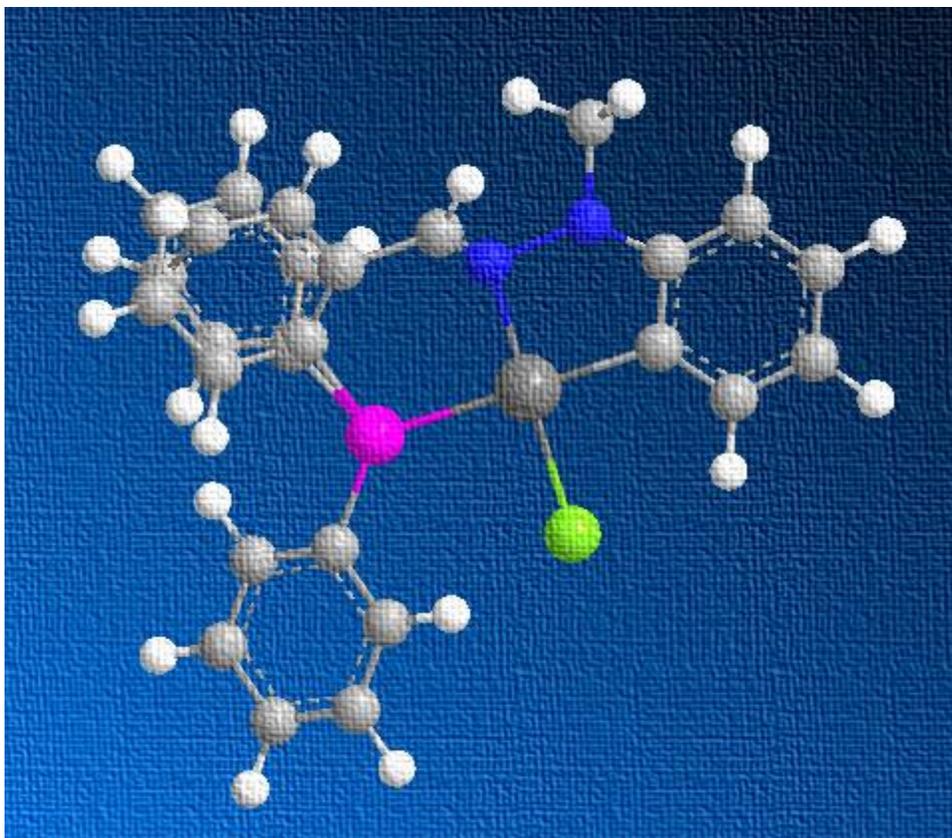


Conclusiones

Se logró la síntesis de tres nuevos ligantes tridentados [C, N, P] derivados de arilhidrazonas, por medio de una reacción de condensación entre el 2-(difenilfosfino)benzaldehído y la hidrazina correspondiente empleando la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

Por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas de IR, EM, RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P , fue posible elucidar las estructuras de los ligantes tridentados.





Capítulo 2

Síntesis de paladaciclos

GENERALIDADES

- *Compuestos ciclopaladados*
- *Clasificación de los paladaciclos*

MÉTODOS DE OBTENCIÓN

- *Activación C-H*
- *Adición oxidativa*
- *Transmetalación*
- *Adición nucleofílica*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN





Generalidades

Compuestos ciclopaladados

En general, un paladaciclo (**Figura 2.1**) puede definirse como un compuesto de paladio que contiene un enlace paladio-carbono estabilizado intramolecularmente por uno o dos átomos donadores neutros (Y), donde el grupo orgánico puede actuar como un ligante C aniónico de cuatro electrones o como un ligante C aniónico donador de seis electrones.



Y = $\text{NR}_2=\text{NR}$, PR_2 , AsR_2 , SR , SeR , etc.

R^1 , R^2 = alquilo, arilo, etc.

X = Cl, Br, I, OTf, OAc, disolvente, etc.

Figura 2.1. Estructura general de los paladacilos

Históricamente, uno de los eventos que han definido el desarrollo de la química de los paladacilos, fue el descubrimiento de la reacción ciclometalación en 1963 por Kleinman y Dubeck³⁰, cuando hicieron reaccionar azobenceno con NiCp_2 para obtener un metalacilo de cinco miembros (**Figura 2.2**). La estructura inicialmente propuesta por Kleinman y Dubeck consideraba que el níquel se coordinaba η^2 al $\text{N}=\text{N}$ en el enlace π .³⁰

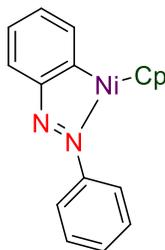
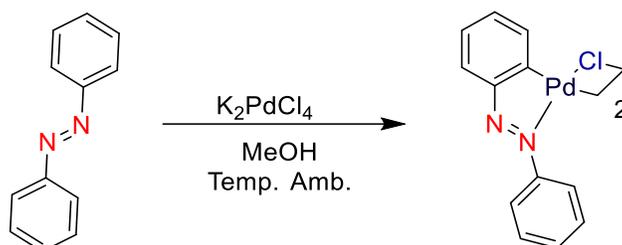


Figura 2.2. Complejo de Kleinman y Dubeck





Esta química pronto se extendió a otros metales de transición del grupo 10; así, entre 1965³¹ y 1968³² Cope, Siekman y Friedrich llevaron a cabo reacciones análogas de azobenceno y *N,N*-dimetilbencilaminas, esta vez usando PdCl₂ o K₂PdCl₄, lo que dio origen a los primeros paladaciclos aislados y caracterizados (**Esquema 2.1**).



Esquema 2.1. Complejo de Cope, Siekman y Friedrich

Clasificación de los paladaciclos

Los paladaciclos pueden ser divididos en dos tipos: aniónicos donadores de 4 electrones y aniónicos donadores de 6 electrones, que pueden representarse como CY e YCY, respectivamente. Normalmente existen como haluros o acetatos formando dímeros, con sus isómeros geométrico, *cisoides* y/o *transoides*³³ (**Figura 2.3**).

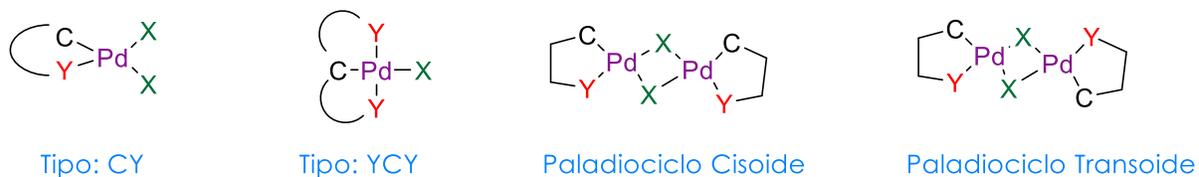


Figura 2.3. Estructuras generales de paladaciclos

Los paladaciclos tipo CY pueden ser neutros (diméricos **(a)**,^{34a} *bis*-ciclopaladados **(b)**^{34b} o monoméricos **(c)**^{34c}), catiónicos **(d)**^{34d} y/o aniónicos **(e)**^{34e}, dependiendo de la naturaleza de los otros ligantes presentes en el complejo (**Figura 2.4**).

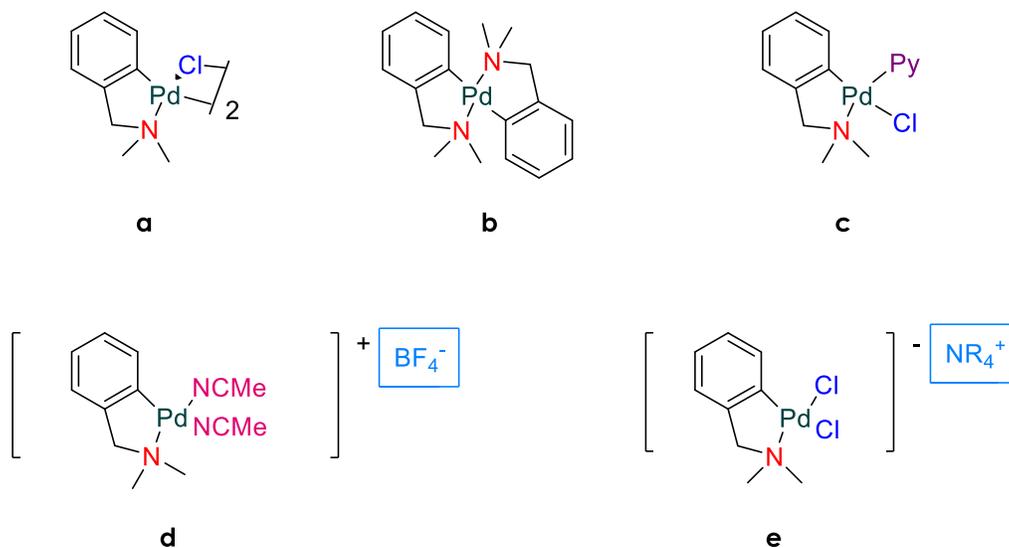


Figura 2.4. Ejemplos de paladacidos del tipo CY

Por su parte los paladacidos YCY, son generalmente monoméricos y pueden ser simétricos (**f y g**)³⁵ o no simétricos (**h y i**)³⁶ (Figura 2.5). El carbono metalado es usualmente un carbono sp^2 (aromático y/o vinílico) (**h**)³⁷ y menos común es un carbono sp^3 (**j**)³⁸.

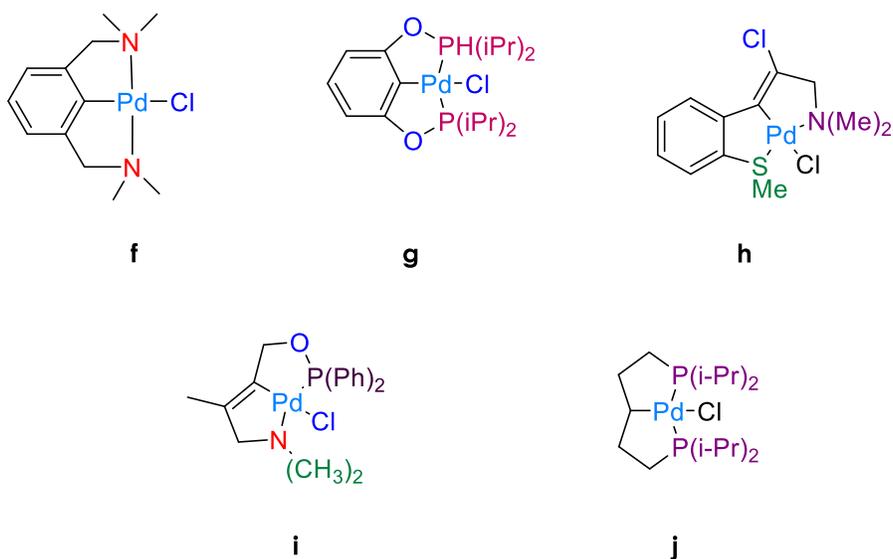


Figura 2.5. Ejemplos de paladacidos de tipo YCY



El grupo donador puede provenir de diversos grupos funcionales tales como aminas (**k**),³⁹ iminas (**l**),⁴⁰ piridinas (**m**),⁴¹ tiocetonas (**n**),⁴² amidas (**o**),^{43,44} amidinas (**p**),⁴⁵ oxazolinas (**q**),⁴⁶ tioéteres (**r**),⁴⁶ y éteres (**s**)⁴⁵ (Figura 2.6).

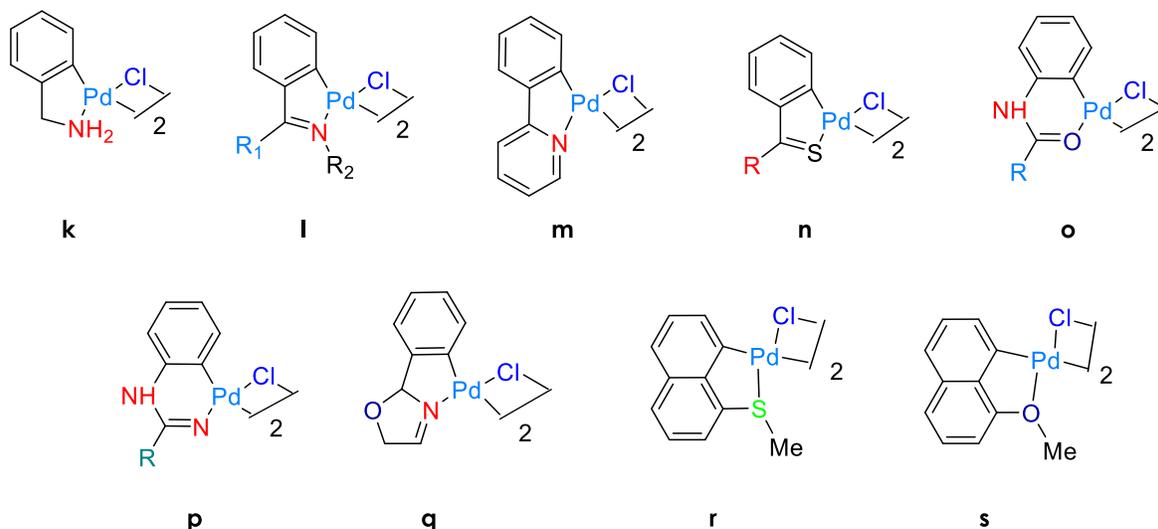
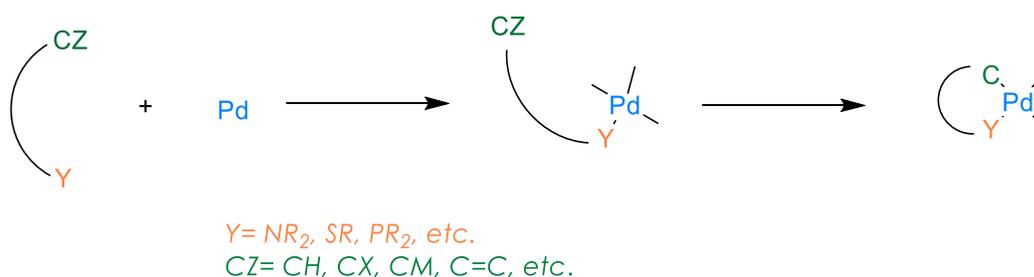


Figura 2.6. Ejemplos de paladaciclos con distintos grupos funcionales

Métodos de obtención de paladaciclos

Existen varios métodos disponibles para la generación de paladaciclos (activación C-H, adición oxidativa, transmetalación o adición nucleofílica sobre un enlace insaturado), y generalmente se forma un quelato de cinco o seis miembros como resultado de la formación de un enlace Pd-C estable, asistido por la coordinación del grupo donador de dos electrones (**Esquema 2.2**).



Esquema 2.2. Métodos para la generación de paladaciclos

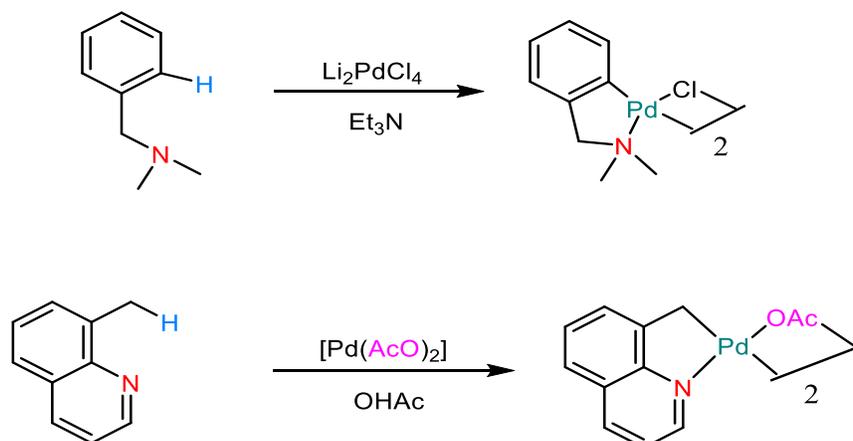


Activación C-H

La activación del enlace C - H asistida por un heteroátomo con paladio para dar paladaciclos; es una reacción de gran relevancia, tanto por razones metodológicas como por el potencial de aplicación de esta reacción. Metodológicamente, la activación directa de enlaces C-H de alquenos y arenos es una estrategia muy atractiva para la inserción de funcionalidad en hidrocarburos. Por lo tanto, una comprensión profunda e íntima de los pasos de activación del enlace C-H mediada por el metal es crucial.

En particular, la actividad del centro de metal puede ajustarse mediante la variación de la naturaleza del heteroátomo auxiliar. Una reactividad muy baja permite dilucidar la trayectoria de reacción detallada, tal vez incluso permitiendo la estabilización de intermediarios cruciales, identificando así factores claves que rigen la inserción exitosa de metales. Una reactividad muy alta es deseable en un contexto más aplicado, ya que la paladación del enlace C-H es un paso clave en muchas reacciones catalíticas como la formación de enlaces C-C y reacciones de acoplamiento cruzado. Por lo tanto, una adaptación confiable de la actividad del centro de paladio es altamente deseable, tanto en síntesis de laboratorio, así como en procesos de producción industrial.⁴⁷

La quelación directa por la activación del enlace C-H es la forma más simple y directa para la construcción de paladaciclos, también llamada ortopaladación. Los precursores de paladio comúnmente utilizados incluyen sales de tetracloropaladato de litio, sodio y/o potasio, en presencia de una base apropiada o bien $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ en ácido acético⁴⁸ (**Esquema 2.3**).



Esquema 2.3. Activación C-H



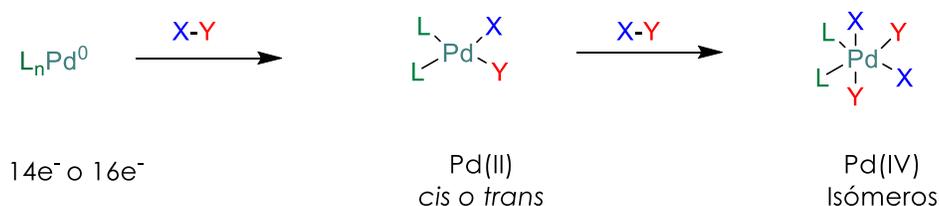


Adición oxidativa

Se puede considerar la adición oxidativa de una molécula X-Y a un centro metálico M, como la inserción del metal en el enlace covalente X-Y.

Esta reacción implica un proceso de dos electrones, como resultado de lo cual se forman dos nuevos enlaces, M-X y M-Y, usualmente en posiciones *cis*. Por lo tanto, el estado de oxidación formal y el número de coordinación del metal se incrementan en dos unidades.⁴⁹

La química de Pd está dominada por los estados de oxidación (0), (+2) y en menor medida, por (+4)⁵⁰ y el proceso oxidativo más común implica dos de estos tres estados. Por lo tanto, la adición oxidativa en los precursores Pd (0) da complejos planares cuadrados de Pd (II), y la adición oxidativa adicional a este último da derivados de Pd (IV) octaédricos (**Esquema 2.4**).



Esquema 2.4. Adición oxidativa sobre el paladio

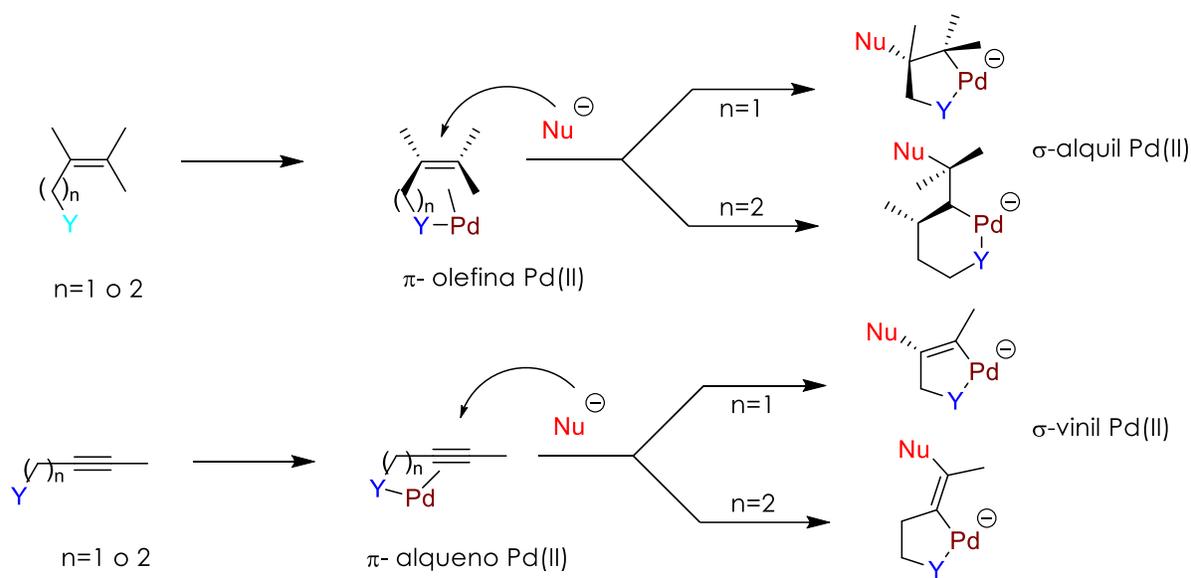
Transmetalación

La reacción de transmetalación es otro paso fundamental tanto estequiométricamente como en procesos catalíticos, como un método general y versátil para crear nuevos enlaces⁵¹. El conjunto de equilibrios que se muestra en el (**Esquema 2.5**). En cuanto a los reactivos y productos, la transmetalación implica la transferencia de un ligante de hidrocarburo dado R (alquilo, arilo, acilo, etc.) de un metal M a otro metal diferente M'. Al mismo tiempo, un ligante X (normalmente un haluro) se transfiere de M' a M. La reacción en su conjunto es un equilibrio; para obtener un desplazamiento máximo del equilibrio hacia la derecha, M debe tener una electronegatividad menor que M' y normalmente M es un metal alcalino (Li o Na), un metal alcalino (Mg), un elemento





En particular, los paladacilos producidos por esta metodología pueden considerarse como modelos intermediarios organometálicos, especies catalíticas en reacciones nucleofílicas de paladación.^{53, 54} De hecho, la activación de olefinas y alquinos por coordinación a los complejos de paladio (II) para someterse a reacciones de adición nucleofílicas está entre las estrategias sintéticas más estudiadas y utilizadas para catalizar transformaciones orgánicas.^{49, 50}



Esquema 2.6. Método de obtención de paladacilos a partir de alquenos y alquinos

Resultados y Discusión

Síntesis de complejos ciclopaladados 2a-c

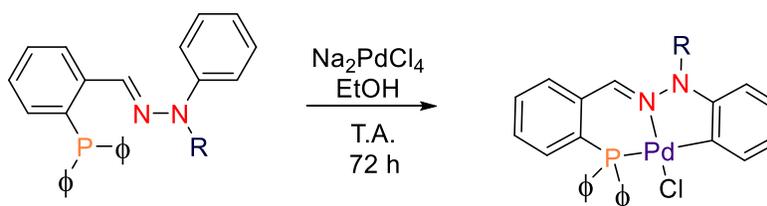
El arreglo estructural de un compuesto organometálico en muchos casos depende de las características del ligante que se utiliza para su síntesis, es por ello es de suma importancia el diseño de un de ligante orgánico que contenga una estructura favorable para poder llevar a cabo reacciones con metales de transición.

Con base a las generalidades mencionadas anteriormente sobre las reacciones de ciclopaladación, una vez obtenidos y caracterizados los ligantes tridentados derivados de las arilhidrazonas (**1a-c**), y



con el fin de obtener una serie de nuevos complejos ciclopaladados derivados de estos, se llevó a cabo la reacción entre los ligantes y Na_2PdCl_4 usando como disolvente etanol, la reacción dió como resultado la obtención de tres nuevos complejos tridentados [C,N,P] derivados de arilhidrazonas, la (Tabla 2.1) muestra los resultados obtenidos para esta síntesis.

Tabla 2.1 . Síntesis de Paladaciclos **2a-c**



R	Complejo	Punto de fusión	Rendimiento
Ph	2a	168-170°C	66 %
CH ₃	2b	154-156°C	83 %
Bn	2c	238-240°C	62%

Los complejos **2a-c** fueron obtenidos como sólidos de color blanco, sus puntos de fusión se muestran en la (Tabla 2.1), y sus estructuras fueron elucidadas por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales de IR, EM y RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

Debido a que los complejos tienen una estructura similar, a continuación se presenta el análisis espectroscópico y espectrométrico para uno de ellos, para dar continuidad, se escogió al complejo **2a**, el que es derivado del ligante **1a** correspondiente.

Caracterización de complejos ciclopaladados **2a-c**

En el espectro de infrarrojo, (Figura 2.7), para el complejo ciclopladado **2a** muestra la banda característica de la vibración del enlace $\nu_s(\text{C-H}_{\text{arom}})$ en 3047 cm^{-1} ; en 1504 cm^{-1} aparece una nueva banda de una amina ciclica lo cual confirma la coordinación del paladio en el nitrógeno, en 1473 cm^{-1} se observa una banda debida $\nu_s(\text{C=C}_{\text{arom}})$; en esta misma región, en 1504 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la vibración de $\nu(\text{C=N})$.

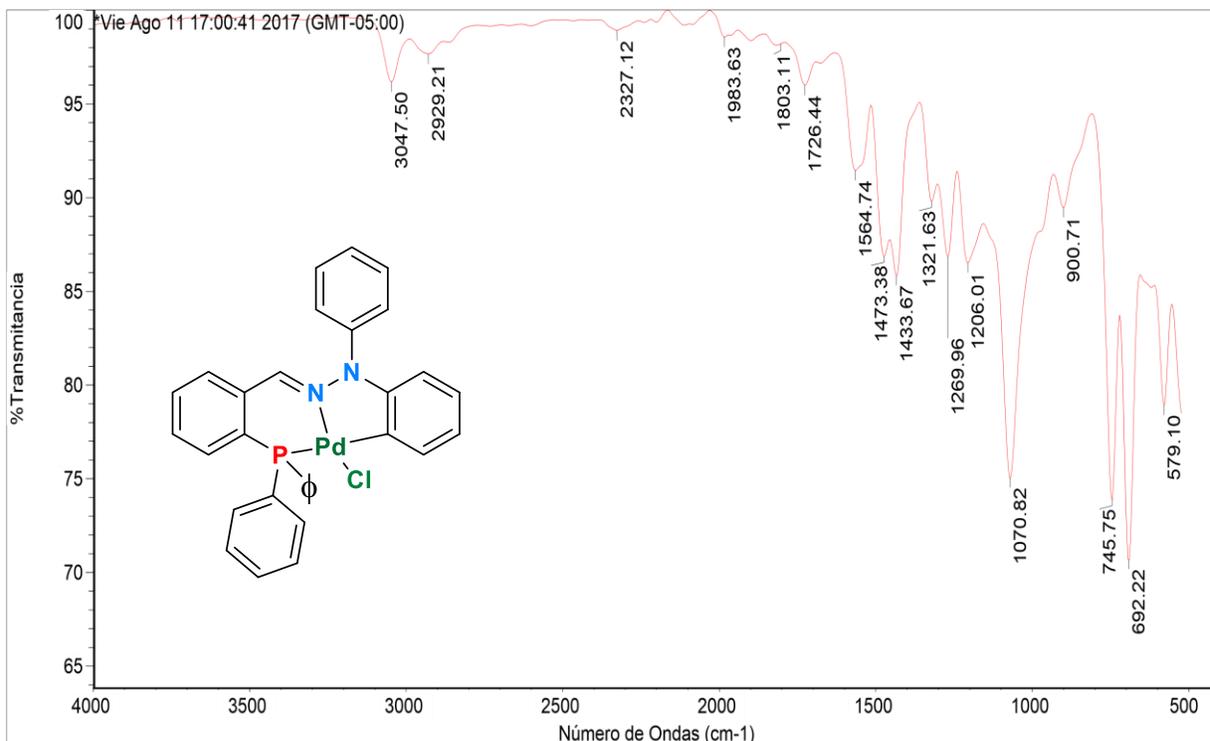


Figura 2.7. Espectro de IR (ATR) para complejo **2a**

En el espectro de masas (**Figura 2.8**) realizado por la técnica de (FAB⁺) para el complejo **2a**, se observa un pico en 596 m/z , que corresponde al ion molecular [M⁺], este dato nos proporciona la masa molecular del producto esperado más una unidad, además en 288 m/z aparece otro pico el cual corresponde al fragmento [C₁₉H₁₅NP]⁺ lo que se puede deber a la pérdida del fragmento [C₆H₄ClNPd]⁺ y finalmente en 154 m/z como pico base.

