



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**ACOPLAMIENTO ARILO-ARILO DE ARILSILANOS Y SALES
DE ARILDIAZONIO CON CATALIZADORES DE ORO**

Tesis

**Que para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biológico**

Presenta:

Williams de Jesús Jiménez Martínez

Director de tesis:

Dra. Susana Porcel García

Asesores de tesis:

Dr. Christian Axel Luviano Jardón

Dr. José Ignacio Regla Contreras

Ciudad de México, 2020





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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. José Ignacio Regla Contreras

VOCAL: Dra. Susana Porcel García

SECRETARIA: M. en C. Rosa Elba Galván Duarte

1^{er} SUPLENTE: Dr. Christian Axel Luviano Jardón

2^{do} SUPLENTE: Dr. David Atahualpa Contreras Cruz

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 2-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM, CON APOYO DE PAPIIT, NÚMERO DE BECA (IN208120) Y A CONACyT, NÚMERO DE PROYECTO A1-S-007805.

ASESOR DE TEMA:

Dra. Susana Porcel García

SUSTENTANTE:

Jiménez Martínez Williams de Jesús

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Instituto de Química de la UNAM

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

A la Dra. Susana Porcel García, por ser la guía y mentora para desarrollar este proyecto, muchas gracias por todo el apoyo que recibí de su parte.

Al Dr. Christian Axel Luviano Jardón, por ser tan amable y estar al pendiente de todo mi proceso de titulación, muchas gracias.

A mi jurado Dr. José Ignacio Regla Contreras, Dr. David Atahualpa Contreras Cruz, M. en C. Rosa Elba Galván Duarte por la disposición y apoyo para la revisión de esta tesis.

Al personal técnico y académico del Instituto de Química:

Q. Ma. De los Ángeles Peña González (RMN)

Dr. Leovigildo Quijano

M. en C. Elizabeth Huerta Salazar (RMN)

A UNAM PAPIIT por la beca otorgada con el número de beca (IN208120)

A CONACyT por el proyecto A1-S-007805.

Agradecimientos

A mis padres Jesús Jiménez y María Elena Martínez, gracias por su apoyo, cariño, comprensión, motivación y por ser el ejemplo de nunca rendirme aún en las peores situaciones. Todos mis logros se los debo a ustedes.

A mis hermanos, Israel y Mireya Jiménez, quienes me enseñaron desde pequeño a luchar por mis objetivos y estar para mí en situaciones complicadas.

A mis sobrinos Bryan, Diana Karen y Suhaly, quienes fungieron como mis hermanos de crianza, les deseo que logren todos sus anhelos.

A mi tía Silvia Villalobos, gracias a usted logré conocer otras costumbres y fronteras, nunca me abandonó cuando me encontraba lejos de mi patria.

A mis amigos de facultad, Luis Enrique, Vanesa, Dalia, Jorge y Jessenia, los momentos de estudio y personales con ustedes fueron de lo mejor que me pasó en la licenciatura, muchas gracias por todo.

A mi amiga Adriana Grande, por ser mi apoyo personal y guiarme durante el transcurso de mi carrera.

A mis amigos y compañeros del laboratorio 2-C del Instituto de Química:

Ignacio Medina, por ser mi mentor y excelente compañero al momento de resolver mis dudas y los problemas que me surgieron durante mi parte experimental.

Claudia, por siempre ofrecerme tu ayuda y diversión en los momentos de tensión.

Román, por las charlas de laboratorio y por el apoyo mutuo que nos dimos al realizar nuestros experimentos.

Ricardo, gracias a ti comprendí la importancia de ser un buen mentor y consejero, espero que llegues muy lejos como químico.

Dra. Susana Porcel, la menciono nuevamente porque usted logró creer en mi desde una formación muy temprana, su guía y enseñanza las tendré muy presentes a lo largo de mi vida.

Y, por último, pero muy importante a Alain Bernardino, por enseñarme la importancia de una gran amistad y apoyo personal, gracias a ti logré conseguir muchas aventuras y logros académicos. Siempre serás mi inspiración y admiración, eres el futuro de la ciencia, ¡Ve por ese nobel, Bernardino!

Abreviaturas

AcOEt	acetato de etilo
<i>t</i> -BuONO	<i>tert</i> butóxido de nitrito
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butilitio
°C	grados Celsius
cat	catalizador
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CFL	<i>compact fluorescent lamp</i>
d	doblete
dd	doblete dobleteado
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
E°	potencial estándar
EM	espectrometría de masas
Et ₂ O	dietil éter
Et ₂ OBF ₃	eterato de trifluoruro de boro
EtOH	etanol
equiv	equivalentes
h	hora
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
KOSiMe ₃	trimetilsinolato potásico
M	molar
m	multiplete
mL	mililitro
μL	microlitro

Me	metil
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Me ₂ S	sulfuro de dimetilo
min	minutos
mg	miligramo
mmol	milimol
OMe	metoxi
Ph	fenil
ppm	partes por millón
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono
r.t	<i>room temperature</i>
r.p.m	revoluciones por minuto
sat	saturada
SiMe ₃	trimetilsilano
s	singulete
t	triplete
t.a	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TMS	tetrametilsilano
V	volts
W	watts
δ	desplazamiento químico expresado en partes por millón.

ÍNDICE

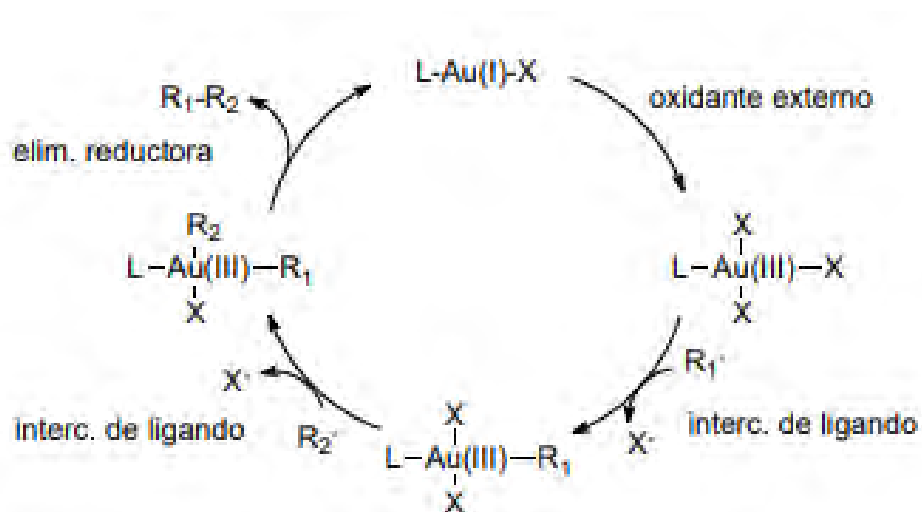
1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1. Antecedentes de las reacciones mediadas por complejos de oro.....	12
2.2. Sales de diazonio.....	17
2.3. Silanos como nucleófilos.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVO	26
6. MATERIAL Y MÉTODO	28
6.1. Material.....	29
6.2. Reactivos.....	29
6.3. Método.....	30
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
8. RESUMEN	37
9. CONCLUSIONES	40
10. PARTE EXPERIMENTAL	42
11. REFERENCIAS	52

1. INTRODUCCIÓN

Sin embargo, los procesos para llevar a cabo reacciones de acoplamiento usando oro como catalizador en un ciclo Au(I)/Au(III) son difíciles debido al alto potencial estándar óxido-reducción Au(I)/Au(III) ($E^\circ = + 1.41 \text{ V}$).^{1,3}

Comparando algunas reacciones tradicionales de acoplamiento, en las cuales una de las sustancias que se acopla, se incorpora mediante una reacción de adición oxidante sobre el metal, en los procesos de acoplamiento con Au(I) se necesita un oxidante para oxidar al Au(I) y las dos sustancias (fragmentos) a acoplarse, se unen a la parte metálica mediante un intercambio de ligante el cual no implica un cambio en el estado de oxidación.

