



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**APLICACIONES CATALÍTICAS DE LIGANTES [N,P] CON
ESQUELETO PIRROL EN CARBONILACIÓN E
HIDROGENACIÓN**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Salvador Cortés Mendoza

Dr. José Guadalupe López Cortés

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



**Posgrado
Ciencias
Químicas**

Ciudad de México, Noviembre 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.

H. JURADO

Presidente Dr. José Norberto Farfán García

Vocal Dra. Susana Porcel García

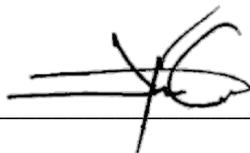
Vocal Dra. Itzel Guerrero Ríos

Vocal Dr. Jesús Armando Luján Montelongo

Secretario Dr. Rafael Omar Arcos Ramos

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Inorgánica 4, en el Instituto de Química de la UNAM, bajo la supervisión del Dr. José Guadalupe López Cortés

Tutor



Dr. José Guadalupe López Cortés

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

AL INSTITUTO DE QUIMICA

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado.

No. de Registro: 583759, CVU:696771

Proyecto CONACYT Ciencia básica 285722

Proyecto DGAPA PAPIIT IN209720

LANCIC-IQ-UNAM a través de los proyectos LN 232619, LN 260779, LN 279740, LN 293904, LN 271614 y LN 293904)

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por la ayuda y orientación para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender más de lo estudiado en el proyecto.

A los Miembros del H. Jurado.

Por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

Al personal responsable de los laboratorios de análisis Dra. María Isabel Chávez Uribe, Dra. María del Carmen García González, M. en C. Mayra León Santiago, M. en C. Everardo Tapia Mendoza, Quím. María de la Paz Orta Pérez

A todos los amigos y compañeros del laboratorio de Inorgánica 4.

INDICE

Resumen

Abstract

1. Introducción	8
1.1 Generalidades sobre catálisis	8
1.2 Ligantes	11
1.3 Fosfinas como ligantes	12
1.3.1 Parámetros electrónicos	13
1.3.2 Efectos electrónicos	14
1.4 Fosfinas con esqueleto pirrol	16
2. Acoplamiento Suzuki carbonilante	19
2.1 Introducción	19
2.1.1 Acoplamiento Suzuki-Miyaura	20
2.1.2 Impacto del ligante	22
2.1.3 Ligantes N,P en el acoplamiento Suzuki-Miyaura	24
2.1.4 Acoplamiento Suzuki-Miyaura Carbonilante	26
2.2 Objetivos	32
2.3 Resultados y análisis	32
2.3.1 Mecanismo	41
2.4 Conclusiones	45
2.5 Procedimiento experimental	45
3. Hidrogenación por Transferencia	58
3.1 Introducción	58
3.1.1 Hidrogenación por transferencia	58
3.1.2 Mecanismos	59
3.1.3 Moléculas donadoras	60
3.1.4 Moléculasceptoras	62
3.1.5 Ligantes	62
3.2 Objetivos	65
3.2.1 Objetivo general	65
3.2.2 Objetivos particulares	65
3.3 Resultados y análisis	65
3.3.1 Hidrogenación por transferencia	65
3.3.2 Mecanismo de reacción	71
3.3.3 Reacción de Hidrogeno prestado	73
3.3.4 Mecanismo de reacción	77
3.4 Conclusiones	79
3.5 Procedimiento experimental	79

4. Síntesis de una fosfina quiral.....	87
4.1 Introducción.....	87
4.1.1 Otros Auxiliares quirales.....	92
4.2 Objetivo.....	94
4.3 Resultados y discusión.....	94
4.4 Conclusiones.....	107
4.5 Perspectivas.....	108
4.6 Procedimiento experimental.....	108

RESUMEN

Los materiales avanzados y los productos que son pilares de la sociedad moderna, desde combustibles hasta fertilizantes, de materiales a fármacos, dependen de nuestra habilidad para transformar materias primas baratas y abundantes en productos de alto valor agregado o químicos finos. Se estima que la industria química contribuye con cerca del 10% del comercio mundial y con aproximadamente el 5% de los ingresos totales. Emplea a cerca de 10 millones de personas y genera más de tres trillones de dólares.¹ Las reacciones catalizadas por metales de transición son un ejemplo de los mejores protocolos en este contexto, debido a que ofrecen selectividad y tolerancia hacia una variedad de sustratos, proveen la oportunidad de obtener compuestos orgánicos con quimio, regio, y estereoselectividad. Además, la catálisis es una alternativa ambientalmente amigable, utiliza una menor cantidad de energía y reduce la formación de productos no deseados. Por esto, en las últimas décadas la investigación en catálisis ha ganado impulso y se ha convertido en una de las estrategias más importantes y eficientes para todo tipo de transformaciones.

El desarrollo de los procesos catalíticos generalmente requiere evaluar ligantes y un centro metálico. La elección del metal tiende a estar gobernada por el trabajo preexistente en la reacción catalítica de interés. Las interacciones metal-ligante sirven para modular las propiedades electrónicas y el entorno estérico de la esfera de coordinación del metal, que permite cierto control de la estructura y reactividad de los complejos metálicos.

Un motivo estructural que ha llamado la atención del grupo de investigación del Dr. José Guadalupe López Cortés en cuanto a diseño de ligantes es el pirrol. Por lo que se han diseñado y aplicado nuevos ligantes con un fragmento pirrol y un átomo de nitrógeno como brazo hemilabil, llegando a acumular una interesante biblioteca con diferentes propiedades estructurales, pero que comparten los átomos donadores y el esqueleto heterocíclico (Figura I).

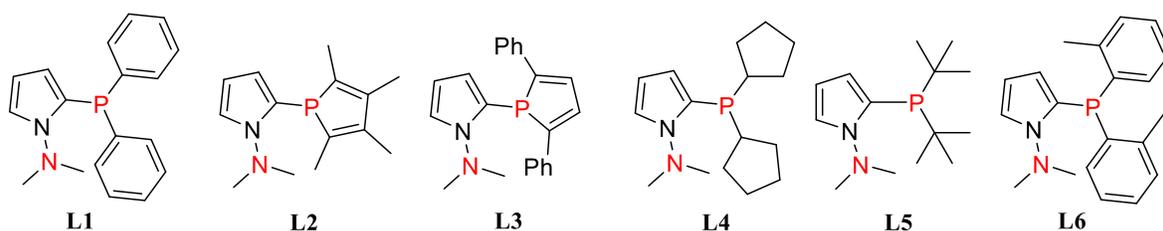


Figura I. Biblioteca de ligantes N,P con esqueleto pirrol desarrollados por nuestro grupo

Los ligantes preparados por nuestro grupo presentan versatilidad en diversas reacciones catalíticas. Esto hace evidente que los componentes que los conforman tienen un efecto sinérgico importante. En este proyecto se expandió el estudio de la estructura privilegiada **L1** en diferentes tópicos tanto sintéticos como catalíticos.

¹ Bhaduri, S.; Mukesh, D. *Homogeneous Catalysis: Mechanism and Applications*, 2a Ed. **2014**, Wiley & Sons, New York.

Dado que el ligante bidentado N,P con esqueleto pirrol **L1** ha demostrado eficiencia y tolerancia en el acoplamiento C-C de tipo Heck, se extendieron las características coordinantes de este ligante con Pd en un acoplamiento más demandante como el acoplamiento carbonilativo Suzuki-Miyaura (Figura II). Los resultados obtenidos se discuten en el capítulo 2 de esta tesis. Se encontró que las condiciones de reacción óptimas son suaves considerando el tiempo, la presión de CO y la carga catalítica. La eficiencia y tolerancia hacia diversos grupos funcionales encontradas también son sobresalientes. Además, se descubrió que un sustrato restrictivo como el 2-yodofenol pudo ser acoplado con diferentes ácidos borónicos, sentando un primer antecedente del uso de fenoles no protegidos en esta reacción.

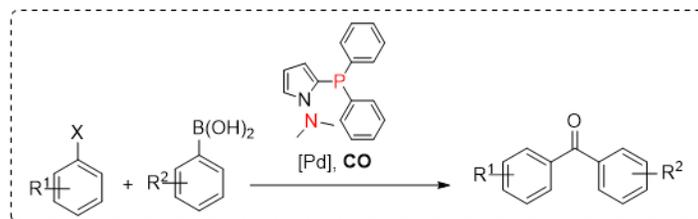


Figura II. Acoplamiento Suzuki carbonilante con **L1**

La actividad del ligante **L1** en la transferencia de hidrógeno induce a explorar la reactividad en esta área. Con el fin de mejorar la afinidad del ligante hacia rutenio, se sintetizó un nuevo ligante al añadir un segundo brazo hemilabil N y así se obtuvo un ligante tridentado N,P,N. El nuevo ligante tridentado se aplicó en la reacción de transferencia de hidrógeno, obteniendo diferentes alcoholes a partir de las respectivas cetonas. Esta reactividad también se aprovechó en una *N*-alquilación de aminas usando el principio de hidrógeno prestado. Los resultados de este estudio se discuten en el capítulo 3 de esta tesis (Figura III).

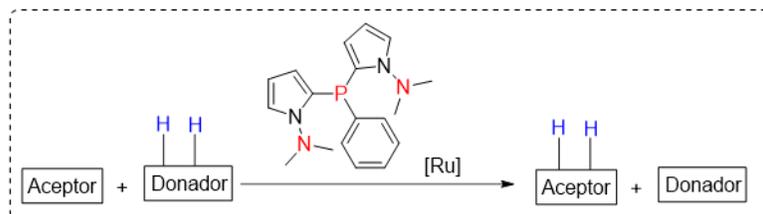


Figura III. Esquema general de la reacción de transferencia de hidrógeno

Las propiedades coordinativas del ligante **L1** son sumamente interesantes. Sin embargo, este ligante no han sido explorado en una reacción asimétrica, ya que carece de asimetría. Un átomo de fósforo quiral como elemento de asimetría pudo ser introducido (Figura IV) preservando el esqueleto pirrol y el grupo hemilabil dimetilamino. La discusión de esta síntesis se aborda en el capítulo 4 de esta tesis.

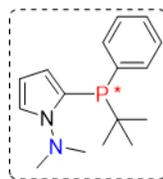


Figura IV. Estructura de un ligante [N,P*] con esqueleto pirrol

Abstract

The materials and products pillars of modern society, from fuels to fertilizers, from materials to pharmaceuticals, depend on our ability to transform cheap and abundant raw materials into high value-added products or fine chemicals. It is estimated that the chemical industry contributes about 10% of world trade and around 5% of total revenue. It employs about 10 million people and generates more than three trillion dollars.¹ Transition metal catalyzed reactions are an example of the best protocols in this background, especially, because they offer selectivity and tolerance towards a variety of substrates, they provide the opportunity to obtain organic compounds with chemoselectivity, regioselectivity, and stereoselectivity. In addition, catalysis is an environmentally friendly alternative, it also has the advantage of using less energy and reducing the formation of unwanted products. For this reason, in recent decades, research in catalysis has gained momentum and has become one of the most important and efficient strategies for all types of transformations.

The development of catalytic processes generally requires evaluating ligands and a metal center. The choice of the metal tends to be governed by pre-existing work in the catalytic reaction of interest. Metal-ligand interactions modulate the electronic properties and steric environment of the metal coordination sphere, which allows some control of the structure and reactivity of metal complexes.

A structural motif that has drawn the attention of the research group of Dr. José Guadalupe López Cortés in terms of ligands design is pyrrole. For this reason, new ligands with the pyrrole fragment and a nitrogen atom as an hemilabile arm have been designed and applied, leading to the accumulation of an interesting library of ligands with different structural properties but all sharing the donor atoms and the heterocyclic skeleton (Figure I).

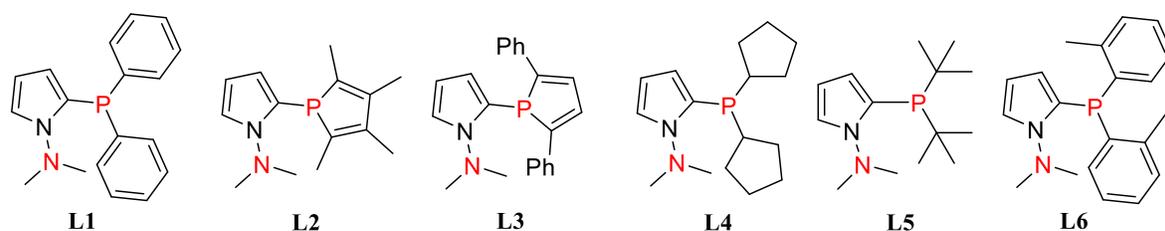


Figure I. Library of N,P ligands with pyrrole skeleton developed by our group

The ligands prepared by the group present versatility of these in various catalytic reactions. This demonstrate that the components that make them up have an important synergistic effect. In this project, the study of the privileged structure **L1** was expanded on different subject, both synthetic and catalytic.

Since the bidentate N,P ligand with pyrrole framework **L1** has shown efficiency and tolerance in Heck-type C-C coupling, the coordinating characteristics of this ligand with Pd were extended in a more demanding coupling such as the Suzuki-Miyaura carbonylation (Figure II). The results obtained are discussed in chapter 2 of this thesis. It was also found that the optimal reaction conditions are mild considering the time, the CO pressure, and the

catalytic load. The efficiency and tolerance towards various functional groups found are outstanding. It was also found that a substrate restrictive as 2-iodophenol could be coupled with different boronic acids, setting a first precedent for the use of unprotected phenols in this reaction.

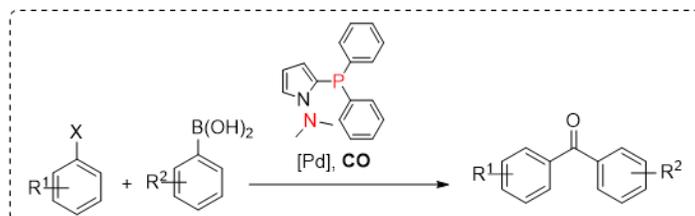


Figure II. Suzuki carbonylation coupling with **L1**

The activity of ligand **L1** in hydrogen transfer reaction induces exploring reactivity in this area. In order to improve the affinity of the ligand towards ruthenium, a new ligand was synthesized by adding a second hemilabil N arm and thus a ligand was obtained. tridentate N,P,N that was applied in the hydrogen transfer reaction, obtaining several alcohols from the respective ketones, finding a dependency towards the functional groups present in the substrate. This reactivity was also exploited in an N-alkylation of amines using the borrowed hydrogen principle (Figure III). The results of this study are discussed in chapter 3.

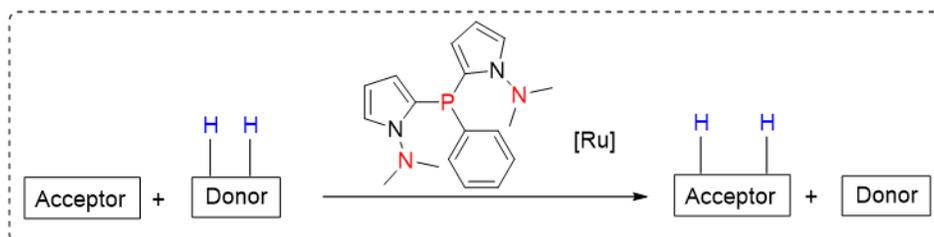


Figure III. General scheme of the hydrogen transfer reaction

The coordinative properties of ligand **L1** are extremely interesting. However, this ligand has not been explored in an asymmetric reaction since it lacks asymmetry. A chiral phosphorus atom as an asymmetry element could be introduced preserving the pyrrole backbone and the hemilabile dimethylamino group (Figure IV). The discussion of this synthesis is addressed in chapter 4 of this thesis.

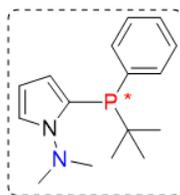


Figure IV. Structure of a ligand [N,P*] with pyrrole skeleton

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades sobre la catálisis

La catálisis es un fenómeno conocido, no fue así para su teoría o sus características. Actualmente la catálisis juega un rol fundamental en la manufactura de la vasta mayoría de productos químicos usados por la sociedad. La primera referencia conocida del uso de un catalizador inorgánico data de 1552, cuando Valerius Cordus usó ácido sulfúrico para catalizar la conversión de alcohol a éter.² Sin embargo, la primera mención documentada surge en 1597 por Andreas Libavius en su libro “Alchemia”, que a menudo es referido como el primer libro de texto de química. Libavius usó el término catálisis para describir la descomposición de metales en lugar del fenómeno catalítico. No fue hasta 1835 que Jöns Jakob Berzelius acuñó el término significativamente más acertado: “...se ha mostrado que varios cuerpos simples y compuestos, solubles e insolubles, tienen la propiedad de ejercer sobre otros cuerpos una acción diferente de la afinidad química. El cuerpo que efectúa los cambios no toma parte en la reacción y permanece inalterable a través de la reacción. Este cuerpo desconocido actúa por medio de una fuerza, cuya naturaleza nos es desconocida. Esta nueva fuerza, es común a cuerpos orgánicos e inorgánicos. No creo que esta fuerza sea independiente de las afinidades electroquímicas de la materia; yo creo que es una nueva manifestación de lo mismo, pero, ya que no podemos ver su conexión e independencia, será más conveniente designar la fuerza por un nuevo nombre. Por lo tanto, lo llamaré “fuerza catalítica” y llamaré “catálisis” a la descomposición de los cuerpos por esta fuerza, del mismo modo que llamamos “análisis” a la descomposición de cuerpos por afinidad química”. Con estas famosas palabras Berzelius inició una nueva era en la catálisis.³

La definición actual de catalizador, según el libro dorado de terminología de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), es *una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción sin modificar la diferencia de energía de Gibbs (ΔG) estándar total en la reacción*; el proceso es llamado catálisis. El catalizador es ambos, un reactivo y un producto de la reacción.⁴ La catálisis puede ser clasificada como catálisis homogénea, en la cual una fase está involucrada, y catálisis heterogénea, en la cual la reacción ocurre en o cerca de la interfase entre dos fases.

En general, las reacciones químicas ocurren más rápido en presencia de un catalizador porque proporciona una vía de reacción alternativa (mecanismo), con una energía de activación más baja que el mecanismo sin catalizador (Figura 1). Consecuentemente, más colisiones moleculares tienen la energía necesaria para alcanzar el estado de transición. Por eso, el catalizador permite reacciones que de otro modo estarían bloqueadas o serían muy

² B. H. Davis, G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Vol. 1, VCH, Weinheim, **1997**.

³ R. L. Burwell, en *Heterogeneous catalysis-selected American histories*, American Chemical Society, Washington, D. C., **1983**.

⁴ IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S. J. Chalk

lentas debido a la barrera cinética. El catalizador puede incrementar la velocidad de la reacción o la selectividad, o puede habilitar la reacción a bajas temperaturas.

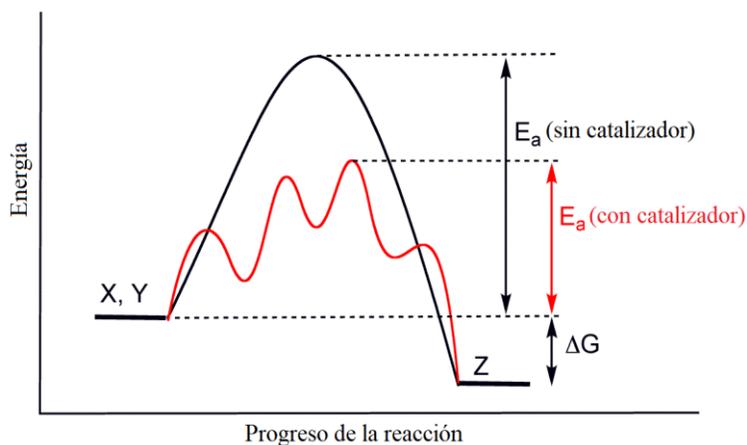


Figura 1. Diagrama de energía genérico de una hipotética reacción exotérmica, la presencia de un catalizador abre una ruta diferente (rojo) con una energía de activación menor.⁵

En este caso, un catalizador es un compuesto metálico de transición añadido a una reacción química para aumentar la velocidad o para cambiar la distribución de los productos formados. Los sistemas catalíticos consisten en diferentes especies que contienen un centro metálico y frecuentemente, el compuesto originalmente añadido puede cambiar antes de que el sustrato se coordine. El hecho es reconocido por algunos autores mediante la introducción de términos como “precursor catalítico”, “catalizador real”. En realidad, el complejo dominante presente en un sistema catalítico activo depende de los sustratos usados, sus concentraciones, la concentración del ligante, y el tiempo transcurrido después de iniciada una reacción. El complejo dominante o la “especie principal” presente puede que ni siquiera este dentro del ciclo catalítico. Si durante la catálisis se puede “observar” espectroscópicamente un complejo que es parte del ciclo catalítico ocurre a menudo en cantidades observables debido a que precede el paso más lento o determinante de la velocidad y es la especie menos activa en el ciclo.

En una representación esquemática de un sistema catalítico típico homogéneo (Figura 2), cada número en círculo representa una especie metálica. El corazón del sistema es el bucle, que en este caso consiste en los complejos 2-7, los cuales están conectados en una secuencia cíclica mediante pasos elementales. Es mediante la repetición del ciclo que un átomo metálico puede convertir varias moléculas de sustrato S_1 y S_2 en moléculas de producto P. Adicionalmente a las especies dentro del bucle, hay otras especies afuera (1 y 8) conectadas al ciclo mediante reacciones reversibles y otra (9) conectada mediante una reacción irreversible. Hay que notar que cualquier compuesto que este en el bucle o pueda ser conectada a una especie en el bucle puede ser cargada al sistema como catalizador. Un compuesto como 9, es comúnmente referido como “catalizador muerto” o “producto de

⁵ Smokefoot / Wikimedia commons/ CC-BY-SA-0

desactivación del catalizador”. Reacciones que saquen al metal irreversiblemente del ciclo son responsables de la vida finita de los sistemas catalíticos reales. Una medida útil de la vida del catalizador es el número de ciclos antes de que la desactivación ocurra, el TON (turnover number) está dado por la tasa relativa de ciclos alrededor del bucle hasta la desactivación del catalizador. Una medida útil de la actividad instantánea del catalizador es la tasa de rotación, TOF (turnover frequency), que es el número de moléculas de producto producidas, por átomo de metal en el sistema, por unidad de tiempo.

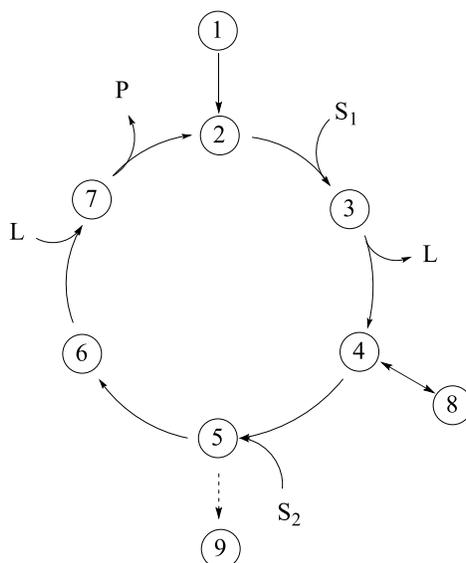


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo típico de un sistema catalítico homogéneo. S_1 y S_2 son sustratos, P producto y L representa el ligante.

Hay que notar que las flechas sólidas en el bucle están dibujadas en una dirección para indicar el mayor flujo en la reacción; de hecho, los pasos individuales en la reacción pueden ser, y a menudo lo son, reversibles, por lo que una mezcla de equilibrios de reactivos y productos puede existir en cualquier dirección. Un sistema catalítico incrementa la velocidad a la que se alcanza el equilibrio, pero no afecta la distribución del equilibrio.

Se muestra el caso de la formación de un solo producto (Figura 2), sin embargo, la mayoría de los sistemas catalíticos producen más de un producto. Cada producto adicional requiere un bucle adicional en el camino mecanístico, aunque los ciclos son unidos por las rutas de reacción o por intermediarios catalíticos en común. En adición a los sustratos y productos que pueden coordinarse o disociarse, hay ligantes L , los cuales también pueden entrar o salir del bucle, pero cuyo rol es menos aparente. El comportamiento de L generalmente depende de su carácter electrónico y estérico. Entender como “sintonizar” los efectos en el ligante para hacer sistemas catalíticos más activos, selectivos, y robustos es el mayor desafío que se enfrenta en catálisis homogénea. El desarrollo de un acercamiento racional a esta

sintonización depende de otro gran reto, determinar los mecanismos de sistemas catalíticos homogéneos.⁶

Se estima que el 90% de todos los productos químicos comerciales implican catalizadores en algún punto de su proceso de manufactura.⁷ En 2005, los procesos catalíticos generaron cerca de \$900 billones de dólares en todo el mundo. La demanda global de catalizadores en 2014 fue estimada en \$33.5 billones de dólares.⁸

1.2 Ligantes

Un ligante es un ion o una molécula que se une a un átomo metálico para formar un complejo de coordinación. Las interacciones metal-ligante sirven para modular las propiedades electrónicas y el entorno estérico de la esfera de coordinación del metal, que permite cierto control de la estructura y reactividad los complejos metálicos. La química organometálica, así como la catálisis homogénea, se han enriquecido por el diseño y estudio de nuevos motivos estructurales. Entender como los ligantes influyen las propiedades de las especies metálicas ha permitido el descubrimiento y optimización de reacciones catalizadas por metales que son explotadas en la síntesis de un amplio espectro de moléculas y materiales. Más allá, tal entendimiento ha permitido a los químicos aislar y estudiar intermediarios reactivos de relevancia en procesos biológicos o industriales. También se han descubierto nuevos modos de enlace entre los metales y ligantes orgánicos o del grupo principal.⁹

Actualmente, se conoce una plétora de tipos y estructuras de ligantes monodentados, bidentados, polidentados, con un solo átomo donador como N, C, S, P, O, Se y Te, o múltiples átomos donadores (como P,N o P,O), ligantes quirales, aquirales, y ligantes con características electrónicas o estéricas diversas. Esta extensiva biblioteca es resultado del rápido desarrollo de la química organometálica. El impulso para optimizar las propiedades de los complejos de metales de transición como el desempeño catalítico, desencadenó un crecimiento evolutivo. La variación y combinación sistemática de estructuras exitosas, destinadas a optimizar el desempeño del ligante, inevitablemente condujeron a nuevas propiedades y a la optimización de los sistemas catalíticos.

Cuando se diseña un nuevo catalizador la elección del metal es naturalmente de gran importancia. Esta elección está usualmente dictada por la reacción catalítica prevista y en el conocimiento preexistente. Aunque la mayoría de los metales de transición son capaces de facilitar todos los pasos elementales que constituyen un ciclo catalítico, varias reacciones catalíticas son dominadas por metales específicos, como paladio para sustituciones alílicas, o rodio para la hidroformilación de alquenos. El siguiente paso es en general, ajustar la reactividad del metal añadiendo un ligante. No es de sorprender que la naturaleza del átomo donador sea vital en la influencia de la reactividad del metal. Las propiedades σ -donador y

⁶ Tolman, C. A.; Faller, J. W. Mechanistic Studies of Catalytic reactions Using Spectroscopic and Kinetic Techniques. En *Homogeneous catalysis with metal phosphine complexes*, 1st ed.; Plenum Press, **1983**; pp 13-102.

⁷ *Recognizing the Best in Innovation: Breakthrough Catalyst*. R&D Magazine, September **2005**, p. 20

⁸ *Market Report: Global Catalyst Market* (2nd ed.). Acmit Market Intelligence.

⁹ Stradiotto, M.; Lundgren, R. J., *Ligand Design in Metal Chemistry*, **2016**, John Wiley & Sons, Inc.

π -aceptor, así como la congestión estérica impuesta en el metal influyen en el desempeño catalítico. En el caso de ligantes bidentados (Figura 3), el ángulo de mordida forzado en el metal también tiene un efecto profundo en los efectos electrónicos y estéricos en el metal.

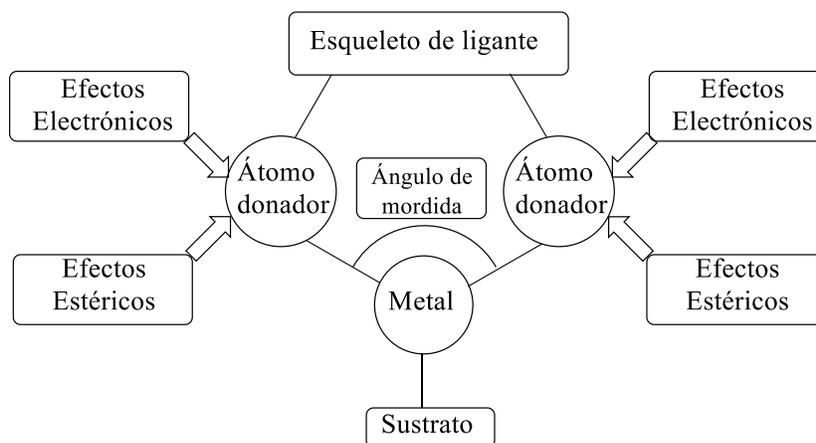


Figura 3. Representación esquemática los parámetros usados para diseñar nuevos y optimizar los catalizadores existentes.

El fósforo a menudo ha sido una opción para el átomo donador de elección, y tiene una historia como un átomo coordinante para metales de transición. Ha habido un entendimiento profundo de los efectos de ligantes basados en fósforo sobre las propiedades de complejos de metales de transición, gran parte debido a la facilidad con que se puede estudiar mediante análisis de RMN-³¹P. Estos ligantes tienen la habilidad única de estabilizar metales en varios estados de oxidación, diferentes geometrías, y aún más importante, pueden ser modulados para cambiar radicalmente la reactividad del catalizador. Cambios en la estructura de una fosfina pueden alterar completamente la distribución del producto, la actividad, la regioquímica o la enantioselectividad de una reacción. De hecho, hay muchos procesos que no funcionan en absoluto, a menos que se haga una elección de ligante adecuada.¹⁰ Aunque las opciones para ajustar las propiedades electrónicas y estéricas de una fosfina son muy variadas, a veces su síntesis es impráctica y se dificultan las aplicaciones. Por lo que el desarrollo de ligantes eficientes, que lleven a catalizadores más activos y que puedan ser preparados fácilmente, sigue siendo un importante tópico en el área.

1.3 Fosfinas como ligantes

El papel clave de los ligantes de fósforo (III) en catálisis con metales de transición ha incitado muchos intentos para cuantificar los factores que influyen en el enlace de estos ligantes a los metales de transición y la reactividad de los complejos. Para ligantes monodentados, el enlace metal-ligante es afectado por propiedades estéricas y electrónicas del ligante. Para racionalizar la reactividad de complejos metálicos con fosfinas algunos parámetros han sido desarrollados. El entendimiento cualitativo y cuantitativo de estos parámetros es crucial para un diseño racional, que considere los efectos en las interacciones metal-ligante y ligante-sustrato retroactivamente. Más aún, estos parámetros han sido usados en relaciones lineales

¹⁰ Fairlamb, J. S.; Lynam J. M. *Organometallic Chemistry*, Vol. 35, RSC Publishing, 2009.

con la energía libre con el propósito de predecir propiedades fisicoquímicas y actividad catalítica de nuevos complejos metálicos con fosfinas. Desafortunadamente, esto ha probado ser considerablemente más complicado de lo que se pudiera esperar. Con el fin de racionalizar resultados catalíticos como función de las estructuras del ligante, las relaciones estructura-actividad usualmente se exploran pequeñas familias de ligantes que idealmente solo modifican una variable, como el ángulo de mordida, el volumen estérico, la contribución electrónica, etc. Intrínsecamente es difícil modificar una sola variable sin afectar las otras; sin embargo, la cuantificación y manipulación de los parámetros de los ligantes son indudablemente herramientas en el análisis de la relación estructura-actividad y diseño de nuevos ligantes.

1.3.1 Parámetros electrónicos.

Las propiedades electrónicas generales de los ligantes de fósforo (III) han sido estudiadas usando una variedad de métodos. Un enfoque es usar complejos con ligantes mixtos y evaluar la respuesta de los otros ligantes sobre los cambios electrónicos en el centro metálico causados por la fosfina. Strohmeier demostró que las frecuencias de grupos carbonilo en IR de complejos son una medida de las propiedades electrónicas de los ligantes.¹¹ Medir la frecuencia de estiramiento de ligantes carbonilo en complejos de metales de transición se ha convertido en un método común para evaluar los efectos electrónicos de los ligantes organofosforados. Tolman definió el parámetro electrónico (χ) para ligantes basados en fósforo apoyado en el espectro de IR de complejos $\text{NiL}(\text{CO})_3$, utilizando $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ como ligante de referencia.¹² El parámetro χ de diferentes ligantes fosfinas sustituidas está definido como la diferencia entre las frecuencias de estiramiento A_1 de $\text{LNi}(\text{CO})_3$ y $\text{P}(t\text{-Bu})_3\text{Ni}(\text{CO})_3$ en cm^{-1} . Tolman mostró que las contribuciones individuales de los sustituyentes son a menudo aditivas (es decir, el valor total de χ de un ligante puede ser equivalente a la suma de los valores χ_i individuales de los sustituyentes). Este enfoque conduce a la medición total de la habilidad donadora de la fosfina. Sin embargo, es necesario considerar que las propiedades electrónicas de las fosfinas surgen de dos contribuciones, σ -donación y π -acidez. La σ -donación es el efecto donador del par solitario del átomo de fósforo hacia los orbitales vacíos del metal, y la π -acidez se refiere a la aceptación (retro donación) de la densidad electrónica de los orbitales llenos del metal hacia los orbitales vacíos del ligante (Figura 4). Cuáles son los orbitales del ligante involucrados en la retrodonación aun es un debate, pero el actual punto de vista es que la donación ocurre de los orbitales d del metal a orbitales σ^* del ligante de fósforo.¹³

¹¹ W. Strohmeier, F. J. Müller, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2812-2821

¹² C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956-2965

¹³ a) A. G. Orpen, N. G. Conelly, *Organometallics* **1990**, *9*, 1206-1210. b) J. A. Tossel, J. H., Moore, J. C. Giordan, *Inorg. Chem. Soc.* **1985**, *24*, 1100-1103.

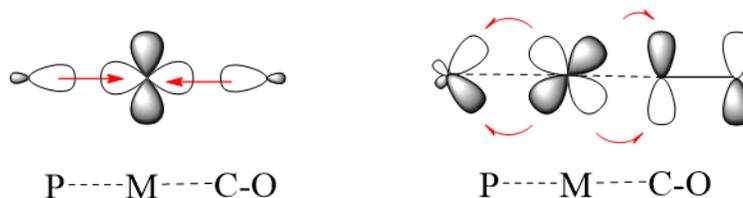


Figura 4. Contribuciones σ -donación (izquierda) y retrodonación- π (derecha) en el enlace metal-ligante

La separación de estos dos parámetros entrelazados no es trivial, y varios estudios se han dedicado a ello. Drago propuso para la σ -donación un modelo con dos contribuciones, E_B y C_B , que representan las contribuciones electrostáticas y covalentes de la reactividad de las fosfinas.¹⁴ El modelo de Drago está basado en las entalpías de formación de los aductos entre el σ -donador de fósforo y diferentes aceptores- π , medidas en disolventes poco solvatantes, lo cual es usado para cuantificar la propiedad de σ -donador de la fosfina. Sin embargo, este método ha mostrado significativos efectos estéricos y de acidez- π para ligantes aceptores voluminosos.^{16b}

El desarrollo de una medida cuantitativa de la acidez- π de los ligantes de fósforo también ha probado ser difícil. Graham y Treichel discutieron casi simultáneamente el uso de frecuencias de estiramiento de CO en complejos octaédricos $LM(CO)_5$ para la separación de las contribuciones σ -donación y acidez- π en el enlace metal-ligante.¹⁵ Ellos razonaron que la capacidad de aceptor- π del ligante L debería afectar principalmente la frecuencia de estiramiento de los ligantes CO coordinados *trans*, compitiendo por la densidad electrónica de los orbitales de la simetría correcta d del metal que son usados en la retrodonación. En contraste la propiedad de donación- σ de L debería afectar las frecuencias de estiramiento de ambos ligantes CO, *cis* y *trans* de manera similar. Desafortunadamente, tampoco este modelo es preciso.

1.3.2 Efectos estéricos.

Complementariamente al desarrollo de parámetros electrónicos, varios parámetros estéricos han sido introducidos. Uno de los conceptos para cuantificar el volumen estérico de las monofosfinas aplicado ampliamente es el ángulo de cono (θ), que fue introducido por Tolman (Figura 5).¹⁶ Desde el centro metálico localizado a 2.28 Å al átomo de fósforo del ligante (distancia típica del enlace Ni-P), un cono rodea todos los átomos en el ligante. El ángulo resultante es una medida del volumen estérico del ligante. Desafortunadamente, los ligantes rara vez tienen un ángulo de cono perfecto y múltiples ligantes coordinados al centro metálico pueden adoptar diferentes geometrías que resultan en un menor volumen estérico que el esperado de sumas individuales de sus ángulos de cono. En muchos complejos cuadrado-planos se ha encontrado que la suma individual de ángulos de cono es mayor a los 360°.

¹⁴ a) R. S. Drago, S. Joerg, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2654-2663. b) S. Joerg, R. S. Drago, J. Sales, *Organometallics*, **1998**, *17*, 589-599

¹⁵ a) W. A. G. Graham, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 315-321. b) R. P. Stewart, P. M. Techel, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 1942-1944.

¹⁶ C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348

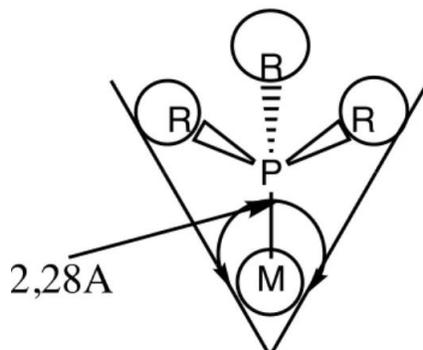


Figura 5. Definición del ángulo de cono de Tolman.

Con el uso creciente de los métodos computacionales varios aproximaciones han surgido para aliviar estas carencias.¹⁷ La mayoría de los sistemas catalíticos son demasiado grandes para usar de manera precisa métodos *ab initio* de alto nivel o métodos de teoría de funcionales de la densidad. Con las nuevas técnicas se permite la separación de un complejo catalítico en un centro reactivo (responsable de la mayoría de los efectos estéricos) que es tratado con un alto nivel de teoría, y una especie no reactiva que es tratada con un nivel menor de teoría.¹⁸ Esto permite una separación sencilla de los efectos estéricos y electrónicos. Una de las conclusiones más importantes de este tipo de estudios es que no es solo la cantidad de impedimento estérico, también lo es la distribución geométrica del volumen alrededor del centro metálico lo que puede tener una influencia dramática en la actividad y selectividad de los complejos de transición.

Un parámetro especialmente relevante en el contexto de este trabajo es la constante de acoplamiento $^1J_{\text{PSe}}$, que se usa para determinar la habilidad donadora (efectos electrónicos) de heterofosfinas multidentadas de los respectivos selenuros de fósforo. El efecto de los sustituyentes en el átomo de fósforo sobre los desplazamientos químicos de ^{77}Se había sido considerado ya por McFarlane y Rycroft.¹⁹ Del estudio de un amplio intervalo de compuestos organoselenados, se sabe que el desplazamiento químico de selenio se mueve a campo bajo conforme aumenta el efecto electro-atractor sobre el átomo de selenio. Ya que los selenuros de fosfinas usualmente tienen desplazamientos químicos a campo alto, se ha descrito que la forma dipolar II (Figura 6) de estos compuestos es la contribución mayor de las formas canónicas, sin embargo, también se ha señalado que la contribución de forma I del híbrido de resonancia depende de la habilidad de los sustituyentes en el átomo de fósforo para involucrarse en las interacciones $p_{\pi}-d_{\pi}$ con fósforo. La presencia de los sustituyentes capaces de un enlace π con fósforo hace que los orbitales 3d de fósforo estén menos dispuestos al traslape con los orbitales 4p de selenio, y consecuentemente la contribución de la forma II disminuye y I incrementa.

¹⁷ T. L. Brown, K. J. Lee, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, 128, 89-116

¹⁸ F. Maseras, K. Matsubara, *J. Comput. Chem.* **1995**, 16, 1170-1179

¹⁹ W. McFarlane and R. J. Wood, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1397-1402

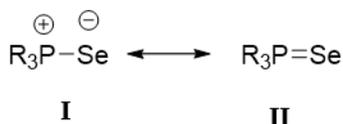


Figura 6. Formas canónicas de los selenuros de fosfina.

En otras palabras, el valor de $^1J_{\text{PSe}}$ depende de la naturaleza de los sustituyentes en el átomo de fósforo. En general, el valor incrementa con sustituyentes más electroattractores presentes en el átomo de fósforo. Gracias a un modelo propuesto, que relaciona la basicidad de algunas fosfinas con el valor de la constante $^1J_{\text{PSe}}$ (Figura 7), aunque sin considerar la interferencia debida al impedimento estérico.²⁰

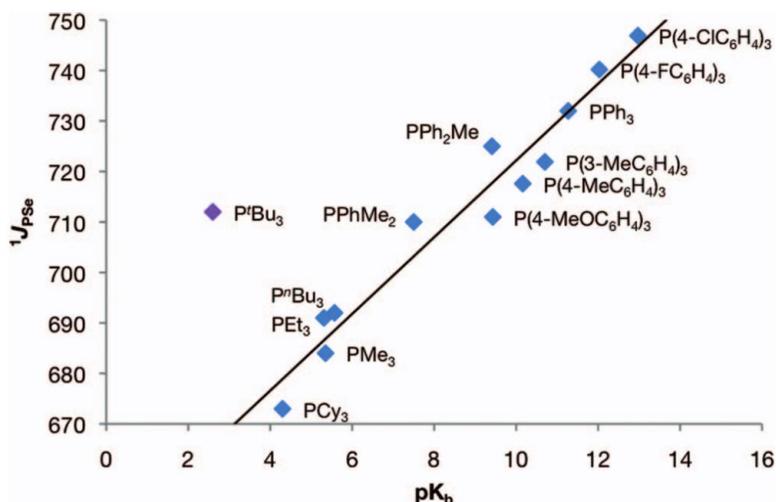


Figura 7. Correlación $^1J_{\text{PSe}}$ y pK_b de algunas fosfinas

1.4 Fosfinas con esqueleto pirrol

En 2004 Beller y colaboradores propusieron una nueva familia de monofosfinas como ligantes con un esqueleto rico en electrones y estéricamente impedidas con el fin de diseñar un sistema catalítico eficiente en el acoplamiento Suzuki-Miyaura usando como materias primas cloruros de arilo. Por primera vez se reportó la síntesis y aplicación en catálisis de ligantes PAP (2-Phosphino-1-ArylPyrrole) (Figura 8). Obteniendo un sistema capaz de realizar el acoplamiento Suzuki-Miyaura con una carga catalítica muy baja de 0.005 a 0.01% mol utilizando cloruros de arilo y heterocíclicos, con altos valores de TON y tolerante a varios grupos funcionales.²¹

²⁰ U. Beckmann, D. Süslüyan, P. C. Kunz, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2011**, 186, 2061-2070

²¹ A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.* **2004**, 38-39

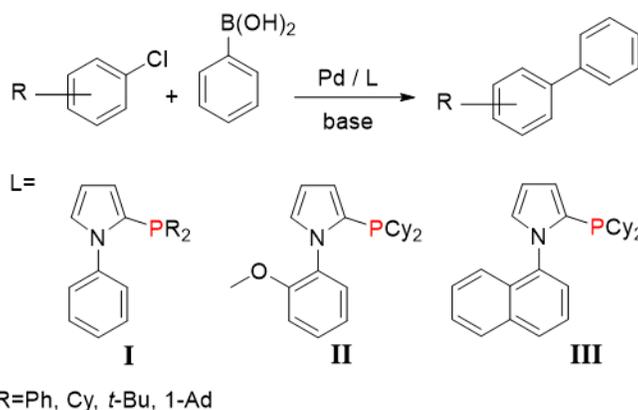


Figura 8. Acoplamiento Suzuki-Miyaura con cloruros de arilo, una familia de ligantes PAP

Actualmente, parte de las estructuras reportadas por Beller integran una familia de ligantes comerciales distribuidos por MERCK® con el nombre cataCXium® (estructura **I**).²² Con sus principales características como estructuras ricas en densidad electrónica, el impedimento estérico, y la incorporación del pirrol se han obtenido buenos resultados en acoplamientos C-C como C-N.

Los ligantes PAP han intervenido en una amplia variedad de reacciones, por ejemplo, se han aplicado en la síntesis de oligosacáridos (Figura 9), mejorando significativamente los métodos tradicionales en términos de economía atómica, altos rendimientos y control de la selectividad en el carbono anomérico. Todas estas ventajas son el resultado de una cuidadosa selección de la combinación de ligante/metál de transición.²³

²² https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/technical-documents/technical-article/chemistry-and-synthesis/cross-coupling/catacxium?gclid=Cj0KCQjw48OaBhDWARIsAMd966BF3yAEoMKRk-vCiOxOPmdh5jfZ208wi4SMYZTR_5gSdmsLiKSI0hAaArVFEALw_wcB&gclidsrc=aw.ds (Accedido Octubre 2022)

²³ A. Sau, R. Williams, C. Palo-Nieto, A. Franconetti, S. Medina, M. C. Galan, *Angew Chem Int. Ed.* **2017**, *56*, 3640-3644

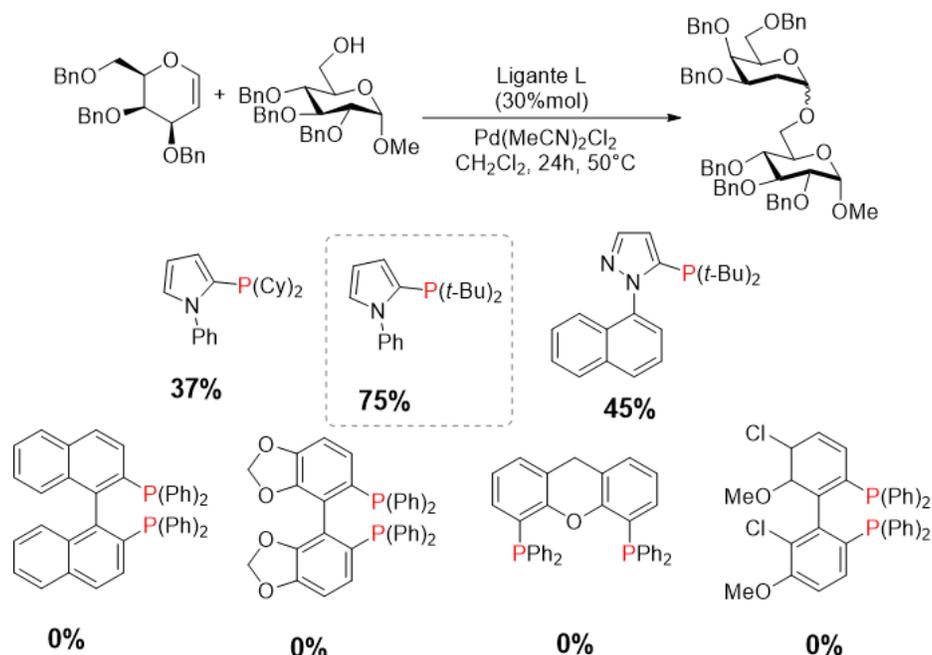


Figura 9. Ligantes probados en la glicosilación mediada por Pd.

Los ligantes PAP también han probado ser activos en sistemas catalíticos con otros metales como rutenio, en este caso se probaron diferentes fosfinas monodentadas y bidentadas, varias de estas fosfinas llevan a buenas conversiones, pero de entre los diferentes ligantes evaluados, aquellos que incluyeron un pirrol en su esqueleto resultaron los más eficientes (Figura 10).²⁴

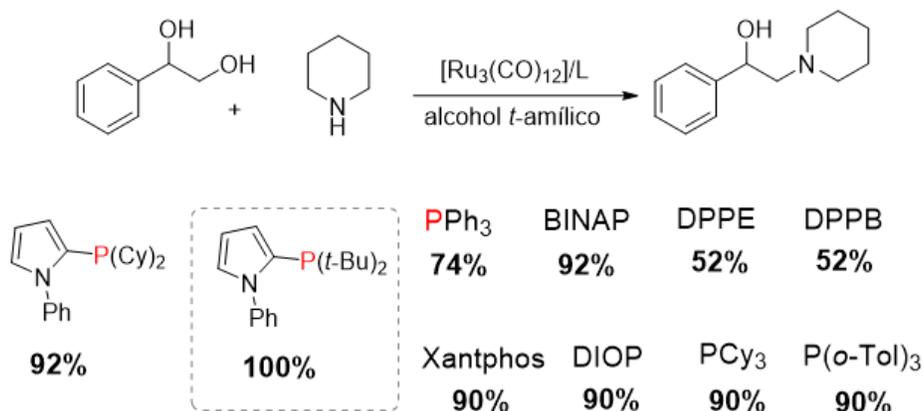


Figura 10. Aminación de 1-fenil-1,2-etanediol con piperidina y diferentes ligantes.

Otro ejemplo de la reactividad de estos ligantes en un sistema catalítico es la arilación selectiva de aminas acíclicas protegidas con Boc. Se encontró que la selectividad depende

²⁴ S. Bähn, A. Tillack, S. Imm, K. Mevius, D. Michalik, D. Hollmann, L. Neubert, M. Beller, *ChemSusChem*, **2009**, 2, 551-557

del ligante, mientras $Pt\text{-Bu}_3$ lleva a la α -arilación un pequeño grupo de fosfinas basadas en azoles induce mayormente β -arilación (Figura 11).²⁵

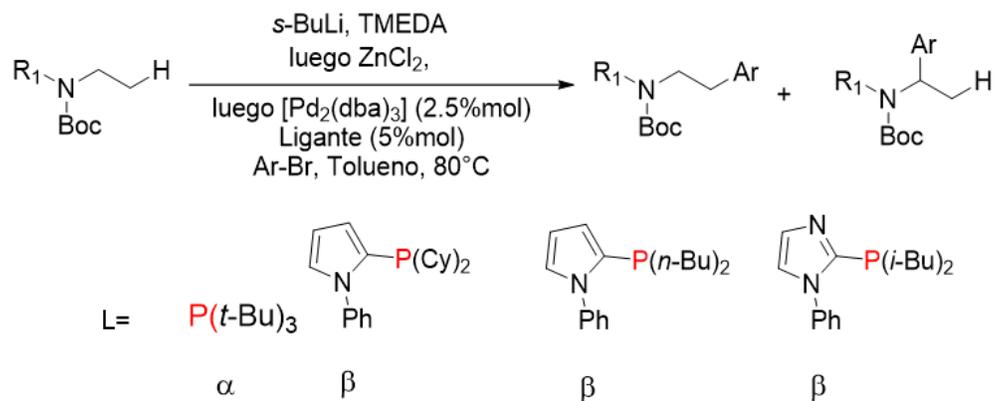


Figura 11. α y β arilación de aminas catalizada por Pd de aminas cíclicas y acíclicas

Las fosfinas con esqueleto de pirrol han tenido un buen historial en diversos sistemas catalíticos como ligantes privilegiados,²⁰⁻²⁴ es evidente que la estructura merece una atención en el diseño de nuevos ligantes para producir sistemas catalíticos activos, eficientes, tolerantes y robustos.

²⁵ A. Millet, D. Dailler, P. Larini, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2678-2682

2. ACOPLAMIENTO SUZUKI CARBONILANTE

2.1 Introducción

En 2010 el premio Nobel de Química fue otorgado a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.²⁶ Sus descubrimientos durante la década de 1970 sentaron las bases del campo del acoplamiento cruzado catalizado por paladio (Figura 12). Estas observaciones revolucionaron la manera en que los químicos conceptualizaban y construían moléculas, al mismo tiempo proporcionaron métodos novedosos para procesos de formación de los enlaces C-C.