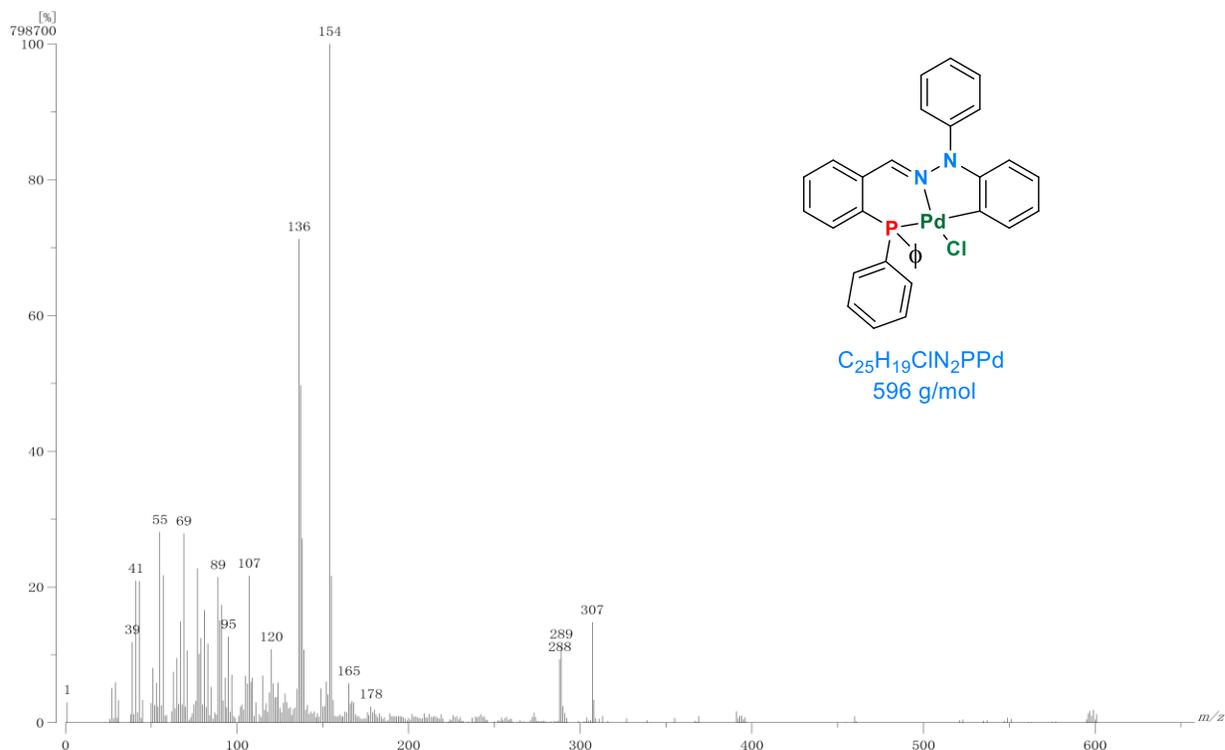


Figura 2.8. Espectro de Masas (FAB^+) para el complejo **2a**

En el espectro de RMN 1H para el complejo ciclopaladado (**Figura 2.9**) se aprecian cambios significativos en los desplazamientos químicos de las señales en comparación a las del ligante libre (**Figura 1.9**), en 5.84-5.88 ppm una señal múltiple correspondiente a H-9 que integra para un protón, observándose en 6.85-6.88 ppm otra señal múltiple que integra para un protón y que se asigna a H-10; en esta misma zona entre 7.02-7.6 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para un protón, la cual corresponde a H-11, el desplazamiento y multiplicidad de este juego de señales son características para un anillo ortopaladado.^{55, 56}

Así mismo en 7.26 ppm se observa una señal simple que integra para un protón, esta señal es asignada a H-1; una señal múltiple en 7.37-7.41 ppm que presenta una integración para siete protones correspondes a la presencia de H-5, H-12, H-19, H-20, H-21, posteriormente en 7.43-7.44 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos protones los cuales son asignadas para H-4, H-6, otra señal múltiple se encuentra entre 7.63-7.66 ppm señal que fueron asignadas a H-15, H-16, H-17. Finalmente en 8.01-8.03 una señal múltiple del H-3 corresponde a un protón.

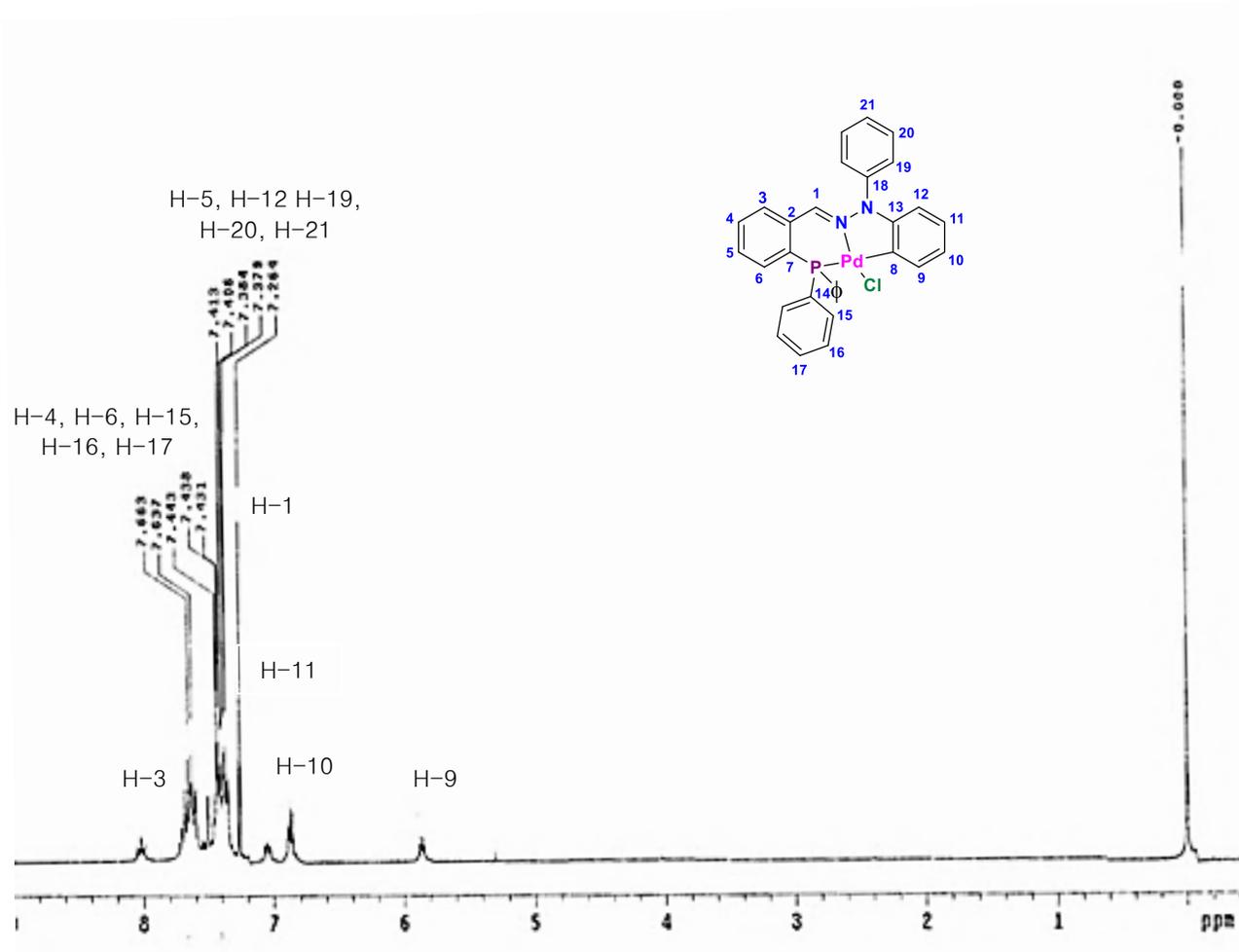
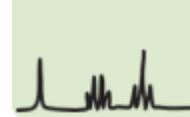
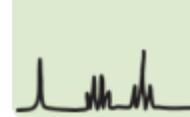


Figura 2.9. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el Complejo **2a**

El espectro de RMN ^{13}C para el complejo ortopaladado **2a** (Figura 2.10) muestra las señales correspondientes a la estructura del complejo, observándose en 142.0, 136.8, 129.0, 128.7, 132.2, 133.7 y 139.8 ppm las señales debidas a los C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 y C-7 respectivamente, las señales correspondientes al anillo aromático de la fosfina se encuentran en los siguientes desplazamientos químicos en 135.8, 130.5, 130.8 y 129.7 ppm identificados como C-14, C-15, C-16 y C-17 respectivamente.

Las siguientes señales asignadas a los carbonos aromáticos que tiene un enlace con el nitrógeno, los carbonos aparecen para C-18 en 118.0, C-19 en 119.1, C-20 en 129.0 y C-21 en 128.7 ppm.

Las señales de los átomos de carbono correspondientes al anillo aromático ortopaladado, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13 aparecen en 118.0, 122.0, 125.9, 125.5, 127.7 y 127.9 ppm respectivamente,



se sabe que los carbonos se ven afectados al tener una unión cercana con un metal de transición, su desplazamiento químico en un estudio de RMN ^{13}C tiene a disminuir su desplazamiento ya que el metal retira densidad electrónica, por lo cual esta es la evidencia de la generación del enlace M-C y la ciclopaladación además que está de acuerdo con datos previos de la literatura para sistemas ciclopaladados similares.^{55, 57}

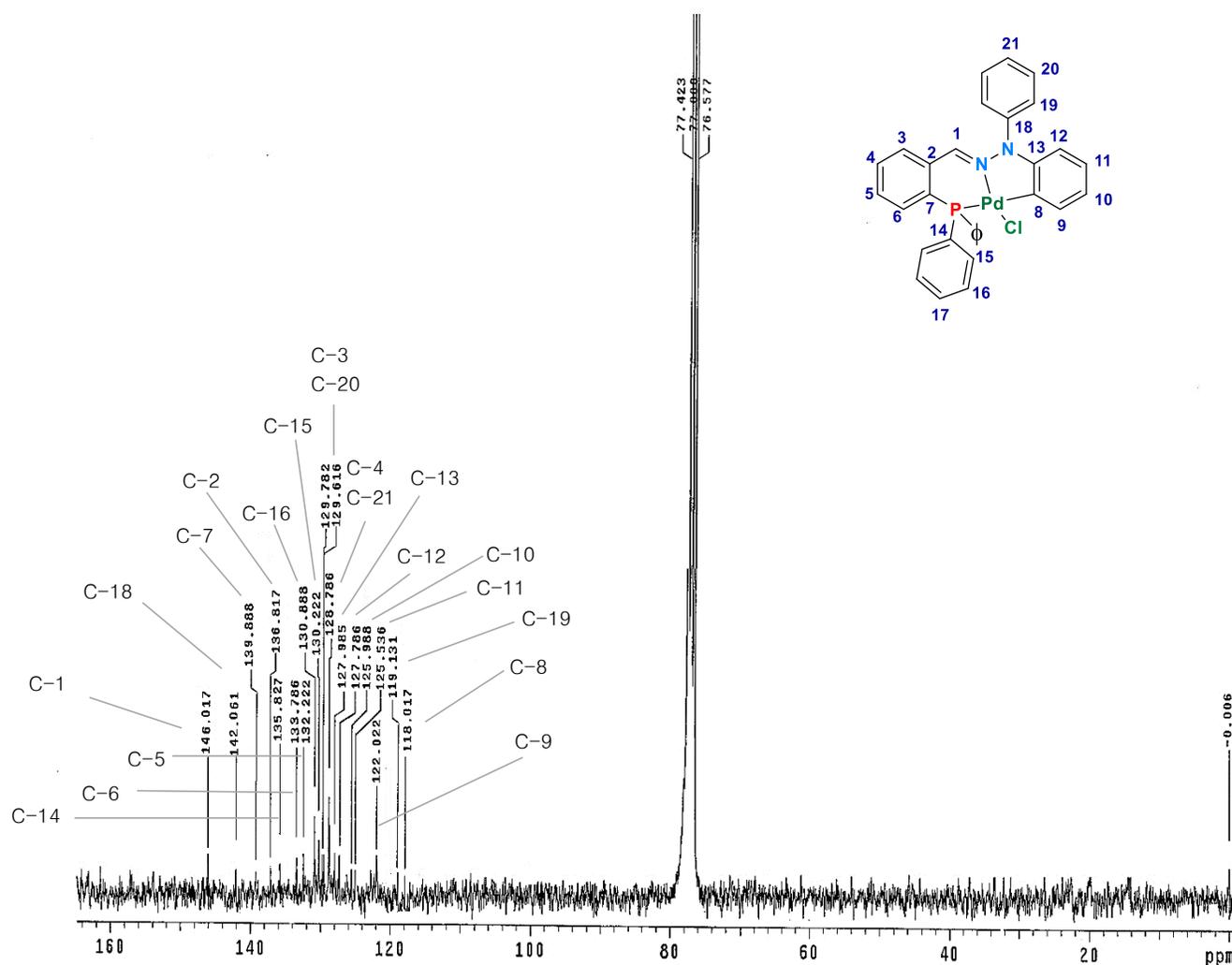


Figura 2.10. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para el Complejo **2a**

El espectro de RMN ^{31}P del complejo **2a** (Figura 2.11), se observa un señal simple a 15.85 ppm, a comparación del ligante libre (Figura 1.7) se destaca principalmente un desplazamiento químico hacia campos bajos, se observa una fuerte desprotección con respecto a ligante libre por la unión paladio-fósforo, ya que la presencia de este enlace metal-donador retira densidad electronica al



donador y con ello causa este efecto en un estudio de RMN. Con base en este estudio se puede corroborar que la coordinación entre P-Pd se llevó a cabo y asimismo tener un complejo de características [C, N, P].

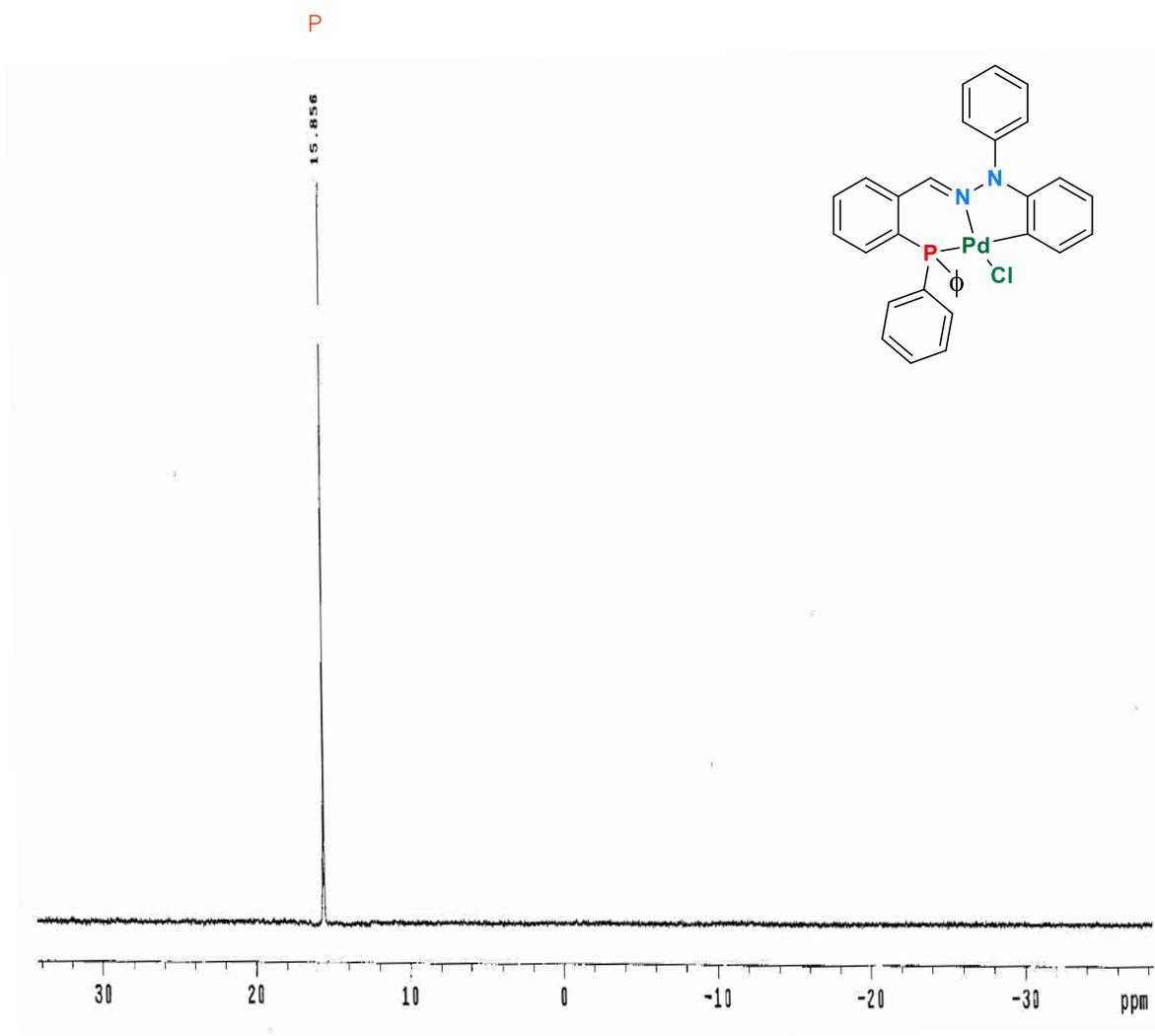
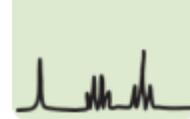


Figura 2.11. Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del complejo 2^a



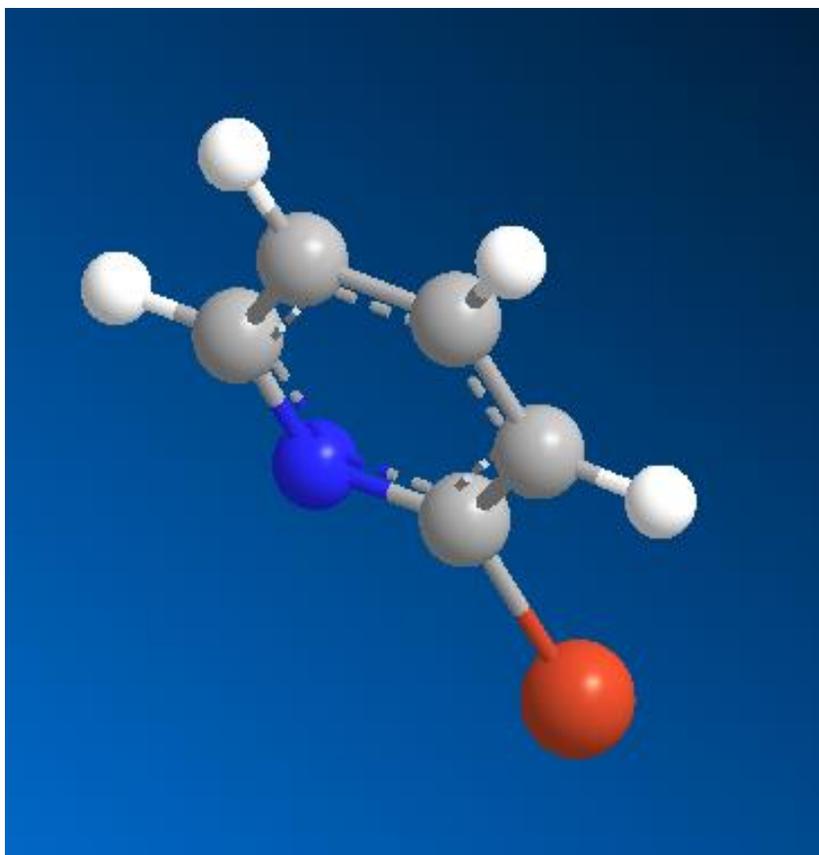
Conclusiones

Por medio de una reacción de paladación entre los ligantes y $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ fue posible la obtención de tres nuevos complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas tridentadas [C, N, P].

Se encontró que los ligantes 1a-c son buenas especies tridentadas [C, N, P] lo que favoreció la formación de complejos mononucleares de paladio (II).

Se logró la caracterización de los complejos ciclopaladados por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas de IR, EM, RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P





Capítulo 3

Evaluación catalítica

GENERALIDADES

- Catálisis
- Proceso catalítico
- Reacción de acoplamiento C-C
- Reacción de Suzuki-Miyaura
- Mecanismo de reacción
- Aplicaciones sintéticas
- Eficiencia catalítica TON y TOF

RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Generalidades

Catálisis

La catálisis es el proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción química, debido a la participación de una sustancia llamada catalizador. Este término fue acuñado por Berzelius hace más de 150 años cuando notó cambios en las sustancias cuando entraban en contacto con pequeñas cantidades de ciertas especies llamadas "fermentos".

Muchos años después, en 1895, Ostwald propuso la definición de lo que es un catalizador: un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad a la que una reacción química se acerca al equilibrio sin verse involucrada permanentemente.

Los catalizadores organometálicos consisten en un metal central rodeado de ligantes orgánicos (y ligantes inorgánicos). Tanto el metal como la gran variedad de ligantes determinan las propiedades del catalizador. El éxito de los catalizadores organometálicos radica en la relativa facilidad de la modificación de un catalizador al cambiar el entorno del ligante. Las propiedades cruciales a ser influenciadas son la velocidad de la reacción y la selectividad a ciertos productos.⁵⁸

Los catalizadores se añaden a la mezcla de reacción en cantidades que son mucho más bajas que las estequiométricas (entre 10^{-6} y 10^{-1}) y en principio, se encuentra sin cambios al final de la reacción. Por lo tanto, no aparece en el equilibrio de la reacción, y suele ser escrito en la flecha de la reacción para destacar esta característica (**Esquema 3.1**).

Un catalizador no es útil en reacciones termodinámicamente imposibles, por otro lado, cambia las vías de la reacción, es decir, influye en la cinética de la reacción; en particular disminuye la energía en los estados de transición (**Figura 3.1**).



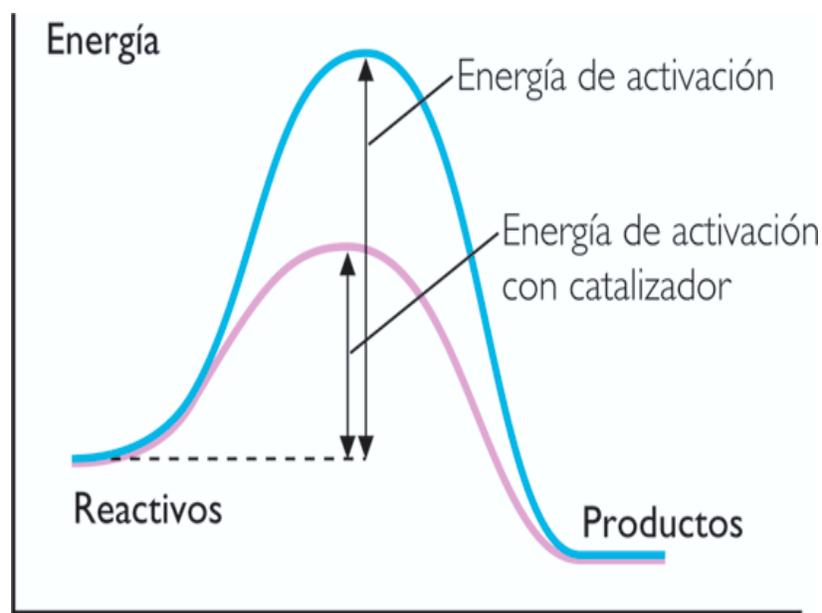


Figura 3.1. Diferencias de energía de activación

Los datos característicos del catalizador son la frecuencia de rotación (TOF, es decir, el número de volúmenes por mol. Catalizador por unidad de tiempo) y el número de rotación (TON, es decir, el número total de volúmenes por mol, hasta que ya no esté activo).

Proceso Catalítico

Las especies metálicas catalíticamente activas deben tener un sitio de coordinación vacante, es decir, deben estar coordinativamente insaturados, es decir deben tener 16 o 14 en su última capa de valencia (NEV), con el fin de permitir que las moléculas de sustrato se coordinen.

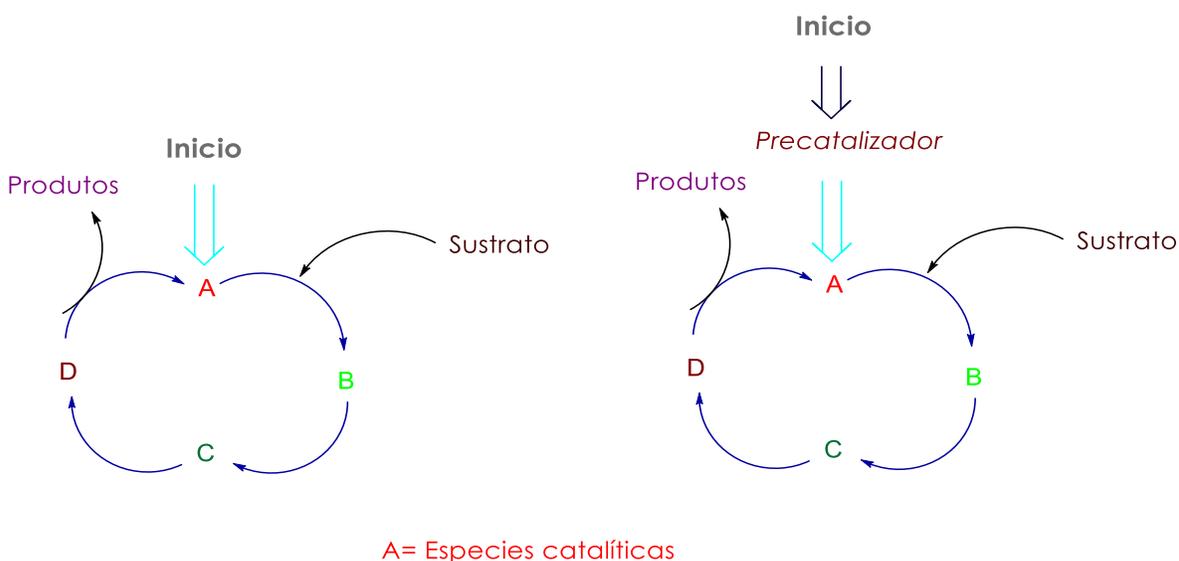
En ocasiones, los ligantes débiles o el disolvente como ligante pueden estar presentes y son fácilmente desplazados por moléculas de sustrato. Las fosfinas voluminosas, tales como trifenilfosfina, son fácilmente disociadas y constituyen así un reservorio de sitios de coordinación que se pueden llenar o vaciar a voluntad. Los metales nobles (2ª y 3ª líneas de metales de transición de los grupos 8, 9 y 10) que forman fácilmente especies de 16 electrones suelen ser considerados como catalizadores privilegiados.