En el siguiente esquema se muestra un proceso generalizado de esta transformación³.



Esquema 2. Mecanismo general de reacciones de acoplamiento mediante catálisis por el par Au(I)/Au(III) en presencia de oxidantes externos.

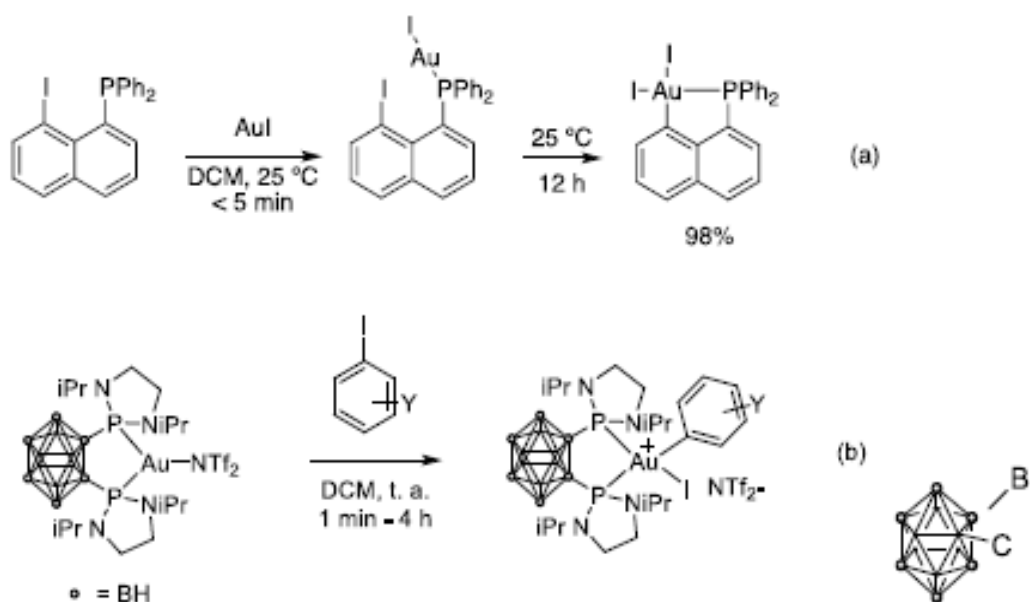
2 . MARCO TEÓRICO

Los procesos de acoplamiento en los que el Au(I) se oxida por la acción de agentes oxidantes externos, tienen múltiples desventajas, como pobre compatibilidad funcional, incremento del costo de los procesos y baja átomo-economía. Por ello y con el objeto de ampliar la aplicabilidad de los procesos de acoplamiento mediados por oro, se han probado y buscado distintas condiciones de reacción que no involucren la adición de oxidantes externos.

2.1 Antecedentes de las reacciones mediadas por complejos de Au.

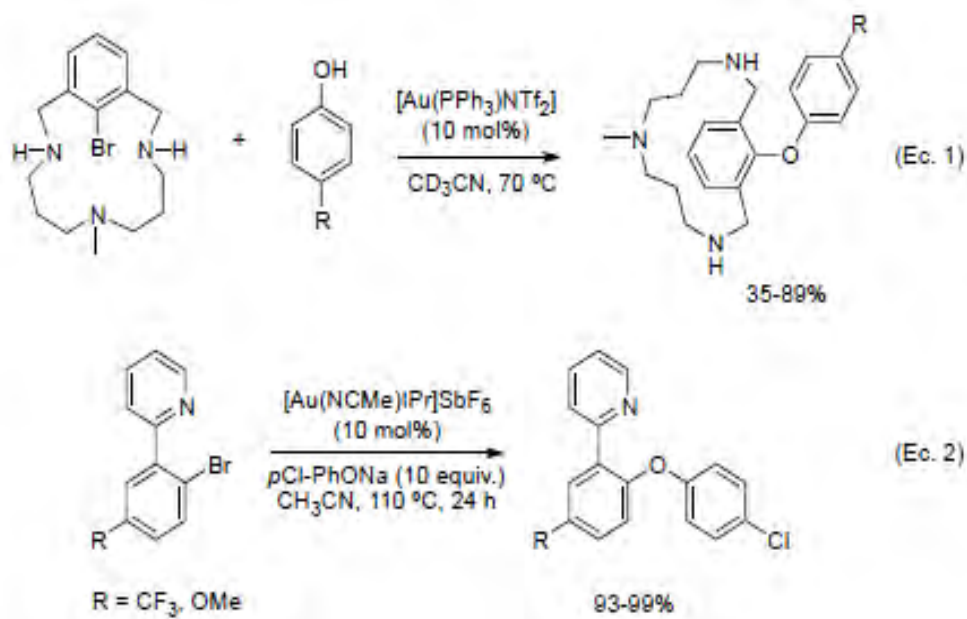
En el grupo de estudio de Bourissou y sus colaboradores, trabajaron y describieron el primer caso de adición oxidante de un halogenuro de arilo sobre un complejo de oro mononuclear⁴.

Haciendo uso de 8-yodo-naftilfosfina, lograron aislar el primer complejo de Au(III) obtenido mediante adición oxidante. Gracias al efecto de quelación de la fosfina, esta reacción tiene lugar en t.a en un tiempo de 12 h con un rendimiento del 98% (Esquema 3a)^{5,6}. Poco tiempo después describieron uno de los primeros ejemplos de adición oxidante intermolecular, para lo cual emplearon complejos de Au(I) con ligandos de difosfina-carboranos (Esquema 3b)^{5,6}. Con este tipo de ligandos se fuerza al átomo de oro en adoptar una geometría del tipo angular, sustituyendo a una lineal, y es esta distorsión de la geometría la que disminuye la energía necesaria para el proceso de oxidación, tal cual como lo habían predicho los cálculos de I. Fernández y M. Bickelhaupt⁶.



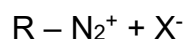
Esquema 3. Adición oxidante de Au(I) con yoduros de arilo.

En tiempo más reciente el grupo de investigación dirigido por el Dr. Xavi Ribas, describió el primer acoplamiento del tipo C-O que es catalizado por el par Au(I)/Au(III) en ausencia de un agente oxidante. Encontraron que empleando un ligante arilo macrocíclico y utilizando el complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2]$ (Esquema 4), se puede llevar a cabo un acoplamiento C-O utilizando fenoles como sustrato. Esta investigación se amplió al uso de ligantes no macrocíclicos. Así, de acuerdo con lo planteado por los autores en sus reportes, se puede llevar a cabo con el acoplamiento de fenoles con haluros de arilo del tipo 2-(2-bromofenil)piridina, empleando el complejo de oro $[\text{Au}(\text{NCMe})\text{IPr}]\text{SbF}_6$. Esto debido a que el grupo piridilo realiza una coordinación quelato que aumenta la rigidez de la geometría del átomo de Au(I) y favorece su estado de oxidación a Au(III).