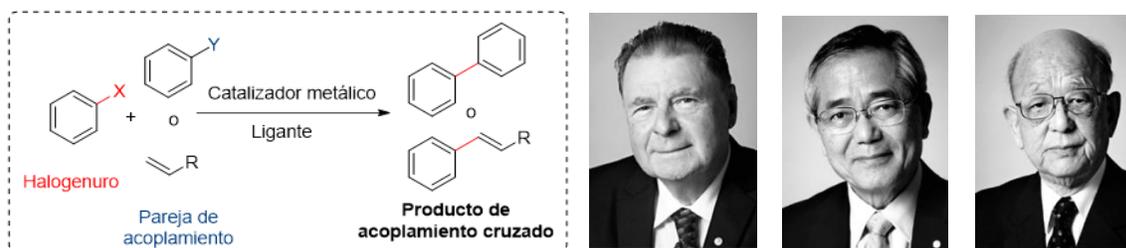


Figura 12. Esquema general de los acoplamientos cruzados por paladio. Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.

Con el tiempo, estos descubrimientos sirvieron para desarrollar una amplia variedad de acoplamientos cruzados adicionales.²⁷ En este crecimiento exponencial en el campo, muchos factores han influido en el panorama general de los acoplamientos cruzados. Los primeros procesos de homoacoplamiento que se relacionaban conceptualmente con los acoplamientos cruzados, por ejemplo, Ullmann y Kharasch, tal vez inspiraron a los químicos a reflexionar sobre la posibilidad de formar un enlace C-C selectivamente entre dos fragmentos estructurales diferentes, en lugar de dos idénticos. La década de 1970 estuvo llena de innovación en el campo de la catálisis con metales de transición con valiosas contribuciones de Beletskaya, Corriu, Kumada, Kochi, Murahashi, Sonogashira, Stille, Trost, Tsuji y Akio Yamamoto.²⁸ Estas contribuciones, junto con el trabajo definitorio de Heck, Negishi y Suzuki, demostraron que los átomos de carbono en todos los estados de hibridación (dominada por carbono sp^2) experimentan reacciones de formación de enlace C-C catalizadas por paladio. Aunque son varios los metales que son capaces de catalizar los diferentes pasos de estas reacciones, los catalizadores basados en paladio dominan la escena hasta el punto en que estas reacciones se han convertido en métodos estándar para evaluar la reactividad de las

²⁶ nobelprize.com

²⁷ C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *52*, 5062-5085

²⁸ a) I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 551 – 564. b) R. J. P. Corriu, J. P. Mase, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a. c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374 – 4376. d) J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487 – 1489. e) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408 – 2417. f) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, *16*, 4467 – 4470. g) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636 – 3638. h) B. M. Trost, T. J. Fullerton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292 – 294. i) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387 – 4388. j) M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63 – C64

especies de paladio como potenciales catalizadores, además de sus aplicaciones a escala laboratorio e industrial.

Los primeros sistemas catalíticos desarrollados resultaron sumamente valiosos en la síntesis de fármacos como Losartan²⁹ y Valsartan (acoplamiento Suzuki-Miyaura),³⁰ Eletriptan (reacción de Heck)³¹ e Imatinib (aminocarbonilación y aminación de Buchwald-Hartwig)³² así como agroquímicos como Boscalid (acoplamiento Suzuki-Miyaura) (Figura 13).³³

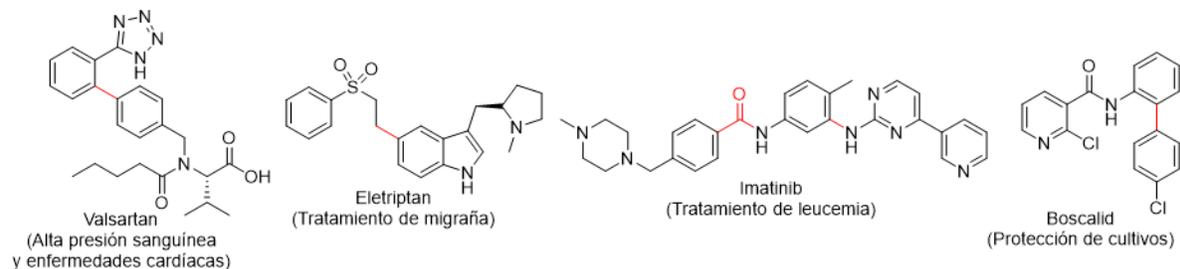


Figura 13. Aplicaciones tempranas de tecnología de acoplamiento cruzado en el desarrollo farmacéutico y agroquímico.

Todos estos trabajos marcaron el comienzo de una nueva era en química orgánica, lo que estimuló esfuerzos para ampliar el alcance de todas estas reacciones. Como consecuencia, fueron desarrollados los acoplamientos bajo condiciones suaves con cargas bajas de Pd. Mediante un mejor entendimiento de las propiedades estéricas y electrónicas de los ligantes en química orgánica, así como las propiedades enlazantes de los metales usando los principios de la química de coordinación condujeron a la creación e implementación de complejos organometálicos como catalizadores altamente eficientes.³⁴

Estas reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio se han convertido en una poderosa herramienta para la síntesis química tanto en la academia como en la industria.³⁵ Especialmente la activación de los enlaces Ar-X (X=I, Br, Cl, OTf, OTs, etc.) permiten la formación selectiva y específica de nuevos enlaces C-C, C-N, C-O, después del acoplamiento con el respectivo nucleófilo.

²⁹ R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.

³⁰ B. J. Bessa, B. P. Dalmases, C. J. Hugué, A. J. A. Perez. Process for the preparation of Valsartan and Precursors Thereof. WO Patent 2,005,102,987, Nov. 3, **2005**.

³¹ a) R. J. Ogilvie. New Process, WO Patent 2,002,050,063, June 27, **2002**. b) J. E. Macor, M. J. Wythes. Indole Derivatives. U. S. Patent 5,545,644, Aug 13, **1996**.

³² O. Loiseleur, D. Kaufmann, S. Abel, H. M. Meisenbach, B. Schmitz, G. Sedelmeier, N-phenyl-2-pyrimidine-amine Derivatives. WO Patent 2,003,066,613, Aug 14, **2003**.

³³ a) S. Jingquan, W. Xiangshan, Z. Xianzhen. Preparation Method of Boscalid. C. N. Patent 103,073,489, May 1, **2013**. b) S. Engel, T. Oberding. Method for Producing Substituted Biaryls. WO Patent 2,006,092,429, Sept 8, **2006**

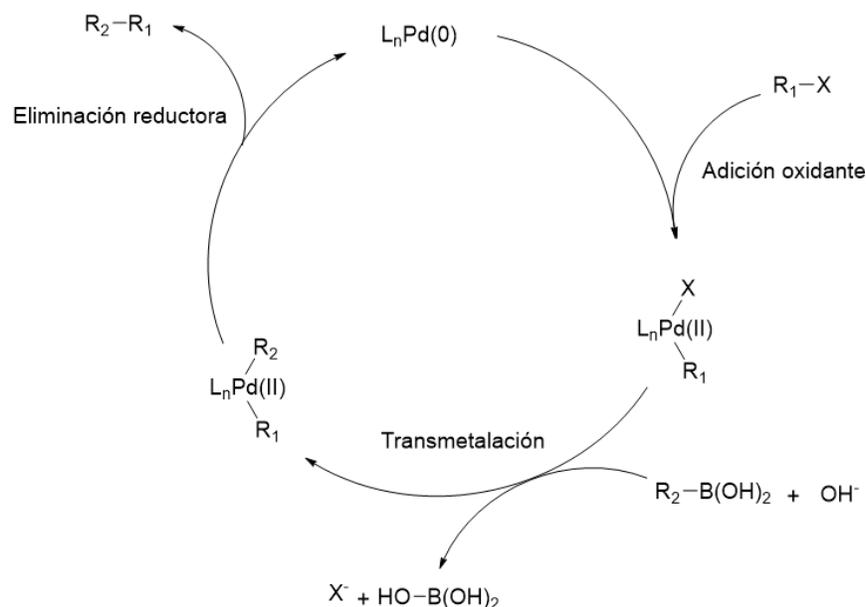
³⁴ P. G. Gildner, T. J. Colacot, *Organometallics* **2015**, *35*, 5497-5508.

³⁵ a) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871

2.1.1 Acoplamiento de Suzuki-Miyaura

El acoplamiento Suzuki-Miyaura es una reacción catalizada por metales de transición (típicamente paladio) entre un organoborano arílico, alquénflico o alquínflico y un halogenuro o pseudohalogenuro en condiciones básicas. En las últimas décadas, se ha convertido en uno de los más eficientes métodos de construcción de bifenilos sustituidos, poliolefinas y estirenos.³⁶ También es la reacción de acoplamiento cruzado que ha tenido la significancia tecnológica más importante, ya que tiene la ventaja de emplear reactivos de organoboro que no son tóxicos, son tolerantes a la humedad, el aire y la temperatura, existe además una gran variedad de estructuras alrededor de 1800 compuestos (ácidos borónicos, ésteres borónicos, y MIDA boronatos) están disponibles comercialmente.³⁷

El ciclo catalítico generalmente aceptado (Esquema 1), comienza con la especie catalítica activa $L_nPd(0)$ donde L representa el ligante que estabiliza a la especie de Pd(0).³⁸ La especie de Pd(0) puede ser añadida directamente a la reacción, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2$ y $Pd(t-Bu_3P)_2$. Una alternativa al uso de especies de Pd(0) es el uso de especies de Pd(II) las cuales son reducidas *in situ*. La ventaja es que las especies de Pd(II) son más estables que las de Pd(0), pero típicamente también son menos reactivas y requieren de una reducción para generar la especie activa. Ejemplos representativos de especies de Pd(II) son $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(Ph_3)_2Cl_2$. La reducción de Pd(II) es efectuada por una fosfina o el exceso de ácido borónico o éster borónico en la reacción.



Esquema 1. Mecanismo general de la reacción de acoplamiento cruzado

Una vez que se ha generado Pd(0), el siguiente paso que ocurre es la adición oxidante del Pd(0) en el enlace C-X del halogenuro de arilo para dar $R_1Pd(II)$. La facilidad de la adición oxidante es influenciada por la fuerza del enlace C-X y generalmente sigue la tendencia Ar-

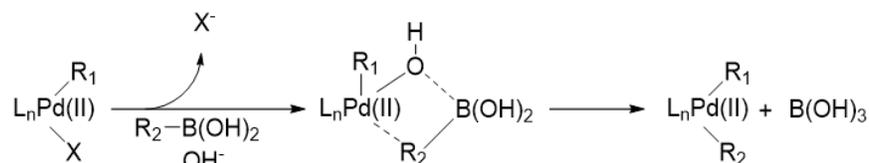
³⁶ P. Devendar, R.-Y. Qu, W.-M. Kang, B. He, G.-Y. Yang. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8914-8934

³⁷ A. Biffis, P. Centomo, A. D. Zotto, M. Zecca. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249-2295

³⁸ C., Amatore; E. Carre; A. Jutland; M., M'Barki. *Organometallics*. **1995**, *14*, 1818-1826.

$I > \text{Ar-Br} \geq \text{Ar-OTf} \gg \gg \text{Ar-Cl} \approx \text{ArOTs}$.³⁹ El orden no es absoluto y puede ser influenciado por el ligante en Pd(0), pero en general cloruros de arilo son las especies más desafiantes y la especie más reactiva son los yoduros de arilo. También cabe mencionar que grupos electroattractores en el halogenuro de arilo facilitan la adición oxidante, mientras que grupos donadores la dificultan.⁴⁰

Después de la adición oxidante, ocurre la transmetalación del aril boronato con $R_1\text{Pd(II)X}$. En el acoplamiento Suzuki-Miyaura, la adición oxidante o la transmetalación puede ser el paso limitante. De manera típica la reacción ocurre en presencia de una base inorgánica, y es crítica para la reacción. Los detalles exactos sobre que ocurre en este paso siguen siendo controversiales, aparentemente $R_1\text{Pd(II)X}$ y el arilboronato requieren un puente hidroxilo (o alcóxido) para reaccionar (Esquema 2).⁴¹ Originalmente, se proponía que el hidróxido reaccionaba con el arilboronato para formar una complejo tetracoordinado de boro y esta especie es la que reaccionaba con $R_1\text{Pd(II)}$, pero evidencias sugieren que, dependiendo de las circunstancias, se genera $R_1\text{Pd(II)OH}$ y reacciona con el arilboronato. El paso de transmetalación se facilita cuando hay grupos ricos en densidad electrónica en el arilboronato. El paso final del ciclo catalítico es la eliminación reductora de la especie de Pd(II) para regenerar Pd(0) mientras se genera el biarilo deseado.



Esquema 2. El rol propuesto del grupo hidroxilo como puente en la transmetalación

2.1.2 Influencia del ligante

Como se ha mencionado previamente, un catalizador apropiadamente seleccionado es esencial para el éxito de una reacción de acoplamiento. Una amplia variedad de motivos estructurales (ligantes y complejos metálicos) ha sido utilizada en el acoplamiento Suzuki-Miyaura. La naturaleza del ligante (o complejo) es importante, ya que tiene un impacto preponderante en la reactividad: la facilidad de la adición oxidante, transmetalación, y eliminación reductiva puede ser influenciada por el ligante. Hasta hoy, hay cinco categorías de motivos estructurales listados como los más usados en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio: a) bis(difenilfosfino)alquilo, b) trialquilfosfinas, c) arildialquilfosfinas, d) paladaciclos, e) carbenos *N*-heterocíclicos (Figura 14).⁴²

³⁹ a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922. b) A. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 1742-1744

⁴⁰ C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276-2282

⁴¹ a) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362-7370. b) C. Amatore, A. Jutard, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503. c) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616-6625.

⁴² Y. Tamaru, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Vol 2 (ed.: E. Negishi) Wiley-Interscience, New York, **2002**.

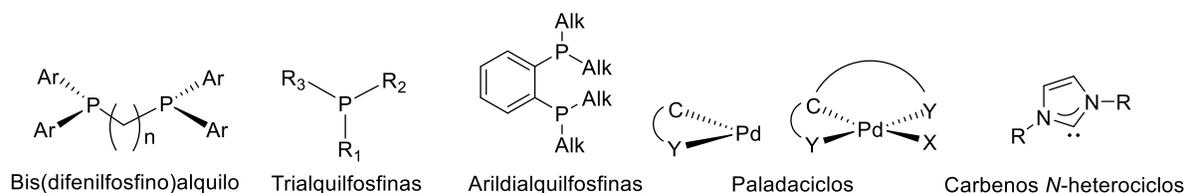


Figura 14. Motivos estructurales usados frecuentemente en acoplamientos mediados por Pd

El desarrollo de algunos ligantes notables como *t*Bu₃P,⁴³ PAP de Beller,⁴⁴ biaril-fosfanos de Buchwald,⁴⁵ y Q-Phos de Hartwig,⁴⁶ proveen excelente actividad catalítica en varias reacciones de acoplamiento, especialmente con cloruros de arilo. La popularidad de estos ligantes radica en sus características estructurales. Son ricos en electrones y estéricamente impedidos. La abundante densidad electrónica facilita el paso de la adición oxidante, mientras los esqueletos estéricamente impedidos pueden asistir al complejo catalítico para generar el complejo insaturado de Pd(0), lo cual puede facilitar tanto la adición oxidante como la eliminación reductiva (Figura 15).

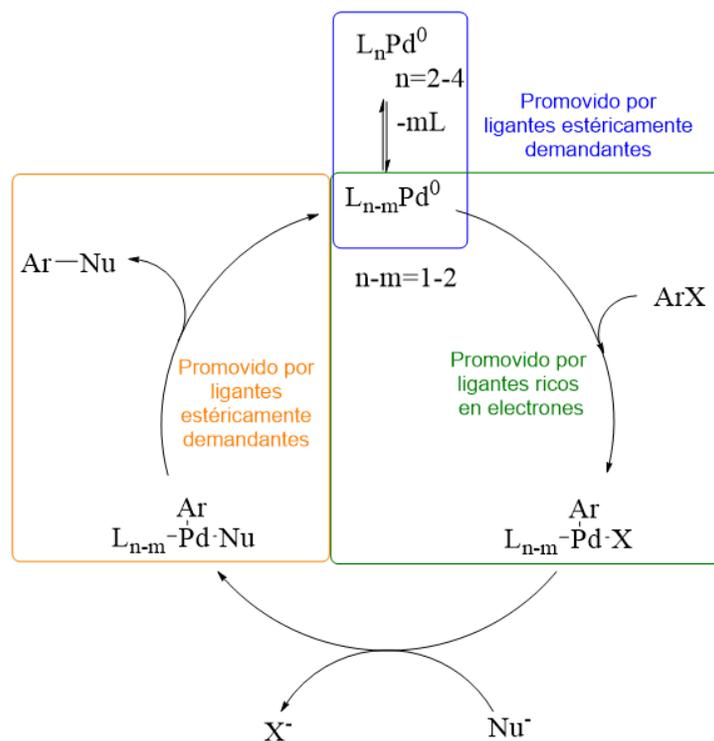


Figura 15. Rol de las propiedades electrónicas y estéricas en la promoción de reacciones de acoplamiento.

⁴³ a) F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028. b) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 1282-1284.

⁴⁴ a) S. Harkal, F. Rataboul, A. Zapf, C. Furhmann, T. Reirmeier, A. Monsees, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1742-1748. 2) A. Zapf, M. Beller, *Chem Commun.* **2005**, 431-440.

⁴⁵ a) J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2006**, *65*, 1158-1174. b) K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3564-3568. c) M. R. Bioscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *140*, 6686-6687

⁴⁶ a) Q. Shen, T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6586-6596. b) G. D. Vo, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2127-2130. c) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028-10029

Durante su desarrollo, el acoplamiento Suzuki-Miyaura ha experimentado cambios, y las actuales áreas de interés son: i) modificación de los parámetros de reacción; ii) desarrollo y modificación de ligantes nuevos/existentes, y su uso en el control de estéreo-, regio-, y quimioselectividad; iii) desarrollo de metodologías libres de ligantes mientras se obtiene el máximo rendimiento y selectividad y iv) uso de solventes ambientalmente amigables.

Cuarenta y dos años después de su descubrimiento, la reacción de Suzuki-Miyaura está más presente que nunca en los laboratorios de investigación de múltiples disciplinas, incluyendo ambos extremos del espectro: quienes desarrollan nuevas metodologías (nuevos catalizadores, nuevas parejas de acoplamiento) y quienes los aplican en su campo (materiales, síntesis, etc.).

2.1.3 Ligantes N,P en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Los ligantes usados para desarrollar nuevos y eficientes protocolos en acoplamientos cruzados C-C tienen características estructurales típicas. Ligantes eficientes tienden a ser monofosfinas ricas en electrones y estéricamente impedidas. Por supuesto, ligantes monofosfina pueden originar catalizadores de paladio estables, sin embargo, tienen una limitada capacidad coordinante para estabilizar los complejos reactivos de paladio con número de coordinación bajo. Estos complejos son altamente activos, pero se descomponen fácilmente a alta temperatura o calentamiento prolongado. La consecuente descomposición del catalizador activo puede llevar a la formación de paladio negro inactivo, lo que limita el TON (Turnover number), especialmente en condiciones de baja carga catalítica. Beller y su grupo han sugerido que un aumento del ligante monofosfina puede ser un medio efectivo para prevenir la descomposición de los complejos de baja valencia, permitiendo que se pueda disminuir la carga catalítica y que se maximice el TON.⁴⁷ Sin embargo, la elección entre reactividad y el costo de sacrificar ligante se vuelve un dilema y es claramente ineficiente.

La introducción de una fosfina hemilabil con dos sitios de coordinación con diferente habilidad donadora es un planteamiento que ha ganado atención con los años. Un grupo hemilabil ofrece reactividad y relativa estabilidad hacia el centro de paladio y es sensible a las necesidades del metal en las diferentes etapas del ciclo catalítico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno puede coordinarse débilmente a centros metálicos para estabilizar los complejos de baja valencia, y aun así disociarse en solución para proveer un sitio vacante cuando sea demandado. El número de ligantes monofosfina P,N y P,O que incorporan una fosfina estéricamente impedida en conjunto con un n o π -donador débil modulable ha crecido con el tiempo encontrando aplicaciones como el acoplamiento Suzuki-Miyaura, así como otros acoplamientos C-C y C-N (Figura 16).⁴⁸

⁴⁷ a) F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983-2990. b) S. Harkal, F. Rataboul, A. Zapf, C. Fuhrmann, T. Reirmeier, A. Monsees, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1742-1748.

⁴⁸ a) F. Y. Kwong and A. S. C. Chan, *Synlett* **2008**, *10*, 1440-1448. b) C. M. So, C. C. Chiu, C. P. Lau and F. Y. Kwong, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7803-7806. c) S. R. Gilbertson, D. Xie and Z. Fu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7240-7346. d) T. Schulz, C. Torborg, B. Schaffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadrov, A. Borner and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 918-921

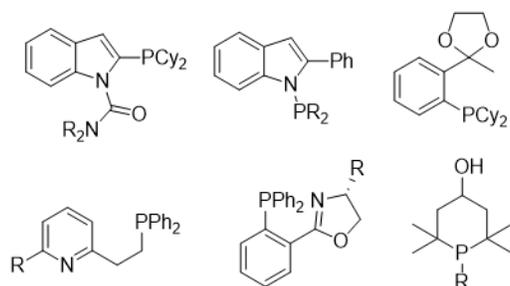


Figura 16. Ejemplos de ligantes tipo P,O y P,N

Kwong y colaboradores diseñaron un ligante hemilabil N,P con un esqueleto indol obteniendo una buena reactividad en el acoplamiento Suzuki-Miyaura (Figura 17) logrando acoplar una serie de cloruros de arilo con algunos ácidos borónicos obteniendo rendimientos superiores al 90%.^{48a} Sin embargo, este sistema a pesar de tener buena tolerancia y eficiencia con una baja carga catalítica requiere de una atmosfera de nitrógeno, una proporción Pd:L, de 1:3 y 24 h de reacción.

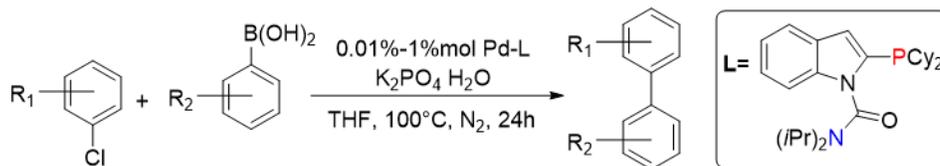


Figura 17. Acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo con un ligante N,P

El ferroceno es también un motivo estructural popular en el diseño de ligantes,⁴⁹ Hor sintetizó y aplicó un ligante N,P a base de ferroceno en el acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo con ácidos borónicos (Figura 18). El sistema catalítico es eficiente obteniendo biarilos en más de 95% de rendimiento.⁵⁰

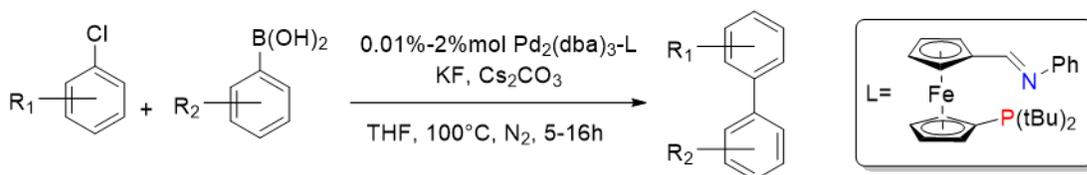


Figura 18. Acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo con un ligante N,P ferrocénico.

Una versión del ligante (Figura 18) con un esqueleto bencénico también ha sido evaluada (Figura 19), sin embargo, a pesar de los buenos resultados tiene como desventaja el uso de una atmosfera de un gas inerte. La reacción se lleva a cabo en este caso bajo atmosfera de argón.⁵¹

⁴⁹ D. Astruc. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 6-29

⁵⁰ Z. Weng, S. Teo, L. L. Koh, T. S. A. Hor, *Organometallics* **2004**, 23, 4342-4345

⁵¹ A. Scrivanti, V. Beghetto, U. Matteoli, S. Antonaroli, A. Marini, B. Crociani, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9752-9758

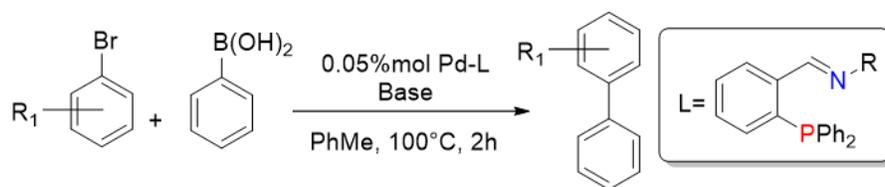


Figura 19. Acoplamiento Suzuki-Miyaura con ligante N,P

Otro ejemplo de la aplicación de ligantes N,P en el acoplamiento Suzuki-Miyaura es el dado por Crociani, cuyo diseño se basa en la quinolina. El uso de este ligante genera un sistema catalítico que trabaja con cargas catalíticas muy bajas (Figura 20).⁵²

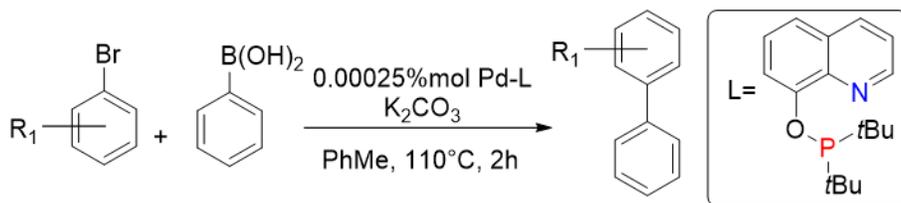


Figura 20. Acoplamiento Suzuki-Miyaura con ligante N,P con esqueleto de quinolina

Un ejemplo más de la reactividad de ligantes N,P en las reacciones de acoplamiento son los ligantes propuestos por Buchwald, que tienen actividad en el acoplamiento C-N (Figura 21). Se puede utilizar una baja carga catalítica, e incluso con algunos sustratos se llevó a cabo el acoplamiento a temperatura ambiente.⁵³

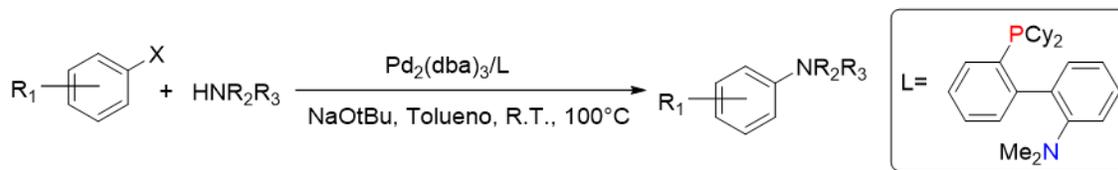


Figura 21. Aminación catalítica de bromuros y cloruros de arilo.

2.1.4 Acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante.

Después de avances importantes en el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por Pd, las transformaciones carbonilantes han emergido como una atractiva post-modificación de estas reacciones. La funcionalización de sustratos usando monóxido de carbono como fuente de C1 (carbonilación) es uno de los procesos industriales más importantes para la manufactura de químicos finos y a granel,⁵⁴ ya que es barato y adaptable en la síntesis de compuestos carbonílicos importantes (por ejemplo, aldehídos, amidas, ésteres, cetonas).

Al acoplamiento cruzado de tres componentes de halogenuros de arilo/pseudohalogenuros, ácidos borónicos, y monóxido de carbono, es conocida como la

⁵² A. Scrivanti, M. Bertoldini, U. Matteoli, S. Antonaroli, B. Crociani, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7611-7615

⁵³ D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723

⁵⁴ a) M. Beller, X. F. Xu, *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions: Carbonylative Activation of C-X Bonds*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2013**. b) L. Kollar, *Modern Carbonylation Methods*, WILEY-VCH Verlag GmbH, **2008**.

reacción carbonilativa Suzuki-Miyaura, y comparte las ventajas únicas del acoplamiento sin CO.⁵⁵ Actualmente esta reacción es una de los procesos más eficientes y convenientes para la síntesis de una plétora de biarilcetonas simétricas y asimétricas, compuestos particularmente importantes debido a su extensiva ocurrencia en numerosos fotosensibilizadores,⁵⁶ materiales orgánicos avanzados,⁵⁷ y compuestos de uso farmacéutico (Figura 22).⁵⁸

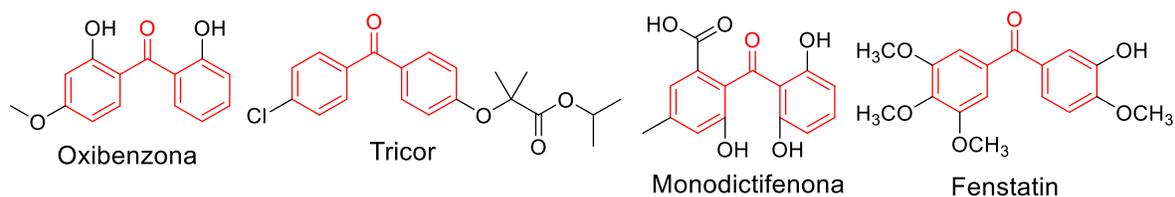


Figura 22. Compuestos relevantes con fragmento diarilcetona⁵⁹.

Las aplicaciones sintéticas y farmacéuticas de los derivados biarilcetona han atraído considerable interés sobre el acoplamiento carbonilante de Suzuki, ya que es una buena opción para el desarrollo de procesos industriales que utilicen monóxido de carbono en condiciones sencillas, seguras, económicas y ambientalmente benignas. Existen otros métodos sintéticos documentados como la acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos sustituidos⁶⁰ y la acilación de especies aril metálicas con derivados funcionales de ácidos carboxílicos.⁶¹ Sin embargo, la acilación de Friedel-Crafts es incompatible con varios grupos funcionales y tiene problemas con la regioselectividad. Es por ello, que la reacción carbonilante de Suzuki-Miyaura es una herramienta atractiva para la síntesis de una biblioteca de biarilcetonas. Esta transformación se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador homogéneo o heterogéneo, con base en un metal de transición como Pd, Cu, Ni, Fe, junto con ligandos y bases adicionales en una atmósfera de monóxido de carbono (Esquema 3).



Esquema 3. Esquema general del acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura

De entre los diferentes catalizadores con base en metales de transición, se ha encontrado que la mejor opción es una combinación de paladio con un ligante en fase homogénea. Mecánicamente, esta carbonilación incluye una adición oxidante, coordinación e inserción de monóxido de carbono, transmetalación y eliminación reductiva (Esquema 4).

⁵⁵ H. Neumann, A. Brennführer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645–3652

⁵⁶ T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726–4731

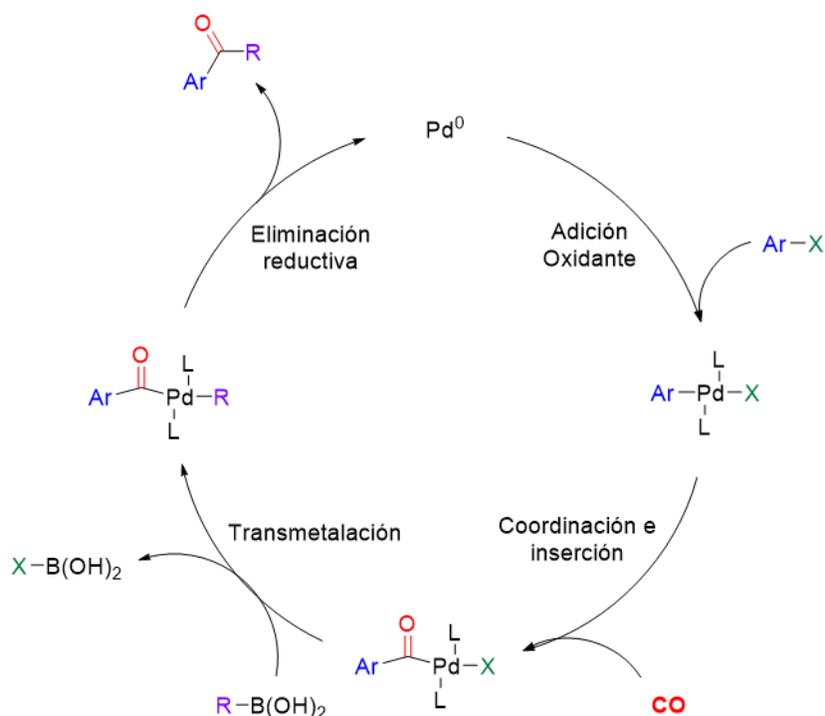
⁵⁷ K. Maeyama, K. Yamashita, H. Saito, S. Aikawa, Y. Yoshida, *Polym. J.* **2012**, *44*, 315–320

⁵⁸ A. L. Ong, A. H. Kamaruddin, S. Bhatia, *Process Biochem.* **2005**, *40*, 3526–3535

⁵⁹ H. Kim., S. Park., Y. Baek, K. Um, G. U. Han, D. H. Jeon, S. H. Han, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3486–3496

⁶⁰ a) D. O. Jang, K. S. Moon, D. H. Cho, J. G. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6063–6066. b) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10843–10845.

⁶¹ a) J. J. Brunet, R. Chauvin, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 89–95. b) K. Kobayashi, Y. Nishimura, F. Gao, K. Gotoh, Y. Nishihara, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1949–1952



Esquema 4. Mecanismo general para el acoplamiento carbonilativo Suzuki-Miyaura.

En reacciones de acoplamiento carbonilativo, el paso de la adición oxidante necesita un centro metálico rico en densidad electrónica, pero la coordinación de CO y la inserción requiere un centro metálico deficiente de densidad electrónica. La eliminación reductiva puede ser promovida por ligandos voluminosos, mientras que el paso de coordinación e inserción requiere que no sea demasiado voluminoso. Temperaturas elevadas pueden favorecer la adición oxidante y al mismo tiempo la descarbonilación de los complejos acilpalaadio. Adicionalmente la naturaleza del halogenuro, incluyendo el ambiente estérico y electrónico, a menudo es crítico.⁶²

Los principales retos de la reacción carbonilante de Suzuki son la generación de derivados biarilo, deshalogenación del correspondiente halogenuro, y la desactivación del catalizador metálico en presencia de CO gas. Por lo tanto, la concentración de CO gas en combinación con el ligante adecuado, la base y la temperatura son factores clave que determinan la velocidad de esta transformación; encontrar la apropiada combinación de estos parámetros es la clave del desarrollo de reacciones de acoplamiento carbonilativo.

Estudios tempranos en carbonilación se enfocaban en el uso de simples monofosfinas, trifenilfosfina o trialquilfosfinas como ligandos, tal es el caso del primer reporte formal del acoplamiento carbonilante de Suzuki (Figura 23), en el cual se pudieron obtener las cetonas asimétricas en buenos rendimientos (63-89%) y condiciones suaves.⁶³

⁶² E. Ullah, J. McNulty, C. Kennedy, A. Robertson, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4421-4424

⁶³ T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura and A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595-7598

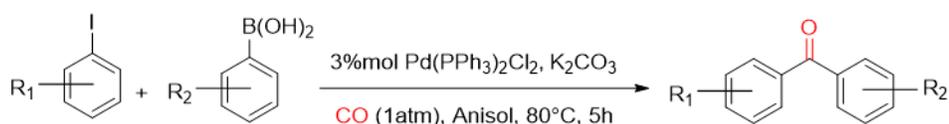


Figura 23. Primer acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura

Un sistema popular basado en el uso de monofosfinas es el de Pd-(*n*-Bu)PAd₂ (cataCXium® A). Con este sistema catalítico Beller pudo sintetizar antiinflamatorios como Ketoprofen y Suprofen (Figura 24). El acoplamiento carbonilante de Suzuki en ambos casos se realizó en condiciones relativamente suaves, mientras que la carbonilación del grupo vinilo requirió un considerable aumento de presión de CO.⁶⁴

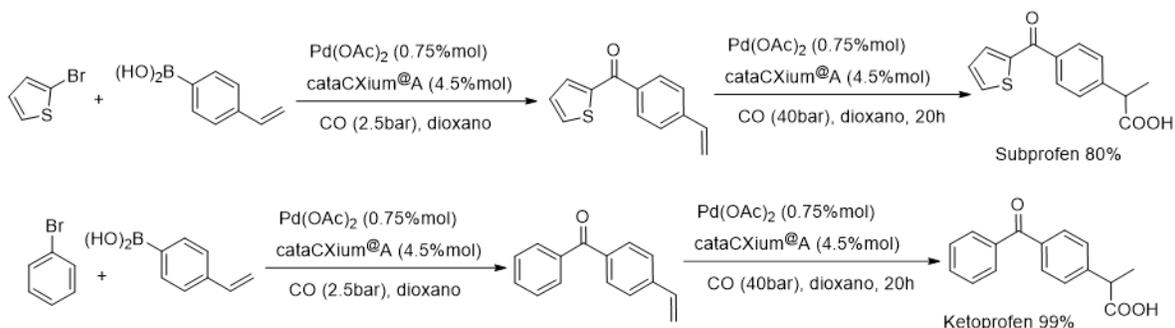


Figura 24. Síntesis de Ketoprofen y Suprofen mediante acoplamiento Suzuki carbonilante

Las difosfinas son un motivo estructural recurrente en reacciones de carbonilación, algunos derivados del Xantphos han sido empleados en el acoplamiento carbonilante de Suzuki con resultados de buenos a excelentes (Figura 25), la tolerancia a varios grupos funcionales es buena, pero algunos sustratos requieren tiempos de reacción largos.⁶⁵

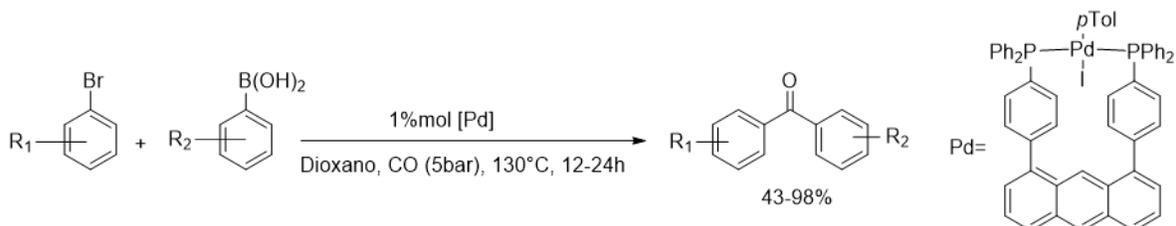


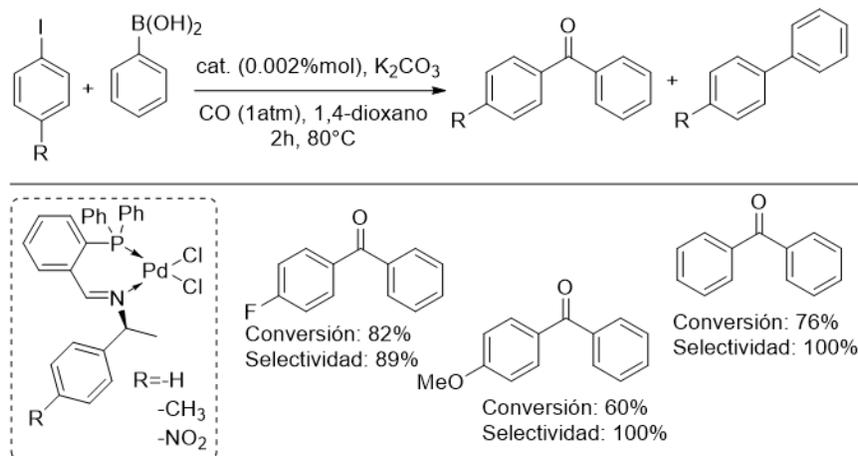
Figura 25. Acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura con un ligante difosfina

Sin embargo, la aplicación de ligantes N,P al acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante en un sistema homogéneo está restringida a solo un estudio exploratorio. Yilmaz y colaboradores utilizaron una iminofosfina como ligante para producir un precursor catalítico con base en paladio. Con el precursor catalítico fueron capaces de sintetizar algunas cetonas con baja carga catalítica, en un tiempo relativamente corto y con una presión de CO de solo 1 atmósfera (Esquema 5). Sin embargo, el número de sustratos es limitado y fue necesario el uso de técnicas Schlenk con argón para manejar el sistema catalítico. A pesar de estos

⁶⁴ Neumann, H.; Brennfürer, A.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2437-2442

⁶⁵ L. Kaganovsky, K. Rueck-Braun and D. Gelman, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 260-266

inconvenientes este estudio es un precedente del potencial de los ligantes N,P en el acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante.⁶⁶



Esquema 5. Acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura mediado por un ligante N,P.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha tenido interés por una arquitectura estructural en particular para el diseño de ligantes (Figura 26). Utilizando el pirrol como esqueleto y como átomos donadores fósforo y nitrógeno (ligante híbrido). El carácter π -aceptor del fósforo puede estabilizar un centro metálico en bajo estado de oxidación, mientras que la habilidad σ -donadora de nitrógeno hace al metal más susceptible a reacciones de adición oxidante. Esta combinación ayuda a estabilizar intermediarios metálicos en varios estados de oxidación o geometrías que se forman durante un ciclo catalítico. Otra característica de nuestro diseño es que permite la optimización de los ligantes mediante la apropiada selección de los sustituyentes en los átomos donadores.

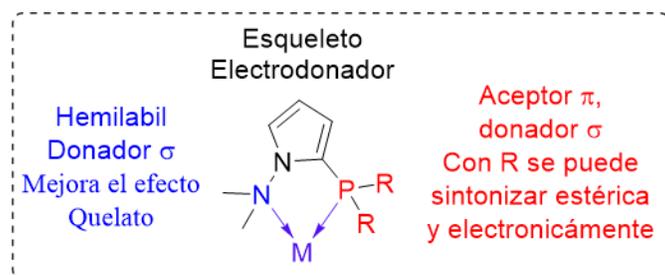


Figura 26. Características de los ligantes N,P basados en pirrol.

El diseño de nuestros ligantes ha producido sistemas catalíticos eficientes en el acoplamiento C-C. Por ejemplo, algunos ligantes fueron evaluados en el acoplamiento Heck en forma de complejos de paladio **1a**, **1d** y **1e** (Figura 27), de entre los cuales **1a** destacó, con una carga catalítica de solo 0.005% mol, con altos valores de TON y TOF. Además de ser

⁶⁶ M. K. Yilmaz, H. Keles, S. Ince, M. Keles, *Appl. Organometal. Chem.* **2017**, 32, e4002

tolerante a diversos grupos funcionales, con el mismo sistema catalítico fue posible intervenir en un paso de síntesis de un producto natural, el aglicón de la arnotina I.⁶⁷

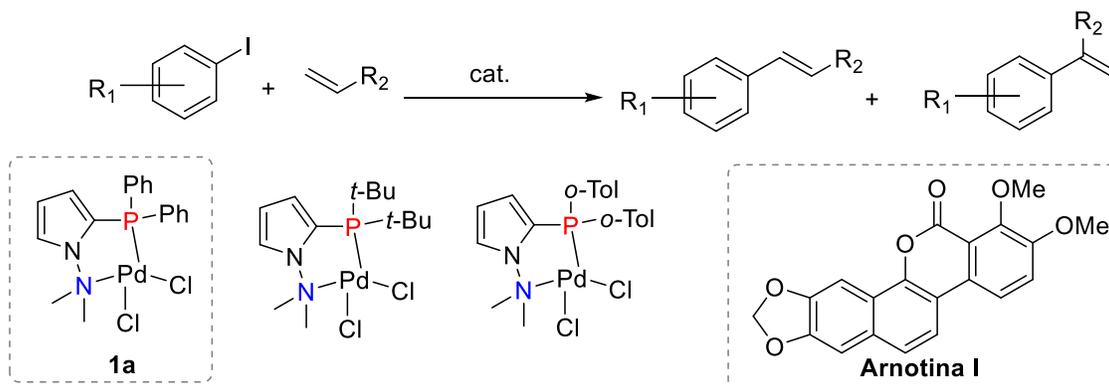


Figura 27. Reacción de Heck mediada por paladio.

Otra aplicación de nuestros ligantes N,P en el acoplamiento C-C es la ciclización de ésteres y amidas. De nuevo fueron evaluados diversos parámetros y varios complejos de paladio, encontrando que el complejo **1a** tuvo el mejor desempeño de las estructuras analizadas (Figura 28).⁶⁸

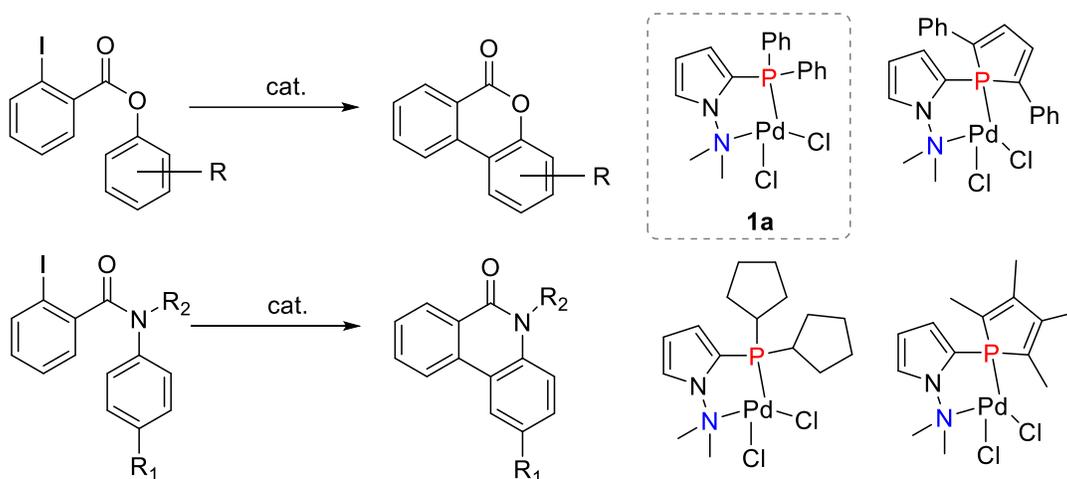


Figura 28. Ciclización de ésteres y amidas con complejos de paladio.

Los resultados obtenidos en el acoplamiento C-C de tipo Heck con el complejo **1a** (Figura 27) así como la arilación intramolecular de ésteres y amidas (Figura 28) demuestran la aplicabilidad y eficiencia de **1a** como precursor catalítico. Por otro lado, el trabajo de Yilmaz demuestra que ligantes N,P tienen potencial al aplicarse en el acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante. Es de nuestro interés el promover nuevas aplicaciones catalíticas para ligantes [N,P] basados en pirrol (ligante **L1**). Por lo que se exploró la reactividad de **1a** en el

⁶⁷ 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

⁶⁸ Suárez-Meneses, J. V.; Oukhrif, A.; Gouyguo, M.; Urrutigoity, M.; Darán, J. C.; Cordero-Vargas, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés J. G.; *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9621-9630.

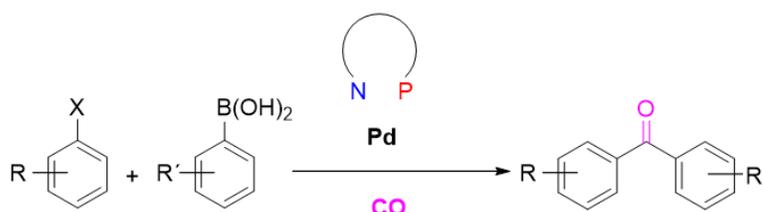
acoplamiento de Suzuki carbonilante, con el fin de obtener un sistema catalítico con base en paladio que tenga buen rendimiento y selectividad. También se busca que el sistema sea tolerante con diversos grupos funcionales y que las condiciones de reacción sean lo menos severas posible. Para el desarrollo del nuevo sistema catalítico se establecieron los siguientes objetivos.

2.2 Objetivos

Encontrar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki carbonilante utilizando un complejo de paladio

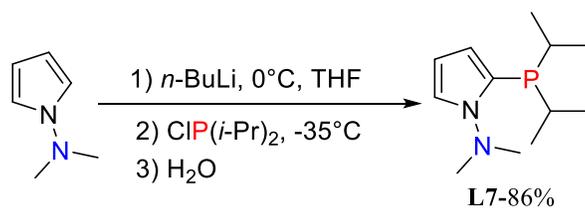
Evaluar en las mejores condiciones encontradas con diferentes grupos funcionales en el halogenuro de arilo y en el ácido borónico.

Evaluar el uso del grupo hidroxilo en el acoplamiento Suzuki carbonilante con el complejo 1a



2.3 Resultados y análisis

Para asegurar el éxito en el acoplamiento carbonilante de Suzuki primero se probaron algunos ligantes en el acoplamiento clásico Suzuki-Miyaura. En un estudio preliminar⁶⁹ se evaluaron diferentes características electrónicas en los átomos donadores del ligante [N,P]. Tomando como punto de partida el ligante **L1** se sintetizó un nuevo ligante **L7** (Esquema 6). Esto se realizó sustituyendo la clorodifenilfosfina por clordiisopropilfosfina en la síntesis. Al sustituir los grupos fenilo por isopropilo en el átomo de fósforo se aumenta el carácter de σ donador de la fosfina. Se obtuvo el nuevo ligante **L7** en buen rendimiento.



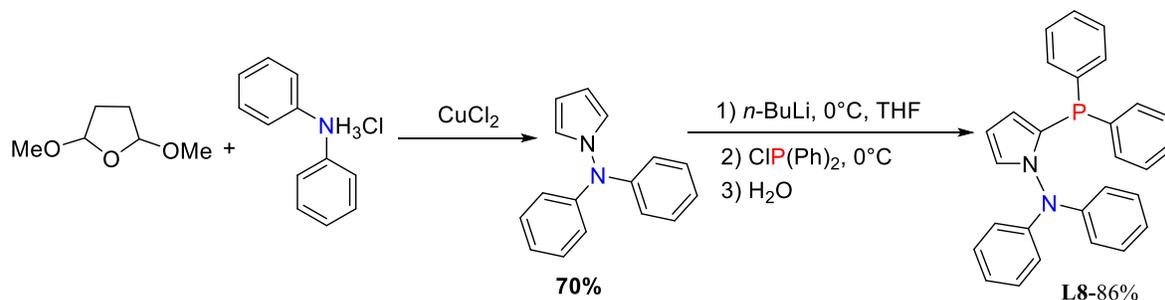
Esquema 6. Síntesis de un nuevo ligante [N,P] **L7**.

En otra modificación del ligante **L1** se disminuyó el carácter σ donador de la amina. Sustituyendo los grupos metilo por grupos fenilo en **L1**, esta modificación requirió la síntesis de *N,N*-difenilaminopirrol. Dicha síntesis se realizó mediante una reacción de Clauson-Kass catalizada por cobre.⁷⁰ Utilizando 2,5-dimetoxitetrahydrofurano e hidrocloreuro de

⁶⁹ Cortés Mendoza, S. (2017). *Síntesis catalítica de biarilos empleando ligantes [P,N] con núcleo pirrólico*. UNAM, México: CDMX.

