



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**CARBONILACIÓN DE ALCOHOLES Y AMINAS COMO ESTRATEGIA PARA LA  
SÍNTESIS DE HETEROCICLOS**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. PERLA HAIDÉE GARCÍA RÍOS

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE, 2022



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**

**CARBONILACIÓN DE ALCOHOLES Y AMINAS COMO  
ESTRATEGIA PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q. PERLA HAI DÉE GARCÍA RÍOS**



Ciudad de México, septiembre de 2022

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente: Dr. Héctor García Ortega**

**Vocal: Dr. Jesús Armando Luján Montelongo**

**Vocal: Dr. Manuel José Amézquita Valencia**

**Vocal: Dra. Carmen Ortiz Cervantes**

**Secretario: Rafael Omar Arcos Ramos**

**Este trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la tutela del Dr. José Guadalupe López Cortés.**

# Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, mi segunda casa desde hace siete años.

A **CONACYT** por la beca otorgada con número de CVU 1081517.

A los miembros del **H. Jurado**, por su tiempo y aportaciones a este trabajo.

A **los técnicos del IQ**, a la **M. en C. Mayra León Santiago** del Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y Conservación del Patrimonio Cultural (LANCIC), a la **Dra. María del Carmen García González** del laboratorio de espectrometría de masas y al **Dr. Rubén Gaviño Ramírez** de laboratorio de resonancia magnética nuclear.

Al **Dr. José G. López Cortés** por sus consejos, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo donde he aprendido tanto. A la **Dra. María del Carmen V. Ortega Alfaro** y a la **Dra. Martine Urrutigoity**, por todas sus enseñanzas.

A **mis padres**, mi mayor soporte durante estos años; a mi madre, quien me ha guiado hasta donde estoy hoy. A **mi hermana** y mejor amiga; sin ella no sé qué haría. A **mi familia**.

A **Alejandro Castillo**, por su apoyo. A mis compañeros y amigos del IQ e ICN **David Gallardo, Omar Ruiz, Luis Díaz, Karla Almaraz, Emmanuel García** por los momentos compartidos.

A mis amigos de la universidad, **Jessica Vásquez, Norma Mendiola, Jimena Barrios, Isaac Bautista, Leonardo Pérez**, y a **Camila Rivera**, quien aún en la distancia ha aportado un rayito de luz a mi vida.

# Contenido

---

I.	Abreviaturas y símbolos.....	i
II.	Introducción.....	1
III.	Antecedentes.....	2
	i. Generalidades sobre las reacciones de carbonilación .....	2
	i. Catálisis homogénea.....	2
	ii. Reacciones de carbonilación.....	5
	iii. Ciclo catalítico general de la reacción.....	9
	ii. Heterociclos constituidos por benzolactonas y benzolactamas.....	14
	i. Ftalidas.....	14
	ii. 3,4-dihidroisocumarinas.....	20
	iii. Isoindolinonas.....	18
	iv. 3,4-dihidroisoquinolinonas.....	19
	iii. Ligantes bidentados fósforo-nitrógeno.....	25
	i. Ligantes de fosfinas.....	25
	ii. Ligantes que contienen nitrógeno.....	28
	iii. Ligantes bidentados fosforo-nitrógeno P <sup>^</sup> N.....	28
IV.	Objetivos.....	33
V.	Resultados y discusión.....	34
	i. Estandarización de la carbonilación intramolecular del alcohol 2-bromobencílico.....	39
	i. Influencia de la base.....	44
	ii. Influencia del catalizador.....	45
	iii. Influencia de la presión del CO.....	48
	iv. Influencia del bromuro de tetrabutilamonio.....	50
	v. Influencia del halogenuro de arilo.....	51
	ii. Carbonilación intramolecular con el alcohol 2-bromofenetílico.....	53
	i. Comparación entre la carbonilación del alcohol 2-bromobencílico y 2-bromofenetílico.....	57
	ii. Influencia de la temperatura.....	59

iii.	Influencia del medio de reacción en la carbonilación de alcoholes.....	60
iii.	Aminocarbonilaciones.....	62
i.	Aminocarbonilación de 2-bromobencilamina.....	63
ii.	Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina.....	66
iii.	Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)-N-tosil-etanamina.....	68
iv.	Surrogados de CO.....	71
i.	Aminocarbonilación de 2-bromobencilamina.....	71
ii.	Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina.....	73
v.	Propuesta de ciclos catalíticos.....	75
i.	Carbonilación intramolecular de alcoholes en medio básico.....	75
ii.	Carbonilación intramolecular de alcoholes en medio ácido.....	79
iii.	Carbonilación de aminas en medio básico .....	81
VI.	Conclusiones.....	83
VII.	Sección experimental.....	84
i.	Carbonilaciones.....	85
ii.	Síntesis de sustratos.....	87
iii.	Síntesis de complejos.....	93
iv.	Obtención de productos.....	98

# Abreviaturas y símbolos

---

<b>Boc</b>	tert-butiloxicarbonilo
<b>cat</b>	catalizador
<b>CG</b>	cromatografía de gases
<b>dba</b>	dibencilidenacetona
<b>DIPEA</b>	diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	dimetilaminopiridina
<b>dppf</b>	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
<b>eq</b>	equivalente
<b>h</b>	hora
<b>kJ/mol</b>	kilojoule por mol
<b>min</b>	minutos
<b>mmol</b>	milimol
<b>mol%</b>	porcentaje de mol respecto a la cantidad de sustrato empleado
<b>n-BuLi</b>	n-butil litio
<b>ppm</b>	partes por millón
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>TBAB</b>	bromuro de tetrabutilamonio
<b>TOF</b>	frecuencia de recambio catalítico
<b>TON</b>	número de recambio catalítico
<b>Ts</b>	tosilo
<b>TsOH</b>	ácido p-toluensulfónico



# Introducción

---

Las reacciones de carbonilación catalizadas por metales de transición son ampliamente utilizadas sobre todo con metales como Pd, Rh e Ir. Estos demuestran una gran capacidad para formar enlaces con el CO, aunque también otros ejemplares de transición tardía y media, así como algunos de la primera serie de transición han demostrado buenas conversiones. Este tipo de catalizadores presentan una amplia tolerancia ante distintos grupos funcionales, lo que le ha conferido una gran relevancia en la construcción de distintos compuestos mediante reacciones carbonilativas.

Entre los compuestos objetivo, se encuentran distintos heterociclos que son una parte integral de muchas moléculas biológicamente activas, y algunas de ellas son fármacos comerciales. En los últimos años se han desarrollado distintos métodos para su síntesis.

Por otra parte, se ha buscado el desarrollo de nuevos ligantes bidentados con diseños estructurales de gran alcance capaces de auxiliar las transformaciones catalíticas con una alta eficiencia de conversión y selectividad. Al combinar ligantes donadores mixtos, como los ligantes bidentados P<sup>^</sup>N, se combinan las propiedades de ambos átomos, obteniendo un ligante lábil con propiedades bifuncionales.

Por ello, se propone la síntesis de benzolactonas y benzolactamas a partir de bromuros de arilo mediante el uso de una reacción intramolecular catalizada por paladio(II), empleando un ligante bidentado P<sup>^</sup>N con esqueleto de pirrol a bajas presiones de CO.

# Antecedentes

---

## Generalidades sobre las reacciones de carbonilación

### Catálisis homogénea

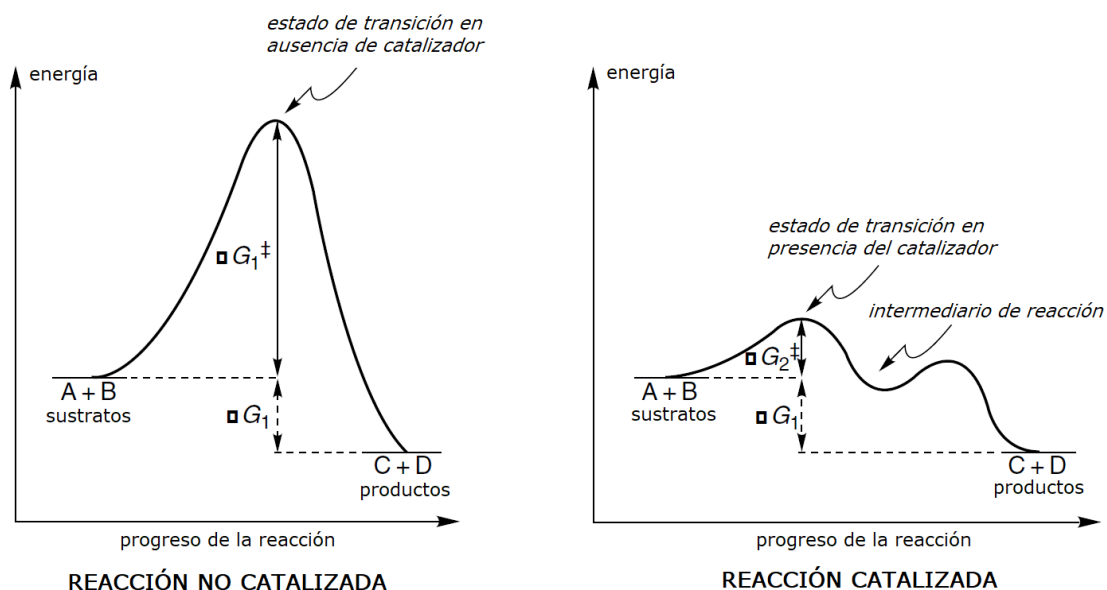
El término catalizador lo acuñó Berzelius hace más de 150 años cuando notó cambios en las sustancias al entrar en contacto con pequeñas cantidades de unas especies llamadas “fermentos”. Fue hasta 1985 cuando Ostwald dio a conocer la definición de catalizador como la conocemos hasta ahora: “Un catalizador es una sustancia que cambia la rapidez de una reacción química sin ser parte de los productos”<sup>1</sup>. Sin embargo, ahora se sabe que un catalizador puede cambiar positiva o negativamente la rapidez de la reacción, aunque en general, para fines prácticos se utilizan para aumentarla.

Es importante recalcar que un catalizador no altera la posición del equilibrio de la reacción, sólo cambia la energía de activación al cambiar el mecanismo por el cual procede como se muestra en la figura 1.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Leeuwen, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. Kluwer Academic Publishers. 2004, pp 1.

<sup>2</sup> Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*. Springer, 2007, pp. 355.



**Figura 1.** Comparación de los perfiles de la reacción catalizada y no catalizada  $A+B \rightarrow C+D$ .<sup>3</sup>

Existen diferentes tipos de catálisis, siendo la homogénea y heterogénea las principales, de acuerdo con el número de fases existentes en la reacción. La catálisis heterogénea tiene como ventaja la fácil recuperación del catalizador que se encuentra en fase sólida; sin embargo, la catálisis homogénea es más fácil de seguir mediante diferentes técnicas de caracterización lo que permite una mejor elucidación del mecanismo.

Los catalizadores pueden ser de diferente naturaleza, por ejemplo, pueden ser ácidos o bases de Lewis, catalizadores de transferencia de electrones o transferencia de átomos (electrocatalisis), especies fotosensibles que puede dar origen a la reacción por exposición a la luz o en presencia de un fotosensibilizador a una longitud de onda establecida (fotocatalisis) o un metal de transición capaz de coordinarse a ciertos ligantes adquiriendo distintas propiedades.

La combinación de los pasos del proceso de la catálisis recibe el nombre de *ciclo catalítico*. Dicho ciclo consiste en una serie de reacciones estequiométricas, normalmente reversibles, que forman un circuito en el que el catalizador se debe regenerar para nuevamente participar en la reacción. Se puede agregar a la reacción la especie activa del catalizador,

<sup>3</sup> Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*. Springer, 2007, pp. 355.

que es la especie que va a catalizar o en su defecto, un precursor del catalizador que va a dar paso a la generación de la especie activa del catalizador ya sea por la pérdida, sustitución de un ligante, etc. Asimismo, una especie que se une fuertemente al metal (ligante *muy coordinante*) puede dar pie a la desactivación de éste, pasivando la catálisis.

Algunos factores que se deben considerar para la elección del catalizador son la concentración, la selectividad y la conversión que lleva a cabo el catalizador. Para este último se toman en cuenta los parámetros de número de recambio catalítico (TON, por sus siglas en inglés) y frecuencia de recambio (TOF, por sus siglas en inglés). Para calcular el primero se toma en cuenta el número de mol de producto formado por mol de catalizador; este número indica el número de ciclos catalíticos que se llevaron a cabo durante el proceso. El TOF es el TON por unidad de tiempo e indica el número de mol de producto formado por el catalizador por unidad de tiempo. En caso de que se forme más de un producto, a cada uno le corresponde un valor de TON y TOF diferentes.

El interés en las reacciones catalizadas con paladio surge gracias a Richard Heck en los años 70's, quien desarrolló la reacción de acoplamiento entre halogenuros de vinilo y arilo con alquenos y es por ello por lo que, esta reacción lleva su nombre. También hizo reportes sobre reacciones de carbonilación, que dan pie al surgimiento de éstas.<sup>4</sup> Y fue mucho antes, en 1938 que se descubrió la primera reacción de carbonilación catalizada por metales de transición por Otto Roelen mientras trabajaba en la reacción de Fischer-Tropsch en la que se produce propionaldehído y dietilacetona a partir de etileno con gas de síntesis CO/H<sub>2</sub>, conocida como hidroformilación.<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup> Barnard, C. F. J. *Organometallics*, **2008**, *27*, 5402–5422

<sup>5</sup> Roelen, O. (1938). *German patent*. Alemania: 849.548

## Reacciones de carbonilación

El monóxido de carbono es un gas ampliamente usado como fuente de C1 para distintas reacciones de carbonilación, sobre todo a nivel industrial donde, entre otras reacciones, se usa para la carbonilación de metanol en el proceso Monsanto y Cativa para la producción de ácido acético.<sup>6</sup> La ventaja de este gas es que no es caro y es comercialmente disponible. Sin embargo, su toxicidad sumada a que es incoloro e inodoro, lo hacen un gas de cuidado ante su manejo.

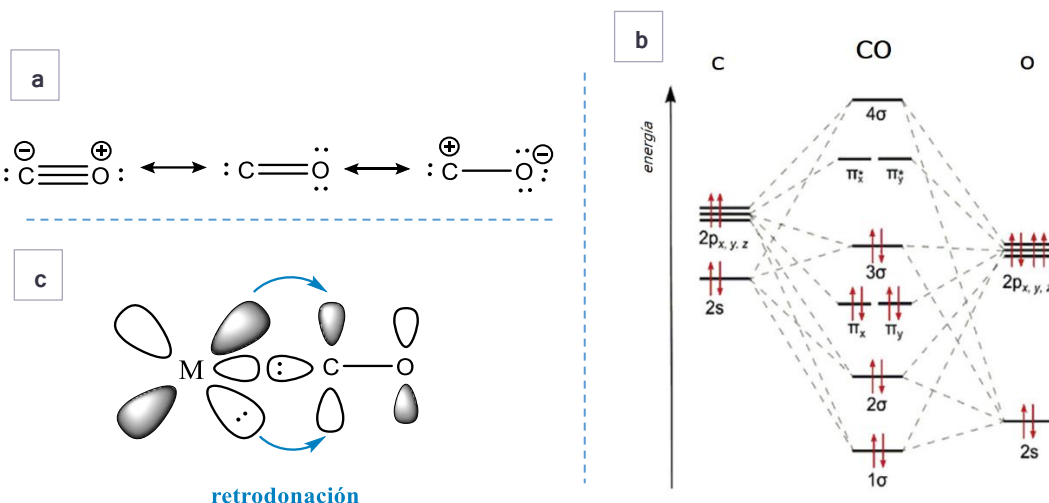
En términos generales, en las reacciones de carbonilación se incorpora una molécula de CO y para ello es necesario activar su enlace con un catalizador adecuado, tomando en cuenta que es una molécula relativamente inerte. Este triple enlace tiene una energía de disociación de 1,072 KJ/mol, que es incluso mayor al del N<sub>2</sub> (942 KJ/mol).<sup>7</sup> Una de las formas de activar este enlace es a través de la coordinación del CO a metales de transición seguida de una inserción migratoria de CO en enlaces organometálicos; es decir, carbonilaciones mediadas por metales de transición.

La especie que contribuye mayormente a la estructura resonante del CO es aquella en la que el átomo de carbono tiene una carga formal negativa, mientras que el átomo de oxígeno presenta una carga formal positiva. El diagrama molecular para esta entidad se presenta en la figura 2,<sup>7</sup> en donde observamos que el orbital HOMO del CO corresponde al orbital 3σ, que eventualmente puede donar densidad electrónica a un orbital desocupado de un ácido de Lewis (e. g. un metal), pero al mismo tiempo, un orbital ocupado del metal puede donar densidad electrónica al orbital LUMO del CO. Este enlace sinérgico ayuda a la estabilización del complejo metal carbonilo M-CO, mientras que la activación del enlace CO se da debido a la retrodonación de los orbitales p.

---

<sup>6</sup> Wu, X.F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, J.; Beller, M. *Acc. Chem. Res.* 2014, *47*, 1041–1053

<sup>7</sup> Peng, J.B.; Geng, H.Q.; Wu, X.F. *Chem*, 2019, *5*, 526–552



**Figura 2. a)** Estructuras resonantes del CO. **b)** Orbital molecular del CO. **c)** Efecto de retrodonación M-C.<sup>7</sup>

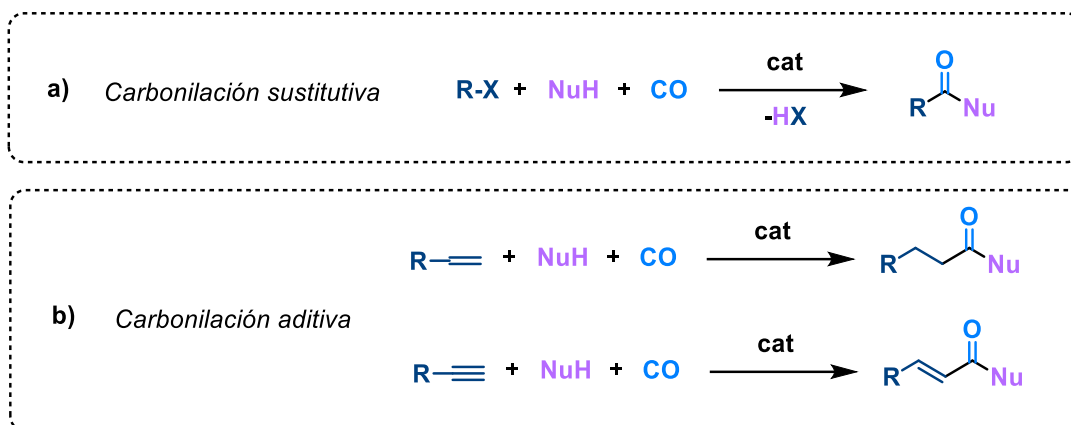
Se han buscado alternativas para evitar el uso del CO gas, para lo que se emplean especies químicas subrogadas del CO, que durante la reacción liberan CO para emplearlo *in situ* y evitar la manipulación del gas. Entre las alternativas al monóxido de carbono se han propuesto carbonilos metálicos, ácido fórmico y sus derivados, aldehídos, carbamoilsilano y carbamoilestananos.<sup>8</sup>

El término carbonilación incluye una extensa variedad de reacciones, en el que el CO se incorpora al sustrato que puede ser un arilo, bencilo, vinilo, en presencia de varios nucleófilos.<sup>9</sup>

Se pueden definir distintos tipos de carbonilación, como la *carbonilación sustitutiva y aditiva*. En la primera, un grupo saliente unido a un átomo de carbono del sustrato R-X es sustituido por un nucleófilo NuH. La *carbonilación aditiva* por el otro lado, se trata de la adición de un nucleófilo tipo -CONu que se forma durante la reacción de carbonilación a un enlace insaturado del sustrato (esquema 1).<sup>9</sup>

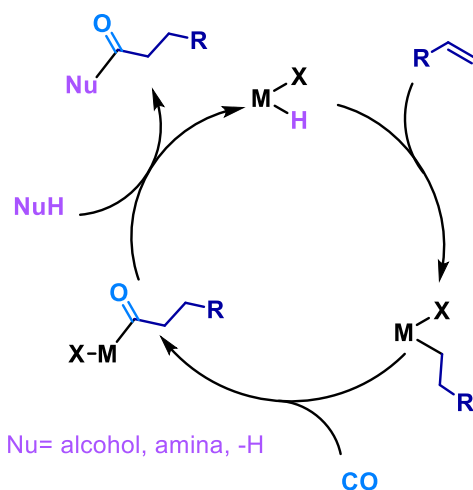
<sup>8</sup> Morimoto, T; Kakiuchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5580–5588.

<sup>9</sup> Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *35*, 6825–6839.



**Esquema 1. a)** Carbonilación sustitutiva. **b)** Carbonilación aditiva

En la carbonilación aditiva, o carbonilación de compuestos insaturados, la reacción da comienzo con la formación de la especie metal-hidruro, seguido de la coordinación e inserción del CO y finalmente termina con el ataque nucleofílico a la especie del acilmetal para regenerar el catalizador (esquema 2).<sup>6</sup> La hidroformilación se trata de un caso especial de la carbonilación, donde el H<sub>2</sub> funge como un nucleófilo. Esta reacción consiste en la adición del gas de síntesis (*syngas*), una mezcla de gas CO y H<sub>2</sub> a una olefina en presencia de un catalizador para la formación de aldehídos<sup>10</sup>. Para el caso de la formulación, el nucleófilo sería un hidruro de acuerdo con el esquema 2.



**Esquema 2. Mecanismo general de la reacción de carbonilación de olefinas**

<sup>10</sup>Franke, R.; Selente, D; Börner, A. *Chem. Rev.* 2012, 112, 11, 5675–5732

Para el presente trabajo nos enfocaremos en las reacciones carbonilativas de tipo sustitutivas para la activación de enlaces C-X. De forma general, en este tipo de reacciones halogenuros aromáticos son tratados con un nucleófilo apropiado en presencia de CO, normalmente entre 5 y 60 bar de presión, con una cantidad catalítica de complejo metálico y el grupo saliente es reemplazado por dicho nucleófilo. Generalmente se requiere una cantidad estequiométrica de base para la desprotonación del nucleófilo.

El interés en las reacciones carbonilativas catalizadas por paladio surge en los años 70's gracias al trabajo de Richard Heck<sup>11,12,13</sup> en donde describe reacciones de haluros de arilo y vinilo con monóxido de carbono para formar intermedios de acilpaladio, que luego se convierten a ácidos carboxílicos, carboxílicos, cetoácidos, ésteres, amidas o aldehídos, por reacción con un nucleófilo.

La diversidad de estos sistemas de acoplamiento basados en paladio ejemplifica con numerosas reacciones de este tipo que han sido nombradas Heck-Mizoroki, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille, Kumada, Negishi, Buchwald-Hartwig y otros.<sup>4</sup>

La mayoría de las reacciones carbonilativas se llevan a cabo empleando metales de transición, esto se debe a que son catalizadores que presentan gran tolerancia a distintos grupos funcionales, además pueden emplearse condiciones de reacción suaves. Muchos de los metales de transición media y tardía son capaces de formar enlaces con el CO para dar transformaciones carbonilativas, siendo Pd, Rh e Ir los más empleados, debido a que activan el enlace de dicho gas. También los metales de transición de la primera serie han mostrado buenas conversiones catalíticas en reacciones carbonilativas.<sup>7</sup>

---

<sup>11</sup> Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318.

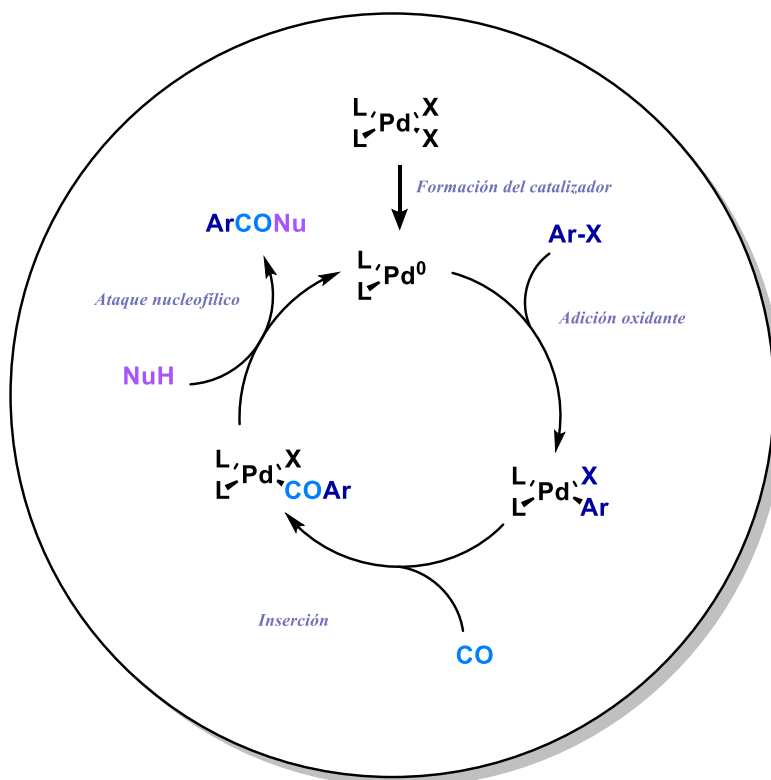
<sup>12</sup> Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327.

<sup>13</sup> Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761



## Ciclo catalítico general de la reacción

En la reacción de carbonilación, se siguen generalmente una serie de pasos que llevan a la formación del producto, aunque éstos pueden cambiar de acuerdo con las condiciones de reacción. Adicionalmente, en las reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación se suma un paso del ataque nucleofílico por parte del alcohol o la amina, respectivamente (esquema 3).

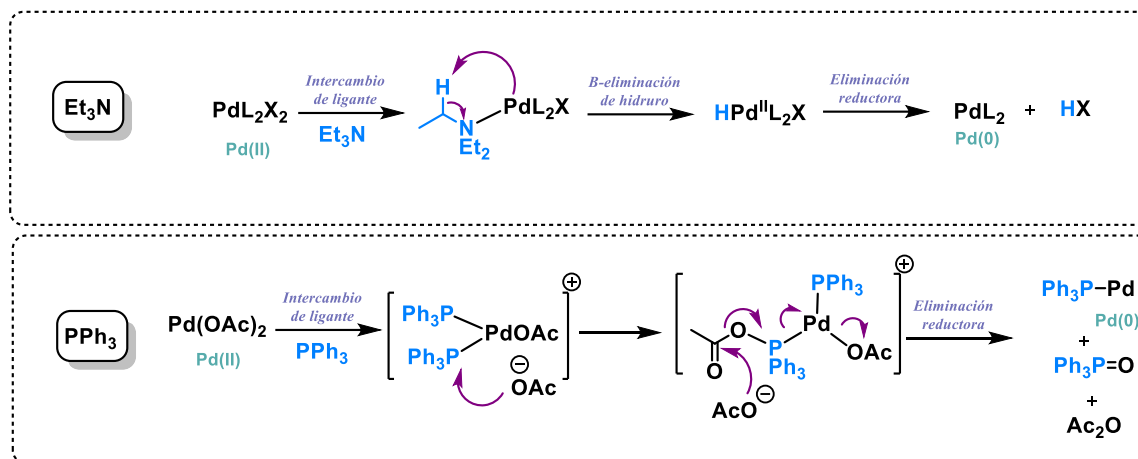


**Esquema 3.** Ciclo catalítico generalizado de la reacción de carbonilación de activación de enlaces C-X

### Formación del catalizador

En las reacciones en las que se emplea paladio (0) es común emplear un precatalizador de paladio (II) y que este se reduzca mediante la oxidación de un componente de la

ismareacción. Por ejemplo, aminas, fosfinas, alquenos, complejos organometálicos como DIBAL-H, n-butil litio, trialquilaluminio pueden servir como reductores (esquema 4).<sup>14</sup>



**Esquema 4.** Reducción de Pd(II) a Pd(0) para la formación de la especie activa del catalizador

Durante la catálisis, la especie activa del catalizador de Pd(0) se oxida a Pd(II) en el paso posterior para que el ciclo catalítico se dé vía Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup>, regresando finalmente al estado inicial. Si esto no ocurriera, el ciclo se tendría que dar vía Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup>, lo cual se ha demostrado que es poco probable. Es difícil identificar si el catalizador activo se encuentra en estado de oxidación 0 o II, pero se sabe que el mecanismo Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup> es el más común.

## Adición oxidante

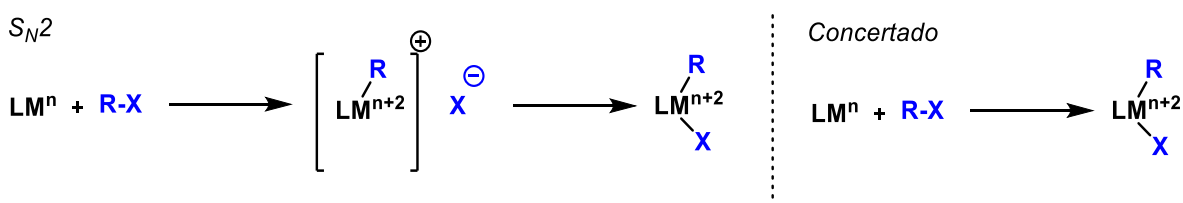
El catalizador lleva a cabo la escisión de enlace arilo-halógeno y al coordinarse tanto el halogenuro como el arilo al metal, éste se oxida. En algunos casos, este es el paso determinante de la reacción y cuando es así, la reacción se ve favorecida con ligantes con mayor capacidad de donación de densidad electrónica.

En este paso el metal se oxida y es lo que le da el nombre a este paso de la reacción. El estado de oxidación, la cuenta electrónica y el número de coordinación aumenta en 2 para

<sup>14</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry. Oxford.* 2021, pp. 1081

el metal. Este puede proceder vía distintos mecanismos, pero el hecho de que la cuenta electrónica incrementa en dos significa que el metal necesita un sitio vacante de coordinación para poder coordinar al arilo y al halogenuro.

Normalmente, en sustratos como los halogenuros de alquilo esta reacción procede vía mecanismo  $S_N2$ , en el que un par de electrones del metal ataca al orbital de antienlace  $\sigma^*$  R-X, mientras que en halogenuros de arilo la reacción procede vía mecanismo concertado (esquema 5).



**Esquema 5.** Mecanismos de adición oxidante

Los iones haluro pueden incrementar la nucleofilicidad del metal y por lo tanto el efecto catalítico en adiciones oxidantes  $S_N2$  aumenta. Por ejemplo, en la adición oxidante de MeI a  $RhI(CO)(PPh_3)_2$  para dar  $Rh(Me)_2(CO)(PPh_3)_2$ , al agregar iones yoduro, uno de ellos reemplaza una fosfina del complejo, formando el intermediario  $[RhI_2(CO)(PPh_3)]^-$  que reacciona rápidamente con el MeI.<sup>15</sup>

Las reacciones que forman parte del ciclo catalítico pueden ser reversibles. En el caso de la adición oxidante, la reacción inversa lleva por nombre eliminación reductora. Sin embargo, sólo una dirección está favorecida termodinámicamente.

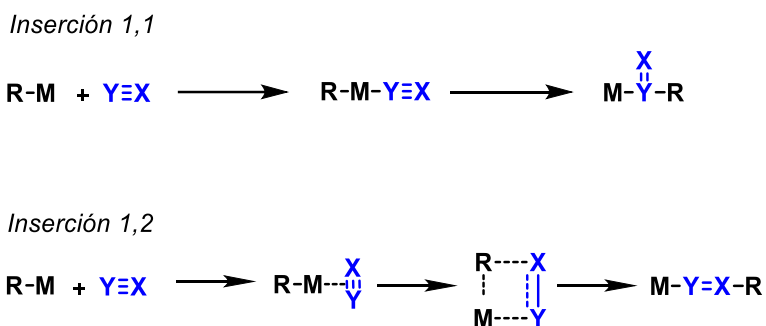
## Inserción

La unión del CO al metal es rápida; sin embargo, el impedimento estérico es un factor que puede ralentizar este paso. Por ejemplo, cuando el arilo del sustrato tiene sustituyentes en

<sup>15</sup> Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*. Wiley, 1948.

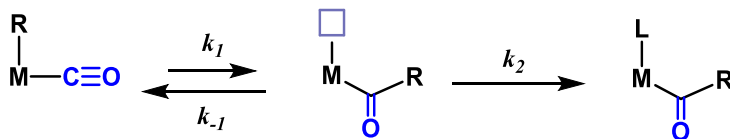
posición orto, esto puede dificultar la coordinación del CO al metal ya que es más difícil que se pueda aproximar.<sup>15</sup>

La inserción permite combinar los ligantes que se insertaron en el paso previo de adición oxidante. Un sustrato con un doble o triple enlace como es el CO se inserta en el enlace M-X y se lleva a cabo una inserción migratoria 1,1 donde se forma un complejo  $\eta^1$  mientras que en sustratos como olefinas se lleva a cabo una inserción migratoria 1,2, en donde se forma un complejo  $\eta^2$  (esquema 6). El tipo de inserción que se lleve a cabo depende del sustrato que se inserta.



**Esquema 6.** Inserción 1,1 e inserción 1,2

La inserción reduce en 2 el conteo de electrones y es importante que la unión del CO se de en posición cis al arilo para que este paso se lleve a cabo, ya que, si el CO y el arilo están en posición trans, eso dificulta el paso de inserción. El CO muestra una fuerte tendencia a insertarse de manera que se forman acilos metálicos como se muestra en el esquema 7.



**Esquema 7.** Formación de acilos metálicos tras la inserción del CO a la esfera de coordinación

Las ecuaciones que describe la rapidez de la reacción de inserción de CO en reacciones de carbonilación, son las siguientes (ecuaciones 1 y 2).

$$V = \frac{k_1 k_2 [L][R]}{k_{-1} + k_2 [L]} \quad (1)$$

$$k_{obs} = \frac{k_1 k_2 [L][R]}{k_{-1} + k_2 [L]} \quad (2)$$

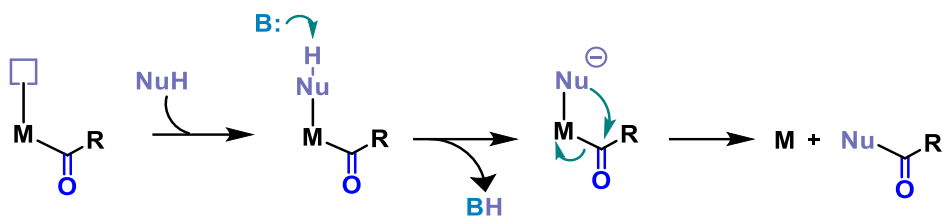
Al igual que con la adición oxidante cuya reacción opuesta era la eliminación reductora; para la inserción, la reacción contraria es la eliminación.

### Ataque nucleofílico

Un metal puede activar un ligante insaturado de manera que se pueda llevar a cabo el ataque de una molécula ajena a la esfera de coordinación, sin dejar de estar unido el sustrato al metal. Dicho ataque se ve favorecido cuando el fragmento metálico es una base  $\pi$  débil pero un ácido  $\sigma$  fuerte. Por ejemplo, un complejo con una carga positiva neta o con ligantes electroattractores, son susceptibles a ataque por parte de un nucleófilo. Por otro lado, un ataque electrofílico sobre un complejo se verá favorecido si se tiene una carga negativa, bajo estado de oxidación, o ligantes que son buenos donadores de densidad.

El CO es muy susceptible a ataques nucleofílicos sobre el carbono cuando está unido a un centro metálico debido a que, por la retrodonación del CO hacia el metal, el átomo de carbono presenta electrodeficiencia.

La base también juega un papel importante en este paso, ya que puede activar al nucleófilo correspondiente vía desprotonación para que se pueda dar el ataque nucleofílico y se libere finalmente el producto, obteniendo HX como subproducto para la regeneración del catalizador (esquema 8).