Esquema 4. Acoplamiento C-O, mediante catálisis por el par Au(I)/Au(III).

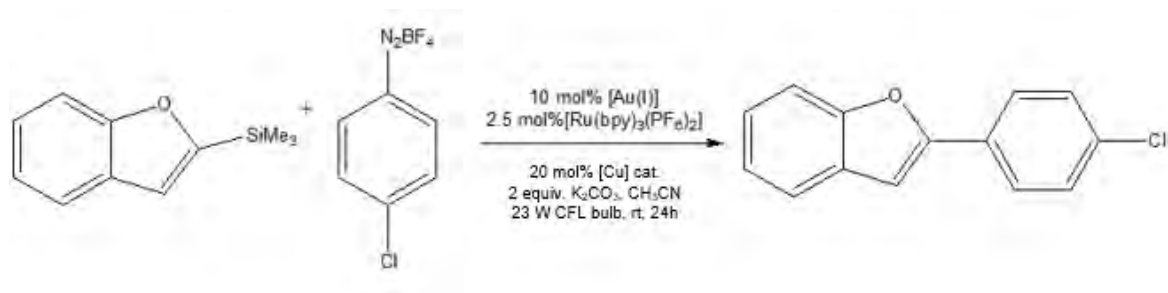
Una alternativa al diseño de ligantes específicos para facilitar la oxidación del oro, consiste en el empleo de electrófilos altamente reactivos. Entre ellos las sales de diazonio son atractivas, dado que cuentan con un buen grupo saliente como es el N_2^7 .



Donde R = alquilo o arilo, y X^- = anión haluro.

En el año 2018, el Dr. Nitin T. Patil y su equipo de investigación, reportan acoplamiento C-C catalizados por el par Au(I)/Au(III) sin un oxidante externo y utilizando radiación de luz visible y sales de cobre, las cuales sólo habían sido utilizadas en reacciones catalizadas con Pd.

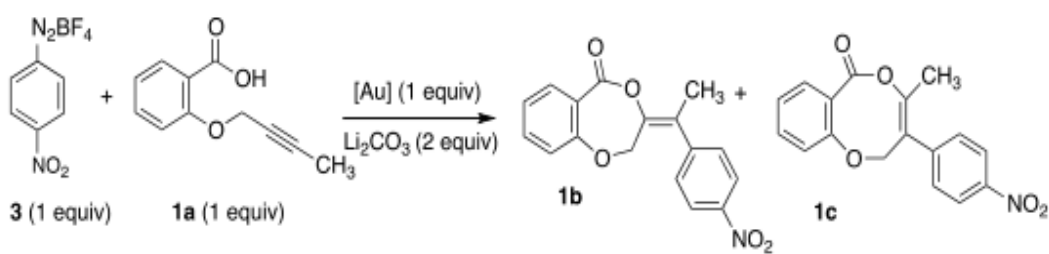
Para ellos el rol importante de la naturaleza del nucleófilo fue de suma importancia para lograr el acoplamiento, siendo elegidos los silanos como reactivo principal, además de seguir usando sales de arildiazonio como los electrófilos predilectos para estas reacciones. Después de varios experimentos de optimización en su reacción modelo, llegaron a la conclusión de que el mejor complejo-catalizador de oro fue el $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$, la sal de cobre $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ y el empleo de luz visible utilizando una lámpara de 23 W CFL. Al trasladar estas condiciones a diferentes sustituyentes en las sales de arildiazonio encontraron que los rendimientos fueron buenos en sustituyentes electrón-donadores, sin embargo, siguen dependiendo de luz visible como catalizador y de un tiempo de reacción de 24h. (Esquema 5)⁸.



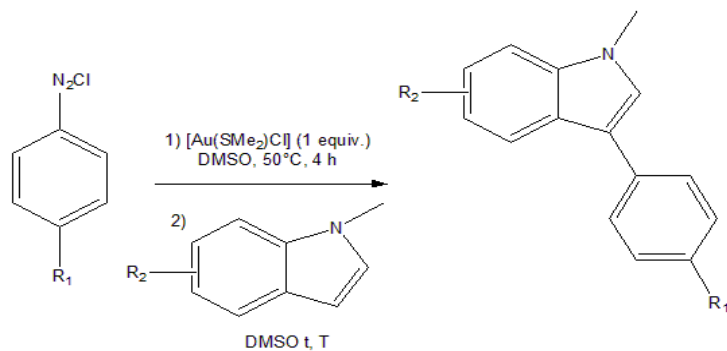
Esquema 5. Acoplamiento C-C, mediante catálisis por el par Au(I)/Au(III), luz visible y sales de Cu como catalizadores.

En nuestro grupo de investigación haciendo uso de sales de arildiazonio y distintos complejos de Au como $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ y $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ se ha logrado llevar a cabo la síntesis de alquilidenlactonas mediante ciclación arilativa en un solo paso⁷, así como la arilación de *N*-metilindoles en posición 3⁹.

Lo interesante de estos protocolos es que no es necesaria la adición de un oxidante externo para llevar a cabo la oxidación del oro. (Esquema 6 y 7).



Esquema 6. Ciclación arilativa en un solo paso.



Esquema 7. Arilación de *N*-metilindoles en posición 3.

En el presente trabajo se pretende abordar el estudio de la reacción de acoplamiento de distintos arilsilanos con sales de arildiazonio catalizada por oro en ausencia de oxidantes externos. Lo anterior con el objeto de evaluar la capacidad de arilsilanos para actuar como nucleófilos frente a sales de arildiazonio.

2.2 Sales de diazonio

Una sal de diazonio es un compuesto químico cuya fórmula general es de tipo $RN_2^+X^-$, en donde R es un fragmento de tipo arilo o alquilo, y X^- es un nucleófilo débil de naturaleza orgánica o un anión inorgánico.

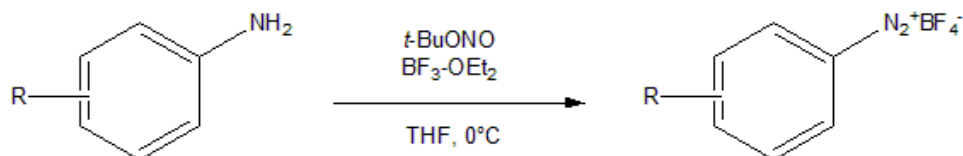
Dichas sales fueron sintetizadas y descubiertas por primera vez por el químico alemán Johan Peter Griess¹⁰, el cual desarrolló la diazotación de aril-aminas.

Debido a su estructura química pueden existir una gran variedad de combinaciones para R/ X^- , ya que la naturaleza del anión tanto como la del catión tiene una importante influencia en la estabilidad de la sal, por lo cual su uso es limitado.

Así, por ejemplo, las sales del tipo alquildiazonio no pueden ser aisladas y su uso en síntesis es raro o muy limitado, caso contrario a las sales del tipo arildiazonio, las cuales son mucho más estables debido a la deslocalización electrónica que existe entre el anillo aromático y los átomos de nitrógeno, además si se encuentran con el anión estabilizante adecuado, estas pueden ser fácilmente aisladas como un sólido cristalino.