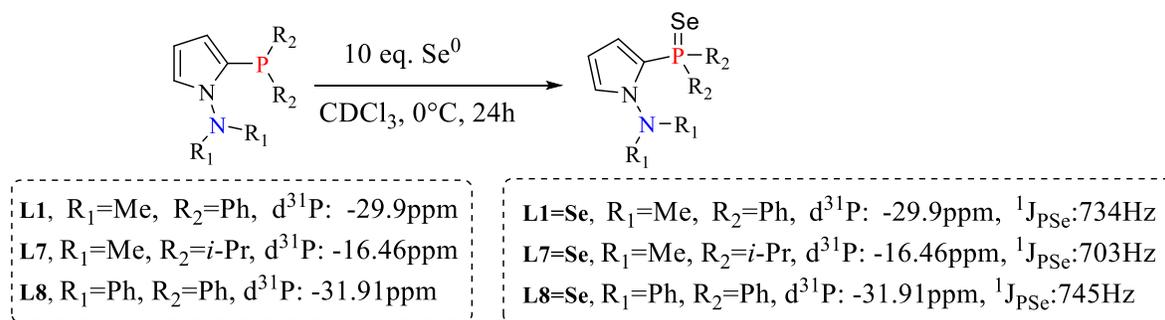
⁷⁰ Deng, H-J.; Fang, Y-J.; Chen, G-W.; Liu, M-C.; Wu, H-Y.; Chen, J-X. *App.Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 164-167

difenilhidrazina se obtuvo *N,N*-difenilaminopirrol en 70% de rendimiento. Posteriormente se adicionó clorodifenilfosfina con la metodología desarrollada por nuestro grupo,^{61, 62} con lo cual se obtuvo **L8** con un buen rendimiento (Esquema 7).



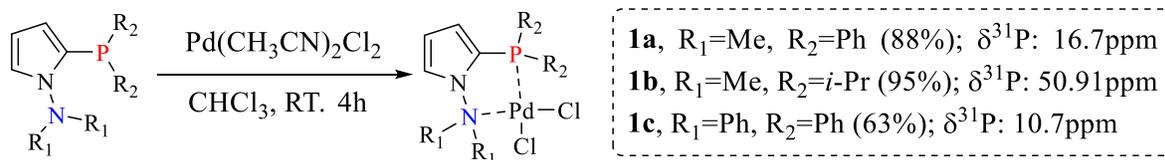
Esquema 7. Síntesis de ligante N,P **L8**.

Los ligantes **L1**, **L7** y **L8** fueron debidamente caracterizados. Adicionalmente se realizó la síntesis de los respectivos selenuros (Esquema 8) y así obtener el valor de $^1J_{PSe}$ con lo cual se pudo obtener información acerca del carácter donador de la fosfina que se discute más adelante.



Esquema 8. Síntesis de selenuros de fosfina de los ligantes sintetizados.

Con ligantes que poseen diferentes propiedades electrónicas y estéricas en los átomos donadores se sintetizaron los correspondientes complejos de paladio con buen rendimiento (Esquema 9) también de acuerdo con nuestros reportes previos.²³



Esquema 9. Síntesis de los complejos de paladio

Tabla 1. Desplazamiento de ^{31}P de los ligantes, complejos y selenuros de los ligantes N,P

Ligante	$\delta^{31}P^a$	$\delta^{31}P^a$ (P=Se)	$^1J_{PSe}^b$	$\Delta\delta^{31}P^c$
L1	-29.9	47.3	734	46.6

L7	-16.5	56.3	703	67.4
L8	-31.9	16.2	745	42.9
PPh ₃	4.0	45.7	708	20.5 ⁷¹
^a ppm, ^b Hz, ^c ($\Delta\delta = \delta_{\text{complejo}} - \delta_{\text{ligante}}$) ppm				

Como se mencionó anteriormente una de las ventajas de trabajar con fosfinas es la RMN-³¹P, de la cual se puede obtener valiosa información (Tabla 1). Para las fosfinas y sus complejos el intervalo de desplazamiento químico es de varios cientos de ppm, sin embargo, hay algunos empirismos útiles. Si se incluye el átomo de fósforo en un anillo de cinco miembros (efecto quelato o ciclometalación), la señal de RMN-³¹P se desplaza hacia altas frecuencias. Por ejemplo, **L1** (-29.9ppm) y **1a** (16.7ppm). Esto hace que el desplazamiento químico de coordinación (Tabla 1, $\Delta\delta^{31\text{P}}$) sea a menudo grande y positivo. En el caso de estos ligantes se puede decir que actúan como ligantes bidentados de acuerdo con los valores obtenidos.⁷²

De los valores de ¹J_{PSe} se puede deducir que los ligantes **L1** (734Hz) y **L8** (745Hz) tienen un carácter predominante de π -aceptor, mientras que **L7** (703Hz) es más un donador- σ (mientras mayor el valor de ¹J_{PSe} mayor carácter de π -aceptor).¹⁹ Los sustituyentes isopropilo en ligante **L7** explican el carácter donador de este ligante. Mientras que en el ligante **L8** el sustituir los grupos metilo en el átomo de nitrógeno (**L1**) por grupos fenilo aumenta el carácter π en el átomo de fósforo. Y sorpresivamente, a pesar de que se considera al pirrol un heterociclo rico en densidad electrónica, la constante ¹J_{PSe} del ligante **L1** indica más un carácter aceptor que donador.

Los complejos **1a**, **1b** y **1c** fueron evaluados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.⁶⁶ Primero se realizó una optimización de las condiciones de reacción, como disolventes, tiempo de reacción, bases, cantidad de base, etc. Los mejores resultados se obtuvieron con el complejo **1a**. Con las condiciones óptimas se estudió el alcance del sistema catalítico con bromuros *para*-sustituídos (Tabla 2). El resultado fue sobresaliente, ya que la reacción es limpia, es decir, solo pudo ser aislado un producto. Además, la carga catalítica es baja, no hubo necesidad de usar atmósfera inerte para manipular el sistema ni para llevar a cabo la reacción. La mayoría de los bifenilos fueron obtenidos en buen rendimiento, implicando una tolerancia notable hacia los diferentes grupos funcionales. Todas estas ventajas pueden ser el resultado del diseño de los ligantes que confieren al complejo **1a** la estabilidad y reactividad justa, a diferencia de otros ligantes N,P mostrados.

Sin embargo, al evaluar en el acoplamiento Suzuki-Miyaura también bromuros *orto*- y *meta*-sustituídos el sistema se mostró selectivo a los bromuros de arilo *para*-sustituídos. Otro comportamiento inusual de nuestro sistema catalítico es la reacción con 4-bromofenol (Tabla 2, entrada 2). No solo se logró obtener el biarilo **3b**, si no que se obtuvo en buen rendimiento. Este tipo de reactividad es notable ya que se encuentran informados pocos ejemplos de

⁷¹ F. McLachlan, C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Organometallics* **2003**, 22, 5350–5357

⁷² *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach*. Ed. Brian Heaton, WILEY-VCH GmbH & Co. Weinheim **2005**.

fenoles como sustratos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.⁷³ La reactividad mostrada por el sistema hacia 4-bromofenol, nos instigó a evaluar 3-bromofenol y 2-bromofenol en las mismas condiciones. Con 3-bromofenol no hubo reacción, mientras que 2-bromofenol pudo ser acoplado a diferentes ácidos borónicos (Tabla 3) con buenos rendimientos considerando la complejidad de este sustrato. De nuevo este resultado es destacable, ya que fue posible la obtención de 2-hidroxibiarilos mediante el acoplamiento Suzuki-Miyaura sin necesidad de proteger el fenol o cambiar las condiciones de reacción por unas más drásticas. El sistema catalítico desarrollado con **1a** para el acoplamiento Suzuki-Miyaura posee tolerancia a varios grupos funcionales incluyendo el grupo hidroxilo, las condiciones de reacción se pueden considerar ligeras, además no es necesario el uso de una atmósfera inerte para llevar a cabo la reacción o manipular los reactivos. Características que se propone trasladar al acoplamiento carbonilante de Suzuki y así expandir la reactividad de nuestro diseño de ligantes.

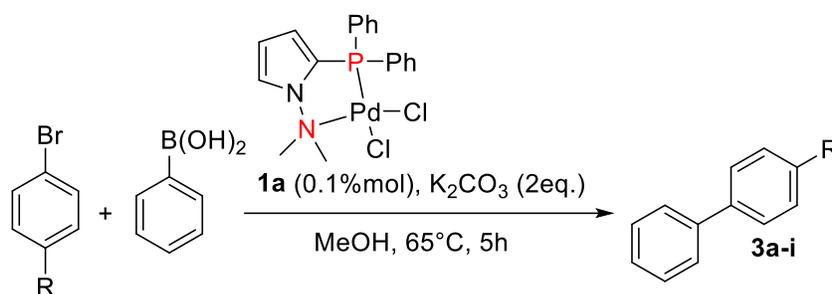


Tabla 2. Acoplamiento Suzuki-Miyaura con un ligante bidentado [N,P]

Entrada	R	Compuesto	Rendimiento (%)
1	-OCH ₃	3a	90
2	-OH	3b	91
3	-N(CH ₃) ₂	3c	76
4	-CH ₃	3d	78
5	-H	3e	99
6	-(CO)CH ₃	3f	87
7	-CN	3g	99
8	-CF ₃	3h	86
9	-NO ₂	3i	90

⁷³ a) Sakurai, H.; Tsukuda, T.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721–2722. b) Wawrzyniak, P.; Heinicke, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8921–8924. c) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028. d) Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *37*, 6523–6526.

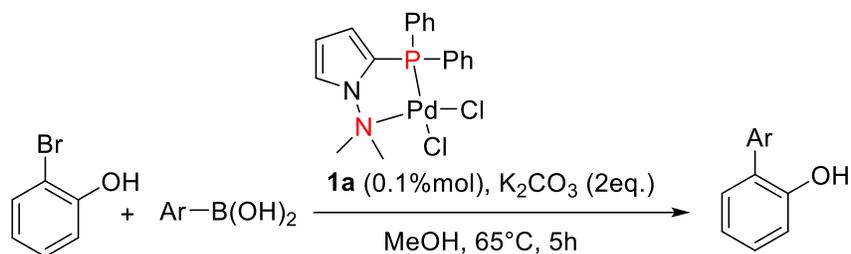


Tabla 3. Reacción de 2-bromofenol con diferentes bromuros de arilo.

Entrada	Ar	Compuesto	Rendimiento (%)
1	Ph	4a	76
2	1-Naph	4b	97
3	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	4c	25
4	4-COCH ₃ -C ₆ H ₄	4d	99
5	2-Thio	4e	76

Para optimizar las condiciones de reacción en el acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura utilizando el precursor catalítico **1a** primero se evaluó 4-bromotolueno, sin embargo, en ninguna condición fue posible la reacción. Por lo que se utilizó 4-yodotolueno para la optimización de este acoplamiento. Además, bajo la premisa de que esta reacción es más difícil como condiciones iniciales se usó 1% mol de catalizador, 5atm de CO y 100°C en conjunto con ácido fenilborónico (Tabla 4).

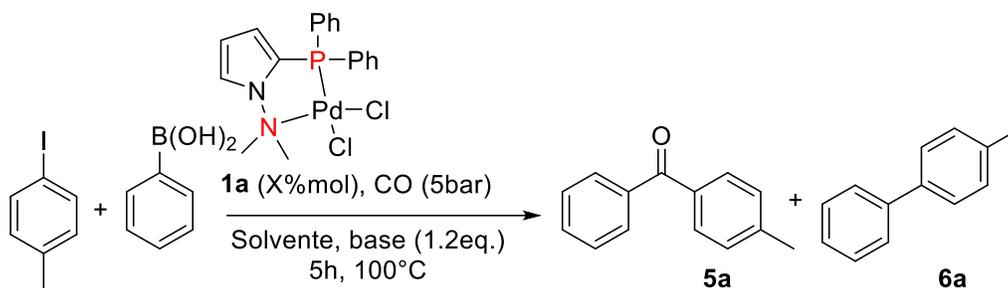


Tabla 4. Optimización de condiciones de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante

Entrada	X%mol	Solvente	Base	Conversión (%)	5a (%)	6a (%)
1	1	Tolueno	TBAF	-	-	-
2	1	Anisol	TBAF	-	-	-
3	1	Anisol	LiF	0	0	0
4	1	Anisol	K ₂ CO ₃	97.2	97.3	2.7
5	1	Tolueno	K ₂ CO ₃	99.8	95.5	4.5
6 ^a	0.5	Tolueno	K ₂ CO ₃	98.4	97.4	2.6

^a t= 3h, P_{CO}=2.5bar

La función de la base en reacciones de acoplamiento que involucran ácidos borónicos es formar el anión boronato para facilitar el paso de transmetalación hacia paladio.⁷⁴ Los iones fluoruros son especialmente adecuados para este propósito, debido a la alta afinidad que tienen por el átomo de boro y a la considerable estabilidad del ion fluoroborato.⁷¹ Adicionalmente los iones fluoruro tienen una pobre nucleofilia.⁷⁵ Por lo que en un primer intento se utilizó TBAF, se eligieron como disolventes tolueno y anisol (Tabla 4, entradas 1 y 2) ya que CO tiene mejor solubilidad en solventes de baja polaridad.⁷⁶ Sin embargo, como puede observarse, en ningún caso se obtuvo un buen resultado. Un segundo intento de usar iones fluoruro fue a través de fluoruro de litio (Tabla 4, entrada 3) pero tampoco fue posible llevar a cabo el acoplamiento. Tomando en cuenta el estudio del acoplamiento Suzuki-Miyaura se evaluó carbonato de potasio como base y el resultado fue excelente tanto con anisol como con tolueno (Tabla 4, entrada 4 y 5). La reacción es practicante cuantitativa con una conversión de 98.4%. La selectividad también resulto notable siendo de 97.4% hacia el producto deseado que es la cetona **5a**.

Entonces se escogió tolueno para seguir con los experimentos subsecuentes, ya que es mucho más fácil de remover que el anisol, el sistema permitió la optimización al grado de poder reducir la presión a 2.5 bar de CO, el tiempo a solo 3h y la carga catalítica a solo 0.5% mol, conservando la alta conversión y selectividad (Tabla 4, entrada 6). La mezcla de reacción fue analizada mediante cromatografía de gases acoplada a un sistema de espectrometría de masas (Figura 29), en dicho análisis se pudieron identificar la materia prima, 4-yodotolueno, con un tiempo de retención de 10.79 min, también se detectó el bifenilo correspondiente a un tiempo de 16.70 min, el producto de interés, la cetona en 20.59 min, y boracina, un producto de oligomerización de ácido fenilborónico a 28.72min.

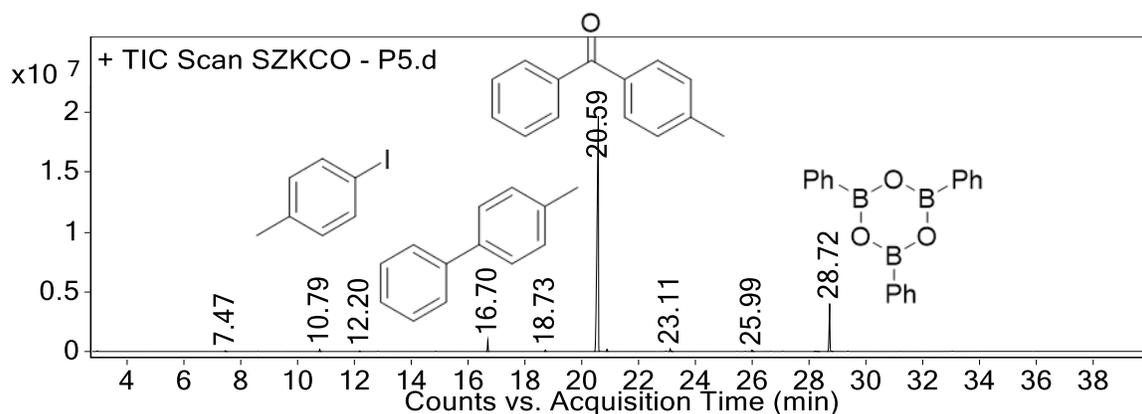


Figura 29. Cromatograma obtenido mediante CG-EM, de la Tabla 4, entrada 6.

⁷⁴ L. Maya, *Inorg. Chem.*, **1976**, *15*, 2179-2184

⁷⁵ A) S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6095-6097. b) T. Yamada, J. Jiang, N. Ito, K. Park, H. Masuda, C. Furugen, M. Ishida, S. Otori, H. Sajiki. *Catalysis*, **2020**, *10* 1209-1222.

⁷⁶ H. M. Colquhoun, D.J. Thompson, M. V. Twigg *Carbonylation*; Plenum Press: New York, **1991**.



Figura 30. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) de la mezcla de reacción Tabla 4, entrada 6

El análisis mediante RMN-¹H del crudo de reacción (Figura 30) también confirmó lo observado en el análisis cromatográfico. Ya que los productos y los reactivos son aromáticos, el grupo metilo de la cetona, el bifenilo y el yoduro sirvió como indicador de la presencia de estos compuestos, a un desplazamiento químico de 2.44 ppm se puede observar el grupo metilo correspondiente a la fenil (*p*-tolil)metanona, a 2.39 ppm 4-metilbifenilo, y a 2.29 ppm se puede observar la señal correspondiente a la materia prima.

Con las condiciones óptimas se puso a prueba el sistema catalítico, en primer lugar, se realizó una prueba de envenenamiento con mercurio (Tabla 5, entrada 1). En el cual se observó una conversión total y una selectividad equiparable hacia la cetona, dando idea del comportamiento homogéneo del complejo **1a** en el acoplamiento Suzuki carbonilante.

A continuación, se estudió la influencia de la concentración de los reactivos en la reacción, que se aumentó de 0.2M (Tabla 5, entrada 6) a 0.6M (Tabla 5, entrada 2). Lo cual no modificó la conversión, pero sí la selectividad, que se invirtió llevando mayoritariamente al bifenilo en lugar de la cetona. Esto puede deberse a la saturación de la solución con ácido fenil borónico que favorece el acoplamiento Suzuki convencional. También se probó la importancia del ligante en esta reacción, utilizando como precursor catalítico PdCl₂ (Tabla 5, entrada 3), en la misma concentración de 1% mol. No se observó cambio en la conversión, la reacción se lleva a cabo de forma cuantitativa, sin embargo, el ligante tiene un impacto en la selectividad, en su ausencia la selectividad disminuye cerca de 34%. Como última prueba, y como se había mencionado antes, aun en las mejores condiciones, no se obtuvo reacción con 4-bromotolueno, incluso cuando se aumentó el tiempo hasta 24h (Tabla 5, entrada 4).

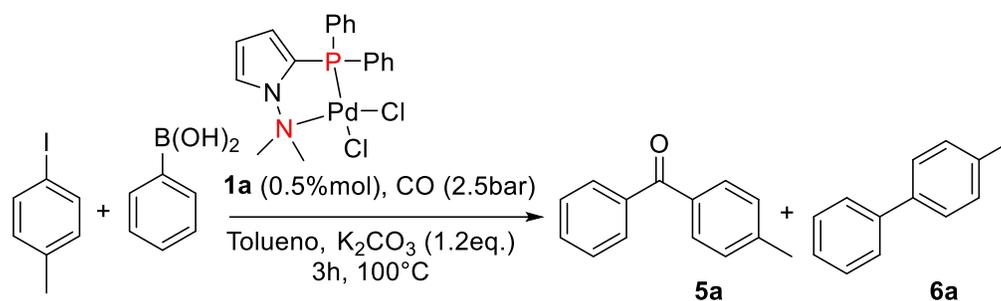


Tabla 5. Pruebas típicas para un sistema catalítico homogéneo.

Entrada		Conversión (%)	5a (%)	6a (%)
1	Hg/Pd=210	100	90.5	9.5
2	0.6M	98.9	15.7	84.3
3	PdCl ₂ (1%mol)	100	64.5	35.5
4	4-bromotolueno	0	-	-

Bajo las mejores condiciones se probaron una variedad de yoduros de arilo *para*-sustituidos (Tabla 6). Se puede observar que la conversión es excelente en todos los casos. Tanto para sustituyentes electroattractores como electrodonadores la reacción es prácticamente cuantitativa. En cuanto a la selectividad se observa que los grupos atractores hacen que disminuya favoreciendo la producción del correspondiente bifenilo. Sustituyentes como el éster metílico (Tabla 6, entrada 3), el nitrilo (Tabla 6, entrada 4), y el grupo nitro (Tabla 6, entrada 6) favorecen el acoplamiento clásico sobre el acoplamiento carbonilante. Excluyendo al grupo nitro los sustituyentes atractores siguen produciendo la cetona mayoritariamente. Sin embargo, hay dos excepciones, el grupo -CF₃ (Tabla 6, entrada 5), y la metil cetona (Tabla 6, entrada 8) son grupos atractores que tienen una buena selectividad. En cuanto a los sustituyentes donadores -CH₃, -OCH₃, -NH₂ (Tabla 6, entrada 1, 2 & 7), tanto la conversión como la selectividad son excelentes.

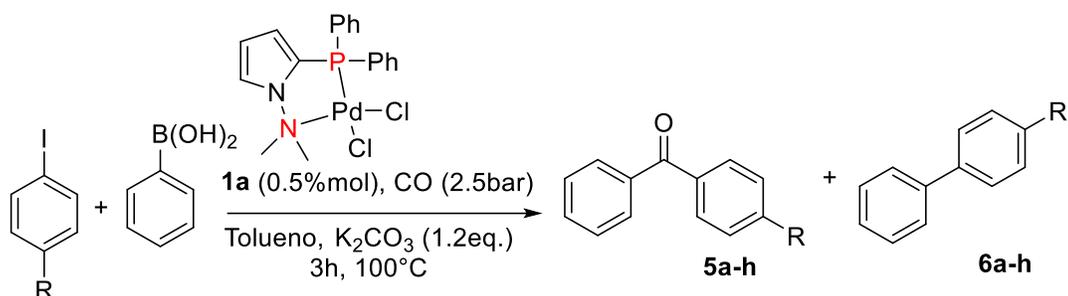


Tabla 6. Alcance del acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante en ioduros de arilo *para*-sustituídos

Entrada	R	Conversión (%)	Selectividad (5:6)
1	-CH ₃	99.5	97:3
2	-OCH ₃	97.5	91:9
3	-(CO)OCH ₃	100	68:32
4	-CN	100	75:25
5	-CF ₃	100	99:1
6	-NO ₂	100	41:59
7	-NH ₂	100	100:0
8	-COCH ₃	100	98:2

El sistema también es compatible con ácidos borónicos con sustituyentes donadores y atractores. Utilizando 4-yodotolueno en las mismas condiciones se logró el acoplamiento carbonilante (Tabla 7). Se observa que de nuevo son los sustituyentes atractores los que disminuyen la conversión o la selectividad. Particularmente -CF₃ y -NO₂ (Tabla 7, entrada 3 & 4) la conversión se ve afectada. Aunque el efecto es más drástico con el grupo nitro, tal que la reacción no procede. Mientras que con el grupo trifluorometilo (Tabla 7, entrada 3) la conversión disminuye a 80%, pero la selectividad se mantiene arriba del 90%. Este es un buen resultado ya que demuestra que el sistema tiene tolerancia a varios grupos funcionales presentes en el halogenuro de arilo y en el ácido borónico. Además de obtener una buena selectividad y conversión.

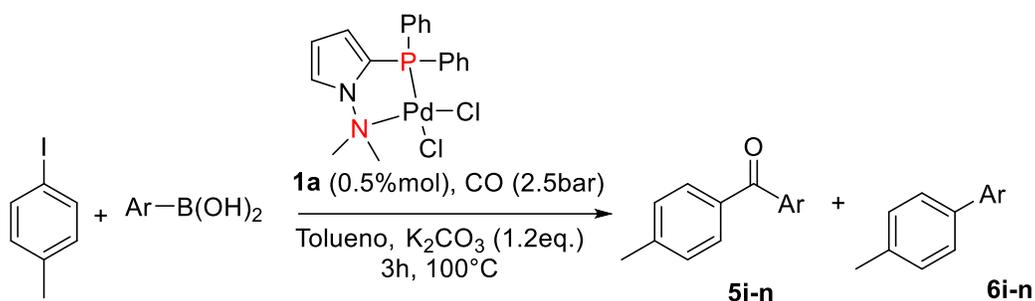


Tabla 7. Acoplamiento carbonilante de 4-yodotolueno con diferentes ácidos borónicos.

Entrada	Ar	Conversión (%)	5:6 (%)
1	-4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	100	95:5
2	-4-CH ₃ -C ₆ H ₄	100	96:4
3	-4-CF ₃ -C ₆ H ₄	79.1	94:6
4	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	0	-
5	-4-Cl-C ₆ H ₄	99.3	96:4
6	-1-Naph	91	100:0

El comportamiento de **1a** en el acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante es similar al observado en el acoplamiento Suzuki-Miyaura. Es decir, tiene un buen resultado con ioduros de arilo *para*-sustituídos, pero el acoplamiento no sucede con ioduros de arilo sustituidos en posiciones *orto* o *meta*. Buscando reproducir la misma reactividad presentada por el sistema hacia 2-bromofenol en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, en el acoplamiento Suzuki carbonilante se evaluó 2-yodofenol. Sorpresivamente al evaluar 2-yodofenol pudo ser acoplado a diferentes ácidos borónicos (Tabla 8). Sin embargo, en las condiciones en las que hasta ahora se había trabajado solo se obtuvo un 79% de conversión y solo un 77% de selectividad (Tabla 8, entrada 1). Al aumentar el tiempo de reacción a 5h, se obtiene un resultado similar (Tabla 8, entrada 2). Por lo que se optó por probar condiciones que durante la optimización dieron un resultado análogo (Tabla 4, entrada 4) además de aumentar el tiempo a 7h. El resultado es la completa conversión (Tabla 8, entrada 3) y una selectividad hacia la 2-hidroxicetona de 80%. Sin embargo, hay que notar que las condiciones de reacción tuvieron que ser modificadas, la presión de CO se duplicó, al igual que la carga de **1a**, el tiempo también se aumentó hasta 7h, y el disolvente cambio. Encontradas las mejores condiciones se probaron diferentes ácidos borónicos con 2-yodofenol. En este caso los sustituyentes con fuertes efectos electrónicos afectan tanto la conversión como la selectividad. El grupo nitro (Tabla 8, entrada 5) en el ácido borónico no pudo ser acoplado. El grupo -CF₃ (Tabla 8, entrada 8) también tiene un impacto negativo en la conversión que es solo de 27% aunque la selectividad hacia la cetona asimétrica es buena de 85%. En esta reacción el sustituyente donador metoxilo (Tabla 8, entrada 7) también tiene un efecto negativo en la conversión que disminuye a 47% (Tabla 8, entrada 7), sin embargo, es muy selectiva produciendo exclusivamente la cetona asimétrica. En el resto de los sustituyentes la conversión es arriba del 90%, aunque, con el sustituyente cloro (Tabla 8, entrada 6) la selectividad disminuye a 66.6%. El ácido 1-naftalenborónico también pudo ser acoplado obteniendo una buena conversión, 96%, y una selectividad decente de 76.8%.

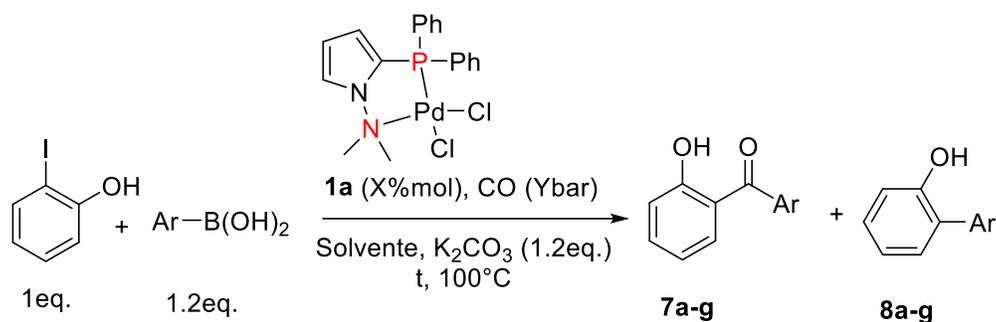


Tabla 8. Acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante con 2-yodofenol.

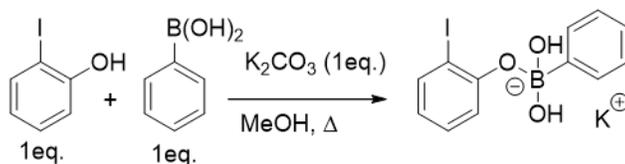
Entrada	Ar	X (%)	Y (bar)	t (h)	Solvente	Conversión (%)	A (%)	B (%)
1	-Ph	0.5	2.5	3	Tolueno	79.1	77.5	22.5
2	-Ph	0.5	2.5	5	Tolueno	77.5	72.5	27.5
3	-Ph	1	5	7	Anisol	100	80.4	19.6
4	-4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1	5	7	Anisol	97.6	86.2	13.8
5	-4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	5	7	Anisol	0	-	-
6	-4-Cl-C ₆ H ₄	1	5	7	Anisol	91.3	66.6	33.4
7	-4-OMe-C ₆ H ₄	1	5	7	Anisol	46.9	100	0
8	-4-CF ₃ -C ₆ H ₄	1	5	7	Anisol	27	85.5	14.5
9	-1-Naph	1	5	7	Anisol	96	76.8	23.2

Esta reactividad es digna de mención, ya que al igual que en el acoplamiento convencional Suzuki-Miyaura no es común el uso de fenoles en el acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura. Hasta nuestro conocimiento este es el primer reporte en el uso de 2-yodofenol en la síntesis de 2-hidroxibenzofenonas mediante un acoplamiento carbonilante Suzuki-Miyaura. Si bien hay ejemplos del uso de fenoles,⁷⁷ son escasos debido a la incompatibilidad del uso de este sustrato. Esto representa un paso hacia adelante para remover la restricción de este grupo funcional en este acoplamiento.

2.3.1 Mecanismo.

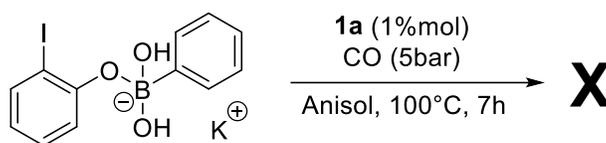
Para obtener una idea del papel que juega el grupo hidroxilo en esta excepcional versión del acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante se realizaron algunos experimentos. En primer lugar, se comprobó la formación de un aducto entre el ácido borónico y 2-yodofenol (Esquema 10). Se colocó 2-yodofenol, ácido fenil borónico, y carbonato de potasio en metanol a reflujo, hasta que 2-iodofenol no se observó, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina, y después de una filtración sencilla esta sal se aisló en 85% de rendimiento.

⁷⁷ a) M. Niakan, Z. Asadi, M. Emami, *Catal. Lett.*, **2020**, *150*, 404-418. b) W. J. Ang, L.C. Lo, Y. Lam, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8545-8558.



Esquema 10. Síntesis de un boronato a partir de 2-iodofenol.

Este aducto se usó como sustrato en la carbonilación (Esquema 11). Si este compuesto está involucrado en el mecanismo de reacción, el resultado debería ser similar al obtenido usando 2-yodofenol y ácido borónico por separado (Tabla 5, entrada 3). Sin embargo, el análisis de GC-MS (Figura 31) muestra ligante libre y un poco de la oligomerización del ácido borónico, la boracina. Ni el producto de carbonilación ni el producto de acoplamiento directo aparecen. Considerando que la carga catalítica fue de 1% mol y que el ligante es la contribución principal en el cromatograma, se puede decir que el grupo OH no asiste al paso de transmetalación mediante la reacción intermolecular en el ciclo catalítico, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.⁷⁸



Esquema 11. Acoplamiento carbonilante en el boronato sintetizado.

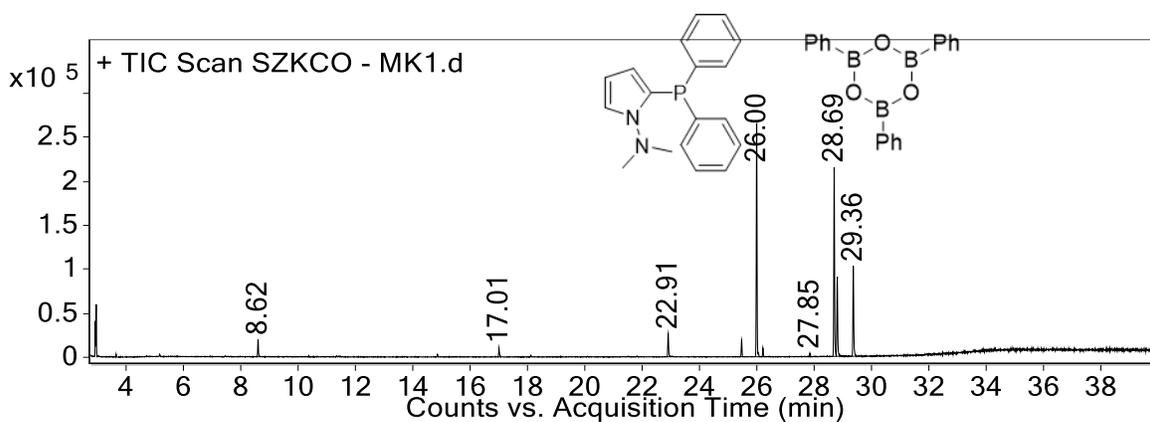
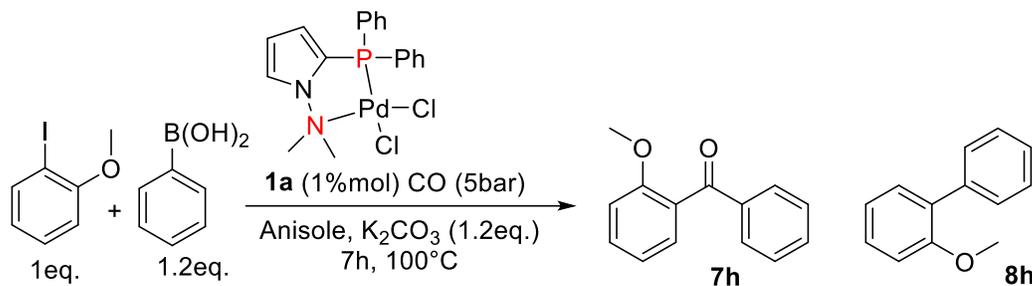


Figura 31. Cromatograma obtenido para la reacción de carbonilación sobre un boronato.

Para descartar por completo esta hipótesis y obtener un poco de información acerca de esta reacción, se realizó el acoplamiento con 2-yodoanisol (Esquema 12), en lugar de 2-yodofenol. Al impedir que ocurra una reactividad ácido-base, se impide también la formación del boronato, así como cualquier posible interacción enlace-H. En este caso se observó que la reacción es prácticamente completa, con una selectividad ligeramente mejor que 2-

⁷⁸ a) A. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503. b) B. P. Carrow, J.F. Hartwing, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *17*, 2116-2119. c) A. F. Schmidth, E.V. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573-1574. d) A. A. Thomas, S. E. Denmark, *Science*, **2016**, *352*, 329-332.

yodofenol (Tabla 9, entrada 3). Por lo que se puede inferir que la presencia del grupo hidroxilo no es crucial para la reacción.



Conversión= 99.13%, Selectividad **7h**= 88.44%

Esquema 12. Acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante con 2-iodoanisol.

Con la información obtenida se puede proponer un mecanismo de reacción que también tome en cuenta las propiedades coordinativas del ligantes [N,P] con esqueleto pirrol (Figura 32). Después de la activación del complejo de paladio en presencia de ácido fenil borónico en el medio básico (estructura **1**), sucede la adición oxidante con el 2-yodofenol, formando la estructura **2**. De acuerdo con los experimentos realizados no hay reacción previa entre el fenol y el ácido borónico. El siguiente paso en el mecanismo es un intercambio de ligante con CO, estructura **3**, que puede estar en equilibrio con **3'**. Después se da la inserción migratoria de CO dando el complejo acil-paladio **4**. Aunque es plausible que el grupo OH/OMe pueda coordinarse al átomo de paladio formando **4'**⁷⁹. La transmetalación ocurre en la estructura **4**, dando el complejo **5**. Y finalmente la eliminación reductiva produce la 2-hidroxibenzofenona. Sin embargo, la estructura **2**, puede sufrir la transmetalación con el ácido borónico para formar el complejo **6**, que después de una eliminación reductiva genera el 2-arilfenol (o 2-arilanisol). Lo cual concuerda con los resultados obtenidos, la presencia de un grupo atractor en el yoduro de arilo acelera la formación del complejo **2**, que al acumularse favorece el acoplamiento directo.

⁷⁹ T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1996**, 25, 823-824; b) N. Nowrouzi, S. Motevalli, D. Tarokh, *J. Mol. Catal. A.* **2015**, 396, 224-230

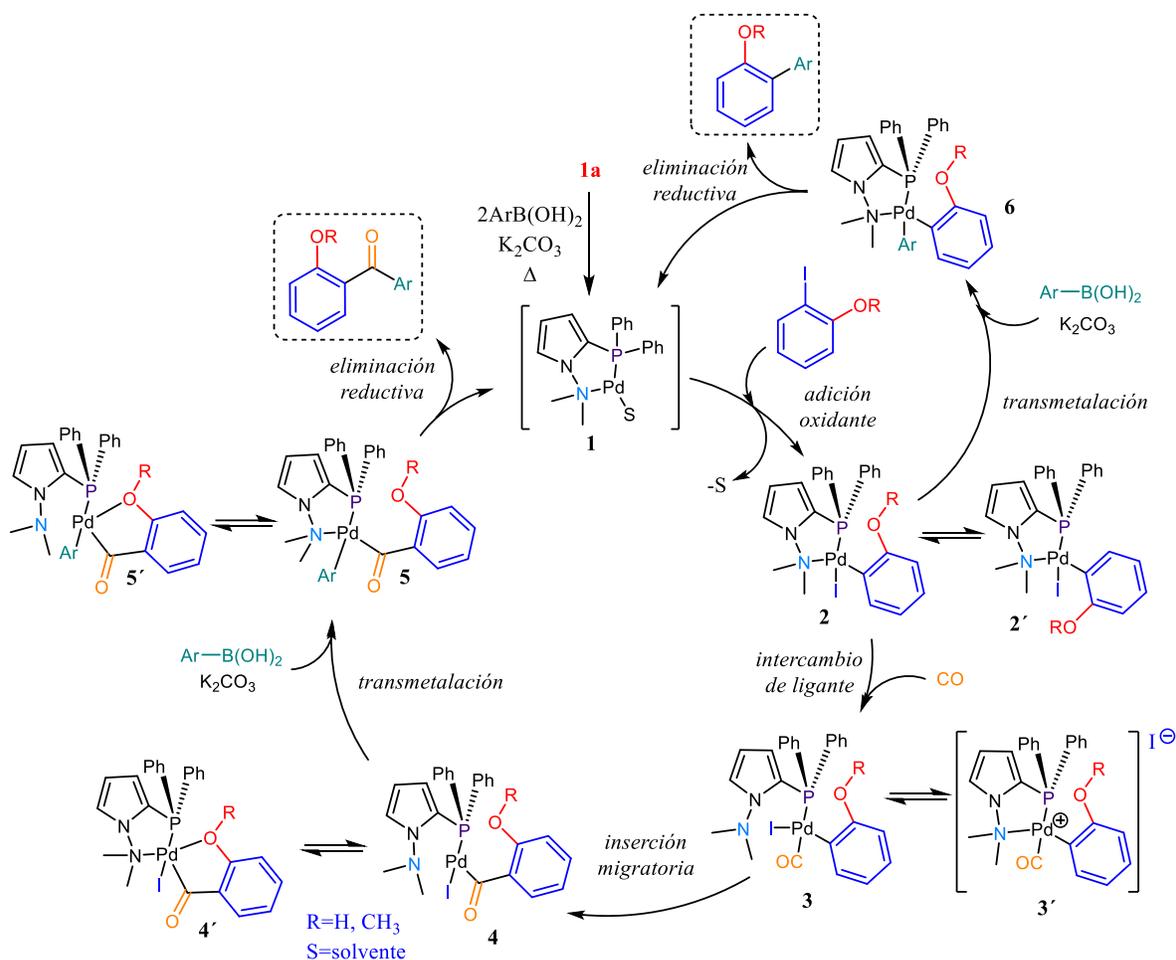


Figura 32. Mecanismo propuesto para el acoplamiento Suzuki-Miyaura carbonilante con el complejo **1a**.

Como se mencionó anteriormente, este tipo de reactividad es sobresaliente ya que no hay procedimientos dentro del campo de las reacciones Suzuki-Miyaura o la versión carbonilante en los cuales se utilicen comúnmente fenoles. El procedimiento desarrollado adquiere importancia ya que actualmente existen diversas estructuras relevantes en productos naturales y farmacia (Figura 33) que contienen el fragmento dicetona,⁸⁰ pero son sintetizadas por métodos clásicos como la acilación Friedel-Crafts de fenoles,⁸¹ el rearrreglo de Fries de aril benzoatos,⁸² o por métodos más modernos como activación C-H, como la hidroxilación de benzofenonas,⁸³ o arilación de salicilaldehídos.⁸⁴

⁸⁰ K. M., Bjerglund; T. Skrydstrup; G. A. Molander. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1888-1891

⁸¹ P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1995**, *55*, 229-281

⁸² J. A. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 322-323

⁸³ a) G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13247-13251; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13070-13074. b) F. Mo, L. J. Trzepakowski, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13075-13079. c) P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 270-273. d) L. Massignan, X. Tan, T. H. Meyer, R. Kuniyil, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 3210-3215

⁸⁴ a) T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 823-824. b) N. Nowrouzi, S. Motevalli, D. Tarokh, *J. Mol. Catal. A.* **2015**, *396*, 224-230. c) M. L. N. Rao, B. S. Ramakrishna, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5080-5093.

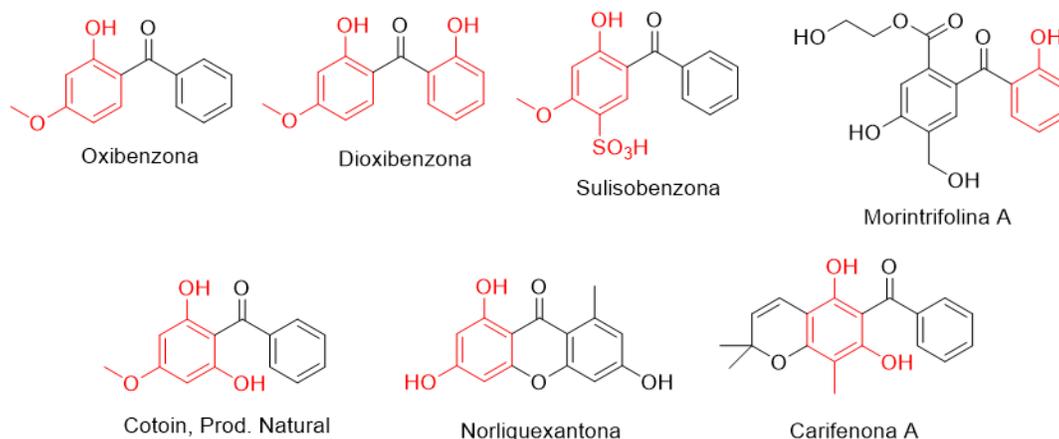


Figura 33. Diversas estructuras de productos naturales y farmacéuticos con el fragmento 2-hidroxiacetofenona

2.4 Conclusiones

Se logró desarrollar un sistema catalítico eficiente para el acoplamiento Suzuki carbonilativo, expandiendo la reactividad del ligante N,P **1a**, obteniendo eficiencia y tolerancia a diversos grupos funcionales además de selectividad hacia la cetona asimétrica esperada, en un tiempo, concentración y temperatura de operación moderadas.

El diseño del ligante N,P permitió no solo extender la reactividad del complejo **1a** hacia el acoplamiento carbonilativo Suzuki-Miyaura, además el procedimiento desarrollado provee una ruta sencilla y excepcional para la síntesis de 2-hidroxiacetofenonas y 2-hidroxiacetofenonas, mostrando una remarcable tolerancia a 2-iodofenol y 2-iodoanisol, con una buena conversión, aunque la selectividad depende del grupo funcional presente en el ácido borónico, a pesar de este pequeño inconveniente, esto representa un paso hacia la remoción de la restricción de este sustrato en el acoplamiento Suzuki-Miyaura como en su versión carbonilativa.

2.5 Procedimiento experimental

Información general

A menos que se indique otra cosa todas las reacciones de síntesis de ligantes fueron realizadas bajo condiciones inertes (exclusión de aire y humedad), bajo presión positiva de nitrógeno en matraces secos y equipados con una barra magnética. Cánulas fueron utilizadas para transferir líquidos sensibles al aire y a la humedad. Todas las temperaturas dadas fueron medidas externamente. Las reacciones catalizadas por paladio se realizaron en atmósfera abierta. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina.

Materiales

Materiales comerciales usados como se recibieron: THF, Et₂O y CH₂Cl₂, Tolueno, Anisol, adquiridos de Sigma-Aldrich anhidros. Metanol, N,N-dimetilamino pirrol, *n*-BuLi (2.5M), clorodifenilfosfina, cloruro de Bis(acetonitril)paladio (II), carbonato de potasio, 2-bromofenol, 2-bromoanisol, 4-bromofenol, 4-bromo-N,N-dimetilanilina, 4-bromotolueno, bromobenceno, 4-bromoacetofenona, 4-bromobenzonitrilo, 4-bromobenzotrifluoruro, 4-

bromonitrobenceno, 4-iodotolueno, 4-iodoanisol, metil 4-iodobenzoato, 4-iodobenzonitrilo, 4-iodobenzotrifluoruro, 4-iodonitrobenceno, 4-iodoanilina, 4-iodoacetofenona, ácido 4-(dimetilamino)fenil borónico, ácido acetilfenil borónico, ácido 2-tienilborónico, ácido 4-metoxifenil borónico, ácido 4-tolil borónico, ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico, ácido 4-nitrofenil borónico, ácido 4-clorofenil borónico fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

Todas las columnas cromatográficas se llevaron a cabo usando silica gel malla 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

Instrumentación

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer 283B mediante KBr o película, y todos los datos son expresados en números de onda (cm^{-1}). RMN- ^1H y RMN- ^{31}P fueron realizados en un espectrómetro Bruker-Advance III (300MHz), los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando tetrametilsilano (0ppm) como estándar interno. Los datos se reportan como sigue: desplazamiento químico, integración, multiplicidad (s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, q=señal cuadruple,) y la constante de acoplamiento (Hz). Los espectros de RMN- ^{13}C fueron adquiridos en el espectrómetro Bruker-Advance III (75MHz) con desacoplamiento de protón. La espectrometría de masas MS-EI fueron obtenidos en JEOL JMSAX505 HA usando 70eV como energía de ionización y para MS-FAB a JEOL JMS-SX102A usando alcohol nitrobenílico y polietilenglicol como matriz. Los puntos de fusión fueron obtenidos en una aparato Melt-Temp II y están sin corregir. Cromatografía en capa fina se realizó en DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV245 MACHEREY-NAGEL. Cromatografía en columna fue realizada en Silica 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

Para el análisis cromatográfico de los productos de acoplamiento se usó GC Agilent Tech. 7890B acoplado a MS Agilent 5977A y HP-5ms (película 30m X 0.25mm X 0.25 μm) usando helio como gas vector (1mL/min). Los compuestos analizados fueron identificados por comparación usando la librería NIST 14. Las condiciones usadas fueron: Método: Temperatura inicial 40°C, por minuto, luego una velocidad de 8°C/min hasta 310°C por 2 minutos. Detección: Temperatura de transferencia 310°C, fuente de temperatura 230°C, temperatura de cuadrupolo 150°C, modo adquisición (Scan), intervalo de masa 30-600m/z.

Síntesis de ligantes

Síntesis del ligante L1

En un matraz de 20mL con una barra magnética, fueron colocados 10mL de THF anhidro bajo atmósfera de N_2 , y fueron agregados 8.3 mmol de N,N-dimetilaminopirrol, esta disolución fue enfriada a 0°C, y luego 1 equivalente de n-BuLi (2.5M en hexanos), 3.3mL, fueron agregados lentamente con agitación vigorosa, esta mezcla fue agitada a la misma temperatura por 1h. A esa temperatura fue agregada lentamente clorodifenil fosfina, la reacción fue agitada por 2h manteniendo la temperatura y luego se permitió llegar a temperatura ambiente. La reacción fue extraída con diclorometano (2X30mL) y agua, la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 , los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el

residuo fue purificado por cromatografía, lo que llevo al ligante **L1** como un sólido blanco en 90% de rendimiento.

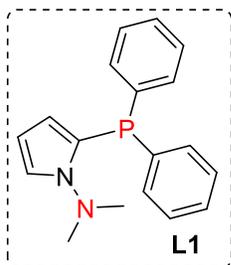
Síntesis del ligante L2

En un matraz de 20mL con una barra magnética, fueron colocados 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂, y fueron agregados 8.3mmol de N,N-dimetilaminopirrol, esta disolución fue enfriada a 0°C, y luego 1 equivalente de n-BuLi (2.5M en hexanos), 3.3mL, fueron agregados lentamente con agitación vigorosa, esta mezcla fue agitada a la misma temperatura por 1h. Después de este tiempo la temperatura fue disminuida a -30°C, y 1 equivalente clordiisopropil fosfina diluida en THF anhidro fue transferida usando una cánula a la disolución anterior. La reacción fue agitada por 2h manteniendo la temperatura y luego se permitió llegar a temperatura ambiente. A la mezcla resultante fueron agregados 2mL de agua degasificada, fue transferida de nuevo a un matraz Schlenk que contenía MgSO₄ en atmósfera de N₂, la mezcla fue filtrada en una columna flash con lo que se obtuvo el ligante **L2** como un líquido incoloro en 86% de rendimiento.

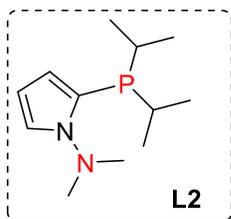
Síntesis del ligante L3

En un matraz de 20mL con una barra magnética, fueron colocados 10mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂, y fueron agregados 8.3mmol de N,N-difenilaminopirrol, esta disolución fue enfriada a 0°C, y luego 1 equivalente de n-BuLi (2.5M en hexanos), 3.3mL, fueron agregados lentamente con agitación vigorosa, esta mezcla fue agitada a la misma temperatura por 1h. A esa temperatura fue agregada lentamente clorodifenil fosfina, la reacción fue agitada por 2h manteniendo la temperatura y luego se permitió llegar a temperatura ambiente. La reacción fue extraída con diclorometano (2X30mL) y agua, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía, lo que llevo al ligante **L3** como un sólido amarillo pálido en 56% de rendimiento.

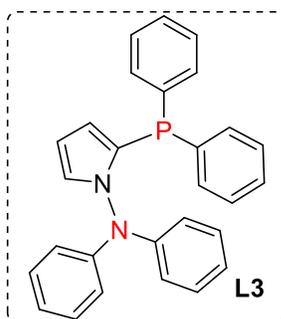
Caracterización espectroscópica de ligantes



L1. Sólido blanco (90%) . IR ν max (KBr, cm⁻¹): 3090-3059, 2690, 2000-1600, 748-696. RMN-³¹P (121.65MHz): δ = -29.92 . RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 10H,), 7.15 (d, 1H, J_{H-H} =2.4), 6.18 (t, 1H, J_{H-H} =3.3Hz), 5.59 (d, 1H, J_{H-H} =5.1Hz), 2.66 (s, 6H,). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 137.5 (d, J_{C-P} =8.32Hz), 133.6(d, J_{C-P} =20.02Hz), 128.5, 128.2 (d, J_{C-P} =7.05Hz), 116.4, 113.2, 108.2, 47.8. MS (EI, m/z): 294 [M⁺] (22), 251 [M⁺-C₁₆H₁₄NP] (100), 250 [M⁺-C₁₆H₁₃NP] (62), 174 [M⁺-C₁₀H₉NP] (37), 143[M⁺-C₁₀H₉N] (31), 77 [M⁺-C₆H₅] (5).