**Esquema 8.** Participación de la base en el ataque nucleofílico

## Heterociclos constituidos por benzolactonas y benzolactamas

Los compuestos heterocíclicos son una parte integral de muchas moléculas biológicamente activas, algunas de ellas son fármacos comerciales cuya estructura central se trata de un heterociclo. En los últimos años se han desarrollado numerosos métodos para la síntesis de éstos.<sup>16</sup> Los compuestos naturales son fuentes muy valiosas para el desarrollo de nuevas versiones sintéticas en el diseño de nuevos medicamentos.

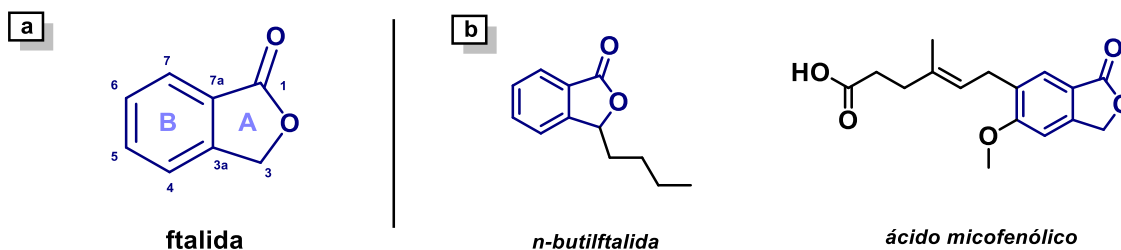
### Ftalidas

Las ftalidas, también conocidas como 3H-isobenofuran-1-onas están constituidas por dos ciclos fusionados (figura 3a), una  $\gamma$ -lactona (A) con un benceno (B). Se han aislado más de 137 ftalidas diferentes de distintas plantas y se ha encontrado que la mayoría de estas presentan actividad biológica,<sup>17</sup> entre las que se encuentra el tratamiento de enfermedades circulatorias y del corazón. Por ejemplo, la *n*-butilftalida (NBP) es un fármaco que se usa para tratar la apoplejía cerebral. El ácido micofenólico es otro ejemplo, que se usa para la

<sup>16</sup> Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2012**, *113*, 1–35

<sup>17</sup> Lin, G.; Chan, S. S.-K.; Chung, H.-S.; Li, S.-L. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, 611–669.

prevención de un rechazo de trasplante y anticancerígeno (figura 3b).<sup>18</sup> Las actividades biológicas de este grupo de moléculas se atribuyen al anillo de lactona de la ftalida.



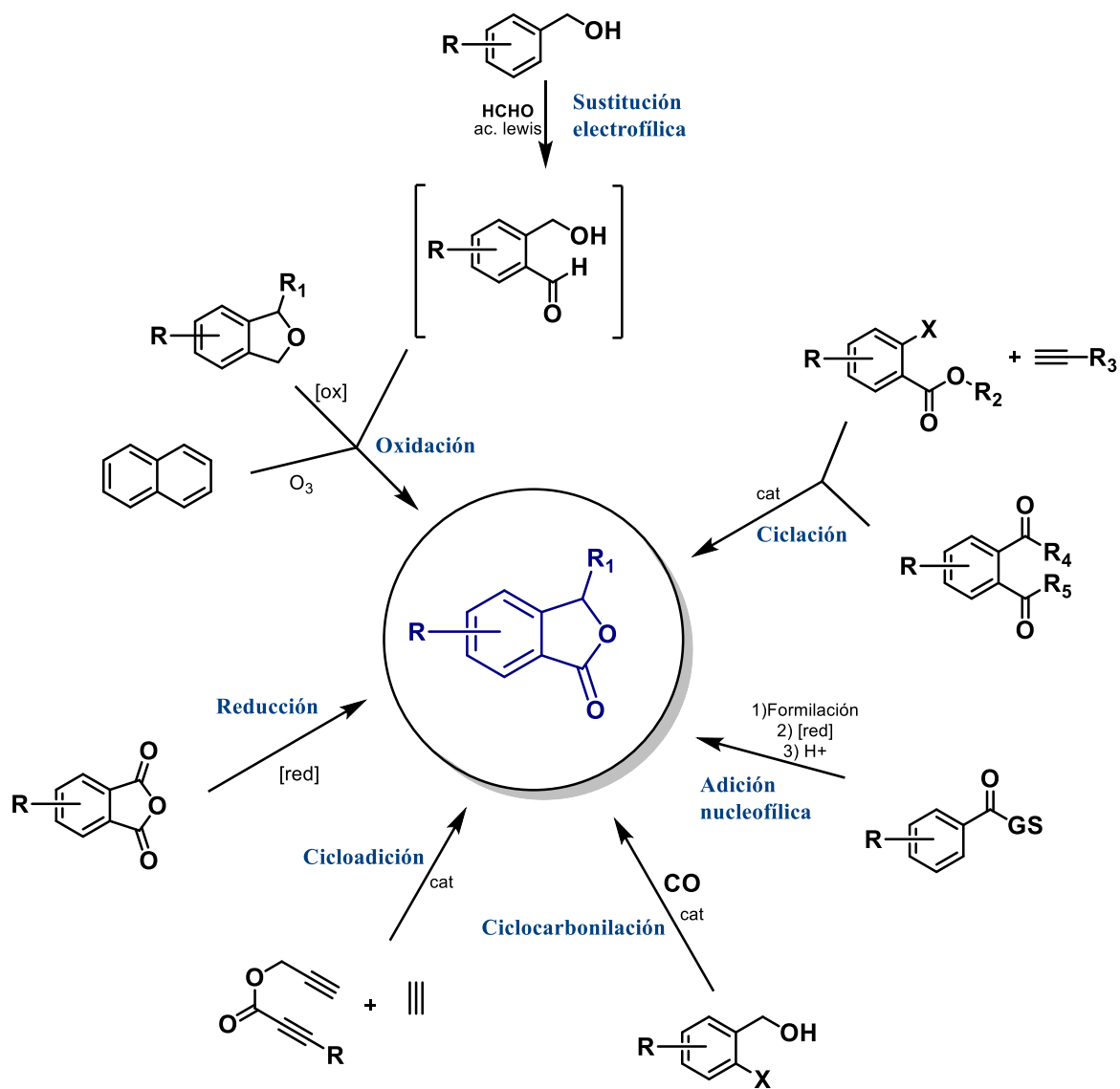
**Figura 3. a)** Estructura de la ftalida (1(3H)-isobenzofuranona). **b)** Ejemplos de fármacos con esqueleto de ftalida

Este tipo de compuestos también son una gran herramienta en la construcción de moléculas más complejas, sobre todo para la síntesis de antracenos y naftalenos funcionalizados.

### Síntesis de ftalidas mediante reacciones carbonílicas catalizadas por Pd

Para la síntesis de ftalidas se pueden emplear distintas rutas de síntesis de ftalidas, entre las que se encuentran ciclación de ácidos benzoicos y derivados *orto*-funcionalizados, reducción de anhídridos ftálicos y ácidos, por oxidación, adición nucleofílica, sustitución electrofílica, cicloadición y carbonilación (esquema 9).<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.*, 2014, 114, 6213–6284.



Esquema 9. Estrategias generales de síntesis de ftalidas

Existen diversos ejemplos de reacciones carbonilativas catalizadas por paladio, entre los que se encuentran la carbonilación de halo alcoholes reportada por Cowell y Stille a partir del alcohol 2-yodobencílico, en donde empleó un catalizador de Pd(0), llevando a cabo la reacción en DMF como disolvente a presión atmosférica de CO por 72 h.<sup>19</sup> Al emplear 0.82% mol de catalizador a 60 °C, se obtuvo un rendimiento cuantitativo del producto esperado, mientras que al emplear 0.33% a 55 °C tan sólo se obtuvo el 88% de conversión (esquema 10a). Al llevar a cabo la reacción con el benceno sustituido con grupos

<sup>19</sup> Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 4193–4198.



electrodonadores, como lo son grupos metoxi en posición 5 y 6 el rendimiento de la reacción decae, a pesar de que se aumentó la presión a 4 bar de CO y la carga del catalizador a 2% mol, el rendimiento obtenido fue de 78% (esquema 10b).

Es de esperarse que la construcción del esqueleto de ftalida sea más difícil empleando bromuros de arilo, debido a que la escisión del enlace C-Br requiere de una mayor energía generalmente. Existen ejemplos reportados a bajas presiones con dicho sustrato. Coelho y colaboradores llevaron a cabo la reacción de Baylis-Hillman para la síntesis de los correspondientes aductos de o-bromobenzaldehído y olefinas.<sup>20</sup> Éstos pueden ser activados mediante un catalizador de paladio (0), en una atmósfera de CO procediendo a través de un intermediario de hidruro de paladio para dar finalmente la 3-alkilidenoftalida con una buena selectividad (esquema 10c). Los rendimientos van desde 68 hasta 98% dependiendo del sustrato empleado.

En cuanto a la aplicación de las reacciones catalizadas por Pd(II) se encuentra la carbonilación del alcohol 2-bromo-3,4-dimetoxibencílico con Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.02 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.04 mmol) en tolueno, empleando una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-TMSCl como base en presencia de una atmósfera de CO (esquema 7d).<sup>21</sup> Sin embargo, además de que no reaccionó la materia prima en su totalidad, se obtuvo una mezcla de productos. Empleando estas condiciones de reacción, se llevó a cabo la síntesis de diversas isoquinolinas de ftalida, en donde se obtuvieron mejores rendimientos (60-92%) (esquema 10e). Esto debido a que la presencia de los grupos electroattractores abate el rendimiento de la reacción, como se observó igualmente con la reacción reportada por Cowel y Stille.

Gong y colaboradores reportaron reacciones de aminocarbonilación de distintos yodobencenos catalizadas por paladio (0) y por un dímero de paladio (II) en flujo continuo con aminas primarias y secundarias, donde demostraron que este último resultó ser más eficiente que el primero para este tipo de reacciones.<sup>22</sup> Al llevar a cabo la reacción empleando alcohol 2-bromobencílico como sustrato en presencia de una amina terciaria, como la trietilamina, obtuvieron la ftalida con un rendimiento de 82% tras 12 h de reacción (esquema 10f) ya que con esta amina no es posible obtener la amida.

<sup>20</sup> Coelho, F.; Veronese, D.; Pavam, C. H.; de Paula, V. I.; Buffon, R. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4563-4572.

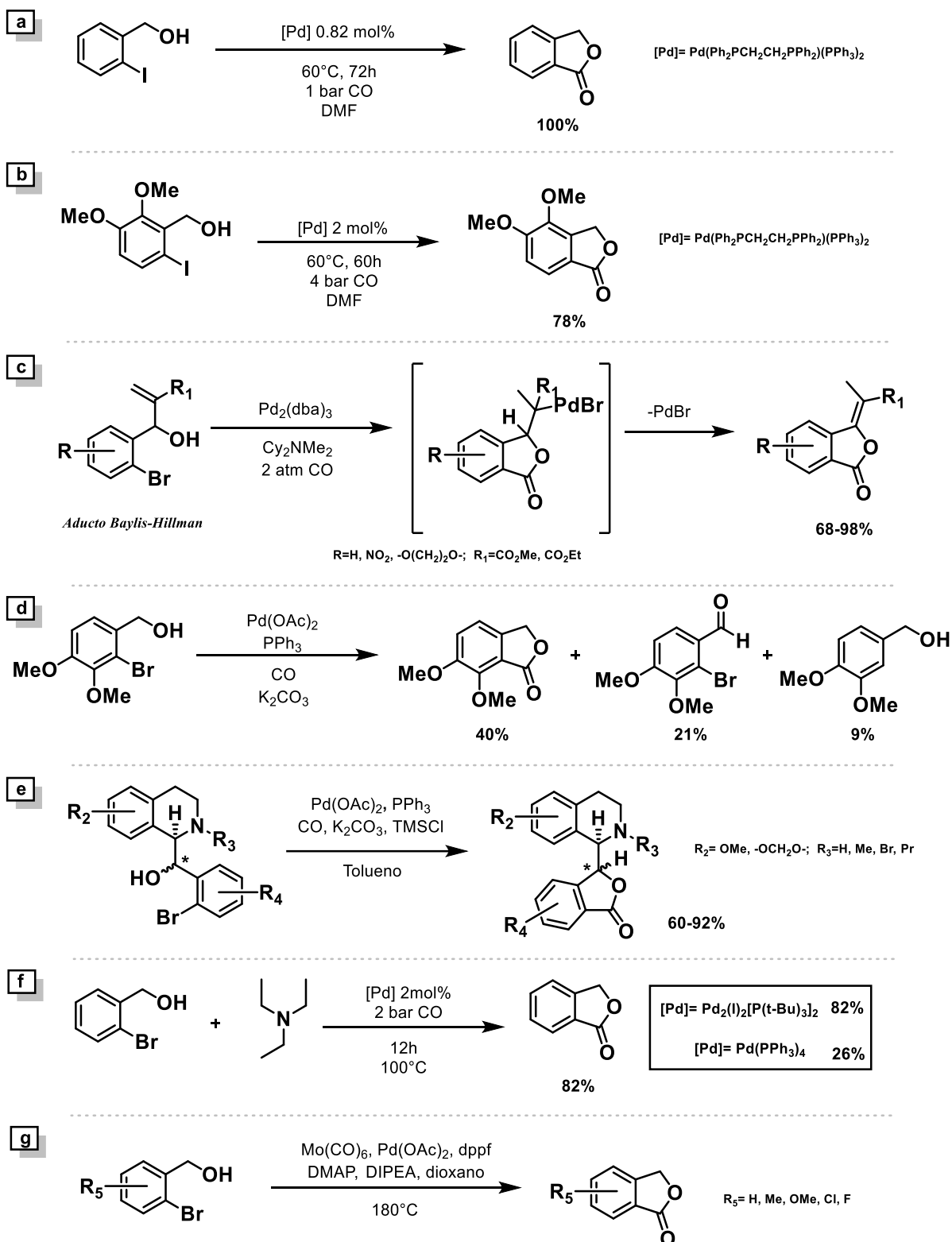
<sup>21</sup> Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Suginoomeet, H. *J. Org. Chem*, **1999**, *64*, 6583-6596.

<sup>22</sup> Gong, X.; Miller, P. W.; Gee, A. D.; Long, N. J.; De Mello, A.J.; Vilar, R. *Eur. J. Chem.*, **2012**, *18*, 2768-2772.

En cuando al uso de subrogados de CO, también se ha reportado la reacción con alcoholes *orto* bencílicos con 0.5 equivalentes de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  como fuente de CO en presencia de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5%mol), dppf (5%mol), DMAP (2 eq) y DIPEA (2 eq) en dioxano a 180 °C por 1 h (esquema 10g).<sup>23</sup>

---

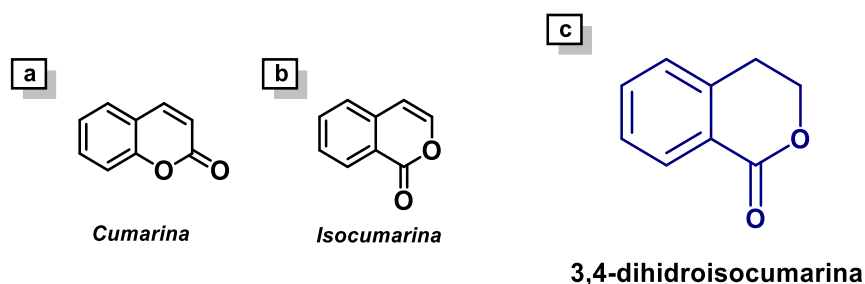
<sup>23</sup> Wu, X.; Mahalingam, A. K.; Wan, Y.; Alterman, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4635–4638.



Esquema 10. Carbonilación de alcoholes bencílicos para la síntesis de ftalidas

## 3,4-dihidroisocumarinas

Las cumarinas son compuestos conformados por una lactona de 6 miembros con un doble enlace fusionada a un benceno (figura 4a), por otro lado, la isocumarina es un isómero de la cumarina (figura 4b), mientras que la 3,4-dihidroisocumarina (3,4-dihidro-1H-2-benzoxin-1-ona) es un análogo de la isocumarina pero sin el doble enlace en el anillo de la lactona (figura 4c).



**Figura 4.** a) Cumarina. b) Isocumarina. c) 3,4-dihidroisocumarina

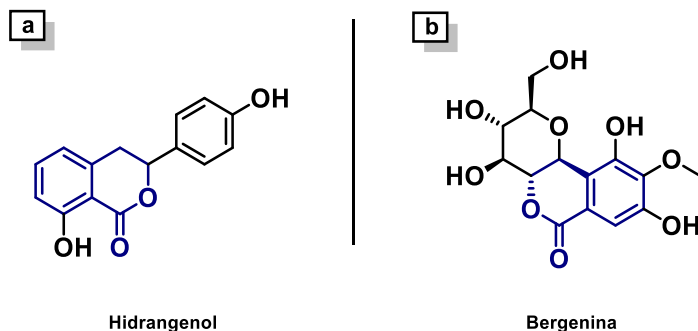
Las isocumarinas y sus análogos son metabolitos de plantas y de algunos microorganismos; también se han encontrado en feromonas y veneno de insectos. Este tipo de lactonas está presente en distintos tipos de moléculas como subunidades estructurales o productos intermediarios para la síntesis de distintos heterociclos, además, se ha encontrado que presentan actividad farmacológica, como antiviral, antitumoral, antimicrobiana, antileucémica.<sup>24</sup>

El primer compuesto de este tipo que lograron aislar fue de la *Hidrangea Hortensia Smith* en 1996, el Hidrangenol (figura 5a)<sup>25</sup> y es de las más conocidas. La bergenina (figura 5b),<sup>24</sup> aislada de la planta *Flueggea microcarpa* y *Flueggea virosa* ha presentado actividad ante el VIH, así como actividad antihepatotóxica y contra úlceras.

<sup>24</sup> Hill, R. A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 1-78

<sup>25</sup> Braca, A.; Bader, A.; De Tommasi, N. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2012**, 191-215.

Entre los enfoques sintéticos para la construcción de este tipo de moléculas se encuentran las reacciones de ciclación de varios tipos, síntesis catalizadas por metales de transición, síntesis asimétrica, condensaciones, acoplamientos.<sup>26</sup>



**Figura 5.** Ejemplos de 3,4-dihidroisocumarinas

## Isoindolinona

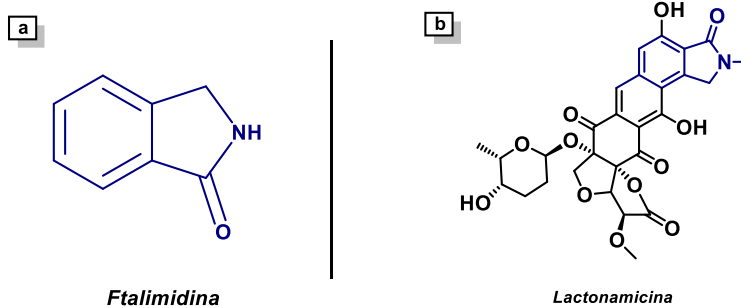
La 1-isoindolinona es una estructura base de distintas moléculas que se encuentran en una gran variedad de bioactivos naturales y compuestos preparados sintéticamente. Compuestos a base de ella influyen en diversas actividades farmacológicas.<sup>27</sup>

Además, los compuestos derivados de la 1-isoindolinona son un grupo único de metabolitos secundarios bioactivos que comparten características estructurales primarias. Mientras que los ecosistemas de otras plantas difieren en gran medida en los componentes químicos, algunas especies como hongos, angiospermas, líquenes, musgos y algas están relacionadas a través de perfiles quimiotaxonómicos al contener este tipo de estructuras en ellos.<sup>27</sup>

Algunos ejemplos de actividades farmacológicas que presentan algunas de ellas son la lactonamicina, extraída de *streptomyces rishiriensis* que actúa como un antimicrobiano, antitumoral y antibiótico.

<sup>26</sup> Saddiq, A.; Usman, M.; Çakmak, O. *Turk. J. Chem.* **2017**, *41*, 153–178.

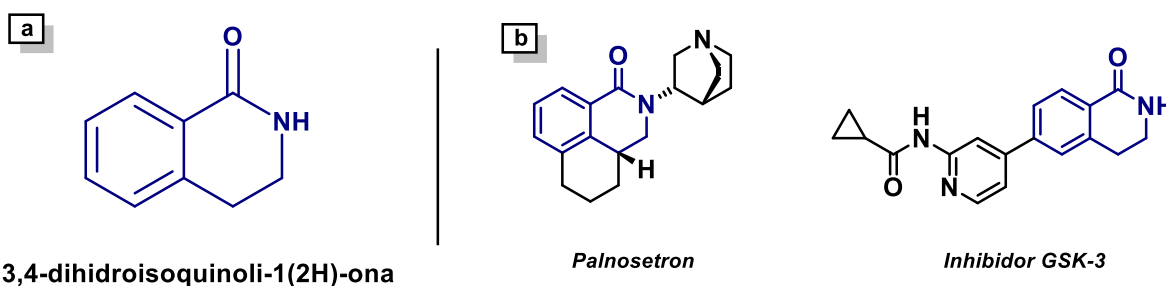
<sup>27</sup> Upadhyay, S. P.; Thapa, P.; Sharma, R.; Sharma, M. *Fitoterapia*, **2020**, 104722.



**Figura 6.** a) 1-Isoindolinona. b) Ejemplo de isoindolinonas en la naturaleza

## 3,4-dihidroisoquinolinonas

La 3,4-dihidroisoquinoli-1(2H)ona, también llamado isocarbostiril, se trata de una lactama de seis miembros fusionada a un anillo de benceno (figura 7a). Puede asemejarse a un aminoácido rígido y esta estructura le confiere propiedades biomiméticas. Este tipo de núcleo estructural es el más común en los productos naturales y pertenece a la familia de alcaloides de isoquinolina.



**Figura 7.** a) 3,4-dihidroisoquinolinona. b) Ejemplo de estructuras representativas de 3,4-dihidroisoquinolinonas

Algunos ejemplos de 3,4-dihidroisoquinolinonas son el Palnosetron<sup>28</sup> que es un antagonista 5-H3 empleado para prevenir las náuseas inducidas por la quimioterapia. El inhibidor GSK-3 se usa para el tratamiento del desorden tromboembólico (figura 7b).<sup>29</sup>

Gracias a su relevancia en la naturaleza y a sus actividades farmacológicas, se han desarrollado nuevas rutas de síntesis, entre ellas la ciclación intramolecular, carbonilación, reacciones dominó catalizadas por metales o libres de metales, síntesis asimétrica, oxidación a dihidroisoquinolinonas.<sup>30</sup>

### Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinonas mediante reacciones carbonilativas catalizadas por Pd

El grupo de Takuda reportó una reacción catalizada por Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%) y Cu(OAc)<sub>2</sub> (50 mol%) en una atmósfera de CO.<sup>31</sup> Esta reacción se llevó a cabo sin la presencia de alguna fosfina para dar como resultado benzolactamas de anillos de 5 y 6 miembros. Concluyeron que al sustituir el anillo con grupos electroattractores o electrodonadores la carbonilación se da de manera más eficiente (esquema 11a).

Por otro lado, el grupo de Chung y colaboradores llevó a cabo una reacción de aminocarbonilación a partir de los correspondientes tosilatos para la síntesis de carboximidaz, entre ellos, para la obtención de la dihidroisoquinolina, empleando 8 bar de presión de CO, obteniendo 81% de rendimiento a partir de la amina protegida con Boc.<sup>32</sup> (esquema 11b).

Como ejemplo donde emplean subrogados del monóxido de carbono, el grupo de Yamane llevó a cabo la carbamoilación de yoduros de arilo con Mo(CO)<sub>6</sub>.<sup>33</sup> Previamente habían

<sup>28</sup> De Leon, A. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 2006, 19, 413–416

<sup>29</sup> Sivaprakasam, P.; Macora, J.E.; Dubowchik, J.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 9, 1856–1863.

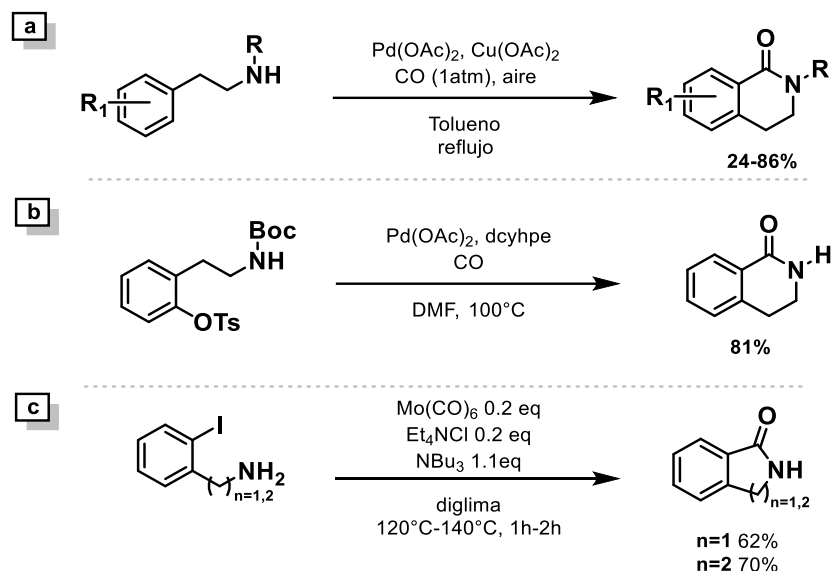
<sup>30</sup> Kulkarni, M. R.; Gaikwad, N. D. *ChemistrySelect*, 2020, 5, 8157–8184.

<sup>31</sup> Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14342–14343

<sup>32</sup> Chung, S.; Sach, N. W.; Choi, C.; Yang, X.; Drozda, S. E.; Singer, R. A.; Wright, S. W. *Org. Lett.* 2015, 17, 2848–2851

<sup>33</sup> Ren, W.; Yamane, M. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 8410–8415.

reportado una síntesis similar pero con un intermediario de aminopentacarboniltungsteno para promover la reacción. En este caso emplean 0.2 eq de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{NEt}_4\text{Cl}$  (0.2 eq),  $\text{NBu}_3$  (1.1 eq) y no se forma dicho intermediario (esquema 11c). Cabe mencionar que es el cloruro de tetraetilo de amonio el que activa el tungsteno para realizar la catálisis. No se emplea alguna fuente de otro metal.

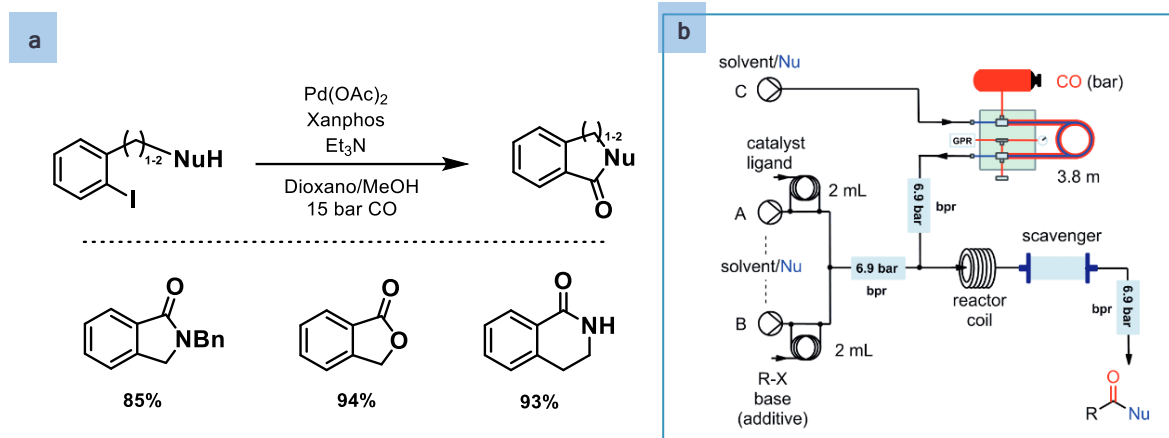


**Esquema 11.** Carbonilación de aminas fenéticas para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinonas

También se han llevado a cabo reacciones de este tipo en flujo continuo, como lo reportan Gross y colaboradores, donde llevaron a cabo la carbonilación intramolecular de alcoholes y aminas empleando 15 bar de presión de CO catalizado por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 mol%), Xantphos (6 mol%), 1.1 eq de trietilamina en dioxano a 100 °C para los que se obtienen buenos resultados (esquema 12)<sup>34</sup>.

<sup>34</sup> Gross, U.; Koos, P.; O'Brien, M.; Polyzos, A.; Ley, S. V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *29*, 6418–6430.





**Esquema 12.** Carbonilación de aminas y alcoholes en flujo continuo. **a)** Reacción de carbonilación **b)** Esquema de flujo continuo para la reacción<sup>34</sup>

Existen diversos ejemplos de carbonilaciones de aminas y alcoholes para la formación de benzolactonas y benzolactamas; sin embargo, sólo hay reportes empleando catalizadores de paladio con ligantes monodentados o bidentados de fosfinas cuando se usan bajas presiones. El hecho de incorporar un átomo diferente al fósforo en ligantes bidentados, les confiere propiedades duales a estos, lo que puede aprovecharse para llevar a cabo catálisis asimétrica, por ejemplo.

## Ligantes bidentados fósforo nitrógeno

### Ligantes de fosfinas

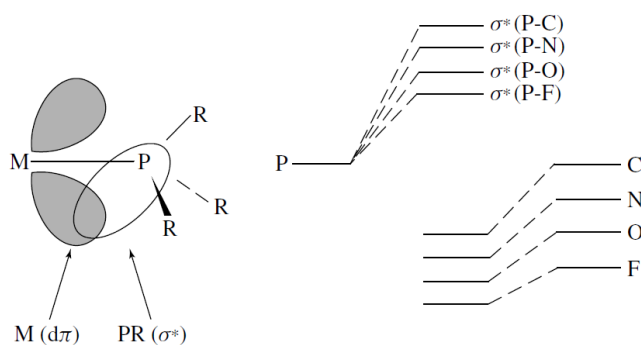
La importancia de los ligantes de fosfina recae en que pueden promover reacciones catalíticas, además sus propiedades electrónicas y estéricas se pueden alterar de forma predecible y sistemática al variar los sustituyentes a los que ésta está unida.

Al igual que las aminas, las fosfinas poseen un par libre de electrones, entonces pueden donar densidad electrónica al metal, teniendo un carácter  $\sigma$ - donador; sin embargo, a

diferencia de las aminas, las fosfinas también poseen un poder  $\pi$ -aceptor debido a su acidez  $\pi$ , que depende de los sustituyentes del ligante. Esto hace que puedan estabilizar gran variedad de estados de oxidación en los metales. Por ejemplo, en fosfinas alquílicas dicha acidez es baja, mientras que para fosfinas arílicas o con sustituyentes alcóxido esta acidez aumenta.

Al tener un par de electrones en el átomo de fósforo, las fosfinas actúan como bases de Lewis. Los sustituyentes R gobiernan su poder electrodonador, mientras que los grupos donadores de electrones generan un incremento energético en los niveles HOMO-LUMO, aumentando igualmente la basicidad, los grupos electroattractores estabilizan los niveles HOMO-LUMO, disminuyendo la capacidad de donación de densidad electrónica y por tanto su basicidad.<sup>35</sup>

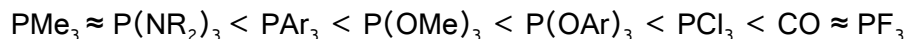
Las fosfinas presentan un orbital molecular de antienlace  $\sigma^*$  vacío que le da carácter de ligante aceptor. Los orbitales d de la fosfina son capaces de recibir densidad electrónica a los orbitales vacíos  $\sigma^*$  por parte de los orbitales d del metal cuando se coordinan, haciendo que el orbital P-M  $\sigma^*$  gane estabilidad y el metal se hace más electronegativo (figura 8).



**Figura 8.** Orbitales vacíos P-R  $\sigma^*$  en el efecto de retrodonación M-PR<sub>3</sub><sup>15</sup>

Si los grupos unidos a la fosfina son más electroattractores, entonces el enlace P-R  $\sigma^*$  disminuyen su energía, ganando estabilidad, la contribución del orbital de antienlace de la fosfina al metal aumenta y por lo tanto la retrodonación del metal. La tendencia de aumento en la acidez  $\pi$  va de la siguiente forma:

<sup>35</sup> Wiesemann, M.; Hoge, B. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16457



En el caso de  $\text{P}(\text{NR}_2)_3$  el par de electrones libre de los grupos amino donan densidad a la fosfina, por lo tanto, compite con el metal para la donación de densidad electrónica a la fosfina. En el caso extremo de  $\text{PF}_3$  la acidez es incluso mayor al CO. En el caso del ligante carbonilo es el orbital  $\pi^*$  el que acepta electrones del metal.

Para cuantificar los efectos electrónicos de las fosfinas Tolman comparó una de sus frecuencias del carbonilo  $\nu(\text{CO})$  en IR de distintos complejos  $\text{LNi}(\text{CO})_3$ , donde L son distintos ligantes tipo  $\text{PR}_3$ .<sup>15</sup> A mayor sea la donación de las fosfinas, incrementa la densidad del Ni y por retrodonación se ve reflejado en el enlace CO, ya que éste se ve a menores frecuencias  $\nu(\text{CO})$ . Estos valores no están disponibles para muchos ligantes, por lo que se recurre a cálculos computacionales para obtenerlos.

Tolman también habla de un ángulo de cono, que sirve para cuantificar los efectos estéricos de las fosfinas. Este se obtiene con un modelo en el que se rellena el espacio del complejo  $\text{M}(\text{PR}_3)_3$ , extendiendo los sustituyentes lo más que se pueda, de manera que al rotar los ligantes se forme un cono donde el metal sea la punta de éste.

Este tipo de ligantes son ampliamente usados en reacciones de carbonilación, sobre todo la trifenilfosfina, debido a su carácter donador y a que se puede emplear como reactivo de sacrificio para reducir el metal. A comparación de los carbonilos como ligantes, el efecto de retrodonación es mucho menor, por lo que si se usara CO para este tipo de reacciones el paso de adición oxidante se ralentizaría o incluso se inhibiría.<sup>15</sup>

En el paso de carbonilación, si el CO se llega a insertar en posición trans a una fosfina, se podría llegar a inhibir el paso posterior de ataque nucleofílico debido al efecto trans y a que el efecto de retrodonación es más fuerte en el carbonilo, lo que evitaría que se libere el producto final. Por esto, generalmente se emplean ligantes de fosfinas sustituidas con arilos y no con sustituyentes alquilo.<sup>4</sup> Es necesario que exista un equilibrio entre el efecto donador y el efecto aceptor de los ligantes.

## Ligantes que contienen nitrógeno

Una de las ventajas de emplear ligantes que contienen nitrógeno radica en la química de los grupos funcionales relacionados. Por ejemplo, las aminas poseen un carácter  $\sigma$  donador, mientras que las iminas poseen un carácter  $\pi$  donador cuyas características son distintas. Además, un grupo funcional que contiene nitrógeno puede actuar como una base fuerte como en las guanidinas, o como un nucleófilo fuerte como en las hidrazinas<sup>36</sup>.

La ausencia de orbitales d podría, a primera vista, considerarse como una limitación para una interacción eficaz con complejos de metales de transición. Sin embargo, esto puede ser contrarrestado por otro tipo de interacciones. Los ligantes con nitrógeno fueron ampliamente usados entre los 80's y 90's, pero debido a estas características consideradas como posibles desventajas, dejaron de ser ampliamente usados. El uso de ligantes con átomos de nitrógeno para la carbonilación asimétrica fue introducido por Alper y Hamel en 1990.<sup>37</sup>

## Ligantes bidentados fósforo – nitrógeno P<sup>^</sup>N

El desarrollo de nuevos ligantes bidentados ha adquirido gran importancia y actualmente se conoce un gran número con diseños estructurales de gran alcance. Se han combinado ligantes de donantes mixtos, tal como lo son los que contienen P<sup>^</sup>N en su estructura para llevar a cabo una gran cantidad de procesos catalíticos donde se ve influenciada la actividad y selectividad de la reacción, ya que se combinan las propiedades del fósforo y el nitrógeno para dar un ligante lábil con propiedades bifuncionales. Por un lado, el nitrógeno es un átomo coordinante duro, mientras que el fósforo es un sitio de coordinación blando, además de que por las características mencionadas anteriormente, las interacciones con el centro metálico son distintas.