Esta última característica tiene poco tiempo de ser descubierta, es por ello que a pesar de haber sido descubiertas desde hace ya casi 162 años, han sido poco empleadas en síntesis orgánica por su reputación de ser sustancias inestables. Estudios actuales han demostrado que esta inestabilidad puede ser modificada usando un anión como el tetrafluoroborato, tosilato y disulfonimida. Uno de los ejemplos anteriores fue demostrado por el grupo de Filiminov y colaboradores, quienes sintetizaron tosilatos de arildiazonio los cuales son estables hasta los 600°C¹¹.

Uno de los métodos más antiguos que se conoce para preparar sales de diazonio emplea nitrito de sodio en presencia de un ácido de Bronsted-Lowry¹¹. Variaciones de este método han sido descritas a lo largo de los años, utilizando diferentes ácidos y disolventes, los cuales dan generalmente buenos resultados de sales de diazonio insolubles en agua. Uno de los métodos desarrollados para aislarlas y obtenerlas anhidras, es preparar los tetrafluoroboratos de arildiazonio mediante la reacción de anilinas con *t*-BuONO en presencia de BF₃.Et₂O (Esquema 8)^{12,13}.



Esquema 8. Condiciones anhidras para la preparación de sales de diazonio.

En síntesis orgánica, las reacciones de acoplamiento con sales de arildiazonio tienen las siguientes ventajas en comparación con los acoplamientos de halogenuros y triflatos de arilo¹⁴:

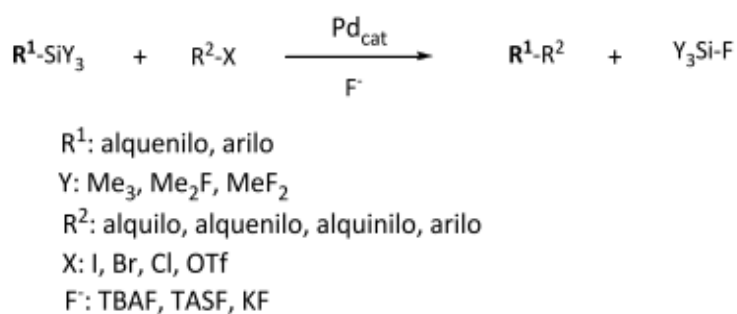
- 1.- Las materias primas usadas son anilinas, las cuales son de adquisición muy económica y además se encuentran de forma comercial.
- 2.- No requieren la presencia de complejos ligantes de fosfina para estabilizar el átomo de Au empleado.
- 3.- Las sales de arildiazonio son de naturaleza electrofílica fuerte, por lo que las reacciones pueden llevarse a cabo con mayor rapidez y a t.a.

2.3 Silanos como nucleófilos

Dada la gran energía de disociación del enlace Si-C ($80 \frac{kcal}{mol}$), comparable a la del enlace C-C ($76 \frac{kcal}{mol}$), el compuesto más sencillo de los silanos orgánicos que es el tetrametilsilano, es estable a más de 700°C¹⁵.

Debido a esto, el ataque electrófilico de ácidos fuertes tiene lugar en el carbono, mientras que los ataques nucleófilos tienen lugar sobre el silicio, pero son mucho más lentos y necesitan un disolvente polar. Al ser el silicio más electropositivo (índice de electronegatividad de Paulli: 1.8) que el carbono (2.4), el enlace Si-C se encuentra polarizado $Si^{\delta+} - C^{\delta-}$.¹⁶

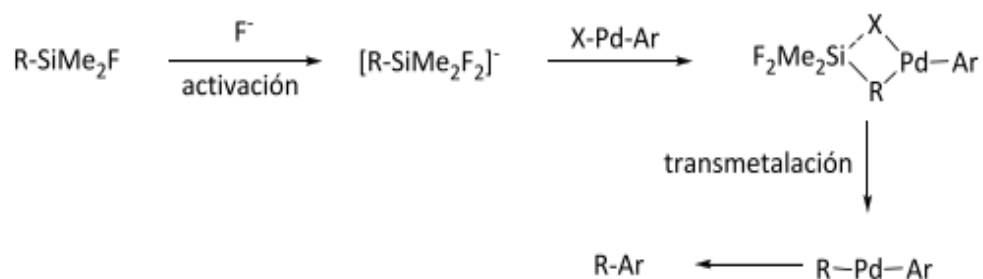
Aprovechando las características anteriormente mencionadas fue que comenzaron a estudiarse las reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos de silicio con electrófilos orgánicos empleando catálisis de Pd, las cuales se conocen como reacción de Hiyama (Esquema 9)^{16,17}.



Esquema 9. Reacción de Hiyama.

La utilización de compuestos de silicio en las reacciones de acoplamiento se encuentra limitada debido a la baja polaridad del enlace C-Si, por lo tanto, a su bajo poder nucleofílico. Esta situación se puede resolver empleando un agente activante como el ión F^- , que es el más empleado.

Además de los iones fluoruro, también se pueden emplear otros reactivos activantes como Ag_2O^{18} , KOSiMe_3^{19} y $\text{Cs}_2\text{CO}_3^{20}$. El ión fluoruro convierte los silanos en fluorosilanos pentacoordinados, que son las especies que participan en el ciclo catalítico (Esquema 10)¹⁷.



Esquema 10. Activación de las especies de Si.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La utilidad del oro como catalizador es un tema que lleva poco tiempo de ser estudiado, por lo tanto, el estudio de estas reacciones es de gran interés catalítico dado que el oro presenta ciertas ventajas con respecto a otros metales como baja toxicidad y alta selectividad en sus reacciones.

En el caso de los compuestos de organosilicio, debido a su bajo poder nucleofílico se debe de estudiar su reactividad empleando diversos agentes activantes como los complejos de Au y el anión F⁻.

Debido a la falta de estudios y artículos reportados sobre reacciones catalizadas por oro que involucren la participación de silanos como nucleófilos, se plantea el estudio de acoplamiento con sales de arildiazonio para obtener más información sobre el alcance y las limitaciones de las sales de arildiazonio como electrófilos en reacciones catalizadas por oro.

4. HIPÓTESIS

Complejos de arilAu(III) que serán obtenidos mediante adición oxidante de sales de arildiazonio sobre el complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$, pueden llevar a cabo la arilación de distintos arilsilanos mediante acoplamientos C-C.

5. OBJETIVO

5.1 Objetivo general

Desarrollar un método de síntesis de compuestos biarílicos mediante el acoplamiento de sales de arildiazonio con arilsilanos con catalizadores de oro.