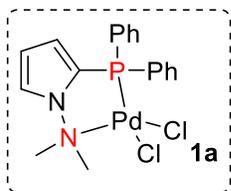
L2. Líquido incoloro (86%). IR_{vmax} (Película, cm⁻¹): 3097, 2950-2923, 2863-2825, 710. RMN-³¹P (121.65MHz, CDCl₃): δ=-16.46 ppm. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.11 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H, *J*_{H-H}=4 Hz, *J*_{H-H}=2.7Hz), 6.13 (dd, 1H, *J*_{H-H}=3.8 Hz, *J*_{H-H}=1.7Hz), 2.82 (s, 6H), 2.05 (hept, 2H, *J*_{H-H}=6.9Hz), 1.09 (dd, 6H, *J*_{H-H}=6.9 Hz, *J*_{H-P}=8.1Hz), 0.98 (dd, 6H, *J*_{H-P}=5.1 Hz, *J*_{H-H}=6.9Hz). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 155.7, 126.4 (d, *J*_{C-P}=4.8Hz), 112.2 (d, *J*=2.2Hz), 107.59 (d, *J*=1.9Hz), 48.1, 23.6 (d, *J*=8.4Hz), 20.3, 20, 19.2 (d, *J*=9.4Hz). MS (EI, m/z %): 226 [M⁺] (47), 183 [M⁺-C₃H₇] (77), 141 [M⁺-C₆H₁₃] (77), 98 [M⁺-C₈H₁₈N] (100). HR-MS (ESI⁺): m/z (%) calcd for C₁₂H₂₄N₂P [M+H⁺] 227.1677; found 227.1672.



L3.⁸⁵ Sólido Amarillo pálido, m.p. 69-70°C (56%). IR_{vmax} (KBr, cm⁻¹): 3047-3110, 689-741. RMN-³¹P (121.65MHz, CDCl₃): δ=-31.91 ppm. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 6.99 (m, 16H), 6.78 (m, 5H), 6.19 (m, 1H), 5.92 (m, 1H). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 145.8, 136.7 (d, *J*=6.75Hz), 133.5, 133.3, 130.55, 128.9, 128.1 (d, *J*=7.5Hz), 122.9, 119.3, 109.1. MS (EI, m/z %): 419 [M⁺+H] (33). HR-MS (ESI⁺): m/z (%) calcd for C₁₂H₂₄N₂P [M+H⁺] 419.1677; found 419.1689.

Síntesis de los complejos de paladio (II).

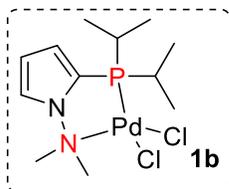
En un matraz de 50 mL se colocó 1 equivalente del respectivo ligante [P, N], disuelto en 15 mL de cloroformo anhidro y se agregó 1 equivalente de bis-(acetonitrilo)dicloropaladio (II), la mezcla de reacción se calentó por cuatro horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo se evaporó el disolvente, formándose un sólido de color amarillo, el cual se redisolvió en diclorometano y se filtró a través de una capa de Celita, se evaporó el disolvente obteniéndose un sólido de color amarillo.



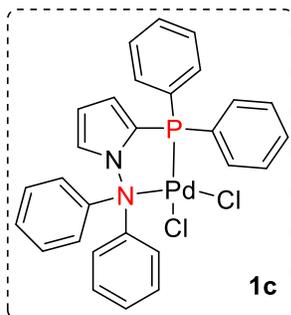
1a. Sólido amarillo (88%). Decomp. 280°C. IR_{vmax} (KBr, cm⁻¹): 3105, 2928, 2000-1600, 748-693. RMN-³¹P (121.65MHz, CDCl₃): δ=16.7ppm. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.85 (t, 4H, *J*_{H-H}=2.19Hz), 7.5 (ddd, 6H, *J*_{H-H}=4.53Hz), 7.39 (d, 1H, *J*_{H-H}=1.23Hz), 6.67 (d, 1H, *J*_{H-H}=1.23Hz), 6.32 (t, 1H, *J*_{H-H}=1.65Hz), 3.71 (s, 6H). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 133.6 (*J*_{C-P}=12Hz), 129.2 (*J*_{C-P}=3Hz), 127.9 (*J*_{C-P}=68.25Hz), 121.9 (*J*_{C-P}=73.5Hz), 117.5 (C-2, *J*_{C-P}=8.03Hz), 117.1 (C-4, *J*_{C-P}=8.03Hz), 113.2, 57.3. MS (EI, m/z %): 472 [M⁺]

⁸⁵ Haberberger, M., Irran, E., Ethaler, S., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 18, 2797-2802.

(2), 437 [M⁺-C₁₈H₁₉ClN₂PPd] (2), 294 [M⁺-C₁₈H₁₉N₂P] (15), 251 [M⁺-C₁₆H₁₄NP] (100), 174 [M⁺-C₁₀H₉NP] (37), 143 [M⁺-C₁₀H₉N] (32), 77 [M⁺-C₆H₅] (5).



1b. Sólido naranja (95%), Decomp. 220°C. IR_{vmax} (KBr, cm⁻¹): 3098, 2961-2870, 741. RMN-³¹P (121.65MHz, CDCl₃): δ=50.91ppm. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.24 (td, 1H, J_{H-H}=3Hz, J_{H-H}=1,4Hz), 6.64 (ddd, 1H, J_{H-H}=4.2, J_{H-H}=3, J_{H-H}=1.3), 6.29 (dt, 1H, J_{H-H}=4.1 Hz, J_{H-H}=1.6Hz, J_{H-H}=1.6), 3.65 (s, 6H), 2.59 (ddt, 2H, J_{H-P}=14.1Hz, J_{H-H}=10.9Hz, J_{H-P}=7.1Hz), 1.48 (dd, 6H, J_{H-P}=19.4Hz, J_{H-H}=7H), 1.34 (dd, 6H, J_{H-P}=17.7Hz, J_{H-H}=7Hz). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 116.37, 116.3, 111.1, 99.7, 57.1, 26.79, 18.5, 18.48, 17.56 (d, J=2.7Hz), 17.54. MS (EI, m/z %): 368 [M⁺-Cl] (4). Análisis elemental: encontrado C, 34.04; H, 5.52; N, 6.71; calcd C, 35.71; H, 5.74; N, 6.94.



1c. Sólido amarillo pálido (63%), Decomp. 180°C. IR_{vmax} (KBr, cm⁻¹): 3116, 692, 741. RMN-³¹P (121.65MHz, CDCl₃): δ=10.98 ppm. RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.63 (m, 4H), 7.16 (m, 12H), 6.94 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.36 (s, 1H). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 146.3, 134.5 (d, J=11.25Hz), 131, 129.5, 128.9, 127.8 (d, J=10.5Hz), 126.5, 124.1, 121.1. MS (EI, m/z %): 561 [M⁺-Cl] (3). Análisis elemental: encontrado C, 56.83; H, 4.18; N, 5.14; calcd C, 56.45; H, 3.89; N, 4.70.

Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

En un tubo de fondo plano se colocó 1 equivalente del bromuro de arilo, se agregó 1.2 equivalentes del ácido borónico y 2 equivalentes de K₂CO₃, posteriormente se adicionó 0.1%mol del complejo de paladio respecto al bromuro de arilo, y se agregaron 6mL de metanol. Una vez que mezclados los reactivos, se calentó la reacción a temperatura de reflujo. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Transcurrido el tiempo de reacción, se detuvo el calentamiento y dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Después se hicieron extracciones con agua y diclorometano o hexano, dependiendo de la polaridad del producto (3X25mL), recuperando la fase orgánica, la cual se hizo pasar por una columna de sulfato de sodio anhidro y una delgada capa de sílice, el disolvente fue evaporado a presión reducida, lo que condujo a los productos de acoplamiento puros en la mayoría de los casos, para algunas excepciones se realizó posteriormente una purificación mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, (9:1)).

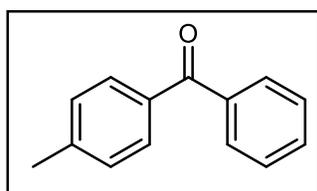
Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

En un tubo de fondo plano se colocó 1 equivalente del bromuro de arilo, se agregó 1.2 equivalentes del ácido borónico y 2 equivalentes de K_2CO_3 , posteriormente se adicionó 0.1% mol del complejo de paladio respecto al bromuro de arilo, y se agregaron 6mL de metanol. Una vez que mezclados los reactivos, se calentó la reacción a temperatura de reflujo. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Transcurrido el tiempo de reacción, se detuvo el calentamiento y dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Después se hicieron extracciones con agua y diclorometano o hexano, dependiendo de la polaridad del producto (3X25mL), recuperando la fase orgánica, la cual se hizo pasar por una columna de sulfato de sodio anhidro y una delgada capa de sílice, el disolvente fue evaporado a presión reducida, lo que condujo a los productos de acoplamiento puros en la mayoría de los casos, para algunas excepciones se realizó posteriormente una purificación mediante cromatografía en columna.

Acoplamiento Suzuki carbonilativo.

En un vial de 10mL fue colocado el ioduro de arilo correspondiente (1mmol), el ácido borónico (1.2mmol), carbonato de potasio (1.2mmol), 0.01mmol de catalizador y 5mL de anisol, se colocó también una barra magnética y el vial fue introducido en un reactor de acero inoxidable, el reactor fue sellado, llenado con CO a la presión correspondiente y colocado en un baño de aceite a la temperatura de operación. Una vez que el tiempo de reacción ha terminado, el reactor fue enfriado a temperatura ambiente y se descomprimió cuidadosamente. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con salmuera, la fase orgánica fue separada y secada con Na_2SO_4 , después de la evaporación de acetato de etilo y tolueno, en el caso de anisol fue destilado en un aparato Kugelrohr, y el residuo fue analizado por CG-EM y confirmado por RMN- 1H .

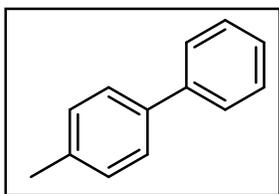
Resumen de RMN- 1H



5a

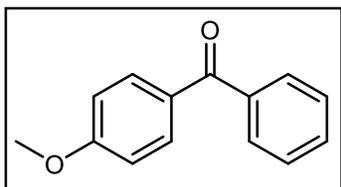
Fenil(*p*-tolil)metanona.⁸⁶ RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

⁸⁶ Li, H.; Yang, M.; Qi, Y.; Xue, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 14, 2662-2667.



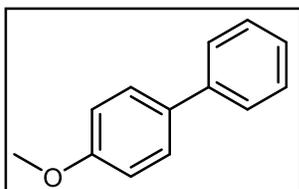
6a

4-Metilbifenilo.⁸⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 2.39 (s, 3H).



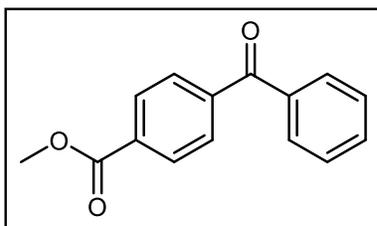
5b

(4-metoxifenil)(fenil) metanona.⁸⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).



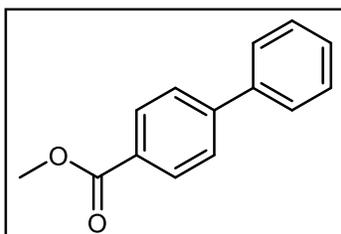
6b

4-Metoksi-1,1'-bifenil.⁸⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.53 (t, 4H), 7.40 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 3.87 (s, 3H).



5c

Metil-4-benzoilbenzoato.⁸⁶ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.17-8.15 (d, 2H), 7.86-7.80 (m, 4 H), 7.65-7.61 (t, 1H), 7.53-7.49 (t, 2 H), 3.97 (s, 3 H).

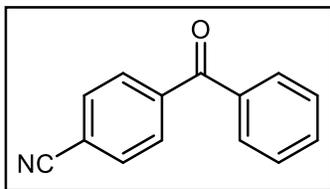


6c

Metil[1,1'-bifenil]-4-carboxilato.⁸⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.13 (d, 2H), 7.69-7.60 (m, 4H), 7.50-7.38 (m, 3H), 3.95 (s, 3H).

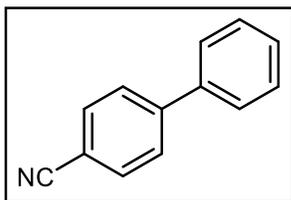
⁸⁷ Ren, C.; Zeng, J.; Zou, G. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 1589-1596

⁸⁸ Yu, D.; Xu, F.; Li, D.; Han, W. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *13*, 3102-3107



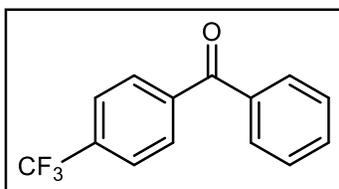
5d

4-benzoilbenzonitrilo.⁸⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.81 (dd, *J* = 34.7, 6.4 Hz, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).



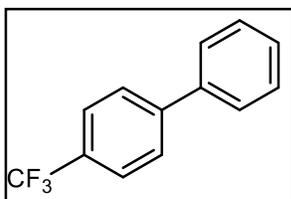
6d

(1,1'-Bifenil)-4-carbonitrilo.⁸⁹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.72 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.42 (t, 2H).



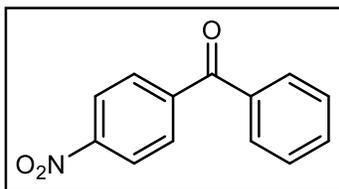
5e

Fenil(4-trifluorometil)(fenil)metanona.⁸⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.90 (d, 2 H), 7.81 (dt, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.64 (tt, 1H), 7.51 (2H).



6e

4-trifluorometil-bifenilo.⁹⁰ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.7-7.68 (d, 4H), 7.6-7.57 (d, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H).

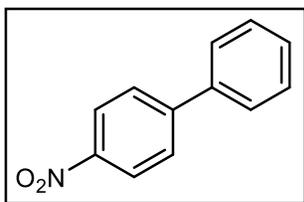


5f

4-Nitrobenzofenona.⁸⁶ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.37-8.33 (q, 2H), 7.96-7.93 (q, 2H), 7.82-7.80 (m, 4H), 7.68-7.64 (t, 1H), 7.55-7.52 (t, 2H).

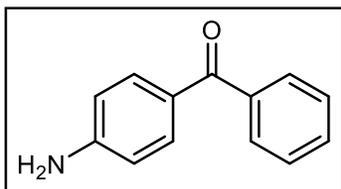
⁸⁹ Han, Y.; Di, J.-Q.; Zhao, A.-D.; Zhang, Z.-H. *Appl. Organometal. Chem.*, **2019**, *10*, 5172-5183

⁹⁰ Premi, C.; Jain, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *24*, 5493-5499



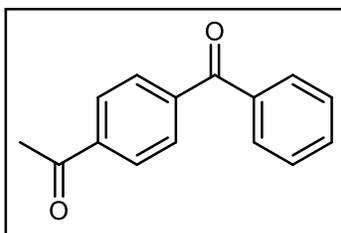
6f

4-Nitro-1,1'-bifenilo.⁸⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.30 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.64-7.62 (d, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H).



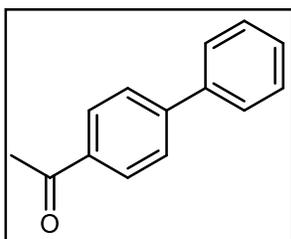
5g

(4-aminofenil)(fenil)metanona.⁹¹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.71 (d, 4H), 7.48 (dd, 3H), 6.68 (d, 2H).



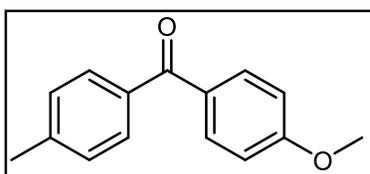
5h

4-Metoxycarbonilfenilfenil cetona.⁹² RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.06 (dt, 2H), 7.87 (dt, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.63 (tt, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).



6h

4-Acetilbifenilo.⁸⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.03 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.51-7.37 (m, 3H), 6.97 (dt, 2H), 2.63 (s, 3H).



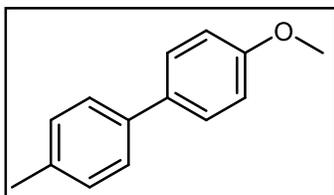
5i

p-Anisil-p-tolil-cetona.⁹³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.81 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

⁹¹ Ang, W. J.; Lo, L.-C.; Lam, Y. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8545-8558

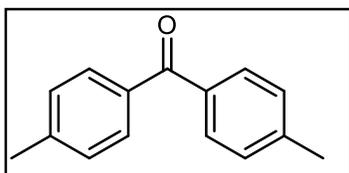
⁹² Ogawa, D.; Hyodo, K.; Suetsugu, M.; Li, J.; Inoue, Y.; Fujisawa, M.; Iwasaki, M.; Takagi, K.; Nishihara, Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2565-2571

⁹³ Zhong, Y.; Han, W. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 3874-3877



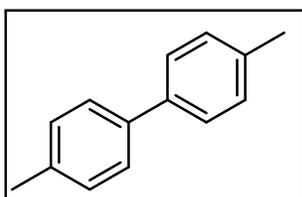
6i

4-Metoxi-4'-metil-1,1'-bifenilo.⁸⁹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.50 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).



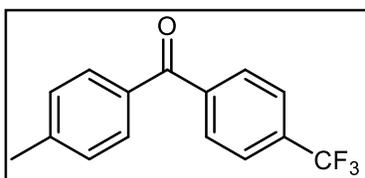
5j

Di-p-tolilmetanona.⁹³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.78 (d, 4H), 7.25 (d, 4H), 2.42 (s, 6H).



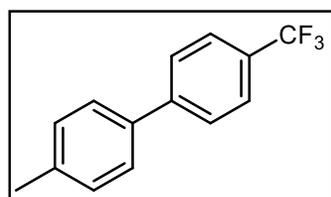
6j

4,4'-Dimetil-1,1'-bifenilo.⁸⁹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.27 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H).



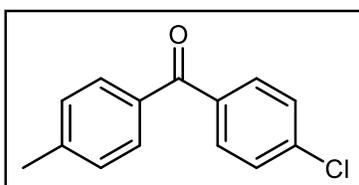
5k

p-Tolil-p-trifluorometilfenil cetona.⁹⁴ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.87 (d, 2H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 2.46 (s, 3H).



6k

4-Metil-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo.⁹⁵ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.71-7.65 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 2.42 (s, 3H).

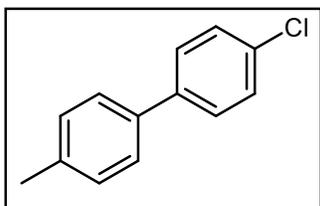


5m

p-Clorofenil-p-tolil cetona.⁹³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.75 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 2.44 (s, 3H).

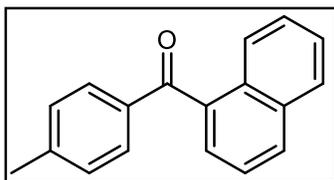
⁹⁴ Dohi, S.; Moriyama, K.; Togo, H. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6557-6564

⁹⁵ Gil-Negrete, J. M.; Sestelo, P. J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1453-1456



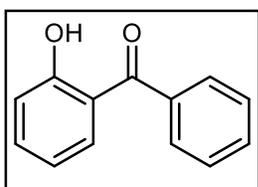
6m

4-Cloro-4'-metilbifenilo.⁹⁶ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.54 (m, 6H), 7.28 (dd, 2H), 2.39 (s, 3H).



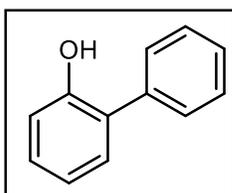
5n

1-Naftalen(p-tolil)metanona.⁹⁷ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.96 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.22-7.25 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).



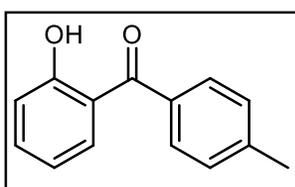
7a

2-Hidroxibenzofenona.⁹¹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H).



8a

Bifenil-2-ol.⁹⁸ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.47-7.44 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 2H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H)



7b

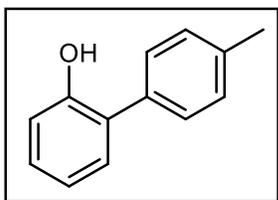
(2-Hidroxifenil)(p-tolil)metanona.⁹⁹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.05 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

⁹⁶ Gil-Negrete, J. M.; Sestelo, P. J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1453-1456

⁹⁷ Hao, W.; Liu, H.; Yin, L.; Cai, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *10*, 4244-4251

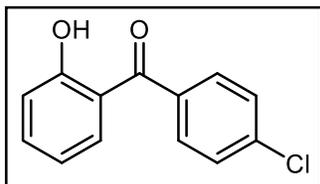
⁹⁸ Contreras-Celedón, C. A.; Mendoza-Rayó, D.; Rincón-Medina, J. A.; Chacón-García, L. *J. Org. Chem.*, **2014**, *10*, 2821-2826

⁹⁹ Xiao, L.; Lang, T.-T.; Jiang, Y.; Zang, Z.-L.; Zhou, C.-H.; Cai, G.-X. *Chem. Eur. J.* **2020**, *27*, 3278-3283



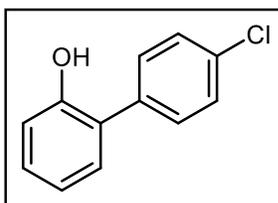
8b

4'-Metilbifenil-2-ol.¹⁰⁰ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24–7.20 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 5.23 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H).



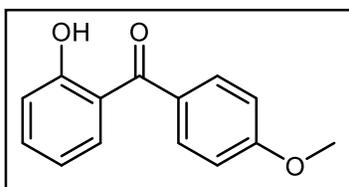
7d

(4-Clorofenil)(2-hidroxifenil)metanona.¹⁰¹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 11.88 (s, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.13–7.02 (m, 1H), 6.94–6.83 (m, 1H)



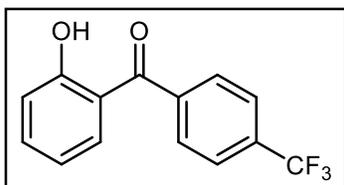
8d

4'-Clorobifenil-2-ol.¹⁰⁰ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.49–7.44 (m, 4H), 7.31–7.24 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H)



7e

(2-Hidroxifenil)(4-metoxifenil)metanona.⁹⁹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 11.96 (s, 1H), 7.77–7.68 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.04–6.97 (m, 2H), 6.88 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

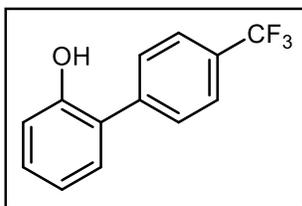


7f

(2-Hidroxifenil)(4-(trifluorometil)fenil)metanona.¹⁰¹ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 11.80 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.51–7.40 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

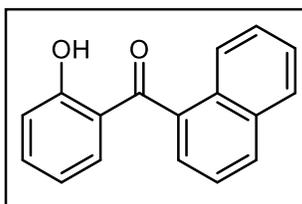
¹⁰⁰ Rao, M. L. N.; Meka, S. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *20*, 151512

¹⁰¹ Yang, X.; Wang, H.; Zhou, X.; Li, X. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5233–5237



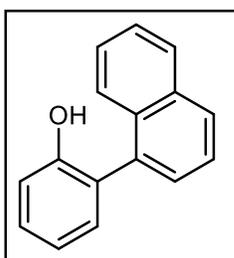
8f

4'-(Trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol.¹⁰⁰ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.73 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.03 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.04 (s, 1H).



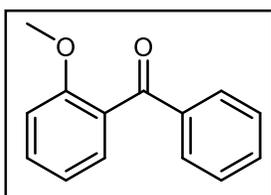
7g

(2-Hidroxifenil)(naftalen-1-il)metanona.¹⁰² RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 12.35 (s, 1H), 8.01 (dd, J=7.2, 1.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.32 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H).



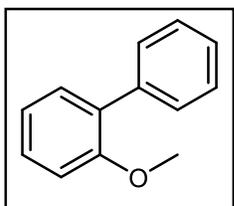
8g

2-(Naftalen-1-yl)fenol.¹⁰³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 4H), 7.38 (dt, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H).



7h

(2-Metoxifenil)(fenil)metanona.¹⁰⁴ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.74 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (ddd, J=8.4, 7.5, 1.8, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (dd, J= 7.5, 1.7, 1H), 6.96 (td, J=7.5, 0.8, 1H), 6.91 (d, J=8.4, 1H), 3.64 (s, 3H)



8h

2-Metoxibifenilo.¹⁰⁵ RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.54 (d, J=8.3, 2H), 7.41 (t, J=7.6, 2H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.03 (t, J=7.5, 1H), 6.99 (d, J=8.5, 1H), 3.81 (s, 3H).

¹⁰² Hu, L.; Zhang, Y.; Zhang, Q.-W.; Yin, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2020**, *59*, 5321-5325

¹⁰³ Rao, M. L. N.; Ramakrishna, B. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *34*, 5080-5093

¹⁰⁴ Wu, H.; Li, Y.; Cui, M.; Jian, J.; Zeng, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *23*, 3876-3880

¹⁰⁵ Chen, W.-C.; Hsu, Y.-C.; Shih, W.-C.; Lee, C.-Y.; Chuang, W.-H.; Tsai, Y.-F.; Chen, P.-Y.; Ong, T.-G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6702-6704

3. HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA

3.1 Introducción

3.1.1 Hidrogenación por Transferencia

La hidrogenación es una de las más fundamentales transformaciones en síntesis orgánica y sus aplicaciones industriales abarcan desde la producción de químicos a granel a farmacéuticos.¹⁰⁶ La hidrogenación directa con presión de H₂ gas y la transferencia de hidrógeno son dos de las estrategias empleadas para efectuar este proceso. La reacción de hidrogenación por transferencia se refiere a la adición de hidrógeno a una molécula desde una fuente de hidrógeno diferente de H₂. Es un método conveniente y eficaz para acceder a un cúmulo de compuestos hidrogenados. A pesar que la hidrogenación directa de H₂ es una reacción limpia y procede con completa eficiencia atómica, la transferencia de hidrógeno se ha vuelto una atractiva alternativa, las razones para esto son *i*) los métodos de transferencia de hidrógeno obviamente no requieren el riesgoso H₂ presurizado ni configuraciones experimentales elaboradas, *ii*) los donadores de hidrógeno son baratos, están disponibles y son fáciles de manejar, *iii*) el principal producto secundario puede ser reciclado, y *iv*) el catalizador involucrado usualmente es accesible y barato.

Uno de los usos principales de esta metodología es la reducción de cetonas para producir los correspondientes alcoholes secundarios, que son valiosos bloques de construcción en industrias como farmacia, agroquímicos y perfumes.¹⁰⁷ En un proceso típico de hidrogenación el catalizador metálico es capaz de abstraer un hidruro y un protón del donador de hidrógeno y entregarlos al fragmento carbonílico. Además, se puede usar un considerable número de donadores de hidrógeno que son baratos, 2-propanol¹⁰⁸ y la mezcla ácido fórmico/trietilamina¹⁰⁹ son las más representativos. El 2-propanol es una opción particularmente apropiada desde el punto de vista ambiental y muchos catalizadores metálicos pueden sobrevivir lo suficiente incluso a reflujo de este alcohol. Sin embargo, el isopropanol debe ser usado en conjunto con una base fuerte (típicamente un alcóxido o hidróxido) que se necesita para la transformación del complejo metálico a un catalizador activo, aunque a veces esto puede llevar a reacciones no deseadas. El mayor inconveniente de utilizar isopropanol es la reversibilidad de la reacción, y por lo tanto es usado en un gran exceso, generalmente como disolvente, para evitar la reversibilidad la acetona producida puede ser destilada fuera

¹⁰⁶ P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2008**.

¹⁰⁷ a) P. Kulula, R. Prins. *Top. Catal.* **2003**, *25*, 29-52. b) N. Arai, T. Ohkuma, En G. A. Molander (ed) *Science of synthesis*, Vol. 2, Thieme, Stuttgart, pp 9-57

¹⁰⁸ a) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232-240. b) Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478-480. c) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718. d) Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800-9801

¹⁰⁹ a) Watanabe, Y.; Ohta, T.; Tsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 2441-2444. b) Nakano, T.; Ando, J.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Tech. Rep. Kansai UniV.* **1987**, *29*, 69-76.

de la reacción. En contraste, el ácido fórmico no sufre de problemas de equilibrio ya que se oxida a dióxido de carbono, pero solo puede utilizarse con un rango estrecho de complejos que no sufran de una rápida descomposición bajo estas condiciones.

La hidrogenación por transferencia de cetonas tiene su origen en la reducción Meerwein-Pondorf-Verley (Figura 34) que apareció a mitad de la década de 1920, la cual hacía uso estequiométrico de isopropóxido de aluminio que permite la transferencia de hidrógeno de 2-propanol a la cetona.¹¹⁰

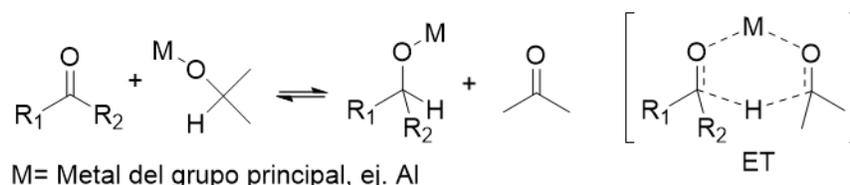


Figura 34. Reducción de cetonas de Meerwein-Pondorf-Verley (MPV).

Existe una amplia variedad de metales que son capaces de mediar la transferencia de hidrógeno desde el donador al sustrato. Mientras metales del grupo principal, como aluminio, fueron reportados previamente en reacciones estequiométricas, los potentes catalizadores de hoy se basan en metales de transición. Las reacciones catalíticas tienen una clara ventaja sobre las reacciones estequiométricas desde ambos puntos de vista tanto económico como ambiental. En los primeros ejemplos de transferencia de hidrógeno de cetonas catalizada por metales de transición fueron empleados catalizadores con iridio,¹¹¹ rodio (complejo de Wilkinson),¹¹² y rutenio.¹¹³ Actualmente, los complejos de rutenio (II) representan los catalizadores más investigados.¹¹⁴

3.1.2 Mecanismos.

Los mecanismos de transferencia de hidrógeno dependen estrechamente del metal y de la materia prima. Se pueden diferenciar dos vías principales, el mecanismo directo e indirecto. En la ruta directa, el H es transferido directamente (Figura 35, vía **A**) desde la molécula donadora a la aceptora. Los ácidos de Lewis fuertes como los iones Al (III) y Ln (III) son los más representativos en esta reacción, estos iones son capaces de coordinar la molécula aceptora y donadora, y activarlas vía su polarización, promoviendo un desplazamiento de H. En el caso de la vía indirecta (Figura 35, vía **B**), se forma un hidruro metálico como intermediario. Los ácidos de Lewis débiles como Rh, Ru, e Ir, con altas afinidades por hidruros son los sistemas catalíticos más activos. Dependiendo del catalizador en particular, el intermediario hidruro metálico formado puede transferir uno o dos hidruros a la molécula

¹¹⁰ a) R. Schmidt, H. Meerwein, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221-238. b) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 871-874. c) W. Pondorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143

¹¹¹ a) Y. M. Y. Haddad, H. B. Henbest, J. Husband, T. R. B. Mitchell, *Proc. Chem. Soc.* **1964**, *361*, 128. b) H. B. Henbest, T. R. B. Mitchell, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 785-791.

¹¹² J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732

¹¹³ c) Y. Sasson, J. Blum, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2167-2170. b) J. Blum, Y. Sasson, S. Iflah, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1015-1018. c) Y. Sasson, J. Blum, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1887-1896

¹¹⁴ Everaere, K.; Mortreux, A.; Carpentier, J.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67-77. B) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102.

aceptora. Las reacciones de hidrogenación son reacciones en equilibrio y el dominio de la reducción/oxidación es dependiente de la concentración de las moléculas donadoras y aceptoras y de la estabilidad termodinámica de las especies involucradas en el equilibrio redox.¹¹⁵

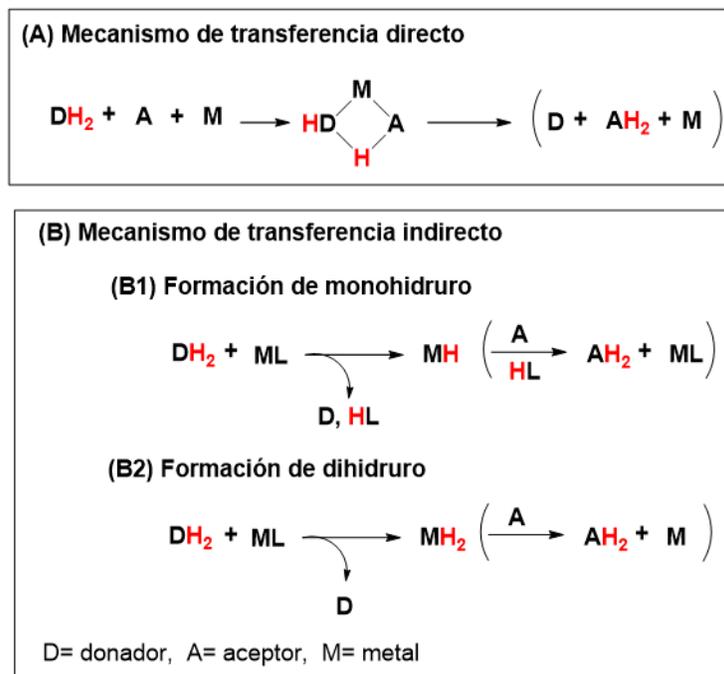


Figura 35. Mecanismos hidrogenación por transferencia, directo (A) e indirecto (B)

3.1.3 Moléculas donadoras

Una apropiada selección de la molécula donadora es determinante para la reacción, ya que provee el hidrógeno en la reacción de transferencia. La opción más benéfica, debe considerar una molécula donadora capaz de coordinarse con el centro catalítico, para permitir la abstracción de hidrógeno con control por parte del catalizador, y que bajo condiciones relativamente suaves se descoordine del centro metálico para lograr la transferencia de hidrógeno.

La elección de la molécula donadora depende principalmente de los siguientes parámetros: *a*) el tipo de reacción (catalizada por metales de transición, catálisis MPV, etc.); *b*) la naturaleza química del grupo funcional que se va a hidrogenar; *c*) la solubilidad en el medio de reacción (habilidad para actuar como disolvente); *d*) la influencia del equilibrio en la reacción; *e*) la formación de subproductos tóxicos; *f*) la facilitación de condiciones suaves de reacción.

Los alcoholes representan el principal grupo funcional empleado como fuente de hidrógeno en reacciones de transferencia. Aunque los alcoholes primarios y secundarios

¹¹⁵ D. Klomp, U. Hanefeld, J. A. Peters, *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, 1st ed.; J. G. de Vries, C. J. Elsevier, Eds. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2007.

pueden ser utilizados, con base en el efecto electrónico σ , los alcoholes secundarios son mejores donadores que su contraparte primaria. Así mismo, se ha observado que los aldehídos formados a partir de alcoholes primarios pueden envenenar al catalizador, se descomponen durante la reacción formando moléculas de CO (mediante una reacción secundaria de descarboxilación) y desactivan la reacción.¹¹⁶ Uno de los alcoholes empleados frecuentemente es el 2-propanol que es un compuesto barato, no-tóxico, y ampliamente disponible. Esta molécula tiene como ventaja adicional su capacidad para actuar como disolvente en la reacción de transferencia, además, al emplearse en gran exceso promueve el desplazamiento del equilibrio redox en la dirección del producto deseado.

Otra ventaja del uso de isopropanol o 2-propanol es la formación de acetona, la cual puede ser fácilmente removida de la mezcla de reacción. Moléculas heterocíclicas como éteres, 1,4-dioxano, y 2,3-dihidrofurano son comúnmente usadas como donadoras en reacciones de hidrogenación de alquenos y alquinos, en combinación con metales de transición.¹¹⁷ Esta clase de compuestos, son capaces de donar un par de átomos de hidrógeno a la vez que son excelentes disolventes.¹¹⁸ Materiales que contienen nitrógeno como aminas, primarias, secundarias y terciarias también puede ser usadas como fuente de hidrógeno, por ejemplo, la piperidina, pirrolidina e indolina han sido usadas para la reducción de aldehídos, alquenos y alquinos (Figura 36).¹¹⁹

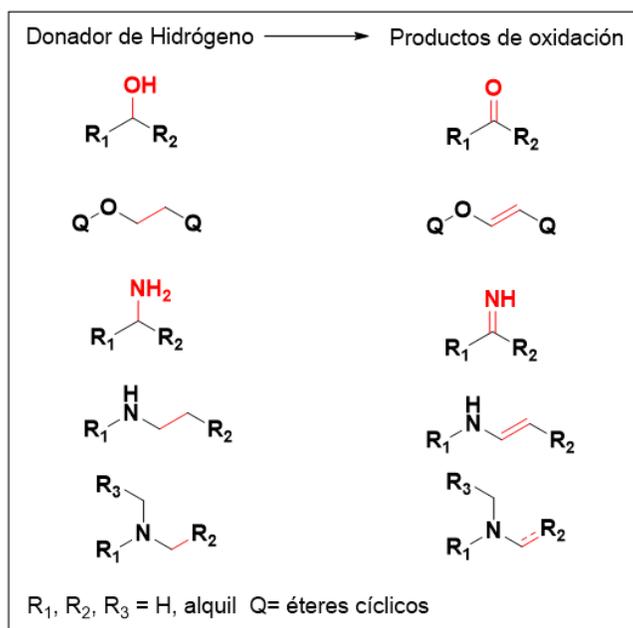


Figura 36. Moléculas donadoras de hidrógenos seleccionados y sus productos oxidados.

¹¹⁶ a) M. C. Baird, C. J. Nyman, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1968**, 348-351. b) K. Ohno, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 99.107

¹¹⁷ a) H. Imai, T. Nishiguchi, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2688-2693. b) T. Nishiguchi, K. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *41*, 1893-1897.

¹¹⁸ a) T. Nishiguchi, K. Tachi, K. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8916-8917. b) H. Imai, T. Nishiguchi, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 665-671

¹¹⁹ a) H. Imai, T. Nishiguchi, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 431.434. b) H. Imai, T. Nishiguchi, M. Tanaka, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2309-2313

3.1.4 Moléculas aceptoras.

La hidrogenación por transferencia ha sido estudiada por su contribución a la hidrogenación de compuestos carbonílicos, alquenos y alquinos. Estas transformaciones tienen extrema relevancia desde el punto de vista sintético y mecanístico. Estas hidrogenaciones son reacciones extremadamente selectivas en la mayoría de los casos. Como se ha mencionado anteriormente, debido a que se tiene que afrontar un equilibrio redox para lograr valores aceptables de TOF, el equilibrio debe ser desplazado hacia el producto. Esto puede lograrse mediante el principio de Le Chatelier-Braun, usando un exceso de la especie donadora o removiendo el producto de oxidación. Para la reducción de aldehídos, generalmente son usados los alcoholes y aminas, mientras que éteres cíclicos y componentes hidroaromáticos son los más usados para reducir alcanos y alquinos. La hidrogenación de las moléculas con enlaces dobles y triples C-C, se lleva a cabo preferentemente con hidrógeno molecular. Sin embargo, el amplio rango de la actividad y selectividad de los catalizadores, además de la practicidad de los métodos hacen de la hidrogenación por transferencia una justa competidora a la hidrogenación usando H₂ molecular.¹⁰³

3.1.5 Ligantes

Precusores catalíticos de Ir, Ru, y Rh coordinados a ligantes basados en N, P, O, S, C de diferente naturaleza estructural (como carbenos N-heterociclo, medio sándwich, ligantes multidentados y sus combinaciones) son quizá la elección más frecuente para efectuar la catálisis por transferencia más clásica y popular. La hidrogenación catalítica mediada por precursoros de rutenio es por mucho la más usada para mediar la transferencia.¹⁰³ En los últimos años, la investigación se ha enfocado en el desarrollo de una diversidad de ligantes y catalizadores con alta eficiencia, el uso de sistemas catalíticos ambientalmente amigables y económicos, estudios mecanísticos y cálculos teóricos, así como la exploración de aplicaciones prácticas en la síntesis de químicos finos y farmacéuticos.

Debido a que la actividad y la selectividad de los catalizadores de metales de transición depende fuertemente de su estructura, el diseño de los ligantes es muy importante. El desarrollo de catalizadores metálicos con ligantes tridentados y tetradentados ha conducido a avances en el campo, dentro de la plétora de ligantes tridentados, aquellos con diversos heterociclos han demostrado un éxito remarcable en la transferencia de hidrógeno mediada por rutenio (Figura 37).

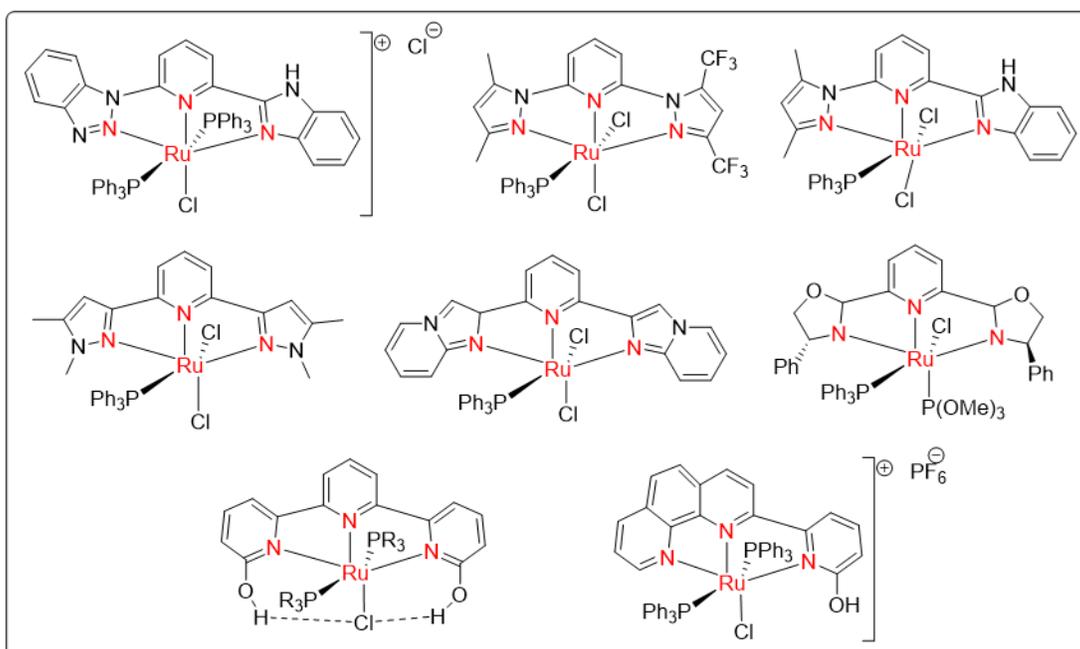


Figura 37. Catalizadores de rutenio (II), con ligantes tridentados heterocíclicos

Estos complejos de rutenio (II) con ligantes heterocíclicos son estables al aire y tienen una alta actividad,¹²⁰ sin embargo, los heterociclos estudiados contienen exclusivamente átomos de nitrógeno, como piridinas, pirazoles, oxazolinas en combinación con fosfinas y fosfitos. También es evidente la ausencia de otros heterociclos como ligantes en esta área. Mientras que los ligantes *N,N,N* han sido ampliamente estudiados en la hidrogenación por transferencia, hay un limitada cantidad de información sobre ligantes híbridos, a pesar de los beneficios conocidos que emergen al combinar diferentes átomos donadores en el diseño de los ligantes para generar catalizadores eficientes y activos.¹²¹

Por una parte, se ha demostrado que ligantes tridentados tienen una buena actividad en la transferencia de hidrógeno (Figura 37). Por otro lado, nuestro grupo reportó la hidrogenación por transferencia de diversas cetonas aromáticas, se comparó la reacción utilizando calentamiento convencional y radiación por microondas, siendo mejor opción la última (Figura 38).¹²² Mediante la optimización de las condiciones de reacción, como diferentes bases y diferente cantidad de base, tiempo de reacción, carga catalítica, se pudo obtener un

¹²⁰ a) W. Du, P. Wu, Q. Wang, Z. Yu, *Organometallics* **2013**, *32*, 3083-3090. b) A. Maity, A. Sil, S. K. Patra, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 4063-4073. c) W. Du, Q. Wang, Z. Lu, *Organometallics* **2014**, *33*, 974-982. d) M. Zhao, Z. Yu, S. Yan, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4624-4628. e) Z. Zhu, J. Zhang, H. Fu, M. Yuan, X. Zheng, H. Chen, R. Li, *RCS, Adv.* **2014**, *4*, 52734-52739. f) K. Li, J. L. Niu, M. Z. Yang, Z. Li, L. Y. Wu, X. Q. Hao, *Organometallics* **2015**, *34*, 1170-1176. g) E. Menéndez-Pedregal, M. Vaquero, E. Lastra, P. Gamasa, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 549-553. h) C. M. Moore, N. K. Szymczak, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 400-402. i) B. Paul, K. Chakrabarti, S. Kundu, *Dalton. Trans.* **2016**, *45*, 11162-11171.

¹²¹ a) M.P. Carrol, P.J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819-839. b) B.V. Rokade, P.J. Guiry, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 624-643

¹²² E. P. Sánchez-Rodríguez, A. J. Fragoso-Medina, E. Ramírez-Meneses, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López Cortés, *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 49-54

sistema catalítico capaz de reducir aril metil cetonas con diferentes grupos funcionales con conversiones de moderadas a buenas.¹¹⁹

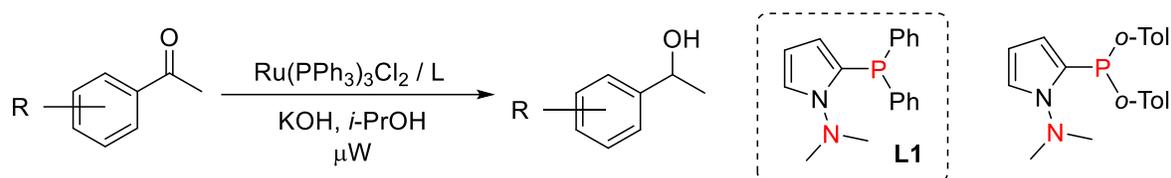


Figura 38. Hidrogenación por transferencia con un ligante N,P y Ru

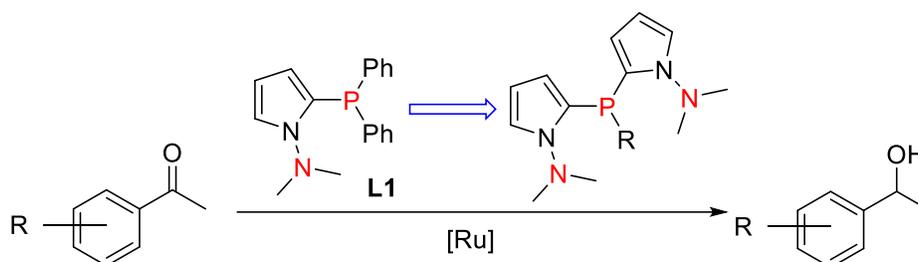
El sistema se mostró eficiente, y robusto, sin embargo, la optimización con calentamiento convencional no fue eficiente ya que los tiempos de reacción se extendían (15h) y era necesario un tiempo de activación adicional (3h), mientras que con radiación de microondas solo fue necesario extender el tiempo a máximo 1h. Aunque se demostró que el uso de un ligante híbrido [N,P] con esqueleto pirrol es eficiente en la reacción de transferencia de hidrógeno, por lo que, para seguir explorando la reactividad de este tipo de estructuras y tratar de optimizar los resultados obtenidos hasta ahora, se modificó el ligante L1,¹²³ de tal manera que se obtuviera un ligante tridentado con los beneficios de un ligante híbrido N,P,N, y un esqueleto pirrol.

¹²³ Sánchez-Rodríguez, E. P.; Medina-Fregoso, A. J.; Ramírez-Meneses E.; Gouygou, M.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 49-54

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Mejorar la reactividad encontrada de los ligantes N,P en la hidrogenación por transferencia añadiendo un brazo hemilabil de nitrógeno al ligante **L1**.



3.2.2 Objetivos particulares

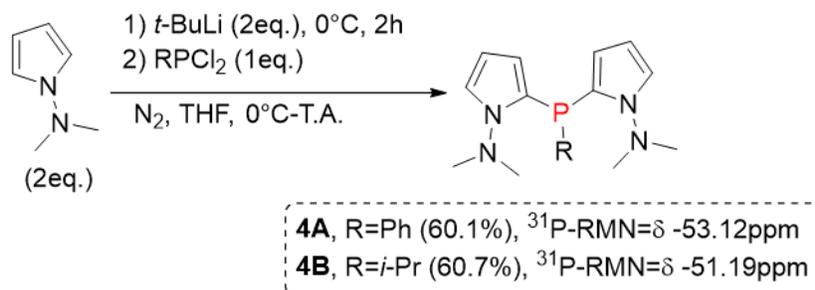
Sintetizar nuevos ligantes tridentados N,P,N con esqueleto pirrol

Diseñar un sistema catalítico capaz de hidrogenar cetonas utilizando los nuevos ligantes N,P,N

3.3 Resultados y análisis

3.3.1 Hidrogenación por transferencia

Al modificar una metodología sintética previamente establecida por nuestro grupo de investigación,² se logró obtener dos nuevos ligantes tridentados *N,P,N* con esqueleto pirrol en buen rendimiento (Esquema 13). La síntesis consistió en la litiación de *N,N*-dimetilamino pirrol, utilizando 2 equivalentes del heterociclo y 2 equivalentes de *t*-BuLi, esta disolución se agito a 0°C durante 2h, para después agregar un equivalente de la correspondiente diclorofosfina, después la reacción se agita hasta que alcanza temperatura ambiente, se extrae con acetato de etilo, se filtra la fase orgánica con Na₂SO₄ y se purifica mediante cromatografía en columna, con esta metodología se obtuvieron dos nuevos ligantes *N,P,N* en un buen rendimiento.



Esquema 13. Síntesis de ligantes [N,P,N] fosfina con esqueleto pirrol.

Estos ligantes se caracterizaron mediante RMN-³¹P, RMN-¹H y RMN-¹³C. En el espectro de ¹H-RMN del ligante **4A** (Figura 39) se observan las señales correspondientes a los dos grupos dimetilamino (-N(CH₃)₂) que integran para 12 protones a 2.70 ppm, en 5.63 ppm los protones de la posición 2 del pirrol, a 6.15 ppm los protones de la posición 3 del pirrol, a 7.29 ppm una señal que integra para dos protones de la posición 4 del pirrol y las señales para el grupo fenilo son dos señales múltiples, una que integra para tres protones a 7.41 ppm y otra en 7.45 ppm que integra para los dos protones restantes en el grupo fenilo. También pudo ser obtenido un cristal para su análisis mediante rayos X del ligante **4A** (Figura 40).