En el paso de adición oxidante, el metal dona densidad electrónica al arilo del sustrato, por lo que para favorecer este paso es necesario que el centro metálico esté unido a ligantes

---

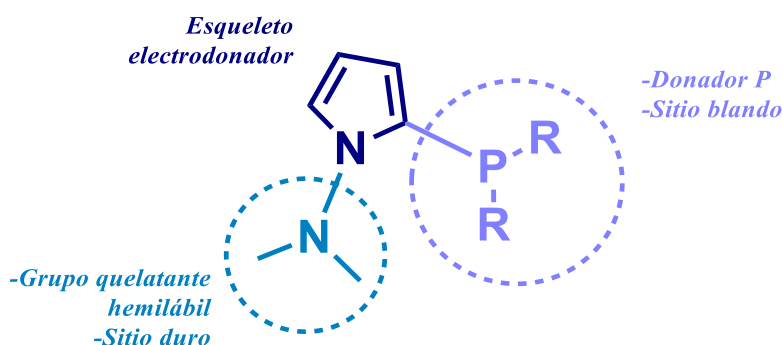
<sup>36</sup> Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–2232.

<sup>37</sup> Alper, H.; Hamel, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 135.

que le brinden densidad electrónica y una buena opción son los ligantes bidentados  $P^{\wedge}P$ . Ahora, si en lugar de un ligante bidentado  $P^{\wedge}P$ , se cambia un átomo por nitrógeno, teniendo  $N^{\wedge}P$ , se favorece la adición oxidante porque un grupo amino sólo tiene el carácter  $\sigma$ . Así mismo, si se tienen sustituyentes donadores de densidad electrónica en grupos unidos al fósforo y nitrógeno como grupos arilo, este paso se verá aún más favorecido.

El átomo de nitrógeno también favorece la formación de la especie catalítica de  $Pd(O)$ , evidenciada por la ausencia de paladio negro. La presencia de un grupo donador unido al átomo de nitrógeno mejora la estabilidad, mientras que un grupo atractor puede obstaculizarlo. Además, recordemos que el nitrógeno es un átomo más duro que el fósforo y al jugar con estas propiedades suaves y duras, se favorece la formación del intermediario. Incluso estas propiedades combinadas de los ligantes pueden emplearse en catálisis asimétrica.

Por esta razón, nuestro grupo de investigación propuso la síntesis de una familia de ligantes bidentados con esqueleto de pirrol como la estructura principal<sup>38</sup> (figura 9).

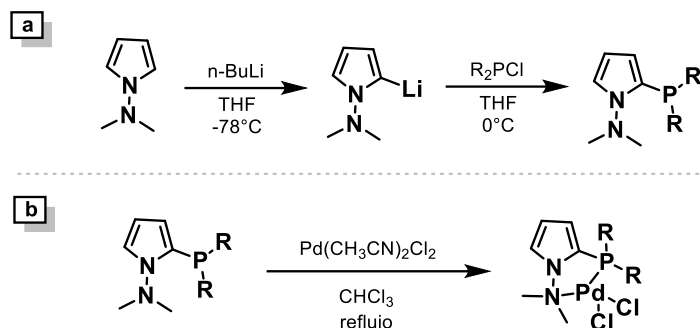


**Figura 9.** Ligante  $P^{\wedge}N$  con esqueleto de pirrol

La síntesis de dichos compuestos se realizó mediante la litiación del 1-(dimetilamino)pirrol con  $n\text{-BuLi}$  a baja temperatura y una vez formado el organilitio, se agregó la fosfina deseada para obtener el ligante (esquema 13a). Posteriormente se formó el complejo de  $Pd(II)$  (esquema 13b) para probar los catalizadores en reacciones de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck para los cuales se obtuvieron buenos resultados en cuanto a eficiencia de

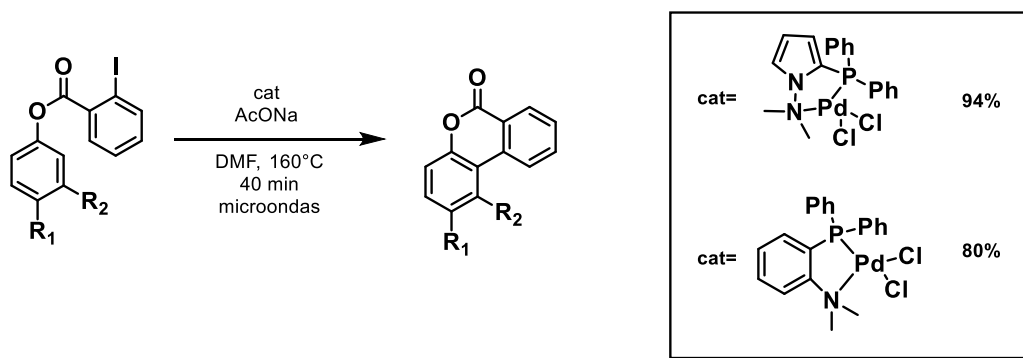
<sup>38</sup> Suárez-Meneses, J. V.; Bonilla-Reyes, E.; Blé-González, E. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Cordero-Vargas, A.; López-Cortés, J. G. *Tetrahedron*, 2014, 70, 1422–1430.

conversión y selectividad hacia el producto lineal, empleando cantidades de catalizador de tan solo 0.05% mol.



**Esquema 13.** a) Síntesis del ligante P<sup>N</sup> b) Formación del complejo con Pd(II)

Para demostrar la aplicabilidad de este tipo de ligantes, se realizaron distintas reacciones de arilación directa en un acoplamiento arilo-arilo de ésteres y amidas promovido por microondas empleando 1% mol de catalizador para la obtención de benzopirranonas y fanantridinonas<sup>39</sup>, en donde se demostró que el catalizador más eficiente para este tipo de reacciones es el que está sustituido por dos fenilos en la fosfina. Asimismo, se demostró que el desempeño de la actividad catalítica del catalizador que tiene una estructura base de pirrol es mejor que el análogo a este con un fenilo (esquema 14); debido a que el pirrol a diferencia del fenilo es un grupo que dona más densidad electrónica, confiriéndole una mayor donación de densidad al complejo metálico.

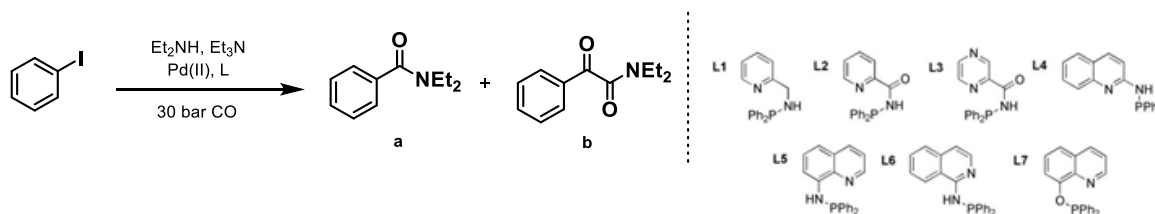


**Esquema 14.** Comparación de la eficiencia catalítica del complejo con esqueleto de pirrol y con esqueleto de fenilo

<sup>39</sup> Suárez-Meneses, J. V.; Oukhrib, A.; Gouygou, M.; Urrutigoity, M.; Darán, J. C., Cordero-Vargas, A.; Ortega-Alfaro, C.; López-Cortés, J. G. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 9621–9630.

Otros ejemplos de ligantes de este tipo, empleados para reacciones de carbonilación, son los que desarrolló el grupo de Aguirre, quien llevó a cabo reacciones de aminocarbonilación de yoduros de arilo empleando distintos ligantes  $P^{\wedge}N^{40}$  (esquema 15). En un principio, se llevó a cabo la reacción a una presión de 30 atm de CO, lo que favorece la doble carbonilación, pero también se hizo la reacción empleando una presión menor, para favorecer la formación del producto de mono carbonilación.

La quimioselectividad bajo las condiciones reportadas en dicho trabajo, es definida en la formación del intermediario acilo-Pd, en donde si se da el ataque nucleofílico por parte de la amina para dar la reacción de aminólisis, se forma el producto monocarbonilado, pero si en vez de que esto ocurra, se coordina otro carbonilo, se favorece la dicarbonilación. Por lo tanto, es más probable que se forme el producto dicarbonilado a presiones de CO más altas porque se fuerza la segunda inserción del carbonilo. De este experimento se concluye que un ligante  $N^{\wedge}P$  más conjugado va a estabilizar mejor el intermediario acil-paladio a presiones altas como lo es el ligante **L3** (esquema 15), mientras que un ligante con menor conjugación como **L4** (esquema 15) lo va a estabilizar tanto a presiones altas como bajas.



**Esquema 15.** Reacción de aminocarbonilación llevada a cabo por el grupo de Aguirre con distintos ligantes

La reacción carbonilativa para la síntesis de benzolactamas y benzolactonas catalizada por paladio ha sido escuetamente explorada con fosfinas bidentadas y monodentadas. Así mismo, es necesario el uso de atmosfera inerte estricta que es siempre un inconveniente, dado que complica el montaje experimental y el escalamiento. Así, la introducción de un ligante bidentado  $P^{\wedge}N$  para este proceso catalítico resulta novedoso por sus propiedades duales y la selectividad que puede alcanzarse. En este contexto, nuestro grupo de

<sup>40</sup> Aranda, B.; Moya, S. A.; Vega, A.; Valdebenito, G.; Ramírez-López, S.; Aguirre, P. *Organometal Chem.* **2019**, *33*, 4709

investigación ha utilizado esta estrategia para efectuar procesos catalíticos que evitan el uso de condiciones estrictamente anhidras.

Con base en lo anterior, para este proyecto se planteó el uso de un complejo de paladio con un ligante bidentado P<sup>^</sup>N y esqueleto de pirrol, que permitiría llevar a cabo una reacción de carbonilación intramolecular a baja presión de CO y sin el uso de una atmosfera inerte, aprovechando que este ligante es estable ante la presencia de oxígeno, llevando a la síntesis de benzolactonas y benzolactamas que son productos de gran relevancia para la industria farmacéutica.



# Objetivos

---

## Objetivo general

- Establecer condiciones de reacción para la alcoxycarbonilación y aminocarbonilación intramolecular de alcoholes y aminas a baja presión para la formación de benzolactonas y benzolactamas de 5 y 6 miembros empleando un ligante bidentado P<sup>^</sup>N.

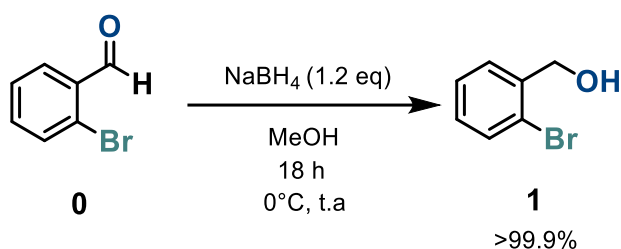
## Objetivos particulares

- Realizar la síntesis del complejo de Pd(II) con un ligante bidentado P<sup>^</sup>N con esqueleto pirrol.
- Estandarizar la reacción de alcoxycarbonilación del alcohol 2-bromobencílico a bajas presiones de CO para la formación de una benzolactona de 5 miembros.
- Realizar la reacción de alcoxycarbonilación del alcohol 2-fenílico empleando condiciones similares a las encontradas.
- Evaluar las condiciones de la alcoxycarbonilación de alcoholes para la carbonilación de aminas.
- Realizar un seguimiento de las reacciones por distintas técnicas analíticas que permitan conocer las proporciones de los productos obtenidos.

# Resultados y discusión

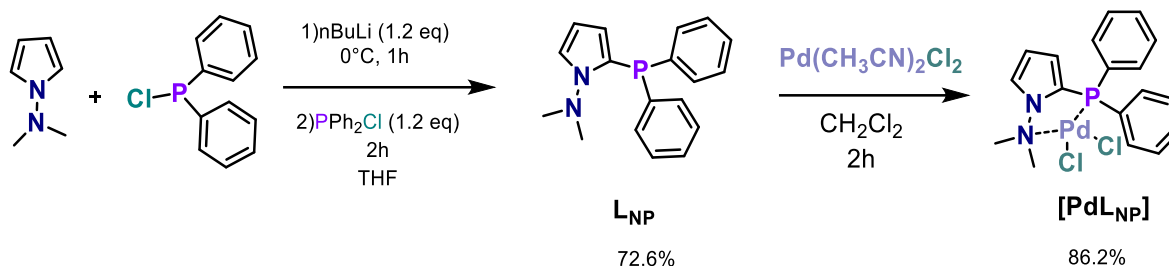
Para dar comienzo a la estandarización de la carbonilación se propuso como materia prima el alcohol 2-bromobencílico. Se planteó que como dicho sustrato presenta un bromuro de alquilo y un alcohol terminal en una cadena alquímica, puede llevar a cabo una reacción de carbonilación intramolecular en presencia de CO gas a baja presión para la formación de la ftalida.

Este alcohol se sintetizó a partir de la reducción con borohidruro de sodio del 2-bromobenzaldehído **0**, como se muestra en el esquema 16.



*Esquema 16. Síntesis del alcohol 2-bromobencílico*

El catalizador que se empleó es una especie de Pd(II) unido a un ligante bidentado [N,P], [PdL<sub>NP</sub>]. Para ello se realizó la síntesis del ligante bidentado P<sup>^</sup>N, L<sub>NP</sub> y posteriormente se llevó a cabo la coordinación al metal como se muestra en el esquema 17. Dicha síntesis se reportó previamente por el grupo de investigación.<sup>38,39</sup>

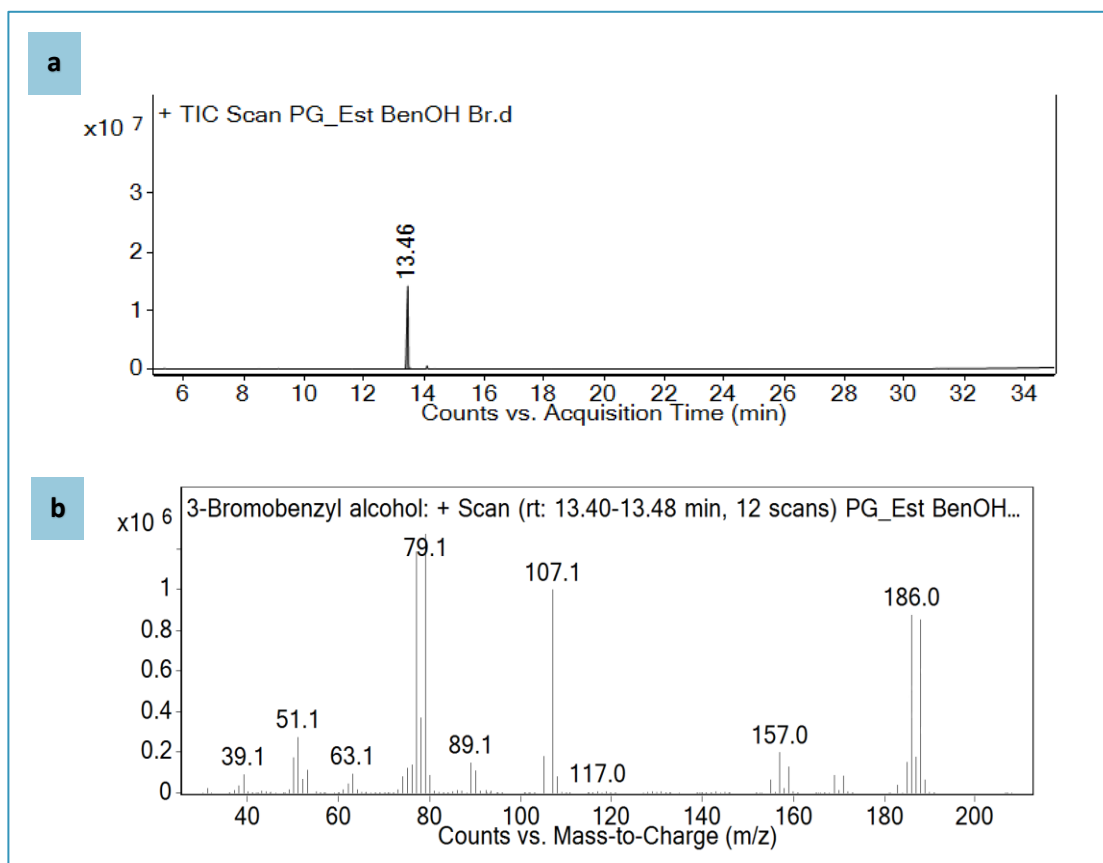


**Esquema 17.** Síntesis del dicloro[*N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina]paladio(II) [**PdLNP**]

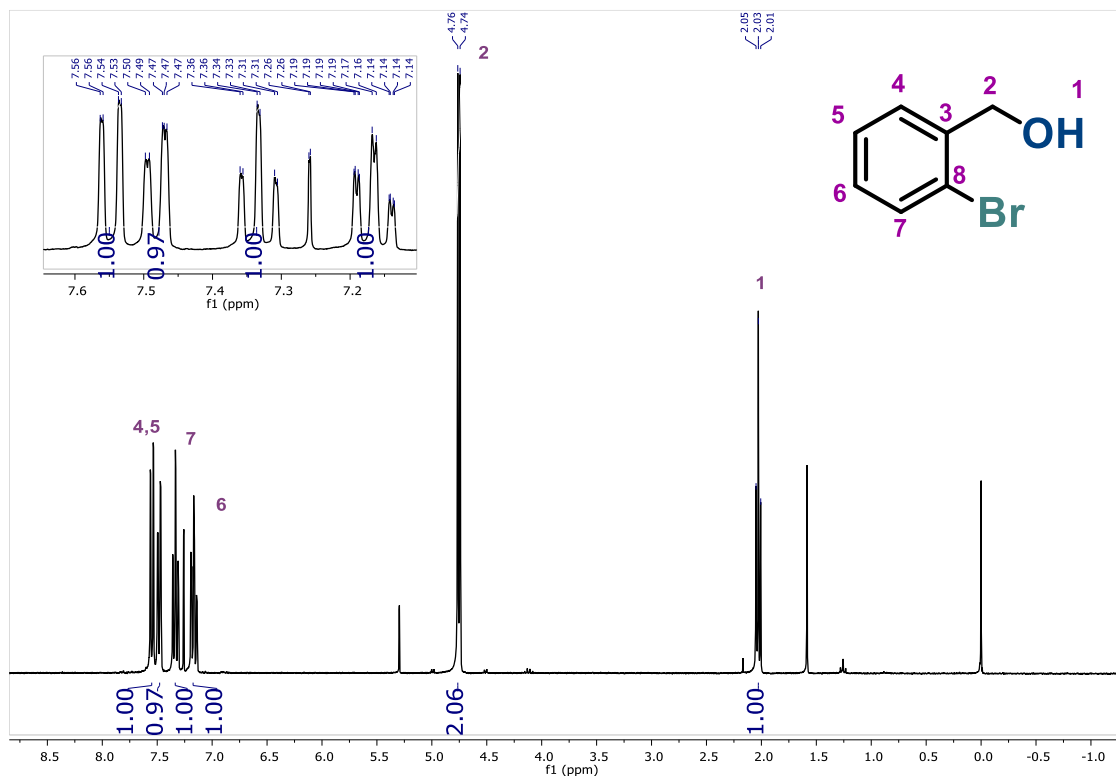
Se hizo el análisis por cromatografía de gases y por RMN 1H tanto de la materia prima como del producto obtenido de las reacciones que se aisló y caracterizó.

En el cromatógrafo de gases se inyectó un estándar de materia prima 1 disuelto en DMF. Dicho alcohol, en las condiciones de trabajo del cromatógrafo establecidas presenta un tiempo de retención de 13.46 minutos (figura 10). En el espectro de masas del compuesto se observa una señal en 185 y 187  $m/z$  debido a la contribución isotópica del bromo, otro pico en 107  $m/z$  que corresponde a la pérdida de éste. Además, la señal en 157  $m/z$  se debe a la pérdida de un formilo -COH.

El espectro de RMN del alcohol 2-bromobencílico (figura 11), donde en la parte de los protones aromáticos hay dos dobles de dobles y dos tripletes dobleteados, en la parte alquílica hay un doblete en 4.75 ppm que corresponde a los protones de la posición bencílica, desplazada a campo bajo por la presencia del alcohol y una señal que integra para uno en 3.03 ppm correspondiente al -OH. Estas señales están dobleteadas y tripleteadas, respectivamente debido a que hay un acoplamiento entre los protones bencílicos y el del grupo hidroxilo.



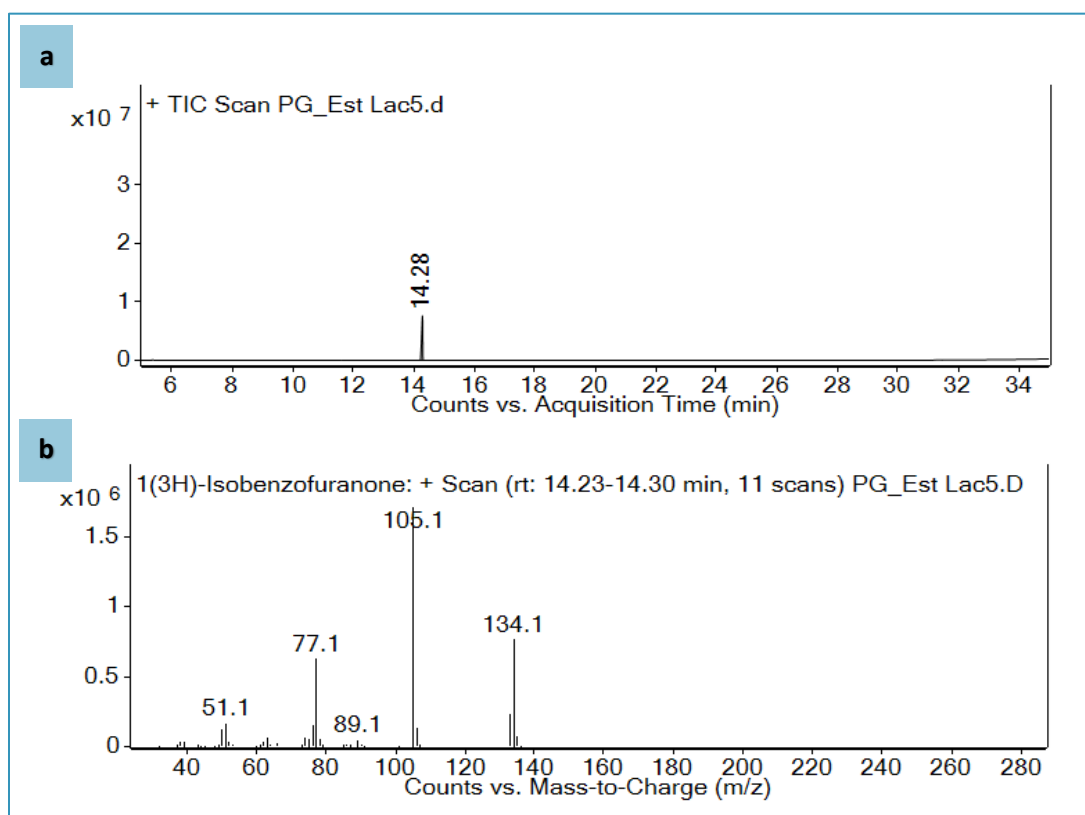
**Figura 10.** a) Cromatograma del estándar del alcohol 2-bromobencílico. b) Espectro de masas del alcohol 2-bromobencílico



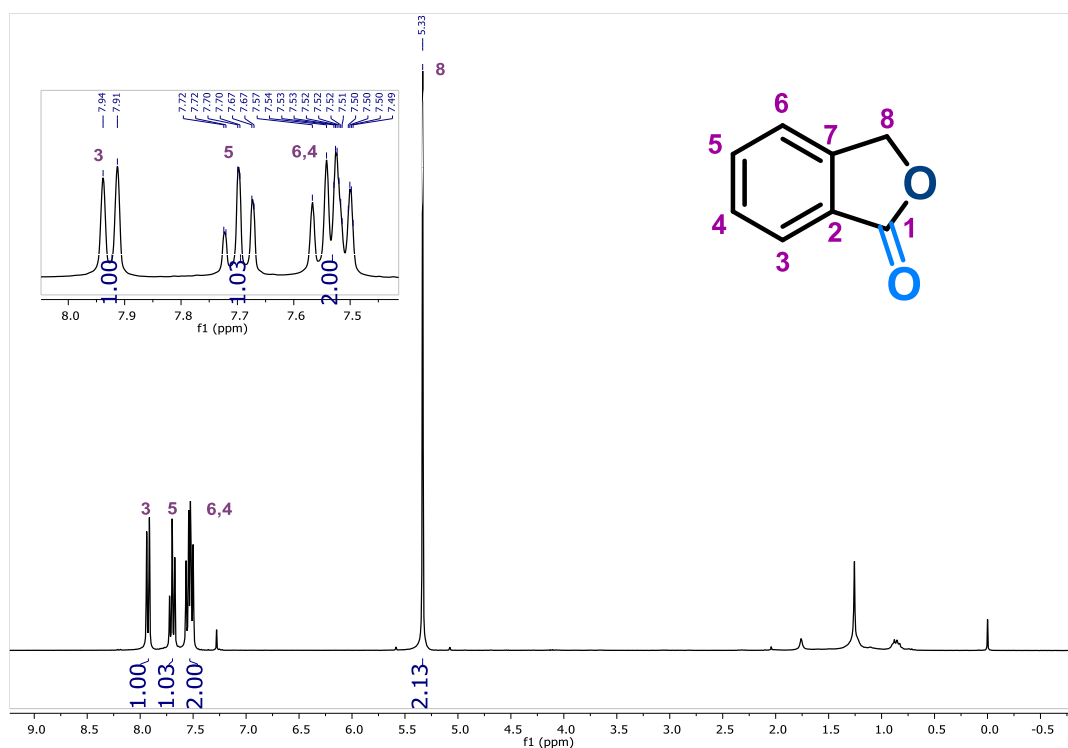
**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del alcohol 2-bromobencílico

Se obtuvo un cromatograma similar para la disolución estándar de ftalida **1a** disuelta en DMF, cuyo tiempo de retención es de 14.28 minutos (figura 12). En el espectro de masas se observa una relación masa carga de 134 que corresponde a la del producto.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de dicho producto se observa en la figura 13. La señal que en el alcohol antes estaba en 4.75 ppm se desplaza hasta 5.33 ppm en la lactona debido al efecto electroattractor del éster formado, además ya es una señal simple, debido a que no hay acoplamiento como lo había con el grupo hidroxilo en la materia prima.



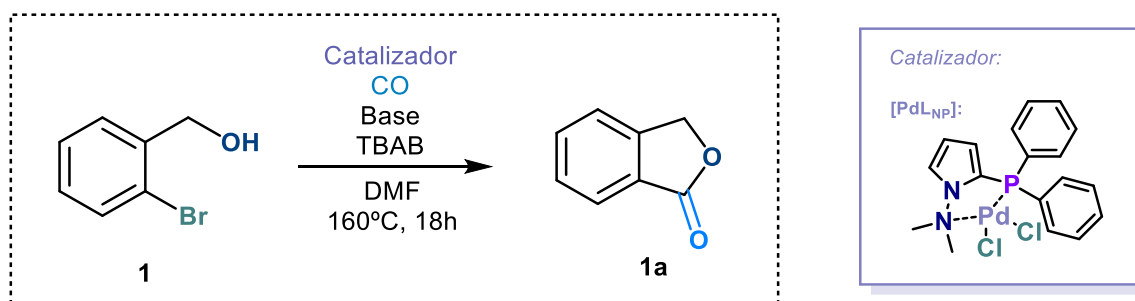
**Figura 12.** a) Cromatograma del estándar de la ftalida. b) Espectro de masas de la ftalida



**Figura 13.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la ftalida

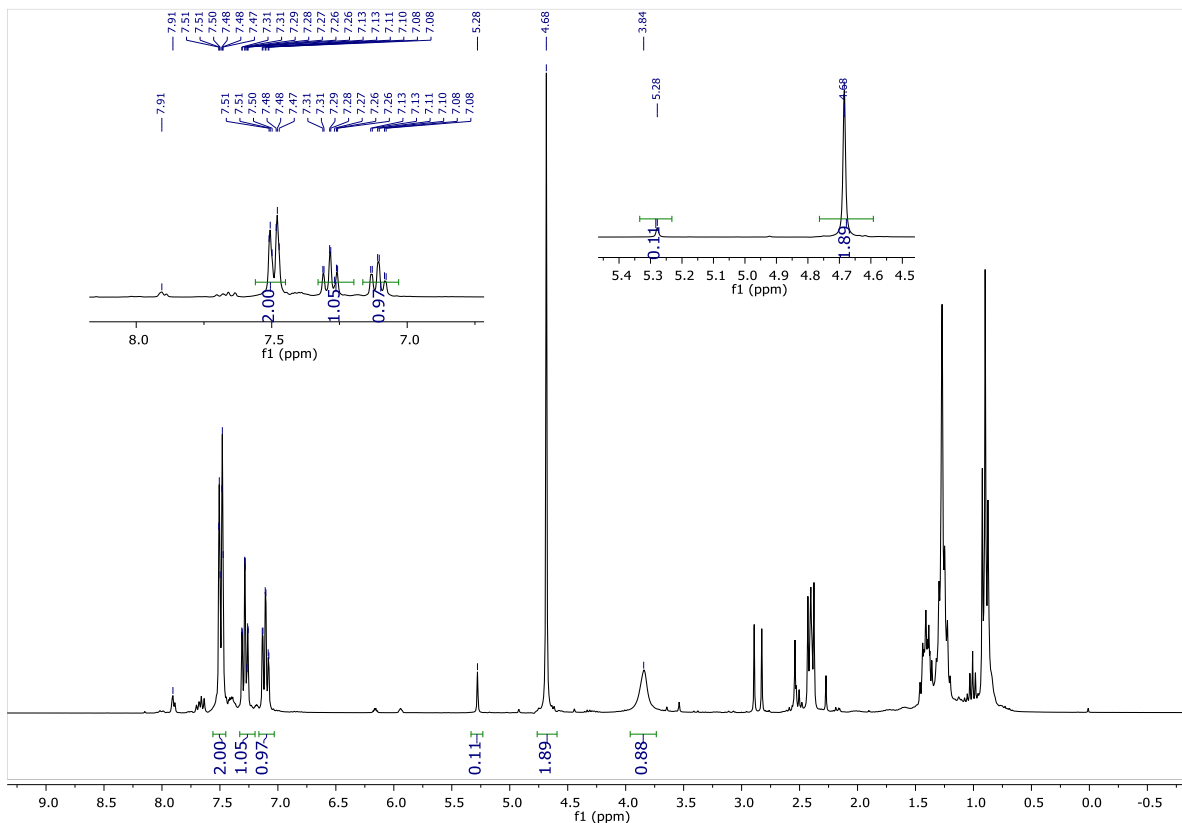
## Estandarización de la carbonilación intramolecular del alcohol 2-bromobencílico

Como condiciones iniciales se empleó 1.1693 mmol del alcohol 2-bromobencílico (218.6 mg), 1 mol% del catalizador de paladio(II), 2.1 eq. de Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. de Bu<sub>4</sub>NBr en 5 mL de DMF que se agregaron a un tubo de vidrio con un agitador magnético. El tubo se colocó en un reactor Parr que se purgó y presurizó con 3 bar de presión de CO y se calentó a 160 °C por 18 h (esquema 18).



**Esquema 18.** Estandarización de la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico

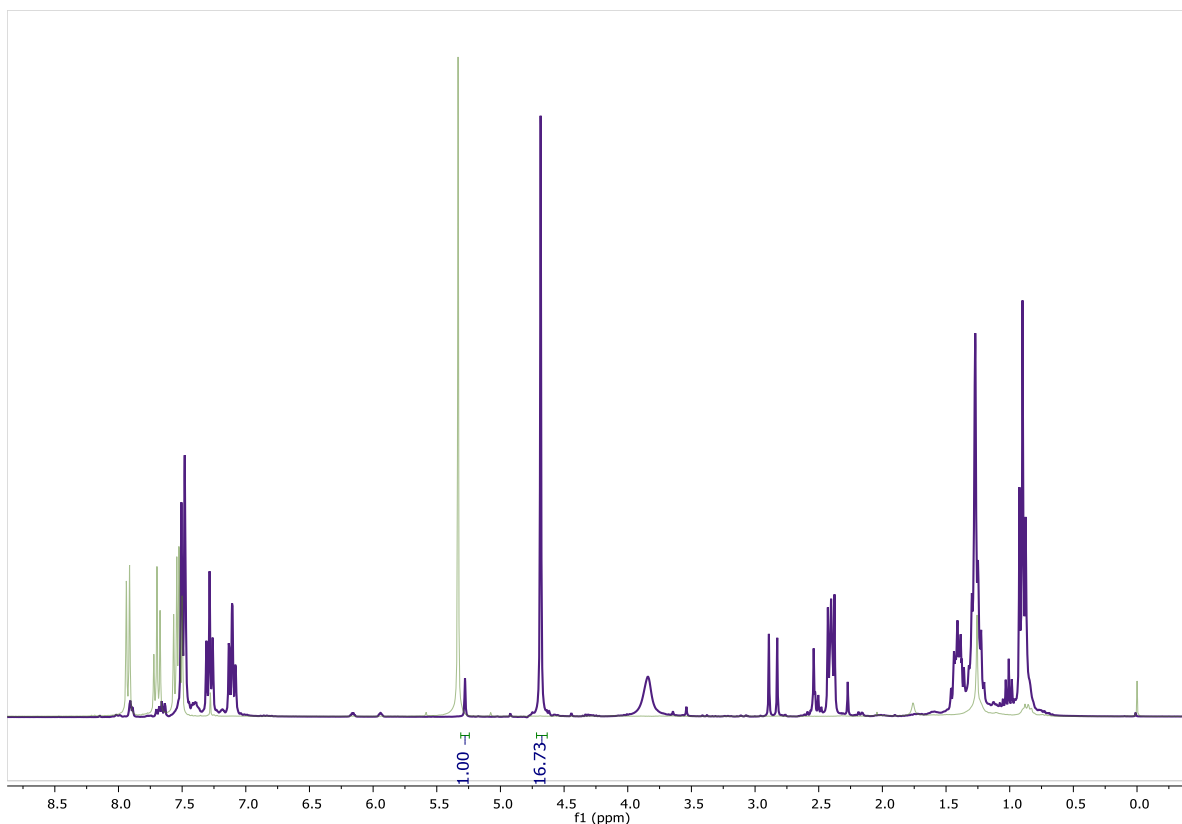
Para el análisis de RMN se hicieron extracciones hexano/agua, se secó y concentró la fase acuosa y se obtuvo el espectro de la parte orgánica. El espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de esa reacción se muestra en la figura 14, donde se observa que hay una especie para la cual hay un multiplete en 7.48 ppm que integra para 2 protones, dos tripletes dobleteados en 7.29 y 7.11 ppm que integran para 1 protón cada uno, así como una señal simple en 4.68 ppm para dos protones y otro en 3.84 ppm que integra para un protón, que por su ensanchamiento puede ser de un alcohol. Estas señales en conjunto corresponden a la materia prima. No obstante, en 5.25 ppm se observa una señal que corresponde al producto esperado. Para comprobar, se superpusieron los espectros de RMN del crudo y del producto (figura 15).



