



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DE UN LIGANTE BIDENTADO [N, P] EN LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:

Martín Darío Hernández Ramírez



MÉXICO, D.F.,

de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Rayo Salinas Vázquez

VOCAL: Profesor: Perla Yolanda Castillo Villalón

SECRETARIO: Profesor: María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

1er. SUPLENTE: Profesor: Juan Pablo Saucedo Vázquez

2° SUPLENTE: Profesor: Guillermina Yazmín Arellano Salazar

INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES-UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dra. María del Carmen V. Ortega Alfaro

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. César I. Sandoval Chávez

SUSTENTANTE:

Martín Darío Hernández Ramírez

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y Facultad de Química.

Al Proyecto CONACYT No. 153310 por el apoyo otorgado.

A toda mi familia, por su apoyo, amor y confianza mostrados.

A la Dra. María del Carmen V. Ortega Alfaro por sus consejos, tutorías y ayuda brindada.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés por sus valiosos consejos y apoyos que fortalecieron mi formación personal y académica.

Al Dr. César I. Sandoval Chávez por su asistencia, tolerancia y ayuda otorgada.

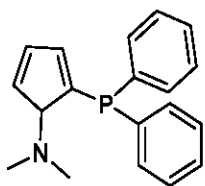
A mis amigos y a mi pareja que estuvieron conmigo en momentos importantes y el ánimo y atención que me dieron y seguirán dando.

A los miembros del H. Jurado por sus aportaciones y búsqueda de un trabajo exitoso.

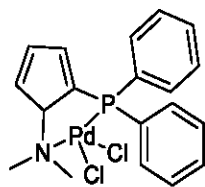
Al personal técnico y administrativo del Instituto de Ciencias Nucleares e Instituto de Química cuyos servicios hicieron posible este trabajo.

Muchas Gracias

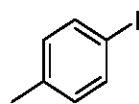
Índice de Compuestos



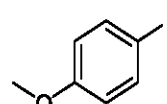
(1)



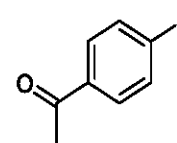
(2)



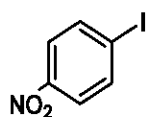
(3a)



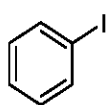
(3b)



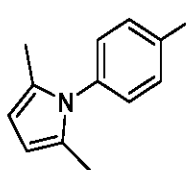
(3c)



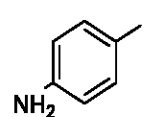
(3d)



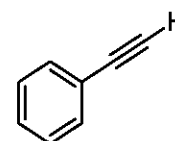
(3e)



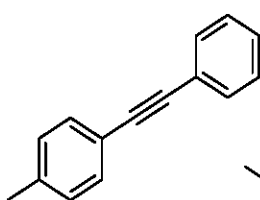
(3f)



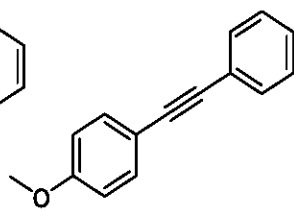
(3g)



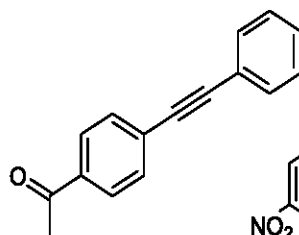
(4)



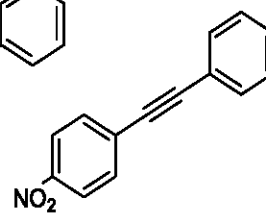
(5a)



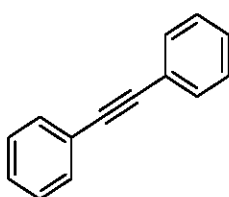
(5b)



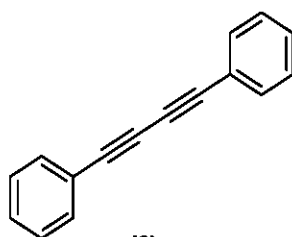
(5c)