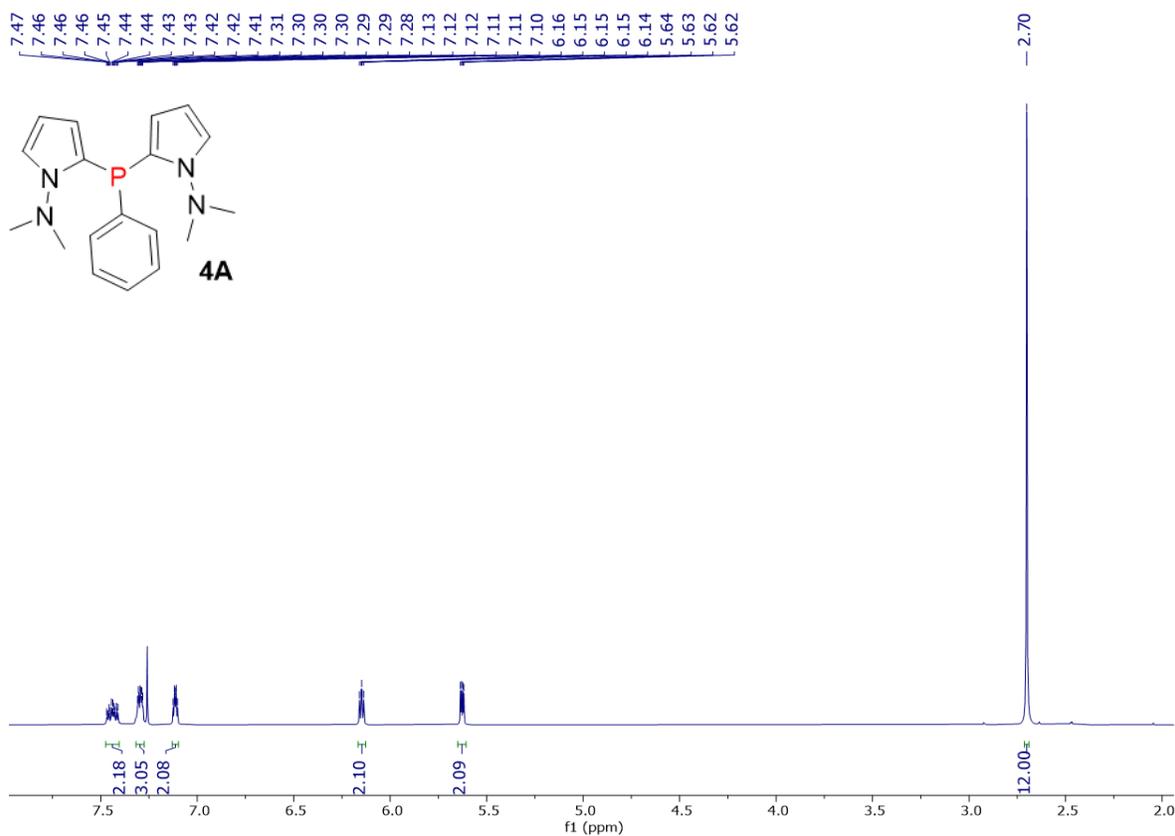


Figura 39. Espectro de RMN-¹H del ligante N,P,N **4A**.

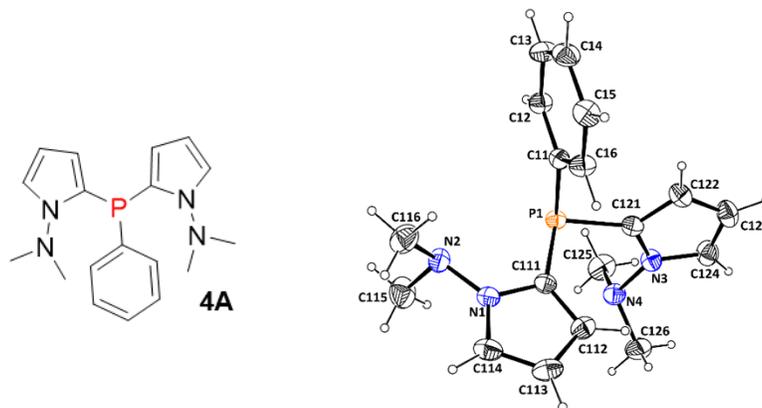


Figura 40. Estructura de rayos X del ligante **4A**.

Este ligante se combinó con la fuente de rutenio $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ en proporción 1:1, y se inició la evaluación de las condiciones de reacción para la reducción de cetonas (Tabla 9). Utilizando isopropanol como donador de hidrógeno y disolvente se evaluó acetofenona como sustrato modelo y se evaluaron las condiciones de reacción¹²⁴ como el tiempo, la base, la carga catalítica, para esta transformación. En condiciones iniciales 1 equivalente de base, 0.5% mol de carga catalítica, bajo atmosfera de nitrógeno y a 80°C, se evaluó el tiempo de reacción (Tabla 9 entrada 1, entrada 2, entrada 3), se observó que, en un tiempo relativamente corto (solo 4 h) el sustrato modelo se redujo en 94%. Al evaluar la carga catalítica y reducirla a la mitad (0.25 %mol) (Tabla 9, entrada 4) también se reduce la conversión a la mitad a 49%. Al intentar con otras bases fuertes no se obtuvo un mejor rendimiento que con KOH (Tabla 9, entrada 6, 7, & 8). Las mezclas de reacción fueron analizadas mediante RMN-¹H, con lo cual se pudo identificar la materia prima y el producto debido a la diferencia en el desplazamiento químico de los grupos metilo presentes en ambas sustancias.

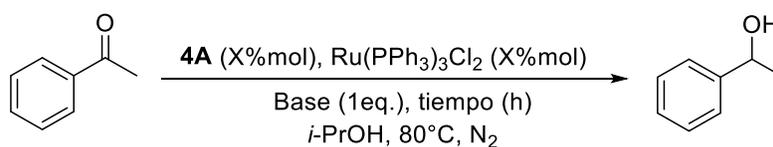


Tabla 9. Optimización de condiciones para la reducción de cetonas

Entrada	Xmol%	Base	Tiempo (h)	Conversión (%)
1 ^a	0.5	KOH (1eq)	3h	63
2 ^a	0.5	KOH (1eq)	4h	94
3 ^a	0.5	KOH (1eq)	8h	95
4	0.25	KOH (1eq)	4h	49
5	0.5	KOH (1eq)	4h	94
6	0.5	KtOBu (1eq)	4h	62
7	0.5	NaOEt (1eq)	4h	5.6
8	0.5	LiOH H ₂ O (1eq)	4h	44

^{a)} Condiciones de reacción: 2mmol de acetofenona, 1 equivalente de base, 2mL de isopropanol y N₂ como atmósfera.

¹²⁴ Hamid, M. H. S. A.; Slatford P. A.; Williams J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555-1575

Mientras que los protones del grupo metilo de la cetona se pueden identificar como una señal simple en 2.62 ppm, los protones del metilo del alcohol aparecen como una señal doble en 1.45 ppm (Figura 41).

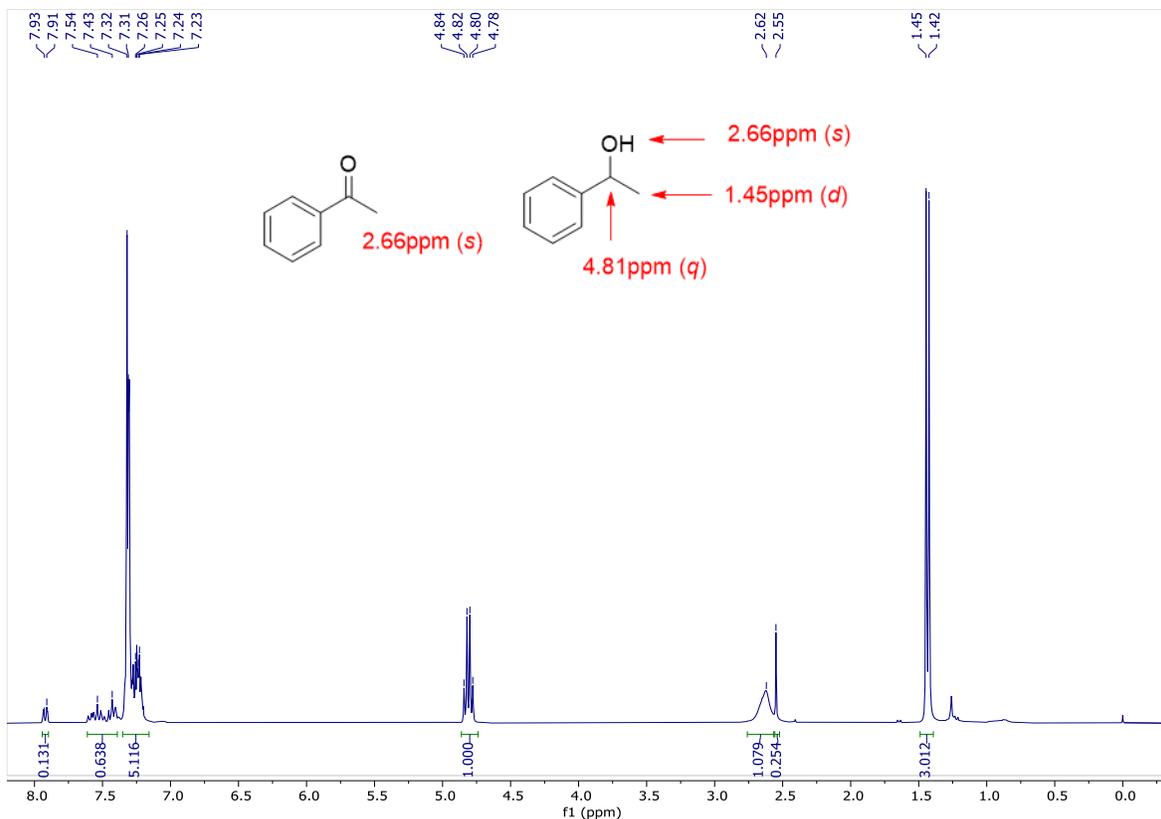


Figura 41. Espectro de RMN- ^1H de la mezcla de reacción con los desplazamientos más importantes

En las mejores condiciones encontradas (Tabla 9, entrada 2) se comparó el desempeño de ambos ligantes sintetizados **4A** y **4B**, utilizando diferentes cetonas aromáticas (Tabla 10). Se puede observar que al cambiar las propiedades electrónicas y estéricas del ligante haciendo al átomo de fósforo más rico en densidad electrónica y más impedido estéricamente (**4B**), no se aprecia un beneficio. Ya que con tres sustratos 2-Br (Tabla 10, entrada 1), 4-CN (Tabla 10, entrada 2) y 3-NO₂ (Tabla 10, entrada 6) no hubo reacción, con 1-naftanona (Tabla 10, entrada 3) disminuyó de 80% hasta 21%. Los únicos sustratos en los que la hidrogenación por transferencia fue más eficiente con **4B** fue en 3-CH₃ (Tabla 10, entrada 4) y 2-OCH₃ (Tabla 10, entrada 6). Por lo que el cambio en el sustituyente del átomo de fósforo de fenilo a isopropilo no representó una mejoría por la disminución en la tolerancia a otros grupos funcionales, y se siguió trabajando con el ligante **4A**.

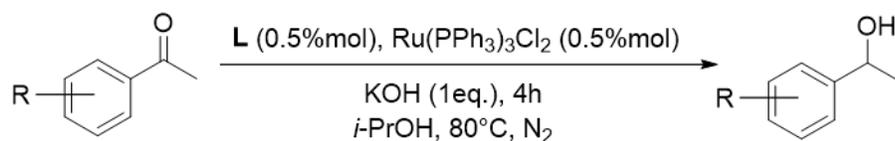


Tabla 10. Comparación entre dos ligantes preparados en la hidrogenación de cetonas

Entrada	Acetona	Conversión (%) 4A -[Ru]	Conversión (%) 4B -[Ru]
1	2-bromoacetofenona	81	0
2	4-acetilbenzonitrilo	64	0
3	1-naftanona	80	21
4	3-metilacetofenona	80	91
5	2-metoxiacetofenona	89	95
6	3-nitroacetofenona	0	0

^aCondiciones de reacción: 2mmol de la acetofenona, 5mg Ru(PPh₃)₃Cl₂ (0.5%mol), 6mg de **4A** (1%mol), 3mg de **4B** (0.5%mol), 0.11g de KOH, 3mL de isopropanol y N₂ como atmósfera.

Ya que la base es parte fundamental de esta reacción catalítica, se evaluó la cantidad de este componente con el fin de obtener una mejor conversión (Tabla 11). Para ello se tomó un sustrato cuya conversión puede ser mejorada, la 4-cloroacetofenona. Se evaluaron diferentes cantidades de KOH, desde 3, 5 y 7 equivalentes, se observa que un exceso de base sí aumenta la conversión, llegando a un valor máximo de 99% al utilizar 5 equivalentes de base y formando *in situ* la especie catalítica.

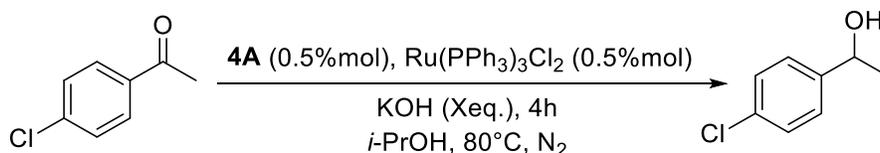


Tabla 11. Evaluación de la cantidad de base en la hidrogenación de 4-cloroacetofenona

X Eq. KOH	Conversión (%)
1	32
3	82
5	99
7	91

Con un exceso de 5 equivalentes de KOH se volvieron a evaluar algunas cetonas para comprobar si esto beneficia a más de una acetofenona (Tabla 12). Como puede observarse las cetonas que contienen grupos funcionales donadores y aceptores fuertes como 2-OCH₃, 3-OCH₃, 3-NO₂, 4-F, no pudieron ser reducidas utilizando 1 equivalente de KOH. Al aumentar a 5 equivalentes de KOH se logró reducir la 2-metoxiacetofenona (Tabla 12, entrada 8) y la 4-fluoroacetofenona (Tabla 12, entrada 10) con buenos resultados, sin embargo, no fue posible reducir la 3-nitroacetofenona (Tabla 12, entrada 9) ni la 3-metoxiacetofenona (Tabla 12, entrada 11). También se mejoró la conversión en algunas cetonas como 4-Cl de 44% a 99% (Tabla 12, entrada 4), 1-naftanona de 64% a 84% (Tabla 12, entrada 6) y 3-CH₃ de 39% a 80% (Tabla 12, entrada 7), y en dos casos 2-Br (Tabla 12 entrada 3) y 4-CN (Tabla 12 entrada 5) esta modificación disminuyó la conversión. Por último, la 3-metoxiacetofenona (Tabla 12, entrada 11) que no fue posible hidrogenar bajo ninguna condición.

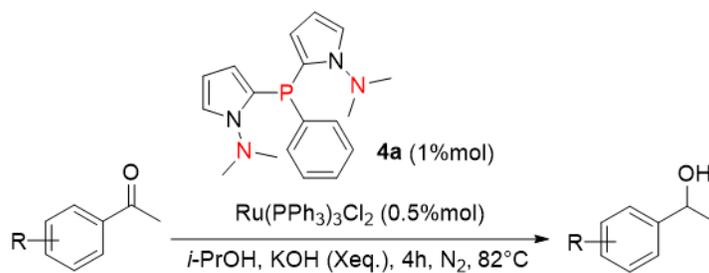


Tabla 12. Alcance de la reacción de hidrogenación por transferencia

Entrada	Cetona	Conversión (%) (1 eq. KOH)	Conversión (%) (5 eq. KOH)
1	4-bromoacetofenona	91	
2	3-bromoacetofenona	90	
3	2-bromoacetofenona	97	81
4	4-cloroacetofenona	44	99
5	4-acetilbenzoniitrilo	32	0
6	1-naftanona	64	80
7	3-metilacetofenona	39	80
8	2-metoxiacetofenona	0	89
9	3-nitroacetofenona	0	0
10	4-fluoroacetofenona	0	90
11	3-metoxiacetofenona	0	0

^{a)}Condiciones de reacción: 2mmol de acetofenona, 5mg Ru(PPh₃)₃Cl₂ (0.5% mol), 3mg de **4A** (0.5% mol), 0.21g de KOH, 2mL de isopropanol y N₂ como atmósfera.

El estudio del alcance de esta reacción también incluyó cetonas alifáticas, aromáticas y heterocíclicas (Figura 42), sin embargo, fue con estos sustratos que el sistema se vio limitado ya que no fue posible reducirlos.

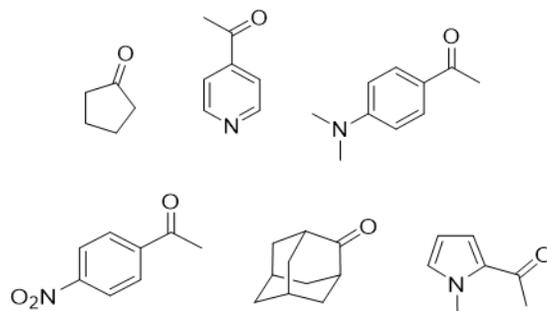
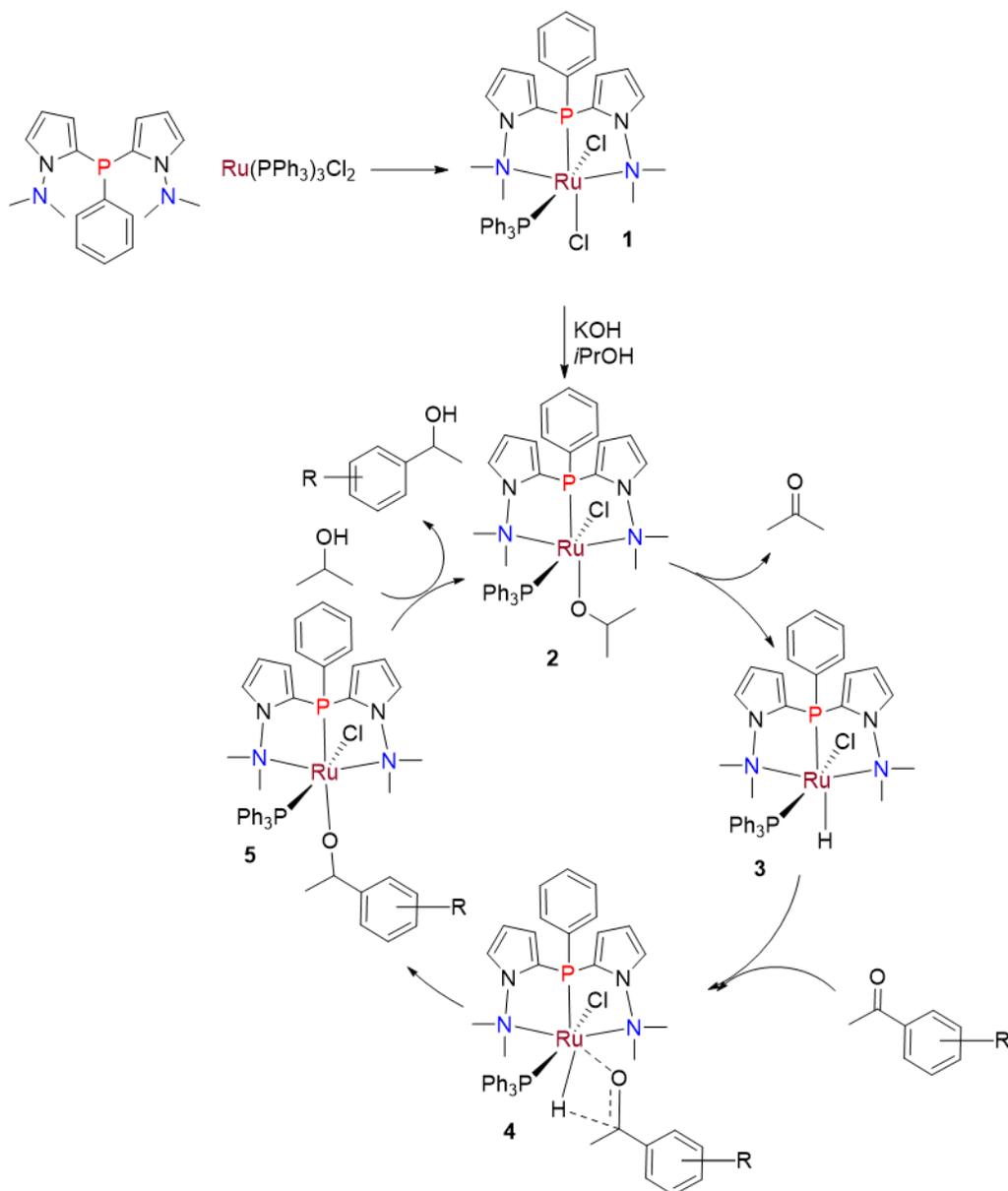


Figura 42. Otras cetonas que fueron probadas en la hidrogenación por transferencia.

3.3.2 Mecanismo de reacción

Para explicar los resultados obtenidos se tiene que considerar el tipo de ligante y las condiciones que se utilizaron, se propone el siguiente mecanismo (Esquema 15). Que inicia con la coordinación del ligante a la fuente de rutenio (II), formando el complejo **1**. Después sucede un ataque nucleofílico por parte del anión isopropóxido formado *in situ*, el cual reemplaza un cloruro en el complejo inicial (complejo **2**). En este nuevo complejo **2** sucede una β -eliminación de H que genera acetona y un hidruro metálico **3**. En este punto es en donde el sustrato, la benzofenona se coordina con el complejo de rutenio formando la estructura **4**. Después hay una metátesis con la cual el fenóxido ahora queda coordinado al metal (complejo **5**), un intercambio con isopropanol regenera el complejo **2** y libera el alcohol correspondiente.

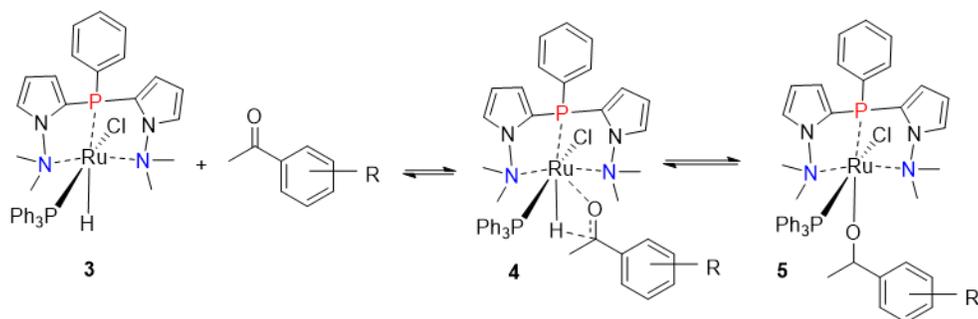
Este mecanismo explica por qué el sustituyente en el átomo de fósforo ejerce una influencia importante (Tabla 12, ligante **4A** vs **4B**) y es debido a que la coordinación de la cetona sucede en posición *trans* a la fosfina, estructura **4**. Cuando el sustituyente en el átomo de fósforo en el ligante es tan rico en densidad electrónica y tan voluminoso, el efecto electrónico dado por el sustituyente isopropilo y la conformación que da este sustituyente al complejo formado hacen difícil la coordinación de la cetona, limitando el rango de sustratos que pueden ser reducidos. Este mecanismo también explica porque los sustituyentes en la cetona condicionan la hidrogenación, sobre todo los sustituyentes en posición *orto* y *meta*. De manera general se ven afectados debido a su efecto estérico y por el efecto electrónico. También se explica que al aumentar la cantidad de base a 5 equivalentes de KOH se facilita la formación del complejo **2** y se aumenta la conversión en algunas cetonas (Tabla 12).



Esquema 15. Mecanismo propuesto para la hidrogenación de cetonas.

Un punto importante que recordar es que todos los pasos involucrados son equilibrios dinámicos (Esquema 16) y pueden ser desplazados hacia alguna dirección dependiendo de las condiciones. Por ejemplo, si la coordinación de la cetona hacia el complejo de rutenio (II) complejo **3**, ya sea por los efectos estéricos o electrónicos se hace difícil, la estructura **4** se forma en muy poca concentración, consecuentemente también el alcóxido **5** y la hidrogenación no se lleva a cabo.

Se puede concluir que este sistema es capaz de llevar a cabo la hidrogenación por transferencia de cetonas aromáticas, sin embargo, es muy susceptible a los sustituyentes en los sustratos. Un aumento en la cantidad de base permitió una mejora en la conversión, permitiendo obtener los respectivos alcoholes en cantidad moderada.



Esquema 16. Coordinación de cetonas al hidruro metálico.

3.3.3 Reacción de Hidrógeno Prestado

Las aminas y sus derivados son los más fundamentales y significativos compuestos nitrogenados debido a que son bloques de construcción de numerosos productos naturales, moléculas biológicamente activas, agroquímicos, y compuestos farmacéuticos. Es por esto por lo que se ha dedicado un considerable esfuerzo en generar métodos eficientes de síntesis de aminas. La alquilación de aminas primarias y secundarias provee una ruta accesible, sin embargo, el reto de controlar la monoalquilación persiste. Tradicionalmente, halogenuros de alquilo han sido utilizados como reactivos en la alquilación de aminas. Estos reactivos tienen como desventaja ser tóxicos y mutagénicos. Una metodología alterna es la alquilación utilizando alcoholes, catalizada por metales de transición, la monoalquilación se logra de manera eficiente usando rutenio e iridio predominantemente, mediante el proceso llamado “hidrogeno prestado”.¹⁰³

El principio de hidrógeno prestado es un enfoque sobresaliente que combina la transferencia de hidrógeno (evitando el uso de hidrógeno molecular) con una o más reacciones intermedias para sintetizar moléculas más complejas sin la necesidad de separaciones tediosas o procesos de aislamiento. La clave de este concepto es que el hidrógeno de una molécula donadora será almacenado por el fragmento metálico catalítico para ser liberado en un paso final de hidrogenación, de ahí el nombre. La estrategia generalmente se basa en tres pasos, i) deshidrogenación, en virtud de la cual una molécula donadora usualmente menos activa es temporalmente convertida en un sustrato más reactivo (p. ej. Un alcano se transforma en un alquino o un alcohol en un aldehído), ii) reacción intermedia, el intermediario más activo puede sufrir una transformación para dar un compuesto insaturado, y iii) hidrogenación, el hidruro metálico generado durante el primer paso reduce el intermediario (Figura 43) este es un proceso excelente y bien reconocido desde el punto de vista sintético, económico y ambiental. Por lo que no es de sorprender que las reacciones de hidrógeno prestado hayan recibido mucha atención en los pasados años.¹²⁵

¹²⁵ Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. *J. Chem Rev.* **2018**, *118*, 1410-1459.

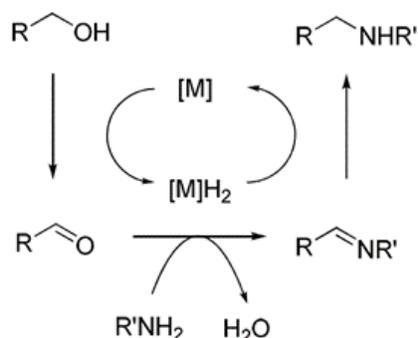


Figura 43. Diagrama general de la reacción de hidrógeno prestado

La actividad del ligante **4A** en la reacción de transferencia de hidrógeno implica que es capaz de efectuar los pasos de deshidrogenación de un alcohol y de hidrogenar un sustrato insaturado como acetonas aromáticas. Por lo que se extendió la reactividad del sistema mediante el estudio de la reacción de hidrógeno prestado para la alquilación de aminas aromáticas. Beller también reportó el uso de ligantes con esqueleto pirrol en la reacción de hidrógeno prestado en combinación con varias fuentes de rutenio.¹²⁶ Tomando en cuenta lo anterior y nuestro estudio sobre hidrogenación,¹²⁰ se eligieron las condiciones iniciales para la reacción de hidrógeno prestado. Como sustrato modelo se utilizó anilina, como donador de hidrógeno alcohol bencílico y como base *tert*-butóxido de potasio, a reflujo de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno. Al realizar la reacción solo con la fuente de rutenio $Ru(PPh_3)_3Cl_2$ en 1mol% (Tabla 13, entrada 1), no hay conversión. Sorpresivamente lo mismo sucede con el ligante **4B** (Tabla 13, entrada 3). Pero con el ligante **4A** se obtiene una buena proporción de amina:imina (87:13), sin embargo, el tiempo de reacción es de 24h (Tabla 13, entrada 2). En un intento por mejorar el resultado obtenido a la reacción se agregó malla molecular con la hipótesis de acelerar el paso de condensación entre el benzaldehído y la anilina. Abstrayendo el agua de la reacción desplazando el equilibrio hacia los productos, sin embargo, el resultado es que la reacción se detiene en la imina (Tabla 13, entrada 4). Para optimizar los resultados obtenidos también se cambió la fuente de rutenio por el dímero metálico $[Ru(p\text{-cimeno})_2Cl_2]_2$ con lo cual se obtuvo un mejor resultado (Tabla 13, entrada 5), obteniéndose una relación de 99:1 la amina sobre la imina, con esta fuente de rutenio también se optimizó el tiempo de la reacción, probando 2h, 4h, y 6h, obteniendo la mejor selectividad a 6h (Tabla 13, entrada 8).

¹²⁶ D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 403-410

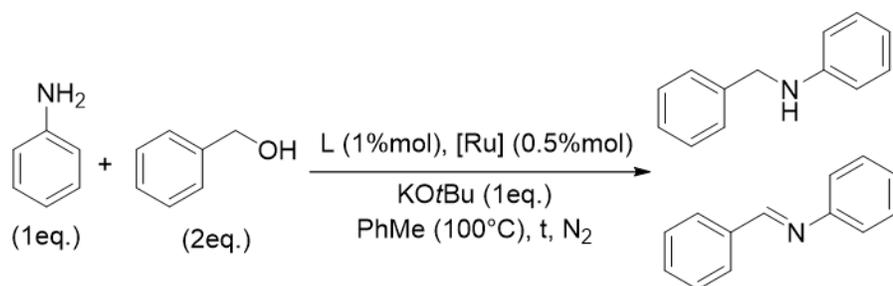


Tabla 13. Optimización de condiciones para la reacción de hidrógeno prestado^a

Entrada	[Ru]	Ligante	L:[Ru] (%)	Tiempo	Amina (%)	Imina (%)
1	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	-	0:1	24h	-	-
2	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	4A	1:1	24h	87	13
3	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	4B	1:1	24h	-	-
4 ^b	Ru(PPh ₃) ₃ Cl ₂	4A	1:1	24h	0	100
5	[Ru(p-cimeno) ₂ Cl ₂] ₂	4A	1:0.5	24h	99	1
6	[Ru(p-cimeno) ₂ Cl ₂] ₂	4A	1:0.5	2h	74	26
7	[Ru(p-cimeno) ₂ Cl ₂] ₂	4A	1:0.5	4h	85	15
8	[Ru(p-cimeno) ₂ Cl ₂] ₂	4A	1:0.5	6h	97	3

^a) Condiciones de reacción: 2mmol de anilina (0.4mL), 0.9mL de alcohol bencílico (2eq), 0.22g de KOtBu, 19mg de Ru(PPh₃)₃Cl₂ o 12.2mg de [Ru(p-cimeno)₂Cl₂]₂, 6.5mg de **4A** o 6mg de **4B**, 8mL de tolueno y N₂ como atmósfera.

^b) Reacción con malla molecular

Las reacciones fueron analizadas mediante RMN-¹H. En el espectro de RMN-¹H correspondiente a la Tabla 13, entrada 8, (Figura 44) se pueden observar diversas especies. Se puede identificar el alcohol bencílico que no reacciono por la señal del metileno en 4.67 ppm, benzaldehído presente en una cantidad pequeña pero identificable en 10.03ppm (CO-H), el metileno de la *N*-benzilnilina que es el producto deseado en 4.32 ppm y lo que es considerado el subproducto la imina en 8.45 ppm, aunque de manera preliminar no se puede observar la materia prima, no se puede descartar su presencia debido a la variabilidad de las señales de aminas y alcoholes en RMN-¹H.

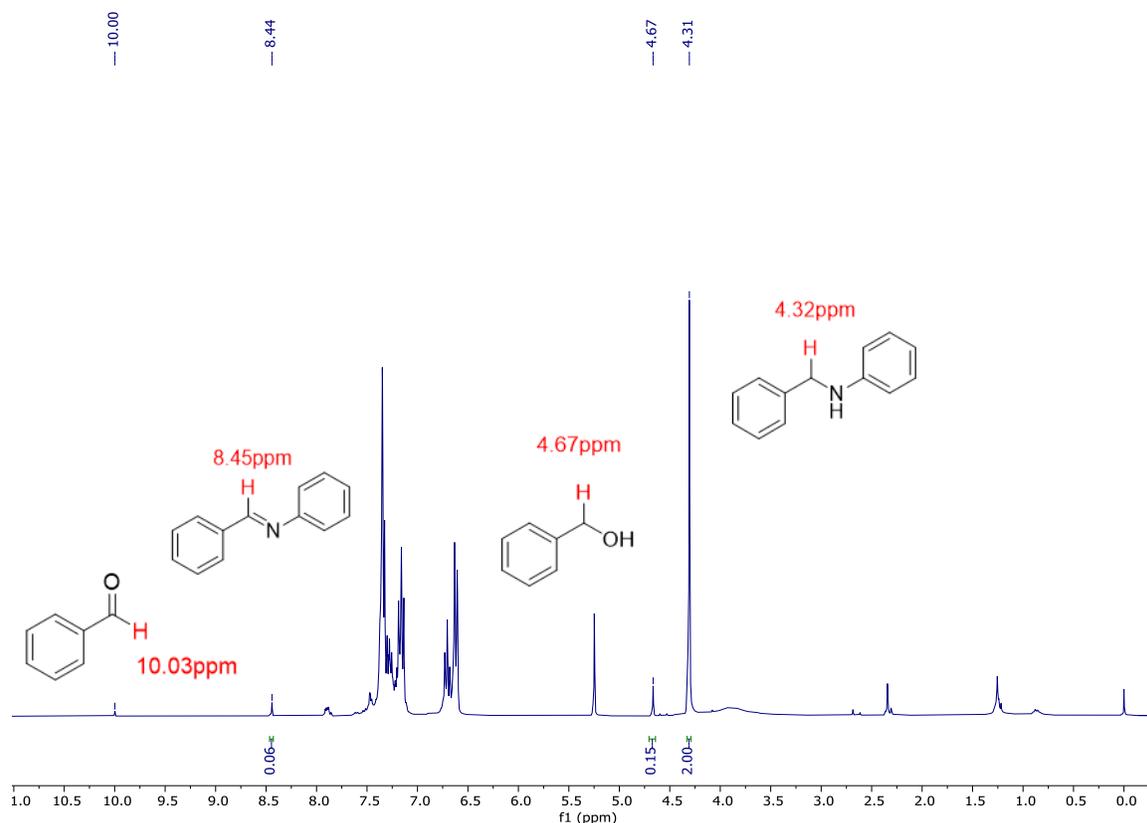


Figura 44. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 300Hz) de la reacción de la Tabla 13, entrada 8.

Obtenidas las mejores condiciones catalíticas, se procedió a analizar el alcance de la reacción probando diferentes aminas. Los resultados más significativos se encuentran en la Tabla 14. Idealmente la relación amina:imina; A:B, debería ser alta como en el caso de la entrada 1 y 2, ya que el producto de interés es la amina. Sin embargo, se observó que el sistema es sensible a la posición de sustitución y a los sustituyentes de manera similar a la reacción de transferencia de hidrógeno. Las anisidinas requirieron de mucho más tiempo de reacción, esto debido probablemente al fuerte efecto electrónico del grupo metoxi que se intensifica en la posición *para* en donde se obtiene más baja selectividad (55:45) (Tabla 14, entrada 3). El grupo $-\text{OCH}_3$ en posición *meta* (Tabla 14, entrada 4) da una buena selectividad de (89:11) y en posición *orto* (Tabla 14, entrada 5) da una buena selectividad de (81:19). En el caso de las toluidinas el cambio en el patrón de sustitución modifica drásticamente la selectividad. En posición *para* que es donde mejor se observa el efecto electrónico, el grupo $-\text{CH}_3$ invierte la selectividad hacia la imina (45:55) (Tabla 14, entrada 7), en posición *meta* de manera inesperada no hubo reacción, y en posición *orto*, el grupo $-\text{CH}_3$ se invierte totalmente (0:100) la selectividad (Tabla 14, entrada 9), mostrando que el sistema también es susceptible al impedimento estérico. Otros sustratos probados fueron las nitroanilinas, sin embargo, la 4-nitroanilina (Tabla 14, entrada 6) fue la única con un resultado positivo, con este sustituyente se obtuvo una selectividad de 78:22. Además se probaron otros sustratos como la aminopiridina y la 4-hidroxianilina, con los tres diferentes patrones de sustitución, sin embargo, con la metodología usada hasta ahora no fue posible obtener alguna conversión. Se modificó el paso de extracción debido a que estos sustratos son susceptibles a el pH.

Cambiando la fase acuosa por una solución de bicarbonato de potasio, en caso de que al final de la reacción los productos estuvieran en forma catiónica, sin embargo, aun con las modificaciones no pudo ser posible alquilar estas dos aminas.

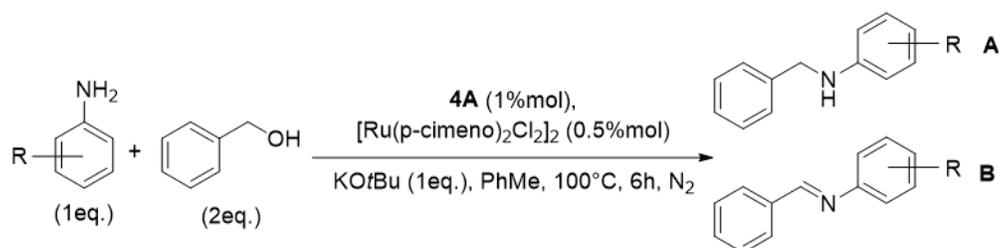


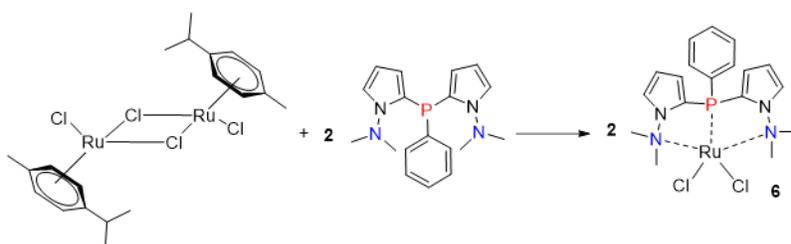
Tabla 14. Alcance de la reacción de transferencia de hidrógeno

Entrada	R	A (%)	B (%)
1	-H	97	3
2	4- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	98	2
3	4- OCH_3 (22h)	55	45
4	3- OCH_3 (22h)	89	11
5	2- OCH_3 (22h)	81	19
6	4- NO_2 (22h)	78	22
7	4- CH_3	45	55
8	3- CH_3	0	0
9	2- CH_3	0	100

^{a)} Condiciones de reacción: 2mmol de anilina, 0.9mL de alcohol bencílico (2eq), 0.22g de KOtBu , 12.2mg de $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})_2\text{Cl}_2]_2$, 6mg de **4A**, 8mL de tolueno y N_2 como atmósfera.

3.3.4 Mecanismo de reacción

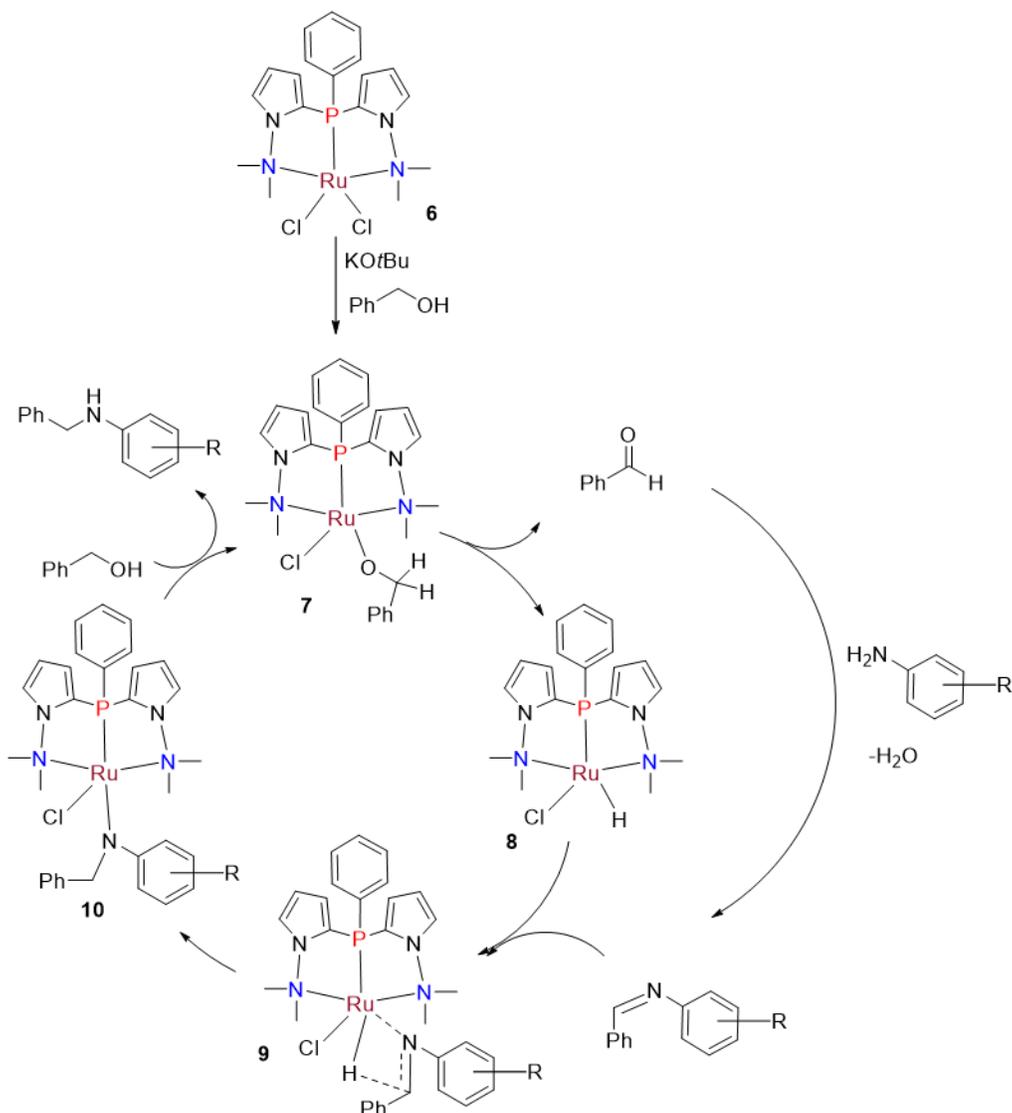
De manera similar al mecanismo de transferencia de hidrógeno, en el mecanismo de la reacción hidrógeno prestado se propone que el primer paso es la coordinación del ligante con la fuente de rutenio (Esquema 17), el dímero metálico $[\text{Ru}(\text{p-cimeno})_2\text{Cl}_2]_2$ se rompe y cada mitad se coordina formando un complejo pentacoordinado **6**.



Esquema 17. Coordinación del ligante **4A** con la fuente de rutenio (II).

En el complejo **6** uno de los átomos de cloro es sustituido por el alcóxido formado a partir de la desprotonación del alcohol bencílico en presencia de KOtBu , estructura **7** (Esquema 18). En este complejo **7**, se da una β -eliminación de H, que produce el hidruro metálico **8** y benzaldehído. El benzaldehído se condensa con la anilina presente formando una imina. Esta

imina se coordina al hidruro metálico **8**, y en el complejo producido **9**, se da una metátesis que genera la estructura **10**, en el cual el nitrógeno de la amina esta enlazado a rutenio. Finalmente una metátesis con alcohol bencílico regenera el complejo **7** que libera la amina deseada.



Esquema 18. Mecanismo propuesto para la reacción de hidrógeno prestado.

Este mecanismo es similar al de hidrogenación de cetonas, sin embargo, en este caso hay una reacción intermedia entre el paso de deshidrogenación e hidrogenación, la condensación de benzaldehído con la anilina. La imina formada se coordina al hidruro metálico **8**, que es paso importante para la formación de la estructura **9**, que tan fácil o difícil sea esta coordinación repercute en la eficiencia de la reacción, como se observa en la Tabla 14. Por ejemplo, si el grupo R en la amina es un grupo donador, la reacción de condensación se facilita, pero al mismo tiempo dificulta la hidrogenación de la imina producida, y viceversa, un grupo electroatractor en la anilina obstaculiza la formación de la imina, pero favorece la reducción de misma. Como fue mencionado anteriormente, este ciclo catalítico está

compuesto por equilibrios químicos que pueden ser desplazados en cualquier dirección. Como ejemplo el caso de la 4-nitroanilina (Tabla 14, entrada 6). La condensación se puede ver desfavorecida por la presencia del grupo nitro, pero queda ampliamente compensada por la facilidad al reducirse la imina respectiva, dando como resultado una buena selectividad hacia la amina deseada.

El patrón de sustitución es también un factor sensible para este sistema, aunque para 4-anisidina puede ser más determinante el efecto electrónico del sustituyente $-OCH_3$, la obtención de la amina correspondiente es ligeramente mejor en posición *meta* que en posición *orto*. En cuanto a las toluidinas la selectividad de la reacción es hacia la imina y en posición *orto* se observa con mayor intensidad la influencia del efecto estérico del sustituyente metilo, ya que después de haberse formado la imina, fue imposible esta coordinación por lo que el resultado es la obtención de un 100% de imina sin reducir.

3.4 Conclusiones.

Se logró la síntesis de dos nuevos ligantes *N,P,N* con esqueleto pirrol, derivados del diseño que nuestro grupo ha reportado. Estos ligantes fueron activos en la reacción de transferencia de hidrógeno, para la producción de alcoholes a partir de cetonas, y también pudieron ser implementados en la reacción de hidrógeno prestado en la *N*-alquilación de aminas, sin embargo, los efectos electrónicos y estéricos de los sustratos influyen en gran medida el resultado de la reacción, la coordinación del sustrato (cetona o imina) hacia el hidruro metálico es el paso clave para la reducción de este, el diseño de los ligantes empleados en estas reacciones permite la coordinación de la mayoría de los sustratos evaluados, sin embargo, como muestran los resultados obtenidos el sistema es muy dependiente de los sustituyentes presentes en la materia prima, lo cual es un inconveniente en todo sistema catalítico.

3.5 Procedimiento experimental

Información general

A menos que se indique otra cosa todas las reacciones de síntesis de ligantes fueron realizadas bajo condiciones inertes (exclusión de aire y humedad), bajo presión positiva de nitrógeno en matraces secos y equipados con una barra magnética. Cánulas fueron utilizadas para transferir líquidos sensibles al aire y a la humedad. Todas las temperaturas dadas fueron medidas externamente. Las reacciones catalizadas por paladio se realizaron en atmósfera abierta. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina.

Materiales

Materiales comerciales usados como se recibieron: *i*-PrOH, Tolueno, adquiridos de Sigma-Aldrich anhidros. *N,N*-Dimetilamino pirrol, *n*-BuLi (2.5M), *t*-BuLi (1M), diclorofenilfosfina, dicloroisopropilfosfina, $Ru(PPh_3)_3Cl_2$, $[Ru(p\text{-cimeno})_2Cl_2]_2$, KOH, KtOBu, NaOEt, LiOH H₂O, benzofenona, 4-bromobenzofenona, 3-bromobenzofenona, 2-bromobenzofenona, 4-

clorobenzofenona, 4-acetilbenzoniitrilo, 1-naftanona, 3-metilacetofenona, 2-metoxiacetofenona, 3-nitroacetofenona, ciclopentanona, ciclohexanona, 4-acetilpiridina, 4-N-dimetilaminoacetofenona, 4-nitroacetofenona, 1-adamantanona, 2-acetil-N-metilpirrol, 4-fluoroacetofenona, 3-metoxiacetofenona, anilina, alcohol bencílico, 4-isopropilanilina, 4-metoxianilina, 3-metoxianilina, 2-metoxianilina, 4-nitroanilina, 4-metilnilina, 3-metilnilina, 2-metilnilina.

Todas las columnas cromatográficas se llevaron a cabo usando silica gel malla 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

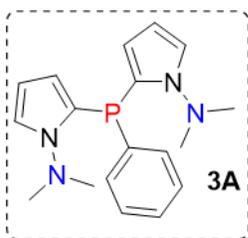
Instrumentación

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer 283B mediante KBr o película, y todos los datos son expresados en números de onda (cm^{-1}). RMN- ^1H y RMN- ^{31}P fueron realizados en un espectrómetro Bruker-Advance III (300MHz), los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando tetrametilsilano (0ppm) como estándar interno. Los datos se reportan como sigue: desplazamiento químico, integración, multiplicidad (s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, q=señal cuádruple,) y la constante de acoplamiento (Hz). Los espectros de ^{13}C -RMN fueron adquiridos en el espectrómetro Bruker-Advance III (75MHz) con desacoplamiento de protón. La espectrometría de masas MS-EI fueron obtenidos en JEOL JMSAX505 HA usando 70eV como energía de ionización y para MS-FAB a JEOL JMS-SX102A usando alcohol nitrobenzílico y polietilenglicol como matriz. Los puntos de fusión fueron obtenidos en una aparato Melt-Temp II y están sin corregir. Cromatografía en capa fina se realizó en DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV245 MACHEREY-NAGEL. Cromatografía en columna fue realizada en Silica 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

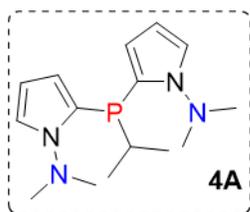
Síntesis de ligantes

En un matraz Schlenk, se colocaron 2 equivalentes de (*N, N* dimetilamino)pirrol en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, a esta disolución se agregó lentamente 2 equivalentes de *n*-BuLi (2.5M), este paso se realizó a 0°C, la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°, en el caso del ligante **3a**, la diclorofenilfosfina se agregó lentamente 1 equivalente a 0°C y se mantuvo la temperatura por 2h y después se dejó alcanzar temperatura ambiente; mientras que para el ligante **4a**, la dicloroisopropilfosfina fue disuelta en THF en condiciones anhidras, ambas disoluciones tanto la que contiene pirrol como la de dicloroisopropilfosfina se colocaron a una temperatura de -70°C y la disolución de fosfina fue transferida por cánula lentamente hacia la disolución de pirrol, terminada la adición la mezcla se agitó hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante fue extraída con CH_2Cl_2 , la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y se realizó una purificación mediante columna cromatográfica. (**3A**, 60.1%; **4A**, 60.7%).

Resumen de ligantes



3A. Sólido blanco (60.1%). M.p. 100-102°C. RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.11 (dt, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 2H), 6.19 – 6.11 (m, 2H), 5.63 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 2H), 2.70 (s, 12H). RMN-³¹P (122 MHz, CDCl₃) δ -55.96. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 137.65 (d, *J*=5.6Hz), 133.49 (d, *J*=20.92Hz), 128.45 (d, *J*=8.1Hz), 128.11 (d, *J*=16.12Hz), 127.9, 115.99, 113.06, 107.88, 47.81. MS (DART⁺, *m/z*): 327 [M⁺+H] (90), 217 [M⁺-C₆H₉N₂] (100).

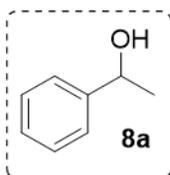


4A. Sólido blanco (60.7%). M.p. 39-40°C. RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 2H), 6.05 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 2H), 2.67 (s, 12H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 1.11 (dd, *J* = 16.4, 6.9 Hz, 6H). RMN-³¹P (122 MHz, CDCl₃): δ -51.22 (dtt, *J* = 23.4, 16.4, 6.9 Hz). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 116.7, 113.8, 107.9, 105.8, 48.7, 21.3 (d, *J*=8.4Hz), 19.2 (d, *J*=9.4Hz). MS DART⁺, *m/z*): 293 [M⁺+H] (100), 183 [M⁺-C₆H₉N₂] (35).

Procedimiento experimental para la reducción de alcoholes

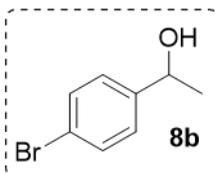
En un matraz de fondo plano se colocaron los reactivos sólidos, 1% mol del complejo 1 o 0.5% mol de Ru(PPh₃)₃Cl₂ y 1% mol de **3a**, 1 equivalente de KOH, una barra magnética y en caso de que la cetona sea sólida se agrega en este momento si es líquida se agrega posteriormente. Al matraz fue adaptado un refrigerante y puesto bajo atmósfera de nitrógeno, también con una atmósfera de N₂ se agregó isopropanol y la cetona correspondiente (1 equivalente). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C por 4h, después se disminuyó la temperatura hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y fue lavada con salmuera, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y filtrada en celita, los componentes volátiles fueron removidos en un rotavapor y el residuo fue analizado por ¹H-RMN.