5.2 Objetivos particulares

- 1) Estudiar y establecer las condiciones óptimas para el acoplamiento de trimetilfenilsilano con la sal de *p*-nitrobencendiazonio con cantidades catalíticas de complejos de oro.
- 2) Sintetizar una variedad de arilsilanos, para en un futuro estudiar el alcance de la reacción.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 Material

- Parrilla de agitación
- Estufa
- Rotavapor
- Bomba de vacío
- Línea de Schlenk con flujo de vacío/N₂
- Matraces Schlenk
- Matraces bola esmerilados (25, 50 y 100 mL)
- Agitadores magnéticos
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Tapones septum
- Caja seca de laboratorio
- Jeringas de plástico (1, 3 y 5 mL)
- Micro jeringas (25, 50 y 100 µL)
- Balanza analítica
- Matraces Erlenmeyer (250 y 500 mL)
- Columnas para TLC
- Embudos de plástico de talle corto
- Embudo de separación de 125 mL
- Soporte Universal
- Anillo de hierro
- Aparato de Kugelrohr

6.2 Reactivos

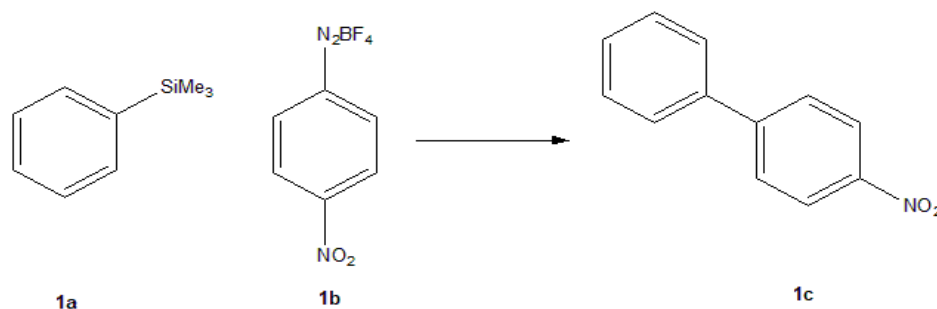
- THF
- Et₂O
- CH₃CN
- MeOH
- DMSO
- CH₂Cl₂
- AcOEt
- Hexano
- Acetona
- CDCl₃
- 4-nitroanilina
- *t*-butil-ONO
- Et₂O.BF₃
- Cloruro de trimetilsilano
- Fenilitio
- 1-yodo-4-metilbenceno
- 1-yodo-4-metoxibeneno
- 1-yodo-4-fenilbenceno
- *n*-butil-litio
- HAuCl₄.3H₂O
- PPh₃
- KF
- Na₂SO₄
- Cloruro de amonio
- Silica gel para columna
- Placas para TLC
- EtOH
- Me₂S

6.3 Método

- 1.- Se sintetizó la sal de diazonio con un grupo nitro como electrón-atractor.
- 2.- Se sintetizaron los complejos de oro, $[\text{Au}(\text{SMe}_2)\text{Cl}]$ y $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$
- 3.- Se sintetizaron una variedad de arilsilanos con sustituyentes electrón-donantes y electrón-atrayentes.
- 4.- Se establecieron las mejores condiciones de reacción a partir del silano base (trimetilfenilsilano).
- 5.- Se sintetizaron los distintos arilsilanos para las futuras reacciones.
- 6.- Se caracterizaron y obtuvieron los resultados de las reacciones anteriores.
- 7.- Se realizó el análisis y discusión de los resultados obtenidos.
- 8.- Se concluyó la investigación con la elaboración de la tesis.

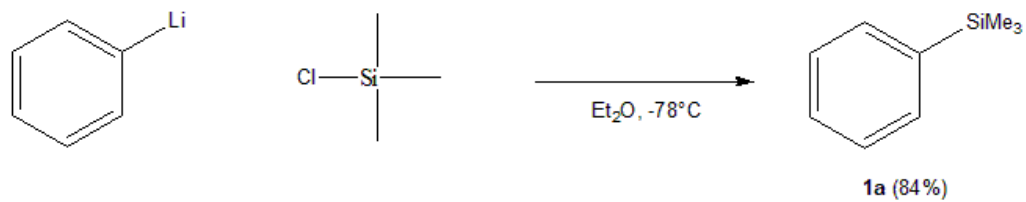
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para estudiar la reacción de acoplamiento, se eligieron como sustratos modelos, el trimetilfenilsilano (**1a**) y el *p*-nitrobenzodiazonio (**1b**). La elección de la sal de diazonio con un grupo nitro en “*para*”, como sal de diazonio modelo, se debe a que este grupo estabiliza el enlace ariloAu(III) por efecto inductivo. Nuestra hipótesis inicial era que el oro reaccionaría con la sal de diazonio (**1b**) mediante adición oxidante dando lugar a una especie arilAu(III), la cual al ser electrofílica experimentaría un ataque nucleofílico por parte del arilsilano, dando lugar al producto de acoplamiento C-C (**1c**).



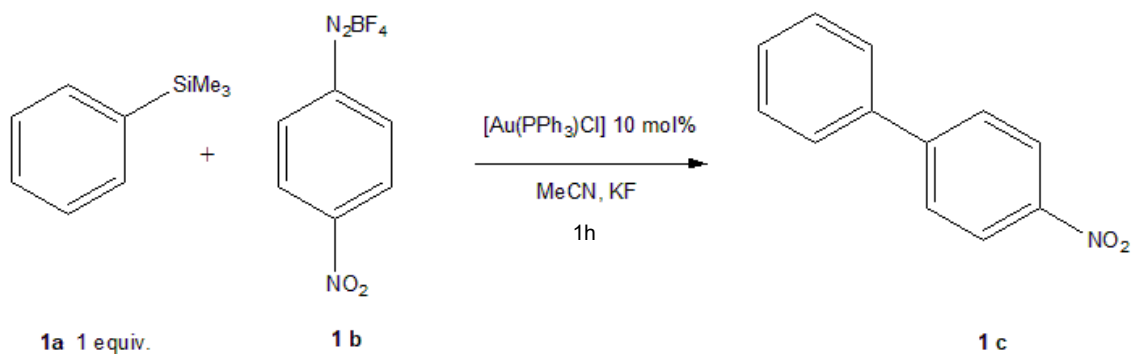
[Esquema 11]

La síntesis del arilsilano (**1a**) se llevó a cabo en un paso partiendo de fenillitio 1.9 M en *n*-dibutil éter (Esquema 12). El fenillitio se disolvió en Et₂O a una temperatura de -78°C para después adicionarle el cloruro de trimetilsilano. La reacción transcurrió con un 84% de rendimiento.



[Esquema 12]

Una vez obtenido el trimetilfenilsilano (**1a**) se procedió a estudiar su reactividad frente a la sal de diazonio (**1b**) en presencia del catalizador de oro $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).



[Esquema 13]

Tabla 1. Reactividad de **1a** frente a distintas condiciones de reacción.

Entrada	1b (equiv.)	KF (equiv.)	[Au(PPh ₃)Cl] mol %	MeCN	T (°C)	1c (%)
1	1	1	5	sin desgasificar	t.a	48
2	1	1	10	sin desgasificar	t.a	51
3	1	1	10	desgasificado	t.a	53
4	1.5	1	10	desgasificado	t.a	59
5	2	1	10	desgasificado	t.a	60
6	1.5	1.2	10	desgasificado	t.a	63
7	1.5	2	10	desgasificado	t.a	65
8	1.5	1.2	10	desgasificado	60	71

En la Tabla 1 se muestran los resultados que se obtuvieron al estudiar el acoplamiento de **1a** con la sal de diazonio **1b**, bajo distintas condiciones de reacción. Cabe mencionar que, para evitar pérdida de producto final, se evitó el proceso de extracción. La cantidad catalítica del complejo de Au tuvo repercusión en el rendimiento del producto final, siendo un 10% mol la mejor cantidad (entrada 1 y 2). La mejor condición del disolvente para ser usado fue desgasificarlo previamente para evitar que gases no disueltos como O₂ y CO₂, afectarán la reacción²¹ (entrada 3).