(5d)



(5e)



(6)

Listado de Acrónimos

OLED's Organic Light Emitting Diode (Diodo Orgánico Emisor de Luz)

Ph Fenilo

***t*-Bu** *Ter*-butil

NHC Carbeno N-Heterociclo

TMSA Trimetilsililazida

P^tBu *Ter*-Butil Fosfina

NHBoc N-*Ter*-butiloxicarbonil

TBDMSO *ter*-butildimetilsililoxi

TES Trietil silil

TIPSO *ter*-isopropilsililoxi

BzO Benzoato

Me Metilo

Bn Bencilo

OAc Acetato

***o*-tol** *orto*-tolil

THP Tetrahidropiranil

DMF Dimetilformamida

THF Tetrahidrofurano

Contenido

<i>Índice de Compuestos</i>	4
<i>Listado de Acrónimos</i>	5
<i>I. Introducción</i>	7
<i>II. Antecedentes</i>	8
A. Reacciones de Acoplamiento.....	8
B. Reacción de Acoplamiento Catalizadas con compuestos de Cobre.....	10
C. Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.....	13
1. Mecanismo de Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.....	15
D. Aplicaciones de la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.....	21
<i>III. Justificación</i>	26
<i>IV. Objetivos</i>	27
A. Objetivo General.....	27
B. Objetivos Particulares.....	27
<i>V. Resultados y discusión</i>	28
A. Síntesis de compuesto de coordinación de paladio.....	28
B. Estandarización Catalítica.....	30
<i>VI. Conclusiones</i>	40
<i>VII. Metodología Experimental</i>	41
A. Materiales y Técnicas.....	41
<i>VIII. Metodología General</i>	42
A. Síntesis de ligante [N,P].....	42
B. Síntesis del compuesto de coordinación de paladio.....	42
C. Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.....	43
D. Síntesis de 1-(4-yodo fenil)-2,5-dimetil 1H pirrol.....	43
<i>IX. Datos Espectroscópicos</i>	44
<i>Glosario</i>	48

I. Introducción

La formación de enlaces C-C es sin lugar a duda una de las reacciones más difíciles de realizar en química orgánica, es por ello, que no es difícil de imaginar que en el año de 2010 se entregara el Premio Nobel de Química a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus aportaciones en las reacciones de acoplamiento para generar enlaces C-C catalizadas por compuestos de Paladio, revolucionando los métodos sintéticos para la formación de nuevas moléculas orgánicas. En la actualidad estas reacciones de acoplamiento son utilizadas como paso clave en la síntesis de compuestos con aplicaciones biológicas, farmacéuticas, en la ciencia de materiales, entre otras, es por ello que surge la necesidad de diseñar nuevos compuestos de coordinación que puedan ser utilizados como catalizadores en estas transformaciones químicas.

Una reacción de acoplamiento se define como aquella en donde se lleva a cabo la formación de un nuevo enlace C-C. Dentro de este tipo de reacciones se encuentran las reacciones de homoacoplamiento y las de acoplamiento cruzado en este contexto el desarrollo de las reacciones de acoplamiento promovidas por un metal de transición se conocen desde el siglo pasado, sin embargo, estas viejas transformaciones se caracterizaban por utilizar condiciones estequiométricas y en algunas ocasiones se favorecían solo las reacciones de homoacoplamiento las cuales tienen muy poca utilidad sintética. En 1975 Kenkichi Sonogashira descubre una metodología para la formación de enlaces C-C entre alquinos terminales y halogenuro de arilo. En la última década se ha encontrado que esta reacción conocida como acoplamiento de Sonogashira es de suma importancia para la industria y la ciencia, debido a su amplio uso en la industria farmacéutica, agroquímica y química fina.