En ciclos catalíticos, las diversas entidades involucradas tienen 16 y 18 NVE que pueden ir alternando sucesivamente según lo necesiten.

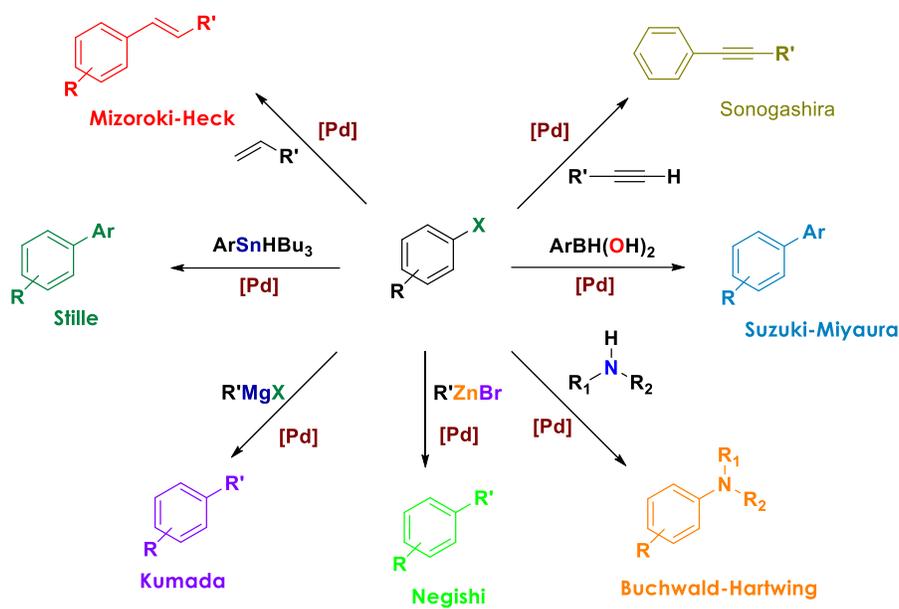
El papel de otros ligandos llamados "auxiliares" es evitar la precipitación del metal y asegurar un equilibrio estereoelectrónico correcto (densidad electrónica en el centro del metal, efecto estérico, efecto *trans*) permitiendo que todas las reacciones individuales de cada ciclo catalítico procedan a un buen ritmo y con una buena selectividad.

Los ciclos catalíticos se representan de la siguiente manera. Todas las etapas catalíticas proceden al mismo ritmo dentro de un ciclo determinado, pero puede haber una etapa determinante que puede cambiar incluso en el curso de la misma reacción (**Esquema 3.2**).⁵⁹



Esquema 3.2. Ciclo catalítico

En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de catalizadores homogéneos basados en metales de transición, ya que se pueden llevar a cabo transformaciones en condiciones de reacción suaves con alta selectividad y altos rendimientos. Dentro de las transformaciones más importantes se encuentran las reacciones de acoplamiento C-C tales como: Mizoroki-Heck,⁶⁰ Sonogashira,⁶¹ Suzuki-Miyaura,⁶² Negishi,⁶³ Stille,⁶¹ Kumada⁶¹ y Buchwald-Hartwig⁶¹ catalizadas por complejos de paladio (**Esquema 3.3**).



Esquema 3.3. Ejemplos de algunas transformaciones de ciclos catalíticos

Reacción de Acoplamiento C-C

La química organometálica ha proporcionado métodos nuevos e importantes en la química orgánica y en la industria farmacéutica para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Tales procesos, son denominados reacciones de acoplamiento,⁶⁴ desarrolladas a partir de los primeros trabajos de Tsuji y Trost.

Todas estas reacciones son catalizadas por una serie de complejos de paladio o simplemente por una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y ligante fosfina PR_3 . Todas ellas probablemente implican una reducción de Pd (II) a Pd (0), seguido por la adición oxidativa de RX el cual genera una especie intermediaria R-Pd-X oxidando a Pd (II) (R normalmente tiene que ser un grupo arilo o vinilo) de lo contrario la β -eliminación puede causar la descomposición del intermediario R-Pd que es requerido.

Reacción de Suzuki-Miyaura

En 1979, A. Suzuki y N. Miyaura informaron de la síntesis estereoselectiva de (E) -alquenos arilados mediante la reacción de 1-alqueniilboranos con haluros de arilo en presencia de un catalizador de paladio.⁶⁵ La reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio entre compuestos de





organoboro y haluros o triflatos orgánicos proporciona un método general y potente para la formación de enlaces carbono-carbono conocido como el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (**Esquema 3.4**).



R¹= alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, arilo

R= alquilo, OH, O-alquilo

R²= Alquenilo, arilo, alquilo

X= Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)₂

Base= Na₂CO₃, Ba(OH)₂, K₃PO₄, Cs₂CO₃, TIOH, KF, CsF, Bu₄F, NaOH, M⁺(⁻O-alquilo)

Esquema 3.4. Ecuación general de la reacción de Suzuki-Miyaura

El acoplamiento Suzuki-Miyaura presenta algunas ventajas tales como: 1) condiciones de reacción suaves; 2) disponibilidad comercial de muchos ácidos borónicos; 3) los subproductos inorgánicos son fácilmente eliminados de la mezcla de reacción, haciendo la reacción adecuada para procesos industriales; 4) los ácidos borónicos son ambientalmente más seguros y mucho menos tóxicos que los organoestanoanos (acoplamiento de Stille); 5) los materiales de partida toleran una amplia variedad de grupos funcionales y no se ven afectados por el agua; 6) el acoplamiento es generalmente estereo y regioselectivo; y 7) los alquilboranos con hibridación sp³ pueden acoplarse también mediante el acoplamiento cruzado de tipo B-alquilo Suzuki-Miyaura.

Algunas desventajas son: 1) generalmente los haluros de arilo reaccionan lentamente; 2) la generación de subproductos tales como los productos de autoacoplamientos que se forman a causa de oxígeno disuelto en disolvente; 3) se forman a menudo productos de acoplamiento de arilos unidos a fosfina; 4) la reacción no procede en ausencia de una base y 5) reacciones secundarias tales como racemización de compuestos ópticamente activos, se producen compuestos o condensaciones aldólicas. Las mejoras del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura incluyen el desarrollo de catalizadores que facilitan el acoplamiento de haluros de arilo no reactivos,^{66,67} la capacidad para reaccionar haluros de alquilo con hibridación sp³,^{68, 69, 70} y el uso de trifluoroboratos de alquilo, alquenilo, arilo y alquinilo en lugar de ácidos borónicos.^{71,72, 73}



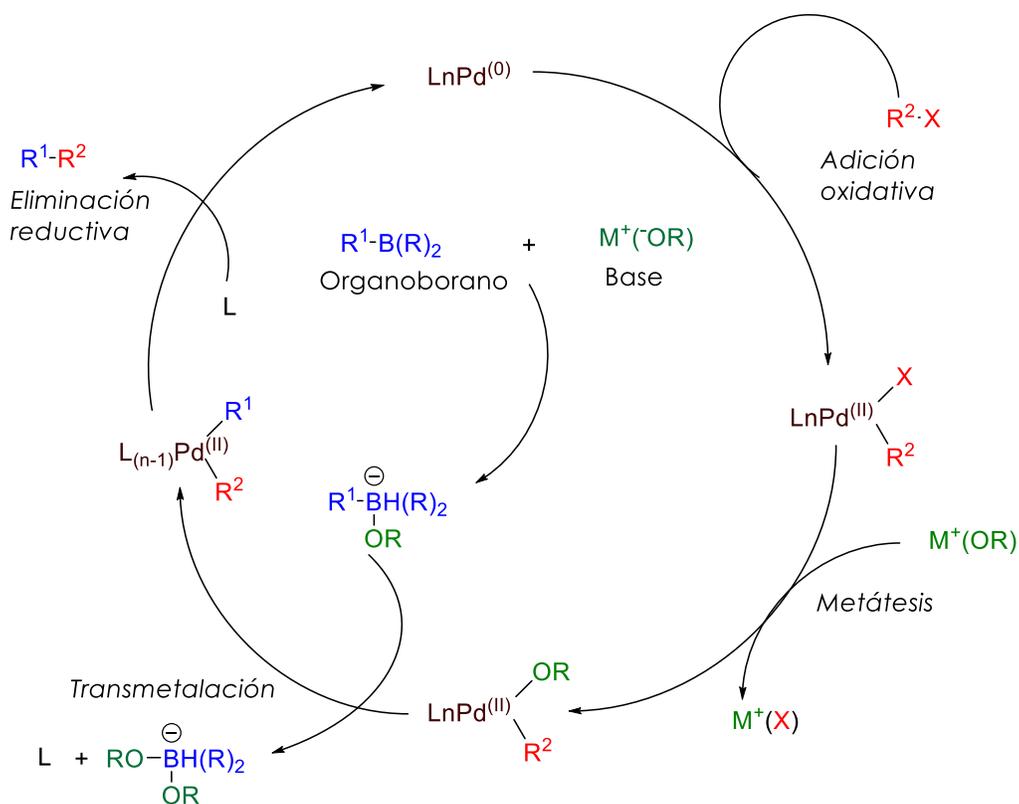


Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción del acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura es análogo al ciclo catalítico para las otras reacciones de acoplamiento cruzado y tiene cuatro etapas distintas: 1) adición oxidativa de un haluro orgánico a la especie Pd (0) para formar Pd (II); 2) intercambio del anión unido al paladio por el anión de la base; 3) transmetalación entre Pd (II) y el complejo alquilborato; y 4) eliminación reductora para formar el enlace sigma C-C y regeneración de Pd (0). A pesar de que los ácidos organoborónicos no se transmetalán a los complejos Pd (II), los complejos correspondientes se someten fácilmente a transmetalación.

La cuaternización del átomo de boro con un anión aumenta la nucleofilicidad del grupo alquilo y acelera su transferencia al paladio en la etapa de transmetalación. Los ligantes muy voluminosos y ricos en electrones (por ejemplo, P (t-Bu)₃) aumentan la reactividad de los cloruros de arilo, de otro modo no reactivos, acelerando la velocidad del paso de adición oxidativa (**Esquema 3.5**).^{74,75,76, 77,}

78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85



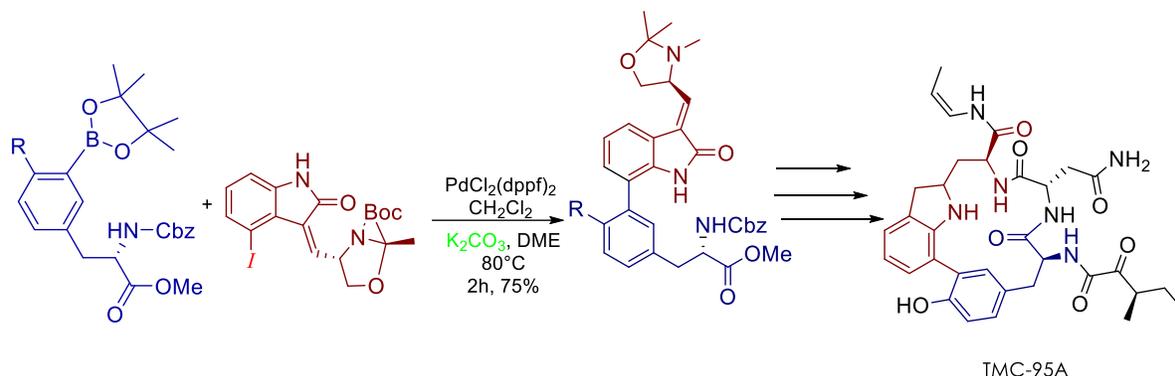
Esquema 3.5. Ciclo catalítico Suzuki-Miyaura





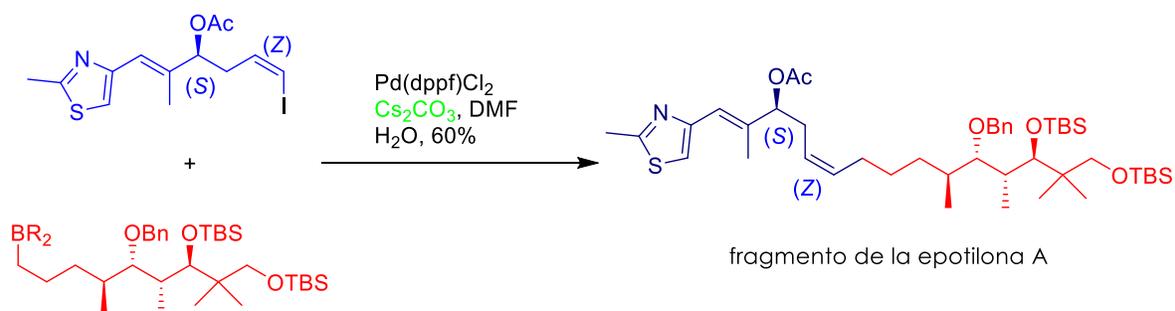
Aplicaciones sintéticas

Durante la síntesis total del inhibidor de proteosoma TMC-95A por S.J. Danishefsky, el resto biarilo se ensambló con un buen rendimiento por el acoplamiento cruzado de Suzuki de un yoduro de arilo y un arilborónico intermediario (**Esquema 3.6**).⁸⁶



Esquema 3.6. Síntesis de la proteosoma TMC-95A

El producto natural antitumoral epotilona A se sintetizó en el laboratorio de J.S. Panek.⁸⁷ Ellos utilizaron el B-alquil entre un alquil-borato con hibridación sp^3 y un (Z)-yodoalqueno para la construcción del alquil-fragmento principal; el alquilborano se preparó por hidroborcación del alqueno terminal con 9-BBN y el (Z)-yodoalqueno se añadió junto con el catalizador de paladio y la base (**Esquema 3.7**).

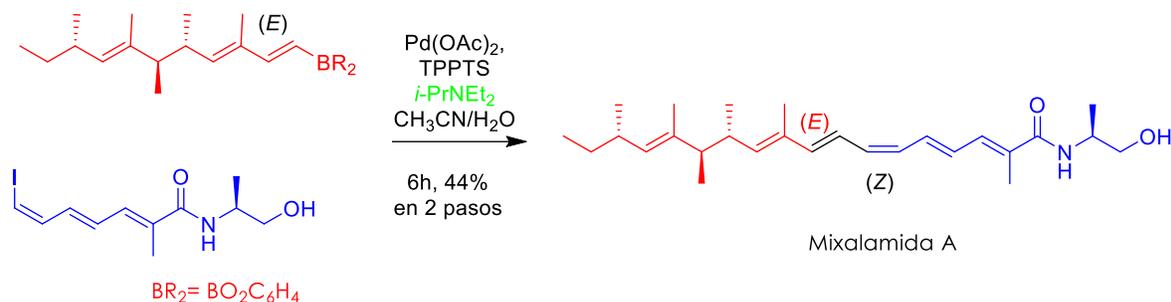


Esquema 3.7. Síntesis de fragmento de la Epotilona A

El último paso clave en la síntesis total de la mixalamida A por C.H. Heathcock, fue un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un (E)-vinilborano y un (Z)-yodotrieno.⁸⁸ El (E)-vinilborano se preparó antes del acoplamiento haciendo reaccionar el precursor enino con 2 equivalentes de

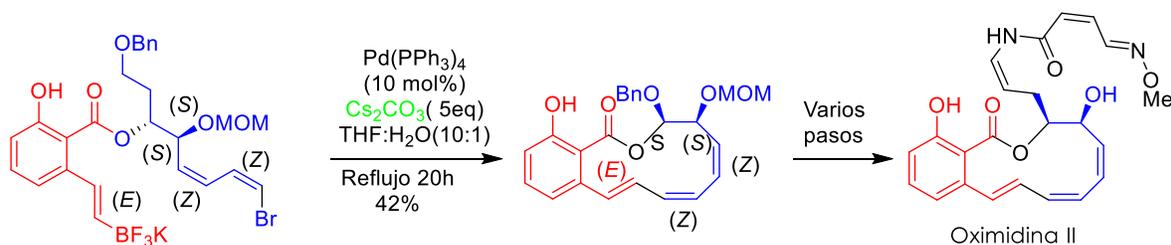


catecolborano. Una vez completada la hidroborcación, se combinó con el (Z)-yodotrieno y cantidades catalíticas de acetato de paladio (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8. Síntesis de la Mixalamida A

Una síntesis total formal de oximidina II se consiguió por G.A. Molander, utilizando un tipo acoplamiento intramolecular tipo Suzuki-Miyaura entre un trifluoroborato de alquencil potasio y un bromuro de alquencil para construir un anillo altamente tenso, poliinsaturado de 12 miembros de un producto natural (**Esquema 3.9**).⁸⁹ La estabilidad de los trifluoroboratos de potasio fue explotado con el fin de establecer las mejores condiciones para la macrociclización.



Esquema 3.9. Síntesis de la Oximidina II

Eficiencia catalítica TON y TOF

Para la evaluación catalítica se calculan los siguientes parámetros, ya que dan una buena aproximación para observar el desempeño de un catalizador; estos parámetros son:

TON (Turn Over Number): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado.



TOF (**Turn Over Frequency**): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo.

Una estimación aproximada de la cinética de reacción se expresa a través de los valores de TON y TOF ya que normalmente, en todo tipo de reacciones se realizan con exposiciones variables de tiempo de reacción y la diversidad sustratos pueden tener efectos sobre la reacción.

Resultados y Discusión

Los complejos ciclopaladados han adquirido gran interés debido a las diversas aplicaciones que tienen en diferentes áreas, pero principalmente por su uso como sistemas catalíticos en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado como las que ya se han mencionado, estas reacciones son esenciales ya que conducen a la formación de enlaces C-C, lo que ha permitido la obtención de moléculas grandes y complejas.

Uno de los acoplamientos importantes es la reacción de Suzuki-Miyaura, fue catalogado como un protocolo importante en la síntesis de biarilos, en donde este acoplamiento en el ámbito académico e industrial ha sido muy estudiado. En este tipo de acoplamiento, comúnmente se emplean complejos de paladio con ligantes fosfina como sistemas catalíticos; sin embargo, la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

En este contexto, los complejos ciclopaladados **2a-c** que contienen en su estructura una fosfina, resultaron ser estables en condiciones ambientales, motivo por lo que resulto importante evaluar el potencial catalítico de estos complejos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Adicionalmente, los complejos ciclopaladados poseen una estructura molecular que presenta ciertas características como aporte de densidad electrónica, un brazo hemilábil y un donador de electrones, entre otras, que les permiten ser utilizados como precursores catalíticos en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura. La estructura molecular de los complejos que se representa en la **(Figura 3.2)** muestra que los complejos tiene una parte que 1) les aportan densidad electrónica sobre el átomo de paladio, por esta razón se podría favorecer la adición oxidativa, contiene además 2) un grupo donador nitrógeno el cual le permite ser estable en condiciones aerobias, 3) un anillo de seis miembros y uno de cinco que brindan una considerable





estabilidad a la molécula, por último 4) posee un brazo hemilábil con un grupo donador fósforo, por lo tanto, le puede permitir estabilizar intermediarios de reacción durante el proceso catalítico.

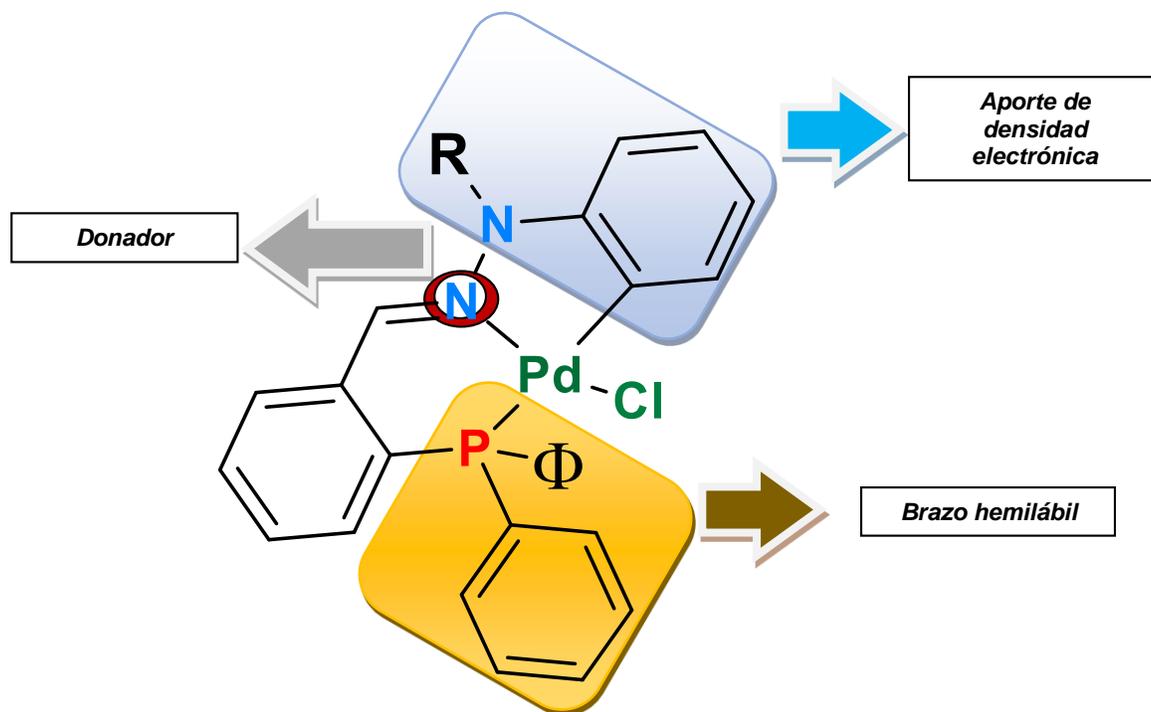


Figura 3.2. Estructura general de los complejos

La evaluación catalítica de los sistemas ciclopaladados consistió en:

- Determinar la concentración óptima de catalizador
- Evaluar el tipo de base a emplear
- Establecer el mejor disolvente para realizar el acoplamiento
- Evaluar la presencia del aditivo TBAB en la reacción

A continuación, se describe el estudio detallado de dichas variables.

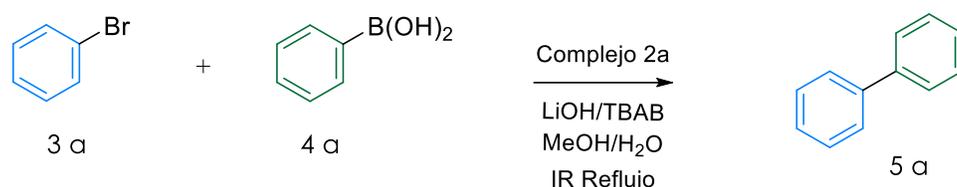
Concentración de catalizador

Inicialmente se llevó a cabo un estudio sobre el efecto de la concentración del catalizador; para ello se utilizó el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico como reacción modelo, empleando LiOH como base, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, por sus siglas en



inglés) como aditivo, la reacción se llevó a cabo en una mezcla de MeOH/H₂O y se utilizó como fuente de calentamiento la irradiación infrarroja (IR), la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina para determinar el tiempo óptimo de reacción y con el empleo del complejo **2a**, estos resultados se muestran en la **(Tabla 3.1)**.

Tabla 3.1. Estudio catalítico carga de catalizador



Ensayo	% mol de catalizador	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	0.5	10	96
2	0.25	45	78
3	0.1	180	60

Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 0.5 mmol de TBAB, [%] de **2a**, 1 mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR, ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Las datos de la **(Tabla 3.1)**, muestran que se obtienen excelentes rendimientos al utilizar una concentración de catalizador de 0.5 % mol en un tiempo de 10 min; no obstante, al intentar disminuir la concentración, el rendimiento se ve disminuido y además se observa un incremento importante en el tiempo de reacción. Dados estos resultados, se consideró como la mejor concentración de catalizador es 0.5% mol.

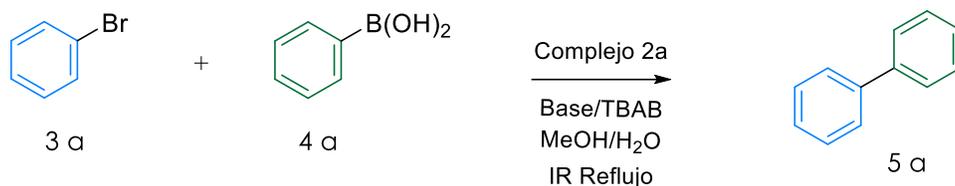
Evaluación de la Base

Uno de los aspectos fundamentales del acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, es el uso de bases. De acuerdo con la literatura, en las reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos de organoboro, la presencia de una base es esencial debido a que aumenta el carácter nucleofílico del compuesto organoborano, ninguna reacción ocurre sin base, además de que si se encuentra una base ideal, es posible que la transmetalación (que es el segundo paso del ciclo catalítico) ocurra más rápidamente.



Adicionalmente, hay muchos compuestos orgánicos que son sensibles a las bases, es por ello que es importante realizar un estudio empleando distintas bases con la finalidad de evaluar la influencia de las mismas en la reacción de acoplamiento. Para dicho estudio se evaluaron 10 bases y los resultados de este estudio se ilustran en la **(Tabla 3.2)**.

Tabla 3.2. Estudio catalítico Bases



Ensayo	Base	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	LiOH	10	96
2	NaOH	25	65
3	KOH	30	50
4	Li ₃ PO ₄	60	70
5	Na ₃ PO ₄	90	30
6	K ₃ PO ₄	120	30
7	Li ₂ CO ₃	60	55
8	Na ₂ CO ₃	90	45
9	K ₂ CO ₃	120	40
10	Et ₃ N	30	80

Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 0.5 mmol de TBAB, [0.5%] de **2a**, 1 mmol de base, MeOH/H₂O, reflujo con IR. ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

El caso particular de la variación de la base se basa en la solubilidad de las sales en el medio; se ha descrito el uso de sales orgánicas solubles en medios acuosos; sin embargo, el uso de sales inorgánicas ha mostrado tener excelentes resultados en los mismos estudios. La facilidad para llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura con sales inorgánicas vuelve mucho más accesible esta metodología, ya que la disponibilidad de este tipo de reactivos es mayor a la de ciertas sales orgánicas.

Como se puede observar en la **(Tabla 3.2)**, los mejores resultados en cuanto a rendimiento se refieren se obtienen con LiOH (**ensayo 1**) y con Et₃N (**ensayo 10**); además, se puede observar en los diferentes grupos de aniones, que cuando el catión es Li se obtienen los mejores rendimientos (**ensayos 1, 4 y 7**), mientras que cuando se emplean bases cuyo catión es K o Na, se consiguen rendimientos bajos en tiempos prolongados de reacción.