En el caso de la sal de diazonio se observa que, al aumentar ligeramente la cantidad de equivalentes, hay mejor rendimiento (entrada 4), sin embargo, al doblar la cantidad de esta, provoca una disminución del producto final, debido a que hubo formación de producto de homoacoplamiento (entradas 5), de igual forma se observó que al aumentar los equivalentes de la sal (KF) a 1.2 equivalentes, el rendimiento aumentó al 63% (entrada 6).

No obstante, al incrementar la cantidad de KF a 2 equiv. (entrada 7), sólo hubo un incremento ligero del rendimiento por lo que se decidió mantener como cantidad óptima de KF 1.2 equiv. Por último, se examinó el efecto de incrementar la temperatura a 60°C, lo cual elevó el rendimiento hasta el 71% (entrada 8).

Tras el estudio anterior quedaron establecidas como condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento entre el trimetilfenilsilano y la *p*-nitrobencendiazonio:

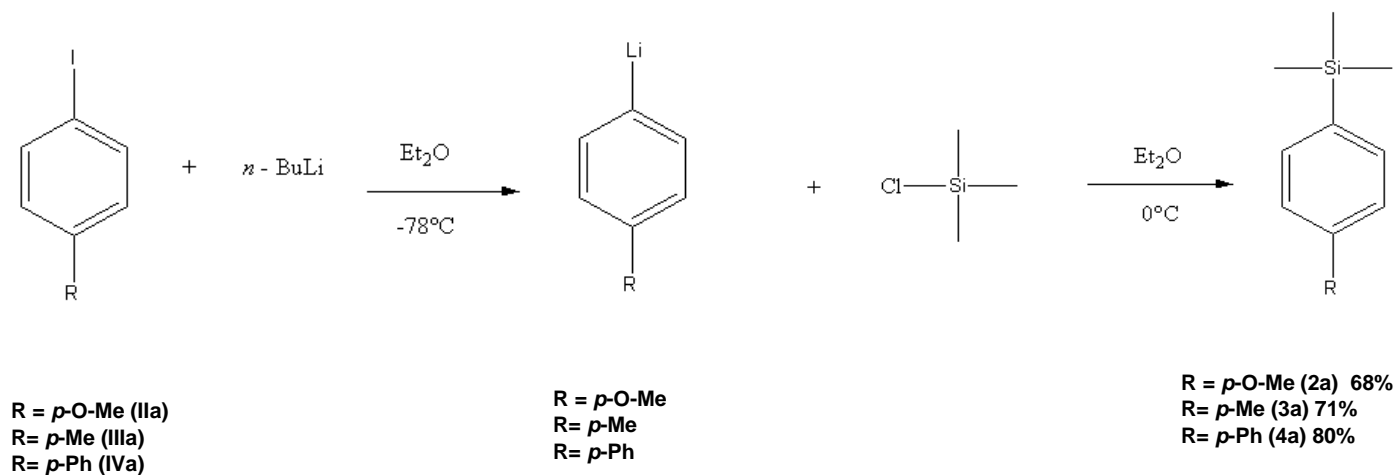
El uso de 1 equivalente de trimetilfenilsilano, 1.5 equivalentes de *p*-nitrobencendiazonio, el empleo de MeCN desgasificado como disolvente de reacción, KF (1.2 equivalentes) para la activación del silano y [Au(PPh₃)Cl] en un 10% mol como catalizador, a una temperatura de 60°C durante 1 hora.

A continuación, con objeto de estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción, se decidió sintetizar una serie de arilsilanos con características electrónicas diferentes, modificando:

La naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático.

Se sintetizaron los arilsilanos **2a** – **4a** con grupos electrón-donadores en posición *para* respecto al grupo sililo. La síntesis de estos derivados se llevó a cabo de manera similar al silano **1a**. En primer lugar, los arilyodobencenos **IIa** – **IVa**, se litieron con *n*-butilitio en hexano, usando como disolvente Et₂O, y posteriormente se realizó la sustitución sobre el silicio con cloruro de trimetilsilano, para dar lugar a los respectivos arilsilanos.

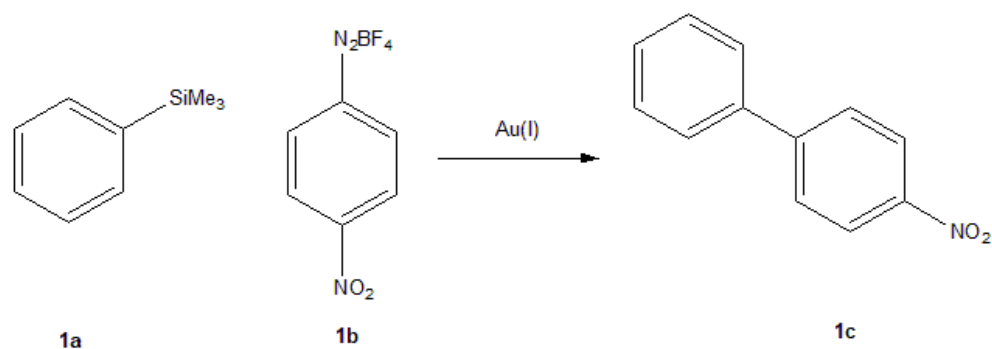
Los arilsilanos **2a** y **3a** fueron purificados mediante destilación a presión reducida empleando el aparato de Kugelrohr, el arilsilano **4a** fue purificado mediante una columna flash. Los rendimientos oscilaron entre el 60 – 80%. La síntesis general se describe en el Esquema 14.



[Esquema 14]

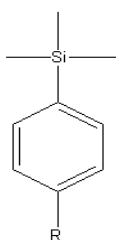
8. RESUMEN

1.- Se estudió la posibilidad de llevar a cabo el acoplamiento de arilsilanos y la sal de *p*-nitrobencendiazonio con Au(I) tomando como modelo el trimetilfenilsilano **1a**.

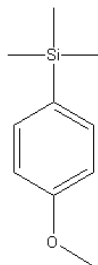


2.- Se optimizaron las condiciones para la obtención de **1c**, observándose que los mayores rendimientos se obtienen empleando trimetilfenilsilano (1 equiv.), *p*-nitrobencendiazonio (1.5 equiv.), MeCN (desgasificado), KF (1.2 equiv.), [Au(PPh₃)Cl] (10 mol%), 60°C, 1 h.

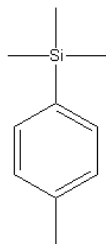
3.- Con el objetivo de estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción, se sintetizaron 4 arilsilanos variando la naturaleza electrónica de los sustituyentes en el anillo aromático.



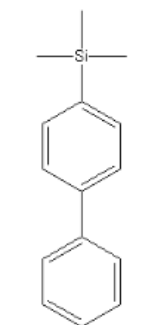
R = *p*-O-Me (2a)
R = *p*-Me (3a)
R = *p*-Ph (4a)



2a (68%)



3a (71%)

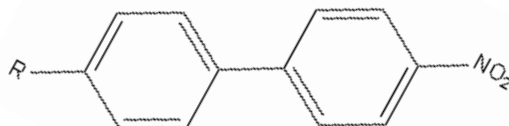


4a (80%)

5.- Las materias primas sintetizadas se caracterizaron por RMN ^1H . Los productos obtenidos por acoplamiento se caracterizaron completamente mediante técnicas espectroscópicas convencionales (RMN ^1H y RMN ^{13}C).