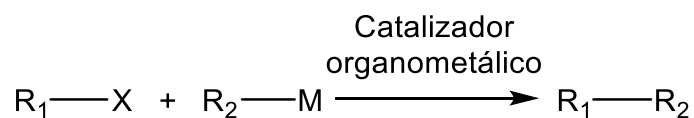
En la actualidad se conocen diferentes sistemas catalíticos que han sido empleados como catalizadores en la reacción de Sonogashira, sin embargo, existen pocos ejemplos de compuestos coordinados con ligantes bidentados [N, P], que presenten a un anillo de pirrol como armazón estructural, por lo tanto, este trabajo presenta la síntesis de un compuesto de coordinación de paladio (II) utilizando como ligante bidentado un derivado de pirrol, el cual sirvió como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira.

II. Antecedentes.

A. Reacciones de Acoplamiento.

Tradicionalmente la formación de enlaces C-C hace 50 años se realizaba mediante reacciones en condiciones estequiométricas de reactivos nucleofílicos o por reacciones pericíclicas. Hoy en día la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo catalizadas con compuestos de coordinación de metales de transición es uno de los métodos más importantes en la química contemporánea.^{1,2}

Las reacciones de acoplamiento C-C han revolucionado el arte y la ciencia de la síntesis química. Los métodos más comunes para formación de este tipo de enlaces involucran el uso de compuestos de coordinación y organometálicos empleando metales de transición como Pd, Cu, Fe, Ni y Zn. Existe una amplia información sobre este tipo de transformaciones en las cuales hay participación de diferentes halogenuros y triflatos de arilo como electrófilos y reactivos organometálicos como nucleófilos. **(Esquema 1)**



M = Li (Murahashi)

Mg (Kumada-Tamao, Corriu)

B (Suzuki-Miyaura)

Al (Nozaki-Oshima, Negishi)

Si (Hiyama)

Zn (Negishi)

Cu (Normant)

Zr (Negishi)

Sn (Miyata-Kosugi, Stille)

Catalizadores= [Fe], [Ni], [Pd], [Ru]...

R₁, R₂ = alquilos, alquinos, arilos substituidos

X = Cl, Br, I, OSO₂R...

Esquema 1. Ejemplos de reacciones de Acoplamiento C-C

De todos los metales que se han sido utilizados para promover cada una de las reacciones de acoplamiento cruzado mostradas en el esquema anterior, el paladio ha tenido un largo camino como catalizador¹ ya que su uso en síntesis orgánica ha sido muy amplio y exitoso para la formación de nuevos enlaces C-C.²

Entre las ventajas que presentan los sistemas catalíticos basados en compuestos de coordinación de paladio podemos mencionar que puede emplearse en la formación de enlace C-O, C-N, y C-S debido a la gran selectividad y tolerancia a diferentes grupos funcionales.³

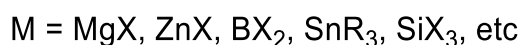
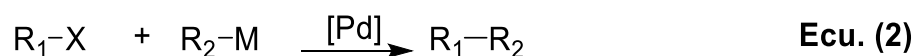
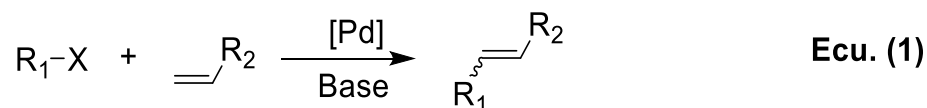
¹ Metha, P.V., Van der Eycken, E.V., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4925-4936

² Wu, X., Ambarasan, P., Neumann, H., Beller, M., *Angew. Chem. Int.*, **2010**, *49*, 9047-9050

³ Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H.P., *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *100*, 3453

Con base a estas características los compuestos de coordinación de paladio se utilizan en diferentes procesos industriales además de ser una herramienta muy rentable en los diferentes procesos catalíticos en la química orgánica contemporánea.²

Entre las reacciones catalizadas con paladio podemos mencionar las reacciones de acoplamiento (**Ecu. 1**) y las reacciones de acoplamiento cruzado (**Ecu. 2**), las cuales son consideradas como dos procesos catalíticos excepcionales para la formación de nuevos compuestos orgánicos.⁴ (**Esquema 2**)