Con los datos antes mencionados, se estable que la mejor base para llevar a cabo el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilbóronico es el LiOH (**ensayo 1**).

Estudio de Disolvente

Es conocido que el medio en donde se lleva una reacción química influye, ya que puede tener un efecto en la solubilidad, estabilidad y velocidad de reacción, así que la elección del disolvente apropiado permite que los reactivos y las especies intermediarias puedan estar en condiciones para interactuar y llevarse los pasos en la síntesis.

En este contexto, y una vez obtenidas las condiciones de base y concentración de catalizador, fue necesario determinar el disolvente adecuado para llevar a cabo este acoplamiento.

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medioambiente. Mediante los parámetros conocidos como los 12 principios de la Química Verde,⁹⁰ que han experimentado una creciente relevancia para considerar un proceso químico como sostenible y entre ellas, como el principio 5) Disolventes seguros y de baja toxicidad, ya que los disolventes son una de las principales claves en una reacción química. Por tanto, para el diseño de un proceso químico sostenible, la mejor alternativa es la ausencia de disolvente y en caso de utilizarse, se deben considerar aquellos ambientalmente menos perjudiciales.

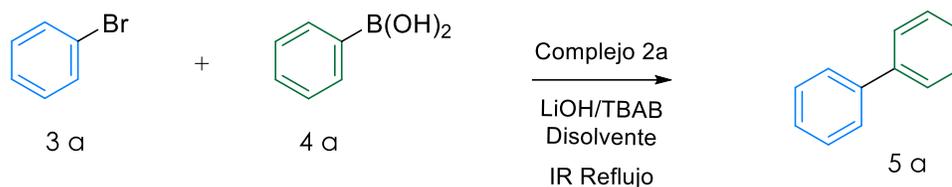
Según se ha informado con anterioridad, el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura puede ser llevado a cabo en una variedad de disolventes como lo pueden ser metanol, dimetilformamida o incluso tolueno o bien mezcla de éstos, por lo que no es posible generalizar que un disolvente o tendencia en ellos es la adecuada para llevar a cabo estos acoplamientos.

Dado lo anterior, y con la finalidad de encontrar una mejora en la metodología de la reacción de Suzuki-Miyaura en el uso de un disolvente con las características antes mencionadas, se llevó a cabo un estudio sobre el uso del disolvente o mezcla de disolvente en dicho acoplamiento, empleando una serie de disolventes catalogados como disolventes verdes, la **(Tabla 3.3)** muestra los resultados sobre este estudio.





Tabla 3.3. Estudio catalítico en disolventes



Ensayo	Disolvente	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	MeOH/H ₂ O	10	96
2	MeOH	45	80
3	H ₂ O	60	70
4	EtOH/H ₂ O	30	95
5	EtOH	120	76
6 ^c	MeOH/H ₂ O	120	50

Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 0.5 mmol de TBAB, [0.5%] de **2a**, 1 mmol LiOH, disolvente (1:1), reflujo con IR, ^a Determinado por ccf. ^b Rendimiento aislado. ^c La reacción se realizó en ausencia de TBAB.

Se planteó el uso de disolventes de elevada polaridad; también fue tomada en cuenta la toxicidad y el peligro que representa el uso de estos disolventes. Se utilizó como principio del estudio al metanol, etanol y agua, por ser sustancias de bajo impacto ambiental, pequeño peligro por su uso y elevada polaridad.

Como se puede apreciar en la **(Tabla 3.3)** cuando se empleó mezcla de disolventes **(ensayo 1 y 4)** se obtiene el mejor rendimiento en el menor tiempo, resaltando el resultado cuando se utiliza la mezcla MeOH/H₂O, mientras que cuando se emplea disolventes puros **(ensayos 2, 3 y 5)**, el tiempo se ve incrementado y se observa una disminución el rendimiento de la reacción. Por lo tanto, el disolvente ideal para efectuar la reacción de acoplamiento es la mezcla MeOH/H₂O.

Por otro lado, es conocido que la reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos es suficiente para que tenga lugar la adición oxidante en la mayoría de enlaces C-X, aunque, algunos procesos libres de fosfina pueden alcanzar una alta actividad catalítica, incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente.

En un principio esta metodología no se empleó en forma constante, debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd (0) y estabilizar este último, ya que era el Pd (0) el que intervenía en el ciclo catalítico.



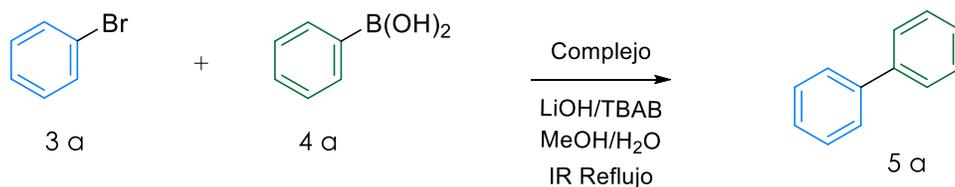
Sin embargo, Jeffery⁹¹ descubrió el efecto beneficioso que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio, que actuaban como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd (0), sin necesidad de ligantes auxiliares.

Con base a esto, se decidió realizar la reacción en ausencia de TBAB (**ensayo 6**) para comprobar si era necesaria su participación en el ciclo catalítico. Como se observa, la reacción si procede en ausencia de TBAB, pero muestra un alza en tiempo y una disminución en rendimiento, por lo se determina que el uso de TBAB mejora las condiciones de la reacción.

Estudio de complejos 2a-2c en las reacciones de acoplamiento

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción (concentración de catalizador, base y disolvente) se evalúa el potencial catalítico de los complejos **2a-2c** obtenidos para determinar el complejo más activo y sea el que continúe con los siguientes estudios, además de conocer el efecto de la estructura sobre las reacciones.

Tabla 3.4. Resultados de la actividad catalítica de **2a-2c**



Ensayo	Complejo	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	2a	10	96
2	2b	10	87
3	2c	10	55

Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenil borónico, 0.5 mmol de TBAB, [0.5%] de complejo ciclopaladado, 1 mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR. ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Como se aprecia en los datos obtenidos (**Tabla 3.4**), cuando se emplea los complejos **2a** y **2b** se obtienen rendimientos altos, mientras que el rendimiento con el complejo **2c** el rendimiento es más bajo, no obstante que el tiempo de reacción es el mismo para los tres complejos. Aunque los complejos comparten una estructura muy similar, estas diferencias son importantes en su reactividad. El complejo **2a** que tiene unidos dos grupos fenilo en el átomo de nitrógeno amínico





(ver Figura 3.2) resulta ser el más efectivo dentro de la catálisis, este hecho podría deberse a que este complejo, a diferencia de los otros, pudiera tener una mayor contribución de densidad electrónica hacia el átomo de paladio lo que le permitiría, una vez formada la especie de Pd(0), llevar a cabo con mayor rapidez la adición oxidativa, y lo que pudiera ser causa del incremento en el rendimiento de la reacción.

Dados los resultados de las (Tablas 3.1-3.3) las condiciones óptimas de reacción son las siguientes:

- a) Concentración de catalizador 0.5% en mol
- b) LiOH como base
- c) Complejo ciclopaladado del compuesto **2a**
- d) MeOH/H₂O como disolvente
- e) Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo.

Síntesis de bifenilo

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción y con la finalidad de evaluar la eficiencia de los complejos ciclopaladados como precursores catalíticos, se evaluó la reacción empleando una serie de sustratos. De este modo se plantearon tres etapas: variación de bromobencenos sustituidos, variación de ácidos fenilborónicos sustituidos y uso de heteroarilbromuros.

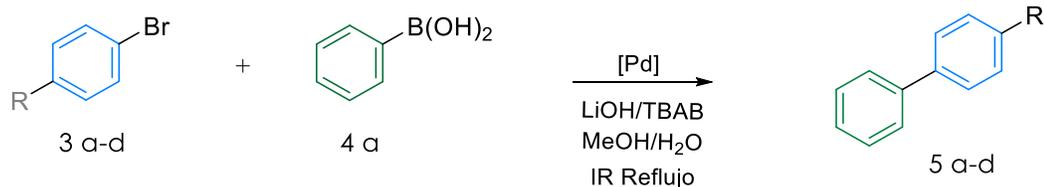
En una primera instancia se utilizaron una serie de bromobencenos monosustituidos, tanto con sustituyentes electroattractores como electrodonadores en posición para, los resultados se muestran a continuación.

Cabe mencionar que todos los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN-¹H y RMN-¹³C, y los datos están de acuerdo a lo informado en la literatura.





Tabla 3.5. Eficiencia catalítica con sustituyentes haluros de arilo



Ensayo	R	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON	TOF h ⁻¹
1	-H	5 a	10	96	192	1200
2	-OCH ₃	5 b	15	99	198	792
3	-Cl	5 c	30	64	128	256
4	-NO ₂	5 d	60	55	110	110

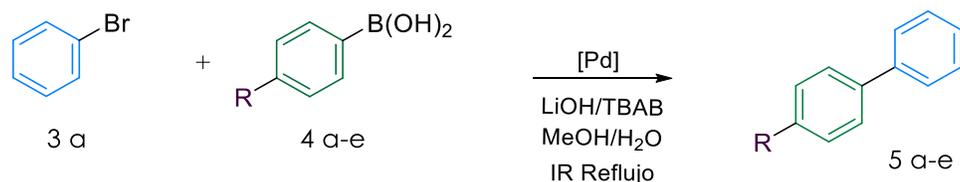
Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno correspondiente, 0.6 mmol ácido fenilborónico, [0.5%] de **2a**, 1 mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR. ^a Determinado por ccf. ^b Rendimiento aislado.

Con las pruebas realizadas se observa en la (**Tabla 3.5**), que la presencia de grupos donadores, vuelven más reactivo al sistema aromático del haluro de arilo, mientras que los grupos electroattractores provocan que estas especies sean menos reactivas, esto se aprecia en el tiempo de reacción que fue incrementando y el rendimiento fue disminuyendo. Esto se puede deber que algunos grupos electroattractores provocan por efecto de resonancia una deslocalización electrónica, lo que genera un doble enlace carbono-bromo lo que dificulta la ruptura de este enlace, el otro caso con otros grupos electroattractores causan un efecto inductivo sobre el halógeno retirándole densidad electrónica haciéndolo menos reactivos, por estas razones se observa más tiempo de reacción, una disminución en el rendimiento lo que puede perjudicar la adición oxidativa ya que el bromo se encuentra con un déficit electrónico para oxidar Pd(0) a Pd (II) y así continuar los pasos de la reacción, mientras que con grupos electrodonadores esto no sucede.

Además de evaluar la eficiencia catalítica en halogenuros de arilo, se decidió ver el efecto que tendrían los sustituyentes sobre el ácido fenilborónico y así hacer una comparación en los sustratos comprobando la versatilidad de esta reacción, observando si existen mejores condiciones de reacción sobre los reactivos. Los datos obtenidos se encuentran en la (**Tabla 3.6**).



Tabla 3.6. Eficiencia catalítica en reacciones con ácido *p*-fenilborónico sustituidos



Ensayo	R	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON	TOF h ⁻¹
1	-H	4 a	10	96	192	1200
2	-OCH ₃	4 b	15	55	168	672
3	-Cl	4 c	30	30	60	120
4	-NO ₂	4 d	60	40	78	78
5	-CF ₃	4 e	60	82	164	164

Condiciones: de 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol de TBAB, [0.5%] de **2a**, 1 mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR, ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Como se observa en la (Tabla 3.6) el efecto de electrónico de grupos electroattractores y electrodonadores que se encuentran en el ácido fenilborónico disminuyen el rendimiento. De acuerdo a lo reportado por Boubakri⁹², los sustituyentes electrodonadores muestran rendimientos bajos contra aquellos que son electroattractores, como tendencia general. Esto podría ser debido a que los grupos electrodonadores disminuirían el carácter ácido en el ácido fenilborónico lo que dificultaría el paso de la transmetalación, mientras que grupos electroattractores aumentaría el carácter ácido, facilitando de esta manera el paso de la transmetalación. Sí se observa el ensayo 5, R es un grupo con efecto inductivo (-I) como resultado le da más carácter ácido mejorando su desempeño durante la síntesis; sin embargo, este hecho no sucede con el grupo nitro.

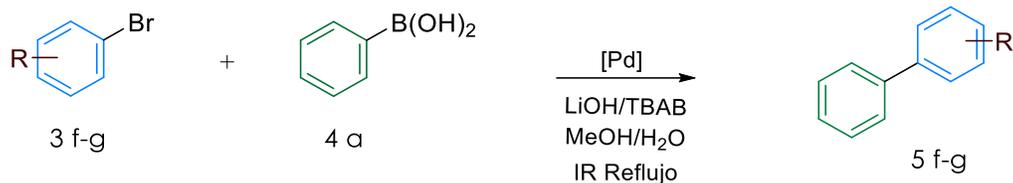
No obstante, Gao⁹³ reportó la síntesis de diversos biarilos en donde los sustituyentes provenían del ácido fenilborónico, mostrando una tendencia equitativa tanto para sustituyentes electrodonadores como electroattractores. De este modo, se puede observar que no es posible hacer una generalización para todos los catalizadores o sistemas catalíticos.

Por otro lado, para observar el efecto que puede tener el impedimento estérico sobre esta reacción se tomaron los siguientes reactivos, ya que puede ser de interés sintético llevar a cabo reacciones donde se encuentran sustratos sustituidos. Lo que extiende el alcance de productos de beneficio en una síntesis.





Tabla 3.7. Eficiencia catalítica con sustituyentes impedimento estérico



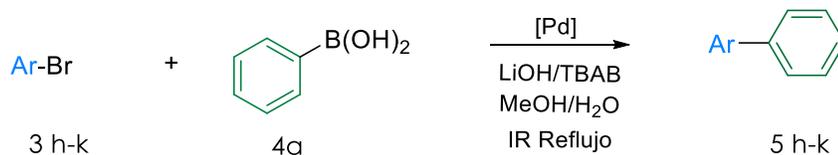
Ensayo	R	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON	TOF h ⁻¹
1	2,6-dimetil	5f	120	24	48	24
2	3-Metil	5g	180	45	90	30

Condiciones: de 0.5 mmol de R-bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, [0.5%] de **2a**, 1mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR, ^a Determinado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Se puede apreciar en la (Tabla 3.7) las consecuencias de tener impedimento estérico, disminuye el rendimiento de la reacción, la selectividad y el tamaño del catalizador es muy específico, por lo ende necesita espacio y orientación para llevar su función, grupos cerca del halogenuro interfieren en la velocidad en que se lleva a cabo la conversión de reactivos a productos.

Finalmente, para observar la versatilidad de esta reacción y la eficiencia del catalizador empleado, resultó interesante realizar la reacción empleando como sustratos heteroarilbromados. Como ya se conoce, éstos son de interés en síntesis por su elevada presencia en muchos compuestos; no obstante que este tipo de sustratos suelen ser menos reactivos, por lo que sí es posible activarlos en una reacción de acoplamiento, esto ocasionaría ventajas para encontrar formas nuevas en rutas sintéticas facilitando tiempos, rendimientos y conectividades con sistemas heterocíclicos.

Tabla 3.8. Eficiencia catalítica con heteroarilbromados



Ensayo	Ar	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON	TOF h ⁻¹
1	3-Tienilo	5 h	180	24	48	16
2	2-Tienilo	5 i	180	27	54	18
3	2-Piridinilo	5 j	180	62	124	41
4	3-Piridinilo	5k	180	70	140	47

Condiciones: de 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ácido fenil borónico, 0.5 mmol de TBAB, [0.5%] de **2a**, 1 mmol de LiOH, MeOH/H₂O, reflujo con IR, ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.





Con base en los datos obtenidos sobre los bromotiofenos en la **(Tabla 3.8 ensayo 1-2)**, se observa que la reacción se lleva a cabo, aunque los rendimientos son bajos por la reactividad disminuida que tienen este tipo de compuestos, también se observa que la posición 2 o 3 del haluro no es determinante en la reacción, ya que obtuvieron rendimientos similares.

En el caso de las bromopiridinas **(Tabla 3.8 ensayo 3-4)**, se obtuvieron buenos rendimientos, resultó ser el catalizado más propicio para este tipo de sistemas, de igual manera la posición 2 o 3 del halógeno no causa una diferencia significativa en la eficiencia de la catálisis.

Normalmente todas las reacciones se realizan con exposiciones variables de tiempo de reacción, sustratos, catalizadores o condiciones de reacción por mencionar unos ejemplos, por lo cual se suele usar una estimación aproximada de la reacción cinética se expresa a través de valores de TON y TOF, como se muestra en la **(Tabla 3.9)** los criterios para medir la eficiencia catalítica en una reacción en específica⁹⁴ y así poder catalogar el catalizador empleado.

Tabla 3.9. Valores de referencia de TON y TOF.

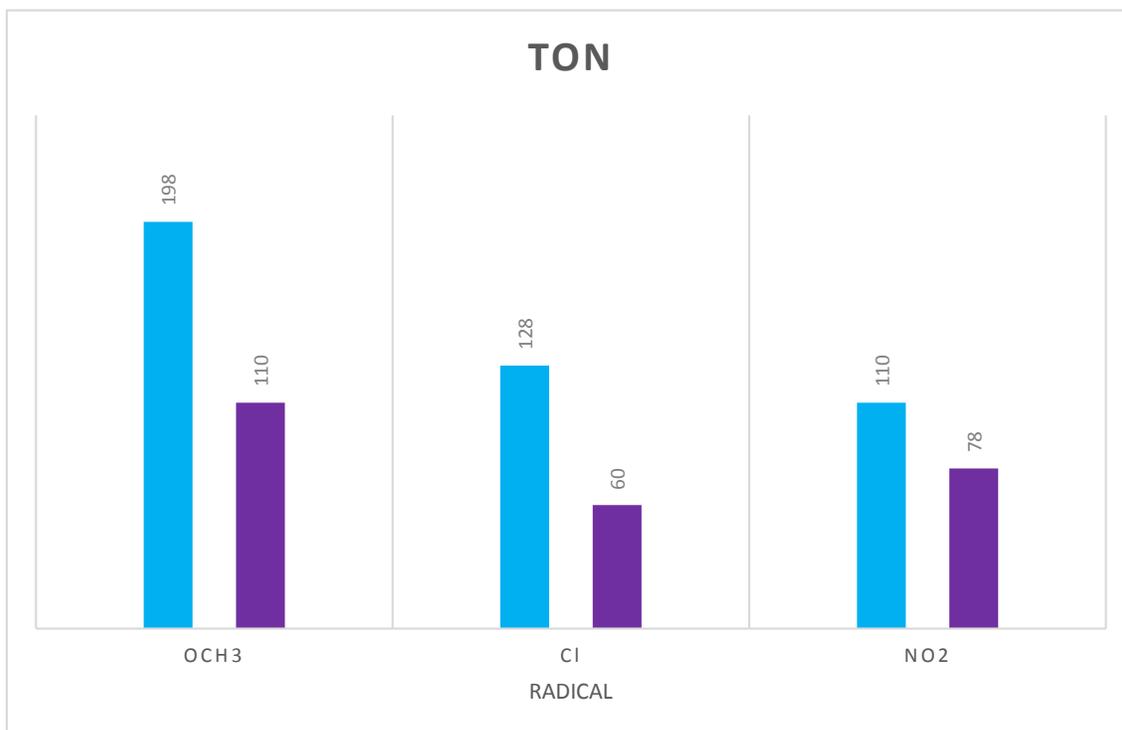
Valores de TON y TOF	Eficiencia
<1	Muy baja
1-10	Baja
10-100	Media
100-1000	Alta
>1000	Muy alta

A continuación, se observan las gráficas de los valores obtenidos de TON, tomando en cuenta los datos que pueden ser comparativos entre sí. En la **(Gráfica 3.1)**, se muestra estos valores, se puede observar que los datos de TON son mayores cuando se emplean halogenuros de arilo sustituidos en comparación con los valores obtenidos cuando el ácido fenilborónico se encuentra sustituido con el mismo sustituyente, por lo cual se podría decir que el número de ciclos catalíticos que da el complejo **2a** antes de verse desactivado es más eficiente en cuando se emplean como sustratos halogenuros de arilo sustituidos y se deja fijo el ácido fenilborónico sin sustituyentes.





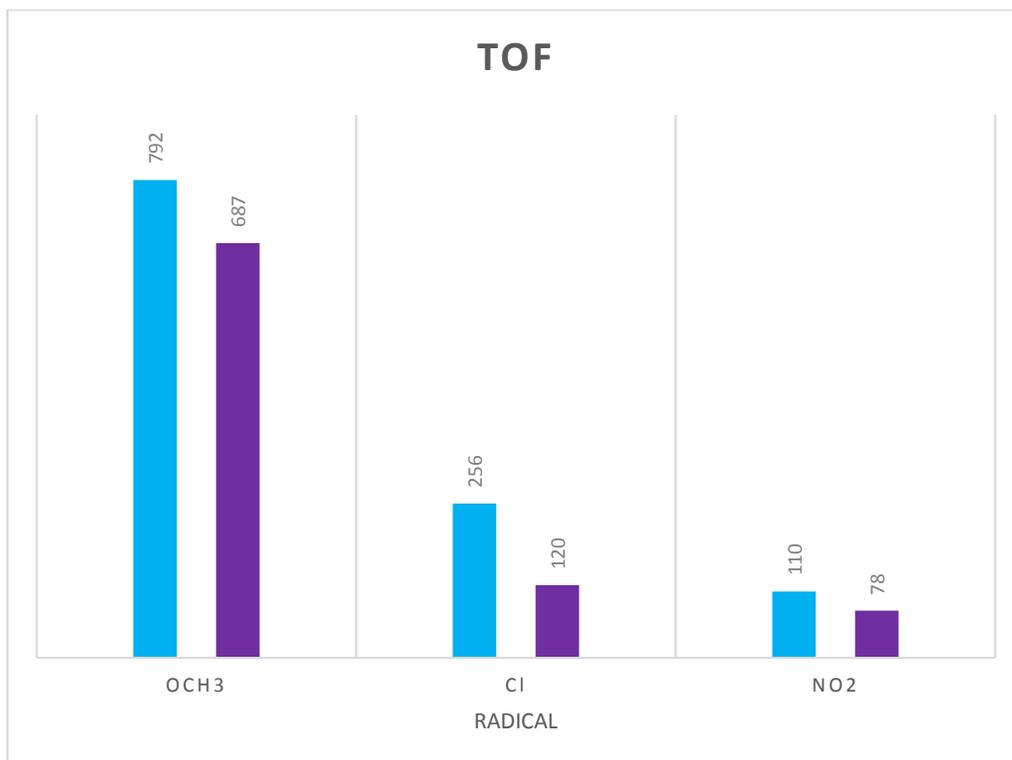
Gráfica 3.1. TON de la evaluación catalítica haluros de arilo vs. ácido fenilborónicos



Siguiendo estas consideraciones, se muestra el TOF de este estudio catalítico, en la **(Gráfica 3.2)**, de igual manera los resultados son mayores para los compuestos sustituidos en el haluro de arilo, por lo que, el complejo se ve más activado para este tipo de compuestos, ya que hay un mayor número de moléculas transformadas (mayor rendimiento) en un tiempo mucho menor.



Gráfica 3.2. TOF de la evaluación catalítica haluro de arilo Vs. Ácido fenilborónico



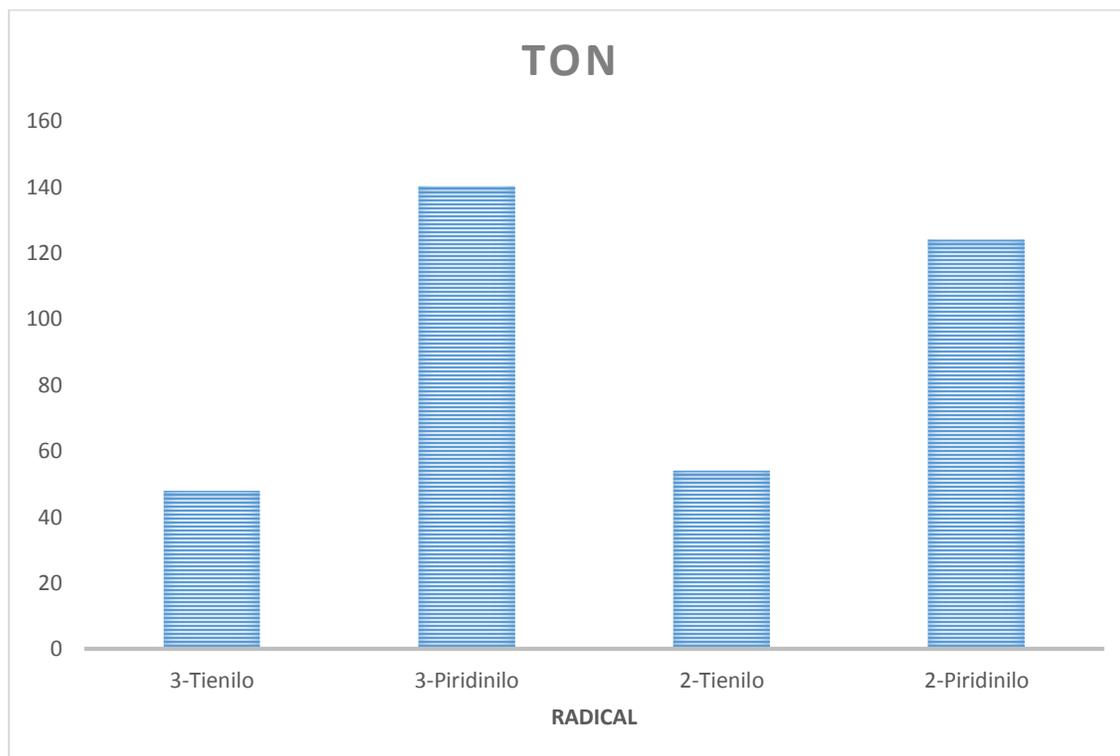
Para los siguientes gráficos se proporcionan los datos correspondientes a los experimentos en donde hay compuestos heteroaromáticos como el tiofeno y piridina; los valores de TON ilustrados en la **(Gráfica 3.3)**, muestran que cuando se emplean piridinas como sustratos, el catalizador es más activo casi el doble con respecto a los compuestos provenientes de tiofenos; no obstante, no hay que olvidar que ambos sustratos suelen ser muy estables y por lo tanto menos reactivos en una reacción de acoplamiento.

Considerando la **(Tabla 3.9)** para los valores de TON y TOF del efecto electrónico, los valores para grupos electrodonadores se encuentran en un intervalo de 100 a 1000 lo cual el catalizador es más activo ya que su eficiencia es alta.

Por otro lado, se observó al utilizar sustratos con grupos electroattractores los rendimientos y valores de TON y TOF fueron bajos estando en un intervalo del orden de 10 a 100, estos valores se agrupan en el rango de eficiencia media.