**Figura 14.** RMN  $^1\text{H}$  crudo de la reacción inicial de estandarización

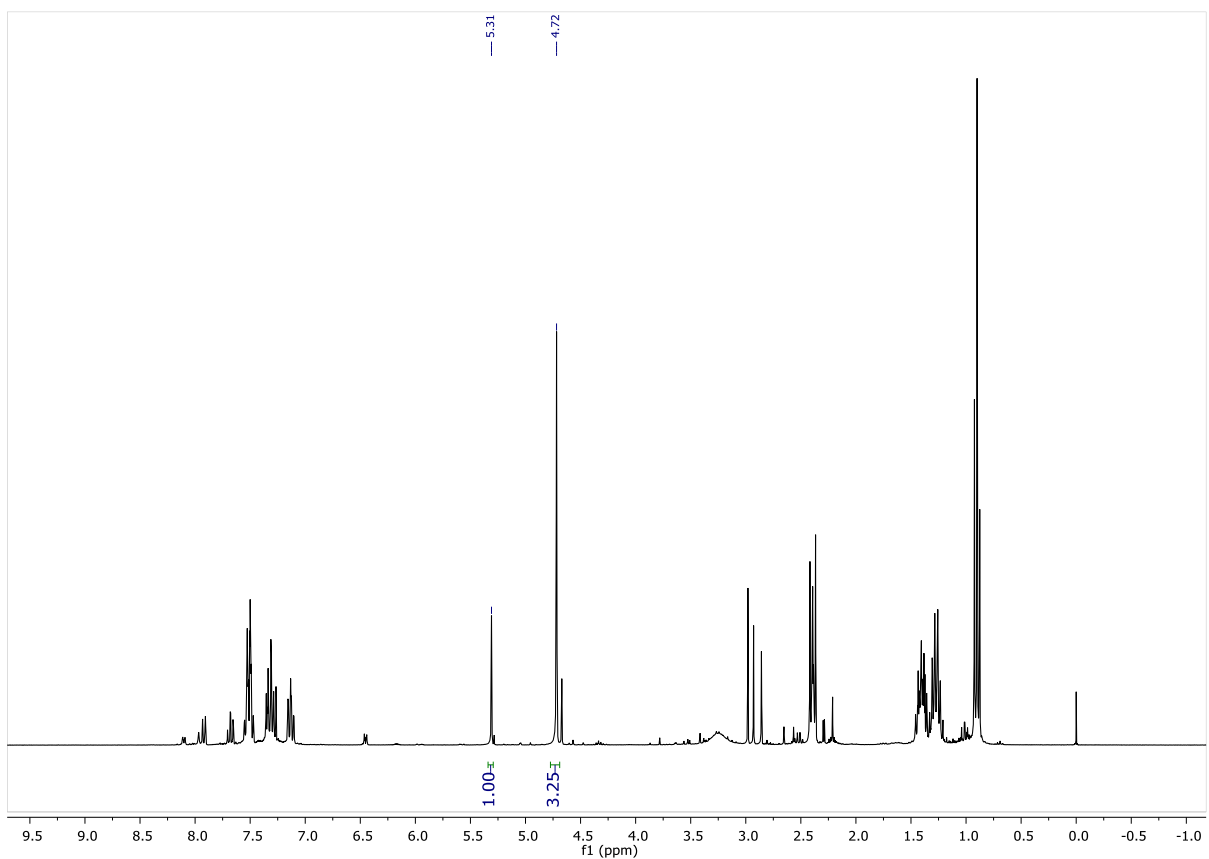
Al calcular la proporción de producto obtenido respecto a la materia prima de acuerdo con el espectro de RMN de la figura 14, se obtiene una proporción de producto/materia prima 1:16; la conversión para esta reacción es de 5.8%. A pesar de que es un rendimiento bajo, esto brinda una idea de que la reacción se puede llevar a cabo a una presión baja de CO, por lo que estas condiciones fueron el cimiento para ir modificando cada una de las variables a manera de mejorar la conversión.





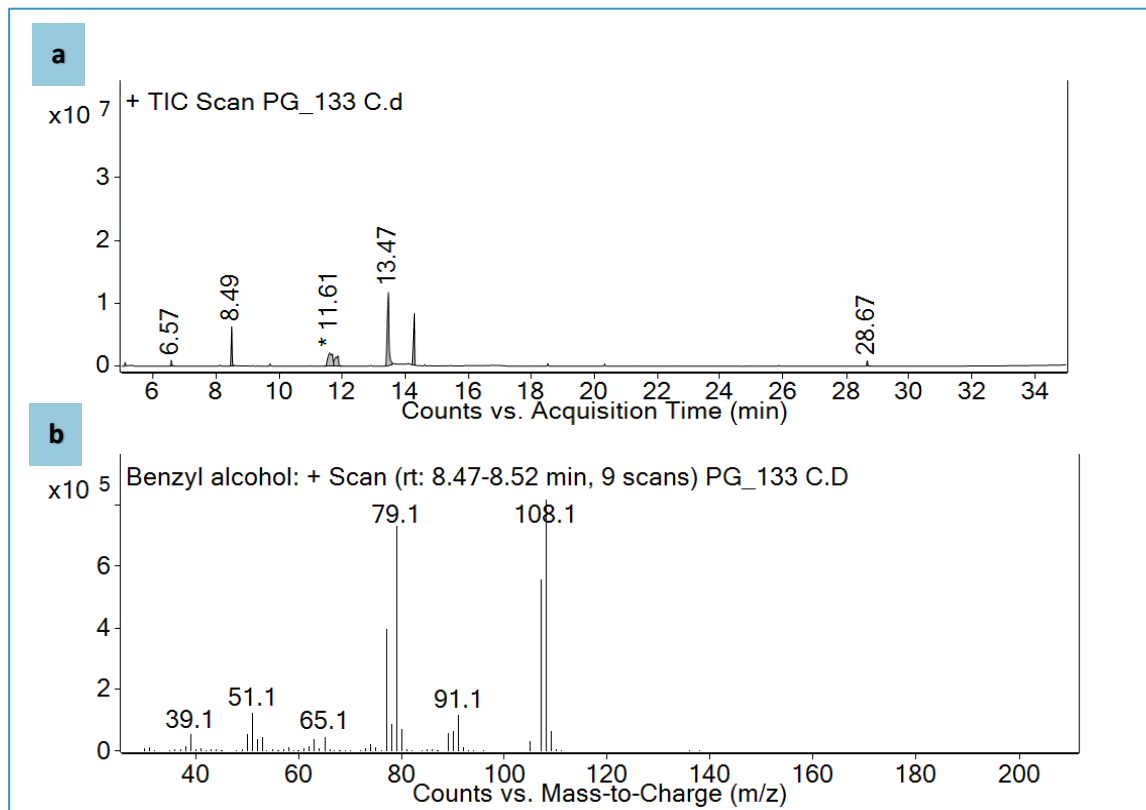
**Figura 15.** RMN <sup>1</sup>H crudo de la reacción inicial de estandarización (violeta oscuro) traslapado con el RMN <sup>1</sup>H del producto (verde)

Asimismo, se probó la reacción en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para observar si esta base en presencia de la trietilamina pudiera actuar como un catalizador ácido base dual en conjunto con la trietilamina de tal manera que mejorara la reacción y así fue; aumentando la conversión a 23.5% como se observa en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de la reacción que se presenta en la figura 16, donde se observan las proporciones obtenidas, 1:3.



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción con DMAP/ $\text{Et}_3\text{N}$ .

En la figura 17a se presenta el cromatograma del crudo de esta reacción, donde aparte de la materia prima **1** y el producto **1a** se determinó la presencia de alcohol bencílico como se muestra en la tabla 1. El correspondiente espectro de masas de este subproducto se muestra en la figura 17b, obtenido del análisis de cromatografía de gases acoplado a masas. Esto puede provenir de la adición de un protón al centro metálico al llevar a cabo la catálisis, favoreciendo la formación de este subproducto de reacción.



**Figura 17.** a) Cromatograma del crudo de la reacción con DMAP/Et<sub>3</sub>N b) Espectro de masas del alcohol bencílico obtenido como subproducto

**Tabla 1.** Tiempos de retención y área del cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromobencílico con DMAP y Et<sub>3</sub>N

Entrada	Tiempo de retención (min)	Área	m/z	Compuesto
1	6.57	1,667,328.93	101.1	DMF
2	8.49	13,102,364.52	108.1	Alcohol bencílico <b>1b</b>
3	11.61	20,957,703.74	185.2	Tributilamina
4	11.73	13,443,338.48	185.2	Tributilamina
5	13.47	45,716,248.26	185.0, 187.0	Alcohol 2-bromobencílico <b>1</b>
6	14.21	21,819,951.27	134.0	Ftalida <b>1a</b>

Tomando en cuenta las proporciones de la tabla 1 de los resultados de la cromatografía de gases (CG), se obtiene una conversión de materia prima a ftalida de 27.1% y la formación de subproducto **1b** de 16.2% (entrada 2, tabla 2).

Con esto en mente se pueden calcular las proporciones de la materia prima presente en las mezclas de reacción, así como la proporción de producto formado y materia prima y de esta manera determinar la conversión de la reacción.

## Influencia de la base

**Tabla 2.** Variación de la base en la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico

Entrada	Base	Equivalentes	Conversión 1a		Conversión 1b (CG <sup>b</sup> )
			RMN <sup>a</sup>	CG <sup>b</sup>	
1	Et <sub>3</sub> N	2.1	5.8%	8.4%	0.5%
2	Et <sub>3</sub> N/DMAP	2.1/0.2	23.5%	27.1%	16.2%
3	Sin base	0	2.4%	3.2%	0%

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, [Pd] 1 mol%, 0.2 eq. Bu<sub>4</sub>NBr, 3 bar CO, 5 mL DMF, 160°C, 18h.

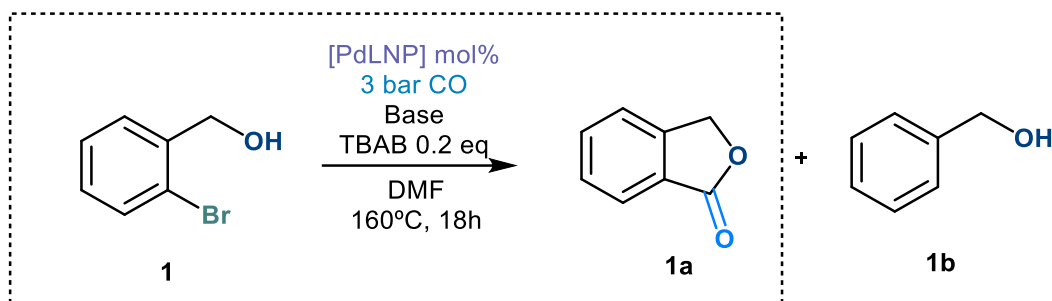
a) Calculada con RMN. b) Calculada con CG.

Como se mencionó previamente, para la reacción en la que se empleó únicamente 2.1 eq. de trietilamina se obtuvo una conversión de 5.8% a partir de RMN <sup>1</sup>H, sin embargo, con el análisis cromatográfico se obtuvo un 8.4% de conversión. Estos resultados se presentan en la tabla 2, entrada 1. Al emplear ambas bases, la trietilamina y la DMAP, la conversión obtenida fue de 23.5% y 27.1% con los resultados de la cromatografía de gases, más la formación de subproducto **1b** de 16.2% (entrada 2, tabla 2).

Posteriormente, se realizó la reacción sin base, donde se observó un impacto negativo ya que la conversión disminuyó en comparación al uso de medio básico (entrada 3, tabla 2).

La reacción procede de mejor manera empleando la dupla Et<sub>3</sub>N/DMAP. Por otro lado, la quimioselectividad no mejoró, debido a que también aumenta la proporción de subproducto

**1b** obtenido (esquema 19). Como con estas condiciones se obtuvo una mejor conversión, se decidió emplear la mezcla de ambas bases.



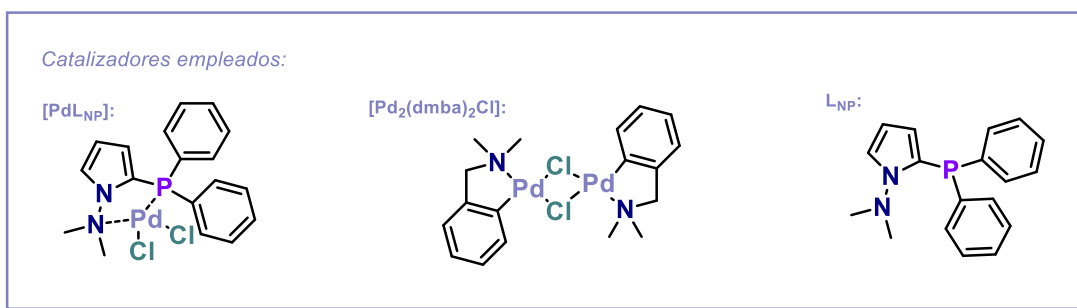
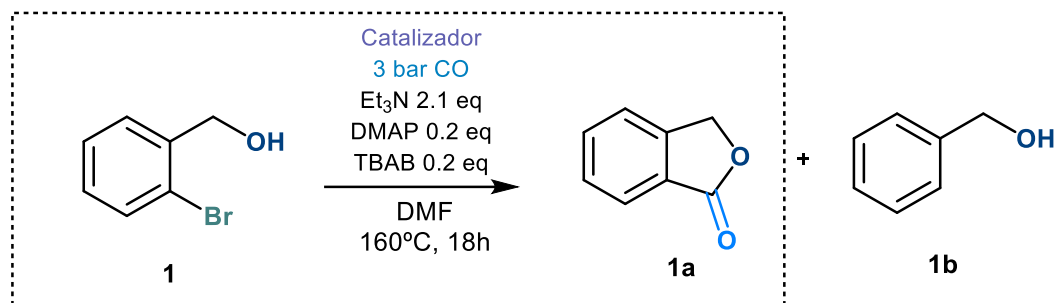
**Esquema 19.** Obtención de alcohol bencílico como subproducto en la alcoxycarbonilación del alcohol 2-bromobencílico

Cabe resaltar que la conversión calculada con los espectros de RMN  $^1\text{H}$  es similar y comparable al obtenido con el análisis cromatográfico, por lo que los análisis de las reacciones posteriores con el alcohol 2-bromobencílico se hicieron de forma similar; sin embargo, para las tablas posteriores se presenta la conversión de los productos calculado con CG únicamente, dado que son resultados comparables pero este último brinda mejor información.

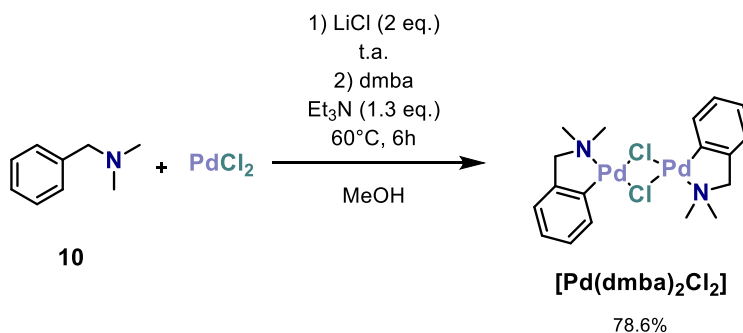
## Influencia del catalizador

También se intentó llevar a cabo la reacción empleando una carga extra de ligante y otro catalizador (esquema 20), el paladaciclo  $[\text{Pd}_2(\text{dmba})_2\text{Cl}_2]$ , con una carga de 1% mol. Se ha reportado que este tipo de paladaciclos son empleados en reacciones de acoplamiento tipo Heck.<sup>41</sup> Para ello, se sintetizó dicho catalizador como se muestra en el esquema 21.

<sup>41</sup> Albisson, D. A., Bedford, R. B., Noelle-Scu, P. *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 9793-9796



**Esquema 20.** Alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico con diferentes catalizadores



**Esquema 21.** Síntesis del  $\mu$ -(Dicloro)-bis(N,N, dimetilbencilamina-C,N) dipaladio(II)

Se planteó que posiblemente durante el ciclo catalítico de la reacción, el catalizador se desactiva al romperse el enlace metal ligante **[Pd]-L<sub>NP</sub>**, promoviendo la desactivación del catalizador y por lo tanto, el rendimiento de la reacción disminuye. Para evitar esto, se empleó una carga extra de ligante para asistir al metal en caso de que esto ocurriera como se observa en la entrada 2 y 3 de la tabla 3. Al emplear un equivalente de ligante extra,

respecto al complejo metálico  $[PdL_{NP}]$  la conversión aumentó hasta 30.4% (entrada 2, tabla 3). También, se aumentó tanto la carga del complejo y la del ligante a 2% mol cada una; sin embargo, con estas cantidades la conversión baja a 9.9% (entrada 3, tabla 3). Esto significa, que la carga óptima de catalizador  $[PdL_{NP}]$  en esta reacción fue de 1% mol y la misma cantidad de ligante  $L_{NP}$ .

Se intentó llevar a cabo la reacción empleando el paladaciclo  $[Pd_2(dmba)_2Cl_2]$ , con una carga de 1% mol (entrada 4, tabla 3); sin embargo, para esta reacción no hubo conversión del alcohol a la lactona. Esto significa, que el efecto de la fosfina en la reacción es importante. Un donador fuerte como la fosfina incrementa la nucleofilicidad del centro metálico; se ha reportado que en la carbonilación de alcoholes con Rh e Ir, el paso determinante es la adición oxidante y la introducción de fosfanos favorece la catálisis porque este paso se ve favorecido,<sup>42</sup> debido a que al tener esta mayor nucleofilicidad el potencial de reducción disminuye, facilitando la oxidación del metal.

Finalmente, se llevó a cabo la reacción sin presencia de catalizador simplemente para asegurarse de que la reacción efectivamente se lleva a cabo mediante una catálisis promovida por el complejo de paladio  $[PdL_{NP}]$  (entrada 5, tabla 3).

**Tabla 3.** Variación del catalizador en la alcoxycarbonilación del alcohol 2-bromobencílico

Entrada	Catalizador	Ligante	Conversión <sup>a</sup>	
			1a	1b
1	$[PdL_{NP}]$ 1 mol%	0%	27.1%	16.2%
2	$[PdL_{NP}]$ 1 mol%	$L_{NP}$ 1 mol%	30.4%	0%
3	$[PdL_{NP}]$ 2 mol%	$L_{NP}$ 2 mol%	9.9%	0%
4	$[Pd_2(dmba)_2Cl]$ 1%mol	0%	0%	0%
5	Sin catalizador		0%	0%

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 2.1 eq.  $Et_3N$ , 0.2 eq. DMAP, 0.2 eq  $Bu_4NBr$ , 3 bar  $CO$ , 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) Calculada con CG.

<sup>42</sup> Haynes, A. *Carbonylation Reactions. Comprehensive Inorganic Chemistry II, 2013, 2° Ed., Vol.6, 1-24.*

Debido a que el catalizador no se encuentra en un sistema inerte, es probable que se favorece la formación de paladio negro que se deposita y cataliza la reacción de hidrogenación del sustrato para la formación del subproducto **1b**. De acuerdo con los resultados, emplear una carga extra del ligante ayuda a evitar la formación de **1b**, al desplazar el equilibrio hacia la coordinación del metal-ligante para promover la formación del producto deseado **1a**.

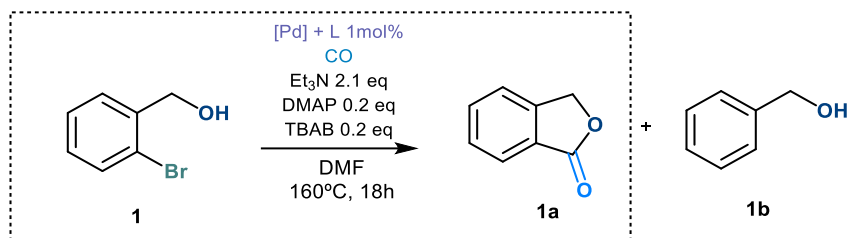
## Influencia de la presión de CO

Se modificó la presión de CO para ver si un aumento de ésta favorecía la formación de la lactona. Como se observa en la entrada 2 de la tabla 4, al aumentar de 3 bar a 4 bar de CO la conversión también incrementa hasta 85.1% y se alcanza una buena conversión de la materia prima. Al incrementar la presión de la reacción a 5 bar de presión, la conversión decayó hasta 35.0% (entrada 3, tabla 4).

En la entrada 4, se observa que la reacción se hizo con CO<sub>2</sub> en lugar de CO con el fin de comprobar que era el CO el que efectivamente mediante la inserción en el complejo metálico en la catálisis daba paso a la formación de la lactona y no el CO<sub>2</sub> que pusiera estar presente en el sistema. Como no hubo conversión, se descartó esta posibilidad. Asimismo, se observa que, al no haber CO presente, sólo se da la formación del alcohol bencílico **1b**.



**Tabla 4.** Variación de la presión de CO en la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico



Entrada	Presión de CO	Conversión <sup>a</sup>	
		1a	1b
1	3 bar	30.4%	0%
2	4 bar	85.1%	1.1%
3	5 bar	35.0%	0%
4	4 bar CO <sub>2</sub>	2%	25.4%

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol% [PdLNP], 1 mol% LNP, 2.1 eq. Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. DMAP, 0.2 eq Bu<sub>4</sub>NBr, 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) Calculada con CG.

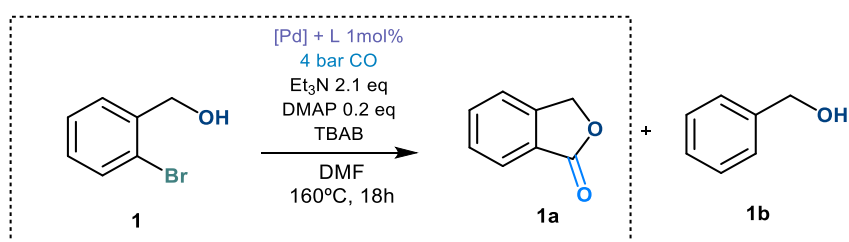
En muchas reacciones de carbonilación catalíticas el paso clave de la formación del enlace C-C es la inserción migratoria.<sup>42</sup> Una vez que el CO se coordina al metal, éste presenta una fuerte retrodonación, el par de electrones el carbono del enlace  $OC \rightarrow M$  actúa como un enlace  $\sigma$  donador, mientras que a través de los orbitales pi actúa como un ligante  $\pi$  aceptor. Estas interacciones hacen al CO coordinado susceptible de ataques nucleofílicos, ya sea por nucleófilos de la misma esfera de coordinación del metal o externos a ésta.

Si observamos el esquema 7, una vez que se da la inserción migratoria, se forma un sitio vacante en la esfera de coordinación del metal y es posible que a mayor presión, el CO se coordina en dicha vacancia, desactivando el catalizador y evitando la formación de más producto. Por lo tanto, debe haber un equilibrio entre la presión suficiente para llevar a cabo la coordinación del CO al paladio y que posteriormente se dé la inserción migratoria y el ataque nucleofílico.

## Influencia del bromuro de tetrabutilamonio

El bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) es un catalizador de transferencia de fase que aumenta tanto el rendimiento de la reacción como la velocidad<sup>43</sup>. Ayuda a la promoción de la adición oxidante en el ciclo catalítico. Por esta razón se incrementó de 0.2 eq a 0.3 eq (entrada 2, tabla 5); sin embargo, la conversión disminuyó, de la misma forma que al disminuir la carga (entrada 3, tabla 5).

**Tabla 5.** Variación del Bu<sub>4</sub>NBr en la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico

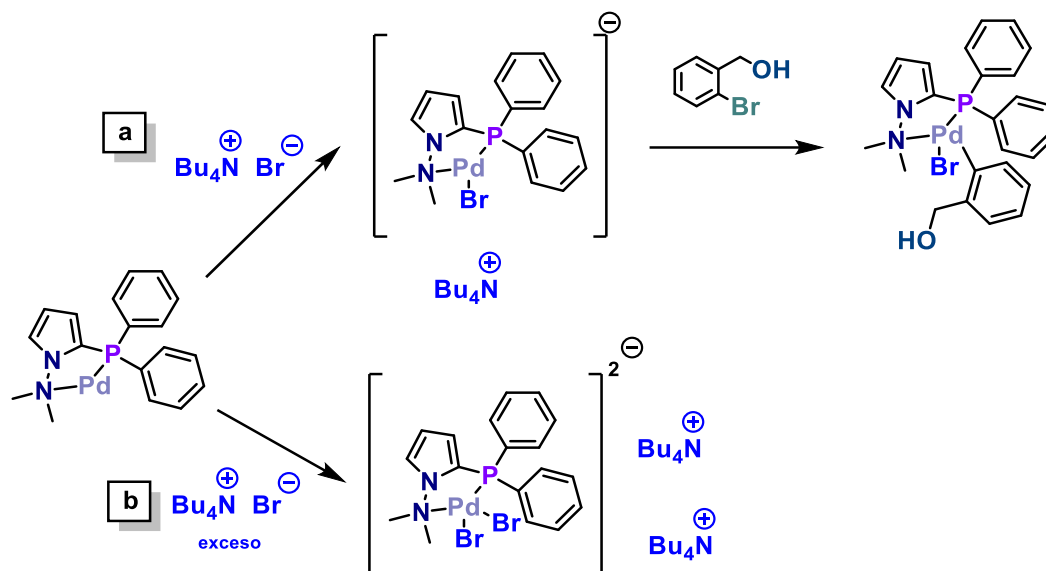


Entrada	Bu <sub>4</sub> NBr	Conversión <sup>a</sup>	
		1a	1b
1	0.2 eq	85.1%	1.1%
2	0.3 eq	17.9%	0.8%
3	0.1 eq	33.7%	0.8%

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol% [PdL<sub>NP</sub>], 1 mol% L<sub>NP</sub>, 2.1 eq. Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. DMAP, 4 bar CO, 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) Calculada con CG.

El uso de TBAB tiene un efecto positivo al emplear 0.2 eq respecto al sustrato ya que este puede participar en la reacción para la formación de un intermediario más reactivo como se muestra en el esquema 22. En donde se propone que una gran concentración de este puede favorecer la reoxidación a Pd(II) del catalizador.

<sup>43</sup> Bulman-Page, P. C.; Wilkes, R.D.; Reynolds, D. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1995, 2, 113-275.



**Esquema 22.** Propuesta de la participación del TBAB en la reacción de alcoxicarbonilación.

**a)** Formación del intermediario reactivo. **b)** Oxidación del complejo a altas concentraciones de TBAB

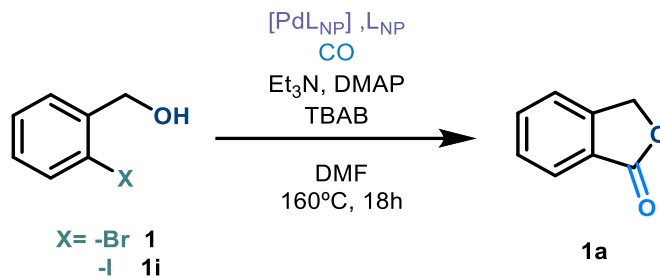
## Influencia del halogenuro de arilo

Se llevó a cabo la reacción con el alcohol 2-iodobencílico **1i** que se encuentra comercialmente disponible (entrada 2, tabla 6). El enlace C-Br tiene una energía de enlace de 285 kJ/mol y C-I 213 kJ/mol<sup>44</sup>, por lo tanto, es de esperarse que la energía de activación de la reacción con el yodo sea menor. Por ello, esta reacción se hizo a 3 bar de presión de monóxido de carbono sin emplear TBAB y la conversión de esta reacción fue cuantitativa. En la figura 18 del crudo de esta reacción se observa una señal en 5.33 ppm correspondiente a la ftalida y la señal de los protones bencílicos de la materia prima no está presente; dicha señal se reporta que aparece en 4.6 ppm.<sup>45</sup>

<sup>44</sup> Brown, et. al. *Map: Chemistry - The Central Science*, 2021, <https://chem.libretexts.org/@go/page/21655>. [citado el 18 de abril de 2022]

<sup>45</sup> Sigma-Aldrich Co. LLC. (Spectral Data were obtained from John Wiley & Sons, Inc.) [citado el 21 de abril de 2022]

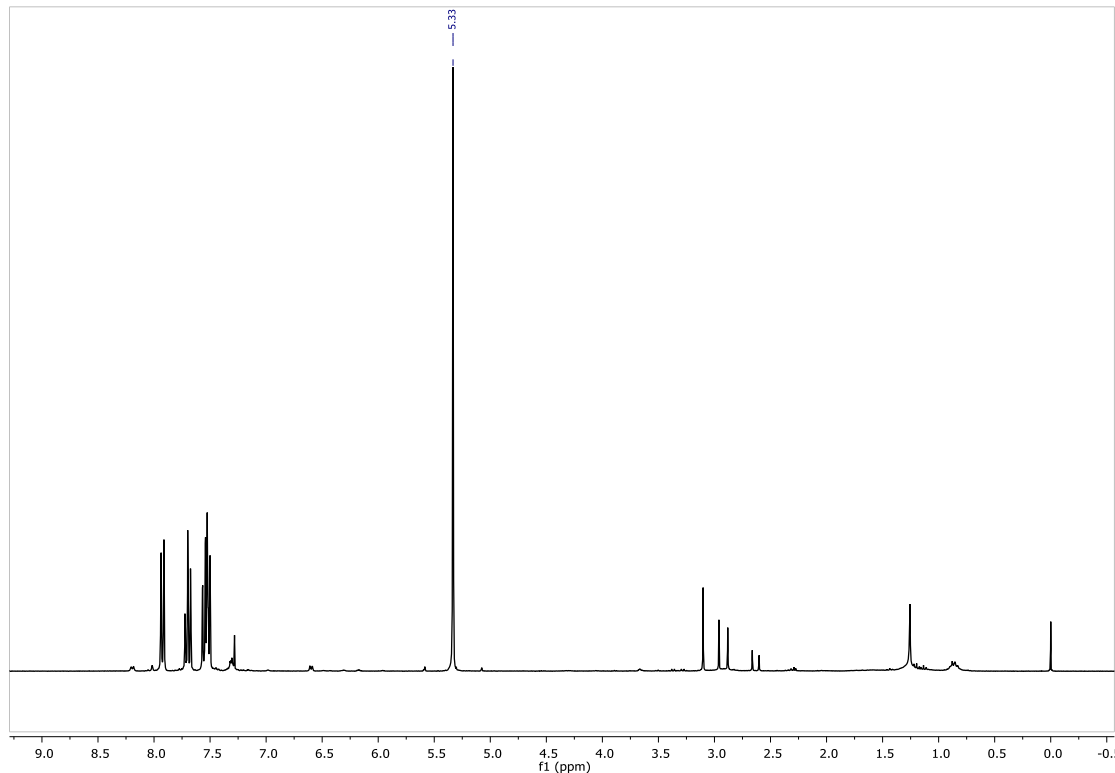
**Tabla 6.** Influencia del halogenuro de arilo en la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromobencílico



Entrada	X	Conversión
1	Br	84.03% <sup>b</sup>
2	I <sup>a</sup>	>99% <sup>c</sup>

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol% [PdL<sub>NP</sub>], 1 mol% L<sub>NP</sub>, 2.1 eq. Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. DMAP, 4 bar CO, 0.2 eq. Bu<sub>4</sub>NBr, 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) 3 bar CO, 0 eq. Bu<sub>4</sub>NBr. b) Calculada con CG. c) Calculada con RMN.

Entonces, la ruptura del enlace C-X es un paso fundamental para que proceda la reacción. Esto nos da pie a pensar que la adición oxidante podría ser el paso determinante.

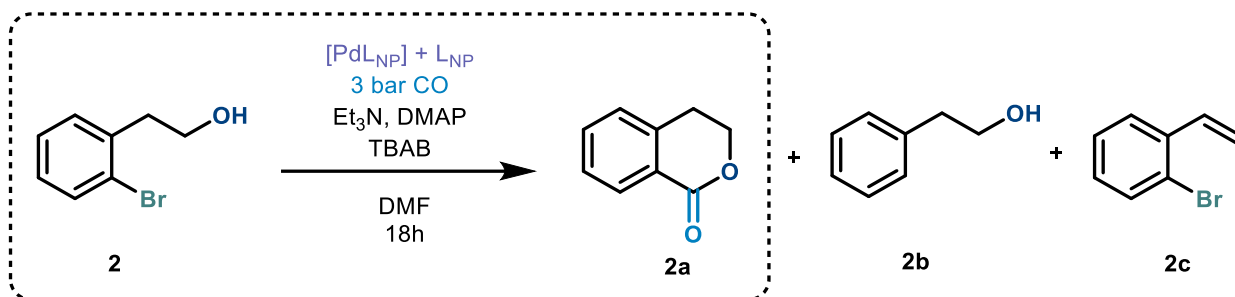


**Figura 18.** RMN <sup>1</sup>H crudo de la reacción de carbonilación del alcohol 2-iodobencílico

Por lo tanto, estas condiciones de reacción nos permiten obtener una conversión cuantitativa a la lactona cuando se trata de este yoduro de arilo.

## Carbonilación intramolecular del alcohol 2-bromofenético

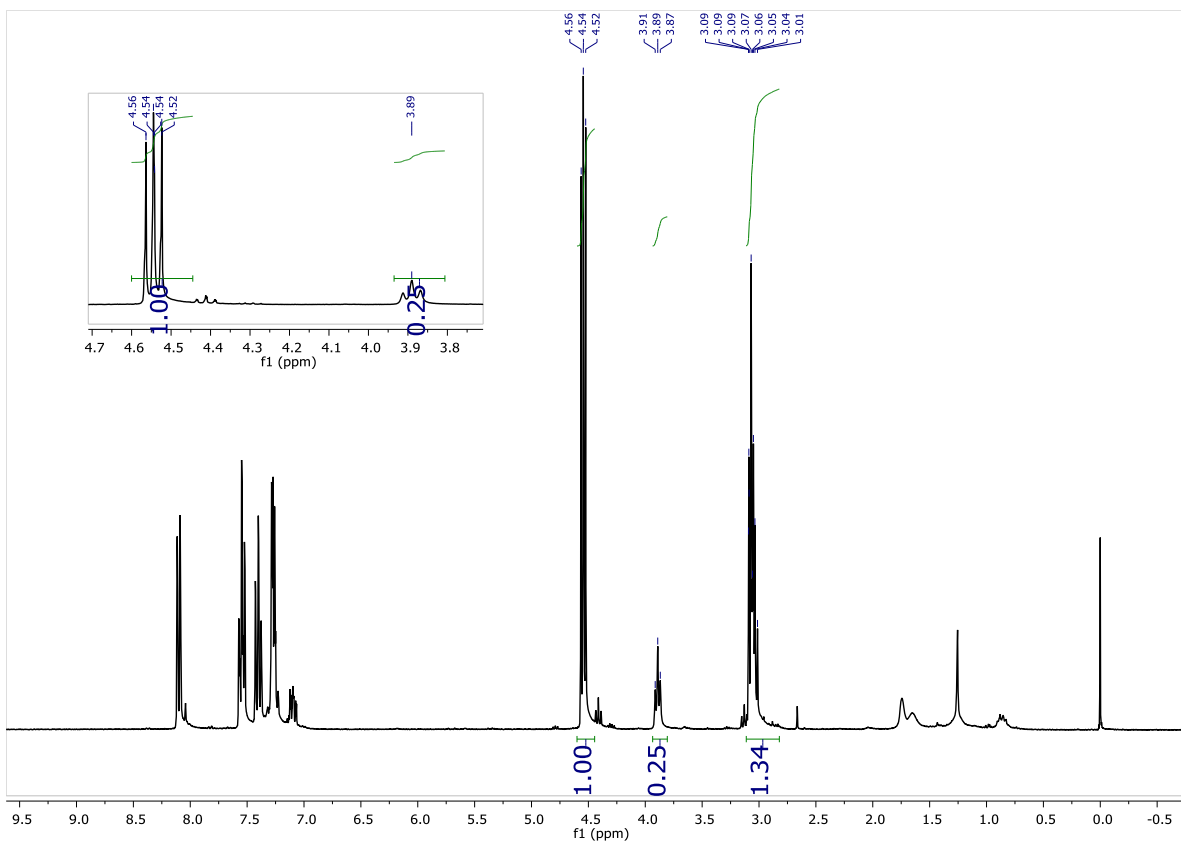
Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción para la carbonilación intramolecular del alcohol 2-bromofenético **1**, se llevó a cabo la reacción del alcohol 2-bromofenético **2** para la obtención de la lactona de 6 miembros en las mismas condiciones, empleando 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol%  $[PdL_{NP}]$ , 1% mol  $L_{NP}$ , 2.1 eq.  $Et_3N$ , 0.2 eq. DMAP, 3 bar CO, 0.2 eq.  $Bu_4NBr$  en 5 mL de DMF a  $160^\circ C$  por 18h (esquema 23). El alcohol 2-bromofenético **2** se encuentra comercialmente disponible.