Resonancia (resumen) de los alcoholes

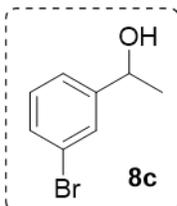


1-Feniletanol.¹²⁷ RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃): δ 7.34 – 7.19 (m, 5H), 4.81 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H, OH), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

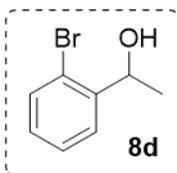
¹²⁷ Wei Y., Lei Q., Wang C., Xiao J., *Green Chem.*, **2013**, *15*, 629-634.



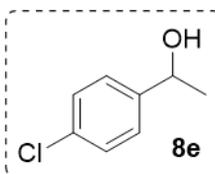
1-(4-Bromofenil)etanol.¹²⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.85 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H).



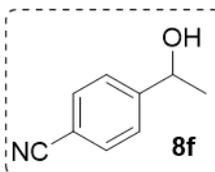
1-(3-Bromofenil)etanol.¹²⁷ RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.16 (m, 4H), 4.86 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.48 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



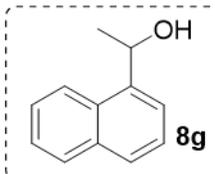
1-(2-Bromofenil)etanol.¹²⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.



1-(4-Bromofenil)etanol.¹²⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, d): 7.28–7.33 (m, 4H), 4.88 (q, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.47 (d, 3H).



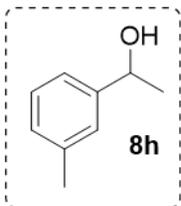
4-(hidroxietyl)benzonitrilo.¹²⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, d): 7.65 (d, J = 7.65 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.97 (q, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H).



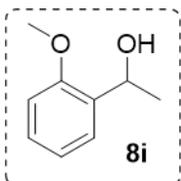
1-(Naftalenil)etanol.¹²⁹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.70 (qd, 1H, J = 3.6, 6.4 Hz), 7.47–7.56 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H)

¹²⁸ Gellert B. A., Kahlcke N., Feurer M., Roth S., *Chemistry A European Journal*, **2011**, *17*, 12203-12209

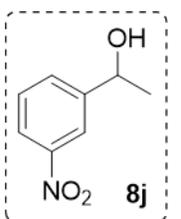
¹²⁹ Guyon C., Baron M., Lemaire M., Popowycz F., Métay E., *Tetrahedron*, **2014**, *12*, 2088-2095



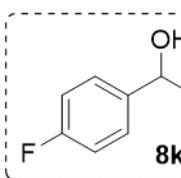
1-(3-Tolil)etanol.¹³⁰ RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).



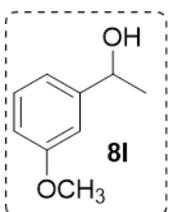
1-(2-Tolil)etanol.¹³¹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.96 (td, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).



1-(3-Nitrofenil)etanol.¹²⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.90 (brs, 1H), 1.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)



1-(4-Fluorofenil)etanol.¹²⁷ RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 4.82 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.56 (s, 0H), 2.38 (s, 1H, OH), 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).



1-(3-Metoxifenil)etanol.¹³² RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.88 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.82 (bs, 1H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

Procedimiento experimental para la *N*-alquilación de aminas

En un matraz de fondo plano se colocaron los reactivos sólidos, 0.5% mol de [Ru(*p*-cimeno)₂Cl₂]₂ y 1% mol de **4A**, 1 equivalente de KO*t*-Bu, una barra magnética y en caso de que la amina sea sólida se agrega en este momento si es líquida se agrega posteriormente. Al matraz fue adaptado un refrigerante y puesto bajo atmósfera de nitrógeno, también con una atmósfera de N₂ se agregó tolueno anhidro, alcohol bencílico (2 equivalentes) y la amina correspondiente (1 equivalente). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C por 6h, después

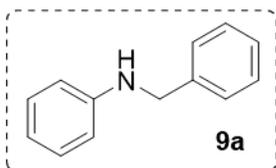
¹³⁰ Yang Y., Guo J., Ng H., Chen Z., Teo P., *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2608-2611

¹³¹ Hsu S.-F., Plietker B., *Chemistry A European Journal*, **2014**, 15, 4242-4245

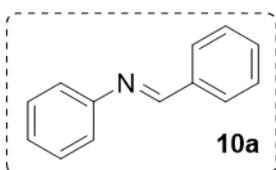
¹³² Bödl M., Fleiser I., *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 34, 5856-5861

se disminuyó la temperatura hasta temperatura ambiente, la reacción fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con salmuera, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y filtrada en celita, los componentes volátiles fueron removidos en un rotavapor y el residuo fue analizado por RMN-¹H.

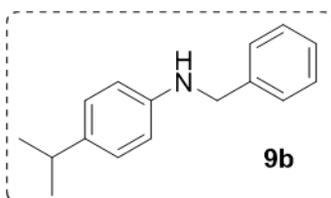
Resonancia (resumen) de las aminas



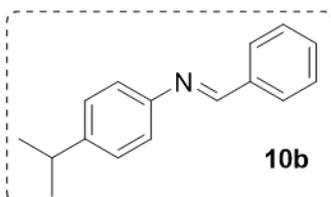
N-benzilanilina.¹³³ RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.15 (m, 5 H), 7.11-7.04 (m, 2 H), 6.65-6.59 (m, 1 H), 6.54-6.51 (m, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.89 (bs, 1 H)



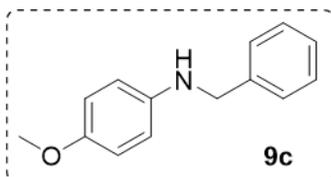
(E)-N-Benzilidenanilina.¹³⁴ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (t, J = 3 Hz, 2H), 7.51–7.52 (m, 2H), 7.49–7.50 (m, 1H), 7.40–7.45(m, 2H), 7.28–7.29 (m, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.24 (m, 1H) ppm.



N-benzil-4-isopropilanilina.¹³⁵ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, br, 1H), 2.80 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H)



N-benziliden-4-isopropilanilina.¹³⁶ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.31 – 7.10 (m, 4H), 2.94 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H)



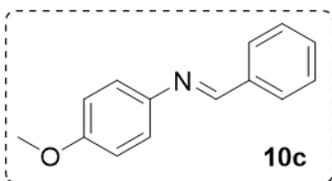
N-Benzil-4-metoxianilina.¹³³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.21-7.14 (m, 2 H), 6.90-6.85 (m, 2 H), 6.74-6.68 (m, 1 H), 6.65-6.61 (m, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.97 (bs, 1H), 3.80 (s, 3 H)

¹³³ Huang L., Yu R., Zhu X., Wan Y., *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8974-8977

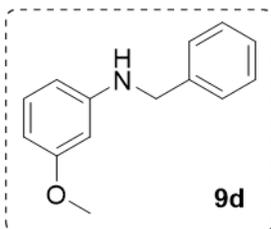
¹³⁴ Adhikary S. D., Mandal D., *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131245-131263

¹³⁵ Zhang G., Yin Z., Zheng S., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 300-303

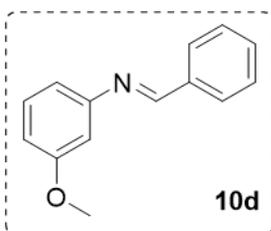
¹³⁶ Badhani G., Joshi A., Adimurthy S., *Eur. J. of Org. Chem.* 2021, *48*, 6705-6716



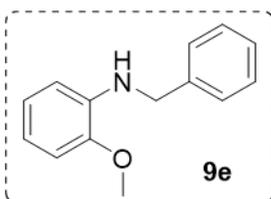
4-Methoxy-N-[(E)-phenylmethylidene]anilina.¹³⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.83 (s, 3H)



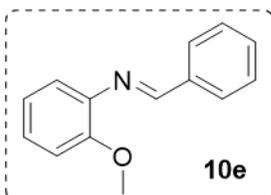
N-Benzil-3-metoxianilina.¹³³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).



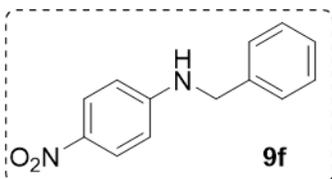
N-Benziliden-3-anisidina.¹³⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.81-6.78 (m, 3H), 3.85 (s, 3 H) ppm.



N-Benzil-2-metoxianilina.¹³³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.28 (m, 5H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.37-6.28 (m, 2H), 6.27-6.23 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).



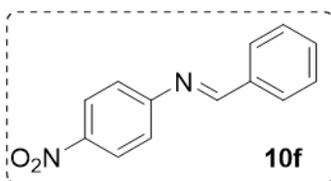
N-Benziliden-2-metoxianilina.¹³⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)



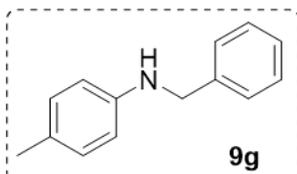
N-Benzil-4-nitroanilina.¹³³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 2H), 7.29-7.60 (m, 5H), 6.57 (d, 2H), 4.88 (señal amplia, 1H), 4.43 (d, 2H)

¹³⁷ Rodríguez-Lugo R. E., Chacón-Terán M. A., De León S., Vogt M., Rosenthal A. J., Landaeta V. R., *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 2061-2072

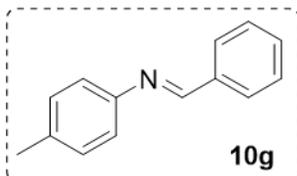
¹³⁸ Han L., Xing P., Jiang B., *Org. Lett.* **2014**, 16, 3428-3431



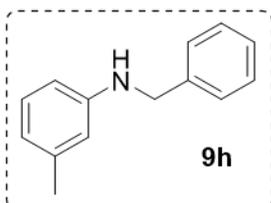
N-Benziliden-4-nitroanilina.¹³⁸ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 8.33 – 8.13 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.26 (t, 3H)



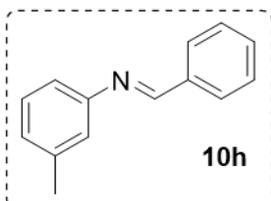
N-Benzil-4-metilanilina.¹³³ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42–7.27 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.90 (bs, 1H), 2.24 (s, 3H)



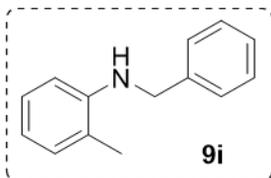
N-Benziliden-4-metilanilina.¹³⁷ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).



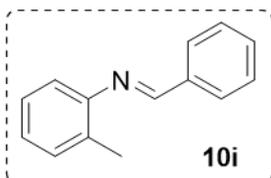
N-Benzil-3-metilanilina.¹³⁹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 7.36 (m, 4 H), 7.33 7.29 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.51 6.47 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H)



N-Benziliden-3-metilanilina.¹⁴⁰ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (s, 1 H), 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.47-7.43 (m, 3 H), 7.26 (m, 1 H), 7.05-7.00 (t, *J* = 9.3 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H)



N-Benzil-2-metilanilina.¹³⁹ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 7.35 (m, 4 H), 7.35 7.27 (m, 1 H), 7.13 7.08 (m, 2 H), 6.70 (m, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 2.18 (s, 3 H)



N-Benziliden-2-metilanilina.¹⁴⁰ RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1 H), 7.95-7.89 (m, 2 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 7.24-7.18 (m, 2 H), 7.15-7.10 (m, 1 H), 6.94-6.90 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H)

¹³⁹ Wu D., Bu Q., Guo C., Liu N., *Molecular Catalysis*, 2021, 503, 111415-111429

¹⁴⁰ Xu J., Zhuang R., Bao L., Tang G., Zhao Y., *Green Chem.*, **2012**, 14, 2384-2387

4.SINTESIS DE UNA FOSFINA QUIRAL CON ESQUELETO PIRROL

4.1 Introducción

Ha pasado poco más de un siglo desde el descubrimiento de la estabilidad configuracional de los compuestos que contienen átomos de fósforo tetraédricos con diferentes sustituyentes (compuestos P-estereogénicos), debido a esto pueden ser separados en un par de formas enantioméricas.¹⁴¹ Durante los primeros 50 años desde su descubrimiento solo algunos compuestos P-estereogénicos fueron preparados (Figura 45).¹⁴²

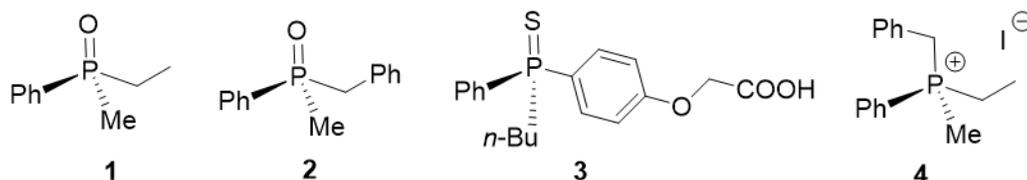


Figura 45. Ejemplos de compuestos P-estereogénicos resueltos entre 1911-1960

En 1961 Horner y colaboradores¹⁴³ aislaron por primera vez fosfinas trivalentes ópticamente puras. Poco después, fueron preparadas dialquilaril- y triarilfosfinas ópticamente puras (Figura 46).¹⁴⁴

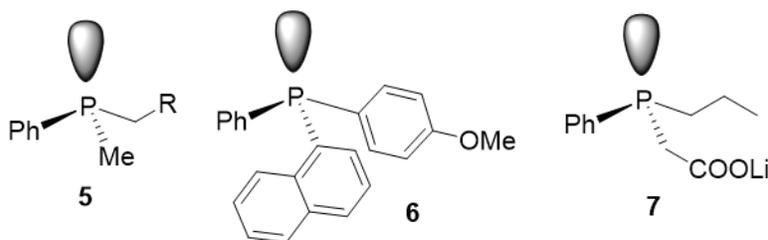


Figura 46. Ejemplos de fosfinas P-estereogénicas resueltas entre 1961-1966

En este punto hubo dos descubrimientos clave (1967-1968) para el desarrollo no solo de la síntesis de fosfinas ópticamente activas, si no del área de las reacciones enantioselectivas. El primero fue el desarrollo de una nueva y relativamente flexible ruta para la preparación de óxidos de fosfina, basada en la separación de asimétrica de mentilfosfinatos sustituidos (Figura 47).¹⁴⁵

¹⁴¹ Meisenheimer, J.; Lichtenstadt, L., *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 356-359

¹⁴² a) Meisenheimer, J.; Casper, J.; Horing, M.; Lauter, W.; Lichtenstandt, L.; Samuel, W. *Liebigs, Ann. Chem.* **1926**, 213. b) Davis, W. C.; Mann, F. G.; *J. Chem. Soc.* **1944**, 276-283. c) Kumli, K. F.; McEwen, W. E.; VanderWerf, C. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 248-249.

¹⁴³ Horner, L.; Winkler, H.; Rapp, A.; Mentrup, A. Hoffman H.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 161-166

¹⁴⁴ a) Horner, L. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 225-244. b) Horner, L.; Schedlbauer, F.; Beck, P. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1421-1423. c) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 175-176. d) Horner, L.; Winkler, H. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3265-3269. e) Horner, L.; Balzer, D. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *6*, 1157-1162. f) Horner, L.; Balzer, W. D.; Peterson, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, *7*, 3315-3319

¹⁴⁵ a) Korpium, O.; Mislow, K.; *J. Am. Soc.* **1967**, *89*, 4784-4786. b) Corpium, O.; Lewis, R. A.; Chikos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842-4846.

El segundo descubrimiento consistió en la hidrogenación enantioselectiva que tuvo un enorme impacto en la catálisis homogénea. En 1965 Wilkinson y colaboradores reportaron que el complejo soluble de Rh (I) $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ es un excelente precatalizador para la hidrogenación de alquenos bajo condiciones suaves. Los grupos de investigación liderados por Knowles¹⁴⁶ y Horner¹⁴⁷ reemplazaron independientemente los ligantes aquirales trifenilfosfina en el catalizador de Wilkinson por fosfinas ópticamente enriquecidas. Los precatalizadores quirales fueron probados en la hidrogenación de alquenos proquirales (Tabla 15).

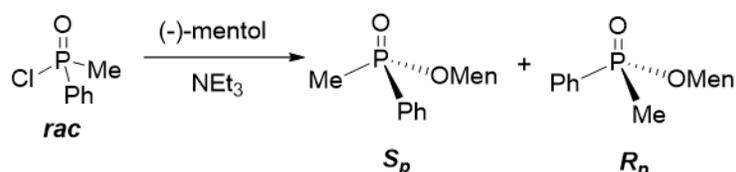


Figura 47. Ejemplo de preparación de mentilfosfinatos P-estereogénicos.

Los rendimientos ópticos obtenidos fueron bajos, pero probaron que la hidrogenación catalítica homogénea catalizada por fosfinas enantiopuras es factible.

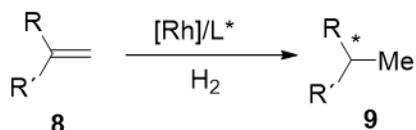


Tabla 15. Primeros ejemplos de las reacciones de hidrogenación enantioselectivas.

Entrada	L*	R	R'	ee de 9 (%)
1		Ph	-COOH	15
2		-CH ₂ COOH	-COOH	3
3		-Ph	-Et	8
4		-Ph	-OMe	4
5		-Ph	-COOH	≈1

Al mismo tiempo, fue descubierto que el ácido (*S*)-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoico (L-DOPA) es muy eficiente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, creando así una repentina demanda de este raro aminoácido. Knowles y sus colaboradores trabajaban en Monsanto, produciendo vainillina que era usada en la síntesis del precursor de

¹⁴⁶ Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711-1732.

¹⁴⁷ Knowles, W. S.; Sabacky M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.

la L-DOPA. Ellos utilizaron la nueva hidrogenación enantioselectiva para la síntesis de L-DOPA (Figura 48).¹⁴⁸

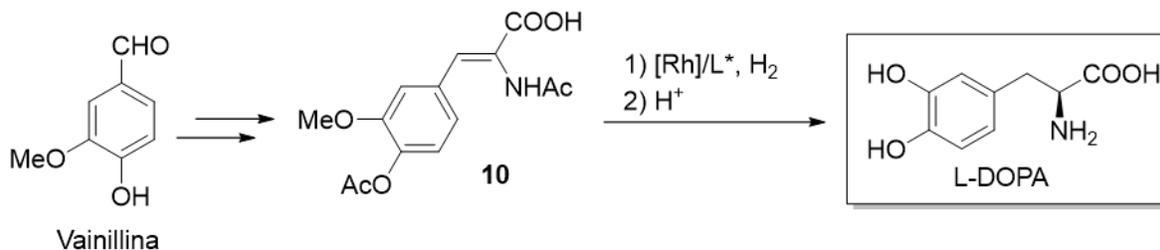


Figura 48. Síntesis de L-DOPA de Monsanto.

Para optimizar la hidrogenación del precursor de la L-DOPA, estructura **10**, se usó como reacción modelo un sustrato más simple, el ácido 2- α -acetamidocinámico, y fueron evaluadas una variedad de fosfinas (Figura 49). Después de la evaluación algunas fosfinas dieron bajas enantioselectividades, se encontró que la introducción de un grupo *o*-anisilo es benéfico, y condujo al ligante CAMP que tiene una alta enantioselectividad.¹⁴⁹ Esta fue la primera vez que una selectividad similar a la de una enzima fue lograda con un catalizador artificial “hecho por el hombre”. Por supuesto, el sistema Rh/CAMP fue tan bueno que el proceso fue escalado para la producción industrial de L-DOPA. El primer proceso industrial catalítico enantioselectivo había nacido. Parece sentido común que para lograr altas enantioselectividades los elementos estereogénicos del ligante deban estar tan cerca como sea posible del Rodio, como Knowles mismo lo afirma en su discurso al aceptar el premio Nobel.⁸ Por lo tanto, estaba anticipando un futuro brillante para los ligantes P-estereogénicos.

Sin embargo, al mismo tiempo Dang y Kagan¹⁵⁰ prepararon la fosfina- C_2 quelante, DIOP, que en esta hidrogenación es marginalmente peor que CAMP (Figura 49), a pesar de tener los elementos estereogénicos en el esqueleto y no en los átomos de fósforo. Knowles y colaboradores¹⁴⁹ reportaron que DiPAMP, la más conocida fosfina P-estereogénica da un sobresaliente *ee* de 96%. Con esta fosfina muchas otras enamidas, ésteres enólicos y compuestos similares pudieron ser hidrogenados con altos valores de *ee*.¹⁵¹ Este trabajo puede considerarse un hito en el campo de la catálisis homogénea enantioselectiva y ha sido profundamente citado. William S. Knowles fue galardonado (junto a Ryoji Noyori y Barry Sharpless) con el premio Nobel de Química en 2001 por sus contribuciones en catálisis enantioselectiva.⁸

¹⁴⁸ Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3-13

¹⁴⁹ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D., *J. Chem. Soc. Commun.* **1972**, 10-11

¹⁵⁰ A) Dang, T.; Kagan H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481-481. B) Kagan, H. B.; Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *94*, 6429-6433.

¹⁵¹ A) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952. B) Knowles, W. S. *J. Am. Educ.* **1986**, *63*, 222

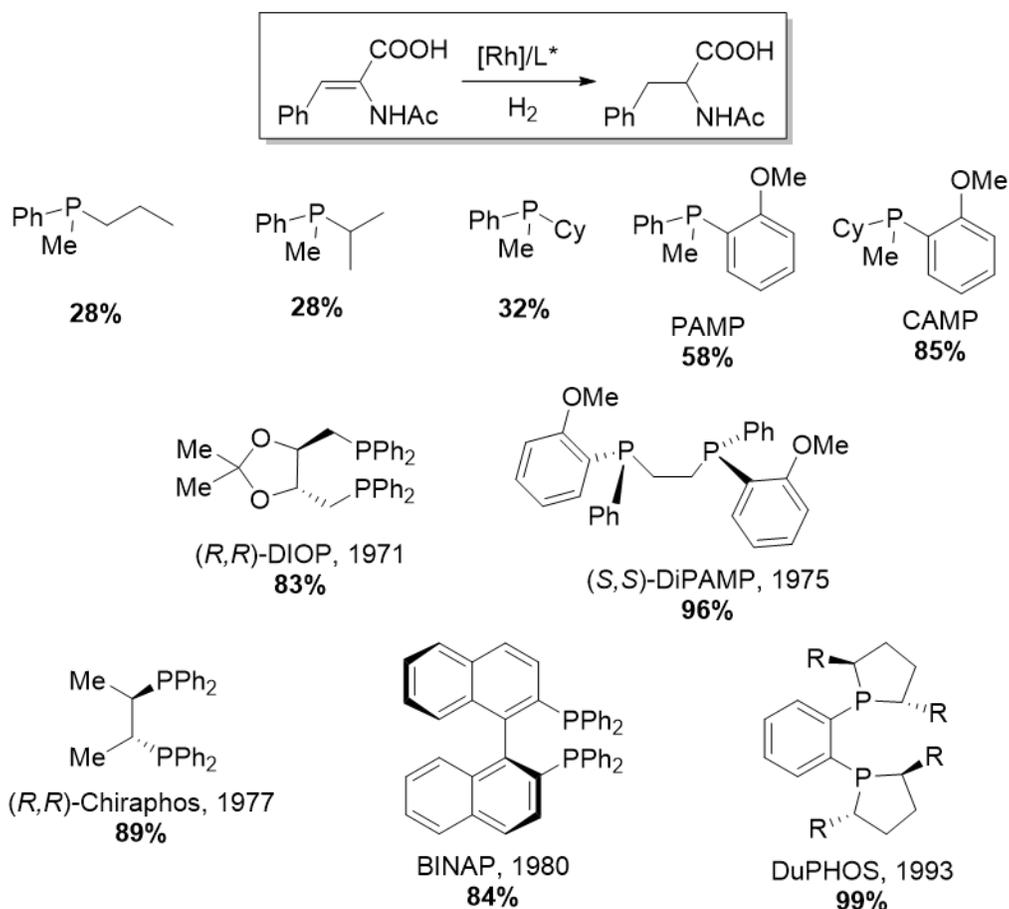


Figura 49. Hidrogenación de ácido 2- α -acetamidocinámico. Los porcentajes se refieren al *ee* de la hidrogenación.

A pesar del éxito del DiPAMP, los buenos resultados con el ligante DIOP, así como el Chiraphos de Bosnich,¹⁵² Noyori con BINAP,¹⁵³ Burk con DuPHOS, y varios otros ligantes demostraron que un átomo de fósforo estereogénico no es necesario para obtener altas enantioselectividades. Estos resultados incitaron a la preparación de muchas fosfinas más, soportando átomos o ejes de carbono estereogénico. Estos ligantes son configuracionalmente estables y a menudo se preparan con mayor facilidad que aquellos que tienen átomos P-estereogénicos. Esta es la razón por la que poco después del descubrimiento del DiPAMP, la atención se alejó de sistemas P-estereogénico, dejándolos en las sombras durante décadas. A pesar de este aparente olvido,¹⁵⁴ el desarrollo de métodos para preparar compuestos P-estereogénicos siguió mejorando lentamente. Un acontecimiento importante fue la introducción de un grupo borano como protector versátil en la química de compuestos P-estereogénicos, desplazando a los óxidos de fosfina. Los boranos de fosfina son intermediarios clave en la mayoría de los métodos modernos de síntesis de fosfinas P-

¹⁵² Fryzuk M. D.; Bosnich, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262-6267

¹⁵³ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934

¹⁵⁴ Maienza, F.; Würle, M.; Steffanut, P.; Mezzetti, A.; Spindler, F., *Organometallics* **1999**, *18*, 1041-1049

estereogénicas, los cuales se han desarrollado en la década de 1990, estos métodos han alcanzado una considerable madurez y actualmente son ampliamente usados.

Los aductos entre fosfinas y BH_3 ,¹⁵⁵ han sido conocidos por 80 años, pero no fue hasta 1990 que se volvieron intermediarios esenciales en la síntesis de compuestos P-estereogénicos, gracias al trabajo de Imamoto y colaboradores.¹⁵⁶ El grupo borano neutraliza el par de electrones del átomo de fósforo estabilizando su configuración y protegiéndolo de la oxidación. La baja polaridad de los enlaces P-B y B-H los hace no reactivos. Y por lo mismo los átomos de hidrógeno del borano no presentan ningún carácter de hidruro. Esto hace a los fosfino boranos excepcionalmente estables, esta estabilidad simplifica enormemente el manejo y la purificación de intermediarios clave de fosfina P-estereogénicas.

Los fosfino boranos son preparados usualmente (Figura 50) mediante la reacción directa entre fosfinas y soluciones comercialmente disponibles de boranos acomplejados a bases de Lewis lábiles (método A). Los más comunes son BH_3THF y BH_3SMe_2 , siendo el segundo más estable y con una mejor capacidad de boronación. Las fosfinas son mejores bases de Lewis comparadas con THF y SMe_2 , causan la migración del grupo borano formando cuantitativamente el fosfino borano. Esta reacción ocurre con retención de la configuración en el átomo de fósforo. Imamoto y colaboradores¹⁵⁷ desarrollaron un procedimiento *one-pot* para la transformación de óxidos de fosfina en fosfino boranos (Método B). Corey por su parte preparó fosfino boranos ópticamente puros mediante una desulfuración-complejación *in situ* (Método C).

Los fosfino boranos no podrían ser tan populares si el grupo borano no fuera tan fácilmente removible. Dos métodos confiables han sido desarrollados. El primero es el tratamiento de fosfino boranos con aminas (Método D) o alcoholes, que actúan como aceptores para el borano. Algunas aminas típicas para esta transformación son dietilamina,¹⁵⁸ TMEDA,¹⁵⁹ pirrolidinas,¹⁶⁰ morfolina¹⁶¹ y DABCO.¹⁶² Los trialquilfosfino boranos son ricos en densidad electrónica y poseen enlaces P-B muy inertes. Estos compuestos se desprotegen de manera incompleta con aminas, sin embargo, son eficientemente deboronados por el método desarrollado por McKinstry, Livinghouse y colaboradores (Método E) en los cuales se utiliza un ácido fuerte como HCl o HI.¹⁶³

¹⁵⁵ Gamble, E. L.; Gilmont, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 717-721

¹⁵⁶ Imamoto, T.; Hoshiki, T.; Onozawa, T.; Kusumoto, T.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244-5252

¹⁵⁷ a) Imamoto, T.; Takeyama, T.; Kusumoto, T., *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1491-1492. b) Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Suzuki, N.; Sato, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301-5303. c) Imamoto, T., *Pure Appl. Chem.* **1993**, *655-650*

¹⁵⁸ Jugé, S.; Stephan, M.; Laffite, J. A.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6357-6360

¹⁵⁹ Imamoto, T.; Sugito, K.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934-11935

¹⁶⁰ a) Heat, H.; Wolfe, B.; Livinghouse, T.; Bae, S. K., *Synthesis* **2001**, 2341-2347. b) Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4701-4707

¹⁶¹ Grabulosa, A.; Muller, G.; Ordinas, J. I.; Mezzetti, A.; Maestro, M. A.; Font-Bardia, M.; Solans, X., *Organometallics* **2005**, *24*, 4961-4973

¹⁶² Yamago, S.; Yanagawa, M.; Mukai, H.; Nakamura, E., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5091-5102

¹⁶³ a) McKinstry, L.; Livinghouse, T., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9314-9322. b) McKinstry, L.; Livinghouse, T., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 7655-7666. c) McKinstry, L.; Overberg, J. J.; Soubra-Ghaoui, C.; Walsh, D. S.; Robins, K. A., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2261-2263

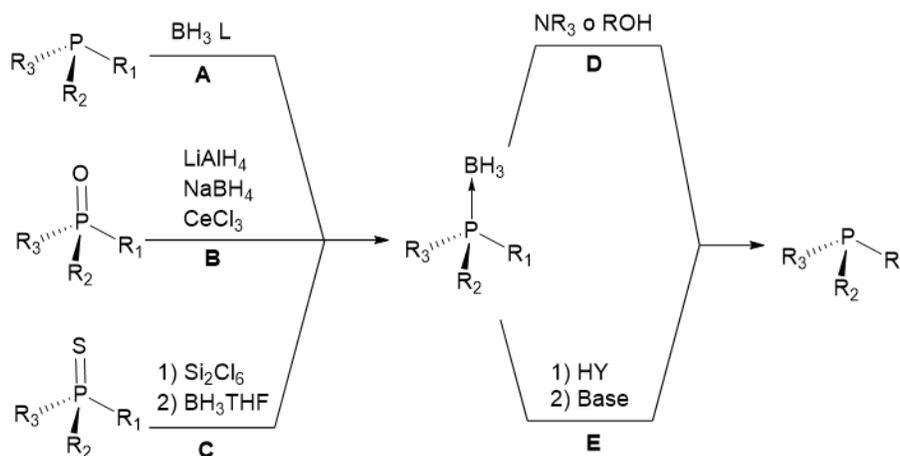


Figura 50. Boronación y deboronación de fosfinas y derivados.

4.1.1 Otros auxiliares quirales.

Los primeros métodos de preparación de compuestos P-estereogénicos ópticamente puros consistieron en la separación de aductos diastereoméricos de óxidos de fosfina con auxiliares quirales (Figura 51). Varios bromuros y yoduros de fosfonio cuaternario fueron resueltos también después del intercambio del halogenuro por un anión quiral. A pesar de la considerable versatilidad de las nuevas metodologías, estas permiten solo la preparación de algunos tipos de fosfinas por lo que estos auxiliares quirales siguen en uso actualmente.

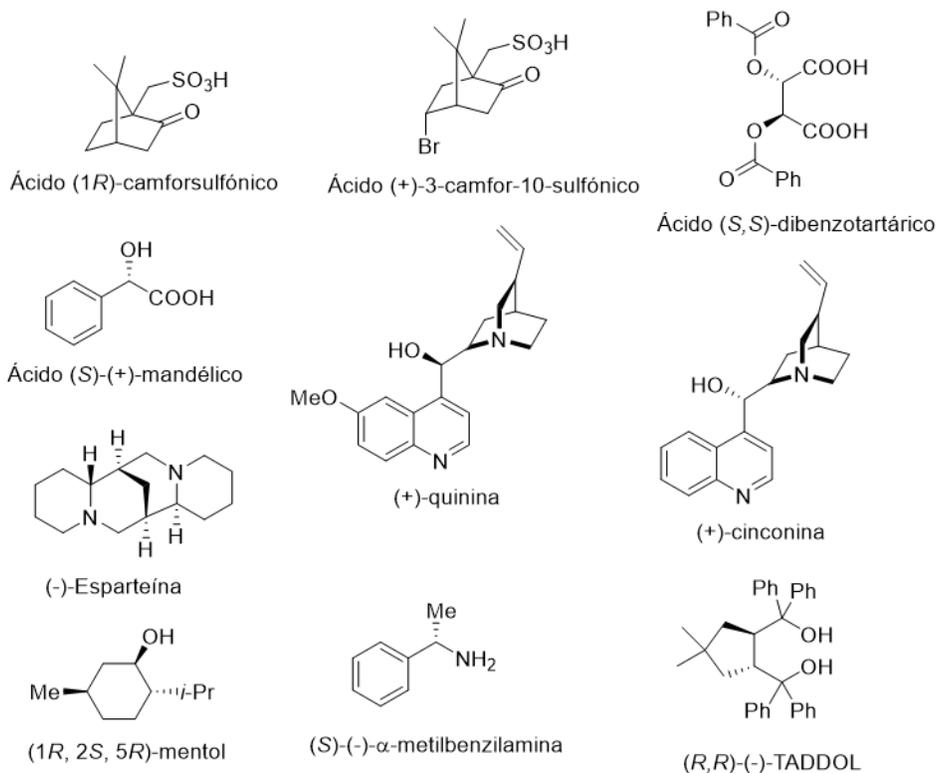


Figura 51. Auxiliares quirales usados en la resolución de óxidos de fosfina y sales de fosfonio

El alcohol secundario natural (-)-mentol es un auxiliar quiral accesible y barato para la preparación de compuestos de órganofósforo enantiopuros.¹⁶⁴ Cuando los fosfino boranos empezaron a desplazar a los óxidos de fosfina como intermediarios de síntesis, no fue sorprendente que los mentilfosfino boranos fueran preparados y separados en diasterómeros puros y sujetos a reacciones de sustitución (Figura 52). El grupo mentilo puede ser sustituido, con inversión de la configuración, por varios reactivos de organolitio.

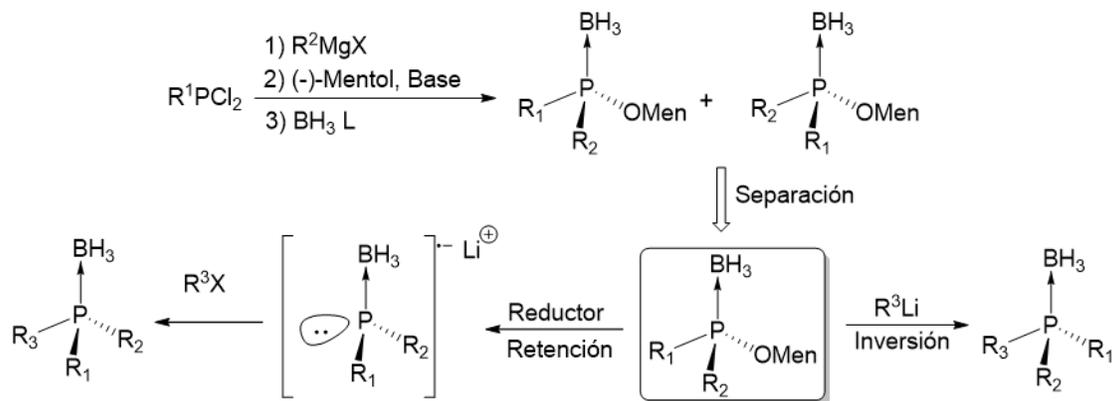


Figura 52. Ejemplo de preparación y reactividad de ópticamente puros mentilfosfinito boranos.

Es de notar que a pesar del increíble progreso logrado en la síntesis y estudio de las propiedades de compuestos P-quirógenicos, no todos los problemas han sido solucionados. El desarrollo de métodos enantioselectivos que den acceso a ambos opuestos ópticos de fosfinas terciarias quirales aún permanece sin resolver. La creación de intermediarios sintéticos de órganofósforo quiral, es un problema importante que actualmente espera una solución. También es un problema la resolución de enantiómeros y la purificación de fosfinas terciarias y de óxidos de fosfina. La estructura exacta y la configuración absoluta solo se ha resuelto exitosamente para un número limitado de casos.

A pesar de esto, actualmente las fosfinas quirales que están disponibles comercialmente son usadas frecuentemente en una amplia variedad de transformaciones catalíticas asimétricas. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado procedimientos catalíticos a base ligantes fosfina con un brazo hemilabil nitrogenado, en los cuales se ha incluido el esqueleto de pirrol, encontrando que son eficientes y tolerantes en diversos procesos catalíticos (Figura 53). En los pasados capítulos se ha hecho constar que el diseño de los ligantes N,P con esqueleto pirrol es eficiente en diversos sistemas catalíticos, mostrando actividad, eficiencia, tolerancia y robustez, sin embargo, estas propiedades han beneficiado reacciones aquirales, el siguiente reto que enfrenta la evolución del diseño original de los ligantes desarrollados por el grupo es incorporar un elemento de asimetría, de esta manera el grupo tendría acceso a más reacciones.

¹⁶⁴ a) Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842–4846. b) Gatineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728–10731. c) Cain, M. F.; Glueck, D. S.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L. *Organometallics*, **2012**, *31*, 775–778. d) Han, Z. S.; Zhang, L.; Xu, Y., et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5474–5477. e) Korpiun, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842–4846.

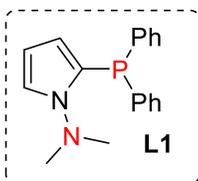
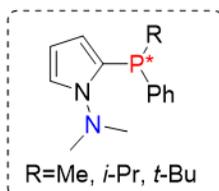


Figura 53. Ligante [P,N] con esqueleto pirrol desarrollado por el grupo.

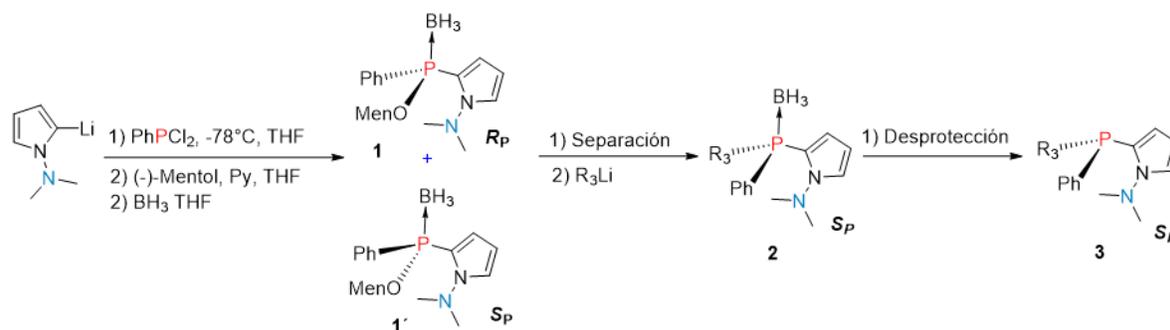
4.2 Objetivo

Sintetizar una familia de ligantes quirales preservando el esqueleto pirrol y el grupo dimetilamino, mediante la introducción de una fosfina con un átomo de fósforo quirogénico, de manera que se pueda extender la reactividad documentada de **L1** hacia una reacción enantioselectiva.



4.3 Resultados y discusión.

Para llevar a cabo la síntesis de los ligantes planteados, inicialmente se propuso una secuencia que consiste en tres pasos (Esquema 19). El primero es la adición nucleofílica del *N,N*-dimetilaminopirrol y del (*l*)-mentol¹⁶⁵ (auxiliar quiral) hacia la diclorofenilfosfina. Posteriormente se protege la fosfina con borano para producir el mentilfosfinoborano **1**, en teoría esto debe conducir a los isómeros *R_P* y *S_P*, **1** y **1'**, que podrían ser separados por cromatografía o por cristalización. Una vez separados, se puede sustituir el auxiliar quiral con un reactivo de organolitio como nucleófilo generando el fosfinoborano **2**, finalmente la desprotección con una amina proporcionar la fosfina quiral **3**.

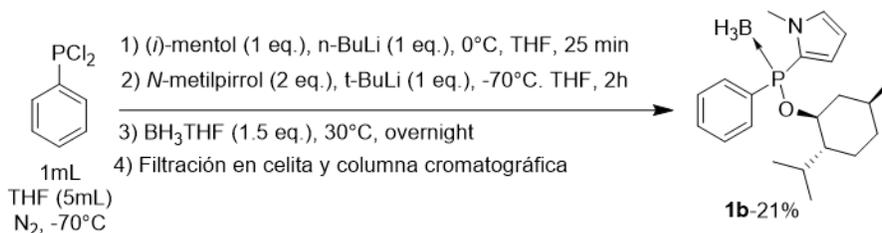


Esquema 19. Síntesis propuesta para el ligante **3**

Inicialmente se realizaron pruebas con *N*-metilpirrol ya que la cantidad de experimentos implicados no permitía el uso de *N,N*-dimetilaminopirrol debido a la diferencia en el costo de estos dos heterociclos. Se trabajó en primer lugar en optimizar la adición nucleofílica de *N*-metilpirrol, de (*l*)-mentol y de la protección con borano. Después de una evaluación exhaustiva de las condiciones de reacción, que incluyeron el tiempo de reacción, disolventes, temperaturas, otros nucleófilos, proporciones entre los diferentes reactivos, el orden de

¹⁶⁵ Oshiki, T.; Inamoto, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3719-3721

adición, e incluso seguimientos por RMN-³¹P y RMN-¹¹B con el fin estudiar el tiempo de adición de los diferentes nucleófilos sobre la fuente de fósforo y así determinar el orden y el tiempo óptimo para la obtención del intermediario necesario para la continuar la secuencia, se desarrolló una metodología para la síntesis de estos intermediarios (Esquema 20). Que consiste en adicionar primero el (*l*)-mentol en forma de alcóxido, para ello se hizo reaccionar con una base fuerte como el *n*-BuLi. Después se adicionó el 2-litioipirrol, y finalmente la fosfina producida es protegida con el grupo borano. La purificación de la mezcla obtenida se realizó mediante filtración en celita y posteriormente una columna cromatográfica, desafortunadamente debido a la complejidad de la mezcla de reacción obtenida, este compuesto fue el único que pudo ser aislado en un rendimiento bajo.



Esquema 20. Síntesis del intermediario **1b**.

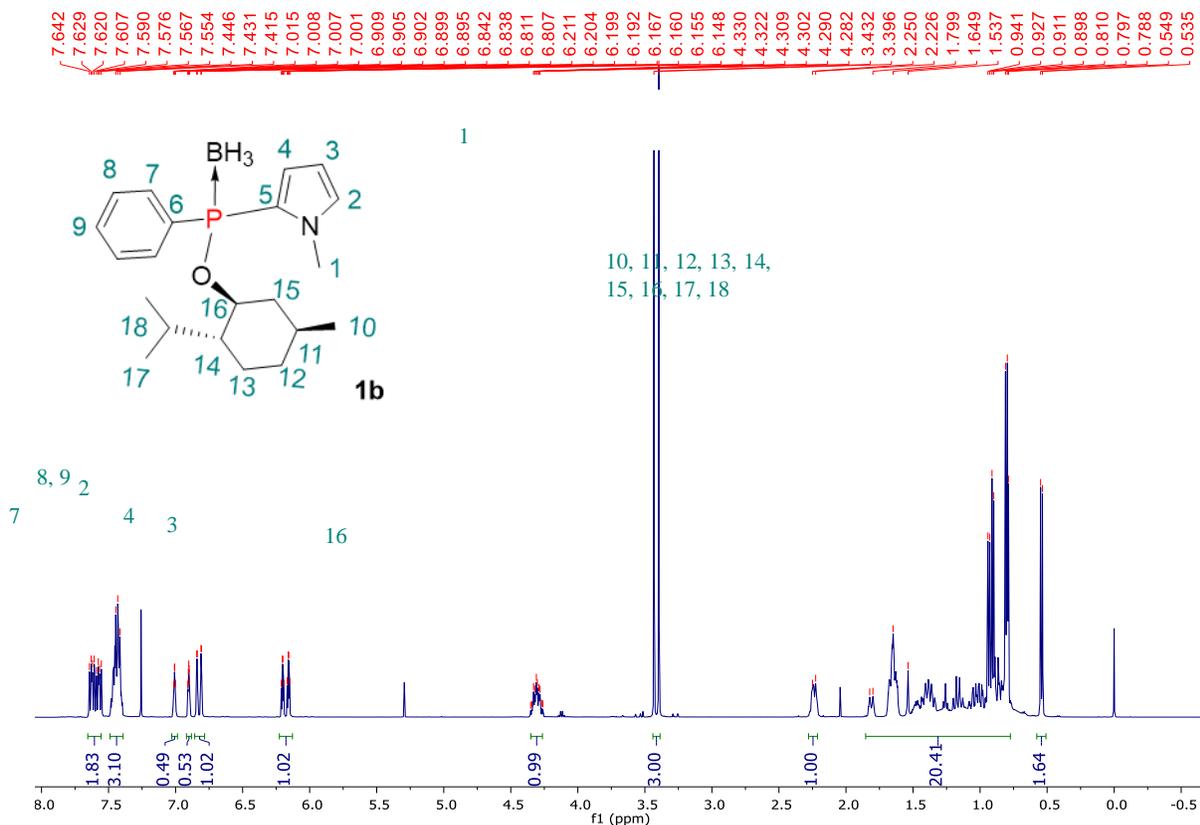


Figura 54. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500Hz) del ligante **1b**.

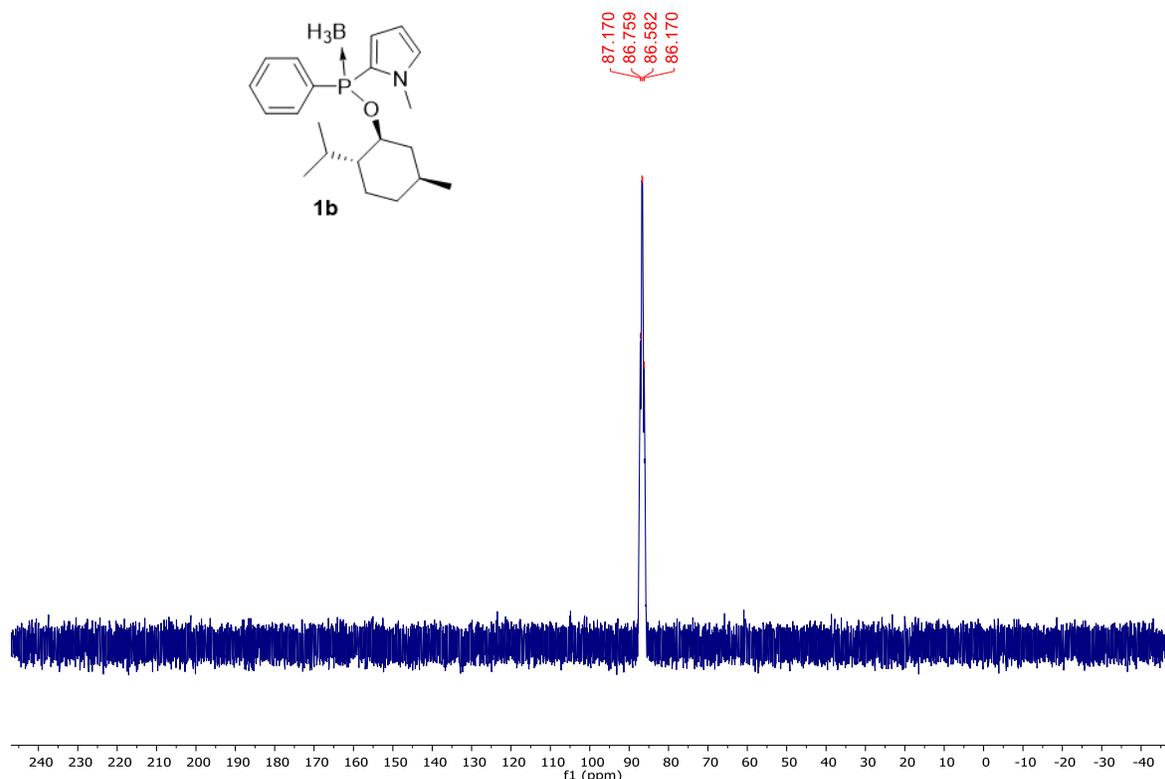


Figura 55. Espectro de RMN- ^{31}P (CDCl_3 , 202Hz) del ligante **1b**.

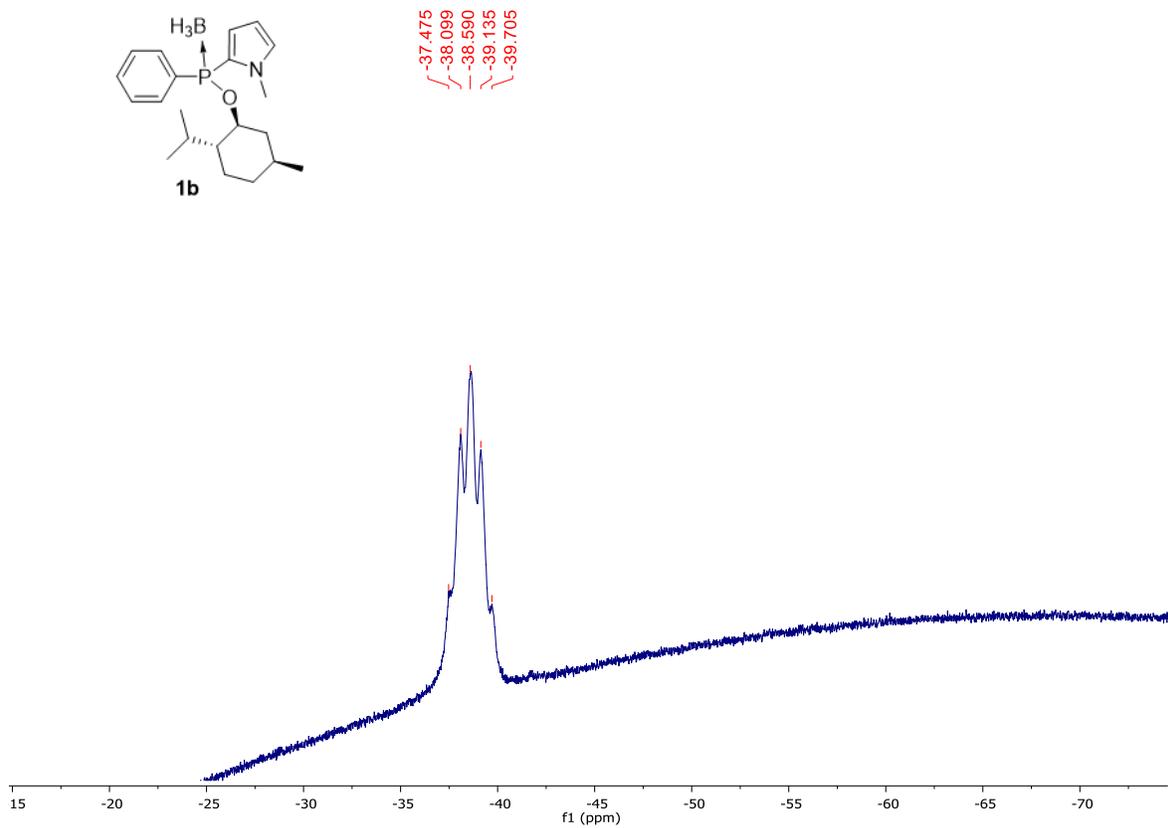
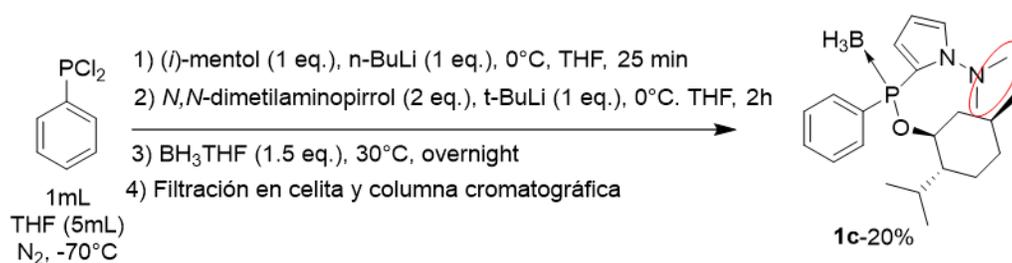


Figura 56. Espectro de RMN- ^{11}B (CDCl_3 , 160.5Hz) del ligante **1b**.