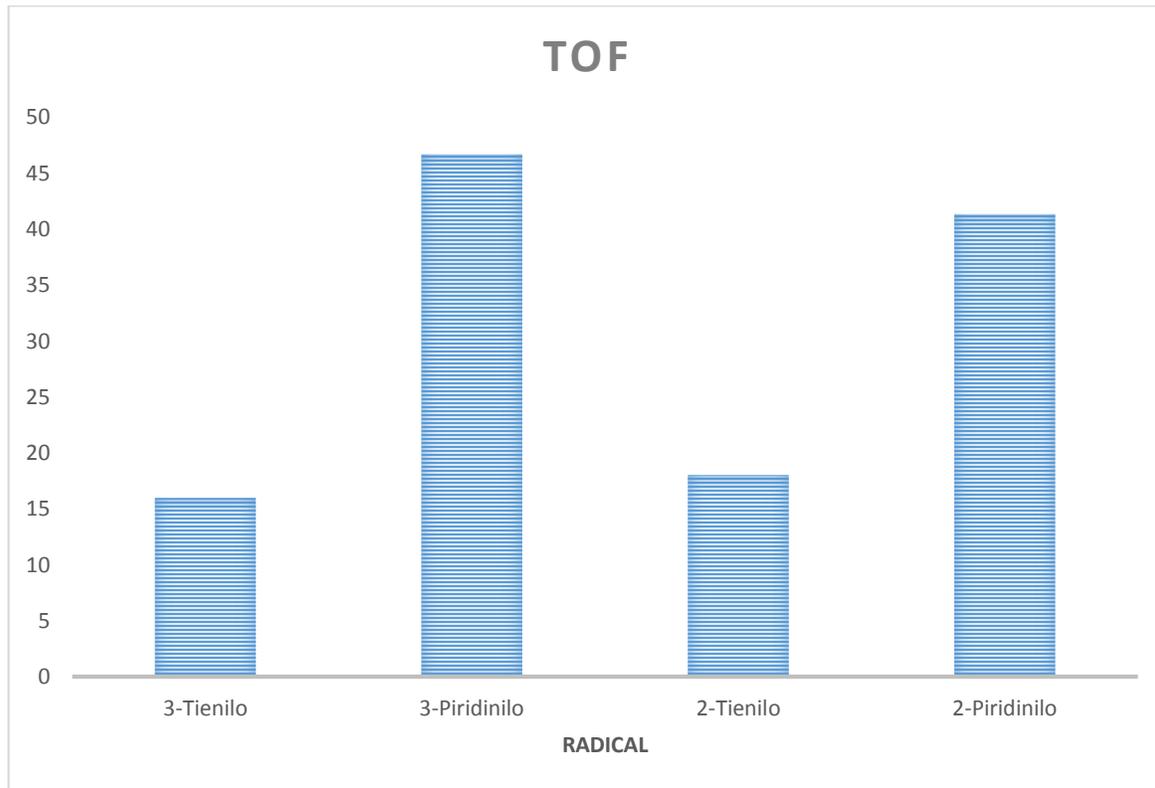
Grafica 3.3. TON de la evaluación catalítica heterocíclicos



Con respecto a los valores de TOF que se muestran en la **(Gráfica 3.4)**, los resultados indican una misma preferencia por los compuestos derivados de piridina, además se observa que la posición del halogenuro no fue relevante para dar el producto de acoplamiento, la actividad del complejo **2a** no se vio afectada y el número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de catalizador es buena, así como el número de ciclos catalíticos por unidad de tiempo.



Grafica 3.4. TOF de la evaluación catalítica heterocíclicos



Asimismo los valores de TON y TOF para los compuestos derivados del tiofeno se encuentran en intervalos de 10 a 100, el catalizador se vio menos activo ya que la eficiencia es media, por otra parte, se obtuvieron mejores resultados al utilizar los derivados de la piridina aunque también estos sustratos suele ser difíciles de hacer reaccionar, los valores se pueden agrupar en el siguiente nivel del criterio de eficiencia alta, el complejo resulto tener más actividad con este tipo de compuestos lo que los hace una alternativa al realizar síntesis con estos sustratos como punto de partida.

Conclusiones

La evaluación catalítica los complejos obtenidos en la reacción de Suzuki-Miyaura, mostró que dichos complejos pueden ser utilizados como catalizadores eficientes en dicho acoplamiento.

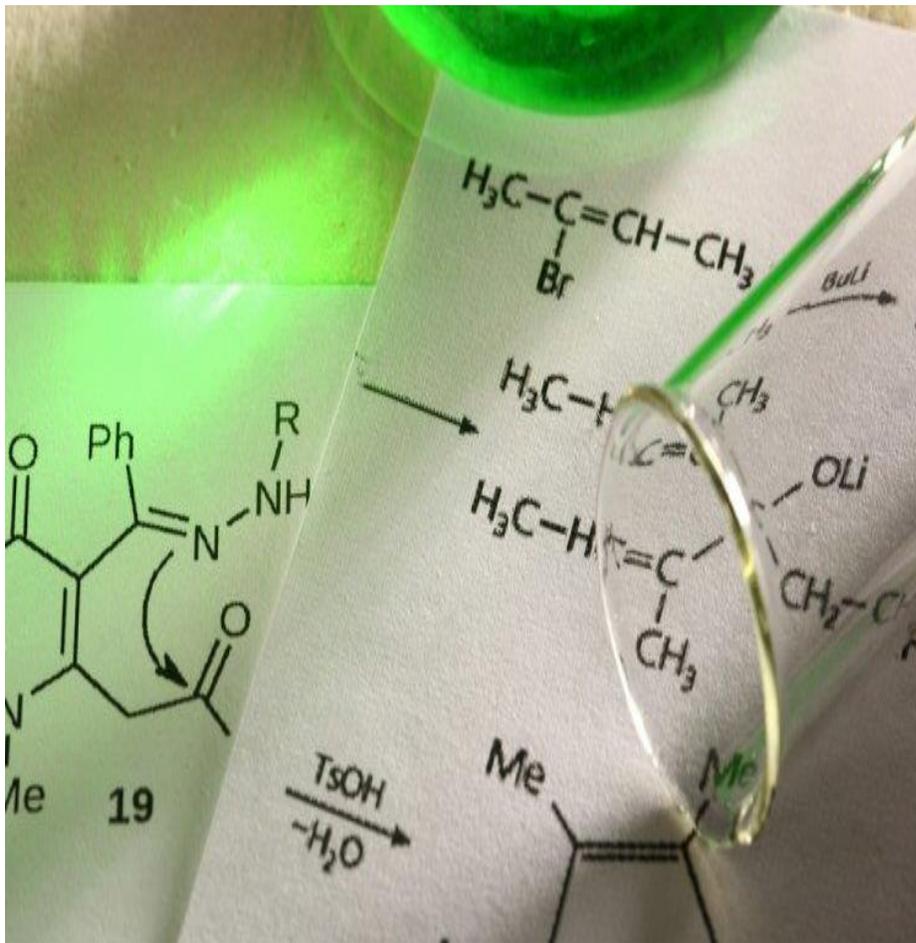
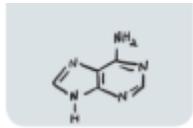




Se determinó la influencia del efecto electrónico variando los sustituyentes en el haluro de arilo y en el ácido fenilborónico, encontrando que hay mejores resultados cuando el halogenuro de arilo está sustituido con grupos electrodonadores.

Se evaluó la eficiencia catalítica en sistemas con heterocíclicos y se extendió la versatilidad de esta reacción, así como la eficiencia del catalizador en para este tipo de sistemas.

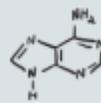




*Conclusiones generales
y Prospectiva*

Conclusiones generales y Prospectiva





Conclusiones generales

Se logró la síntesis de tres nuevos complejos ciclopaladados mononucleares derivados de ligantes tridentados [C, N, P] provenientes de arilhidrazonas.

Se encontró que los complejos ciclopaladados pueden ser utilizados como catalizadores eficientes en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

El uso de la radiación infrarroja mostró que es posible utilizar esta fuente de calentamiento no convencional para promover tanto la síntesis de los ligantes tridentados, así como la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Prospectiva

Los resultados de este trabajo, muestran que los complejos ciclopaladados podrán ser utilizados como catalizadores en otras reacciones de acoplamiento tales como: Mizoroki-Heck, Negishi, Sonogashira entre otras; lo que abre una línea de investigación para poder seguir con el estudio y la generación de complejos tridentados [C, N, P] derivados de arilhidrazonas, ya que hasta en nuestro mejor conocimiento, este tipo de sistemas han sido poco estudiado, lo que los vuelve interesantes ya que se podría tener acceso a compuestos organometálicos de paladio de su importancia desde el punto de vista sintético, estructural y/o catalítico.

Adicionalmente, el utilizar la radiación infrarroja en reacciones de síntesis y acoplamientos como se demostró en este trabajo, se podría seguir contribuyendo al uso de este tipo de calentamiento para llevar a cabo diferentes transformaciones químicas, con lo que se podría tener acceso a metodologías más económicas y limpias.





REACTIVOS Y EQUIPOS

*METODOLOGÍA
GENERAL*

Síntesis de ligantes

*Síntesis de
paladacilos*

*Síntesis de
acoplamiento*

Parte experimental



Universidad Nacional
Autónoma de México



Reactivos y Equipos

Los reactivos empleados: cloruro de sodio (98%), cloruro de paladio (97.8%), sulfato de sodio (99.7%), *N*-Fenil-*N*-metilhidrazina (97%) *N-N'*-difenilhidrazina (97%), *N'*-Bencil-*N'*-metilhidrazina (99%), bromobenceno (99%), ácido fenilborónico (95%), bromuro de tetra *n*-butilamonio (99%), hidróxido de litio (99.9%), 4-metoxibromobenceno (99%), 4-clorobenceno (99%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), ácido 4-metoxifenilborónico (95%), ácido 4-nitrofenilborónico (95%), ácido 4-clorofenilborónico (95%), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (95%), 2-bromotiofeno (98%), 3-bromotiofeno (97%), 2-bromo-1,3-dimetilbenceno (98%), 3-bromotolueno (98%), 2-bromopiridina (99%), 3-bromopiridina (99%), fosfato de potasio (99.8%), fueron marca Aldrich Chemical Company y se emplearon sin algún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes utilizados: metanol, etanol, hexano, diclorometano y acetato de etilo, fueron destilados antes de su uso.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina) utilizando cromatoplasmas de 0.25 mm marca Merk y un sistema de elución hexano:AcOEt (8:2)

La purificación de algunos productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria alúmina neutra o gel de sílice (malla 70-230), utilizando hexano como fase móvil o bien un sistema de elución hexano-acetato de etilo 99:1.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II marca Electrohermal y no están corregidos.

Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR, en donde las muestras fueron leídas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en cm^{-1} y los espectros se registraron en el intervalo de 4000-600 cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P se obtuvieron en un espectrofotómetro Variant +300 a 300 MHz, para ^1H , a 75 MHz para ^{13}C y ^{31}P a 121 MHz, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3), los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) usado como referencia interna.



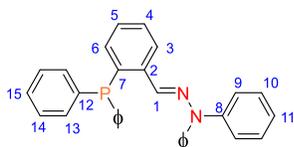


Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro JEOL JMS-SX102a una energía de ionización de 70 eV, mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos FAB⁺ (Fast Atom Bombardment), y en un equipo AccuTOF JMS-T100LC para la técnica de análisis directo en tiempo real (DART), a una energía de ionización de 19 eV.

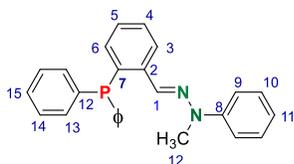
Metodología general

Síntesis de ligantes

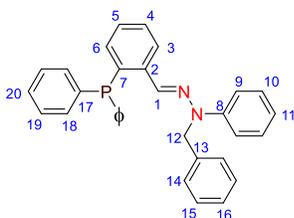
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionan 1 mmol de 2-(difenilfosfina) benzaldehído y 1 mmol de *N,N*-difenilhidrazina correspondiente en 15 mL de etanol. La mezcla de reacción se coloca bajo reflujo utilizando IR por 2 horas. Finalizado el tiempo, la mezcla de reacción se filtra y al filtrado se le elimina el disolvente, al sólido remanente se lava con etanol frío obteniéndose un producto puro como un sólido cristalino de color blanco.



N,N-difenilhidrazona del 2-(difenilfosfina)benzaldehído. **1a**: Cristales blancos. Rendimiento 70 %. p.f. 168-170 °C. IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3044 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1574 $\nu_{\text{s, as}}(\text{C=N})$, 1482 $\nu_{\text{s}}(\text{C=C})$, 1433 $\nu(\text{P-C})$, 741, 685 $\delta(\text{C-H})$ y $\delta(\text{C-C-C})$. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.69-6.73 (m, 1H, H-5), 6.93 (d, 4H, *J* 7.2 Hz, H-9), 7.09-7.16 (m, 7H, H-1, H-10, H-11), 7.26-7.32 (m 11H, H-4, H-13, H-14, H-15), 7.65 (d, 1H, *J* 5.1 Hz, H-6), 8.11-8.16 (m, 1H, H-3). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 122.2 (C-9), 124.1 (C-11), 127.9 (C-5), 128.4 (C-14), 128.5 (C-15), 128.7 (C-4), 129.6 (C-10), 132.7 (C-3), 134.0 (C-6), 134.2 (C-13), 135.3 (d, *J* 17.0 Hz, C-12), 135.9 (C-2), 136.1 (C-8), 138.8 (d, *J* 17.0 Hz, C-7), 143.3 (C-1). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ : -10.85. EM-ADTR (19eV) *m/z*: 457 [M+H]⁺, 288 [C₁₉H₁₅NP]⁺.



N-Metil-*N*-fenilhidrazona del 2-(difenilfosfino)benzaldehido. **1b**: Cristales blancos. Rendimiento 80 %. p.f. 154-156 °C. IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3049 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1566 $\nu_{\text{s,as}}(\text{C=N})$, 1487 $\nu_{\text{s}}(\text{C=C})$, 1435 $\nu(\text{P-C})$, 743, 686 $\delta(\text{C-H})$ y $\delta(\text{C-C-C})$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.20 (s, 3H, H-12), 6.82-6.93 (m, 2H, H-5, H-9), 7.17 (t, 1H, J 14.4 Hz, H-11), 7.25-7.29 (m 3H, H-1, H-10), 7.32-7.34 (m, 8H, H-14, H-15), 7.35-7.37 (m, 3H, H-4, H-16), 8.05(d, 1-H, J 5.7 Hz, H-6), 8.10-8.14 (m, 1H, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 33.1 (C-12), 115.0 (C-9), 120.5 (C-11), 125.1 (C-5), 127.5 (C-15), 128.8 (C-16), 128.9 (C-4), 130.6 (C-10), 130.9(C3), 133.3 (C-6), 133.8 (C-14), 136.2 (C2), 136.3 (C-8), 139.9 (d, J 17.3 Hz, C-7), 147.6 (C-1). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ : -12.61. EM-ADTR (19eV) m/z : 395 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 288 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NP}]^{+}$.

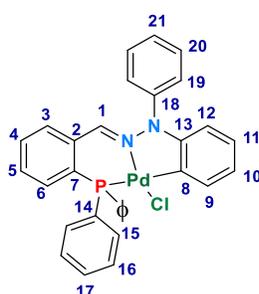


N-Bencil-*N*-fenilhidrazona del 2-(difenilfosfino)benzaldehido. **1c**: Cristales blancos. Rendimiento 62 %. p.f. 155-157 °C. IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3048 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1571 $\nu_{\text{s,as}}(\text{C=N})$, 1566, 1494 $\nu_{\text{s}}(\text{C=C})$, 1432 $\nu(\text{P-C})$, 745, 691 $\delta(\text{C-H})$ y $\delta(\text{C-C-C})$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.96 (s, 2H, H-12), 6.76-6.81 (m, 2H, H-9), 6.92 (t, 1H, J 15.9 Hz, H-15), 7.10-7.17 (m, 4H, H-1, H-10, H-11), 7.18-7.28 (m, 5H, H-14, H-15, H-16), 7.30-7.34 (m, 8H, H-18, H19), 7.37(m, 2H, H-4, H20), 8.02 (d, 1H, J 5.1 Hz, H-6), 8.08-8.11 (m, 1H, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 50.9 (C-12), 114.8 (C-9), 120.7 (C-11), 125.3 (C-16), 125.9 (C-15), 127.0 (C-5), 127.7 (C-19), 128.4 (C-20), 128.4 (C-14), 128.6 (C-10), 128.8 (C-3), 129.0 (C-6), 131.9 (C-13), 133.2 (C-14), 133.7 (C-2), 134.0 (C-18), 135.3 (C-17), 136.3 (d, J 17.1 Hz, C-7), 147.8 (C-1). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ : -12.62. EM-ADTR (19eV) m/z : 457 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ (98), 288 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NP}]^{+}$.

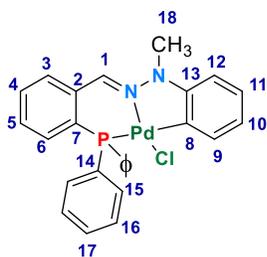


Síntesis de paladaciclos

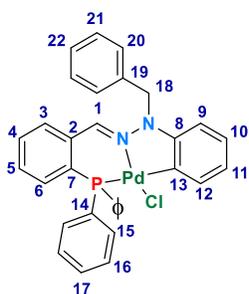
En un matraz balón de 50 mL se colocan de 1 mmol de PdCl₂ y 2 mmol NaCl en 5 mL de metanol y dejar agitar por 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 1 mmol del ligante correspondiente disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se deja en agitación por 72 h. El sólido formado es filtrado a vacío y lavado con metanol frío, obteniéndose el producto puro como un sólido cristalino.



11-Cloro-10, 10, 18-trifenil-1,8-diaza-κ N'-10-fosfa- κ P-11-paladatetraciclo[9. 7. 0. 0^{4,9}. 0^{12,17}]octadeca-1,4,6,8,12,14,16. **2 a**: Cristales Rojos. Rendimiento 66 %. p.f. 168-170 °C. IR v_{max}/cm⁻¹ (ATR): 3048 v_s(C-H_{arom}), 1571 v_{s,as}(C=N), 1473 v_s(C=C), 1433 v(P-C), 745, 692 δ(C-H) y δ(C-C-C). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.84-5.88 (m, 1H, H-9), 6.85-6.88 (m, 1H, H-10), 7.02-7.6 (m, 1H, H-11), 7.26 (s, 1H, H-1), 7.37-7.41 (m, 7H, H-5, H-12, H-19, H-20, H-21), 7.43-7.44 (m, 2H, H-4, H-6), 7.63-7.66 (m, 10H, H-15, H-16, H-17), 8.01-8.05 (m, 1H, H-3), 8.08-8.11 (m, 1H, H-3). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 118.0 (C-8), 119.1 (C-19), 122.0 (C-9), 125.5(C-11), 125.9 (C-10), 127.7 (C-12), 127.9 (C-13), 128.7 (C-21, C-4), 129.0 (C-20, C-3), 129.7 (C-17), 130.2 (C-15), 130.8 (C-16), 132.2 (C-5), 133.7 (C-6), 135.8 (C-14), 136.8 (C-2), 139.8 (C-7), 142.0 (C-18), 146.0 (C-1). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ: 15.85. EM-FAB (70eV) m/z (% ar): 457 [M+H]⁺, 288 [C₁₉H₁₅NP]⁺.



11-Cloro-18-metil-10, 10-difenil-1,8-diaza-κ N'-10-fosfa- κ P-11-paladatetraciclo[9. 7. 0. 0. 4. 9. 0. 12. 17]octadeca-1,4,6,8,12,14,16. **2 b**: Cristales Rojos. Rendimiento 83 %. p.f. 154-156 °C. IR v_{\max}/cm^{-1} (ATR): 3046 $v_s(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1549 $v_{s,as}(\text{C=N})$, 1472 $v_s(\text{C=C})$, 1427 $v(\text{P-C})$, 732, 691 $\delta(\text{C-H})$ y $\delta(\text{C-C-C})$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.49 (s, 3H, H-18), 6.46-6.50 (m, 1H, H-9), 6.86-6.92 (m, 1H, H-10), 7.02-7.07 (m, 1H, H-11), 7.16 (s, 1H, H-1), 7.26-7.42 (m, 4H, H-5, H-12, H-17), 7.48-7.62(m, 9H, H-4, H-15, H-16), 7.69 (s, 1H, H-6), 7.95 (t, J 17.7 Hz, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 33.1 (C-18), 115.2(C-8), 120.5 (C-9), 125.0 (C-10), 125.1 (C-11), 127.5 (C-12), 128.5 (C-13), 128.6 (C-5), 128.8 (C-17), 128.9 (C-16), 130.6 (C-15), 130.9 (C-4), 133.3 (C-6), 133.8 (C-14), 134.1 (C-3), 136.2 (C-2), 140.0 (C-7), 147.6 (C-1). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ : 16.03. EM-FAB (70eV) m/z (% ar): 554 $[\text{M}+\text{H}]^{+*}$, 289 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NP}]^{+}$.



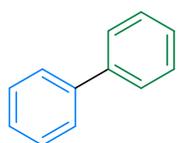
11-Cloro-18-bencil-10, 10-difenil-1,8-diaza-κ N'-10-fosfa- κ P-11-paladatetraciclo[9. 7. 0. 0. 4. 9. 0. 12. 17]octadeca-1,4,6,8,12,14,16. **2 c**: Cristales Anaranjados. Rendimiento 62 %. p.f. 283-285 °C. IR v_{\max}/cm^{-1} (ATR): 3045 $v_s(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1556 $v_{s,as}(\text{C=N})$, 1478 $v_s(\text{C=C})$, 1439 $v(\text{P-C})$, 736, 684 $\delta(\text{C-H})$ y $\delta(\text{C-C-C})$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.65 (s, 2H, H-18), 6.66-6.52 (m, 1H, H-9), 6.70-6.73 (m, 1H, H-16), 7.00-7.17 (m, 1H, H-11), 7.28 (m, 1H, H-1), 7.26-7.39 (m, 7H, H-5, H-12, H-20, H-21, H-22), 7.41-7.42 (m, 8H, H-4, H-15, H-16, H-17), 7.69-7.72 (m, 4H, H-6) 8.00 (t, 1H, $J=18$ Hz, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 33.4 (C-18), 107.9 (C-8), 119.6 (C-9), 125.3 (C-11), 125.7 (C-10), 126.1 (C-12), 126.3 (C-13), 128.0 (C-5), 128.6 (C17), 128.7 (C-16), 129.4 (C-15), 130.6 (C-4), 130.8 (C-20), 131.4 (C-22), 133.9 (C-6), 134.1 (C-3), 134.2 (C-21), 135.8 (C-14), 141.3 (C-7), 147.9 (C-1).). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ : 15.99 .EM-FAB (70eV) m/z (% ar): 610 $[\text{M}+\text{H}]^{+*}$, 289 $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NP}]^{+}$.



Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura

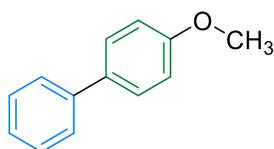
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionan 0.5 mmol de bromuro de arilo correspondiente y 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente en 3 ml de disolvente, posteriormente se añade 0.5 mmol de TBAB, 1 mmol de base y el complejo ciclopaladado. La mezcla se coloca bajo reflujo utilizando IR, la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Finalizado el tiempo de reacción, se realiza una extracción líquido-líquido (Hexano-Agua) y se elimina el disolvente.

Los productos de acoplamientos fueron caracterizados por punto de fusión y RMN de ^1H y ^{13}C , los datos están de acuerdo con lo informado previamente por la literatura.



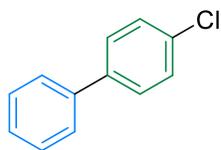
5 a

Bifenilo **5a**.⁹⁵ Sólido blanco. p.f= 68-70°C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37-7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar). 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H, Ar), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.



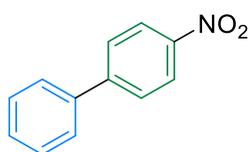
5 b

4-Metoxibifenilo **5b**.⁹⁶ Sólido blanco. p.f= 88-90 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.30 (dd, $J = 7.6$ Hz and 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.56-7.52 (m, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.



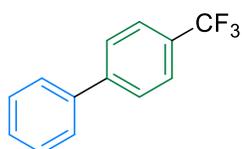
5 c

4-Clorobifenilo **5c**.⁹⁷ Sólido blanco. p.f= 78-80°C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 7.35-7.46 (m, 5H, Ar), 7.49-7.56 (m, 4H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 126.1, 127.1, 128.5, 141.0.



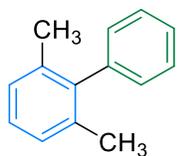
5 d

4-Nitrobifenilo **5d**.⁹⁵ Sólido Amarillo. p.f= 112-114 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.



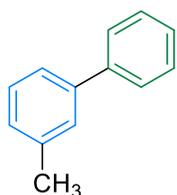
5 e

4-Trifluorometilbifenilo **5e**.⁹⁵ Sólido Amarillo. p.f= 112-114 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 125.7, 125.8, 127.2, 127.4, 128.1, 128.9, 129.0, 139.7, 144.7



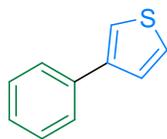
5 f

2,6-Dimetilbifenilo **5f**.⁹⁵ Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 2.0 (s, 6H, CH₃), 7.11-7.17 (m, 4H, Ar), 7.35 (t, J = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 20.8, 126.5, 126.9, 127.1, 127.2, 128.3, 128.7, 129.0, 136.0, 141.0, 141.8.



5 g

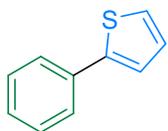
3-Metilbifenilo **5g**.⁹⁸ Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 2.59 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ar), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 21.4, 124.2, 127.1, 127.9, 128.6, 138.0, 141.1, 141.3



5 h

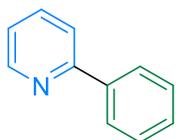
3-Feniltiofeno **5h**.⁹⁹ Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 7.29-7.47 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)δ: 119.7, 120.2, 126.1, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7.





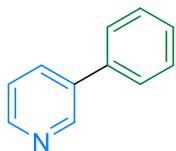
5 i

2-Feniltiofeno **5h**.⁹⁹ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.11-7.14 (m, 1H, Ar), 7.30-7.45 (m, 5H, Ar), 7.66-7.69 (m, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 123.0, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8.