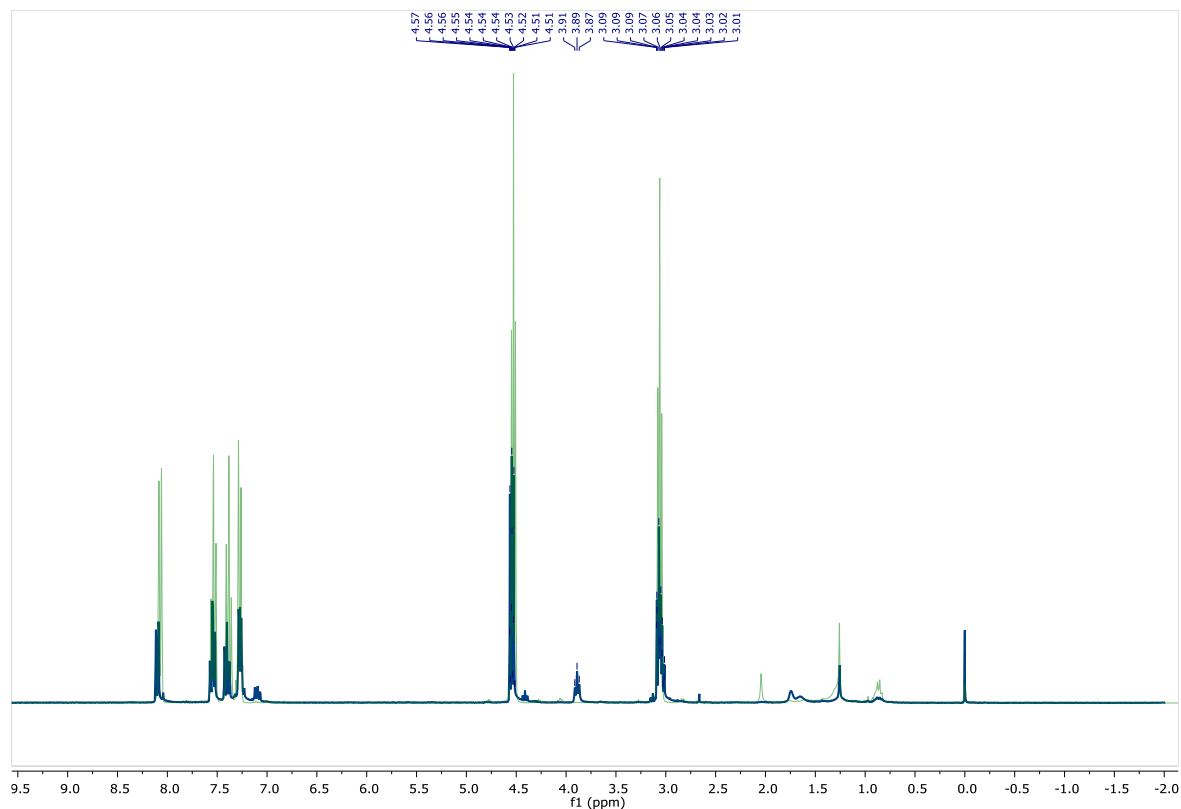
**Esquema 23.** Reacción de carbonilación con el alcohol 2-bromofenético

El espectro de RMN de  $^1H$  del crudo de esta reacción se muestra en la figura 19. En 4.54 y 3.89 ppm aparecen dos tripletes que van a ser característicos para el análisis de las proporciones de la reacción, en proporción 1:0.25 **2/2a** como se explica a continuación.

En la figura 20 observamos que el triplete en 4.54 ppm corresponde a la dihidroisocumarina **2a** y lo mismo pasa con el triplete de los protones del carbono unido al oxígeno del éster que se traslapan con los protones de la materia prima en el multiplete que está en 3.05 ppm. De aquí concluimos entonces que el triplete en 4.53 ppm se trata de la 3,4-dihidroisocumarina y el triplete en 3.89 ppm del crudo de reacción es del alcohol 2-bromofenético.



**Figura 19.** RMN  $^1\text{H}$  crudo de la reacción de carbonilación prueba del alcohol 2-bromofenético



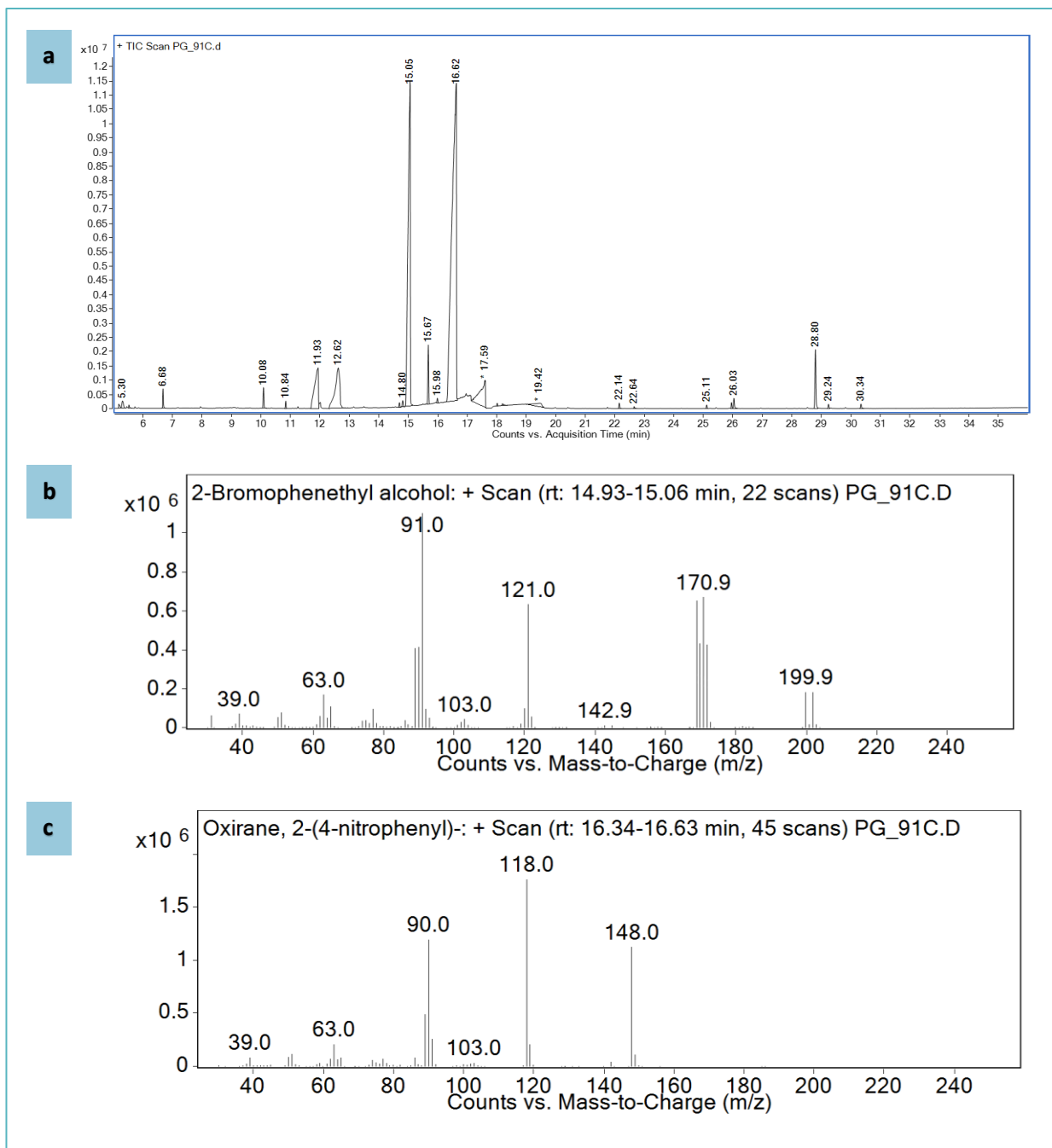
**Figura 20.** RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromofenético (azul) traslapado con el RMN  $^1\text{H}$  del producto (verde)

La conversión se calculó empleando las proporciones obtenidas en los espectros; para el caso de esta reacción con proporciones 1:0.25, corresponde a un 80.0%.

Para hacer un mejor análisis de las reacciones, también se llevó a cabo un experimento de cromatografía de gases acoplado a masas. En el cromatograma correspondiente de la figura 21a se observan varios picos; entre ellos están impurezas como la tributilamina, restos de ligante, óxido de difenilfosfina, disolvente y algunos subproductos obtenidos.

El pico con tiempo de retención 15.05 min se trata de la materia prima, que como tiene bromo, podemos ver su contribución isotópica en la figura 21b, y la 3,4-dihidroisocumarina **2a** es la que sale a 16.62 min (figura 21c) y se confirmó aislando y purificando el compuesto. Con el cromatograma se puede conocer la conversión de **2** a **2a**, que es 65.6%. Esta conversión considera la formación de otros subproductos, como el alcohol

fenético **2b** con una conversión de 0.7%, 2-bromoestireno **2c** con 0.2% de conversión, proveniente de la deshidratación del alcohol, quedando un 33.4% de materia prima que no reaccionó. La selectividad para la formación del producto **2a** es alta, en comparación con la baja conversión obtenida para los demás subproductos.



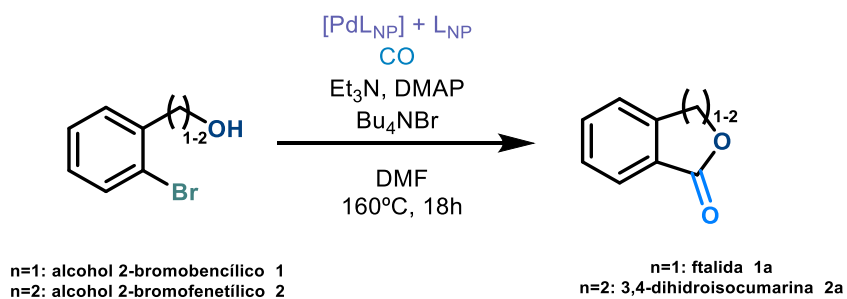
**Figura 21. a)** Cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromofenético con el equipo de CG acoplado a masas. **b)** Espectro de masas de la materia prima **2**. **c)** Espectro de masas de la dihidroisocumarina **2a**.



**Tabla 7.** Tiempos de retención y área del cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromofenético

Entrada	Tiempo de retención (min)	Área	m/z	Compuesto
1	10.08	1306389.48	122.0	Alcohol fenético <b>2b</b>
2	10.84	428156.58	181.9, 183.9	2-bromoestireno <b>2c</b>
3	11.93	12553385.53	185.2	Tributilamina
4	15.05	58660366.71	199.9, 201.9	Alc. 2-bromofenético <b>2</b>
5	16.62	115268529.89	148	3,4-dihidroisocumarina <b>2a</b>

## Comparación entre la carbonilación del alcohol 2-bromofenético y 2-bromobencílico

**Esquema 24.** Influencia del tamaño de la cadena y la presión en la reacción de alcoxicarbonilación

Se hizo una comparación entre la carbonilación del alcohol 2-bromobencílico **1** y el alcohol 2-bromofenético **2** a 3 bar y 4 bar de presión (esquema 24). Para la reacción de la materia prima **1** a 3 bar de presión se había obtenido una conversión de 30.4% (entrada

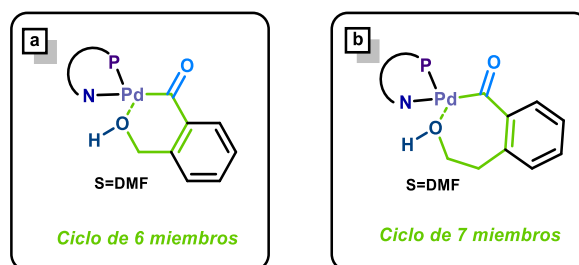
2, tabla 8) y al aumentar a 4 bar de presión incrementó hasta 85.1% (entrada 1, tabla 8). Sin embargo, esto no pasó con el alcohol 2-bromofenético, con el que a 3 bar de presión se obtuvo una conversión de 80.0% (entrada 4, tabla 8), pero al aumentar a 4 bar de presión de monóxido de carbono la conversión a **2a** disminuyó a 34.8% (entrada 3, tabla 8).

**Tabla 8.** Influencia del tamaño de la cadena en la reacción de alcoxicarbonilación

Entrada	n	Conversión <sup>b</sup>
1	1	85.1%
2	1 <sup>a</sup>	30.4%
3	2	33.8%
4	2 <sup>a</sup>	80.0% <sup>c</sup>

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol% [PdL<sub>NP</sub>], 1 mol% L<sub>NP</sub>, 2.1 eq. Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. DMAP, 4 bar CO, 0.2 eq Bu<sub>4</sub>NBr, 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) 3 bar CO. b) Calculada con CG. c) Calculada con RMN

Se propone que, durante la reacción, tras la adición oxidante del bromuro de arilo, y la inserción del CO, hay una interacción previa al paso de ataque nucleofílico entre el metal y el grupo hidroxilo de la materia prima, donde se forma un ciclo de 6 y 7 miembros de acuerdo con el correspondiente alcohol empleado como sustrato (figura 22).

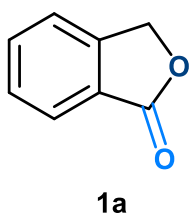


**Figura 22.** Propuesta de formación de intermediarios en el ciclo catalítico. a) Con el alcohol 2-bromobencílico. b) Con el alcohol 2-bromofenético

Se sabe que los anillos organometálicos más estables son los de 6 respecto a los de 7 miembros, por lo tanto, es necesario emplear una presión mayor de CO para poder romper el intermediario de 6 miembros formado con **1** (figura 22a), mientras que con **2** no es necesario (figura 22b).

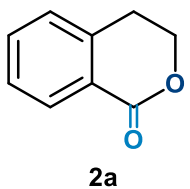
Tomando en cuenta que la mayor conversión de la carbonilación del alcohol 2-bromobencílico es 84.0% a 4 bar de presión, eso significa que se obtuvieron 0.9826 mmol de producto **1a** mientras que para la carbonilación del alcohol 2-bromofenético se obtuvieron 0.9354 mmol de producto **2a** a 3 bar de presión, al obtener una conversión de 80.0%.

Con estos datos se puede calcular el TON y el TOF para cada caso con las ecuaciones 4 a 7.



$$TON_{1a,4\text{ bar}} = \frac{0.9826\text{mmol}}{0.0117\text{mmol}} = \mathbf{84} \quad (4)$$

$$TOF_{1a,4\text{ bar}} = \frac{83.9829}{18\text{h}} = \mathbf{4.7\text{h}^{-1}} \quad (5)$$



$$TON_{2a,3\text{ bar}} = \frac{0.9354\text{mmol}}{0.0117\text{mmol}} = \mathbf{79.9} \quad (6)$$

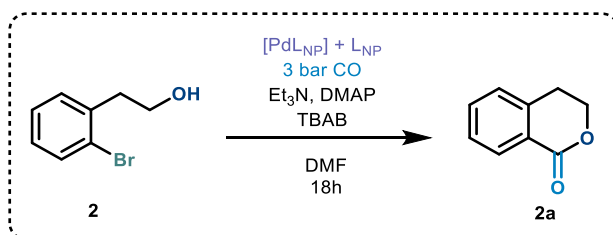
$$TOF_{2a,3\text{ bar}} = \frac{79.9487}{18\text{h}} = \mathbf{4.4\text{h}^{-1}} \quad (7)$$

## Influencia de la temperatura

Se varió la temperatura buscando mejorar la solubilidad del CO, por ello se probó la reacción a 100 °C pero no mejoró la conversión de la materia prima **2** (entrada 2, tabla 9).

Esto implica que podría no ser la solubilidad del CO una variable que defina el rendimiento de la reacción, sino la presión en el sistema. Sin embargo, para tener un resultado más contundente es necesario hacer más pruebas a temperaturas más bajas.

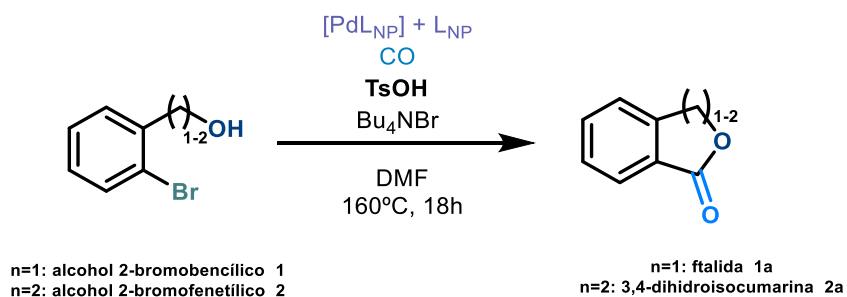
**Tabla 9.** Influencia de la temperatura en la alcoxicarbonilación del alcohol 2-bromofenético



Entrada	Temperatura	Conversión <sup>a</sup>
1	160 °C	80.0%
2	100 °C	9.8%

Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol%  $[PdL_{NP}]$ , 1 mol%  $L_{NP}$ , 2.1 eq.  $Et_3N$ , 0.2 eq. DMAP, 3 bar CO, 0.2 eq.  $Bu_4NBr$ , 5 mL DMF, 18h. a) Calculada con RMN.

## Influencia del medio de reacción en la carbonilación de alcoholes



**Esquema 25.** Influencia del medio ácido en la alcoxicarbonilación

Para observar cómo varía el resultado de la reacción al cambiar el medio de básico a ácido (esquema 25), se empleó 1 equivalente de TsOH en lugar de la mezcla  $Et_3N$ /DMAP en

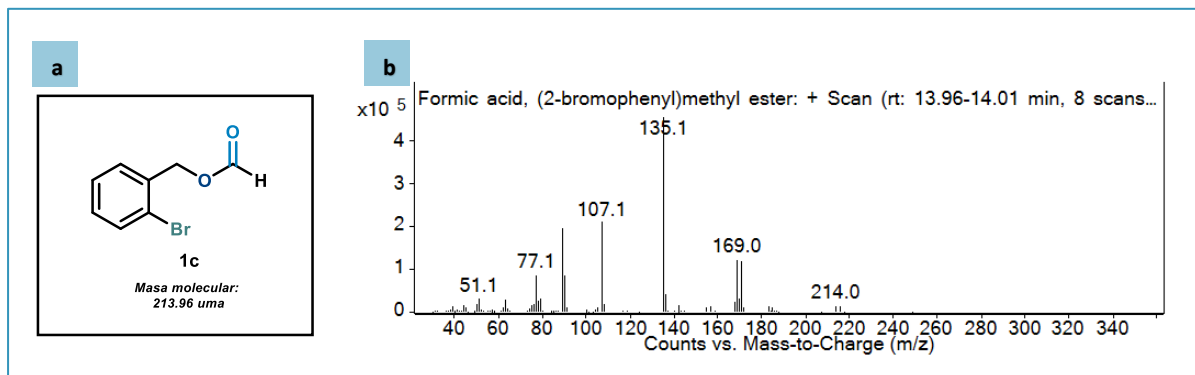
la carbonilación tanto del alcohol 2-bromobencílico (entrada 1, tabla 10) como en el alcohol 2-bromofenético (entrada 2, tabla 10).

**Tabla 10.** Comportamiento de la carbonilación de alcoholes en medio ácido

Entrada	n	Presión CO	Conversión <sup>a</sup>
1	1	4 bar	57.7%
2	2	3 bar	12.0%

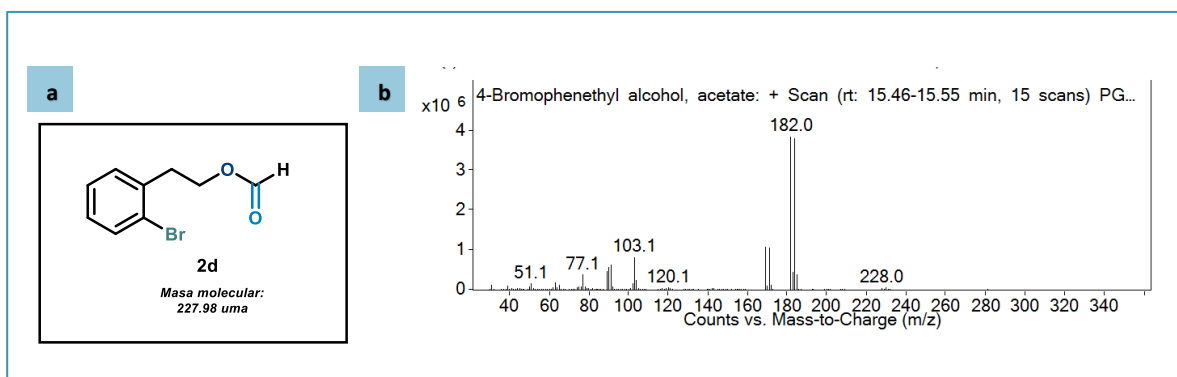
Condiciones: 1.1693 mmol del alcohol, 1 mol% [PdLNP], 1 mol% LNP, 1 eq. TsOH, 0.2 eq. Bu<sub>4</sub>NBr, 5 mL DMF, 160°C, 18h. a) Calculada con CG.

Al llevar a cabo la carbonilación de **1** con TsOH a 4 bar de presión (entrada 1, tabla 10), se obtiene una conversión de 57.7%. Sin embargo, este último nos arroja un resultado interesante, que es el espectro que se obtiene a un tiempo de retención de 13.99 min (figura 23b); se trata del (2-bromofenil)metil ester **1c**, que se obtiene como subproducto de esta reacción al no darse la adición oxidante, por lo que el enlace C-Br no se rompe y no puede llevarse a cabo la ciclación intramolecular.



**Figura 23.** a) Formación del subproducto **1c** (2-bromofenil)metil ester. b) Espectro de masas obtenido con el análisis de CG cromatográfico

Algo similar pasa para la reacción con **2a** (entrada 2, tabla 10), en donde se obtiene como subproducto el formiato 2-bromofenético **2d** con una masa de 227.98 uma que corresponde con la masa obtenida con dicho espectro de 228 m/z (figura 24b). Este se obtuvo con una conversión de 29.5% con un tiempo de retención de 15.55 min.

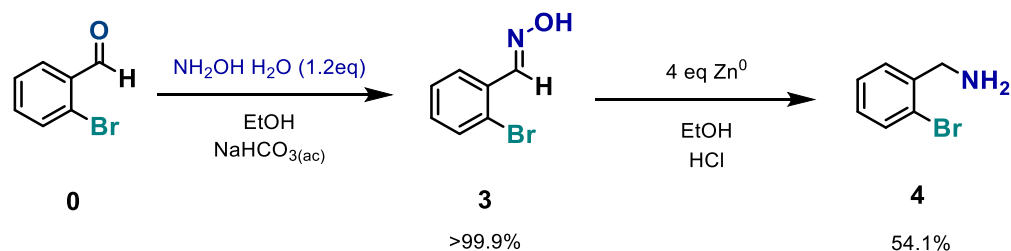


**Figura 24. a)** Formación del subproducto **2c** formato 2-bromofenético. **b)** Espectro de masas obtenido con el análisis de CG cromatográfico

Esto quiere decir que cuando la reacción se lleva a cabo en medio ácido, la adición oxidante es el último paso de la reacción y al no completarse ésta, se obtienen como subproductos **1c** y **2d** correspondientes a cada reacción.

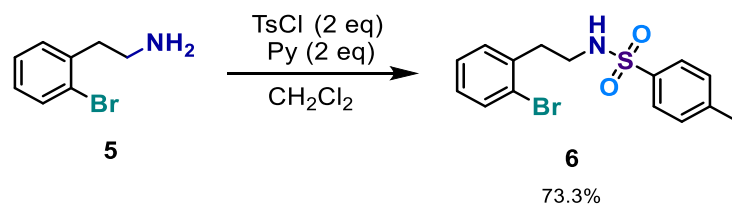
## Aminocarbonilaciones

Se extrapolaron las condiciones de la carbonilación de alcoholes a aminas. Para ello se empleó la 2-bromobencilamina **4** que se obtuvo mediante la reducción de la oxima **3** que se sintetizó a partir del 2-bromobenzaldehído (esquema 26).



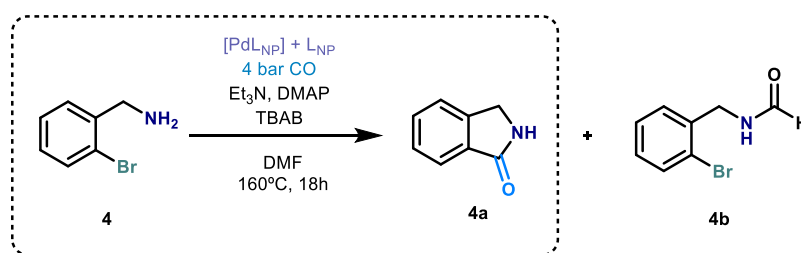
**Esquema 26.** Síntesis de la (2-bromofenil)metanamina

La 2-(2-bromofenil)etanamina se encuentra comercialmente disponible, y se protegió con tosilo para probar la reacción con la amina protegida (esquema 27).



**Esquema 27.** Protección de 2-(2-bromofenil)etanamina

## Aminocarbonilación de la 2-bromobencilamina



**Esquema 28.** Aminocarbonilación de 2-bromobencilamina

Se llevó a cabo la carbonilación de la 2-bromobencilamina **4**, a partir de 1.1693 mmol de la amina, 1 mol%  $[\text{PdL}_{\text{NP}}]$ , 1 mol%  $\text{L}_{\text{NP}}$ , 2.1 eq.  $\text{Et}_3\text{N}$ , 0.2 eq. DMAP, 4 bar CO y 0.2 eq.  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  en 5 mL de dimetilformamida, a 160 °C por 18 h (esquema 28).

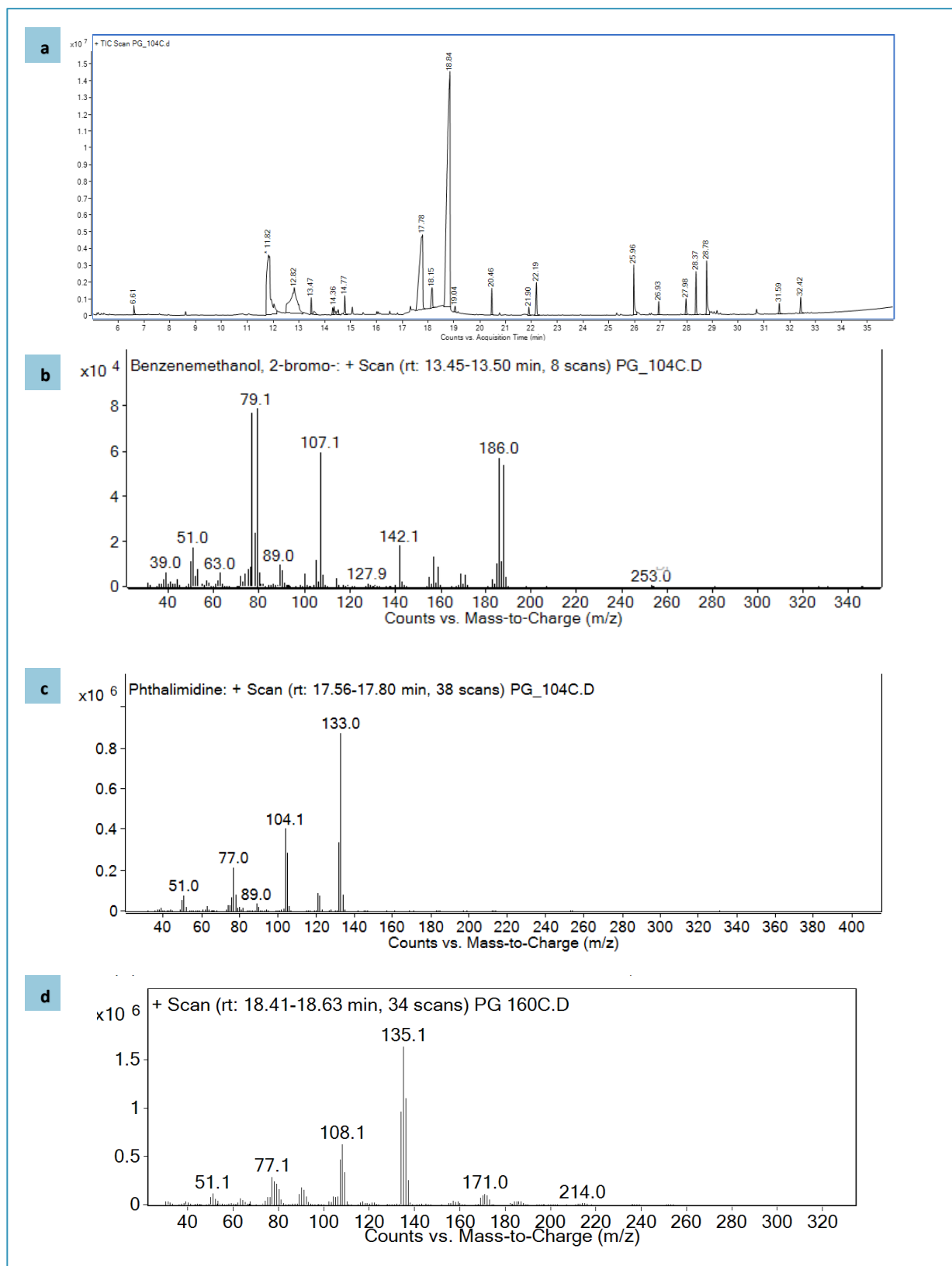
En el cromatograma (Figura 25a) se observan 3 picos que sobresalen, el tiempo de retención de 11.82 min corresponde a tributilamina. A un tiempo de retención de 13.47 min aparece la materia prima **4**, cuyo espectro generado es el de la figura 25b, cuya masa de 186.05 una concuerda con la relación  $m/z$  de 186 del espectro. El pico con tiempo de retención 17.78 min corresponde al producto esperado **4a** como se muestra en el espectro de la figura 25c, la 1-isoindolinona.

Por otro lado, el pico con tiempo de retención 18.84 min que se encuentra en mayor proporción corresponde a un fragmento cuyo pico base es 135.1 y cuyo pico nominal es 214 (figura 25d) que corresponde al subproducto **4b**.

Se obtiene una conversión de 72.3% de **4b**, 26.6% del producto esperado **4a** y un remanente de 1.1% de materia prima **4** que no reaccionó.

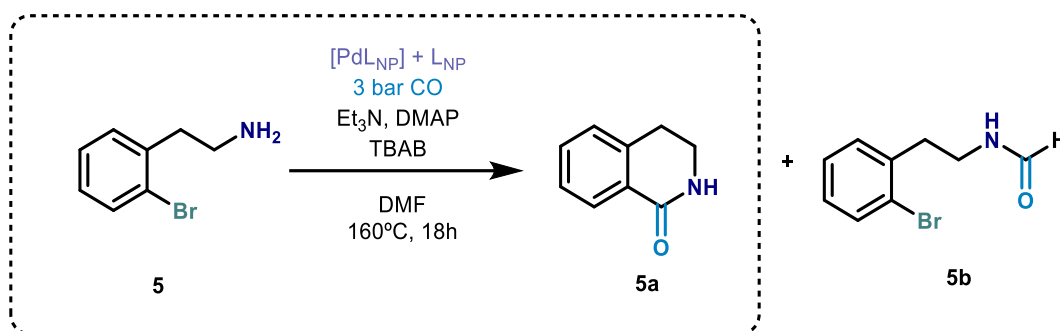
Por lo tanto, la reacción de ciclación intramolecular resulta más difícil de llevar a cabo con la 2-bromobencilamina. El paso limitante aquí es la adición oxidante que no se está llevando a cabo de manera eficiente. Esto puede ser debido a que la amina se coordina primero y al ser una donadora sigma muy fuerte, la adición oxidante ya no procede.





**Figura 25. a)** Cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación de la 2-bromobencilamina. **b)** Espectro de masas de la materia prima **4**. **c)** Espectro de masas de la 1-isoindolinona **4a**. **d)** Espectro de masas subproducto **4b**

## Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina



**Esquema 29.** Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina

Se realizó la reacción en las siguientes condiciones, 1.1693 mmol de amina, 1 mol% [PdL<sub>NP</sub>], 1 mol% L<sub>NP</sub>, 2.1 eq. Et<sub>3</sub>N, 0.2 eq. DMAP y 0.2 eq. Bu<sub>4</sub>NBr en 5 mL de dimetilformamida, a 160 °C por 18 h, pero empleando 3 bar de presión, dado que para el alcohol 2-bromofenético que es análogo a esta amina la reacción dio mejor a esta presión (esquema 29).

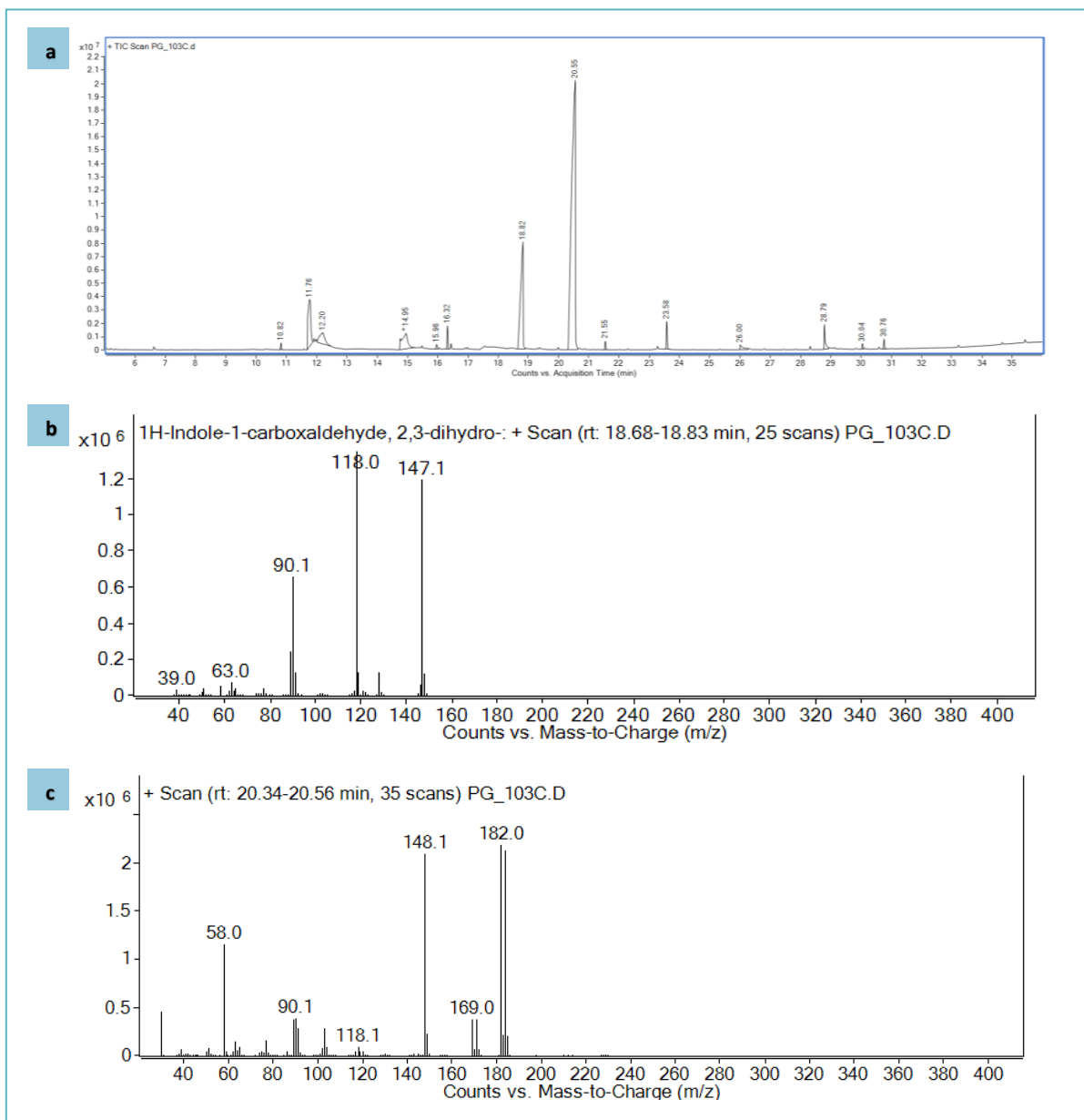
No se observa algún pico en el cromatograma de la figura 26a que corresponda a la materia prima 5. El producto esperado 5a se observa a un tiempo de retención de 18.82 min y se obtiene el espectro de masas de la figura 26b. Además, el espectro reportado<sup>46</sup> para la 3,4-dihidroisoquinolona 5a concuerda con el obtenido experimentalmente.