Este compuesto se caracterizó mediante RMN- ^1H , RMN- ^{31}P y RMN- ^{11}B . Las señales en el espectro de fósforo $\delta^{31}\text{P}$: 86.6ppm (Figura 55) y boro $\delta^{11}\text{B}$: -38.6ppm (Figura 56), no son señales simples. La señal de fósforo es una señal cuádruple y la señal de boro es una señal quíntuple, lo que confirma que hay una coordinación P-B. En cuanto al espectro de RMN- ^1H (Figura 54) que es el que contiene más información, se puede observar una señal en 7.63 ppm que integra para 2 protones y otra señal a 7.46 ppm que integra para 3 protones que corresponden al grupo fenilo. Entre 7 ppm y 6.2 ppm hay tres grupos de señales que corresponden al pirrol, cada señal se duplica debido a la presencia del átomo de fósforo, aproximadamente cerca de 4.3 ppm hay una señal que integra para un protón que está unido al átomo de carbono que sostiene al oxígeno. En 3.43 ppm hay una señal doble distintiva que integra para tres protones y corresponde al grupo metilo del *N*-metilpirrol. Y de 2.25 ppm a 0.53 ppm está el conjunto de señales correspondientes al grupo mentilo, sin embargo, el mentol tiene 18 protones, en el espectro se observan más de esa cantidad, que puede ser efecto del acoplamiento a distancia con el átomo de fósforo, ya que no se encontró evidencia de alguna impureza.

Una vez que fue establecida una metodología para la formación del primer intermediario con *N*-metilpirrol, la reacción fue repetida pero ahora con *N,N*-dimetilaminopirrol y la sutil diferencia en la preparación del anión que cambia la temperatura de -70°C a 0°C (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del intermediario con el fragmento *N,N*-dimetilaminopirrol **1c**.

El resultado obtenido es similar al obtenido con *N*-metilpirrol, en el rendimiento y la complejidad de la mezcla de reacción, solo pudo ser aislada la estructura **1c**. Esta molécula también fue caracterizada, sin embargo, la estructura **1c** (Figura 57) se comporta diferente del compuesto **1b** (Figura 54) en RMN- ^1H . Las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo resaltados en rojo (Esquema 13) parecen ser más complicadas de lo que se puede inferir. El compuesto también se analizó mediante RMN- ^{31}P , en el espectro (Figura 58) se puede observar más de una señal, por analogía con el compuesto **1b** la señal correspondiente al fosfino borano **1c** es la señal en 85.63ppm. En cuanto al espectro de RMN- ^{11}B (Figura 59), la señal cuádruple corresponde al compuesto **1c** a un desplazamiento de -39.68ppm, sin embargo hay una señal más aproximadamente en -42 ppm, esta evidencia parece señalar que el compuesto **1c** podría no estar puro, o tener una estructura diferente. Por lo que se realizó un análisis de espectrometría de masas. Las masas exactas (Figura 60) revelaron que el compuesto **1c** no está impuro, también se observó un peso molecular diferente del esperado ($[\text{M}+\text{H}^+]=387.32$).

El peso molecular encontrado $[\text{M}+\text{H}^+]=385.31m/z$ corresponde a la estructura entre corchetes, por lo que la estructura real del compuesto es la estructura **1c'** en la que el

nitrógeno se ha coordinado con el átomo de boro, formando un ciclo de 5 miembros. Esta estructura podría explicar la diferencia en las señales respectivas al grupo dimetilamino, en esta particular disposición espacial los protones de ambos grupos metilo podrían acoplarse al átomo de boro y fósforo o podría existir un equilibrio entre las estructuras **1c** y **1c'**. Y las señales adicionales en los espectros de fósforo y boro son producto de descomposición del compuesto **1c** en solución. En este punto fue prioridad la obtención de este intermediario para continuar con la secuencia de síntesis y obtener los ligantes planteados, por lo que se continuo con la siguiente etapa.

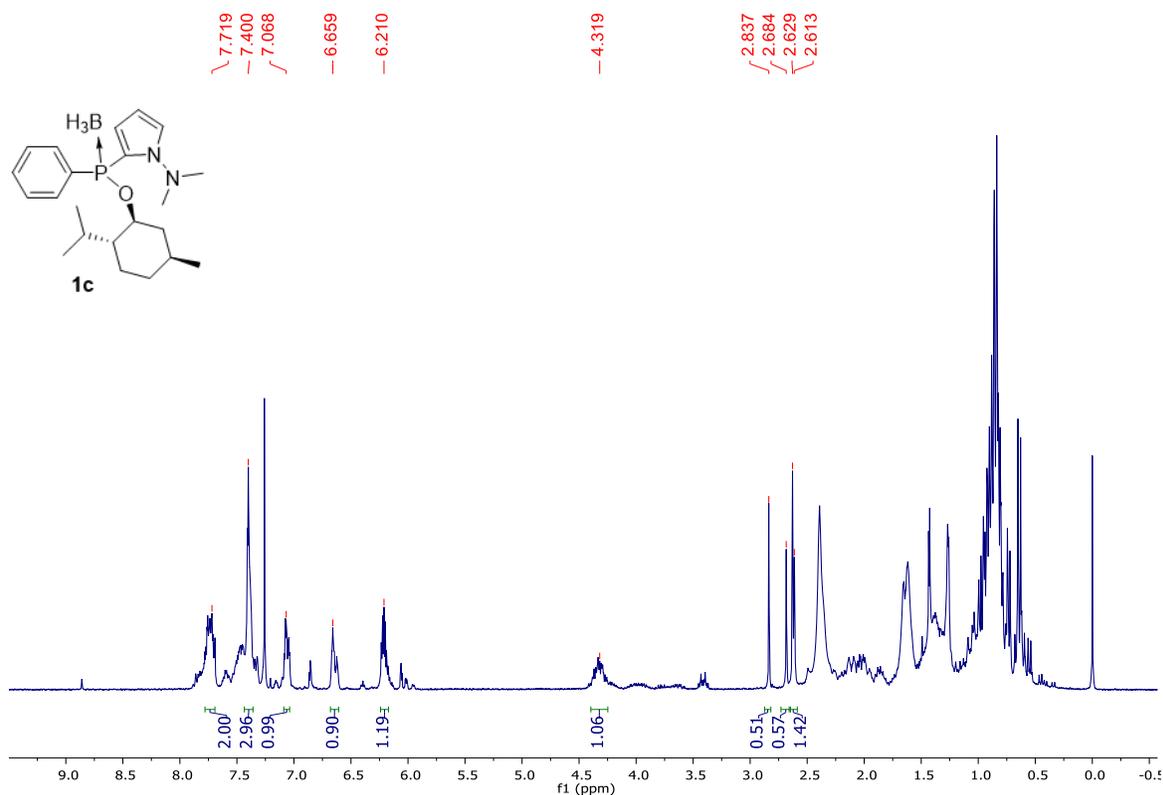


Figura 57. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 500Hz) del ligante **1c**.

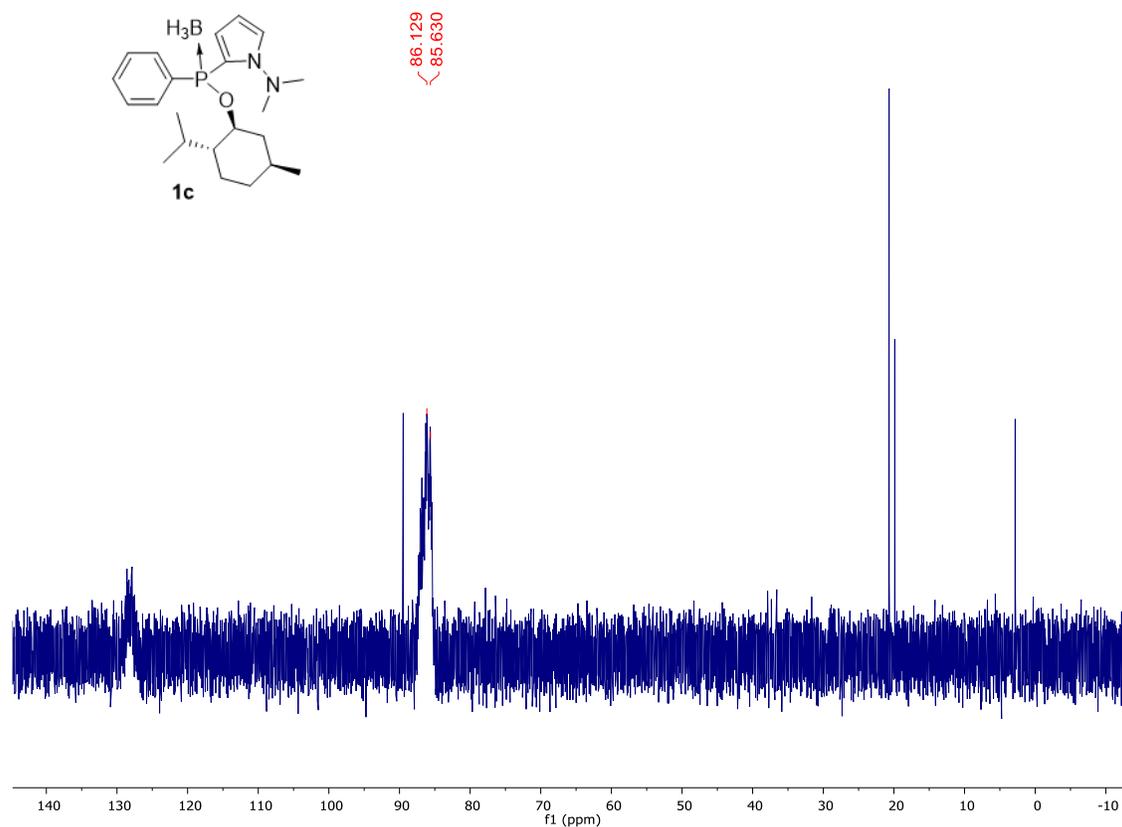


Figura 58. Espectro de RMN- ^{31}P (CDCl_3 , 202Hz) del ligante **1c**.

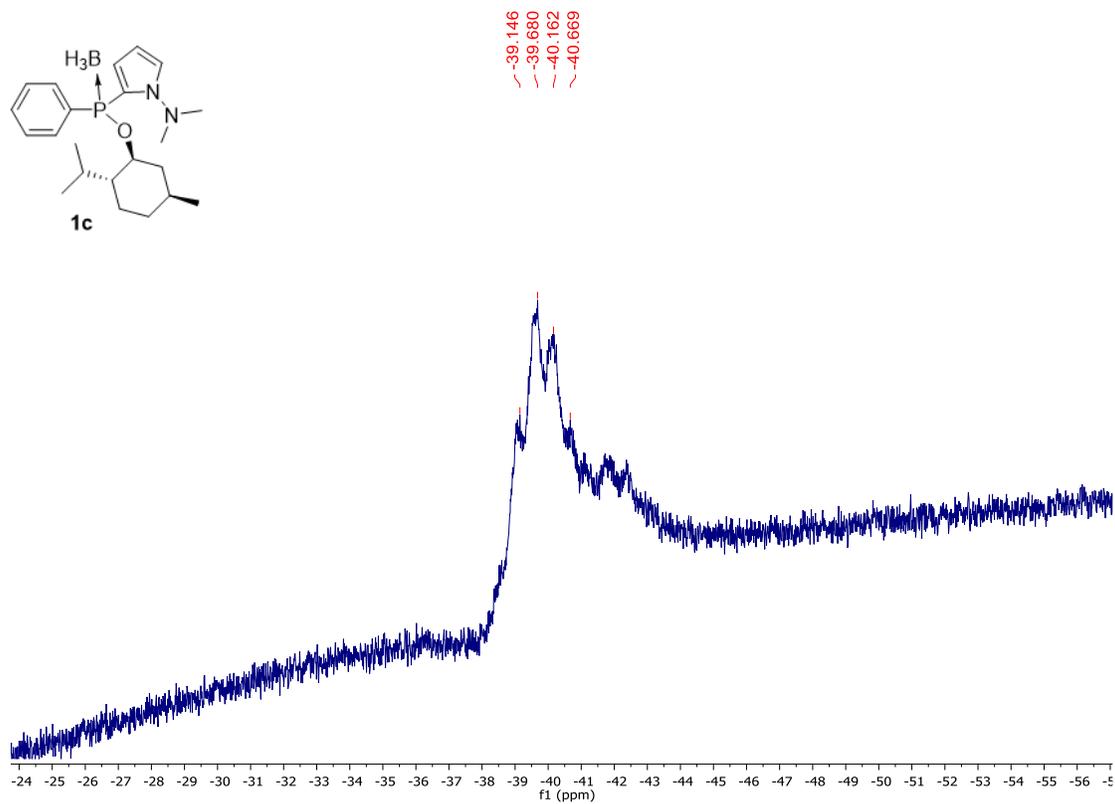


Figura 59. Espectro de RMN- ^{11}B (CDCl_3 , 160.5Hz) del ligante **1c**.

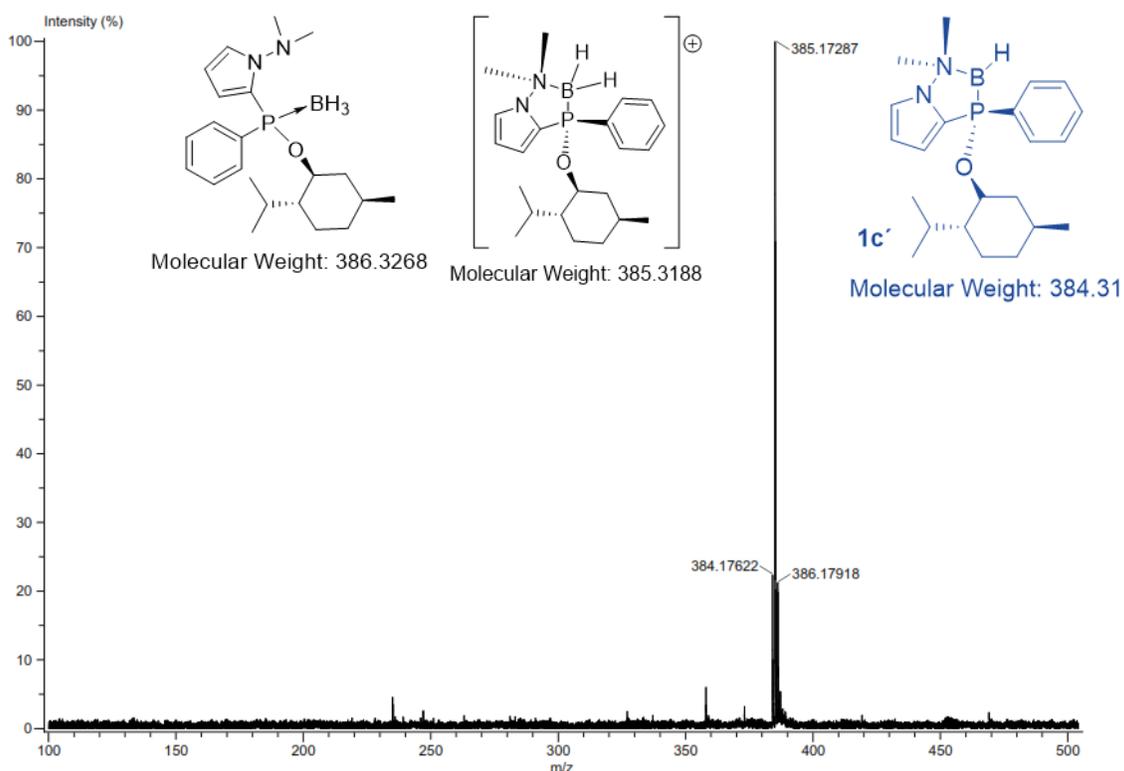
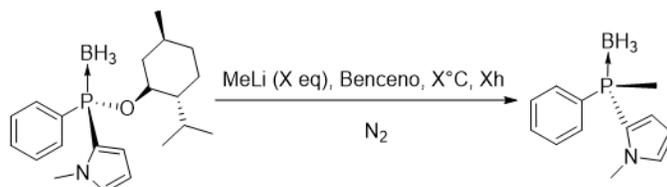


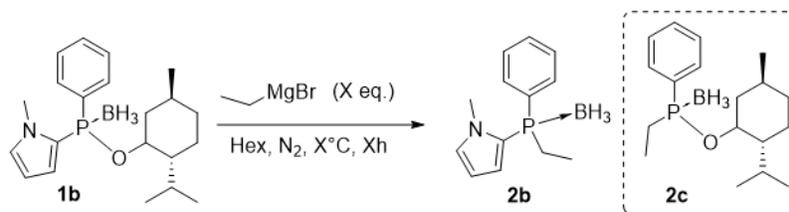
Figura 60. Espectro de masas exactas del compuesto **1c**.

Una vez lograda la síntesis del intermediario **1**, la siguiente etapa es la sustitución del auxiliar quiral por algún sustituyente que sea de interés¹⁶ (Esquema 22), se realizaron diversos intentos por lograr esta sustitución. Utilizando para ello el compuesto **1b** que tiene *N*-metilpirrol como sustituyente, en primer lugar, se utilizó metil-litio y se evaluó el uso de 1, 2, 3 y 5 equivalentes. También se realizaron diversas pruebas a diferentes temperaturas, desde 0°C, 20°C y 60°C, el tiempo también fue evaluado (6h, 8h y 24h) la reacción fue monitoreada por TLC, desafortunadamente ningún experimento resultó en la sustitución de (*l*)-mentol por el grupo metilo, en su lugar solo se obtuvo la descomposición de la materia prima.



Esquema 22. Metodología 1 para la sustitución del auxiliar quiral

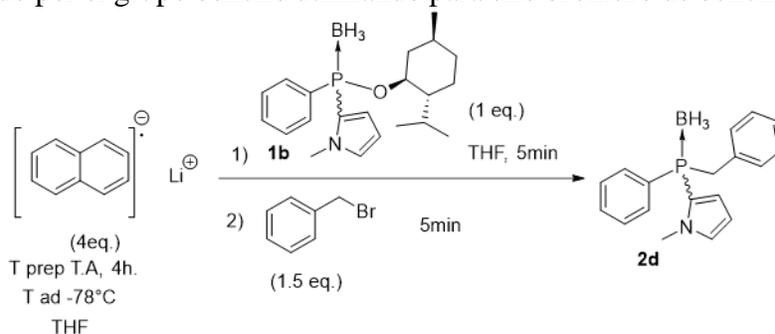
Se cambio entonces el tipo de nucleófilo por un reactivo de Grignard que es menos básico y mejor nucleófilo (Esquema 23).



Esquema 23. Metodología 2 para la sustitución del auxiliar quiral

Se realizaron diversas pruebas donde se evaluaron diferentes cantidades de bromuro de etilmagnesio, la temperatura y el tiempo también fueron estudiados. Observando que a una temperatura de -50°C , por 8 h y con 2 equivalentes de bromuro de etilmagnesio se obtuvo un producto de reacción, sin embargo, el resultado no fue la sustitución del auxiliar quiral (estructura **2b**), en su lugar se obtuvo la estructura **2c**, en la cual fue sustituido el *N*-metilpirrol por el grupo etilo. Dado que el propósito es evaluar la influencia de un esqueleto tipo pirrol en la estructura de un ligante fosfina aplicado en una catálisis, este resultado no es conveniente. Cabe resaltar que con **2c** se realizaron diversos intentos para sustituir el auxiliar quiral por *N*-metilpirrol o *N,N*-dimetilaminopirrol, en ningún caso fue posible conseguir esta sustitución. Dados estos resultados se buscó una metodología alterna para la sustitución del auxiliar quiral.

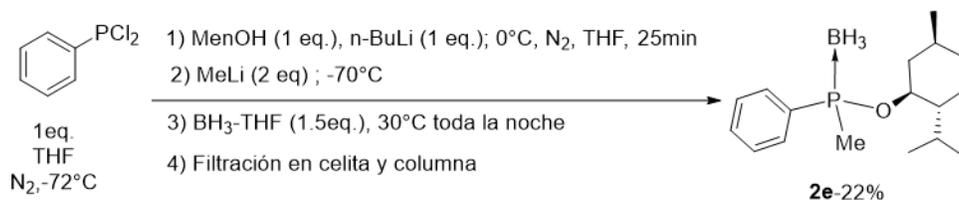
En la literatura se encontró un método desarrollado por Imamoto para la sustitución de (*l*)-mentol.¹⁶⁶ Utilizando naftalenuro de litio como reductor en la sustitución del auxiliar quiral. Reproduciendo esta metodología se utilizó naftalenuro de litio, preparado *in situ* a partir de naftaleno y litio metálico, con este protocolo se esperaba sustituir estereoselectivamente el grupo mentóxido por el grupo bencilo utilizando para ello bromuro de bencilo (Esquema 24).



Esquema 24. Reducción estereoespecífica de un mentilfosfino borano

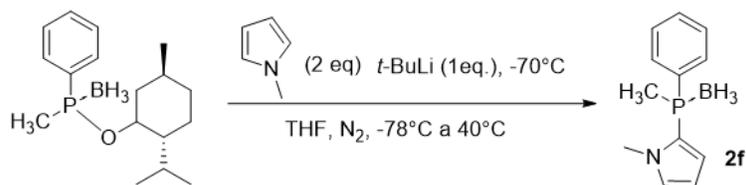
Tras numerosos experimentos el resultado fue sencillamente la descomposición de la materia prima. Por lo que se intentó cambiar el orden, sintetizando primero la estructura **2e** con la metodología desarrollada (Esquema 25).

¹⁶⁶ Oshiki T.; Hikosaka T.; Imamoto T., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3371-3374



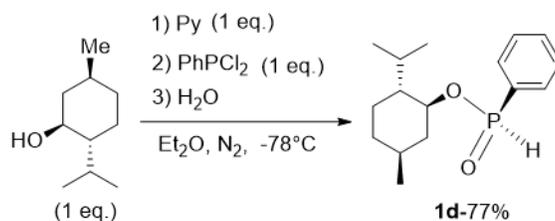
Esquema 25. Síntesis de la estructura **2e** utilizando la metodología desarrollada

Obtenido el compuesto **2e**, se trató de sustituir el grupo (*l*)-mentol por *N*-metil pirrol en esta estructura. Sin embargo, se observó que en las condiciones de reacción (Esquema 26) esencialmente el anión del *N*-metilpirrol no es lo suficiente nucleofílico para desplazar los otros sustituyentes en el compuesto **2e**, por lo que no fue posible sintetizar **2f**.



Esquema 26. Sustitución del auxiliar quiral.

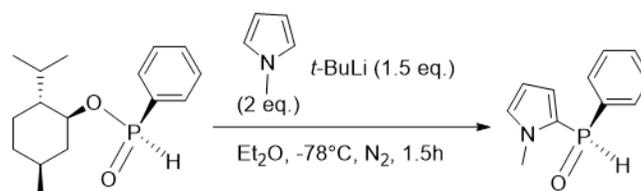
Con todos estos resultados, se logró concluir que el uso de mentilfosfino boranos para la síntesis de una fosfina con un sustituyente pirrol en su estructura no es viable bajo las condiciones probadas. Ya que no se pudo realizar el paso 2 de la secuencia, la sustitución del grupo mentol por un grupo de interés. Por esta razón se consideró cambiar el tipo de intermediarios. Los óxidos de fosfina también pueden ser empleados para la síntesis estereoselectiva de ligantes, en realidad este fue uno de los primeros métodos de síntesis empleados y su desarrollo catapultó el uso de fosfinas quirales en reacciones catalíticas. Para iniciar la síntesis usando óxidos de fosfina, lo primero que se realizó fue instalar el auxiliar quiral, y oxidar la fosfina resultante (Esquema 27).¹⁶⁷



Esquema 27. Síntesis del intermediario **1d**

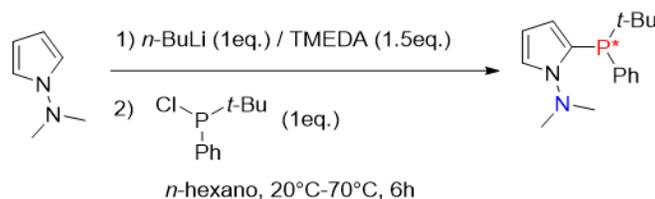
La siguiente etapa es la misma que en el esquema 19, la sustitución del auxiliar quiral por el grupo pirrol (Esquema 28), sin embargo, lamentablemente el resultado fue el mismo.

¹⁶⁷ Wang, W-M., Liu, L-J., Zhao, Chang-Q., Han, L-B., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2342-2345



Esquema 28. Sustitución de (*l*)-Mentol en un oxido de fosfina

Con esta evidencia se replanteo el acercamiento a esta síntesis y se comprueba la dificultad de trabajar con pirrol en síntesis de fosfinas. Por lo que se tuvo que encontrar una metodología diferente,¹⁶⁸ este protocolo es usado en la síntesis de fosfinas voluminosas. Consiste en el uso de TMEDA y *n*-BuLi para producir el anión que corresponde al sustrato, y con el uso de una clorofosfina se pueden obtener fosfinas impedidas. En este caso se usó una clorofosfina que contiene dos diferentes sustituyentes y partiendo de *N,N*-dimetilamino pirrol se logró la síntesis de una fosfina quiral en un rendimiento de 45% (Esquema 29). Cabe destacar que este producto solo requirió de una extracción con H₂O/ hexano y una columna flash, ya que no se obtiene ningún otro producto.



Esquema 29. Síntesis de una fosfina quiral con esqueleto pirrol

Este ligante bidentado fue caracterizado por RMN-¹H (Figura 61). En el espectro se puede observar dos señales múltiples en 7.45ppm que integra para 2 protones y en 7.29ppm una señal que integra para 3 protones, ambas señales pertenecen al grupo fenilo. En 7.13ppm, 6.49ppm, 6.31ppm las tres señales correspondientes al pirrol. En 1.17ppm hay una señal doble que integra para 9 protones que pertenecen al sustituyente *terbutilo*. La señal que corresponde al grupo dimetilamino no es una señal simple y fina como se podría predecir, en su lugar es una señal amplia en 2.59 ppm. Para confirmar que esta señal corresponde a la de este grupo ((CH₃)₂N-) se realizó un experimento HSQC (Figura 62), en donde se confirmó la correlación de la señal en el espectro de protón en 2.59ppm con la señal en el espectro de carbono en 47.64ppm. La amplitud de la señal de los protones del grupo -N(CH₃)₂ es un ejemplo de la famosa “escala de tiempo de RMN”. La frecuencia resonante de un núcleo dado está dada por su ambiente magnético específico. Si el ambiente magnético cambia rápidamente (en la

¹⁶⁸ Millet A., Baudoin O., *Org. Synth.* **2015**, 92, 76-90

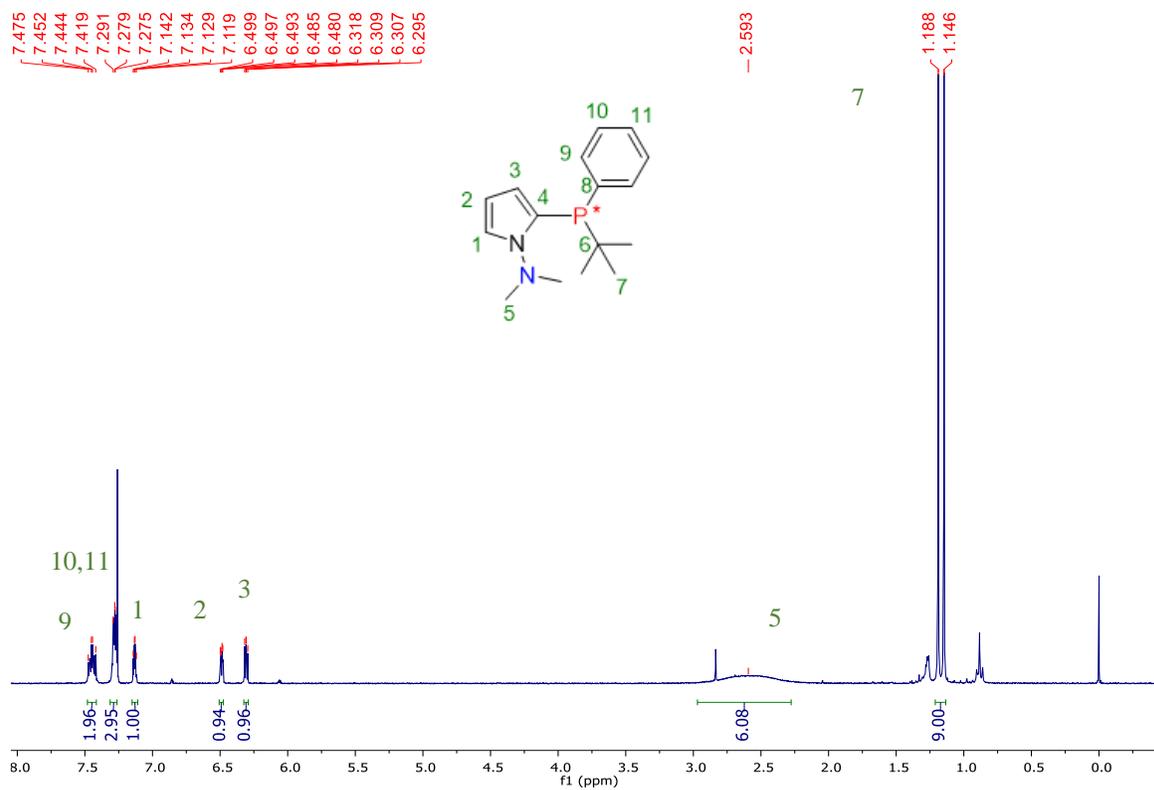


Figura 61. Espectro de RMN-¹H del nuevo ligante N,P*

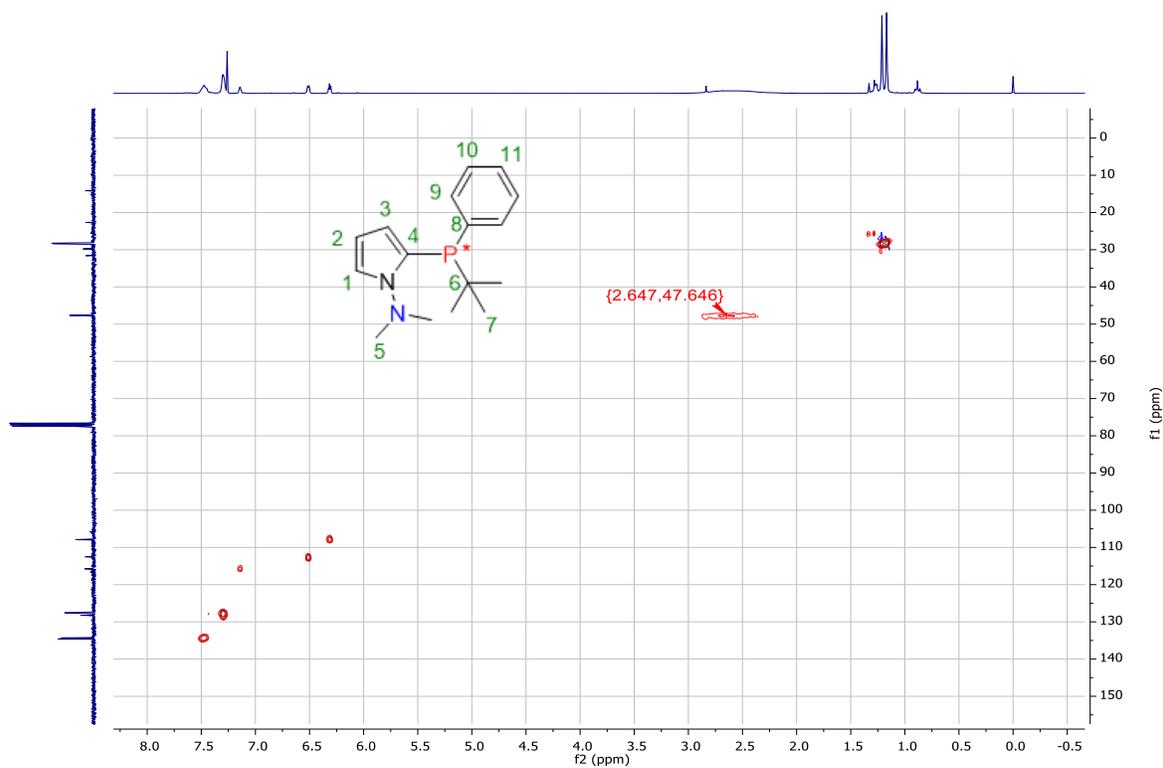


Figura 62. Espectro de HSQC de ligante bidentado [N, P*]

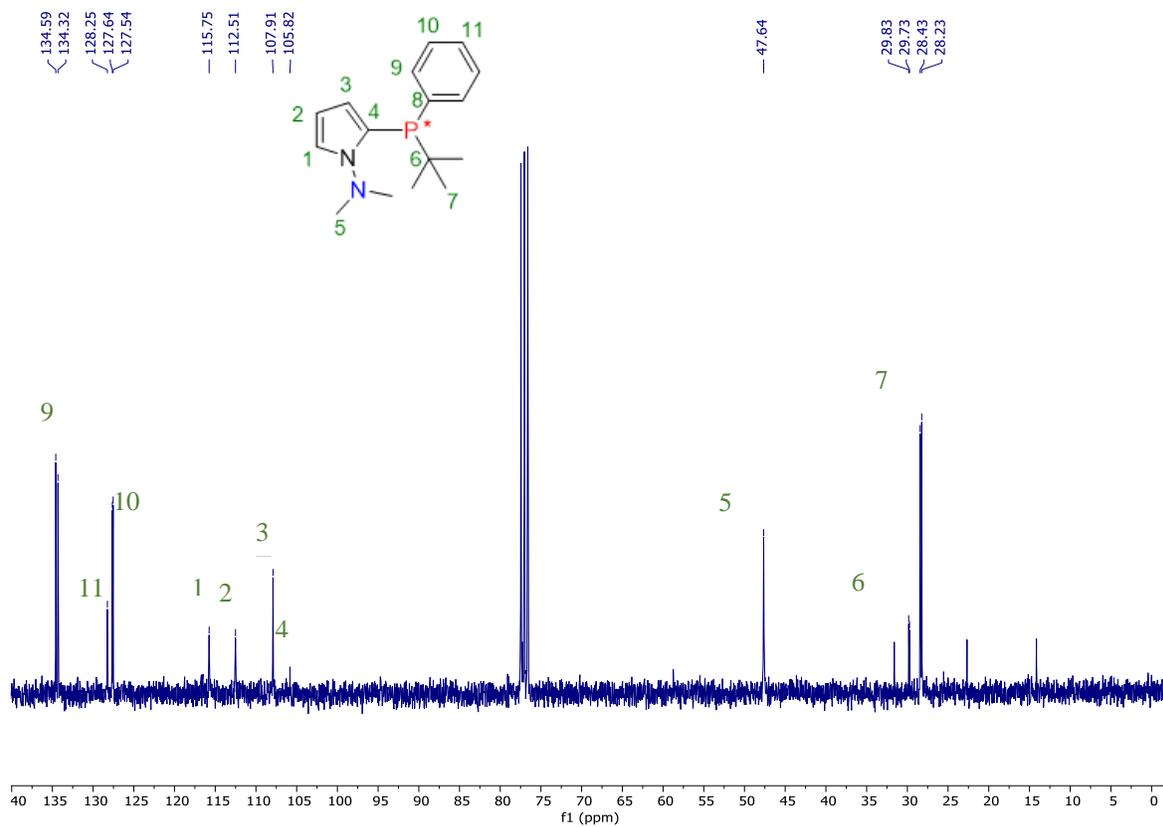


Figura 63. Espectro de RMN-¹³C del nuevo ligante N,P*

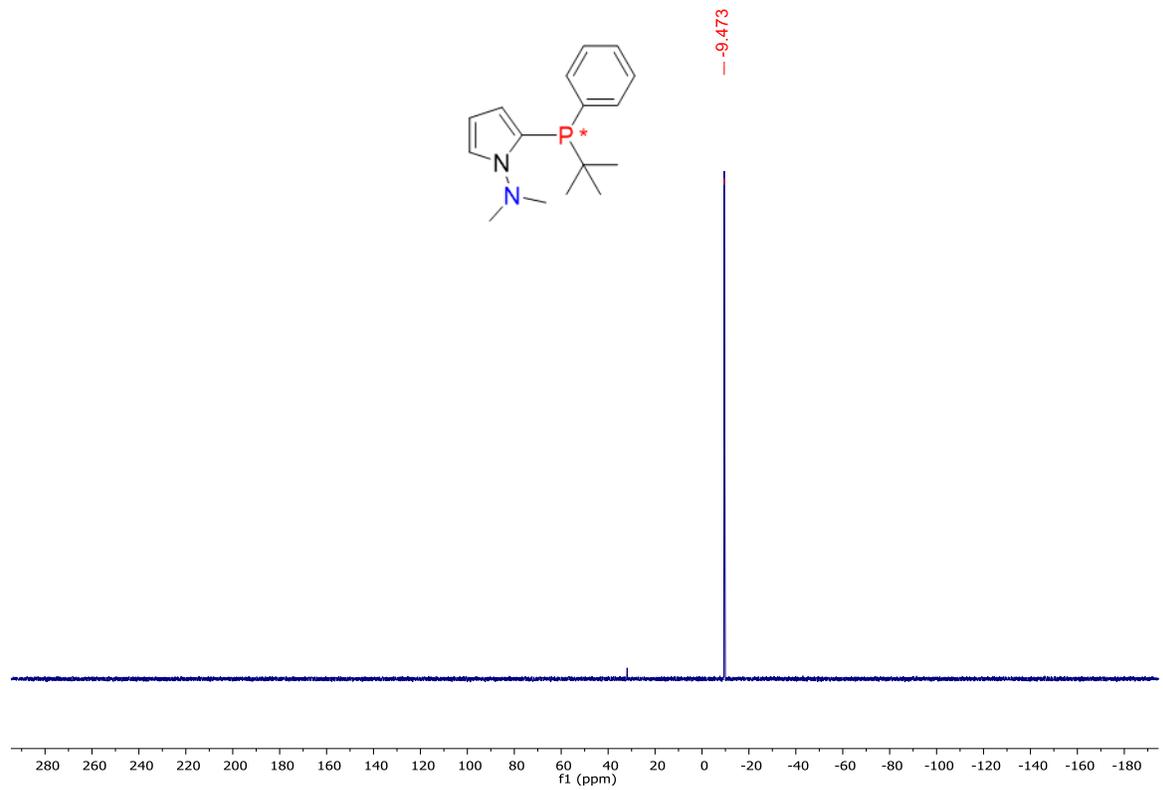


Figura 64. Espectro de RMN-³¹P del nuevo ligante N,P*

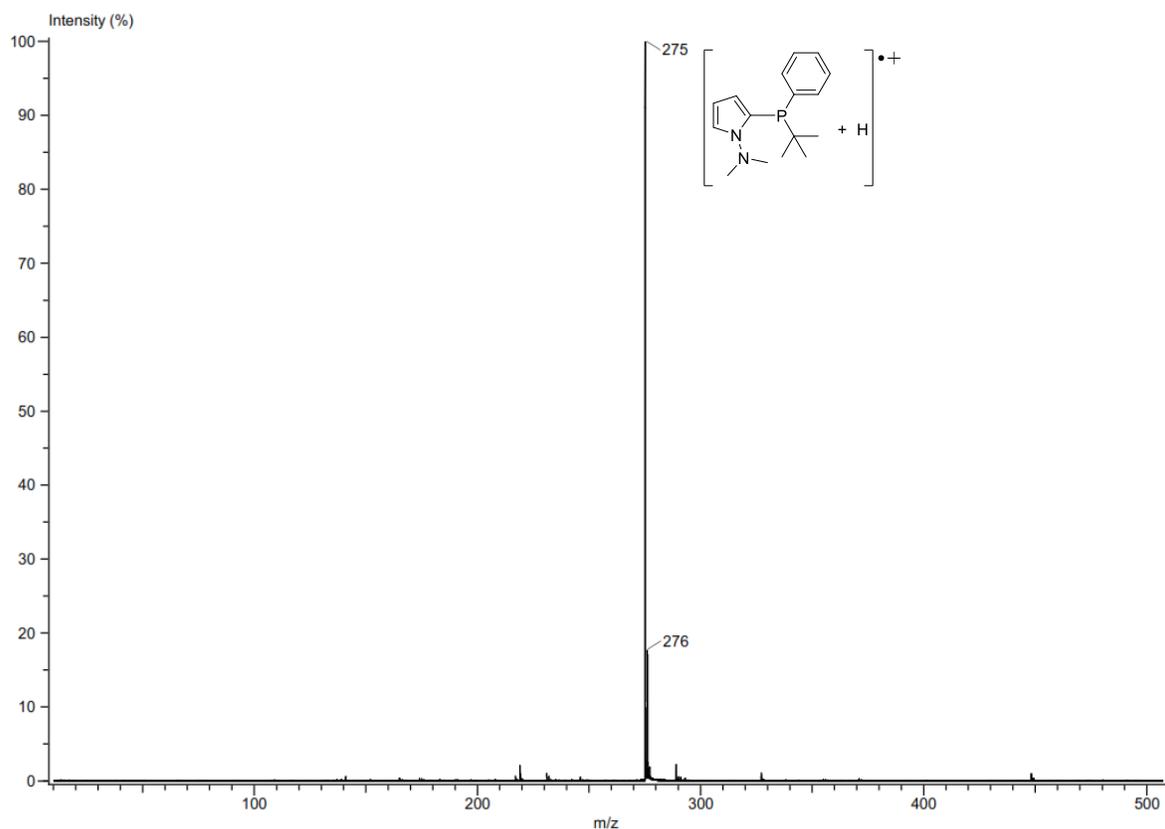


Figura 65. Espectrometría de masas (DART⁺) del nuevo ligante N,P*

escala de tiempo), se verán solo espectros promedio. Si el ambiente magnético cambia lentamente (en la escala de tiempo) se verán los ambientes individuales. El ejemplo clásico es precisamente el grupo *N,N*-dimetilamino unido a una molécula con enlace π , como amidas o sistemas aromáticos. El par de electrones del nitrógeno se conjuga con el sistema π para producir un enlace doble parcial, que resulta en una significativa barrera de rotación del grupo dimetilamino. La altura de la barrera es comparable con energía térmica a temperaturas accesibles, estos efectos se ven en las espectros de RMN (Figura 66).¹⁶⁹

¹⁶⁹ a) H. S., Gutowsky; C. H., Holm, *J. Chem. Phys.*, **1956**, 25, 1228-1234. b) H. M. McConnell, *J. Chem. Phys.* **1958**, 28, 430-431

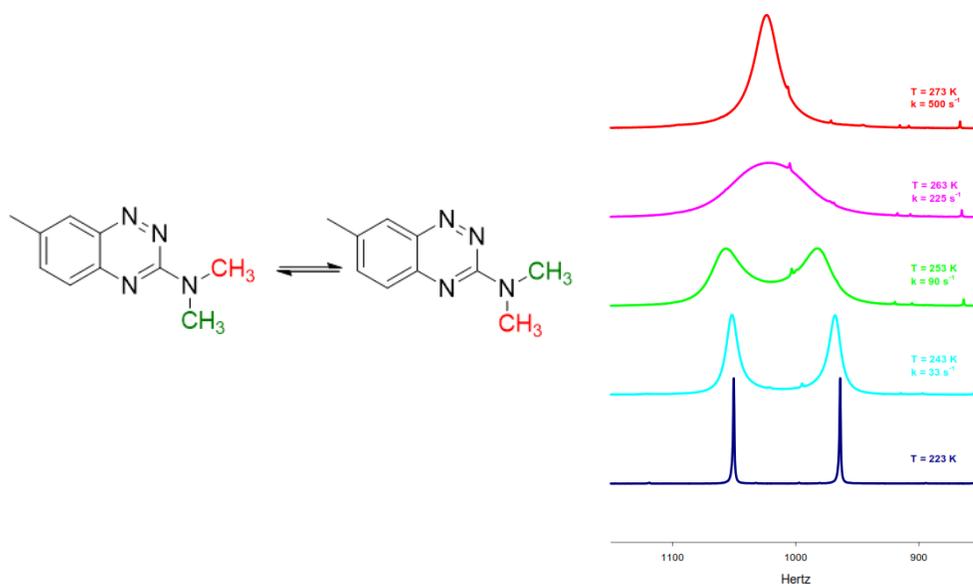


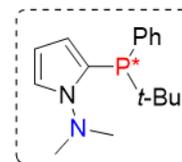
Figura 66. Efecto del intercambio de un núcleo químicamente equivalente en la forma del espectro.

El ensanchamiento de la señal del grupo dimetilamino (Figura 61, protón 5), puede ser efecto del impedimento estérico del grupo *terbutilo* en la fosfina, al estar cerca del grupo dimetilamino dificulta la libre rotación de este grupo, similar a lo que sucede cuando existe un enlace π . Este ligante bidentado fue caracterizado por RMN- ^{31}P (Figura 64) que resulta en un desplazamiento de δ :-9.47ppm lo que concuerda con una fosfina libre, y RMN- ^{13}C (Figura 63) que pudo ser asignado, sin embargo, la señal del carbono 8 que al ser un carbono cuaternario y al estar enlazado al átomo de fósforo puede dificultarse la acumulación de scans para la adecuada obtención de esa señal en particular. También se analizó este compuesto mediante espectrometría de masas (Figura 65) que confirma la estructura del nuevo ligante.

4.4 Conclusiones

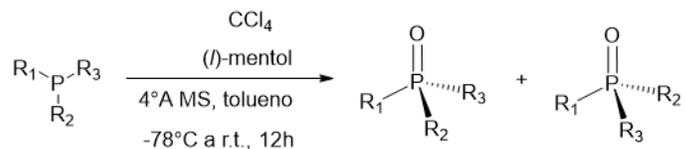
Los mentilfosfino boranos ni los óxidos de fosfina son adecuados precursores para la síntesis de fosfinas quirales con un sustituyente de tipo pirrol, es posible la incorporación del auxiliar quiral y de pirrol a una fosfina, sin embargo, al tratar de sustituir el grupo mentol se encontró que el pirrol ser un mejor grupo saliente que el auxiliar quiral (*l*)-mentol.

Se logró la síntesis del compuesto **3a**, una fosfina quirógena con esqueleto pirrol, en un buen rendimiento la cual no ha sido reportada hasta la fecha y puede ser empleada como ligante bidentado N,P* en una reacción catalítica enantioselectiva.

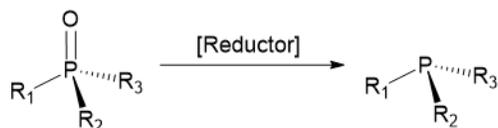


4.5 Perspectivas

Se obtuvo un buen resultado en la síntesis de una fosfina quiral, ya que este es el primer reporte de una fosfina quiral con un fragmento pirrol, sin embargo, es evidente que resta la separación de ambas formas enantioméricas. Con la mezcla de que se dispone, se propone hacer la separación de ambos enantiómeros mediante una oxidación por una reacción de Appel, utilizando como auxiliar quiral (*l*)-mentol.¹⁷⁰



Una vez obtenidos los óxidos de fosfina correspondientes, se pueden separar mediante cristalización o mediante cromatografía en columna, y de manera individual reducir estos enantiómeros para obtener las fosfinas quirales.



4.6 Procedimiento experimental

Información general

A menos que se indique otra cosa todas las reacciones de síntesis de ligantes fueron realizadas bajo condiciones inertes (exclusión de aire y humedad), bajo presión positiva de nitrógeno en matraces secos y equipados con una barra magnética. Cánulas fueron utilizadas para transferir líquidos sensibles al aire y a la humedad. Todas las temperaturas dadas fueron medidas externamente. Las reacciones catalizadas por paladio se realizaron en atmósfera abierta. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina.

Materiales

Materiales comerciales usados como se recibieron: THF, Benceno, TMEDA, Hexano, Et₂O, BH₃·THF adquiridos de Sigma-Aldrich anhidros. (*l*)-mentol, diclorofenilfosfina, N-metilpirrol, n-butillitio, N,N-dimetilaminopirrol, metillitio, bromuro de etilmagnesio, naftaleno, bromuro de bencilo, litio, tert-Butillitio, piridina, clorofenil tert-butil fosfina fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

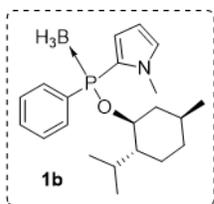
Todas las columnas cromatográficas se llevaron a cabo usando silica gel malla 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

¹⁷⁰ E., Bergin; C. T. O'Connor; S. B., Robinson; E. M., McGarrigle; C. P., O'Mahony; D. G., Gilheany, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9566-9567

Instrumentación

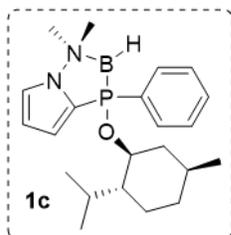
Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer 283B mediante KBr o película, y todos los datos son expresados en números de onda (cm^{-1}). RMN- ^1H y RMN- ^{31}P fueron realizados en un espectrómetro Bruker-Advance III (300MHz), los desplazamientos químicos están dados en ppm, utilizando tetrametilsilano (0ppm) como estándar interno. Los datos se reportan como sigue: desplazamiento químico, integración, multiplicidad (s=señal simple, d=señal doble, t=señal triple, q=señal cuádruple,) y la constante de acoplamiento (Hz). Los espectros de RMN- ^{13}C fueron adquiridos en el espectrómetro Bruker-Advance III (75MHz) con desacoplamiento de protón. La espectrometría de masas MS-EI fueron obtenidos en JEOL JMSAX505 HA usando 70eV como energía de ionización y para MS-FAB a JEOL JMS-SX102A usando alcohol nitrobenílico y polietilenglicol como matriz. Los puntos de fusión fueron obtenidos en una aparato Melt-Temp II y están sin corregir. Cromatografía en capa fina se realizó en DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV245 MACHEREY-NAGEL. Cromatografía en columna fue realizada en Silica 60 0.063-0.2mm MACHEREY NAGEL.