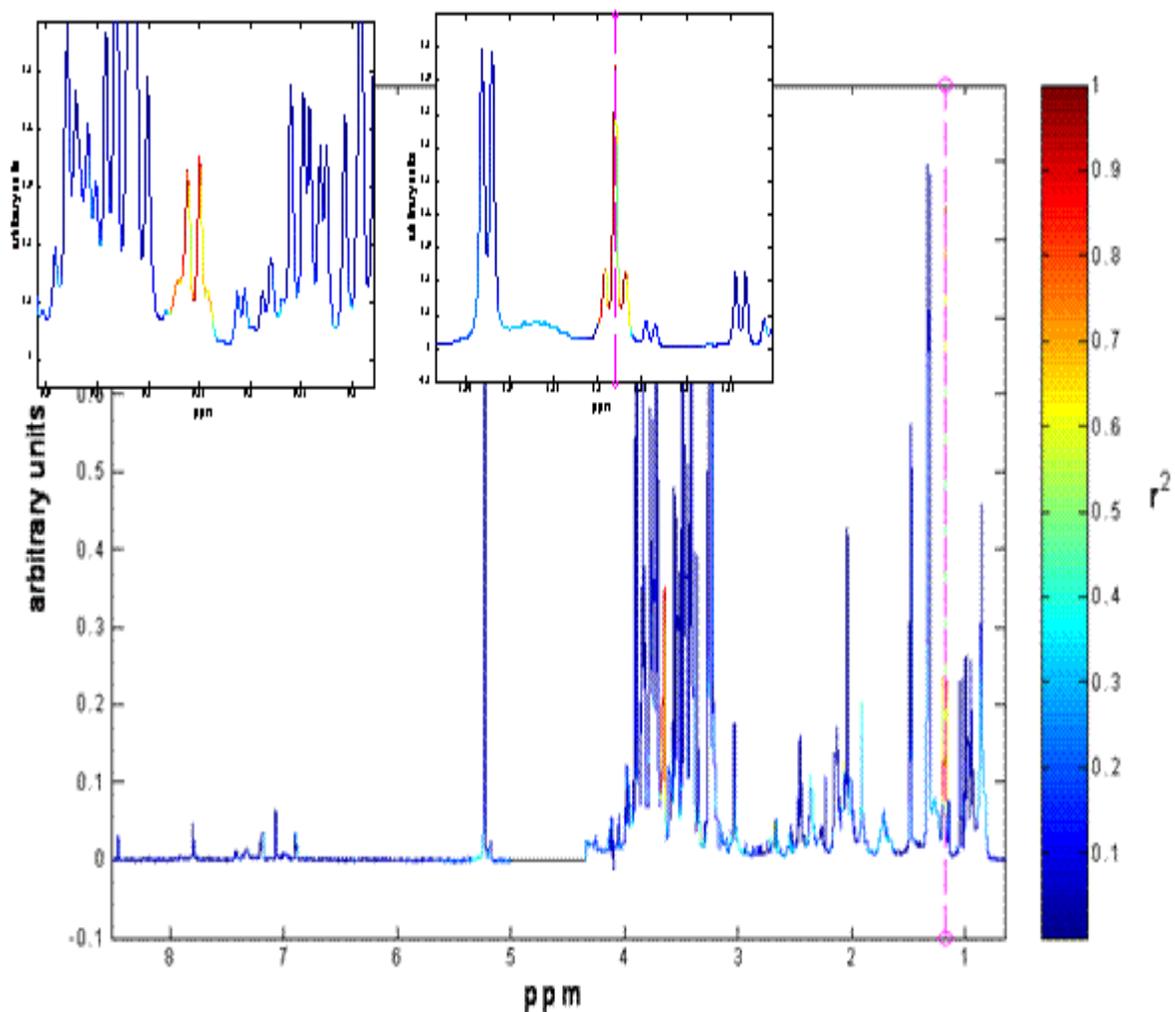
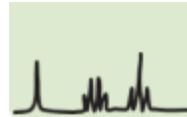
5 j

2-Fenilpiridina **5i**.¹⁰⁰ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.22 (m, 1H, Ar), 7.50-7.42 (m, 3H, Ar), 7.76-7.74 (m, 2H, Ar), 8.01-7.98 (m, 2H, Ar), 8.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.



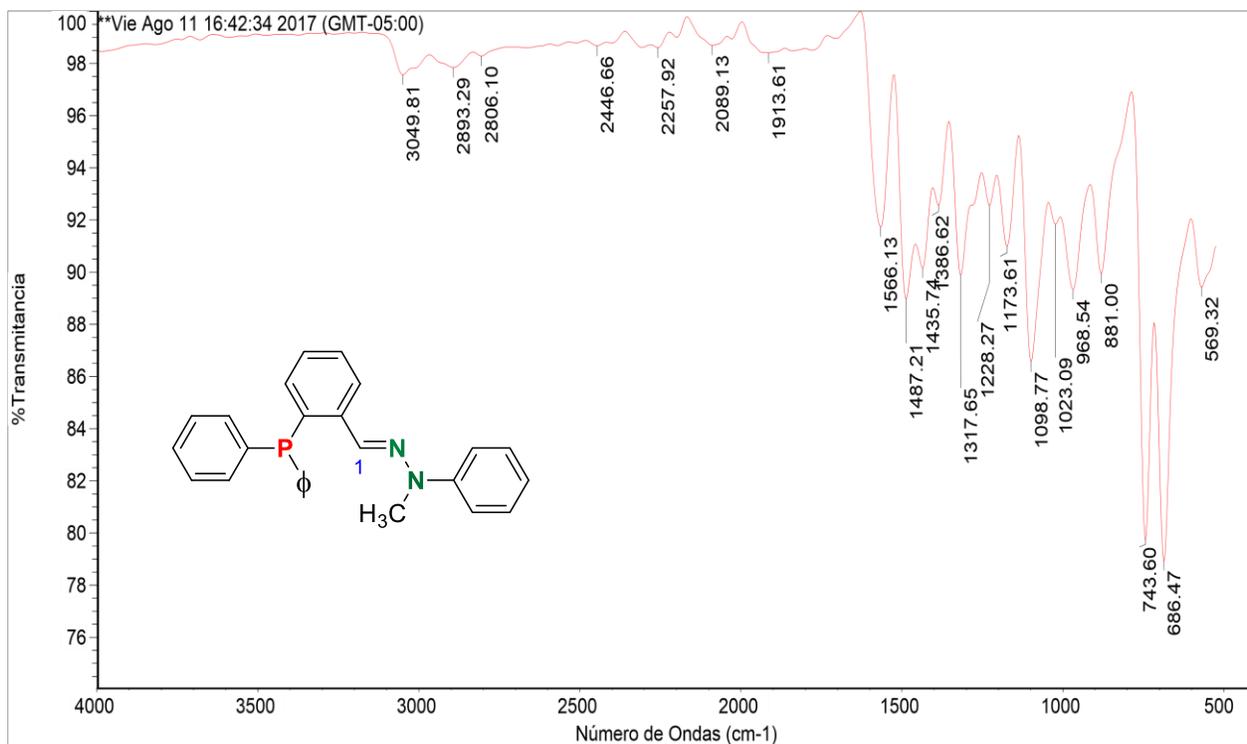
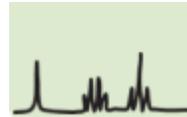
5 k

3-Fenilpiridina **5k**.¹⁰⁰ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.327.59 (m, 6H, Ar), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz 1H, Ar), 8.59 (d, $J = 6.3$ Hz 1H, Ar), 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.

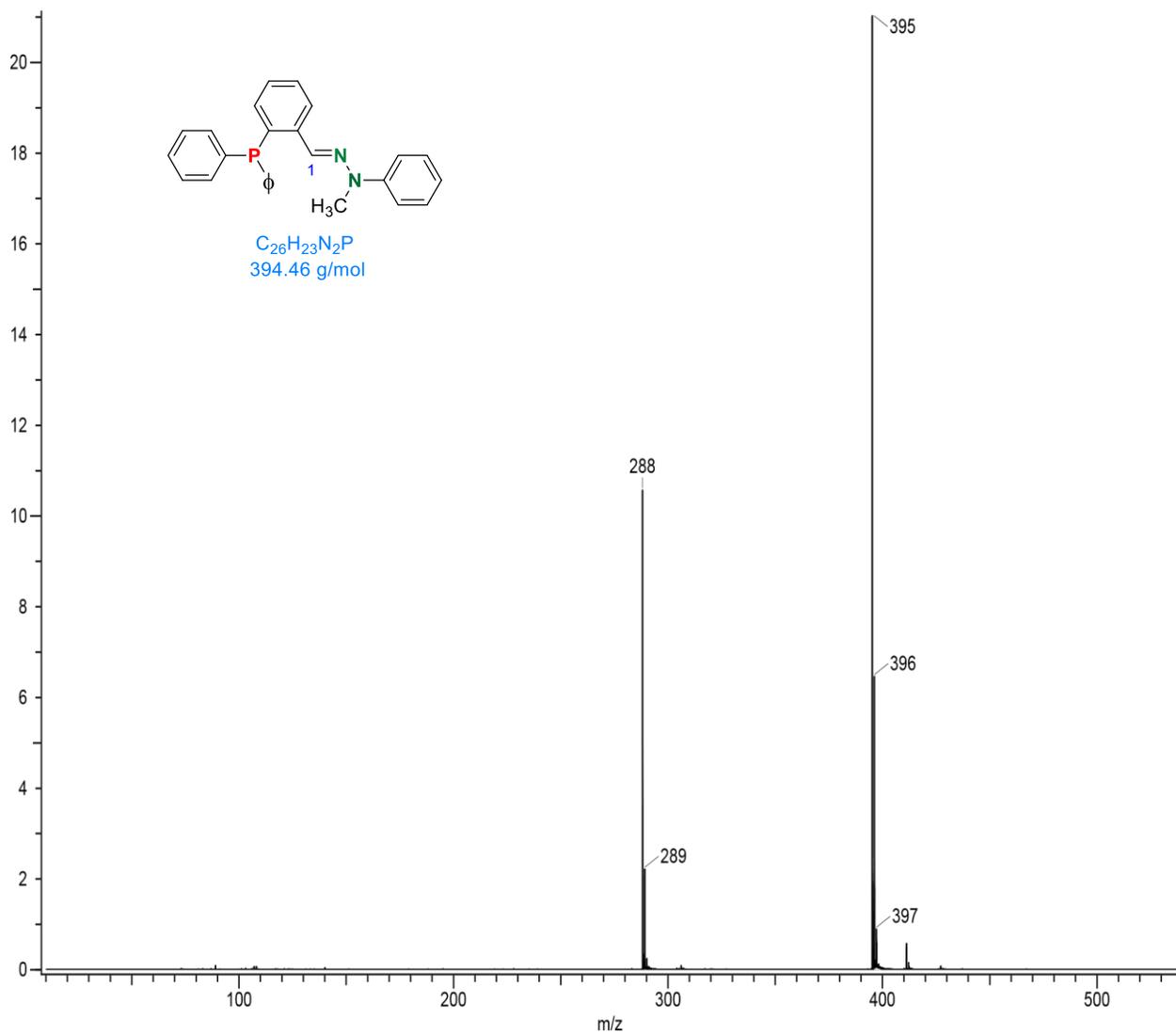
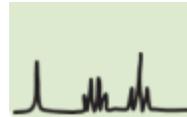


Apéndice Espectroscópico y Espectrométrico

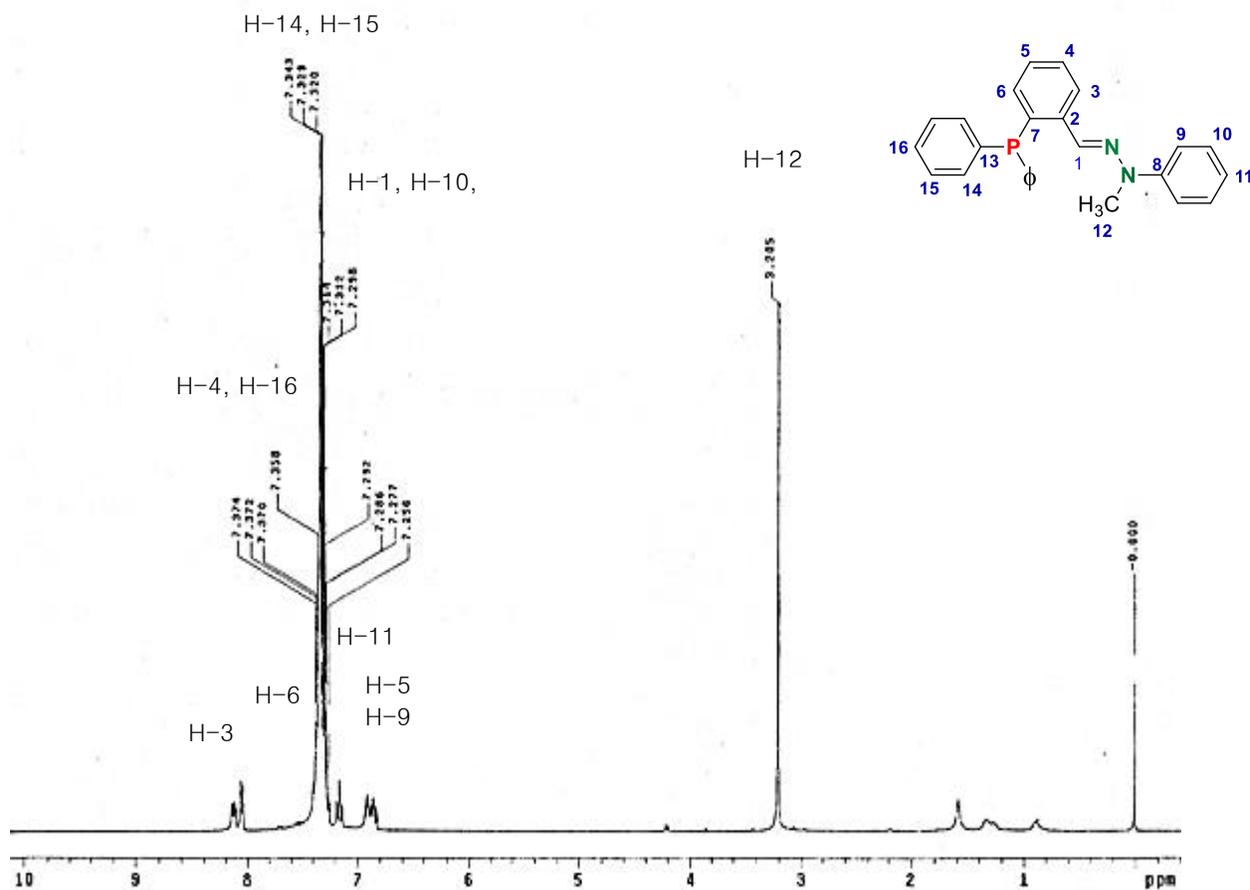
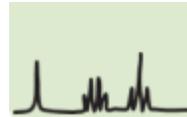




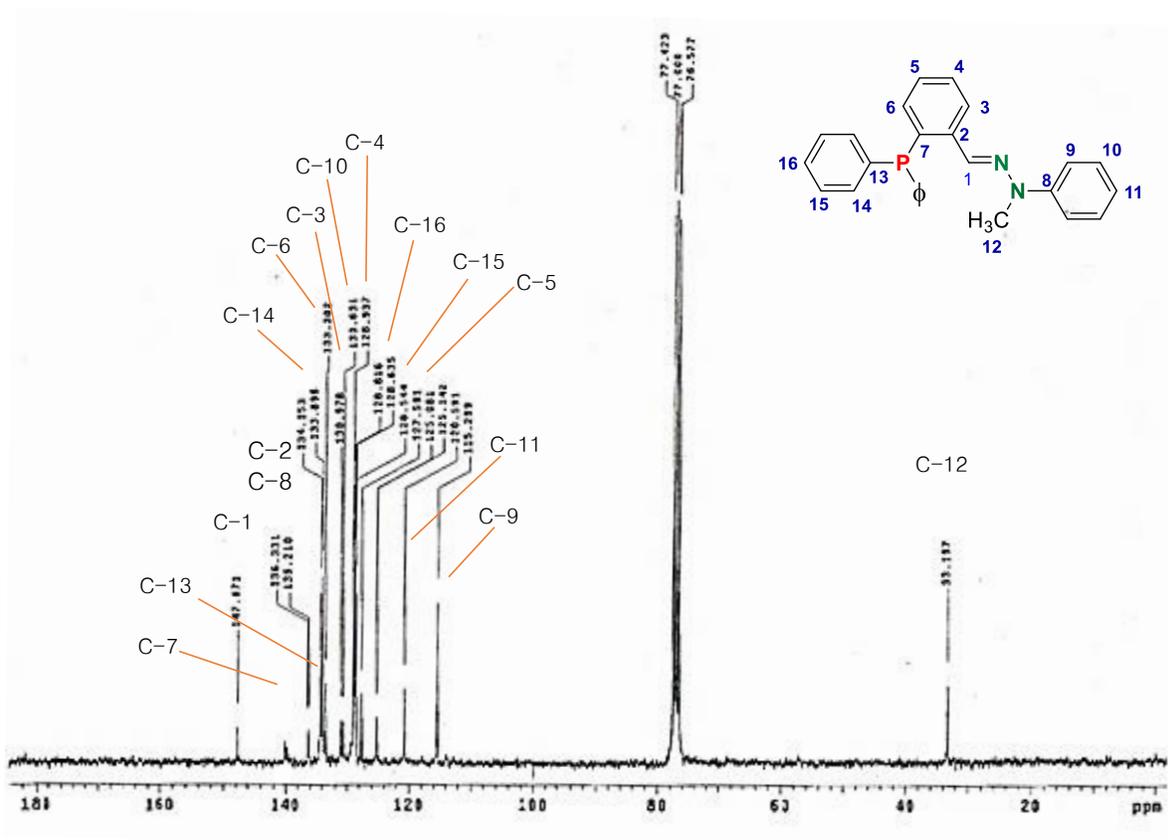
Espectro de IR (ATR) para ligante 1b



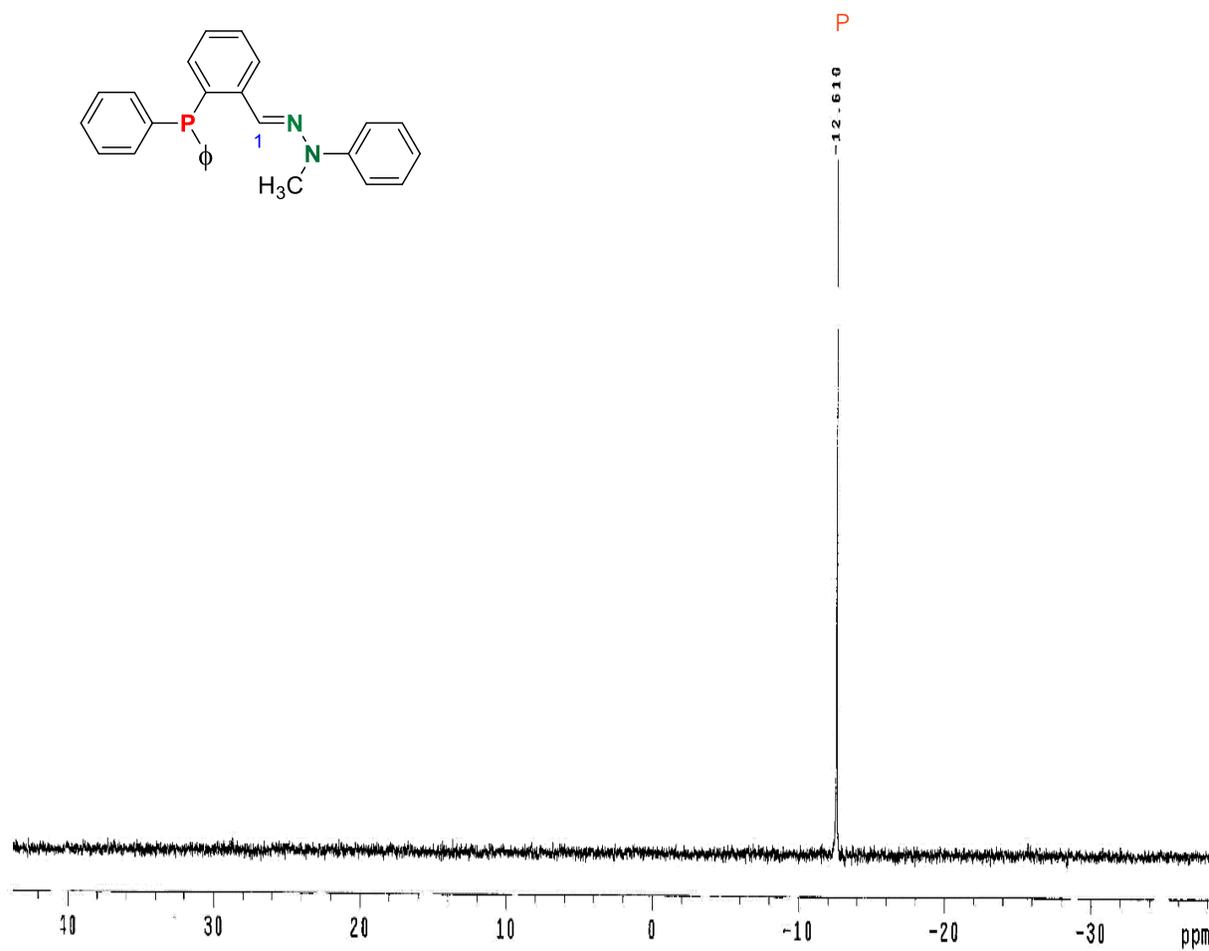
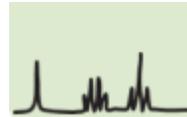
*Espectro de Masas (DART, 19 eV) para el ligante **1b***



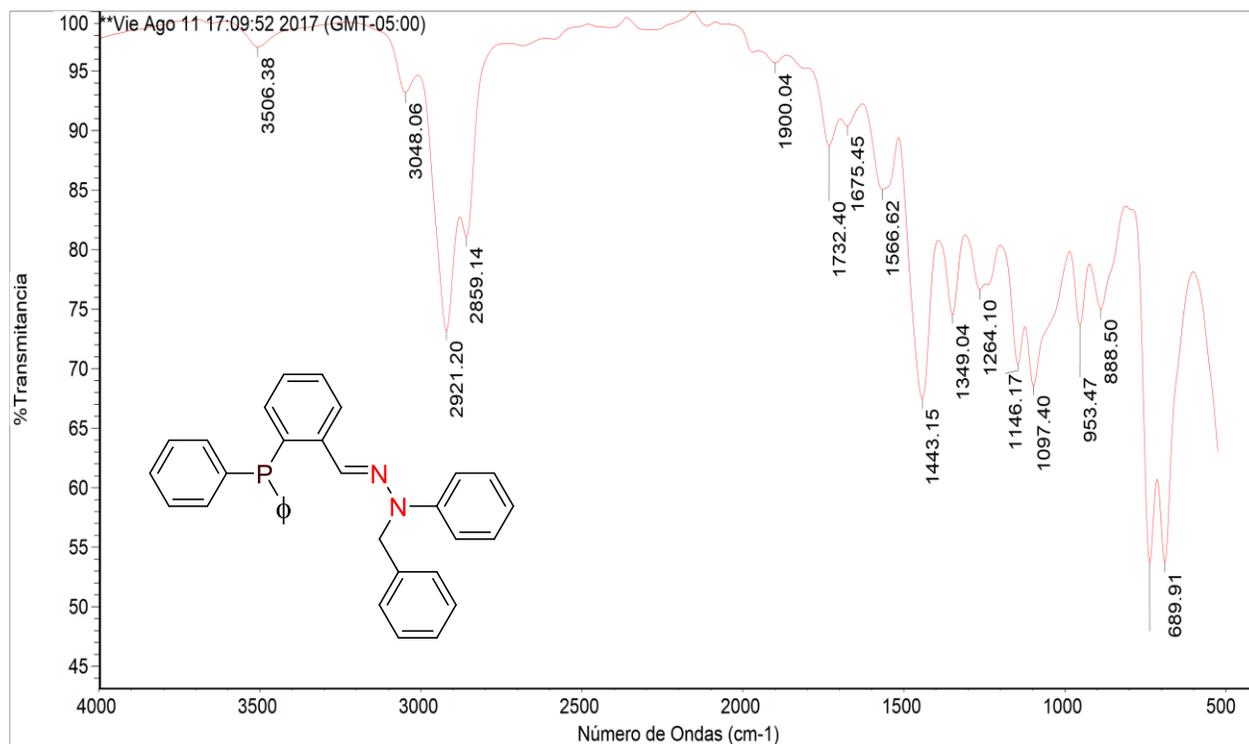
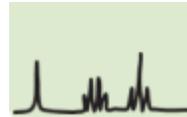
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el Ligante **1b**



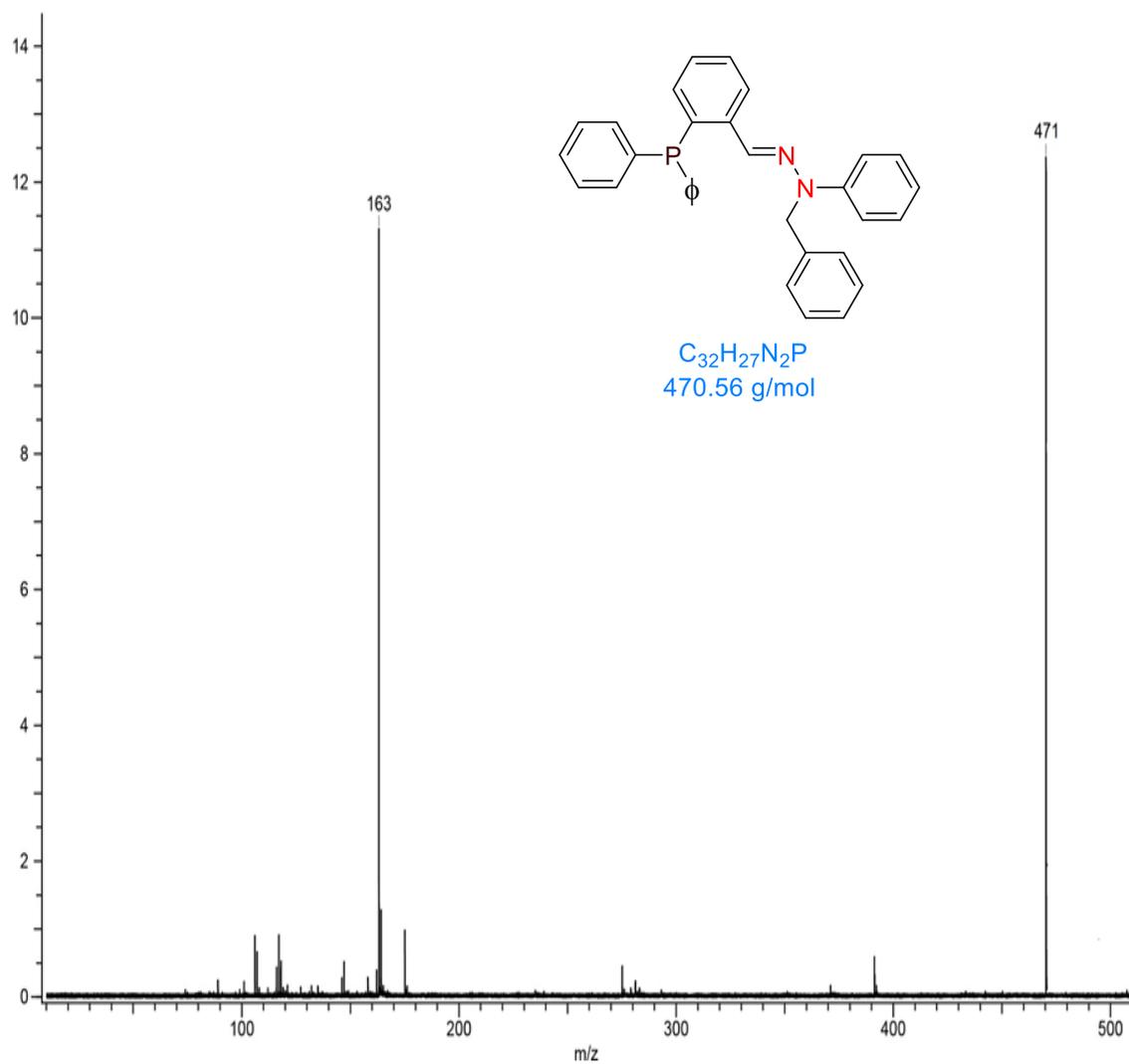
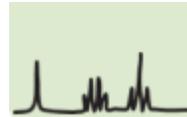
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para el Ligante **1b**