En un tiempo de retención de 20.55 min se detecta un compuesto para el cual se genera el espectro de la figura 26c, que corresponde con las señales reportadas para el espectro de masas<sup>47</sup> de la N-[2-(2-bromofenil)etil]formamida 5b. Este se obtuvo con una conversión de 79.0% mientras que el producto esperado 5a solamente se obtuvo con un 21.0% de conversión.

<sup>46</sup> Spectral data were obtained from John Wiley & Sons, Inc. Spectrum ID: CAS2009\_1\_021926

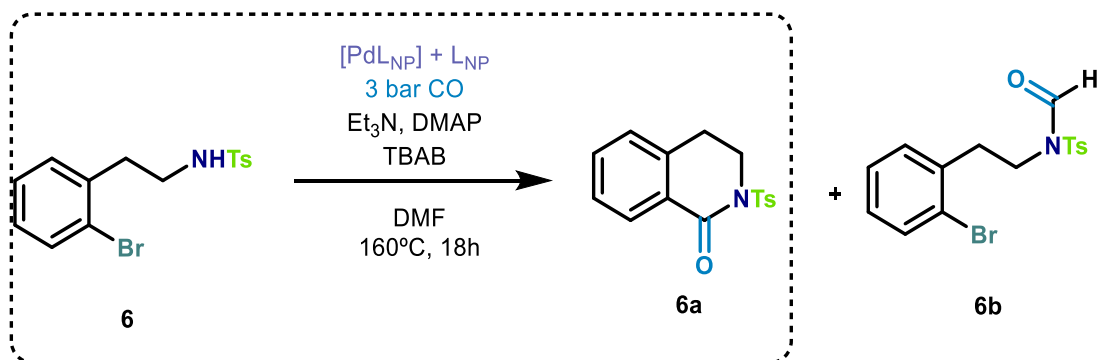
<sup>47</sup> Spectral data were obtained from John Wiley & Sons, Inc. Spectrum ID: CAS2015\_MS\_PR00007874

Esto implica que la reacción de ciclación intramolecular para la formación de lactamas es más difícil que para la formación de lactonas. Además, la obtención de los productos **4b** y **5b** nos indican que en este caso se lleva a cabo primero la inserción del carbonilo, no la adición oxidante, que es el paso que limita esta reacción.



**Figura 26. a)** Cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación de la 2-(2-bromofenil)etanamina. **b)** Espectro de masas del producto **5a**. **c)** Espectro de masas del producto **5b**.

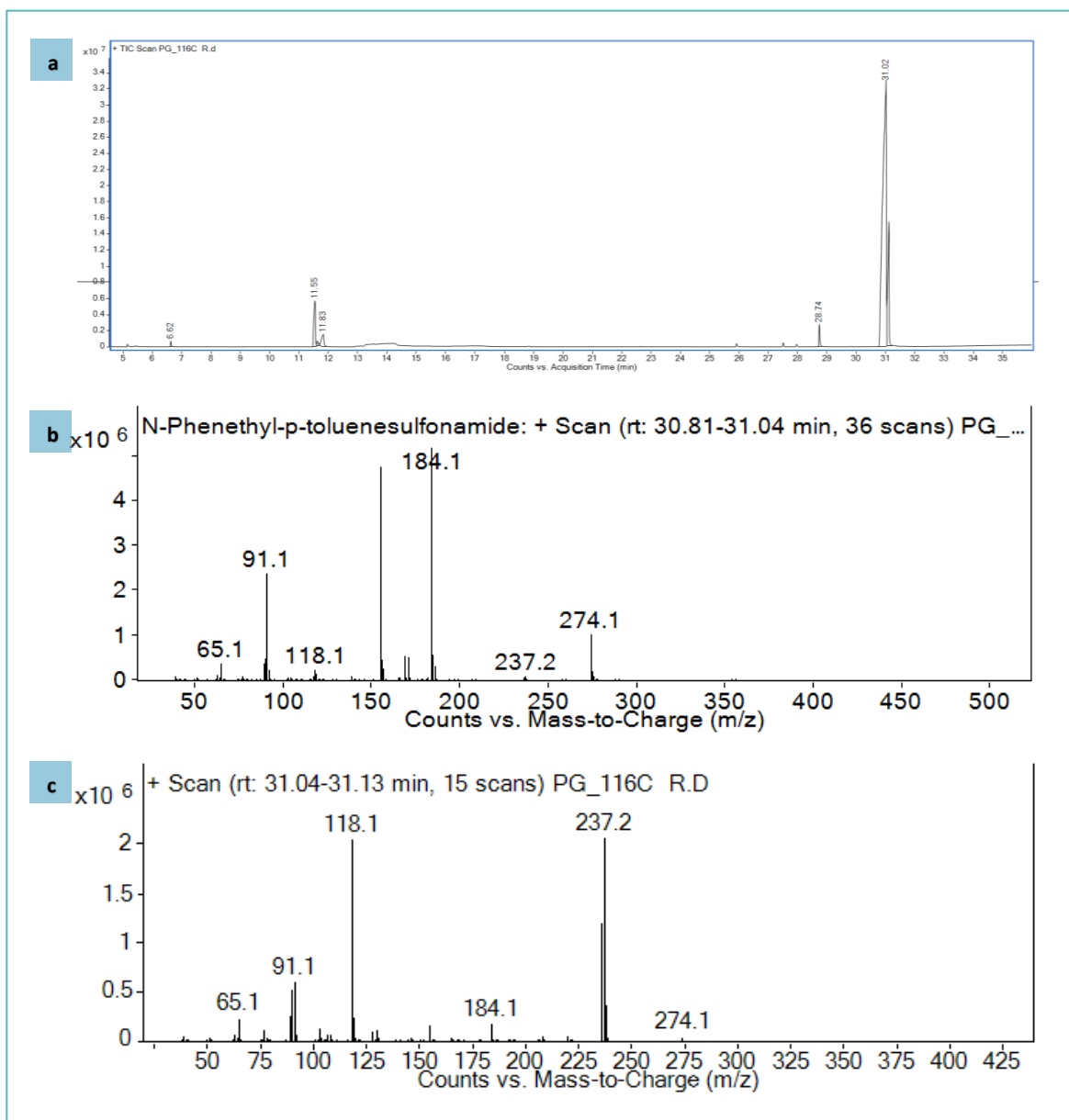
## Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)- N-tosil-etanamina



**Esquema 30.** Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)-N-tosil-etanamina

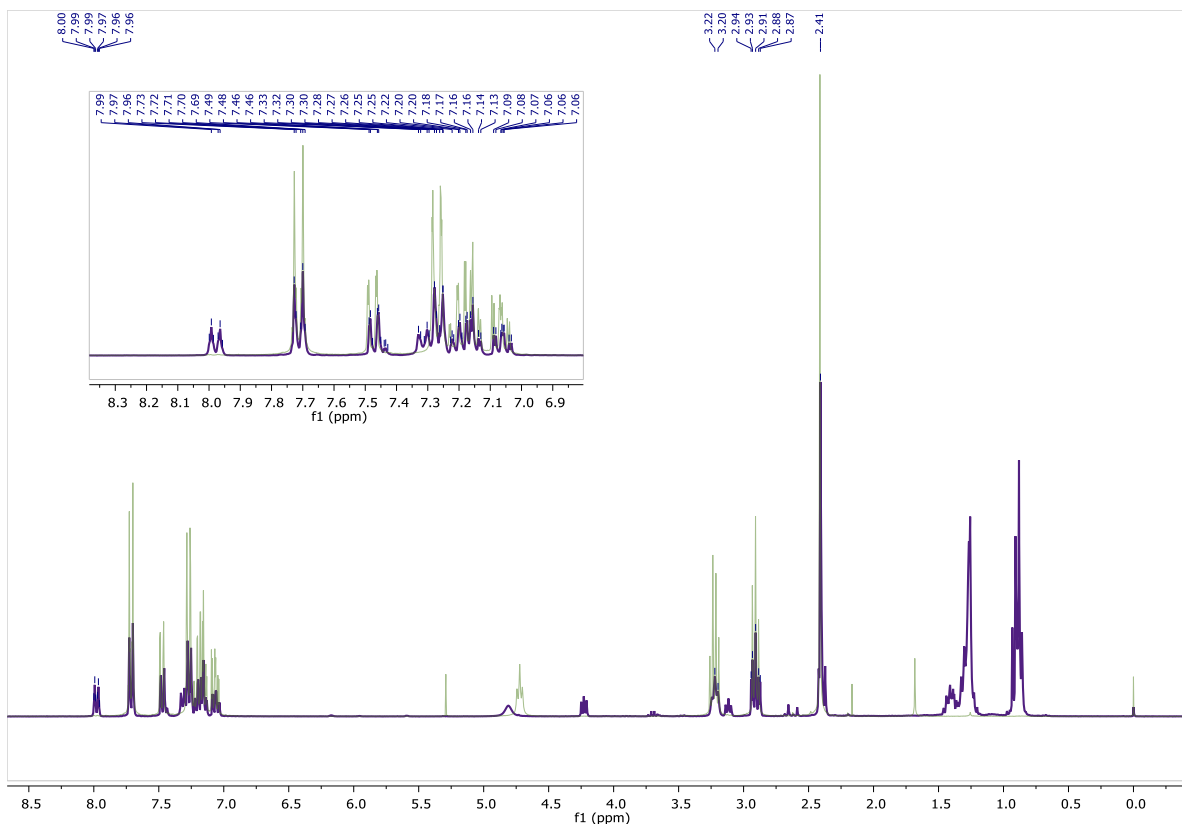
Se realizó la reacción de la 2-(2-bromofenil)etanamina protegida con tosilo para ver cómo afecta el uso de este grupo protector en el resultado de la carbonilación. Las condiciones empleadas fueron 1.1693 mmol de amina, 1 mol%  $[PdL_{NP}]$ , 1 mol%  $L_{NP}$ , 2.1 eq.  $Et_3N$ , 0.2 eq. DMAP y 0.2 eq.  $Bu_4NBr$  en 5 mL de dimetilformamida, a 160 °C por 18 h, a 3 bar de presión de CO (esquema 30).

El cromatograma del crudo de esta reacción se observa en la figura 27a. Como los análisis cromatográficos se hicieron en las mismas condiciones, el tiempo de retención de 11.55 min corresponde a la tributilamina. A 31.02 minutos se obtiene un pico visiblemente en mayor proporción, para el cual se genera el espectro de la figura 27b, que concuerda con el espectro del compuesto **6** sin el átomo de bromo, 4-metil-N-(2-fenil)bencensulfonamida; sin embargo, al hacer el traslape de la materia prima **5** con el crudo de la reacción (figura 28) se observa que las señales aromáticas coinciden, lo que significa que no hay desplazamiento por la falta del bromo, por lo tanto este pico de mayor área se trata de la materia prima que no reaccionó, pero en el espectro de masas no se observa este halógeno.



**Figura 27. a)** Cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación de la 2-(2-bromofenil)-N-tosil-etanamina. **b)** Espectro de masas del producto **6a**. **c)** Espectro de masas del producto **6b**.

El producto **6b** presenta un tiempo de retención de 31.12 minutos en el cromatograma y su espectro se presenta en la figura 28c, donde 274.1 es el pico más alto que proviene de la resta de un formilo y un bromo.



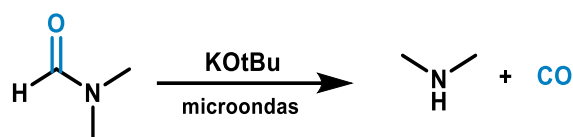
**Figura 28.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  crudo de la reacción de aminocarbonilación de la 2-(2-bromofenil)-N-tosil-etanamina (violeta) con la materia prima **6** (verde)

El producto **6b** se obtuvo con 16.8% de conversión, quedando 83.2% de materia prima sin reaccionar mientras que la lactama esperada **6a** no se obtuvo. Por lo tanto, al emplear el tosilo como grupo protector, no solo no favorece la ciclación, sino que, al aumentar el impedimento estérico de la amina, la inserción del CO se ve desfavorecida.

## Subrogados de CO

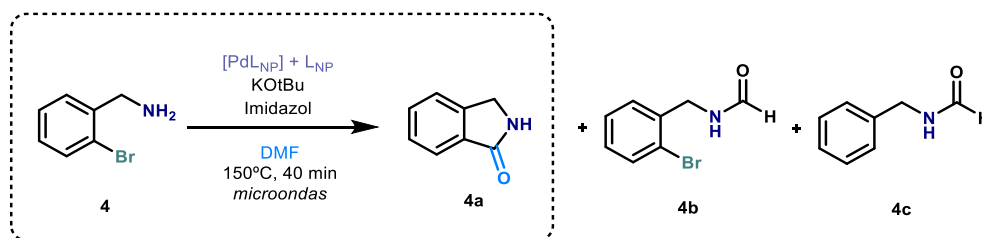
### Aminocarbonilación de 2-bromobencilamina

El grupo de Hallberg reportó que la dimetilformamida, en presencia de una base como el terbutóxido de potasio puede generar CO gas al irradiar con microondas (esquema 31).<sup>48</sup>



**Esquema 31.** Generación de CO a partir de DMF

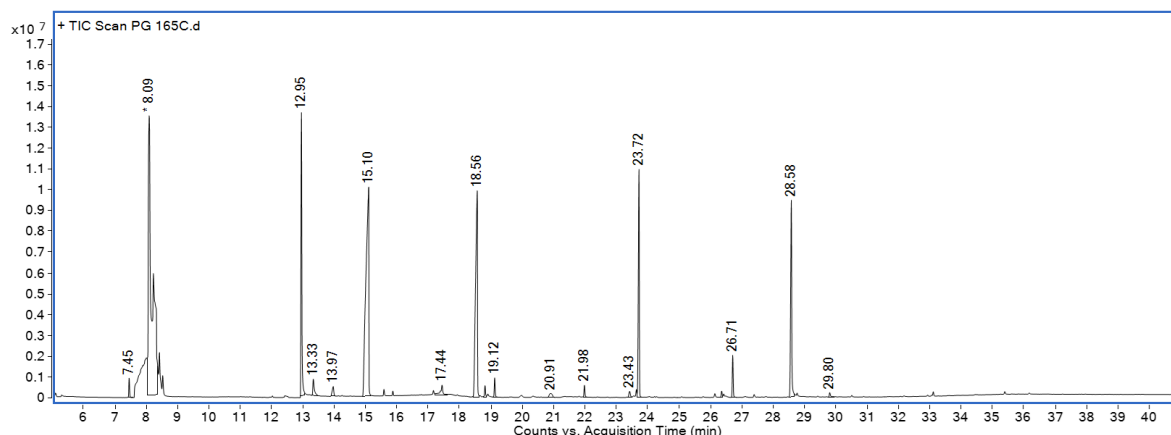
Se intentó llevar a cabo la reacción sin emplear CO gas, sino DMF y KOtBu como alternativa a este gas. Se empleó 1.1693 mmol de amina, 1 mol% [PdL<sub>NP</sub>], 1 mol% L<sub>NP</sub>, 1 eq de imidazol, 1.5 eq KOtBu y 17 eq de DMF. Se irradió en microondas por 40 min a 150 °C (esquema 32).



**Esquema 32.** Aminocarbonilación de 2-bromobencilamina sin CO gas

El cromatograma de la reacción se encuentra en la figura 29, donde los picos más destacables que se lograron identificar gracias a los espectros de masas se encuentran en la tabla 11. No se encontró la presencia de la lactama deseada **4a**, sino más bien la amida **4b** con 47.9% de formación, seguida de la formación de la amida **4c**.

<sup>48</sup> Wan, Y.; Altermna, M.; Larhed.; Hallberg, A. J. Org. Chem. 2002, 67, 6232–6235



**Figura 29.** Cromatograma de la carbonilación de 2-bromobencilamina sin CO gas

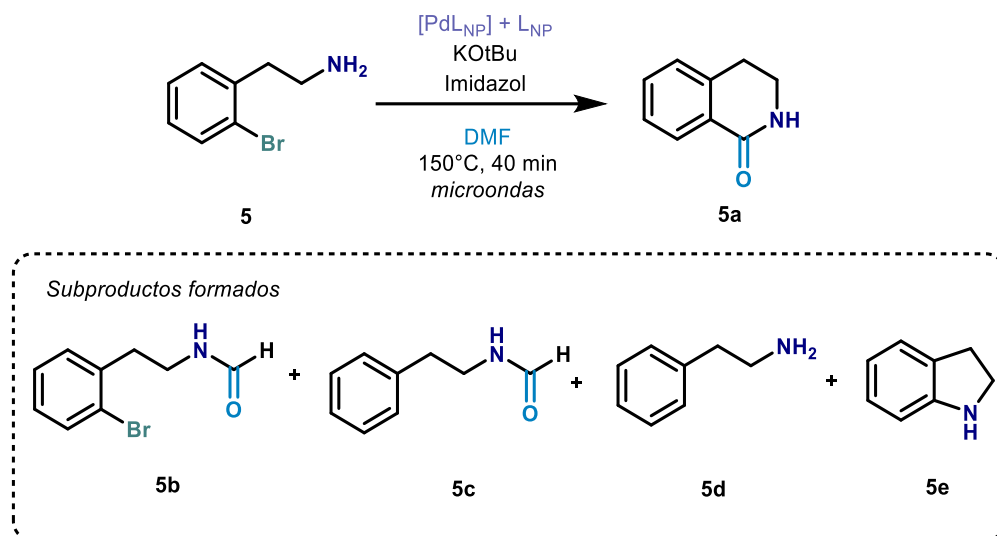
**Tabla 11.** Tiempos de retención y área del cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación de la carbonilación de 2-bromobencilamina sin CO gas

Entrada	Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto	Conversión
1	12.95	27365974.65	4	20.5%
2	15.10	64048771.57	4c	47.9%
3	18.56	42287446.16	4b	31.6%

La formación de los productos **4b** y **4c** nos indica que sí se llevó a cabo la formación del CO a partir de la DMF; sin embargo, el paso limitante para la ciclación sigue siendo la adición oxidante, que en estas condiciones no se llevó a cabo, ya que no se encontró el producto **4a**.



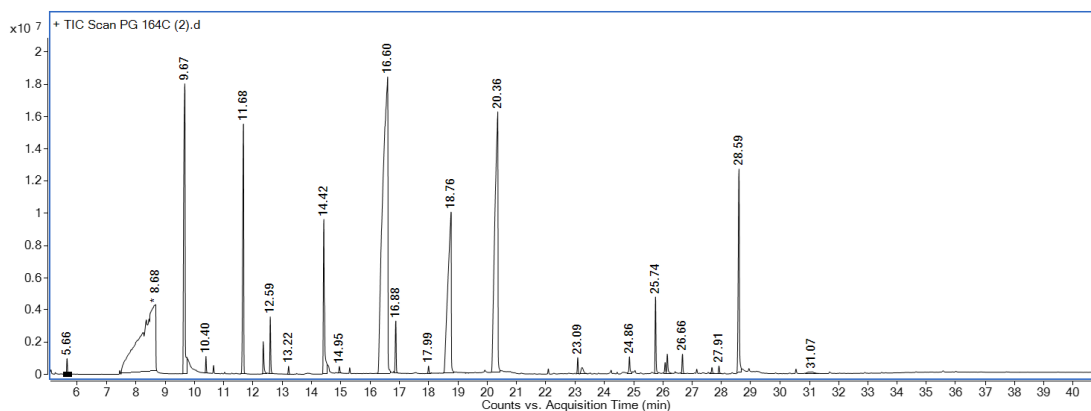
## Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina



**Esquema 33.** Aminocarbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina sin CO gas

Se empleó 1.1693 mmol de amina, 1 mol%  $[\text{PdL}_{\text{NP}}]$ , 1 mol%  $\text{L}_{\text{NP}}$ , 1 eq de imidazol, 1.5 eq KOtBu, 17 eq de DMF y se irradió en microondas por 40 min a 150 °C para ver el comportamiento de la reacción (esquema 33).

De igual manera se obtuvo el cromatograma de la reacción (figura 30). Los picos en mayor proporción que se identificaron se encuentran en la tabla 12 donde se observa que la mayor parte de la materia prima **5** reaccionó; sin embargo, hay varios subproductos que se formaron.



**Figura 30.** Cromatograma de la carbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina sin CO gas

**Tabla 12.** Tiempos de retención y área del cromatograma del crudo de la reacción de carbonilación de la carbonilación de 2-(2-bromofenil)etanamina sin CO gas

Entrada	Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto	Conversión
1	9.67	62021574.91	5d	11.3%
2	11.68	38126564.03	5e	7.0%
3	14.42	26748685.55	5	4.9%
4	16.60	222295099.59	5c	40.6%
5	18.76	79354415.13	5a	14.5%
6	20.36	118434923.96	5b	21.7%

El producto mayoritario es el **5c**, en donde se dio la inserción del CO, que debe provenir de **5b**. También se dio el intercambio de un bromo por un hidruro con la materia prima para dar **5d**. Finalmente, **5e** se obtiene de la sustitución nucleofílica intramolecular del bromo por la amina.

Por lo tanto, esta reacción confirma la formación del CO y aunque no se formó el producto esperado, esta es una buena alternativa al uso del monóxido de carbono gas, aunque para ambas reacciones resultó ser aún menos selectiva debido a que se forman más subproductos que con la carbonilación térmica con CO gas.

## Propuesta de ciclos catalíticos

### Carbonilación intramolecular de alcoholes en medio básico

En el esquema 34 se muestra la propuesta de ciclo catalítico de la carbonilación de alcoholes al emplear la mezcla DMAP/ $\text{Et}_3\text{N}$ . La reacción da comienzo con la formación de la especie activa del catalizador tras la reducción de **i** a **ii**, donde la trietilamina puede ser el agente reductor.

Se demostró que el TBAB tiene un efecto en la catálisis, por lo que se propone que los iones bromuro de esta especie promuevan la adición oxidante mediante la coordinación del anión al centro metálico del complejo para formar **iii**, posteriormente el arilo del sustrato **2** se coordina al paladio, completando la adición oxidante promovida por los iones bromuro, formando **iv**. El monóxido de carbono del medio se coordina al centro metálico (**v**) y se da la inserción migratoria para formar el complejo **vi**, el cual, seguido de una reacción ácido base para la desprotonación del alcohol para dar el ataque nucleofílico forma el producto **2a**, al mismo tiempo que se da la eliminación reductora, regenerando el catalizador **ii**. Esto está descrito en el ciclo marcado con **A**, que sería el ciclo catalítico de nuestro interés.

Sin embargo, también se formaron otros subproductos como **2b**. Dicho producto se podría formar debido al intercambio de un protón del medio por el bromuro del complejo **iv**, obteniendo **vii**, que tras una eliminación reductora libera el subproducto **2b**, regenerando el catalizador **ii**. Otra forma de obtener este subproducto es mediante la formación del paladio negro depositado que cataliza la hidrogenación para formar este mismo subproducto **2b**. Sin embargo, se logró disminuir este efecto agregando una cantidad equivalente de ligante respecto al metal.

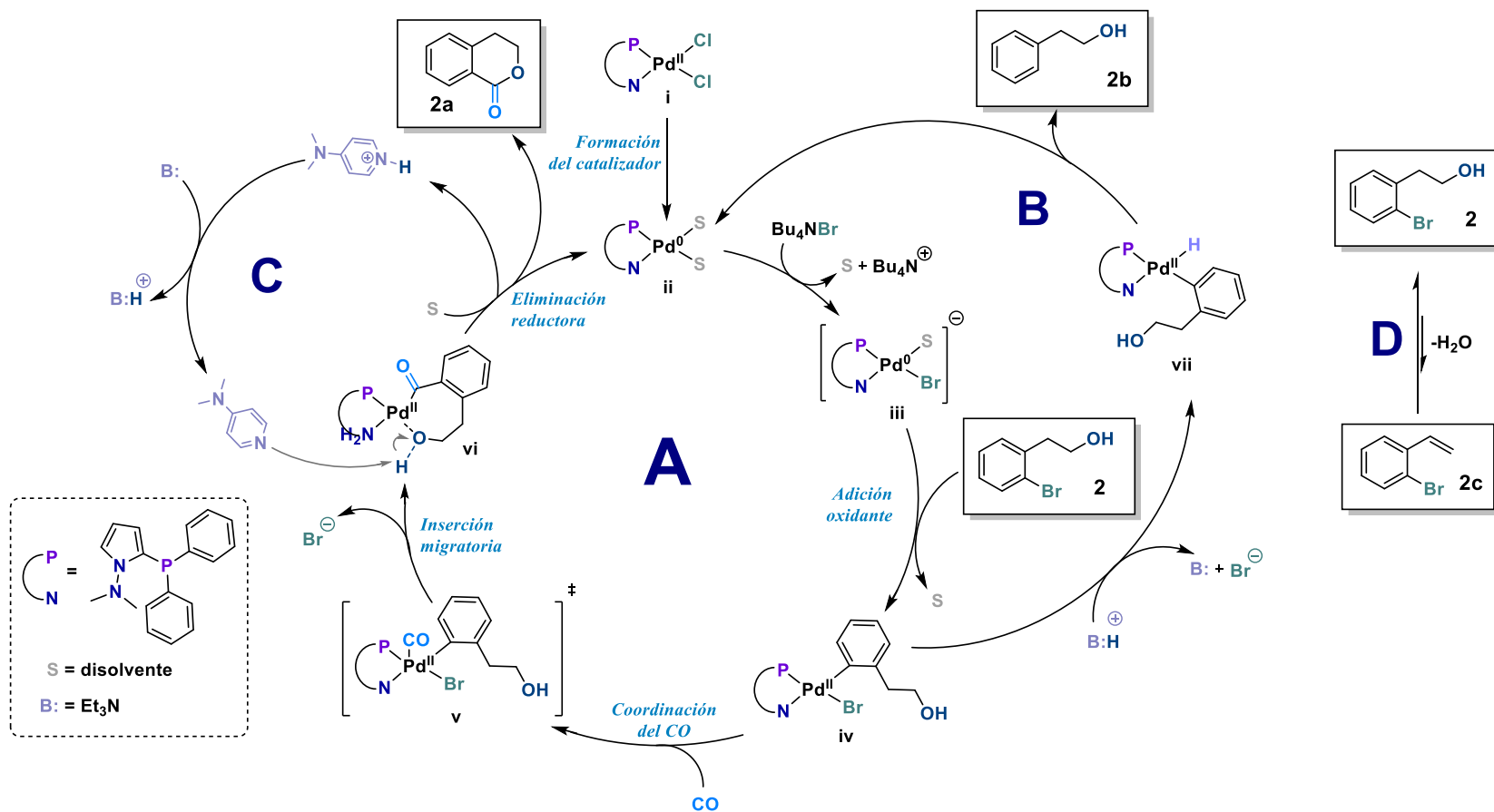
Asimismo, la propuesta de la interacción que tiene la mezcla DMAP/ $\text{Et}_3\text{N}$  con la formación de producto se presenta en el equilibrio ácido base marcado como **C**, en donde la DMAP es la responsable de desprotonar al alcohol coordinado en el complejo **vi**, que tras un intercambio de protón con la trietilamina se regenera para en conjunto actuar como un catalizador dual ácido base.

Los procesos marcados como A, B y C aplican tanto para el alcohol 2-bromobencílico como para el 2-bromofenético, pero este último puede llevar a cabo una eliminación del alcohol para dar el estireno **2c** como se muestra en el proceso **D** del esquema 34.

Otra diferencia es el ciclo formado en el intermediario **vi**, que para el alcohol-2-bromobencílico **1** se forma un intermediario de 6 miembros que, al ser más estable, necesita de una mayor presión para que la reacción proceda.

Por otro lado, en el esquema 35 se presenta una propuesta alterna al ciclo catalítico presentado anteriormente, en donde el ciclo **B** es el mismo tanto para el esquema 34 y 35, la diferencia en este caso es que la DMAP no actúa como una base; sino como un ligante que promueve la catálisis, debido a que este es un nucleófilo que eventualmente se podría coordinar al centro metálico.

Como lo muestra el esquema 35, una vez formada la especie **iv**, se da un intercambio de ligante, en el que se reemplaza al bromuro por la DMAP dando como resultado **viii**, donde tras coordinarse el CO para dar lugar al estado de transición **xix**, se da la inserción para obtener **x** y finalmente se lleve a cabo la eliminación reductora para la obtención del producto **2a**.



**Esquema 34.** Propuesta de ciclo catalítico para la alcoxycarbonilación en medio básico. A) Ciclo catalítico principal para la formación de la lactona **2a**. B) Ciclo de la reacción colateral para la formación del producto **2b**. C) Equilibrio ácido base entre la DMAP y la trietilamina para la catálisis de la reacción. D) Reacción de eliminación del alcohol para la formación de **2c**



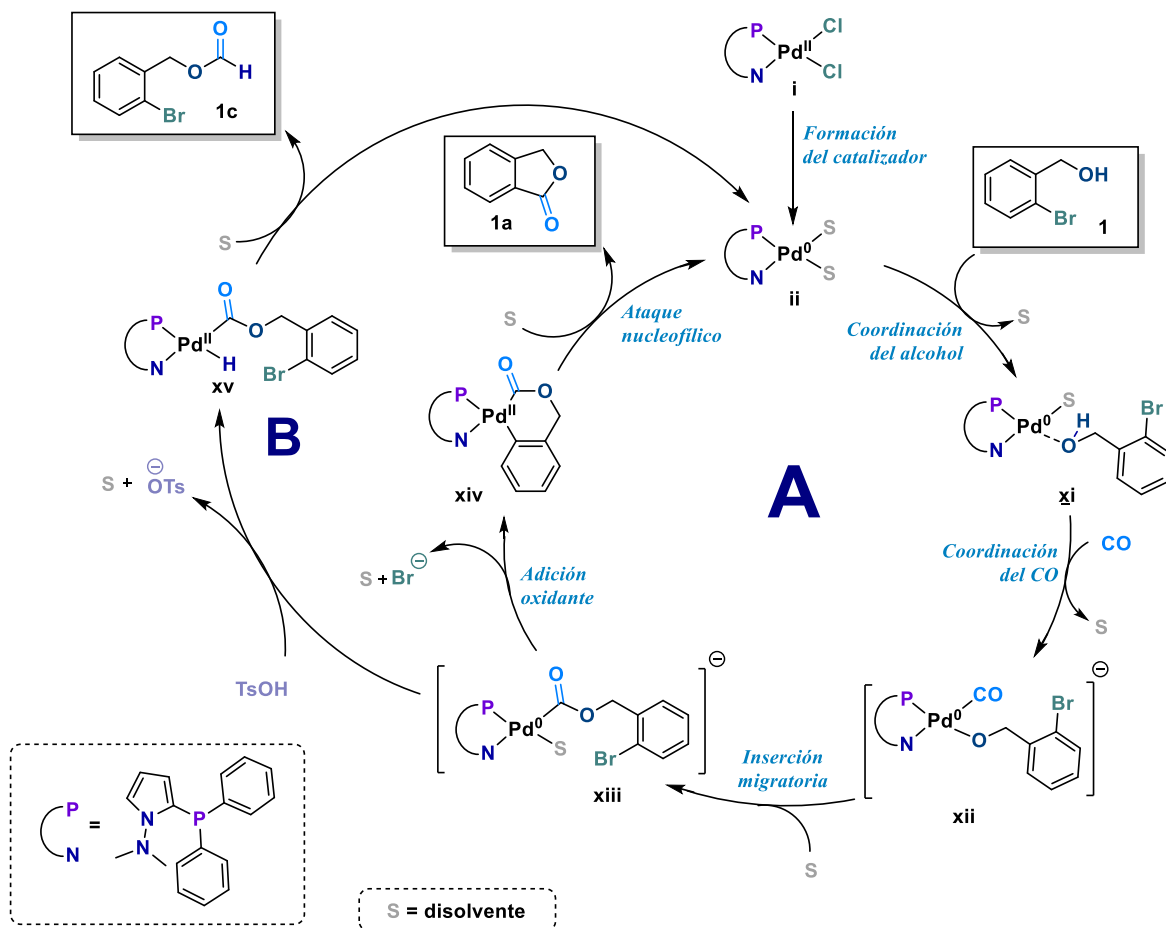
## Carbonilación intramolecular de alcoholes en medio ácido

La propuesta de ciclo catalítico de la carbonilación de alcoholes al emplear TsOH se muestra en el esquema 36. En este caso, al no haber Et<sub>3</sub>N puede ser la fosfina del ligante extra que se colocó la que lleve a cabo la reducción del complejo i al ii.

En la carbonilación de alcoholes en medio ácido se obtiene como subproducto los formilos **1c** y **2d**, lo que sugiere que el paso de adición oxidante del bromuro de arilo es el último y no sucede tan fácilmente como en el medio básico. Por lo tanto, en este caso se propone una coordinación del alcohol y del CO para la formación del complejo **xii** que inmediatamente lleva a cabo la inserción migratoria formado **xiii** (ciclo A, esquema 36). Si este complejo toma un protón del medio, se puede formar **xv**, lo que da pie a la formación del subproducto **1c** tras el ataque nucleofílico del hidruro al producto carbonilado. Éstos últimos pasos se ilustran en el ciclo B del esquema 36.

Si, por el contrario, el intermediario **xiii** lleva a cabo la adición oxidante para obtener **xiv**, es posible la formación del producto deseado **1a** tras llevar un posterior ataque nucleofílico y ser liberado.

El mecanismo de reacción sería similar con el alcohol 2-bromofenético, formando **2a** y **2d** que es la lactona y el formilo correspondiente.