9. CONCLUSIONES

- Se estudió y optimizó la reacción de acoplamiento arilo-arilo mediante arilsilanos y sales de arildiazonio, definiendo las condiciones de la reacción modelo.
- En este trabajo de tesis de licenciatura se ha desarrollado un nuevo método de acoplamiento de arilo-arilo utilizando arilsilanos el cual es mediado por el complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$ que conduce a compuestos con estructura del tipo biarilo:



- Este acoplamiento implica la formación de nuevos enlaces C-C que son mediados por el par de $\text{Au(I)}/\text{Au(III)}$.

10. PARTE EXPERIMENTAL

Información general:

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros. El CH_2Cl_2 , EtOH, Me_2S , THF, Et_2O , CH_3CN , MeOH, DMSO y hexano fueron secados y destilados previamente para su uso mediante métodos estándares. El THF, Et_2O , CH_3CN , MeOH, DMSO y CDCl_3 fueron adquiridos en Sigma-Aldrich®. Los disolventes como hexano y CH_2Cl_2 fueron utilizados sin purificación previa. Los reactivos comerciales fueron usados sin purificación previa. Los complejos de oro sintetizados fueron almacenados en frigorífico bajo atmósfera de nitrógeno. La sal de diazonio y los silanos sintetizados fueron protegidos de la luz para evitar su descomposición y almacenados en frigorífico.

El KF usado en las reacciones de acoplamiento fue secado previamente y almacenado bajo atmósfera de nitrógeno.

Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo utilizando cromatofolios TLC Silica Gel 60 F₂₅₄ de la marca Merck. Las purificaciones por cromatografía en columna fueron realizadas utilizando silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc.

40-60 μm). Los espectros de RMN fueron adquiridos a 25°C en un equipo Jeol Eclipse 300 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en p.p.m con respecto al tetrametilsilano (TMS).

Los siguientes reactivos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich® y utilizados tal como se recibieron:

4-nitroanilina, *t*-butil-ONO, Et₂O.BF₄, cloruro de trimetilsilano, fenilitio, 1-yodo-4-metilbenceno, 1-yodo-4-metoxibenceno, 1-yodo-4-fenilbenceno, *n*-butil litio, H₂AuCl₄.3H₂O, trifenilfosfina, fluoruro de potasio y sulfato de sodio.

Síntesis de [Au(SMe₂)Cl]²⁴

Se disolvieron 500 mg (1.47 mmol) de H₂AuCl₄.3H₂O en 5 mL de EtOH absoluto, se añadieron 0.55 mL (7.36 mmol, 5 equiv.) de dimetilsulfuro y se dejó agitar a t.a por 1h, posteriormente se añadieron nuevamente 0.55 mL (7.36 mmol, 5 equiv.) de dimetilsulfuro, se agitó por 10 min. a t.a. El disolvente fue retirado en línea de vacío. Se añadió Et₂O y se filtró el disolvente vía cánula (3x10 mL). El sólido obtenido fue puesto en línea de vacío para eliminar el residuo del disolvente.

Sólido blanco obtenido: 397.8 mg (92%).

Síntesis de [Au(PPh₃)Cl]²⁵

Se disolvieron 90 mg (0.030 mmol) de [Au(SMe₂)Cl] en 5 mL de CH₂Cl₂, se agregaron 80 mg (0.30 mmol) de trifenilfosfina y se dejó con agitación constante a t.a. por 30 min.

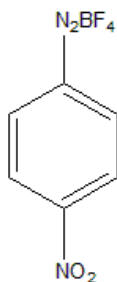
La disolución obtenida se filtró sobre celita y se llevó a sequedad en línea de vacío.

Sólido blanco obtenido: 137.4 mg (92%).

Formación de la sal de diazonio²⁶

Se disolvieron 500 mg (3.62 mmol) de 4-nitroanilina en 15 mL de THF y se llevó a la temperatura de 0°C. A esta mezcla se adicionó lentamente BF₃.Et₂O, 0.5 mL (3.62 mmol) y se dejó con agitación constante por 15 minutos. Se añadió *t*-butil-ONO lentamente 0.45 mL (4.34 mmol), se dejó la reacción durante 1 hora a t.a. El disolvente fue retirado en línea de vacío hasta un volumen aproximado de 3 mL, posterior a ello se adicionaron 10 mL de MeOH y se agitó por 15 minutos a t.a. El disolvente fue retirado en línea de vacío. Se añadió Et₂O y se filtró vía cánula (3x10 mL). El sólido obtenido fue puesto en línea de vacío para eliminar el residuo del disolvente.

La sal deseada fue obtenida con pureza suficiente para ser utilizada sin purificación adicional.

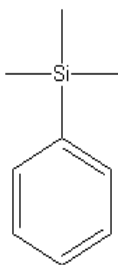


Sólido amarillo claro. Obtenido 797.6 mg (93%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 – 8.88 (m, 2H), 8.76 – 8.67 (m, 2H).

Formación de trimetilfenilsilano (silano base)²⁷

15 mL de Et_2O se llevaron a -78°C . Una vez llegada a esta temperatura se adicionó lentamente 6.25 mL (11.9 mmol, 1000 mg) de una solución de fenillitio 1.9 M en *n*-dibutil éter. Una vez adicionado, se agregaron gota a gota y lentamente 2.30 mL (17.8 mmol) de cloruro de trimetilsilano. La reacción se dejó con agitación constante a t.a durante 1 h. Al producto obtenido de esta reacción se añadió una solución saturada de NH_4Cl (30 mL) y se agitó hasta que se observó una sola fase. A continuación, se realizó una extracción con Et_2O (3x30 mL), las fases orgánicas recolectadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y fueron concentradas a vacío. El crudo obtenido fue destilado a presión reducida en el aparato de Kugelrohr (75°C).



Aceite incoloro. Obtenido 1502 mg (84%)

Formación de arilsilanos

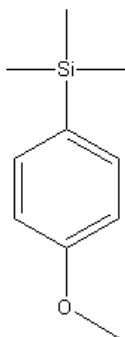
Método A:

Se realizó una solución del yoduro de arilo correspondiente 1g (1 equiv.) en 15 mL de Et₂O, esta solución se llevó a -78°C. Una vez llegada a esta temperatura, se adicionó gota a gota y lentamente el *n*-butil litio 1.6 M en hexano (1.5 equiv.), dejando transcurrir la reacción por un lapso de 1 hora. La solución obtenida se dejó temperar hasta los 0°C. Se adicionó gota a gota y lentamente el cloruro de trimetilsilano (1.5 equiv.), una vez terminada la adición, la reacción se dejó agitar a t.a por 1 hora. Al producto obtenido de esta reacción se añadió una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se agitó hasta que se observó una sola fase. A continuación, se realizó una extracción con Et₂O (3x30 mL), las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y fueron concentradas a vacío. El crudo obtenido fue destilado a presión reducida en el aparato de Kugelrohr (75°C).