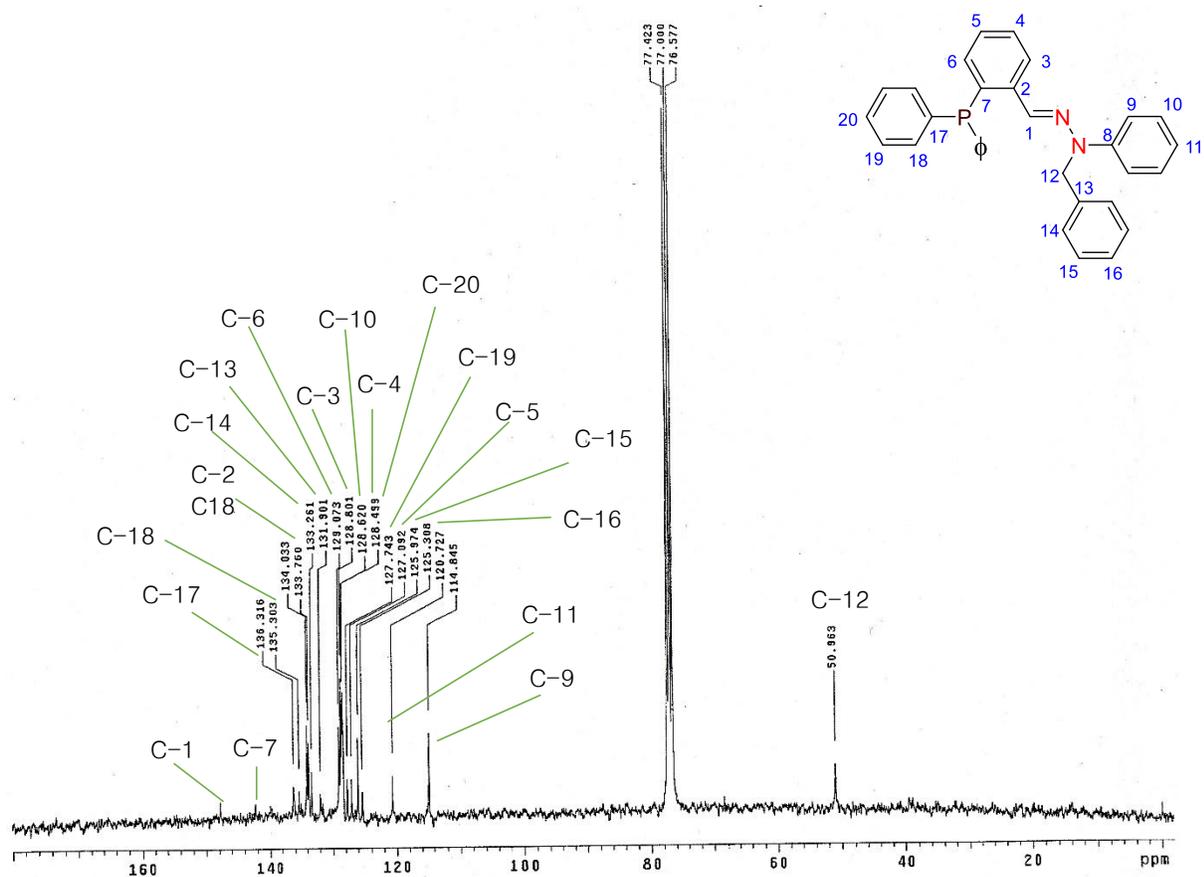
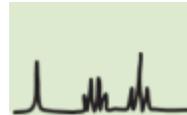
*Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del ligante **1b***

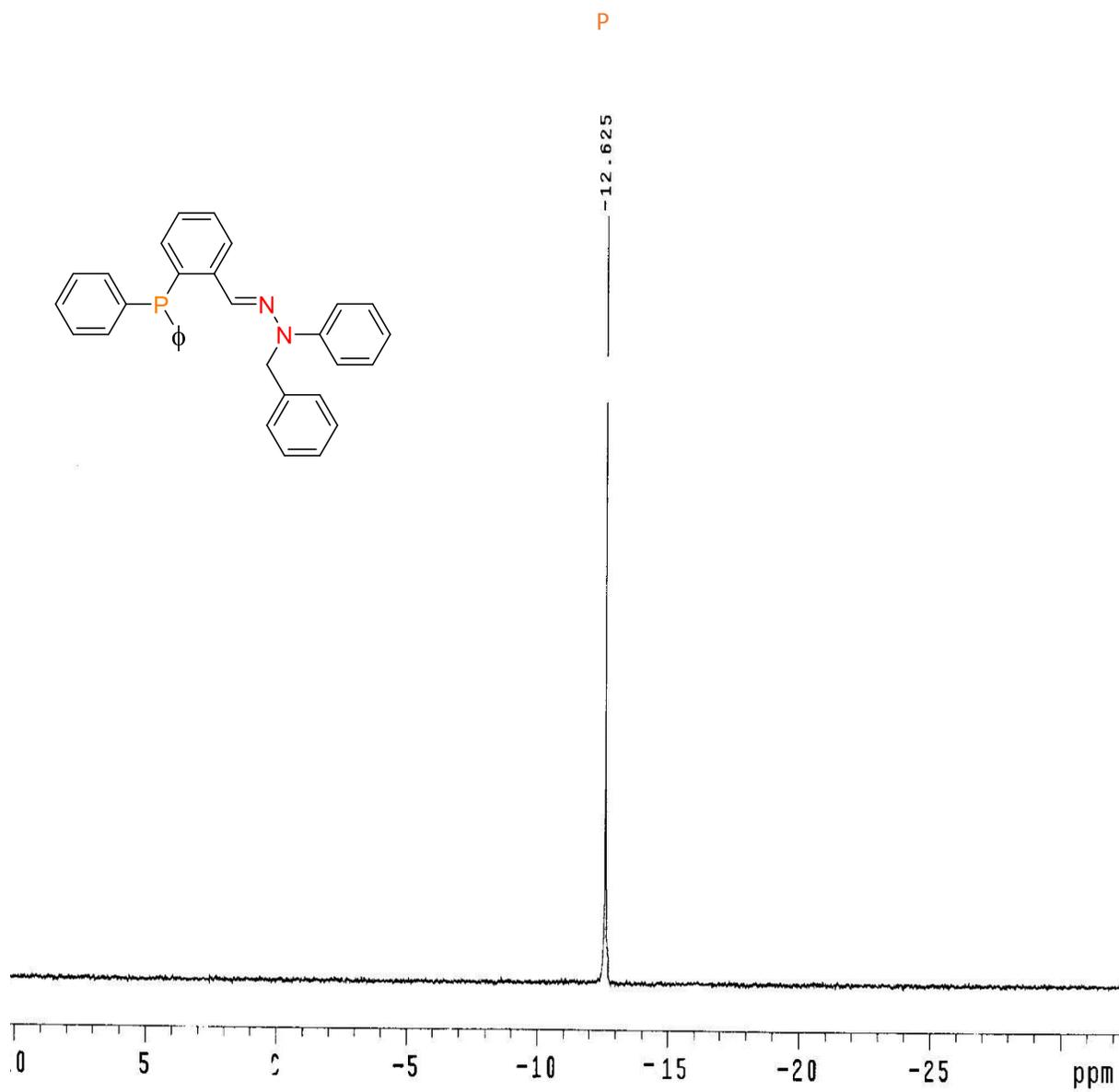
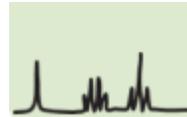


Espectro de IR (ATR) para ligante 1c

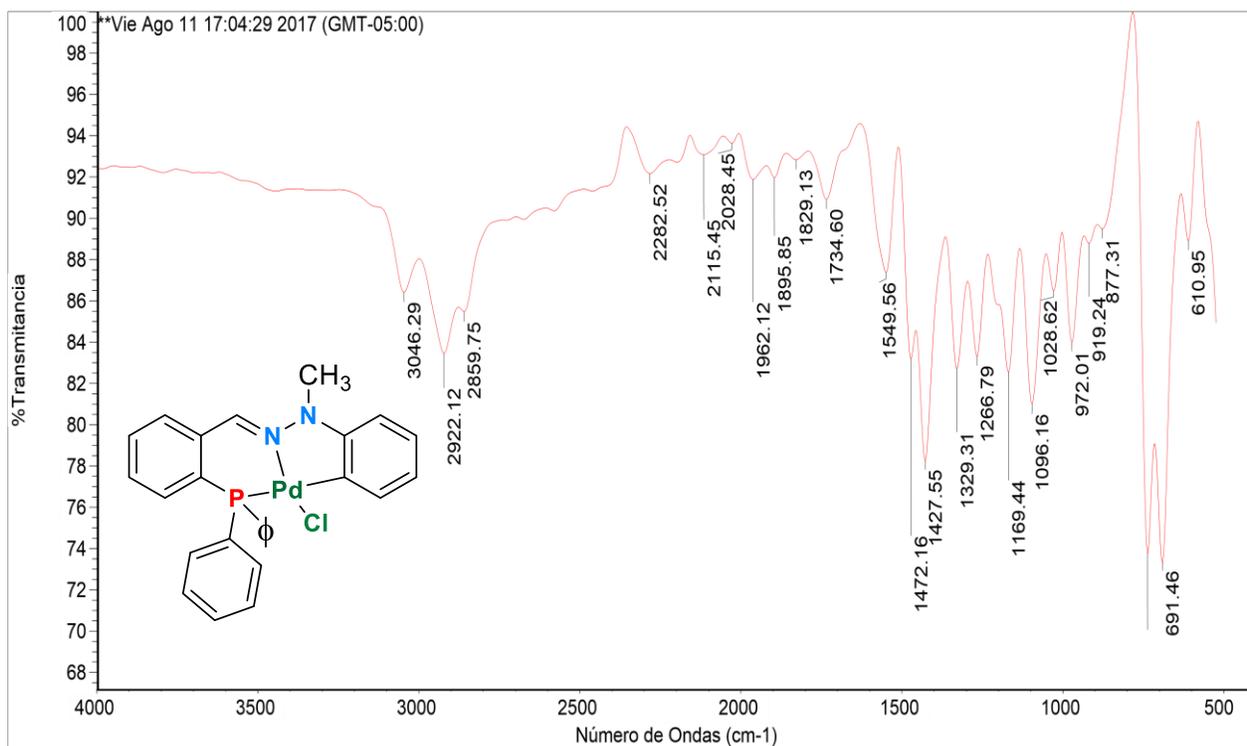
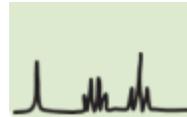


Espectro de Masas (DART, 19 eV) para el ligante 1c

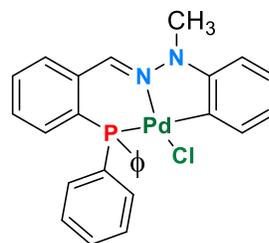
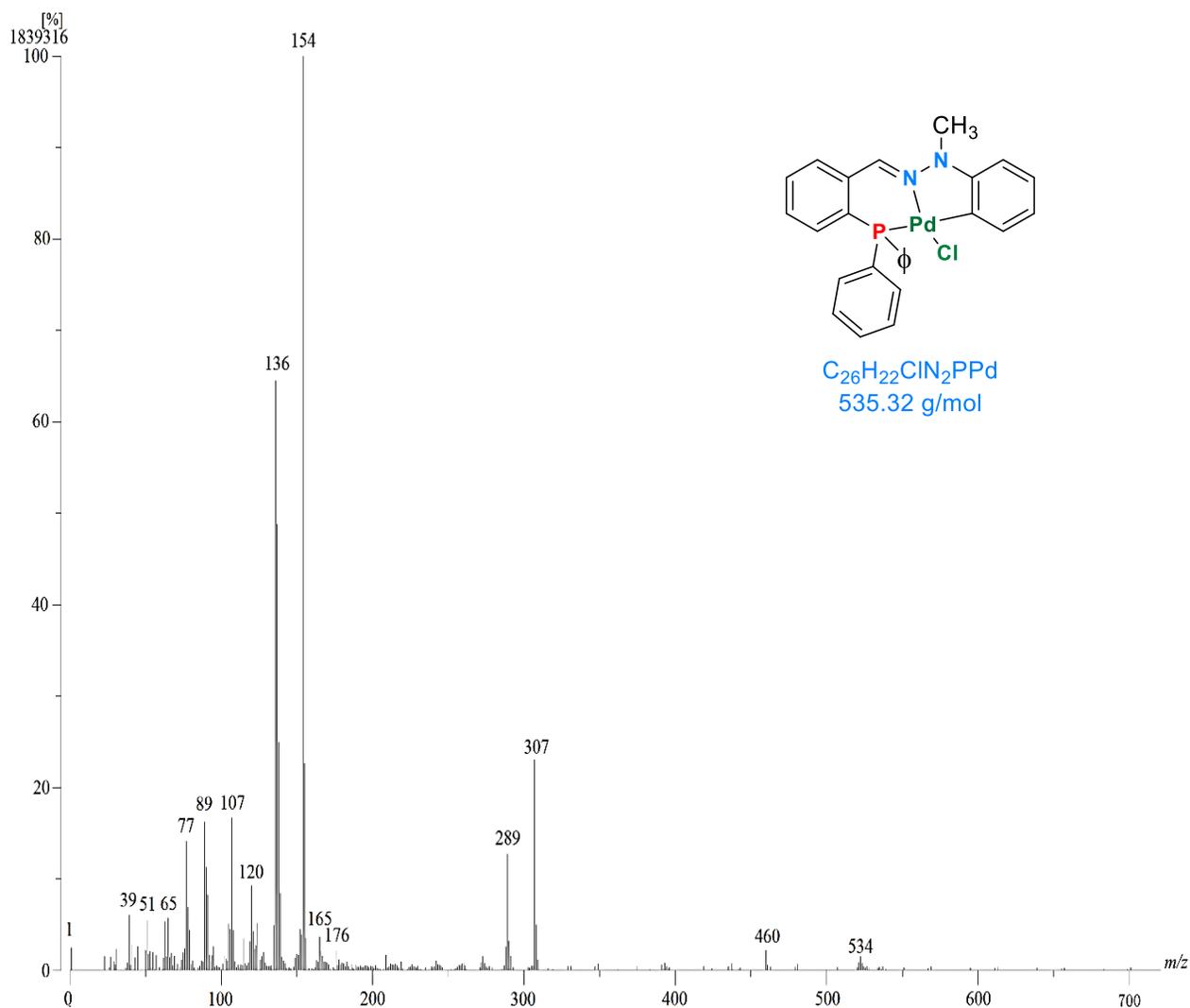
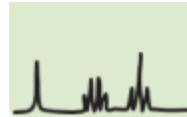




Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del ligante 1c

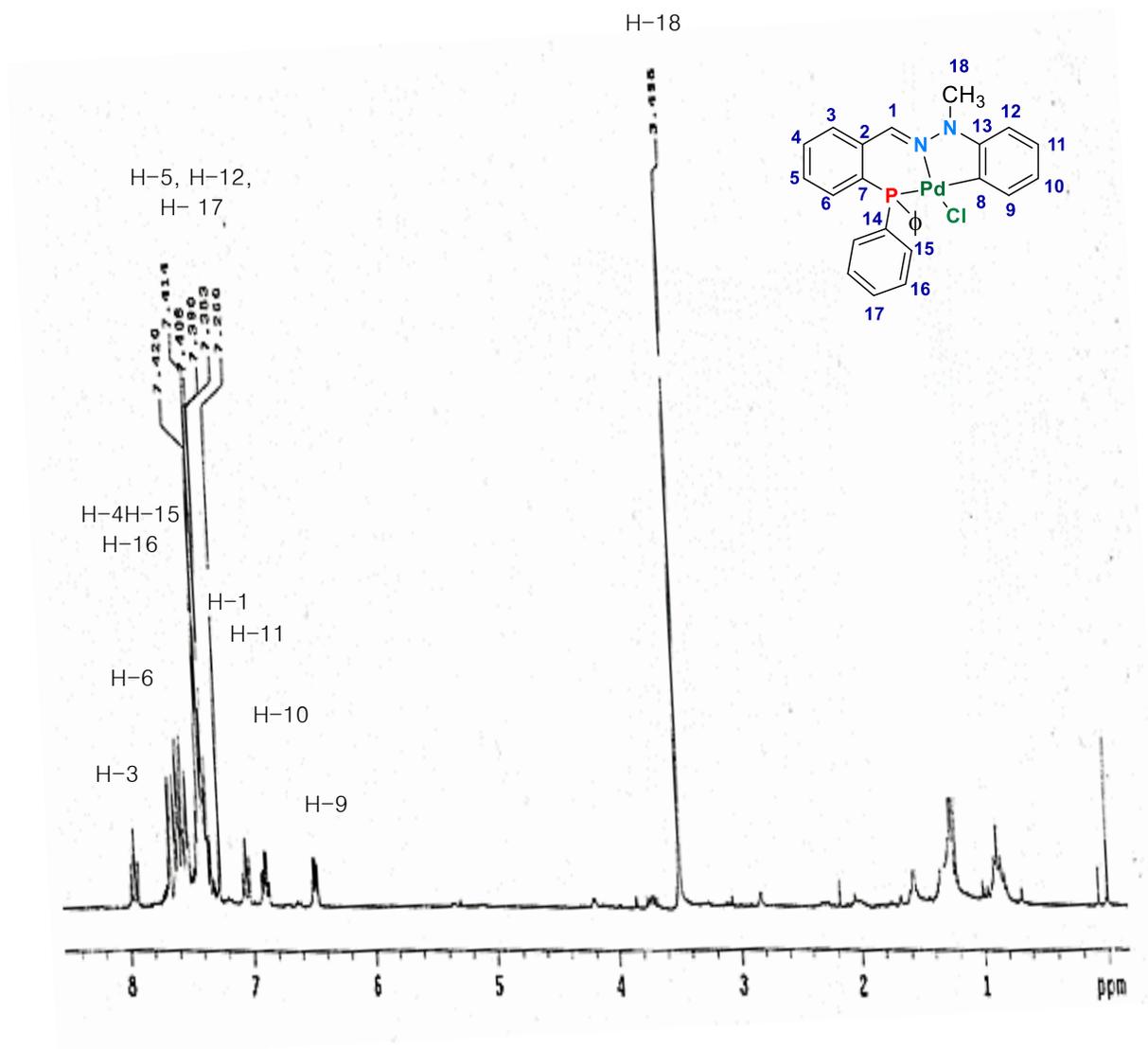
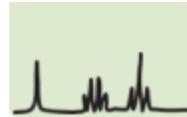


Espectro de IR (ATR) para complejo 2b

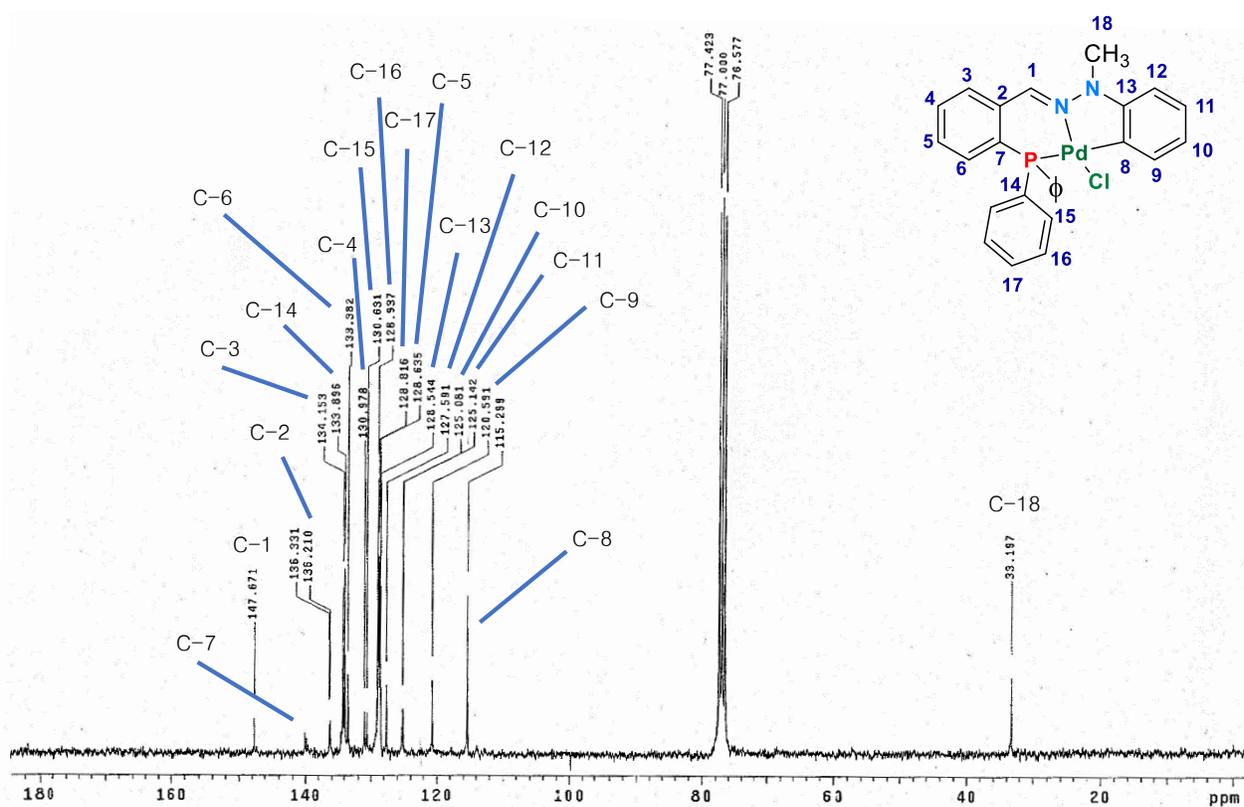
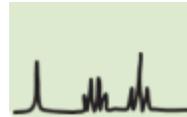


$C_{26}H_{22}ClN_2PPd$
535.32 g/mol

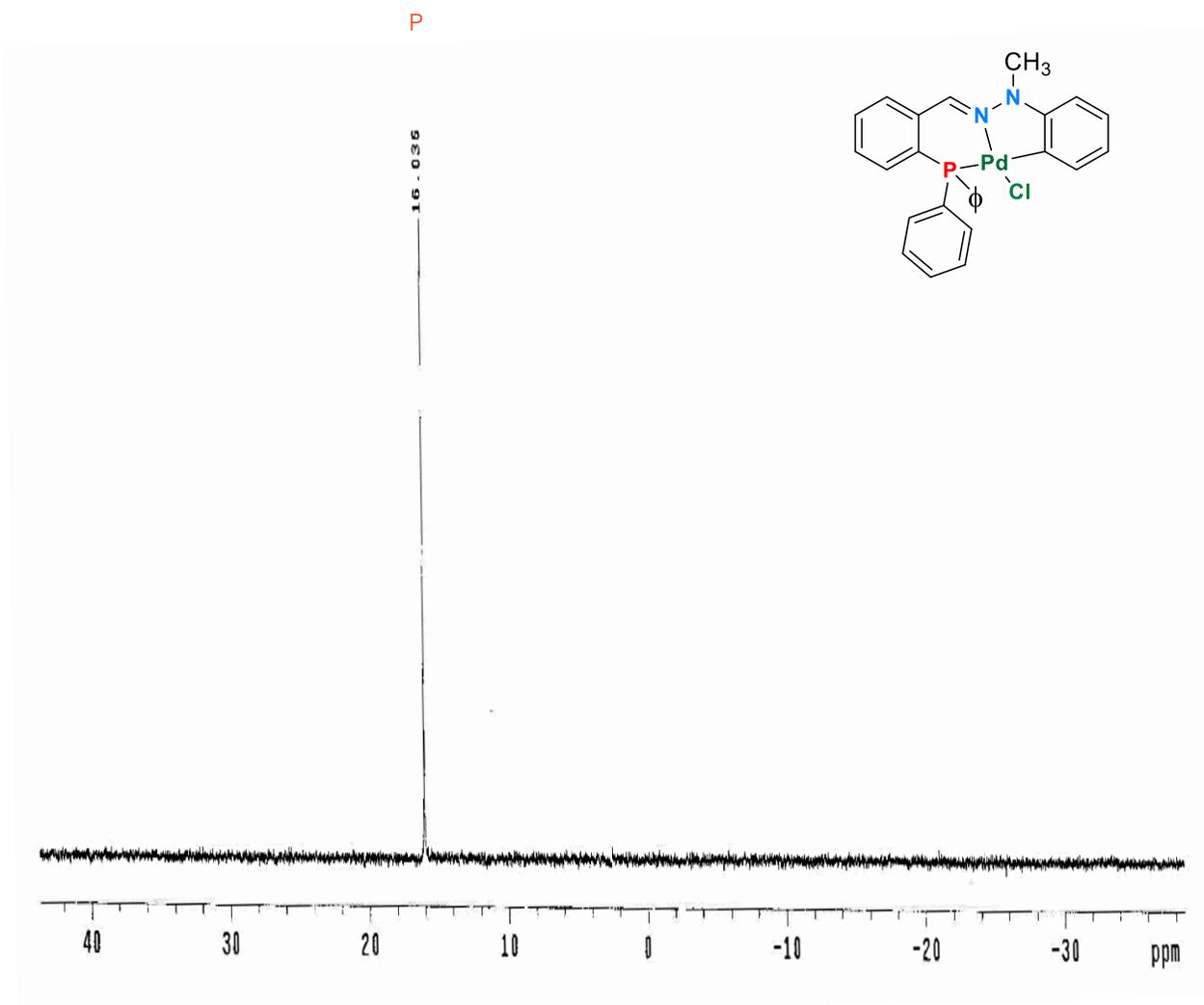
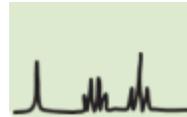
Espectro de Masas (DART, 19 eV) para el complejo 2b