Síntesis de los intermediarios

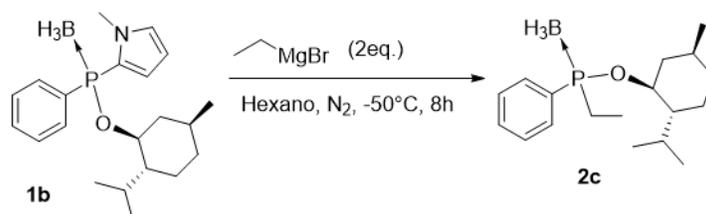
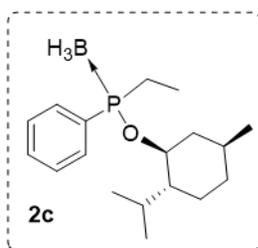


En un matraz de fondo redondo se colocó 1.15g de (-)-mentol (1 equivalente) y un agitador magnético, el sistema fue sellado y se purgó con N_2 durante 15 minutos. Se agregaron 6mL de THF anhidro y la disolución se colocó en un baño de hielo a una temperatura de 0°C . A esa temperatura se agregaron 3mL de *n*-BuLi (1 equivalente) y se dejó reaccionar durante 30 minutos. Por otra parte, en otro matraz cargado con N_2 y una barra magnética, se agregaron 1mL de PhPCl_2 (1 equivalente) y 5mL de THF anhidro, esta disolución fue colocada a -70°C , después de 5 minutos, se agregó la disolución de mentol lentamente mediante una cánula, al terminar la adición, la mezcla resultante se mantuvo durante 2.5h a -70°C . Mientras en un tercer matraz equipado con una barra imantada, bajo atmósfera de nitrógeno fueron agregados 1.3mL de *N*-metilpirrol (2 equivalentes) y 5mL de THF anhidro, esta disolución fue colocada en un baño de hielo seco/acetona a una temperatura de -70°C , después de 5 minutos fueron agregados 3.2mL de *t*-BuLi lentamente y la temperatura se mantuvo durante 2h. Transcurrido el tiempo, esta disolución se adicionó vía cánula a la mezcla anterior y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 10 minutos más, se retiró entonces el baño de hielo hasta que la reacción alcanzó temperatura ambiente. Se agregó entonces 8.1mL de una disolución comercial de BH_3THF (1.5 equivalentes) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla se calentó a 40°C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente fue removido con un bomba de vacío y el residuo fue redisoluto en CH_2Cl_2 filtrado en celita, evaporado el

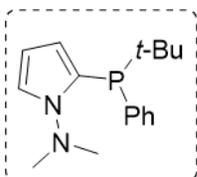
disolvente y purificado mediante columna cromatográfica, obteniendo **1b** como un aceite incoloro (0.55g-21%).



En un matraz de fondo redondo se colocó 1.25g de (-)-mentol (1 equivalente) y un agitador magnético, el sistema fue sellado y se purgó con N₂ durante 15 minutos. Se agregaron 6mL de THF anhidro y la disolución se colocó en un baño de hielo a una temperatura de 0°C. A esa temperatura se agregaron 3mL de *n*-BuLi (1 equivalente) y se dejó reaccionar durante 30 minutos. Por otra parte, en otro matraz cargado con N₂ y una barra magnética, se agregaron 1mL de PhPCl₂ (1 equivalente) y 5mL de THF anhidro, esta disolución fue colocada a -70°C, después de 5 minutos, se agregó la disolución de mentol lentamente mediante una cánula, al terminar la adición, la mezcla resultante se mantuvo durante 2.5h a -70°C. Mientras en un tercer matraz equipado con una barra imantada, bajo atmósfera de nitrógeno fueron agregados 1.8mL de *N,N*-dimetilmetilpirrol (2 equivalentes) y 5mL de THF anhidro, esta disolución fue colocada en un baño de hielo a una temperatura de 0°C, después de 5 minutos fueron agregados 3.2mL de *t*-BuLi lentamente y la temperatura se mantuvo durante 2h. Transcurrido el tiempo, esta disolución se adicionó vía cánula a la mezcla anterior y la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 10 minutos más, se retiró entonces el baño de hielo hasta que la reacción alcanzó temperatura ambiente. Se agregó entonces 8.1mL de una disolución comercial de BH₃THF (1.5 equivalentes) bajo atmósfera de N₂ y la mezcla se calentó a 40°C durante una noche. Después de este tiempo la reacción se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente fue removido con un bomba de vacío y el residuo fue redisoluto en CH₂Cl₂ filtrado en celita, evaporado el disolvente y purificado mediante columna cromatográfica, obteniendo **1c** como un aceite incoloro (0.56g-20%)

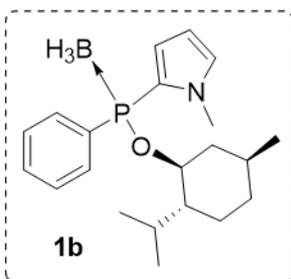


En un matraz de fondo redondo se colocaron 500mg de **1b** y una barra magnética, con atmósfera de nitrógeno se agregaron 10mL de hexano anhidro y la disolución se enfrió a una temperatura de -50°C en una baño hielo seco/acetona, lentamente fueron agregados 0.9mL de EtMgBr (3M en dietil éter) y la disolución se agitó a la misma temperatura por 8h, después la reacción se retiró del baño de hielo y se dejó alcanzar temperatura ambiente, se removió el disolvente en un rotavapor y el residuo se redisolvió en diclorometano y fue filtrado en celita, el diclorometano fue removido y el residuo fue purificado mediante una columna cromatográfica obteniendo un aceite incoloro (0.40g-93%).

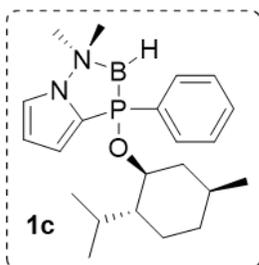


En un matraz redondo de tres bocas, es puesto un agitador magnético, adaptado un refrigerante y un termómetro, el sistema es sellado y se realizaron 2 ciclos de vacío/ N_2 . En estas condiciones se colocaron *N,N*-dimetilamino pirrol (1mL, 1eq.), hexano anhidro (30mL), TMEDA (1.9mL, 1.5 eq.), la mezcla es agitada a 100rpm y a 19°C hasta la completa disolución de los reactivos. *n*-BuLi (2.5M en hexano, 3.3mL, 1 eq.) es agregado gota a gota en 10min. La reacción es calentada a reflujo por 6h, dando una solución café, en ese momento es agregada $\text{ClP}t\text{-BuPh}$ (1.6mL, 1eq.) en 10mL de hexano anhidro gota a gota a través del refrigerante en 5min para dar un precipitado café y la mezcla se reflujo 1h más. Después la mezcla obtenida se enfrió a 0°C y 20mL de agua degasificada es agregada sin retirar la atmósfera de nitrógeno, se dejó agitar por 10min para dar una disolución clara. La disolución es transferida a un embudo de separación, y la fase acuosa es extraída con hexano (2X10mL). La fase orgánica es lavada con una solución salina y secada con MgSO_4 , filtrada en vidrio poroso y concentrada. El residuo fue purificado mediante columna flash utilizando una mezcla hexano/acetado de etilo (95:5). Obteniendo un sólido blanco 1.022g (45%).

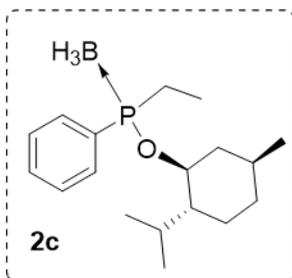
Resumen espectroscópico.



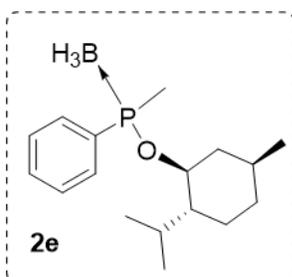
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 6.95 (dddd, $J = 31.8, 4.8, 3.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 9.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.18 (dtdd, $J = 13.3, 3.7, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.30 (qt, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (d, $J = 18.1$ Hz, 3H), 2.28 – 0.50 (m, 19H). RMN- ^{31}P (202 MHz, CDCl_3) δ 86.67 (t, $J = 114.4$ Hz). RMN- ^{11}B (160 MHz, CDCl_3) δ -38.61 (dq, $J = 178.5, 92.6, 90.3$ Hz).



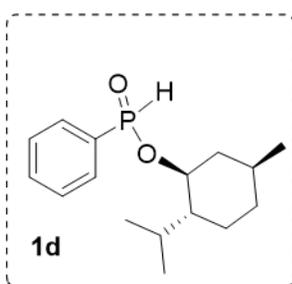
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.06 (dq, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dddd, *J* = 16.8, 4.2, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (dq, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H), 4.32 (dddd, *J* = 21.3, 10.6, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 2.50 – 0.57 (m, 26H). RMN-³¹P (202 MHz, CDCl₃) δ 86.43 (d, *J* = 162.4 Hz). RMN-¹¹B (160 MHz, CDCl₃) δ -39.00 – -40.17 (m).



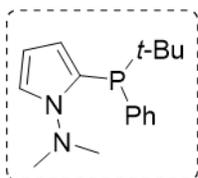
2c. ¹⁷¹RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.35 (m, 3H), 4.34 – 3.68 (m, 3H), 2.36 – 0.35 (m, 21H).



2e. ¹⁷¹RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.74 (m, 2H), 7.60 – 7.33 (m, 3H), 4.23 (tdd, *J* = 10.9, 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.00 (tdd, *J* = 10.6, 7.3, 4.5 Hz, 1H), 2.30 – 0.75 (m, 10H), 0.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).



1d. ¹⁷¹RMN-¹H: δ 7.83-7.79 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.68 (d, *J*_{HP}=553 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.27 (q, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.09 (qd, *J*= 12.6Hz, *J*=3.4 Hz, 1H), 0.99 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).



Sólido blanco (45%). M.p. 35-36°C. RMN-¹H (301 MHz, CDCl₃) δ 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.14 (td, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 4.0, 2.7 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 1.19 (d, *J* = 13.0 Hz, 9H). RMN-³¹P (122 MHz, CDCl₃) δ -9.47. RMN-¹³C (76 MHz, CDCl₃) δ 134.59, 134.32, 128.25, 127.59 (d, *J* = 7.4 Hz), 115.75, 112.51, 107.91, 47.64, 29.78 (d, *J* = 8.1 Hz), 28.33 (d, *J* = 14.7 Hz). MS (DART⁺, *m/z*): 275 [M⁺+H] (100).

¹⁷¹ M. Mikołajczyk, *Pure & Appl. Chem.*, **1980**, 52, 959-972

Carbonylative Suzuki Coupling Catalyzed by Pd Complexes Based on [N,P]-Pyrrole Ligands: Direct Access to 2-Hydroxybenzophenones

Salvador Cortés-Mendoza,^a Dorian Adamczyk,^{b, c} Joel I. Badillo-Gómez,^a Martine Urrutigoity,^{b, c} M. Carmen Ortega-Alfaro,^d and José G. López-Cortés^{a,*}

^a Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, CdMx, Mexico

Phone: +52 55 5622 4513;

E-mail: jglevdw@unam.mx

^b CNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), 205, route de Narbonne, 31077 Toulouse, France

^c Université de Toulouse, INPT, 31077 Toulouse, France

^d Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Nucleares, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510 CdMx, Mexico

Manuscript received: April 29, 2022; Revised manuscript received: July 8, 2022;

Version of record online: July 26, 2022



Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202200456>

© 2022 The Authors. *Advanced Synthesis & Catalysis* published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Abstract: The Suzuki-Miyaura cross-coupling is one of the most useful synthetic tools to build C–C bonds, but the use of hydroxyaryl halides to direct access hydroxy-biaryls still remains a challenge. For the carbonylative version of the reaction, the synthesis of hydroxybiaryl ketones is commonly solved by protecting group strategies. In this work, we report a protocol of carbonylative Suzuki-Miyaura coupling catalysed by a [N,P]-PdCl₂ complex using aryl halides, various aryl boronic acids and CO. We were able at first to obtain biphenyls, finding a singular reactivity towards 2-bromophenol, that later was extended to the carbonylation reaction, resulting in methodology that allows the obtention of 2-hydroxybiaryl ketones, with a functional group tolerance toward amines, alkoxy, ketones, esters, and halides.

Keywords: [N,P]-donor ligands; Carbonylative Suzuki Coupling; biaryl ketones; biphenyls; palladium

Introduction

Carbonylative Suzuki coupling (CSC) of aryl halides using carbon monoxide as C1 building block represents one of the most straightforward and convenient processes for the construction of symmetrical and unsymmetrical biaryl ketones.^[1] Numerous photosensitizers, natural products, advanced organic materials, and pharmaceutically apposite agents are comprised of biaryl ketone units (Figure 1).^[2]

Particularly, 2-hydroxybenzophenone scaffold is an important building block, widely present in functional materials, biologically active molecules, and natural products.^[3] Currently, a highly regioselective catalytic

approach to obtain 2-hydroxybenzophenones is an attractive challenge in organic synthesis. This kind of compounds could be obtained from classical methods such as the Friedel-Crafts acylation of phenols,^[4] and Fries rearrangement of aryl benzoates,^[5] but with the drawback of the lack of site-selectivity. Recently, some catalytic protocols like C–H activation, mainly C_{sp2}-H hydroxylation of benzophenone,^[6] C_{formyl}-H arylation of salicylaldehyde,^[7] and the carbonylative Suzuki coupling have been developed.^[8] Nonetheless, few examples exist due to the incompatibility of the hydroxyl group in these kinds of reactions.

Since the publication of the first carbonylative Suzuki coupling in 1993,^[9] several improvements and

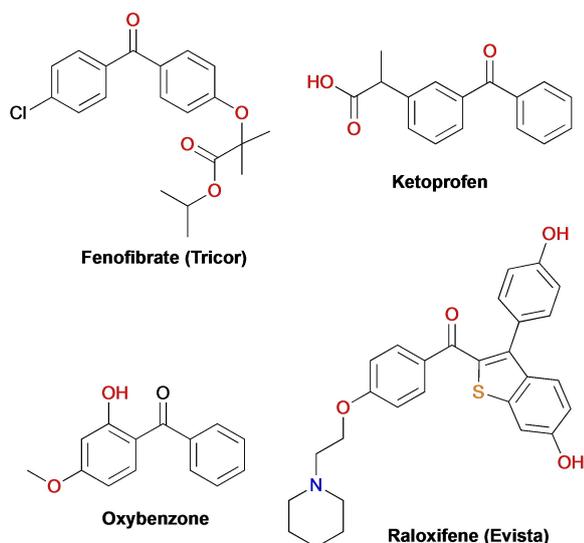


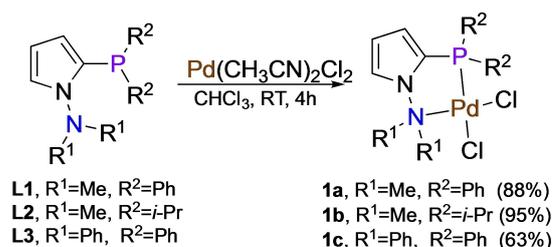
Figure 1. Some relevant molecules including the biaryl ketone fragment.

applications of the original synthetic protocol have been described,^[1] but some limitations remain like the formation of biaryls as side-products, the use of additives, or the restriction to special substrates. While the palladium-catalyzed Suzuki coupling has been accomplished using a myriad of ligands containing significantly different chemical functionalities,^[10] scarce information about hybrid ligands in the carbonylative Suzuki coupling exists. Despite that nitrogen donor ligands in synergic combination with the coordinative properties of the phosphorus atom could enhance catalytic behavior of palladium complexes,^[11] only scarcely reports are found on the use of [N,P]-ligands in carbonylative Suzuki coupling, showing low yields and modest selectivity towards CSC product.^[12]

In our continuous interest to promote catalytic applications for the privileged pyrrole based [N,P] ligand **L1**,^[13] we have developed a Pd-based catalytic system for the carbonylative Suzuki coupling giving high yields, good selectivity with wide tolerance of several functional groups, under mild conditions. Moreover, we have extended the reaction to produce 2-aryl phenols and 2-hydroxyphenyl ketones using unprotected phenols in short reaction times, under low CO pressure.

Results and Discussion

Initially, we synthesized the ligands **L1-3** and palladium complexes **1a-c** following our previous findings.^[13] Complexes **1a-c** were obtained in good yields after purification by recrystallization in dichloromethane (Scheme 1). As the NMR data revealed, a $\Delta\delta^{31\text{P}}$ chemical shift of ca. 40 ppm and $\Delta\delta^{13\text{C}}$ chemical shift of ca. 10 ppm (for C–N) towards lower



Scheme 1. Synthesis of the palladium complexes **1a-c**.

field confirmed that **L1-3** behave as [N,P]-bidentate ligands. To correlate the electronic properties of **L1-3**, we prepared the corresponding selenides (See, SI). The $^1J_{\text{PSe}}$ values can be correlated with the electronic character of phosphine group.^[14] The data obtained revealed that both ligands **L1** and **L3** display a similar π -acceptor behavior, while **L2** behaves as a σ -donor phosphine (Table 1).

To assure the success in the carbonylative Suzuki coupling, **1a-c** were first tested in the classical Suzuki-Miyaura coupling (SMC) (Table 2). Initially, 1-bromonaphthalene and phenylboronic acid were coupled using 2 equivalents of K₂CO₃ as base. Several bio-sourced solvents were tested. Using methanol, the best yield was up to 93% (Table 2, entry 1). Moreover, ethanol and ethanol/H₂O mixture (8:2) gave similar yields in the reaction (85 and 89% respectively, Table 2, entries 2–3). Once selected methanol as solvent, we explored the nature of the base but none of the other bases improved the result previously obtained with potassium carbonate (Table 2, entries 6–9 versus 1). Additionally, all our attempts to modify the amount of base were unfruitful showing that 2 eq. of K₂CO₃ is the optimal amount (Table 2, entries 1, 10–13).

We also tested the palladium complexes **1a-c** to evaluate the electronic effects of the substituents on the donor atoms. Thus, the complex **1a** and **1b** led to the best yields (Table 2, entries 1, 14) while **1c** did not catalyze efficiently the C–C coupling, probably because this complex is not very stable in methanol (solution) for a long time (Table 2, entry 15).

Table 1. ³¹P chemical shift (ppm) for the [N,P]-ligands and the complexes **1a-c**.

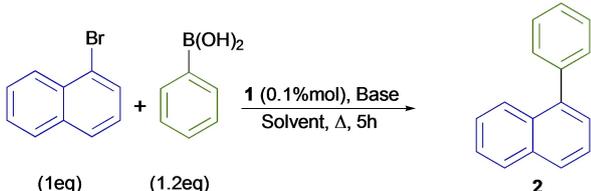
Ligand	$\delta^{31\text{P}}$ (a)	$\delta^{31\text{P}}$ (P=Se) ^[a]	$1J_{\text{PSe}}$ ^[b]	$\Delta\delta^{31\text{P}}$ ^[c]
L1	−29.9	47.3	734	46.6
L2	−16.5	56.3	703	67.4
L3	−31.9	16.2	745	42.9
PPh₃	4.0	45.7	708	20.5 ^[d]

^[a] ppm.

^[b] Hz.

^[c] ($\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{ligand}}$) ppm.

^[d] according to ref. [15].

Table 2. Optimization of conditions for the Suzuki-Miyaura coupling.^[a]


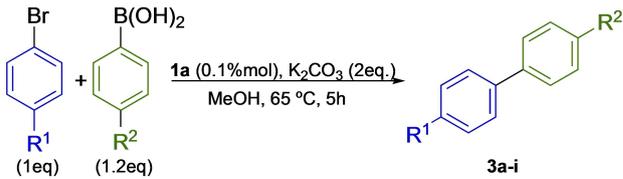
Entry	[Pd]	Solvent	Base (eq.)	Yield (%) ^[b]
1	1 a	Methanol	K ₂ CO ₃ (2)	93
2	1 a	Ethanol/H ₂ O ^c	K ₂ CO ₃ (2)	89
3	1 a	Ethanol	K ₂ CO ₃ (2)	85
4	1 a	Ethylene glycol	K ₂ CO ₃ (2)	43
5	1 a	Ethyl acetate	K ₂ CO ₃ (2)	76
6	1 a	Methanol	K ₃ PO ₄ (2)	76
7	1 a	Methanol	Na ₃ PO ₄ (2)	61
8	1 a	Methanol	NaOH (2)	86
9	1 a	Methanol	KOH (2)	49
10	1 a	Methanol	K ₂ CO ₃ (0.5)	7
11	1 a	Methanol	K ₂ CO ₃ (1)	11
12	1 a	Methanol	K ₂ CO ₃ (1.5)	63
13	1 a	Methanol	K ₂ CO ₃ (3)	80
14	1 b	Methanol	K ₂ CO ₃ (2)	84
15	1 c	Methanol	K ₂ CO ₃ (2)	45

^[a] Reaction conditions: 0.41 g (2 mmol) of 1-bromonaphthalene, 0.3 g (2.4 mmol) of phenyl boronic acid, 4 mmol of base (2 eq.), 1 mg (0.002 mmol) of **1 a**, 5 mL of solvent, T = 70 °C, t = 5 h.

^[b] Isolated yield after SiO₂ flash chromatography. c) Ethanol/H₂O (8:2).

Analysing the catalytic performance of complex **1 a** vs **1 c**, it is evident that the acceptor properties of phosphorus atom are important, but the steric hindrance of phenyl groups on the nitrogen atom must contribute to the de-coordination from the palladium center (Table 2, entries 1 and 15). On the other side, although complex **1 b** exhibited a good catalytic result, it seems that the donor properties of **L2** are less effective to provide a good catalytic tuning to palladium atom in comparison to **1 a**.

Once obtained the best conditions, we explored the scope of the reaction (Table 3). The system showed a remarkable tolerance and efficiency to both electron donor and electron withdrawing groups in *para*-position of the arylbromide (Table 3, entries 1–9), even with coordinating groups like cyano and dimethylamino and a restrictive substrate like 4-bromophenol. Moreover, the reaction was performed in open-vessel without a strictly dry environment. In all cases, the reaction was clean since just one product was isolated after hexane extraction. Nevertheless, with strong electron withdrawing (NO₂) or coordinating amine substituents in the boronic acid, the coupling did not occur (Table 3, entries 10 and 12).

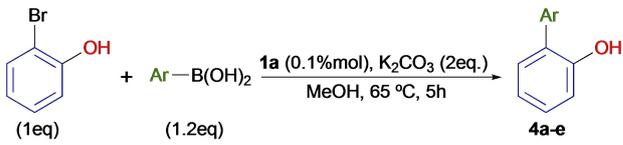
Table 3. Scope of the aromatic bromide in SMC.^[a]


Entry	R ¹	R ²	Compound	Yield ^[b]
1	CH ₃	H	3 a	78
3	OH	H	3 b	91
4	N(CH ₃) ₂	H	3 c	98
4	OCH ₃	H	3 d	90
5	H	H	3 e	99
6	COCH ₃	H	3 f	87
7	CN	H	3 g	99
8	CF ₃	H	3 h	86
9	NO ₂	H	3 i	90
10	H	N(CH ₃) ₂	3 c	0
11	H	COCH ₃	3 f	85
12	H	NO ₂	3 i	0

^[a] Reaction conditions: 2 mmol of aromatic bromide, 2.4 mmol of phenyl boronic acid, 4 mmol of base, 0.002 mmol of **1 a**, 5 mL of methanol.

^[b] Isolated yield after SiO₂ flash chromatography.

Encouraged by the result obtained with 4-bromophenol (Table 3, entry 2), we tested a more demanding substrate like 2- and 3-bromophenol (Table 4). The reaction failed with 3-bromophenol but, the coupling proceeded efficiently with 2-bromophenol and some arylboronic acids, giving easy access to 2-arylphenols in good (76%) to excellent (97–99%) yields (Table 4, entries 1, 5 and 2, 4), except for that including the dimethylamino group on the phenyl boronic acid (Table 4, entry 3).

Table 4. Reaction of 2-bromophenol with different boronic acids.^[a]


Entry	Ar	Product	Yield ^[b]
1	Ph	4 a	76
2	1-Naphtyl	4 b	97
3	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ -	4 c	25
4	4-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -	4 d	99
5	2-Thienyl	4 e	76

^[a] Reaction conditions: 0.34 g (2 mmol) of 2-bromophenol, 2.4 mmol of phenyl boronic acid, 0.55 g (4 mmol) of K₂CO₃, 5.4 mg (0.002 mmol) of **1 a**, 5 mL of methanol.

^[b] Isolated yield after SiO₂ flash chromatography.

As the **1a** complex proved to be efficient in the Suzuki reaction, we decided to involve it in the carbonylative Suzuki reaction. Initially, the reaction was carried out with 4-bromotoluene and phenylboronic acid in toluene at 100 °C, 5 bar of CO in presence of 1% mol of **1a**. Unfortunately, the corresponding biaryl ketone was not obtained. So, we selected the 4-iodotoluene as aryl halide, TBAF as additive to facilitate both the oxidative addition^[16] and transmetalation steps and toluene as solvent because CO is more soluble in non-polar solvents (Table 5, entry 1).^[17] But the result was disappointing with no product obtained.

Next, we tried anisole as non-toxic solvent with the same outcome (Table 5, entry 2). We switched again to K₂CO₃ (Table 5, entries 4 and 5) obtaining excellent conversions and selectivities up to 97%. This result was maintained even by reducing the catalytic load of **1a** to 0.5% mol, the CO pressure (5 to 2.5 bar) and the reaction time (from 6 to 3 h) (Table 5, entry 6).

Considering the results gained in the SMC reaction (Tables 3 and 4), we evaluated the temperature, conducting the carbonylation at 65 °C, obtaining a lower conversion with good selectivity (Table 5, entry 7). We decided to keep the reaction temperature at 100 °C. Then, we performed a poisoning test with Hg (Table 5, entry 8) giving a quasi-total conversion with comparable selectivity towards the ketone. This experiment gave insights about the homogeneous

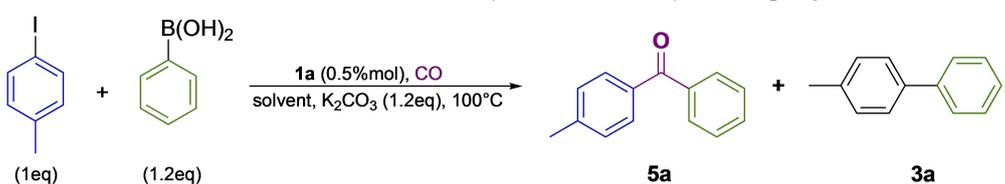
behavior of **1a** in the C–C coupling, excluding the participation of Pd nanoparticles in the reaction.

We also studied the influence of the reactants concentration in the reaction. Thus, increasing it from 0.2 M to 0.6 M (Table 5, entry 9), a good conversion was reached but surprisingly the selectivity was reversed giving mostly the biphenyl product **3a**. This behavior is presumably due to saturation of the solution with boronic acid that favors the conventional Suzuki coupling.

Finally, we tested PdCl₂ as palladium precursor, using 0.5% mol. The reaction was not complete after the time reaction. We then increased the palladium loading to 1% mol, observing total conversion. However, the selectivity decreases to 65:35 ratio (Table 5, entry 10) showing the crucial role of the pyrrole based [N,P]-ligand in the selectivity. At this stage, the carbonylative Suzuki reaction of a set of *para*-substituted phenyl iodides together with phenyl boronic acid was carried out using the complex **1a** (Table 6, entries 1–8).

The conversion obtained for all the substrates including electron donor or withdrawing groups was excellent (98–100%). However, the selectivity was affected by the acceptor groups on the aryl iodide. Indeed, with cyano and methyl ester substituents, the selectivity decreased around 70:30 (Table 6, entries 4 and 8) and in case of the nitro group it was the only example where the biaryl ketone was not the main

Table 5. Optimization of the reaction conditions for the Carbonylative Suzuki-Miyaura coupling.^[a]



Entry	Solvent	additive	Time (h)	CO Pressure (bar)	% [1 a]	Conversion (%) ^[b]	Selectivity (5 a:3 a)
1	Toluene	TBAF	6	5	1	–	–
2	Anisole	TBAF	6	5	1	–	–
3	Anisole	LiF	6	5	1	–	–
4	Anisole	K ₂ CO ₃	6	5	1	97	97:3
5	Toluene	K ₂ CO ₃	6	5	1	99	95:5
6	Toluene	K ₂ CO ₃	3	2.5	0.5	100	97:3
7 ^[c]	Toluene	K ₂ CO ₃	3	2.5	0.5	15	94:6
8 ^[d]	Toluene	K ₂ CO ₃	3	2.5	0.5	98	90:10
9 ^[e]	Toluene	K ₂ CO ₃	3	2.5	0.5	99	16:84
10 ^[f]	Toluene	K ₂ CO ₃	6	5	1	89	65:35

^[a] Reaction conditions: 1 mmol of 4-iodotoluene, 1.2 mmol of phenyl boronic acid, 1.2 mmol of base, 5 mL of solvent.

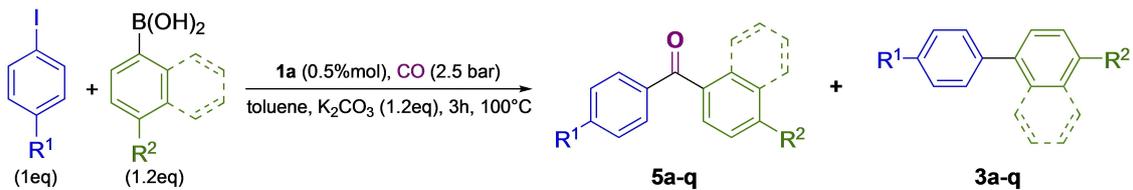
^[b] Conversion was determined by GC/MS and confirmed by ¹H NMR.

^[c] Reaction conducted at 65 °C.

^[d] Reaction conducted in the presence of a Hg(0) drop.

^[e] Reaction conditions: 3 mmol of 4-iodotoluene, 3.6 mmol of phenyl boronic acid, 3.6 mmol of base, 5 mL of solvent.

^[f] Reaction conducted using 1% mol of PdCl₂ as catalytic precursor.

Table 6. Scope of 4-aryliodides and the boronic acids in the carbonylative SMC.^[a]


Entry	R1	R2	Conversion (%) ^[b]	Selectivity (5:3)	Yield (%) ^[c] (5)
1	CH ₃	H	100	97:3	81 (5a)
2	OCH ₃	H	98	91:9	88 (5d)
3	COCH ₃	H	100	98:2	86 (5f)
4	CN	H	100	75:25	73 (5g)
5	CF ₃	H	100	99:1	99 (5h)
6	NO ₂	H	100	41:59	37 (5i)
7	NH ₂	H	100	100:0	80 (5j)
8	COOCH ₃	H	100	68:32	66 (5k)
9	CH ₃	OCH ₃	100	95:5	77 (5l)
10	CH ₃	CH ₃	100	96:4	75 (5m)
11	CH ₃	CF ₃	79	94:6	60 (5n)
12	CH ₃	NO ₂	0	–	– (5o)
13	CH ₃	Cl	99	96:4	92 (5p)
14	CH ₃	1-Naphtyl	91	100:0	71 (5q)

Reaction conditions:

^[a] 1 mmol of Aryl iodide, 1.2 mmol of the corresponding phenyl boronic acid, 0.05 mmol of **1a**, 1.2 mmol of K₂CO₃ and 5 mL of toluene under 2.5 bar of CO.

^[b] Conversion was determined by GC and confirmed by ¹H NMR.

^[c] Isolated yield after purification on preparative SiO₂ TLC.

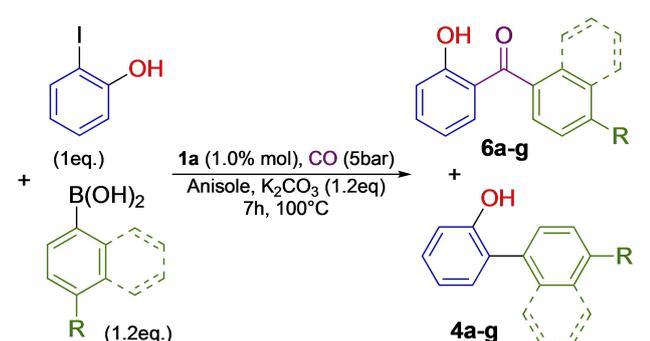
product, (**5:3** ratio of 41:59, Table 6, entry 6). Exceptionally the presence of the -CF₃ and -COCH₃ groups preserved a high selectivity towards the biaryl ketone, with 99:1 and 98:2 ratio, respectively. Likewise, we demonstrated that the system was also compatible with various aryl boronic acids (Table 6, entries 9–14). The conversion and selectivity were remarkable in these conditions, but the conversion dropped significantly with 4-nitrophenyl boronic acid (Table 6, entry 12). Looking at the selectivity, good results up to 90% were achieved in both cases with electron withdrawing and donating groups on the arylboronic acid, favoring the formation of the non-symmetric biaryl ketone **5a–q**.

Inspired by the results achieved in the SMC with 2-bromophenol, we explored the carbonylative coupling reaction using 2-iodophenol and different boronic acids. At first, we used the previous established conditions and only a conversion of 79% was obtained (Table 7, entry 1). We increased the time reaction to 5 h (Table 7, entry 2), but the conversion remained the same. So, we modified the catalytic parameters such as catalyst loading, the reaction time, the CO pressure and used anisole as solvent (Table 7, entry 3). Under these conditions, full conversion was obtained with a good selectivity of the 2-hydroxybenzophenone **6a** (**6:4** ratio of 80:20). We explored again the reactivity using different boronic acids. As we pointed out

earlier, the presence of the hydroxyl group in the substrate represents a challenge for accomplishing this coupling. Thus, under the new reaction conditions, the catalytic system was efficient in the coupling of 2-iodophenol with a variety of aryl boronic acids. As seen previously, the conversion was dramatically affected by the strong electron withdrawing groups as -NO₂ (0%, Table 7, entry 6) and -CF₃ (27%, Table 7, entry 9). Similar behavior was observed with strong electron donating groups such as -OCH₃ (47% Table 6, entry 8). Nevertheless, the selectivity of the reaction favored the formation of the biaryl ketone, depending on the substituent on the boronic acid (Table 7, entries 3, 5, 8–9). As far as we know, this is the first report of the synthesis of 2-hydroxybenzophenones through carbonylative SMC using an aryl iodide containing the hydroxyl group in *ortho*-position, improving the synthetic protocols for obtaining 2-hydroxyphenyl arylketones.

Comparing the catalytic performance of some palladium precursors containing [N,P]-ligands,^[12,18,19] included in Table 8, we can observe that the **1a** complex gives better catalytic performance in terms of conversion and selectivity in the carbonylative SMC reaction. Moreover, the catalytic applications of most of these complexes were not extended to phenols. On the other side, the presence of **L1** in **1a** offers a good

Table 7. Carbonylative SMC of 2-iodophenol, with different boronic acids.^[a]



Entry	R	Conv. (%) ^[b]	Selectivity (6:4)	Yield (%) ^[c]
1 ^[d]	H	79	78:22	58 (6a)
2 ^[e]	H	77	73:27	55 (6a)
3	H	100	80:20	72 (6a)
4	1-Naph-tyl	96	77:23	67 (6b)
5	CH ₃	98	86:14	78 (6f)
6	NO ₂	0	–	– (6g)
7	Cl	91	67:33	57 (6h)
8	OMe	47	100:0	45 (6i)
9	CF ₃	27	85:15	18 (6j)

^[a] Reaction conditions: 1 mmol of 2-iodophenol, 1.2 mmol of the respective phenyl boronic acid, 0.01 mol of **1a**, 1.2 mmol of K₂CO₃ and 5 mL of anisole under 5 bar of CO.

^[b] Conversion was determined by GC and confirmed by ¹H NMR.

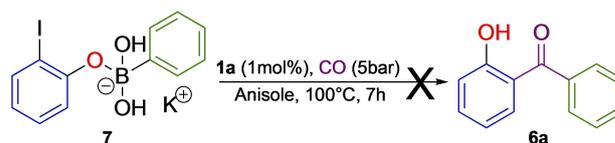
^[c] Isolated yield after purification on preparative SiO₂ TLC.

^[d] Reaction conditions: **1a** (0.5%mol), 2.5 bar CO, t=3 h.

^[e] Reaction conditions: **1a** (0.5%mol), 2.5 bar CO, t=5 h.

electronic balance to palladium center, allowing the synthesis of several biaryl ketones, as well as extending its catalytic application successfully to challenged substrates as 2-iodophenol (Table 8, entry 4). This catalytic system is robust, air-moisture stable and operates under low CO pressure conditions.

To gain insights about the role of hydroxyl group in the carbonylative coupling, we have performed some experiments. Initially, we tested the possible formation of adduct **7** between the phenylboronic acid and 2-iodophenol. Therefore, we synthesized **7** in methanol under reflux and potassium carbonate. After consumption of 2-Iodophenol, we recovered **7** by just filtration in 85% of yield. With **7** in our hands, we performed the carbonylative reaction (Scheme 2), the GC-MS analysis did not reveal the formation of any carbonylative product or the biphenyl product. This result suggests that the OH group does not assist a plausible intramolecular transmetalation step in the catalytic cycle, in concordance with the literature.^[20]

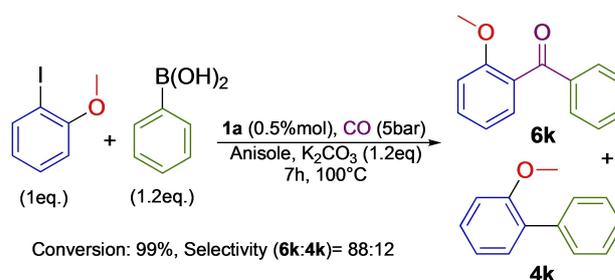


Scheme 2. Carbonylative SMC using the adduct **7**.

To rule out the presence of any possible H-bond interaction and/or a side-reaction between the hydroxyl group with the boronic acid,^[21] we explored the carbonylative SMC using 2-iodoanisole instead of 2-iodophenol (Scheme 3). In this case, we observed a complete reaction with a selectivity slightly better than that with 2-iodophenol (Table 7, Entry 3).

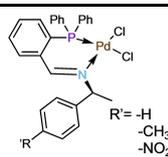
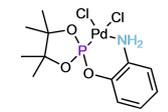
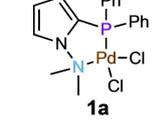
Based on the experimental evidence, we propose the following mechanism for this carbonylative SMC reaction (Scheme 4). After the activation of the palladium precursor **1a** in presence of the arylboronic acid,^[22] the species (**A**) suffers the oxidative addition of the aryl iodide leading (**B**). This species reacts with CO forming the transient species (**C**) which readily allows the migratory CO insertion giving (**D**). Even if the experiments carried out previously showed that the hydroxyl group included in the substrate has no direct influence on the reaction (Scheme 3), it is plausible that the OH and/or OMe group can coordinate the palladium atom giving the species (**D'**). This could explain why the **L1** ligand improves the catalytic performance of the palladium complex. Similar acyl hydroxo complexes have been reported in literature.^[7a] Both species can undergo transmetalation leading (**E**) and (**E'**), and finally to conduct to the corresponding 2-hydroxybenzophenone after reductive elimination.

The species (**B**) formed at the first stage of this catalytic cycle can also react with the arylboronic acid forming (**F**) that after a reductive elimination gives the 2-arylphenol compound. These pathways are in competition and the selectivity of the carbonylative-coupling product strongly depends on the electron withdrawing character of the groups included in the aryl boronic acid. Likewise, the π -acceptor properties of [N,P]-ligand **L1** also contribute to the best



Scheme 3. Carbonylative SMC of 2-iodoanisole.

Table 8. Catalytic performance of different palladium systems in the carbonylative SMC reaction.

Entry	Palladium catalyst	Conditions	CO pressure (bar)	Time (h)	Conversion (%)	Ratio A/B	Examples	Ref
1		0.02% mol [Pd], K ₂ CO ₃ , 1,4-Dioxane, 80 °C	1	2	35–85	1:0	4	12
2		1.5% mol [Pd], K ₂ CO ₃ , 1,4-Dioxane, 100 °C	1	2	80–99	1:0	9 ^[a]	18
3		1.5% mol L4/0.05% mol Pd(OAc) ₂ , TMEDA, Toluene, 100 °C	5	24	26	27	1	19
4		0.5% mol [Pd], K ₂ CO ₃ , anisole, 100 °C	2.5–5	3–7	91–100	6:4 to 1:0	24 ^[b]	This work

^[a] 4-Iodophenol fails as substrate in the carbonylative SMC reaction.

^[b] The carbonylative SMC was successfully extended to 2- and 4-iodophenol.

electronic balance in the metallic center, allowing the carbonylative SMC with strong coordinating substrates as 2-hydroxyarylhalides.

Conclusion

In summary, we have developed a catalytic system for obtaining biaryl- and non-symmetric biaryl ketones under mild conditions of Suzuki-Miyaura and carbonylative Suzuki-Miyaura coupling.

This Pd/pyrrole based [N,P] ligand catalytic system is stable toward air and moisture and reacts with challenging substrates such as 2-bromo and 2-iodophenols for synthesizing 2-hydroxybiphenyls and 2-hydroxybenzophenones. This catalytic system operates at 2.5 bar of CO pressure for the carbonylative SMC of aryl iodides, being necessary to increase the CO pressure to 5 bar, when 2-iodophenol was used as the substrate.

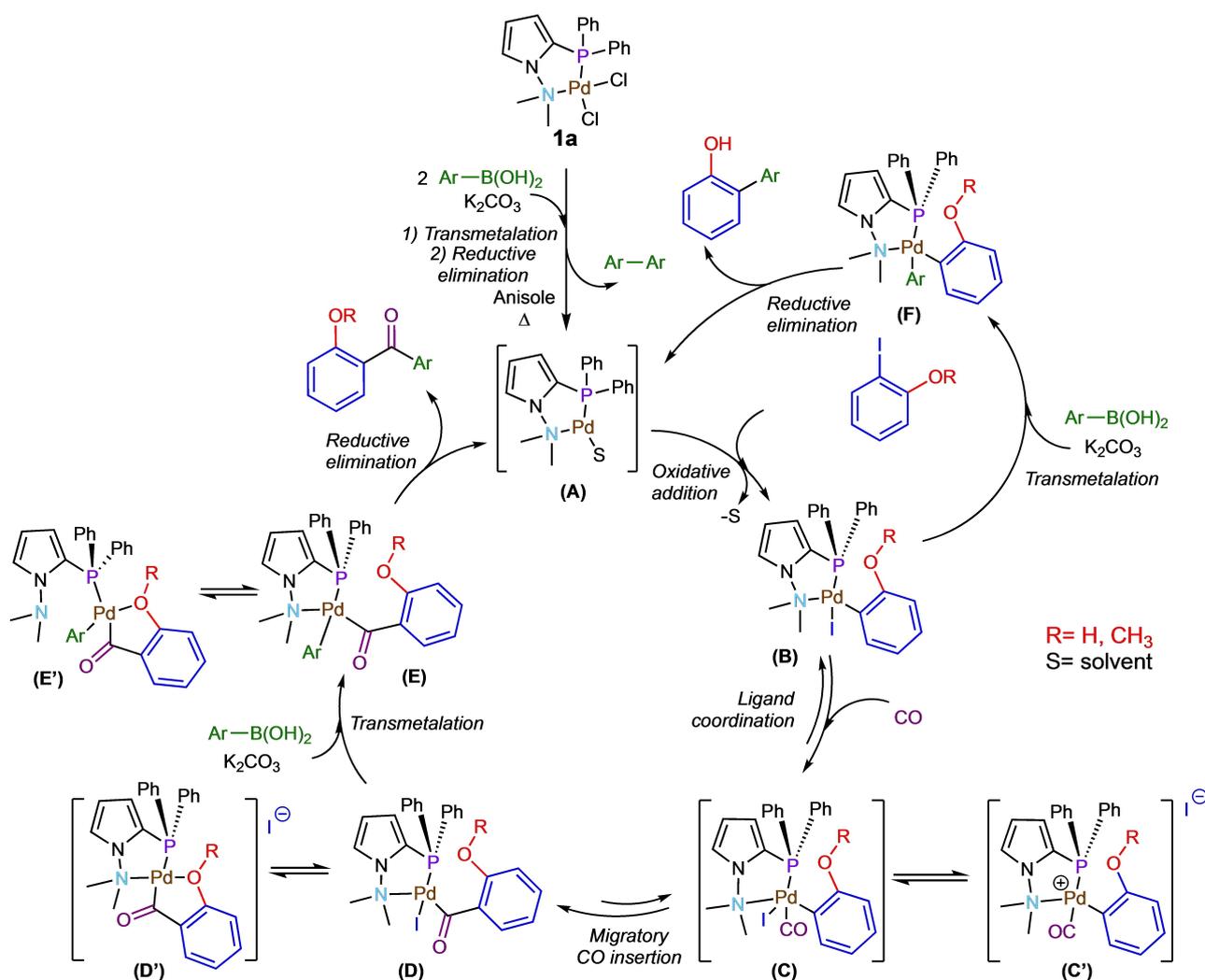
Thus, complex **1a** can be exploited in the synthesis of 2-hydroxybiphenyls and 2-hydroxybenzophenones, which are structural motifs included in a variety of natural products and pharmaceuticals.

Experimental Section

Details of experimental conditions, characterization data and copies of ¹H and ¹³C NMR, MS and IR spectra for all isolated compounds are included in the Supporting Information.

General procedure for the Suzuki-Miyaura Coupling. In a 20 mL flask with a magnetic bar was placed 2 mmol of the corresponding aryl bromide, 2.4 mmol of the aryl boronic acid, 4 mmol of potassium carbonate, 0.002 mmol of the catalyst and 5 mL of methanol. The reaction was heated at 65 °C, for 5 h in open atmosphere. Then, the mixture was allowed to reach room temperature and extracted with hexane (2 × 30 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄. Finally, the solvent was evaporated under reduced pressure leading to the pure biaryls.

General Procedure for the Carbonylative Suzuki coupling. A 10 mL vial was filled with the corresponding aryl iodide (1 mmol), the boronic acid 1.2 mmol, according to the case 0.05 mmol or 0.01 mmol of the catalyst, 1.2 mmol of potassium carbonate and 5 mL of solvent (toluene or anisole), a magnetic bar was put in, and the vial was introduced into a stainless-steel reactor, which was charge with the respective pressure of CO and placed in an oil bath at the working temperature. Once the reaction was completed, the reaction was cooled to room temperature and decompressed carefully. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine, the organic phase was separated and dried with anhydrous Na₂SO₄, after the evaporation of the ethyl acetate and toluene, in the



Scheme 4. Proposed mechanism for the carbonylative SMC.

case of anisole, was distilled in a Kugelrohr apparatus, the residue was analysed by GC-MS and confirmed by $^1\text{H-NMR}$.

Acknowledgements

Authors acknowledge UNAM for PAPIIT IN209720, IN212320 and Conacyt 285722 projects and CONACYT for the Ph.D. grant extended to S. C. M. (583759). We thank the technical assistance provided by Martín Cruz Villafaña, Rubén Gaviño, M. Carmen García and M. Paz Orta. Likewise, we thank to Mayra León and Everardo Tapia from Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y Conservación del Patrimonio Cultural LANCIC-IQ-UNAM through funded projects CONACYT (LN 232619, LN 260779, LN 279740, LN 293904, LN 271614 y LN 293904) for their technical assistance.

References

- [1] a) M. Beller, in *Catalytic Carbonylation Reactions*, Springer, Berlin, 2006; b) L. Kollar, in *Modern Carbonylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986–5009; d) D. Bhattacharjee, M. Rahman, S. Ghosh, A. K. Bagdi, G. V. Zyryanov, O. N. Chupakhin, P. Das, A. Hajra, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1597–1624.
- [2] K. M. Bjerglund, T. Skrydstrup, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1888–1891.
- [3] a) T. Ali, M. Inagaki, H.-B. Chai, T. Wieboldt, C. Rapplye, L. H. Rakotondraibe, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1397–1403; b) J. M. Grandner, R. A. Cacho, Y. Tang, K. N. Houk, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4506–4511; c) Z. Klimová, J. Hojerová, M. Beránková, *Food Chem. Toxicol.* **2015**, *83*, 237–250.
- [4] P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1995**, *55*, 229–281.
- [5] J. A. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 322–323.

- [6] a) G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13070–13074; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13247–13251; b) F. Mo, L. J. Trzepkowski, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13075–13079; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13252–13256; c) P. Y. Choy, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 270–273; d) L. Massignan, X. Tan, T. H. Meyer, R. Kuniyil, A. M. Messinis, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3184–3189; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 3210–3215.
- [7] a) T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 823–824; b) N. Nowrouzi, S. Motevalli, D. Tarokh, *J. Mol. Catal. A.* **2015**, *396*, 224–230; c) M. L. Rao, B. S. Ramakrishna, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5080–5093.
- [8] a) M. Niakan, Z. Asadi, M. Emami, *Catal. Lett.* **2020**, *150*, 404–418; b) W. J. Ang, L. C. Lo, Y. Lam, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8545–8558.
- [9] T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595–7598.
- [10] Some recent reviews about the Suzuki-Miyaura coupling, see: a) B. S. Kadu, *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 1186–1221; b) S. Akkoç, *J. Chin. Chem. Soc.* **2021**, *68*, 942–951; c) S. E. Hooshmand, B. Heidari, R. Sedghi, R. S. Varma, *Green Chem.* **2019**, *21*, 381–405; d) A. T. K. Koshvandi, M. M. Heravi, T. Momeni, *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e4210; e) A. Chatterjee, T. R. Ward, *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 820–840; f) I. Hussain, J. Capricho, M. A. Yawer, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320–3349.
- [11] Selected reviews on [N,P] ligands in Suzuki coupling, see: a) R. Connon, B. Roche, B. V. Rokade, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6373–6521; b) S. M. Wong, C. M. So, K. H. Chung, C. P. Lau, F. Y. Kwong, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4172–4177; c) T. Mahamo, M. M. Mogorosi, J. R. Moss, S. F. Mapolie, J. C. Slootweg, K. Lammertsma, G. S. Smith, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *703*, 34–42; d) W.-H. Zhang, S.-W. Chein, T. S. Hor, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1991–2024; e) J. A. Weeden, R. Huang, K. D. Galloway, P. W. Gingrich, B. J. Frost, *Molecules* **2011**, *16*, 6215–6231; f) Z. Weng, S. Teo, T. S. A. Hor, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 676–684.
- [12] M. K. Yilmaz, H. Keles, S. Ince, M. Keles, *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *32*, e4002.
- [13] a) E. P. Sánchez-Rodríguez, S. Cortés-Mendoza, J.-C. Daran, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, M. Gouygou, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5709; b) E. P. Sánchez-Rodríguez, A. J. Fragoso-Medina, E. Ramírez-Meneses, M. Gouygou, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 49–54; c) J. V. Suárez-Meneses, A. Oukhirb, M. Gouygou, M. Urrutigoity, J.-C. Daran, A. Cordero-Vargas, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9621–9630; d) J. V. Suárez-Meneses, E. Bonilla-Reyes, E. A. Blé-González, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, A. Cordero-Vargas, J. G. López-Cortés, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1422–1430.
- [14] a) U. Beckmann, D. Süslüyan, P. C. Kunz, *Phosphorous, Sulfur, and Silicon* **2011**, *186*, 2061–2070; b) D. W. Allen, I. W. Nowell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2505–2508.
- [15] F. McLachlan, C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Organometallics* **2003**, *22*, 5350–5357.
- [16] a) T. Yamada, J. Jiang, N. Ito, K. Park, H. Masuda, C. Furugen, M. Ishida, S. Otori, H. Sajiki, *Catalysis* **2020**, *10*, 1209; b) T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130; c) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670; d) T. Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287–1289.
- [17] H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, in *Carbonylation*, Plenum Press, New York, 1991.
- [18] P. Wójcik, L. Sygellou, A. Gniewek, A. Skarżyńska, A. Trzeciak, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4397–4409.
- [19] H. Neumann, A. Brennfhrer, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645–3652.
- [20] a) A. A. Thomas, S. E. Denmark, *Science* **2016**, *352*, 329–332; b) A. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503; c) B. P. Carrow, J. F. Hartwing, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116–2119; d) A. F. Schmidth, E. V. Kurokhtina, E. V. Larina, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573–1574.
- [21] J. Ruan, J. A. Iggo, N. G. Berry, J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2010**, *132*, 16689–16699.
- [22] a) K. H. Shaughnessy, *Isr. J. Chem.* **2019**, *59*, 1–16; b) M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351.