**Esquema 36.** Propuesta de ciclo catalítico para la alcoxycarbonilación en medio ácido. A) Ciclo catalítico principal para la formación de la lactona **1a**. B) Ciclo de la reacción colateral para la formación del producto **1c**



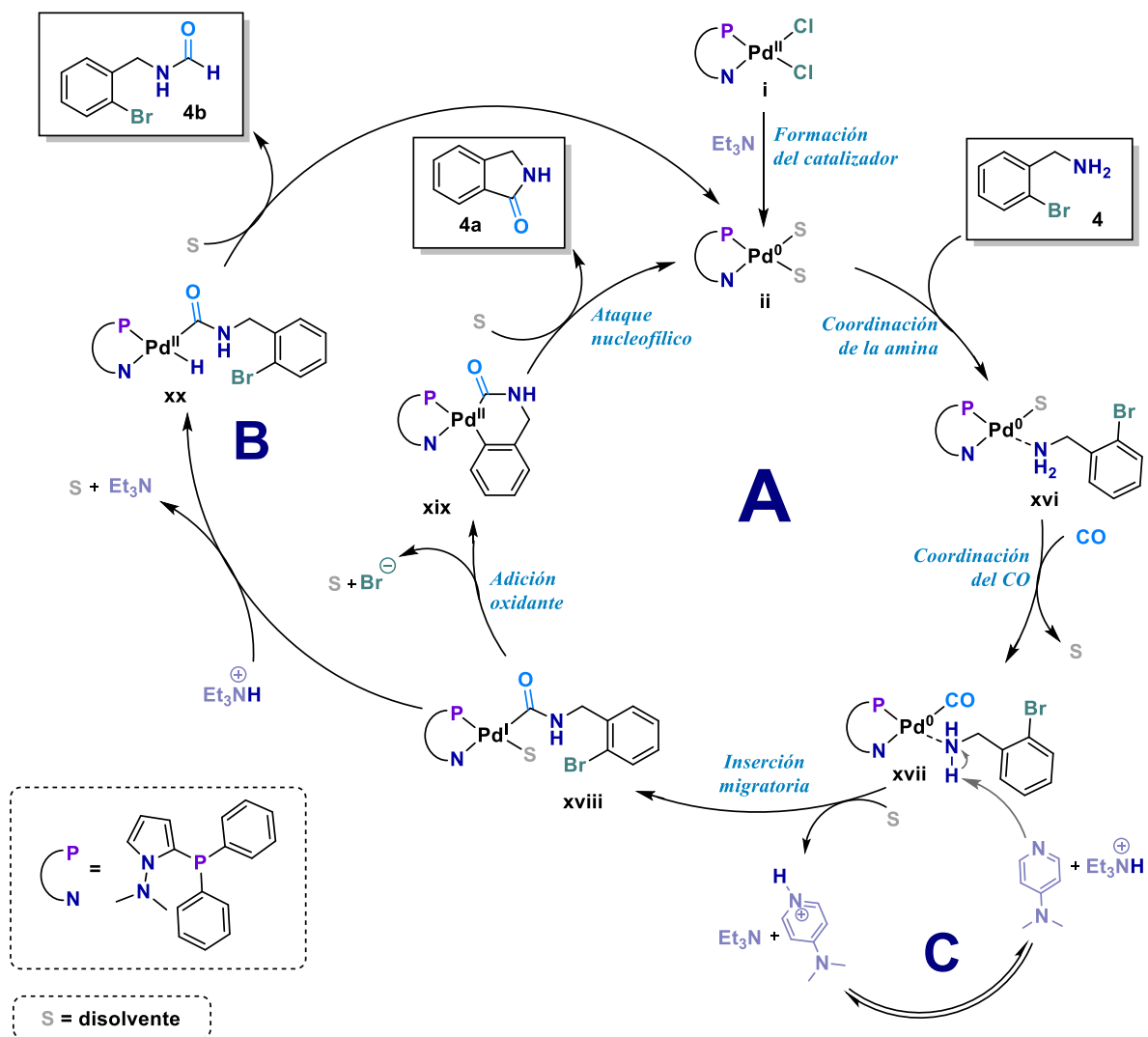
## Carbonilación intramolecular de aminas en medio básico

El mecanismo de reacción propuesto para la aminocarbonilación se presenta en el esquema 37. Para la obtención del compuesto de interés **4a**, se ilustra el ciclo A, en donde tras la formación de la especie activa del catalizador, la amina se coordina al centro metálico, formando **xvi**, que tras la coordinación del CO y equilibrio ácido base, se lleva a cabo la inserción migratoria para la formación de **xviii**. Una vez formado este intermediario hay dos posibilidades, si un protón del medio se coordina al complejo metálico, esto inhibiría la formación de **4a**, ya que se llevaría a cabo un intercambio del hidruro por el bromuro del arilo (**xx**), para formar **4b** (ciclo B, esquema 37).

Se hizo una reacción de carbonilación de **4** y se le agregaron unas gotitas de agua deuterada, lo que favoreció la formación de **4b** debido a que se desplaza el equilibrio hacia la formación del intermediario **xx** al aportar más protones.

Por otro lado, si se da la adición oxidante una vez formado **xviii**, se puede dar la ciclación para la formación del producto **4a** (ciclo A, esquema 37). Se propuso este paso al final dado que se obtienen los formilos **4b** y **5b**, lo que implica que previo a este paso, se dio la carbonilación de la amina. Al mismo tiempo, el paso de adición oxidante se está inhibiendo por la formación del hidruro metálico **xx**, esto lo podemos notar por la obtención mayoritaria de **4b** y **5b**. En el equilibrio C se muestra cómo actúan la DMAP y la trietilamina al desprotonar el alcohol del complejo **xvii**.

El ciclo catalítico procedería de manera similar con la 2-bromobencilamina **4** y con la 2-(2-bromofenil)etanamina **5**. La diferencia recae en que la 2-(2-bromofenil)etanamina tosilada **6** al ser el tosilo un grupo electroatractor se inhibe la reacción ácido base para dar **xviii**. Adicionalmente, al tener un gran impedimento estérico por el tosilo dificulta la formación del intermediario **xix**. Por ello no se forma la lactama **6a**.



**Esquema 37.** Propuesta de ciclo catalítico para la aminocarbonilación en medio básico. A) Ciclo catalítico principal para la formación de la lactona **3a**. B) Ciclo de la reacción colateral para la formación del producto **3b**

## Conclusiones

---

Se obtuvo una metodología para llevar a cabo carbonilaciones intramoleculares de alcoholes con buena conversión y selectividad a presiones bajas de CO con un ligante bidentado P<sup>^</sup>N y baja carga catalítica (1 mol% [PdL<sub>NP</sub>]), sin necesidad de emplear un sistema inerte o anhidro, En los mejores casos se obtuvo un TON= 83.9829 y TOF= 4.6657h<sup>-1</sup> para la carbonilación del alcohol 2-bromobencílico a 4 bar de presión de CO y un TON=79.9487 y TOF=4.4416h<sup>-1</sup> para la carbonilación del alcohol 2-bromofenético a 3 bar.

Empleando estas condiciones de reacción, se obtuvo una metodología para la carbonilación intramolecular cuantitativa de yoduros de arilo.

Para el caso de la aminocarbonilación intramolecular no se obtuvo una buena selectividad, ya que se obtienen otros subproductos, principalmente el formilo de la amina, lo que significa que no se da exitosamente la adición oxidante del bromuro de arilo, no así para la carbonilación, que involucra la inserción del CO, la cual sí se lleva a cabo.

Por otro lado, en el caso de la formación del CO gas a partir de la DMF, la evidencia del análisis cromatográfico indica que sí se está obteniendo, confirmándose esto con los espectros de masas que se presentan. Sin embargo, la esta reacción en microondas presenta una baja selectividad al obtenerse muchos subproductos, y para el caso de la 2-(2-bromofenil)etanamina **5** no se obtiene la lactama **5a** que se esperaba.

Como perspectivas, aún falta probar la reacción con diferentes sustratos para ver cómo los grupos electrodonadores o electroattractores pueden mejorar o no la reacción. Además, falta explorar un poco más la reacción con yoduros de arilo, dado que se obtuvo un excelente resultado al emplear el alcohol 2-yodobencílico.

En el caso de la aminocarbonilación, es necesario ajustar las condiciones para mejorar la selectividad y la conversión.

Pensando que la reacción térmica de carbonilación dio mejor con los alcoholes, valdría la pena probar la reacción de microondas para la formación de CO con estos sustratos. Si esto es así, podría esperarse una mejor selectividad.

## Sección experimental

---

Los reactivos empleados para la síntesis de los distintos compuestos que se describen en este trabajo fueron adquiridos de Sigma Aldrich®, grado reactivo. Los disolventes empleados tanto para síntesis y purificación se adquirieron de distintos proveedores comerciales.

Los gases que se emplearon para las reacciones fueron monóxido de Praxair® y dióxido de carbono extra seco línea especial de Grupo Infra®.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y de dos dimensiones se obtuvieron con un equipo Bruker Advance de 300 MHz empleando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente para la adquisición de la mayoría de los espectros. Los espectros de masas se obtuvieron con el espectrómetro de masas Jeol SX 102<sup>a</sup>, empleando análisis directo en tiempo real como técnica de ionización.

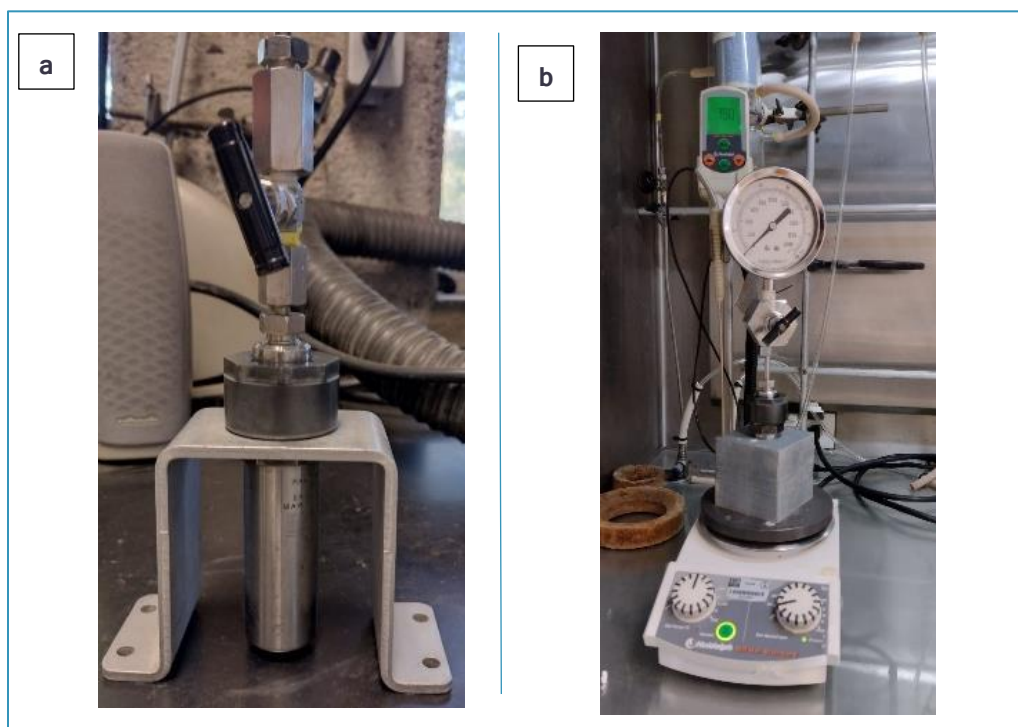
Para la identificación de compuestos y proporciones en las reacciones de carbonilación se hizo un análisis de cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas. El análisis cromatográfico se realizó en el cromatógrafo de gases (CG) Agilent Technologies 7890B y se empleó una columna capilar HP-5 ms de 30m x 0.25 mm x 0.25mm con 1mL/min de Helio como fase móvil, un volumen de inyección de 1 $\mu\text{L}$ , split 80:1 y una temperatura del inyector de 280 °C. Para el programa de temperatura se inició con 40 °C por 1 minuto y se usó una rampa de calentamiento de 8°C/min hasta llegar a 310 °C por 1 minuto. Las conversiones de los productos y materia prima se calcularon usando las proporciones de las áreas obtenidas de los cromatogramas de los crudos de reacción.

Para la obtención de los espectros de masas se empleó el modo de ionización impacto electrónico a 70eV con un rango de masas de 30 a 600 (m/z) para lo que se usó un detector de espectrometría de masas (EM) Agilent Technologies 5977D. La identificación de los compuestos se hizo comparando los espectros de masa obtenidos con los espectros de masa de la biblioteca NIST 14.

## Carbonilaciones

Todas reacciones de carbonilación a presión se llevaron a cabo de manera similar en un reactor Parr de acero inoxidable como el que se muestra en la figura 30. En un tubo de vidrio se colocaron 1.1693 mmol del sustrato correspondiente, el precursor del catalizador de paladio, ligante, base,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  y se disolvieron en 5 mL de DMF. El tubo de vidrio se colocó en el reactor Parr que una vez cerrado se purgó con CO y finalmente se cargó con la presión de CO empleada en cada una de las reacciones. Se puso en calentamiento a 160 °C en un cubo de calentamiento para el reactor por 18h. Una vez transcurrido ese tiempo, se dejó enfriar el reactor hasta alcanzar temperatura ambiente, se despresurizó y se abrió y se pasó la mezcla de reacción por una columna con celita para eliminar los restos de paladio negro, producto de la desactivación del catalizador. Se tomaron muestras de las mezclas de reacción ya filtradas para enviarlas a analizar por cromatografía de gases.

Al resto de cada una de las disoluciones se le agregaron 75 mL de agua para diluir la DMF en la que se llevó a cabo la reacción y se hicieron extracciones con hexano (3 x 75 mL). Se juntaron las fases orgánicas, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. La reacción ya tratada se analizó por RMN  $^1\text{H}$ .



**Figura 31.** a) Reactor Parr con llave para presión. b) Reacción de carbonilación en reactor Parr con manómetro.

Para las carbonilaciones en microondas se usó un equipo de la marca CEM, Dyscover System, modelo no. 908005. En el tubo para microondas se colocó 1.1693 mmol de amina, 1 mol%  $[PdL_{NP}]$ , 1 mol%  $L_{NP}$ , 1 eq de imidazol, 1.5 eq KOtBu, 17 eq de DMF y se irradió en microondas por 40 min a 150 °C para ver el comportamiento de la reacción.

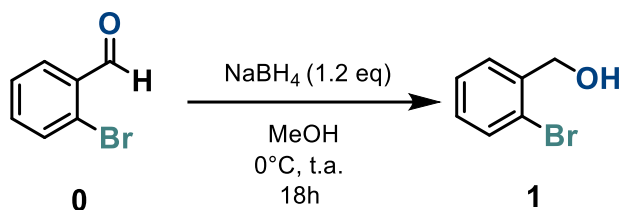
La mezcla de reacción se pasó por una columna de precolación con celita y se envió la muestra a cromatografía de gases.

Todas las muestras se analizaron por cromatografía de gases acopladas a un equipo de espectrometría de masas.

## Síntesis de sustratos

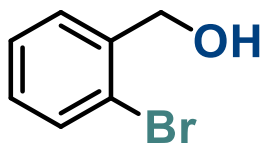
### Alcohol 2-bromobencílico

El alcohol 2-bromobencílico **1**, se obtuvo a partir de la reducción del 2-bromobenzaldehído **0**, un sustrato comercialmente disponible, como se plantea en el esquema 38.



**Esquema 38.** Síntesis del alcohol 2-bromobencílico

Se hizo una adaptación de la reducción del 2-bromobenzaldehído reportada previamente por el grupo de Togo<sup>49</sup>. Se disolvió el aldehído (1.26 mL, 10.8 mmol) en MeOH (25 mL). La disolución se puso en un baño de hielo para hacer la adición lenta de NaBH<sub>4</sub> (491mg, 12.9 mmol) a 0 °C. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó por 18 h más. Pasado ese tiempo se concentró la mezcla de reacción. Se agregó 70 mL de diclorometano y se hicieron lavados con agua (3 x 70 mL). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el alcohol 2-bromobencílico sin necesidad de purificar por cromatografía en columna.



Sólido color blanco. Rendimiento 99.9%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.7, 132.6, 129.1, 128.9, 127.7, 122.6, 65.1.

<sup>49</sup> Božinović, N., Opsenica, I., Šolaja, B. A. *Synlett*, 2013, 24, 49-52

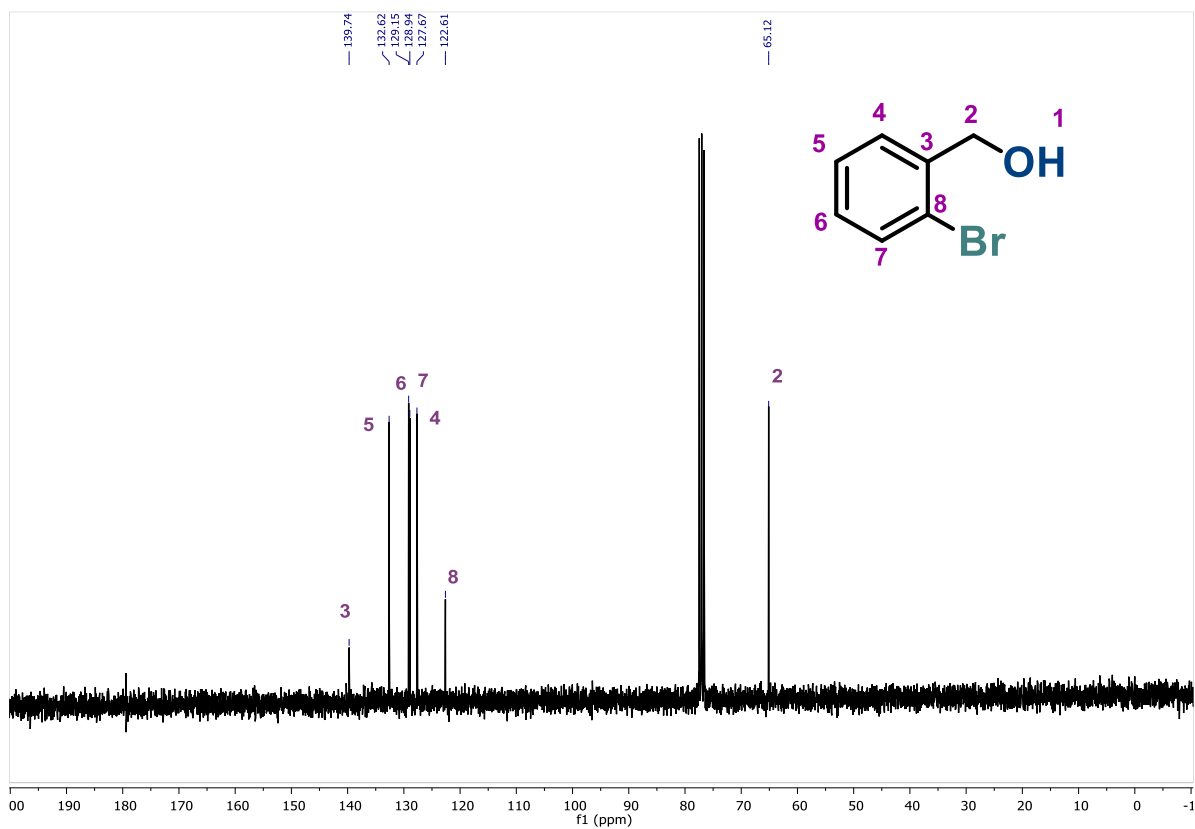
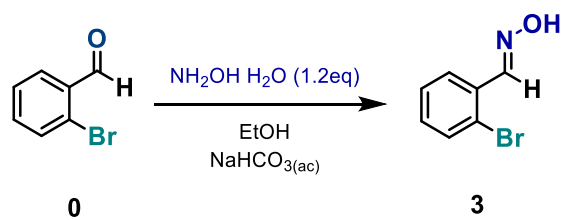


Figura 32. Espectro de RMN <sup>13</sup>C del alcohol 2-bromobencílico

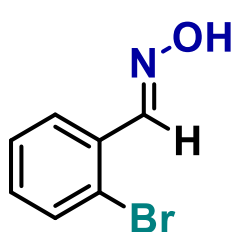
### (2-Bromofenil)metanamina



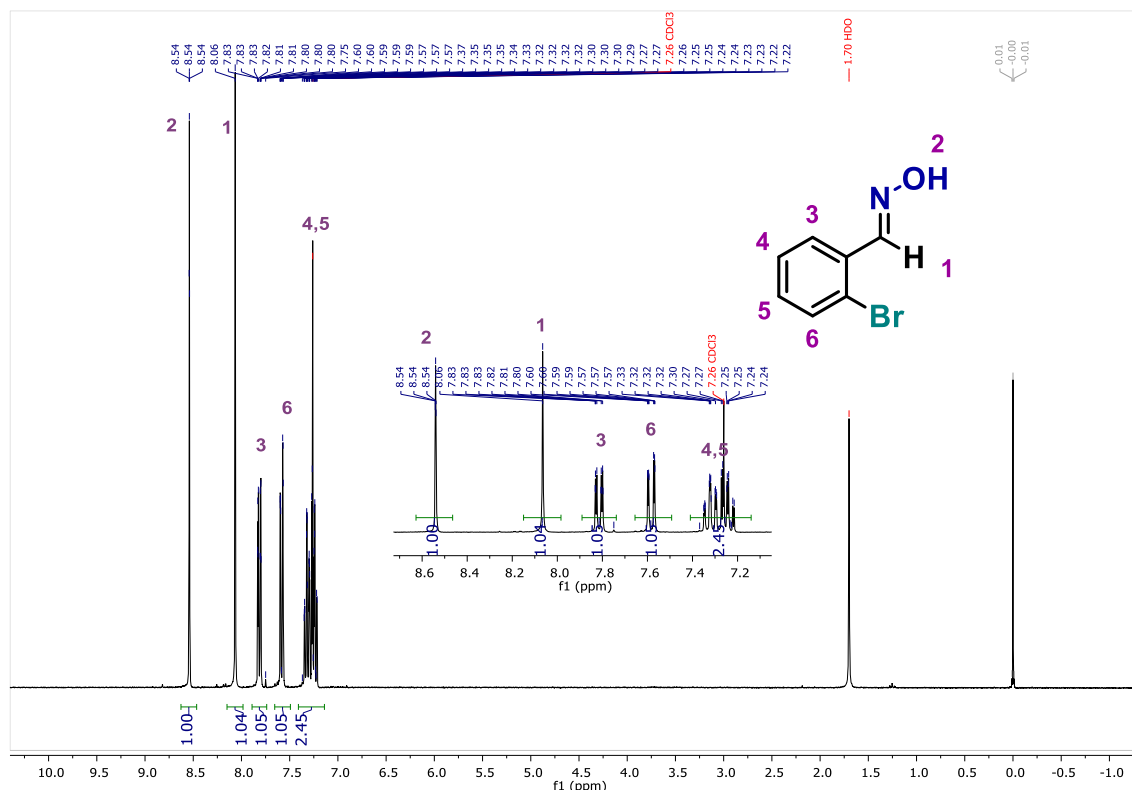
Esquema 39. Síntesis de la oxima del 2-bromobenzaldehído



Para la síntesis de la oxima **3** y de la amina **4** se siguió una metodología previamente reportada.<sup>50</sup> 0.81 g de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (12.97 mmol, 1.2 eq.) se añadió a una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  (1.08g, 12.97 mmol, 1.2 eq) en 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Esta disolución se agregó a una suspensión en agitación de 2-bromobenzaldehído **0** (10.81 mmol) en 20 mL de EtOH a temperatura ambiente. Transcurridas 2 horas se evaporó el etanol a presión reducida y se hicieron extracciones con diclorometano (3 x 75 mL), la fase orgánica se lavó con agua salina (75 mL), posteriormente se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El sólido blanco que se obtuvo es la materia prima; no se purificó para la siguiente reacción.

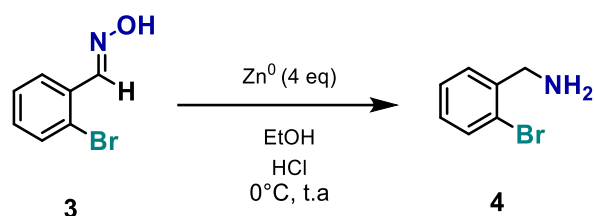


Sólido color blanco. Rendimiento 100%.  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (s,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 – 7.74 (m, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 2H).



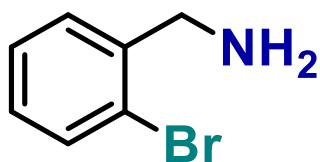
**Figura 33.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la oxima del 2-bromobenzaldehído

<sup>50</sup> Saini, G.; Kumar, P.; Kumar, G. S.; Mangadan, A. R. K.; Kapur, M. Org. Lett. 2018, 20, 441–444

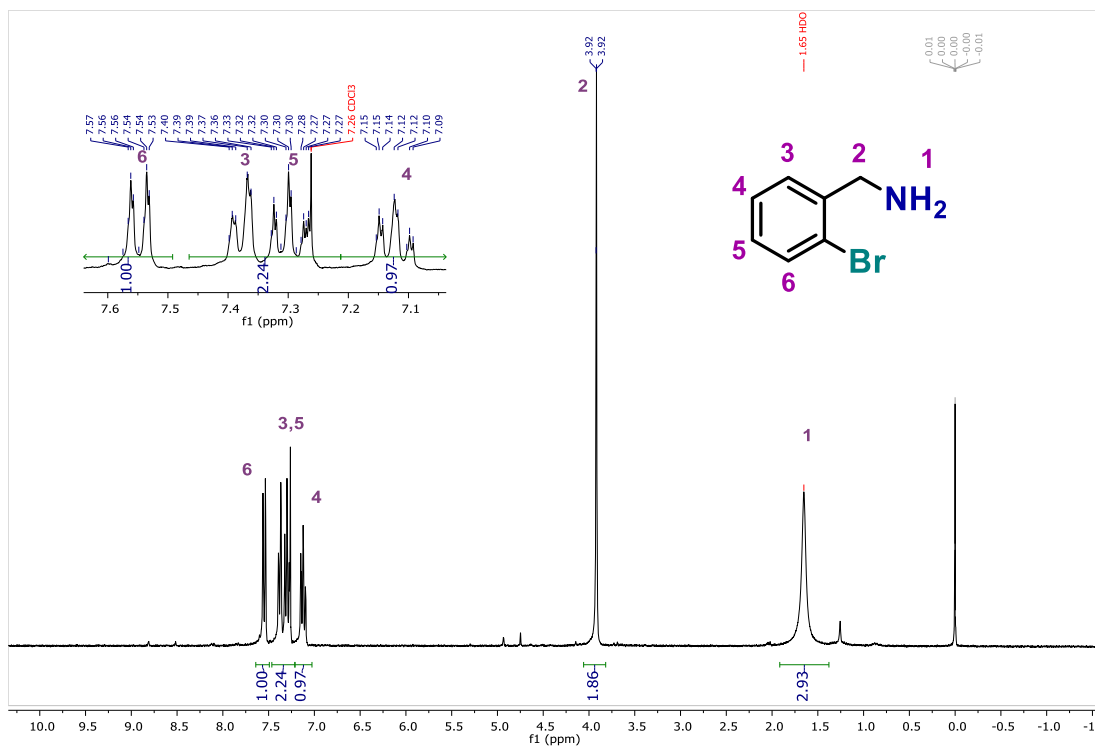


**Esquema 40.** Síntesis de la (2-bromofenil)metanamina

La oxima se disolvió en 40 mL de etanol y se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl (11 mL, 11.6N) y 1.4 g de Zn<sup>0</sup> (21.62 mmol, 2 eq.) previamente activado poco a poco. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Transcurridas dos horas se basificó la reacción con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente se llevó a pH 11. Se hicieron extracciones con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y concentró. Al precipitado restante se le hicieron lavados con hexano.

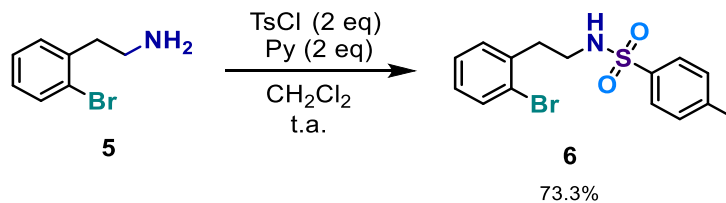


Líquido color amarillo. Rendimiento 54.1% <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.3 Hz, 2H).



**Figura 34** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la (2-bromofenil)metanamina

## N-[2-(2-bromofenil)etil]-4-metilbencensulfonamida

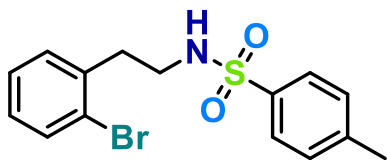


**Esquema 41.** Protección de 2-(2-bromofenil)etanamina

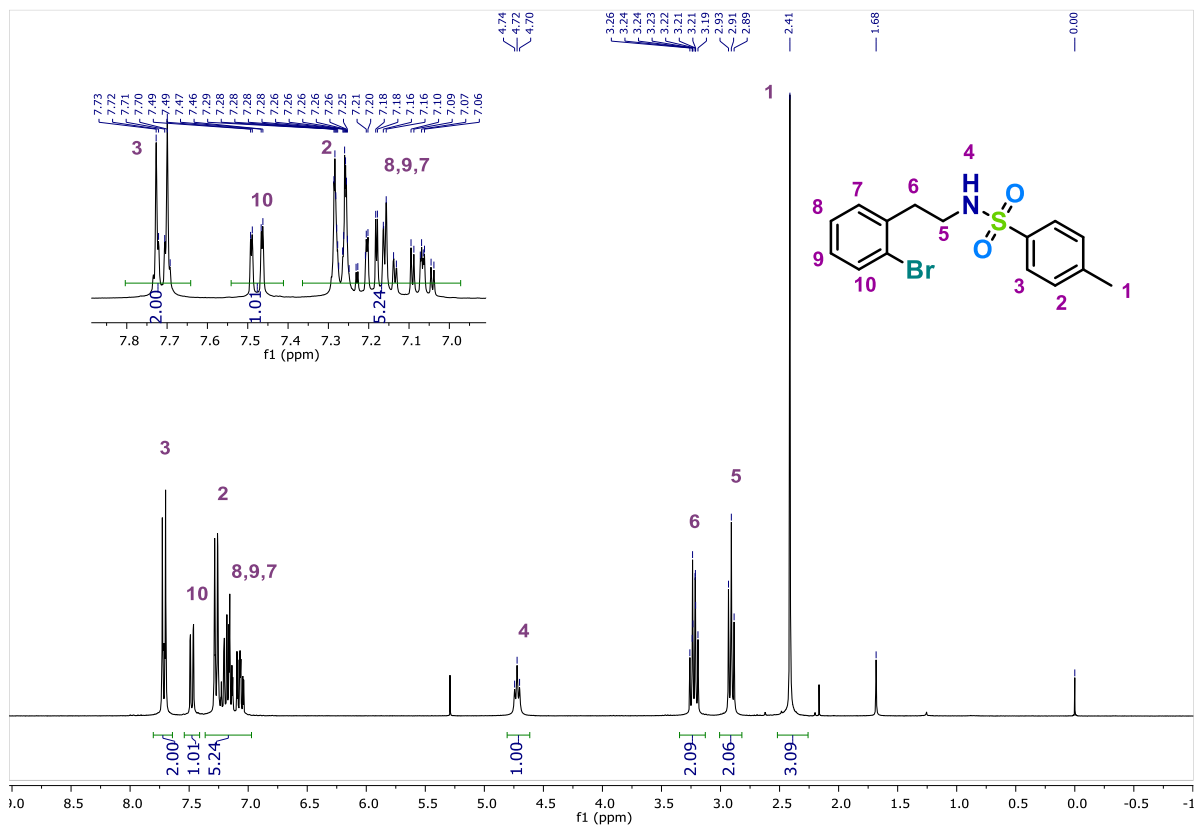
Para la protección de la amina **5** se hizo una adaptación del método descrito por Liu<sup>51</sup>. A una disolución de 0.25 mL de la materia prima (1.7443 mmol) en 6 mL de diclorometano se le agregó piridina (0.2821 mL, 3.4886 mmol, 2 eq.) y 0.665 g de cloruro de tosilo (3.4886 mmol, 2 eq.). La disolución se agitó por 2 horas a temperatura ambiente.

<sup>51</sup> Zhang, N.; Zhang, C.; Hu, X.; Xie, X.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6004–6009

Posteriormente se le agregó una disolución saturada de cloruro de amonio y se hicieron extracciones con diclorometano (3 x 75 mL). La fase acuosa se secó con sulfato de sodio y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna con sílice, se usó hexano y diclorometano como eluyente.



Sólido color blanco. Rendimiento 73.3%.  $^1\text{H NMR}$  (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.48 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.36 – 6.97 (m, 5H), 4.72 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.35 – 3.13 (m, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

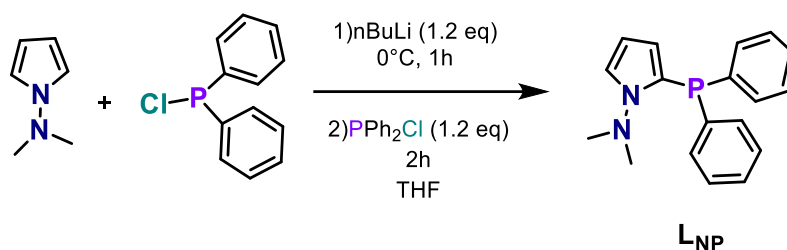


**Figura 35** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de *N*-[2-(2-bromofenil)etil]-4-metilbencensulfonamida

## Síntesis de complejos

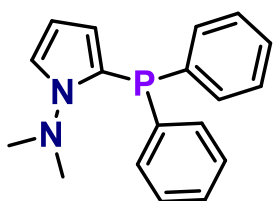
### Dicloro[*N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina]paladio (II)

Para la síntesis del ligante *N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina  $L_{NP}$  se usó como referencia el procedimiento previamente reportado por el grupo de investigación.<sup>38</sup>

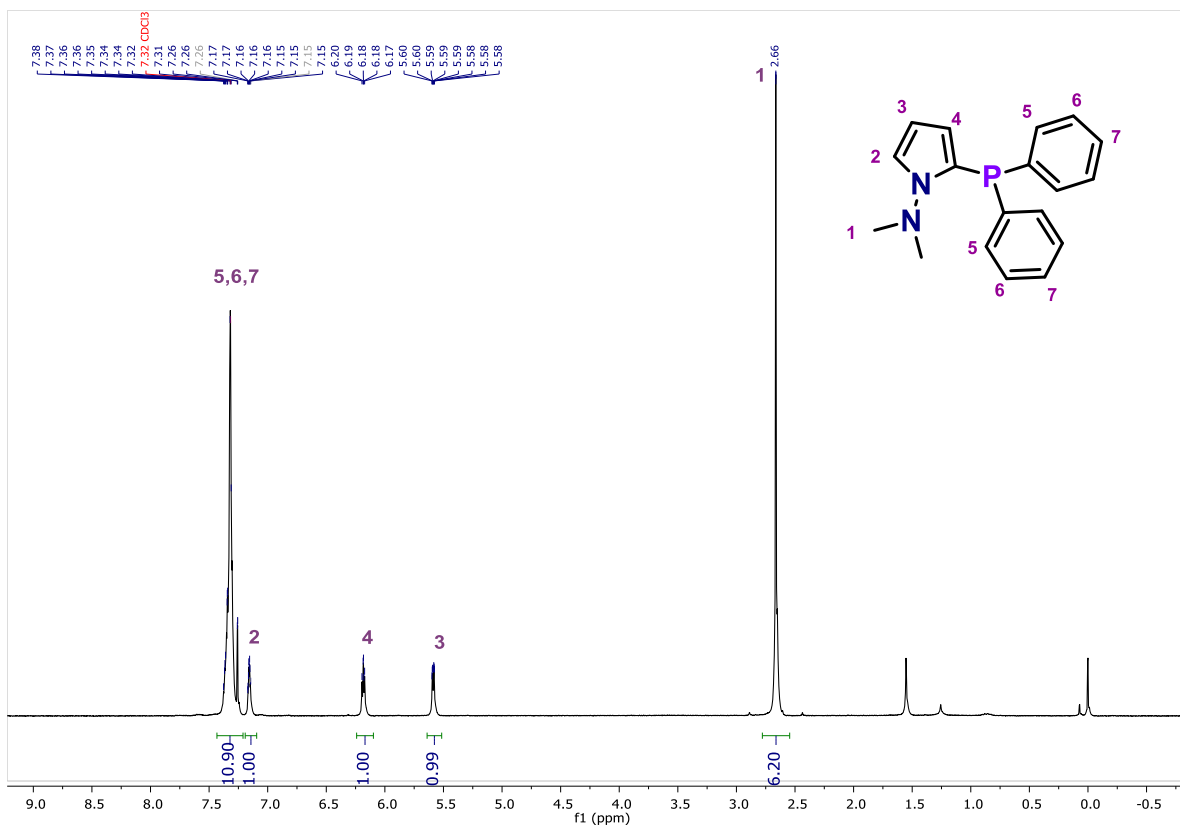


**Esquema 42.** Síntesis de la *N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina

Se disolvió 1 mL de *N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amina (4.14 mmol) en 15 mL de THF bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución se enfrió a 0 °C y a esa temperatura se hizo la adición lenta de 2 mL de *n*-butil litio 2.5M en hexano (4.97 mmol, 1.2 eq.). Se conservó la reacción a 0 °C por una hora y se agregó la clorodifenilfosfina (1.78 mL, 4.97 mmol, 1.2 eq). Se dejó por 2 horas más y se evaporó el disolvente a presión reducida. Posteriormente se disolvió en 75 mL de hexano, y se hicieron lavados con agua (3x75 mL). El crudo se separó por cromatografía en columna con sílice, donde el producto salió con 99:1 hexano/acetato de etilo.