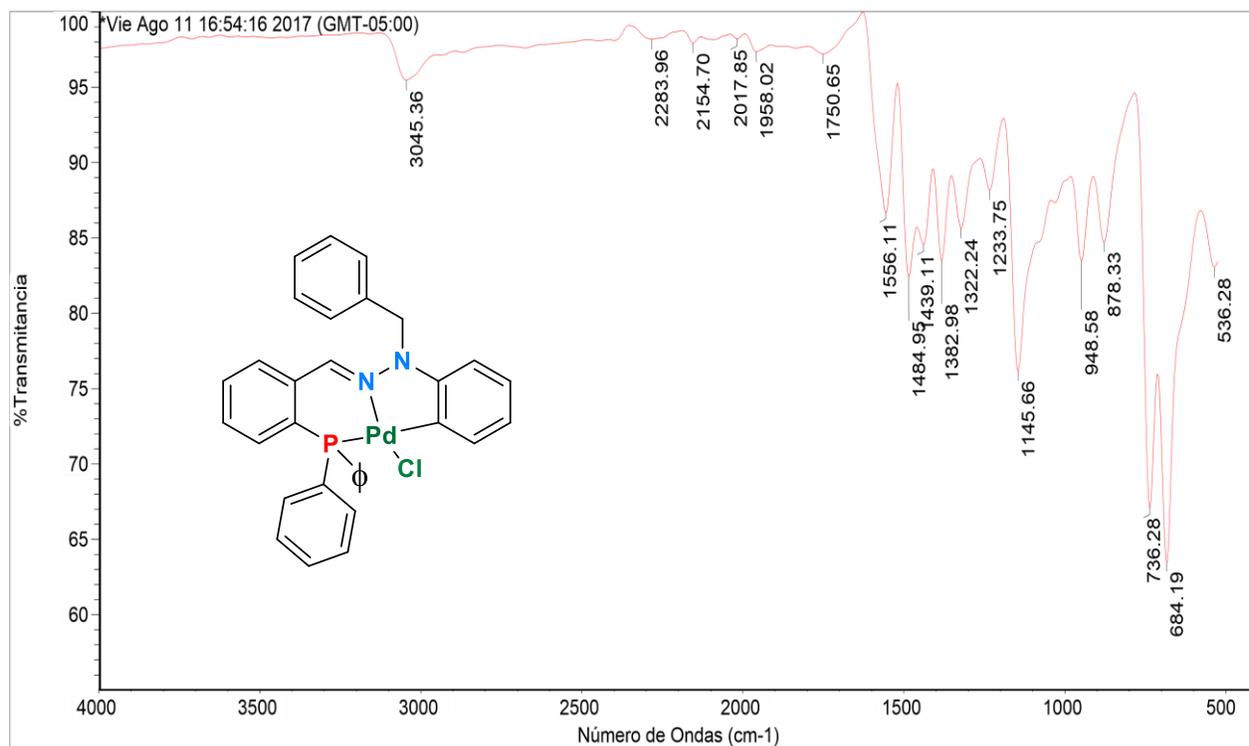
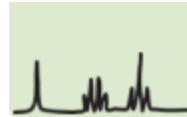
*Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) para el complejo **2b***



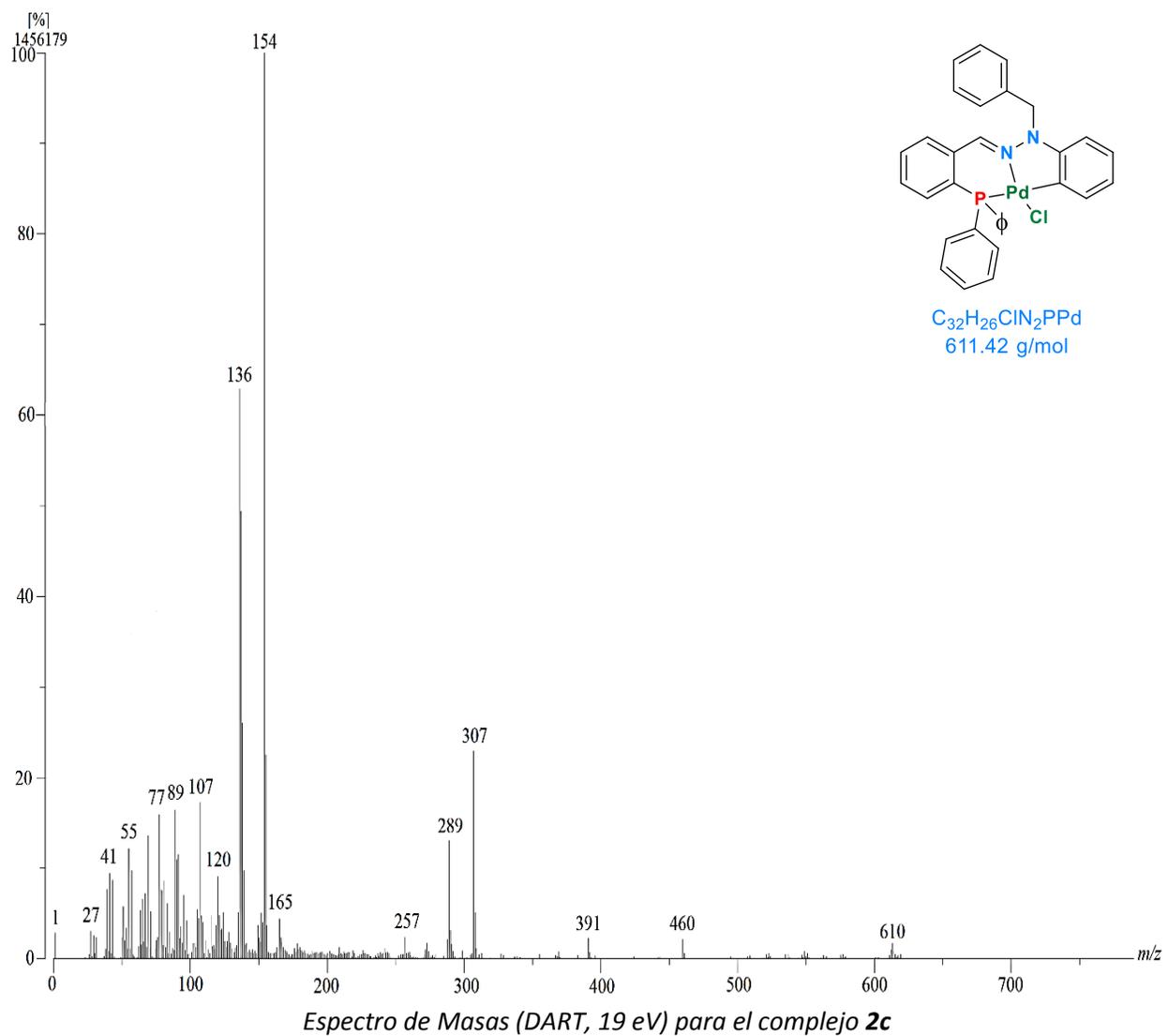
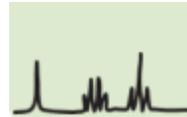
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para el **2b**

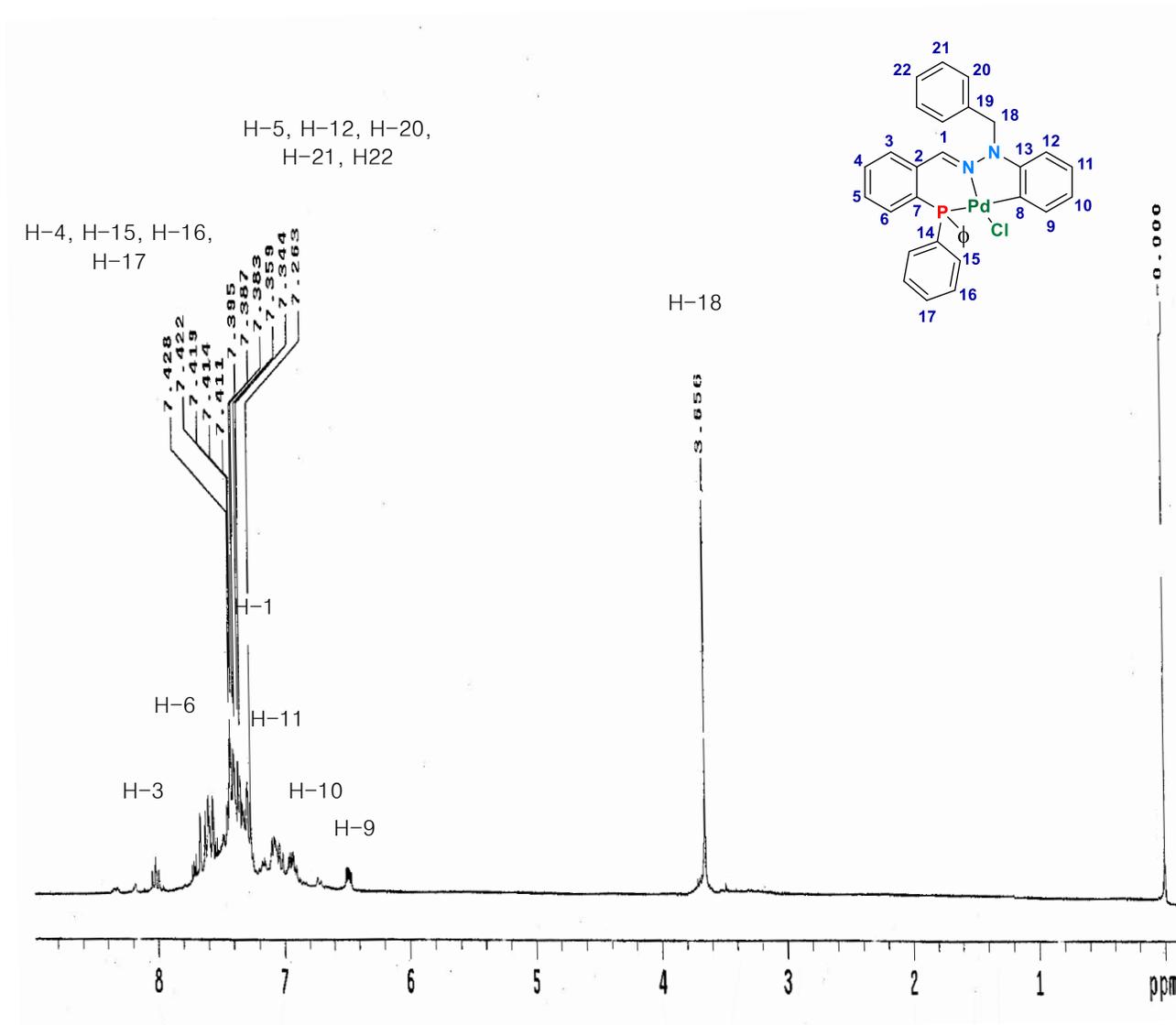
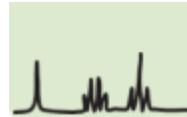


Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del complejo **2b**

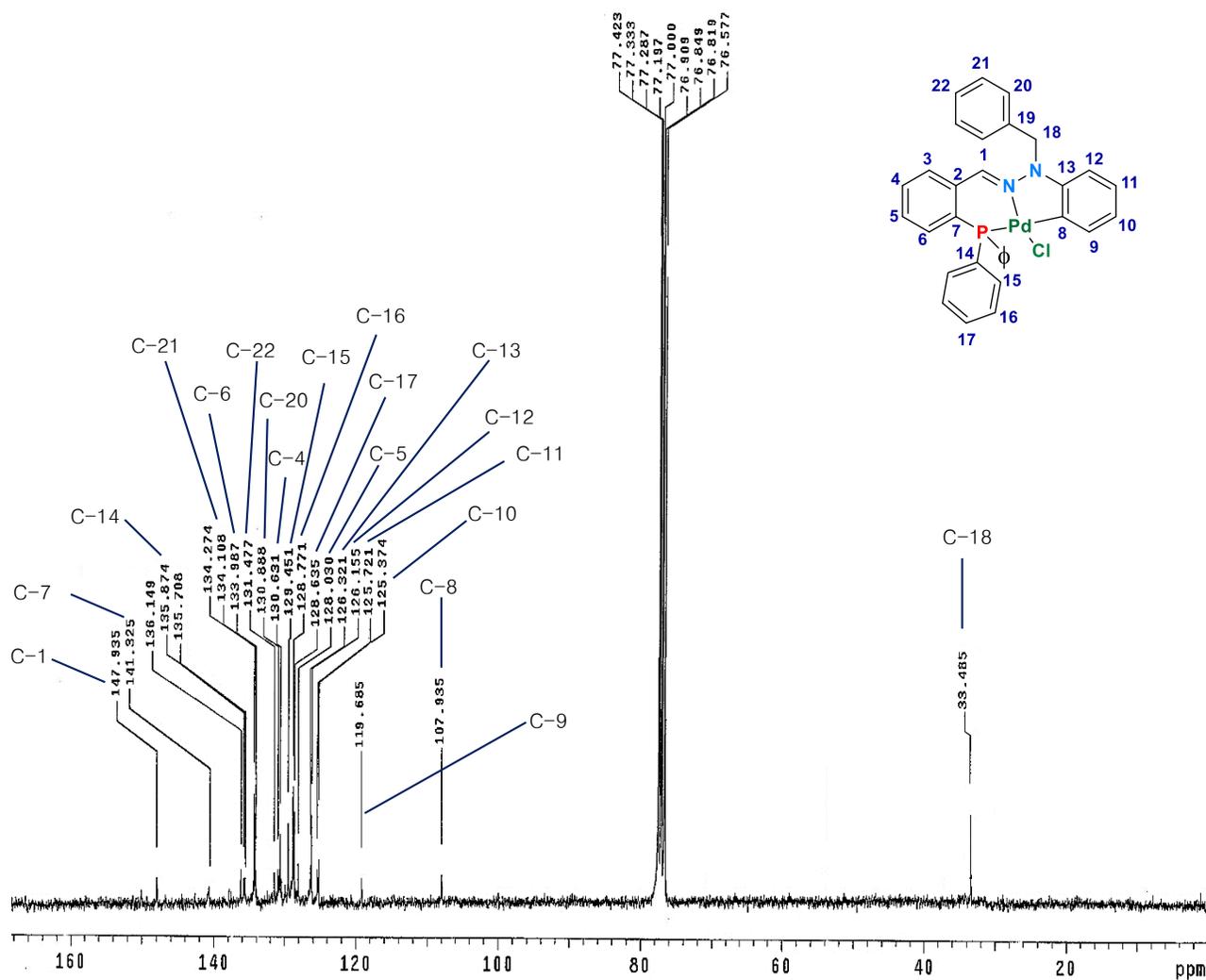
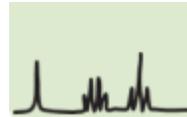


Espectro de IR (ATR) para complejo **2c**

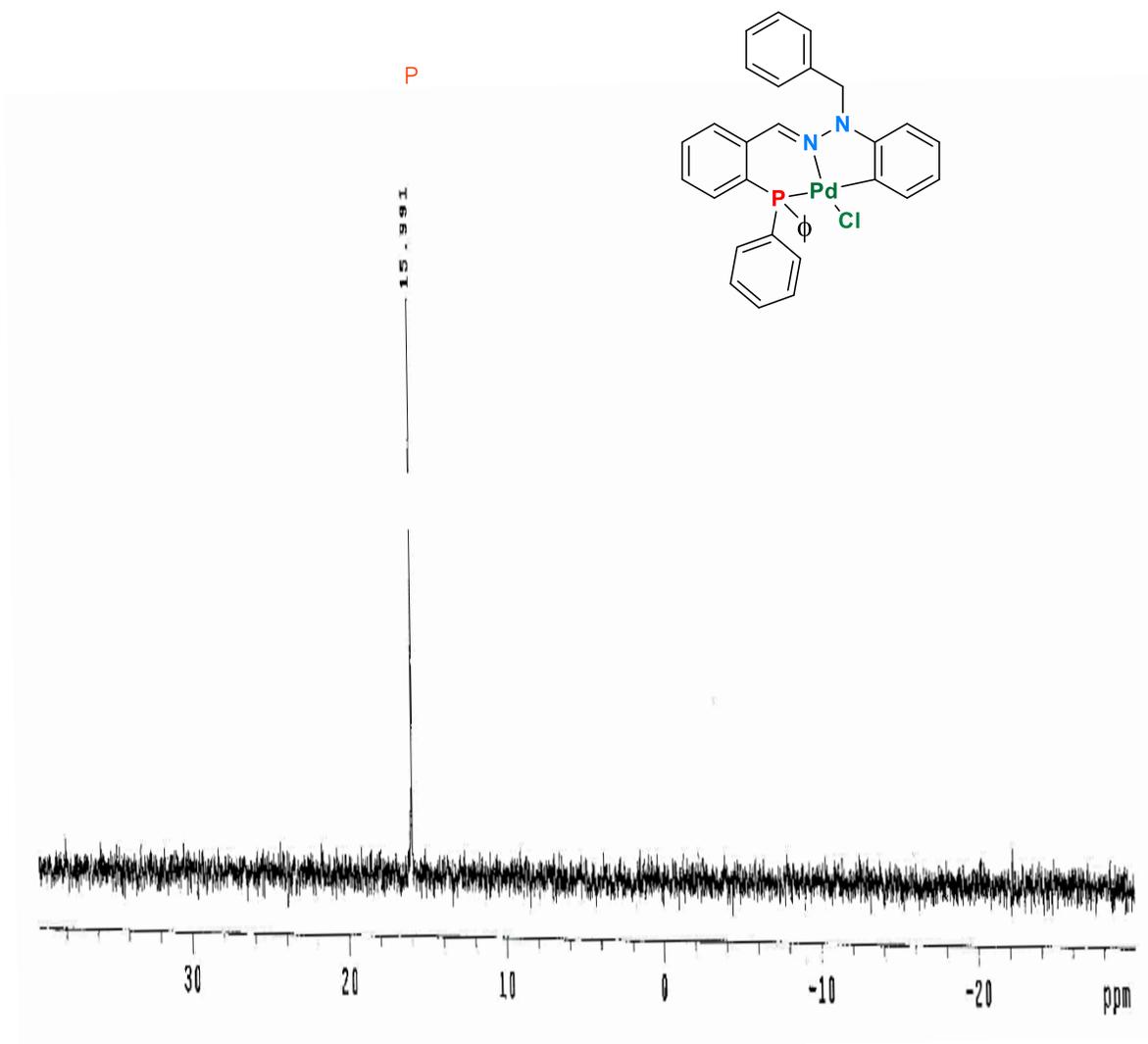
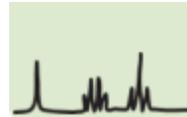




Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el **2c**



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para el **2c**



Espectro de RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3) del complejo **2c**

Referencias

- ¹ Astruc, D. *Química Organometálica*. Reverté, Barcelona 2003.
- ² Dupont, J.; Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527.
- ³ Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P. G. *Dalton Trans.*, **1993**, 3619.
- ⁴ Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1957.
- ⁵ Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4416.
- ⁶ Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, C62.
- ⁷ Cameron, N. D.; Kilner, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 687.
- ⁸ Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor, H.; Pfeffer, M., Santos, R. H. D.; Lechat, J.R. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 537.
- ⁹ García, J. *Educ. quím.*, **2011**, 22(1), 69.
- ¹⁰ Arismendi, G. *Rev. quím. PUCP.*, **2010**, 24(1-2), 17.
- ¹¹ Maluenda, I. Navarro, O. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, 20, 7528.
- ¹² Wade, L. G. *Química orgánica. 7a. Vol. 2*, Pearson Educación, México. 2011.
- ¹³ Carey, F.A. *Química Orgánica. 9a.* McGRAW-HILL, México. 2014.
- ¹⁴ Japp, F. R., Klingemann, F. *Ber.* **1887**, 20, 2942.
- ¹⁵ Japp, F. R., Klingemann, F. *Ber.* **1887**, 20, 3398.
- ¹⁶ Japp, F. R., Klingemann, F. *Ann.* **1888**, 247, 190.
- ¹⁷ Manabe, K.; Oyamada, H.; Sugita, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8054.
- ¹⁸ Keith, J. M.; Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7113.
- ¹⁹ Kishner, N. J. *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, 43, 582.
- ²⁰ Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, 394, 23-108.
- ²¹ Barton, D. H. R., R. E. O'Brien and S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470.
- ²² Bamford, W. R., Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- ²³ Fischer, E., Jourdan, F. *Ber.* **1883**, 16, 2241.
- ²⁴ García, H. G.; Muñoz, A.; Miguel, D.; Garcia, G. S. *Organometallics* **1994**, 13, 1775.
- ²⁵ Bacchi, A.; Carcelli, M.; Costa, M.; Pelagatti, P.; Pelizzi, C.; Pelizzi, G. *Dalton Trans.*, **1996**, 4239.
- ²⁶ Ortega, C.; Gutiérrez, R.; Sharma, P.; Gómez, E.; Toscano, A.; López, J. G.; Penieres, G.; Álvarez, C. *Trends. Organomet. Chem.* **2002**, 4, 19.
- ²⁷ Rollas, S.; Kücükgülzel, S. G. *Molecules* **2007**, 12, 1910.
- ²⁸ L. W. Daasch, D. C. Smith. *Anal. Chem.* **1950**, 23, 853-868.
- ²⁹ Kühl, O. *Phosphorus-31 NMR spectroscopy*. Alemania, 2008.
- ³⁰ Kleinman, J.P. and Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544.
- ³¹ Cope, A.C. and Siekman, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272.
- ³² Cope, A.C. and Friedrich, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 909.
- ³³ (a) Gómez-Quiroga, A.; Navarro-Ranninger C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 119. (b) Rodrigues, E. G.; Silva, L. S.; Fausto, D. M.; Hayashi, M. S.; Dreher, S.; Santos, E.I.; Pesquero J. B.; Travassos, L. R.; Caires, A. C.F. *Int. J. Cancer.* **2003**, 107, 498.
- ³⁴ (a) Cope, A.C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 909. (b) Arlen, C.; Pfeffer, M.; Bars, O.; Grandejean, D. *J. Chem Soc., Dalton Trans.* **1983**, 1535. (c) Braunstein, P; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1974**, 10, 581.
- ³⁵ Valk, J. M. M Boersma. J. M van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 483, 213.
- ³⁶ Deeming, A. J.; Rothwell, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 205, 117.
- ³⁷ Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R.A.; Burrow, R; Horner, M. *Organometallics*, **1997**, 16, 2386.

- ³⁸ Dieck, H. A.; Heck, F. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- ³⁹ Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P. G. *Dalton Trans*, **1993**, 3619.
- ⁴⁰ Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1957.
- ⁴¹ Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416.
- ⁴² Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C62.
- ⁴³ Cameron, N. D.; Kilner, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 687.
- ⁴⁴ Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor, H.; Pfeffer, M., Santos, R. H. D.; Lechat, J.R. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 537.
- ⁴⁵ Zim, D.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413.
- ⁴⁶ Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, J. *Dalton Trans.* **1989**, 1715.
- ⁴⁷ Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles*. Wiley-VCH, Alemania, 2008.
- ⁴⁸ Goel, a.B.; Pfeffer, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 211.
- ⁴⁹ Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th edn, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2005.
- ⁵⁰ Maitlis, P., Espinet, P. and Russell, M.J.H. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 6 (eds G. Wilkinson, F.G.A. Stone and E.W. Abel), Pergamon Press, Oxford, Chapter 38.1, 1982.
- ⁵¹ (a) Osakada, K. *Transmetalation, in Current Methods in Inorganic Chemistry*, Vol. 3 (eds H. Kurosawa, Yamamoto), Elsevier Science, p. 233. 2003 (b) Osakada, K. and Yamamoto, T. *Coor. Chem. Rev.* **2000**, *198*, 379.
- ⁵² Godula, K. and Sames, D. *Science*, **2006**, *312*, 67.
- ⁵³ (a) Mohr, F., Priv é r, S.H., Bhargava, S.K. and Bennett, M.A. *Coor. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 1851. (b) Dunina, V.V. Gorunova, O.N. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 871. (c) Omae, I. *Coor. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 995.
- ⁵⁴ Dupont, J., Consorti, C.S., Spencer, J. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2527.
- ⁵⁵ (a) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J.J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669. (b) Ortega-Jimenez, F., Gómez E., Sharma, O.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano R.A.; Álvarez-Toledano C. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2002. Fernandez, J. J.; Fernandez, A., Lopez-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234.
- ⁵⁶ Ghedini, M.; Arelló, I.; Crispini, A.; La Deda, M. *Dalton Trans*; **2004**, 1386.
- ⁵⁷ Hegedus L, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, USA, 1994, 1-13, 65-115.
- ⁵⁸ Piet W. *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. Kluwer Academic Publishers, Países bajos, 2004.
- ⁵⁹ Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*. Springer Berlin Heidelberg, New York. 2007.
- ⁶⁰ Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.
- ⁶¹ (a) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253. (b) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D.; Academic Press: Orlando, Vol. 3. 1984. (c) Kim, S.; Yoon, J.-Y. In *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, Germany, New York; Vol. 27. 2004. (d) Bergbreiter, D. E.; Momongan, M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., Vol. 2. 1991.
- ⁶² Goel, a.B.; Pfeffer, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 211.
- ⁶³ Rollas, S.; Kücüküzél, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910.
- ⁶⁴ Y. Yamamoto, E. Negishi, eds., *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–317, (special issue); J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 1995; F. Diederich and P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross Coupling*, Wiley, New York, 1998.

- ⁶⁵ Miyaura, N., Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- ⁶⁶ Littke, A. F., Fu, G. C. *Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, 37, 3387.
- ⁶⁷ Wolfe, J. P., Singer, R. A., Yang, B. H., Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- ⁶⁸ Netherton, M. R., Dai, C., Neuschuetz, K., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099.
- ⁶⁹ Kirchhoff, J. H., Dai, C., Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 1945.
- ⁷⁰ Kirchhoff, J. H., Netherton, M. R., Hills, I. D., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662.
- ⁷¹ Molander, G. A., Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424.
- ⁷² Molander, G. A., Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1867.
- ⁷³ Molander, G. A., Katona, B. W., Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.
- ⁷⁴ Kirchhoff, J. H., Netherton, M. R., Hills, I. D., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13662.
- ⁷⁵ Smith, G. B., Dezeny, G. C., Hughes, D. L., King, A. O., Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8151.
- ⁷⁶ Moreno-Manas, M., Perez, M., Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2346.
- ⁷⁷ Matos, K., Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.
- ⁷⁸ Littke, A. F., Dai, C., Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.
- ⁷⁹ Bedford, R. B., Cazin, C. S. J., Hursthouse, M. B., Light, M. E., Pike, K. J., Wimperis. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 633, 173.
- ⁸⁰ Chemler, S. R., Trauner, D., Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4544.
- ⁸¹ Choudary, B. M., Madhi, S., Chowdari, N. S., Kantam, M. L., Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14127.
- ⁸² Grasa, G. A., Viciu, M. S., Huang, J., Zhang, C., Trudell, M. L., Nolan, S. P. *Organometallics.*, **2002**, 21, 2866.
- ⁸³ Li, G. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3643.
- ⁸⁴ Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54.
- ⁸⁵ Organ, M. G., Arvanitis, E. A., Dixon, C. E., Cooper, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1288.
- ⁸⁶ Lin, S., Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 512.
- ⁸⁷ Zhu, B., Panek, J. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2575.
- ⁸⁸ Mapp, A. K., Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 23.
- ⁸⁹ Molander, G. A., Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10313.
- ⁹⁰ Anastas, P. T., Warner, J. C., *Green Chemistry*. Oxford University Press, Nueva York, 2000.
- ⁹¹ a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 1287. b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667. c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.
- ⁹² Boubakri, L., Yasar, S., Dorcet, V., Roisnel, T., Bruneau, C., Hamdi, N., Ozdemir, I. *RCS Adv.* **2017**, 41, 5105.
- ⁹³ Gao, C., Zhou, H., Wei, S., Zhao, Y., You, J., Gao, G. *RCS Adv.* **2013**, 49, 1127.
- ⁹⁴ Behr, A.; Neubert P., *Applied Homogeneous Catalysis*. John Wiley & Sons. Chichester, 2012.
- ⁹⁵ Mu, B.; Li, T.; Xu, W.; Zeng, G.; Liu, P.; Wu, Y. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 11475.
- ⁹⁶ Xiong, Z.; Wang, N.; Dai, M.; Li, A.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3337.
- ⁹⁷ Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 818, 195.
- ⁹⁸ Sarmah, M.; Dewan, A.; Mondal, M.; Thakura, A.J.; Bora, U. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 28981.
- ⁹⁹ Wolf, C.; Lerebours, R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1147.
- ¹⁰⁰ Liu, W.; Zhu, Y.; Li, C.-J. *Synthesis.* **2016**, 48, 1616.