Método B:

Se realizó una solución del yoduro de arilo correspondiente 1 g (1 equiv.) en 15 mL de Et₂O, esta solución se llevó a -78°C. Una vez llegada a esta temperatura, se adicionó gota a gota y lentamente *n*-butil litio 1.6 M en hexano (1.5 equiv.), dejando transcurrir la reacción por un lapso de 1 hora. La solución obtenida se dejó temperar hasta los 0°C. Se adicionó gota a gota y lentamente el cloruro de trimetilsilano (1.5 equiv.), una vez terminada la adición, la reacción se dejó agitar a t.a por 1 hora. Al producto obtenido de esta reacción se añadió una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se agitó hasta que se observó una sola fase. A continuación, se realizó una extracción con Et₂O (3x30 mL), las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y fueron concentradas a vacío. El crudo obtenido fue purificado en una columna flash de 8 cm, con un sistema 100:1 (Hexano-AcOEt)

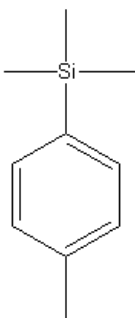
Trimetil(4-metoxifenil)silano²⁸



Método A. Aceite incoloro. Obtenido 520.5 mg (68%)

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.74 – 7.43 (m, 2H), 7.14 (tdd, J = 6.4, 2.3, 1.2 Hz, 2H), 4.03 – 3.83 (m, 3H), 0.58 – 0.36 (m, 9H).

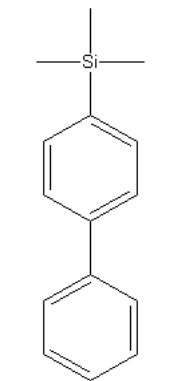
Trimetil(4-metilfenil)silano²⁹



Método A. Aceite incoloro. Obtenido 534.0 mg (71 %)

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.98 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.40 (m, 2H), 2.82 – 2.53 (m, 3H), 0.77 – 0.48 (m, 9H).

Trimetil(1,1'-bifenil)silano³⁰

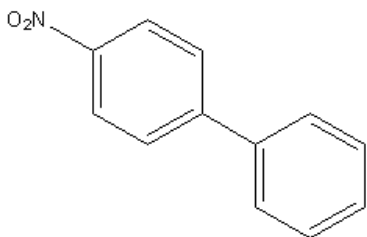


Método B. Sólido cristalino blanco. Obtenido 670 mg (80%)

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.12 – 7.89 (m, 6H), 7.89 – 7.61 (m, 3H), 0.91 – 0.54 (m, 9H).

Formación de los productos de acoplamiento arilo-arilo

Se realizó una solución de la sal *p*-nitrobencendiazonio (1.5 equiv.) y el complejo [Au(PPh₃)Cl] (10 mol%) en 1 mL de MeCN desgasificado. Posteriormente, se adicionó el silano correspondiente (1 equiv.), seguido de KF (1.2 equiv.), la reacción se calentó a 60°C y se dejó en agitación constante por 1h. El producto obtenido fue soportado sobre silica y purificado en una columna de 10 cm, con un sistema 100:1 (Hexano-AcOEt).



Sólido amarillo. Rendimiento 71%

¹H NMR (301 MHz, Chloroform-d) δ 8.35 – 8.24 (m, 2H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.55 – 7.37 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 147.65, 138.79, 129.06 (d, J = 23.9 Hz), 127.82, 127.41, 124.13.

11. REFERENCIAS

- 1.- Asomoza Solís E. Estudio de la adición oxidante de complejos de Au(I) con sales de diazonio y su acoplamiento con fenilacetiluro de Ag(I). [Pregrado]. Universidad Nacional Autónoma de México; **2015**.
- 2.- E. Merino, L. Fernandez, C. Nevado, Gold catalyzed migrations and ring expansions, In *Chemistry of Organogold Compounds*, Chichester, UK, **2014**, 1, 205-235.
- 3.- S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, 18, 1-21.
- 4.- M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8248-8262.
- 5.- J. Guenther, S. Mallet-Ladeira, L. Estevez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1778-1781.
- 6.- I. Fernández, L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 2140-2145.
- 7.- Carrillo Arcos U. Reacciones de oxirilación de alquinos mediadas por complejos de Au. [Maestría]. Universidad Nacional Autónoma de México; **2017**.
- 8.- I. Chakabartry, M. O. Akram, S. Biswas, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 7223.
- 9.- Asomoza-Solís, E. O.; Rojas-Ocampo, J.; Toscano, R. A.; Porcel, S. Arenediazonium salts as electrophiles for the oxidative addition of gold(I). *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7295-7298.

- 10.- P. Griess, *Justus Liebigs Ann. J. Chem.* **1858**, 106, 123-125.
- 11.- V. D. Filimonov, M. Trusova, P. Postnikov, E. A. Krasnokutskaya, Y. M. Lee, H. Y. Hwang, H. Kim, K. W. Chi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3691-3964.
- 12.- M. P. Doyle, W. J. Bryker, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572-1574.
- 13.- G. Schiemann, W. Winkelmler, *Org. Synth.* **1943**, 2, 299-302.
- 14.- Astruc, Didier. *Química Organometálica*. España: Reverté, **2003**. 328-331
- 15.- Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 299.
- 16.- Thoran S. Krause N, *J. Org. Chem. Ref. Data* **1998**, 63(23), 8551-8553.
- 17.- Gorin D. Toste F, *Relativistic effects in homogeneous gold catalysis. Nature. Data* **2007**, 446, 395-403.
- 18.- Alonso Marañón L. *Diversidad molecular mediante reacciones de acoplamiento cruzado. [Pregrado]. Universidad de Coruña.* **2012**. 18-19
- 19.- Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T.; *Org. Lett.* **1999**, 1, 299
- 20.- Grove, D.M.; van Koten, G.; Louwen, J.N.; Noltes, J.G.; Spek, A.; Ubbels, H.J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6609.
- 21.- Denmark, S.E.; Wang, Z.J.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 372.
- 22.- Patronato Juan de la cierva del consejo superior de investigación técnica; *Revista de Ciencia Aplicada.* **1958**, 12, 141.

- 23.- Zlatkis A. Introducción a la química orgánica. México: Mc-Graw Hill; **1980**.
480-484.
- 24.- M. Zhang, A. Abudaker, Y. Fu, C. Zhu; *Molecules*. **2012**, 17, 2812-2822.
- 25.- C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127,
6178-6179.
- 26.- M, C. S.; G, D. S.; C, M. M.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4143-4166.
- 27.- Lik, A.; Fritze, L.; Muller, L.; Helten, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139,
5692-5695.
- 28.- Harper, M. J.; Emmet, E. J.; Bowe, J. F.; Rusell, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**,
139, 12386-12389.
- 29.- Nurdin, L.; Spasyuk, D. M.; Fairburn, L.; Piers, W. E.; Maron, L.; *J. Am. Chem.
Soc.* **2018**, 140, 16094-16105.
- 30.- Barnard, J. H.; Yruegas, S.; Couchman, S. A.; Wilson, D. J.; Dutton, J. L.; Martin,
C. D.; *J. Organomet.* **2016**, 35, 929-931.
- 31.- Harper, M. J.; Emmet, E. J.; Bowe, J. F.; Rusell, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2017**,
139, 12386-12389.
- 32.- Witzel, S.; Sekine, K.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K.; *Chem. Commun.* **2018**,
54, 13802-13804.