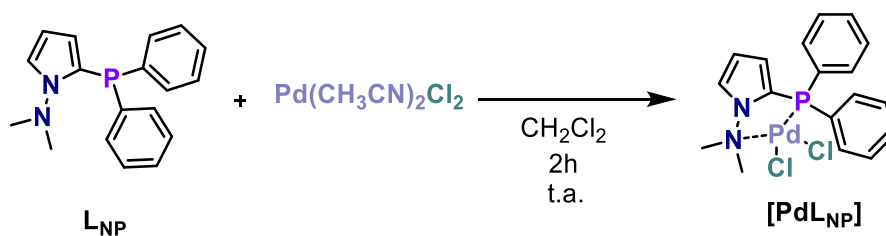


Sólido color blanco. Rendimiento 72.6%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.21 (m, 11H), 7.16 (ddt, J = 3.8, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 3.8, 2.9 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 3.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 6H).



**Figura 36.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de *N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina

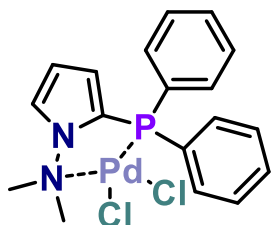
Nuestro grupo de investigación reportó previamente la reacción de complejación,<sup>39</sup> por lo que se usó una adaptación de ese método.



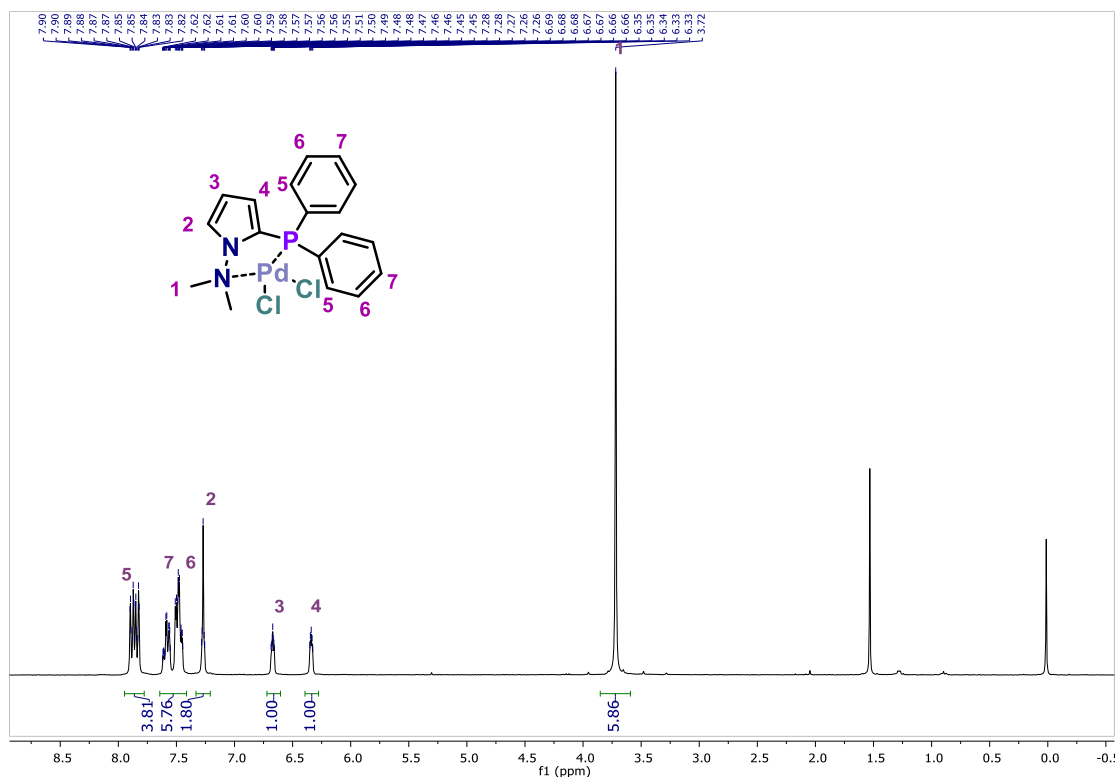
**Esquema 43.** Síntesis del dicloro[*N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina]paladio(II)

Se disolvió 0.22g de ligante  $\text{L}_{\text{NP}}$  (0.75 mmol, 1.4 eq.) en 10 mL de diclorometano y se trasvasó lentamente a una disolución de 0.14 g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) (0.54

mmol) en 10 mL de ciclorometano bajo atmósfera inerte. La reacción se dejó a temperatura ambiente por 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, dejando una cantidad mínima de éste y se agregó hexano, para dar como resultado un precipitado amarillo. Se filtró y se le hicieron lavados con hexano.



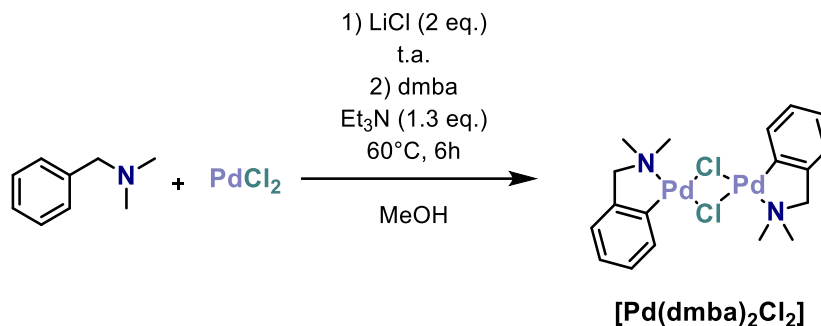
Sólido color amarillo. Rendimiento 86.2%.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (ddt,  $J = 13.8, 7.1, 1.4$  Hz, 4H), 7.64 – 7.41 (m, 6H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.67 (ddd,  $J = 4.3, 3.0, 1.4$  Hz, 1H), 6.39 – 6.28 (m, 1H), 3.72 (s, 6H).



**Figura 37.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de dicloro[N,N-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina]paladio(II)

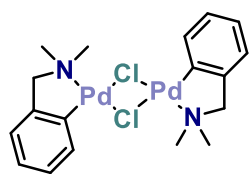
$\mu$ -(Dicloro)-bis(N,N, dimetilbencilamina-C,N)dipaladio (II)

Para la síntesis de este complejo se empleó un método previamente reportado.<sup>52</sup>



**Esquema 44.** Síntesis del  $\mu$ -(Dicloro)-bis(N,N, dimetilbencilamina-C,N) dipaladio(II)

Se añadió 0.12g de cloruro de litio (2.82 mmol, 2 eq.) a una disolución de 0.25 g de cloruro de paladio(II) (1.41 mmol) en metanol. La mezcla se calentó a 60 °C y se adicionó 0.21 mL de dimetilbencilamina (dmab) (1.41 mL, 1 eq.) y 0.25 mL de trietilamina (1.83 mmol, 1.3 eq.). La reacción se dejó 6 horas, posteriormente se dejó enfriar la reacción y se concentró el disolvente hasta llegar a sequedad. Se le agregó una cantidad mínima de diclorometano a la mezcla de reacción y hexano para que se formara un precipitado amarillo. Dicho producto se filtró y se lavó con hexano.

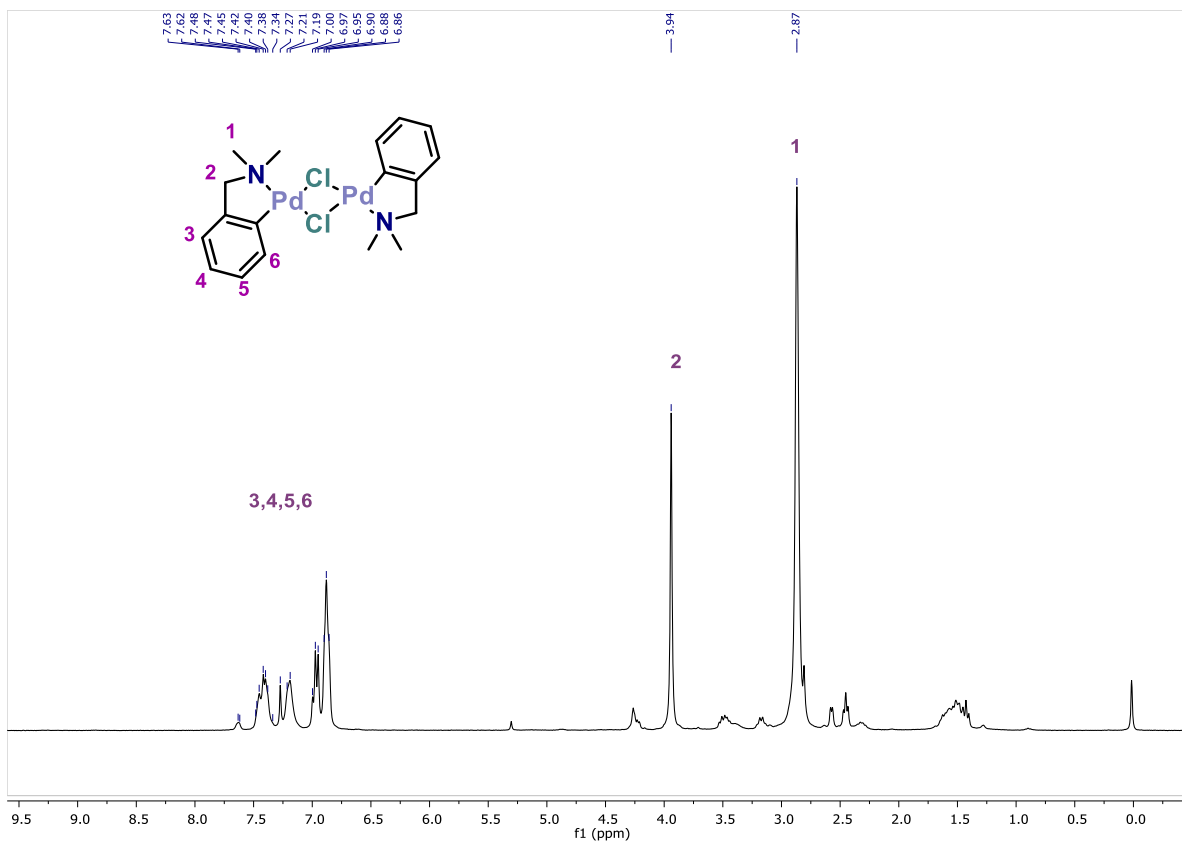


6H).

Sólido color amarillo. Rendimiento 78.6%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 – 7.35 (m, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.87 (s,

<sup>52</sup> Velasquez, A. M. A.; De Souza, R. A.; Passalacqua, T. G.; Ribeiro, A. R.; Scontri, M.; Chin, C. M.; De Almeida, L.; Del Cistia, M. L. De Rosa, J. A.; Maurob, A. E.; Graminha, M. A. S. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2016**, *27*, 1032-1039.



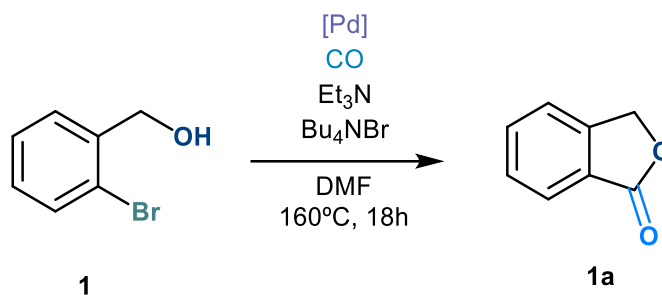


**Figura 38** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\mu$ -(Dichloro)-bis(N,N, dimetilbencilamina-C,N) dipaladio(II)

## Obtención de productos

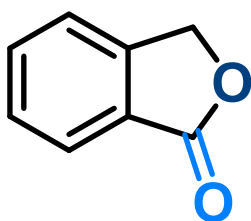
### Ftalida

La ftalida **1a** proviene de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromobencílico **1**.



**Esquema 45.** Obtención de la ftalida

En placas de sílice la materia prima y el producto tienen un  $r_f$  similar, por lo que se optó hacer la separación de ambos empleando cromatografía en columna con alúmina como fase estacionaria y una mezcla de hexano/diclorometano como eluyente. Esta purificación por cromatografía en columna se hizo una vez hecho una columna de precolación con celita y extracciones agua/hexano como se describió anteriormente. Una vez purificado el producto, se pudo obtener la caracterización de éste.



Sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 5.33 (s, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.6, 134.0, 129.1, 125.7, 122.1, 69.7.

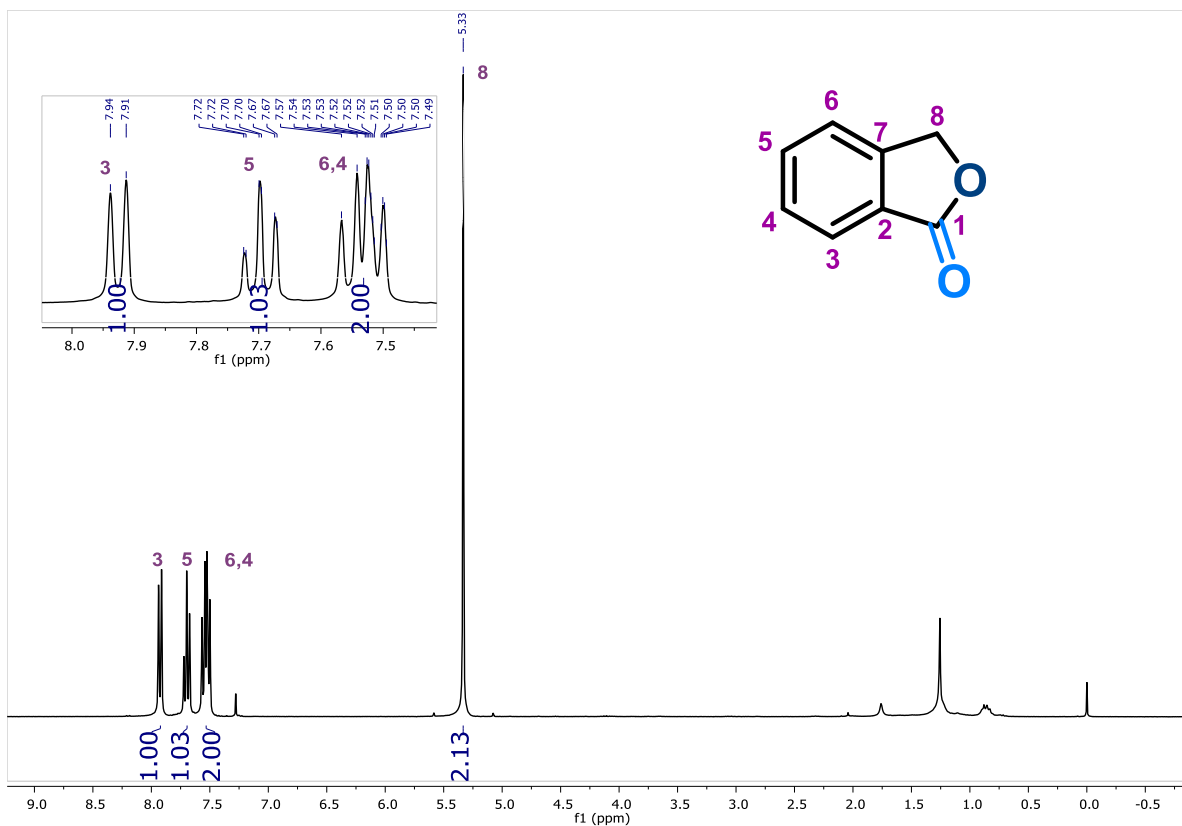


Figura 39. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la ftalida

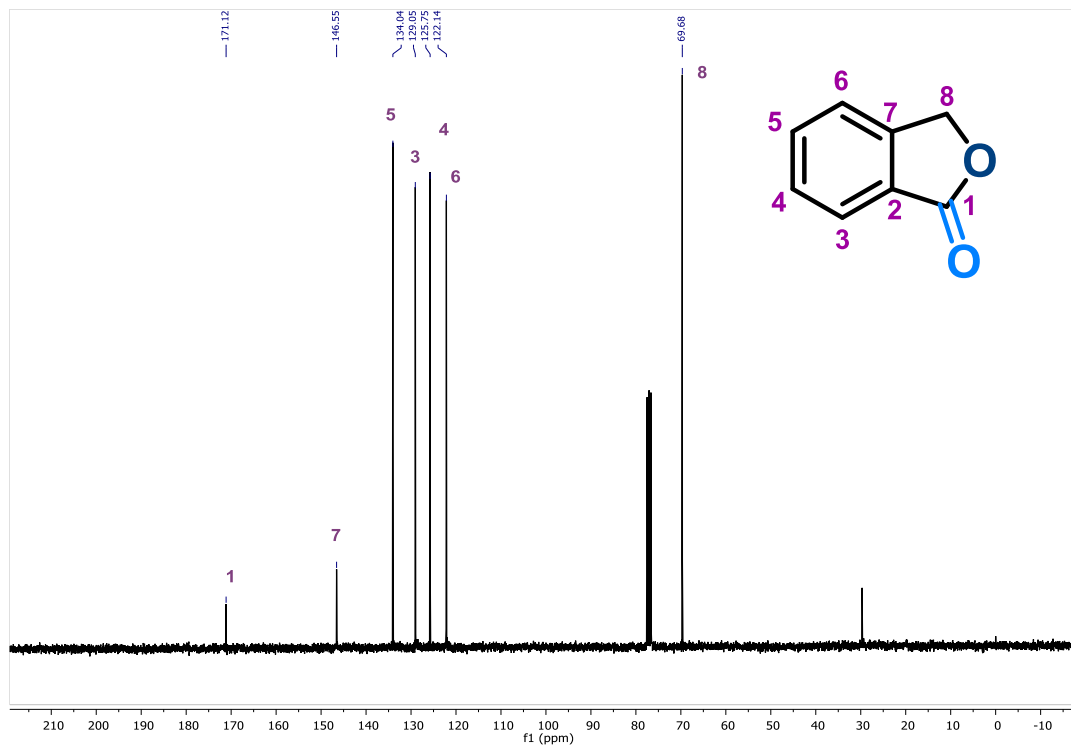


Figura 40. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la ftalida

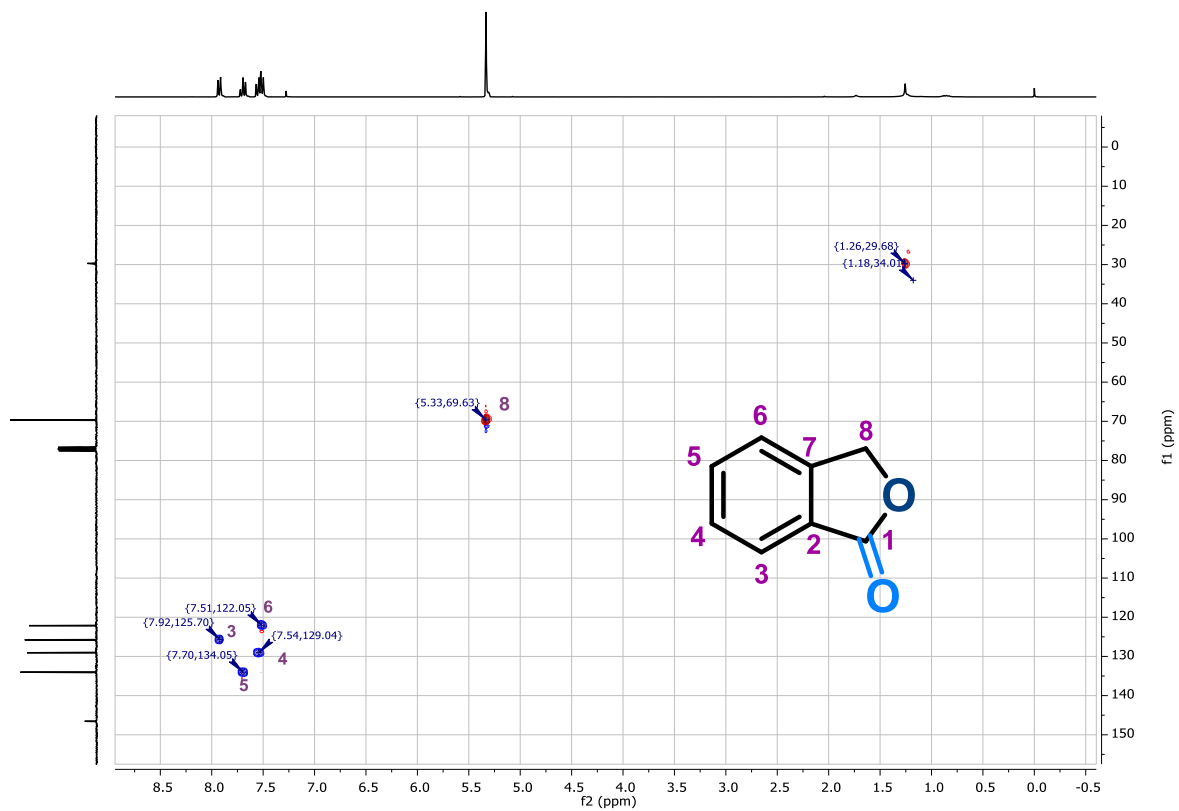
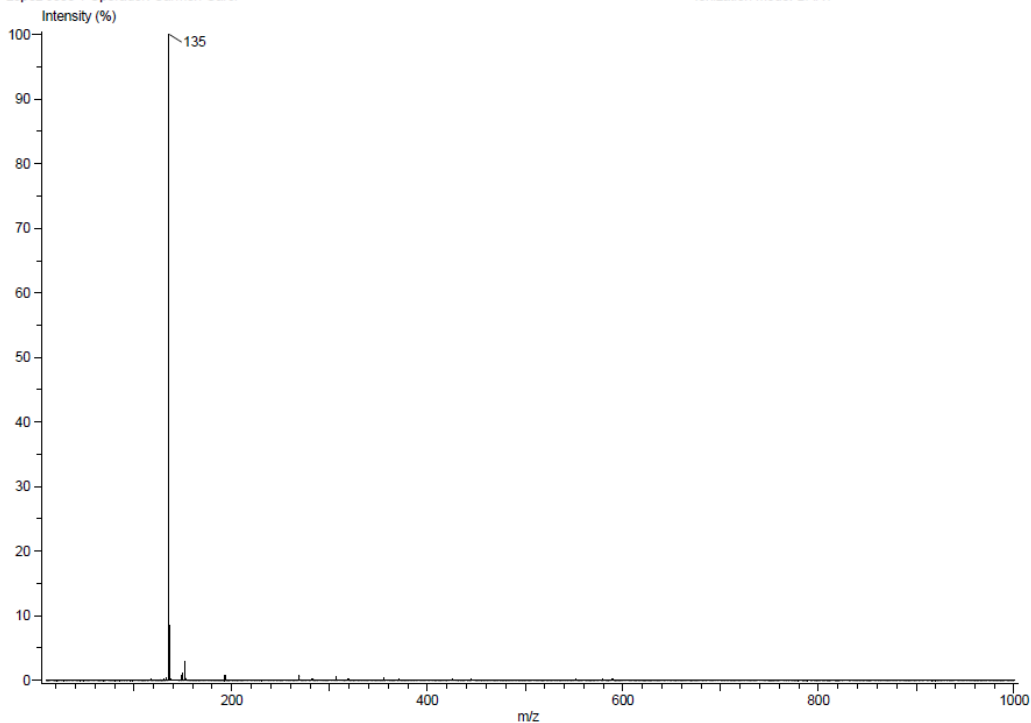


Figura 41. Espectro de RMN de HSQC de la ftalida

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 667\_PG-lac5  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
Dr. Lopez Jose / Operador: Carmen Garci

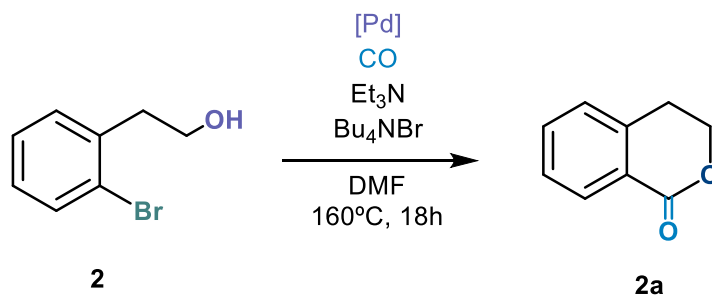
Experiment Date/Time: 2/18/2022 2:07:58 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+



**Figura 42.** Espectro de masas de la ftalida

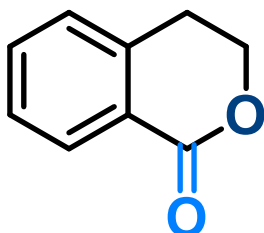
## 3,4-dihidroisocumarina

La 3,4-dihidroisocumarina **2a** proviene de la reacción de carbonilación del alcohol 2-bromofenético **2**.



**Esquema 46.** Obtención de la 3,4-dihidroisocumarina

Posterior a la filtración por una columna de celita y las extracciones con hexano/agua como se describe previamente, se separó el crudo de la reacción empleando cromatografía en columna con alúmina como fase estacionaria y una mezcla de hexano/diclorometano como eluyente.



Sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (dd,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 7.54 (td,  $J = 7.5$ , 1.5 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.6, 133.7, 130.3, 127.6, 127.3, 125.3, 67.3, 27.8.

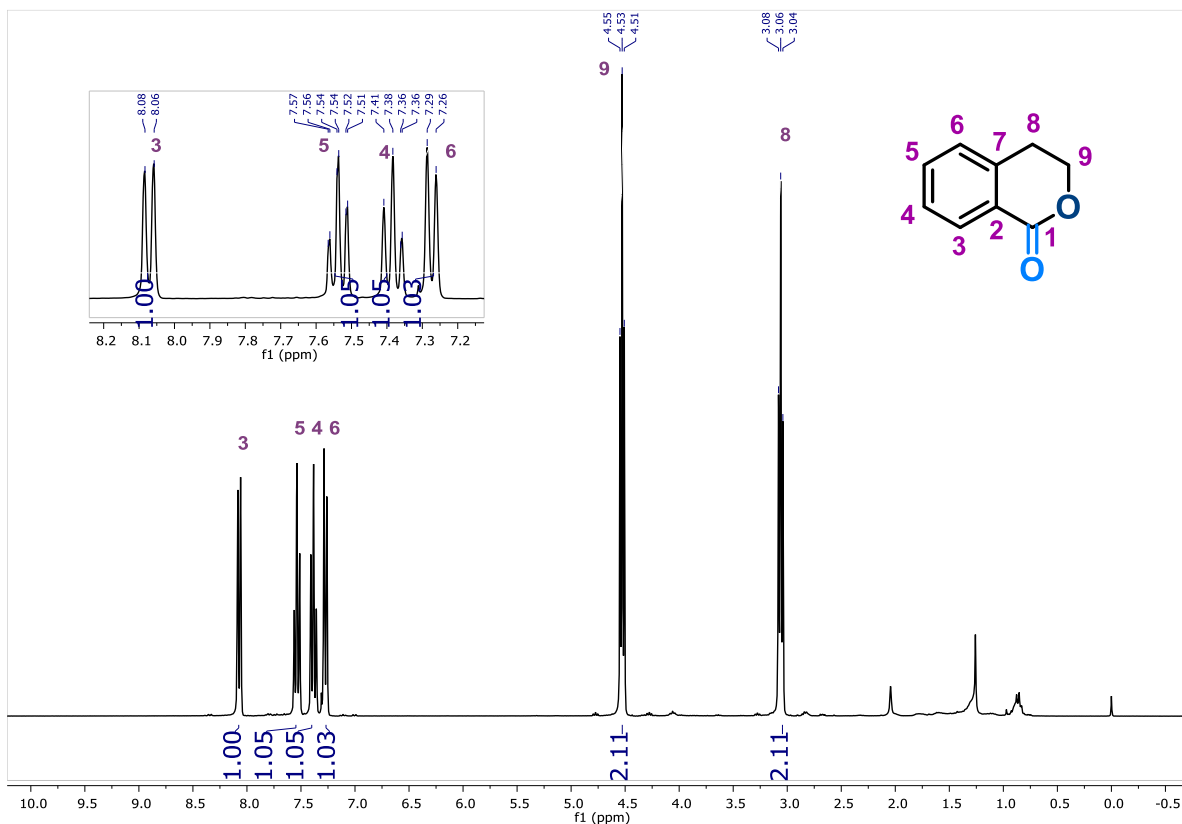


Figura 43. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 3,4-dihidroisocumarina

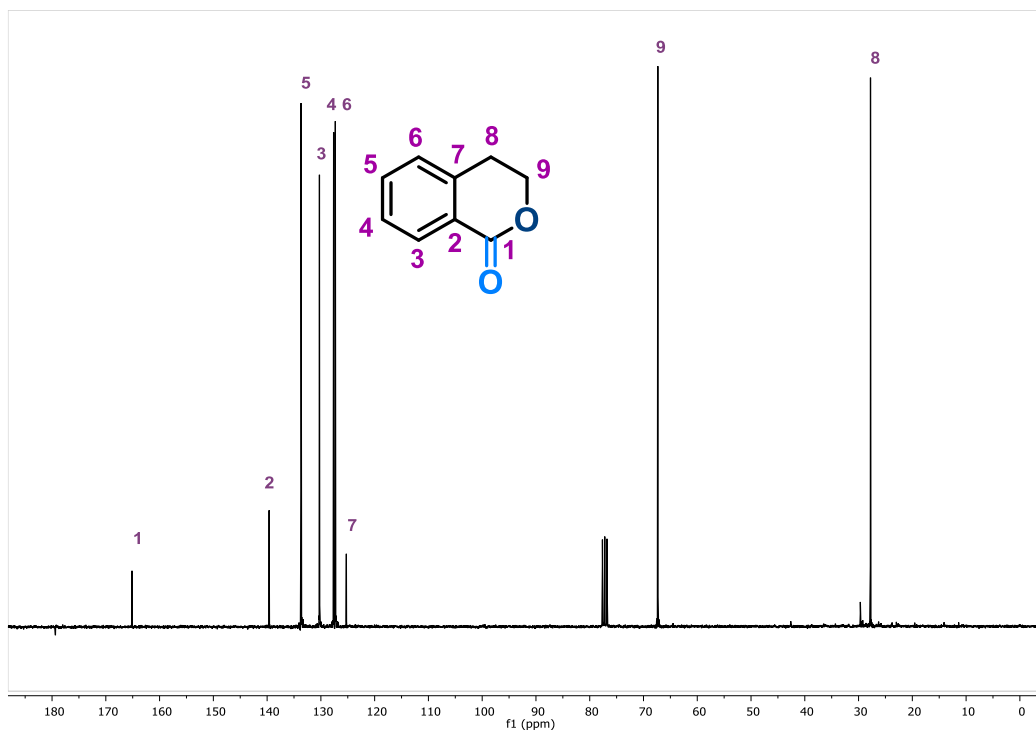


Figura 44. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la 3,4-dihidroisocumarina

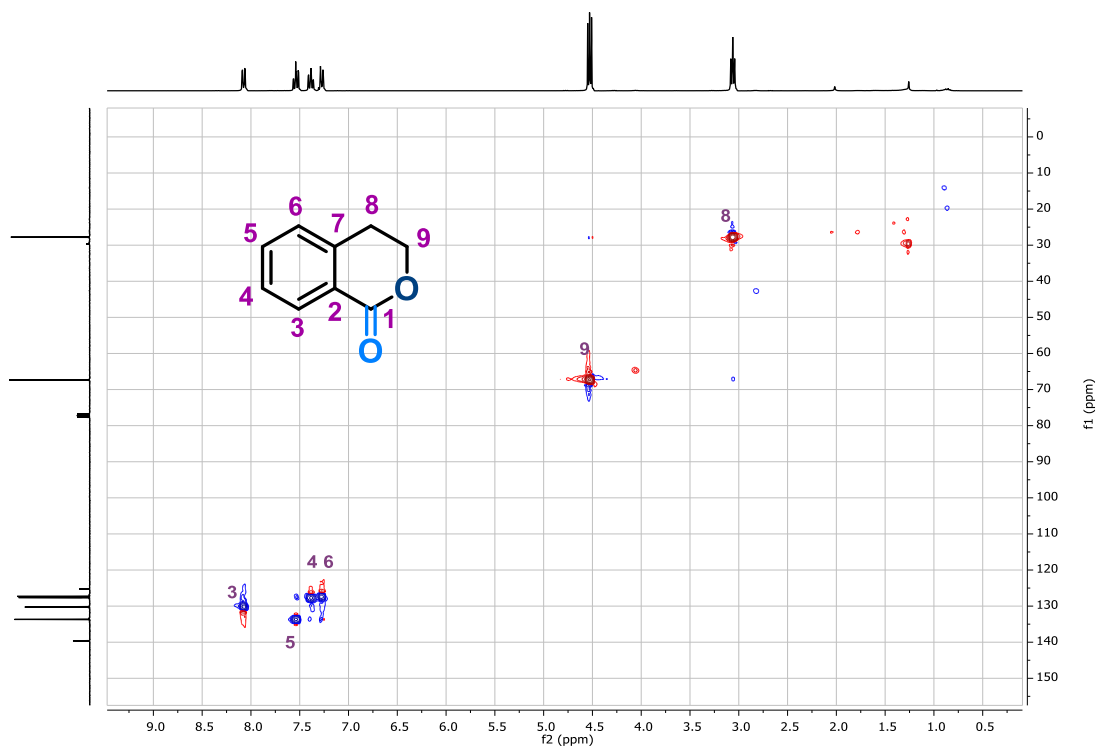
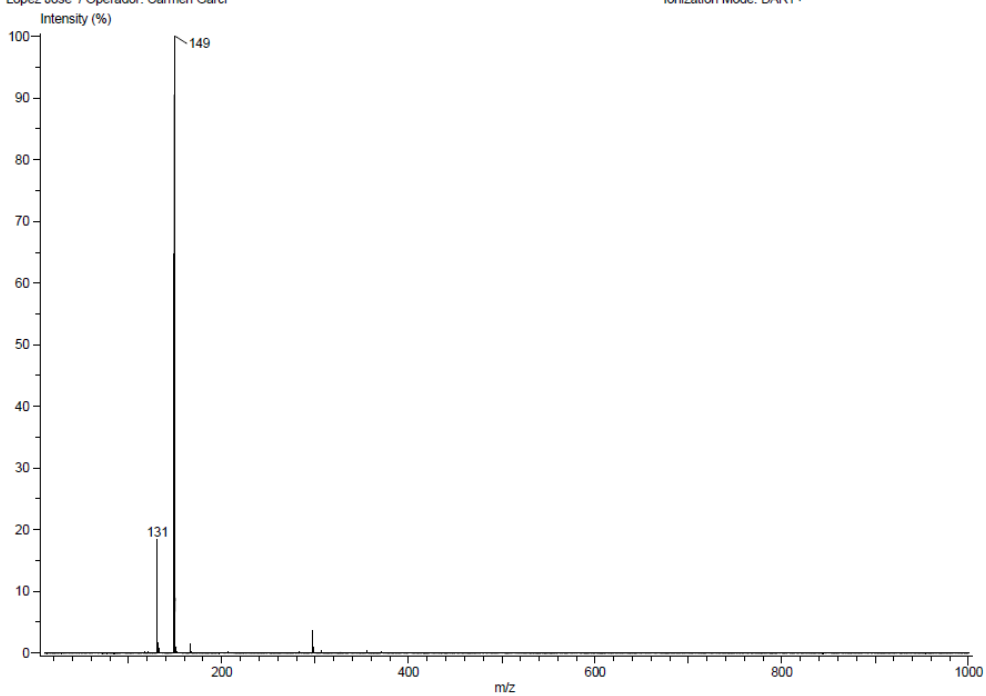


Figura 45. Espectro de RMN de HSQC de la 3,4-dihidroisocumarina

INSTITUTO DE QUIMICA, UNAM  
LABORATORIO DE ESPECTROMETRIA DE MASAS

Acq. Data Name: 666\_PG-lac6  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)  
Dr. Lopez Jose / Operador: Carmen Garci

Experiment Date/Time: 2/18/2022 2:05:53 PM  
Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
Ionization Mode: DART+



**Figura 46.** Espectro de masas de la 3,4-dihidroisocumarina