Esquema 2. Reacción de Acoplamiento y Acoplamiento Cruzado

Uno de los personajes importantes en la química de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio es el profesor Richard Heck.⁵ Los primeros estudios realizados por Heck (**Ecu. 1**) fueron los acoplamientos de compuestos de arilo mercurio en presencia de cantidades estequiométricas y/o catalíticas de Pd (II).⁶ Posteriormente propuso un protocolo de acoplamiento para halogenuros de arilo con olefinas, la cual es conocida como **Reacción de Heck**.² De manera paralela Mizoroki⁷ en 1971 hizo una publicación de la misma reacción utilizando diferentes condiciones, conduciendo a lo que hoy es conocido como la **Reacción de Mizoroki-Heck**. El descubrimiento de esta reacción permitió que la catálisis organometálica estableciera las bases de numerosas aplicaciones adicionales. Es así como se fueron encontrando reacciones como el acoplamiento de Sonogashira entre halogenuros de arilo con alquinos en presencia de cantidades catalíticas de paladio y sales de cobre.²

Las reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio aplicando aril zinc y aril magnesio como reactivos dieron lugar a reacción de Negishi⁸ y Murahasi⁹.

⁴ Farina, V., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1553

⁵ Barnard, C., *Platinum Metals Rev.*, **2008**, *52*, 38-45

⁶ a) Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518 b) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1133. c) Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320

⁷ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 1505 b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581

⁸ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821

⁹ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *91*, C39

Suzuki y Miyaura¹⁰ desarrollaron por su parte el acoplamiento de ácidos y ésteres aril borónicos con halogenuros de arilo y catalizadores de paladio para la síntesis de biarilos simétricos y asimétricos. Similarmente, Stille¹¹ y Hiyama¹² descubrieron el acoplamiento catalizado por paladio de compuestos aril estaño y aril silano respectivamente, como pareja de acoplamiento para halogenuros de arilo para la síntesis de biarilos.

Las razones del éxito y del estudio continuo de estas reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio se deben a la amplia tolerancia de grupos funcionales en ambas parejas de acoplamiento, por lo que es posible la unión de bloques constructores orgánicos mediante compuestos de coordinación generando protocolos en una menor cantidad de pasos y de forma eficiente en comparación con las reacciones tradicionales estequiométricas. Además del desarrollo de ligantes y catalizadores más selectivos y activos que permiten una concertada reactividad.

En las últimas dos décadas no ha habido ningún otro método organometálico que realice la transferencia de gramos a producción a escala en la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos y de química fina.² Las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck y Sonogashira han tenido un papel clave en la obtención de moléculas polifuncionalizadas, así como en la síntesis total de productos naturales, química de materiales y química supramolecular.¹³

B. Reacción de Acoplamiento Catalizadas con compuestos de Cobre.

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por compuestos de cobre han sido una buena herramienta para la formación de enlaces C-C, sin embargo, anteriormente estas reacciones se caracterizaban por emplear cantidades estequiométricas de sales de cobre generando en algunos casos reacciones laterales disminuyendo el rendimiento en las reacciones de acoplamiento.

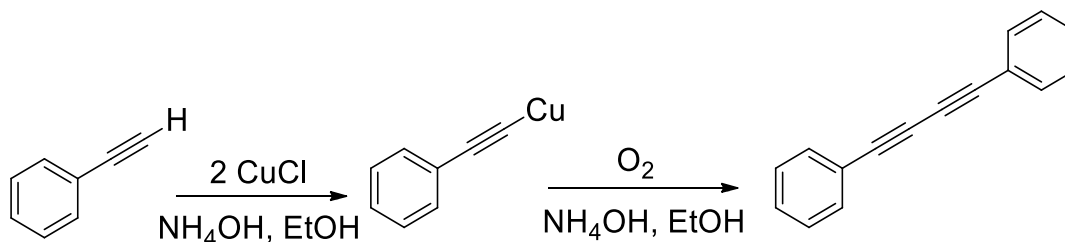
¹⁰ Miyaura, N.; Yanaga, T.; Suzuki, A., *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513

¹¹ Stille, J. K., *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508

¹² a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 918; b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 268

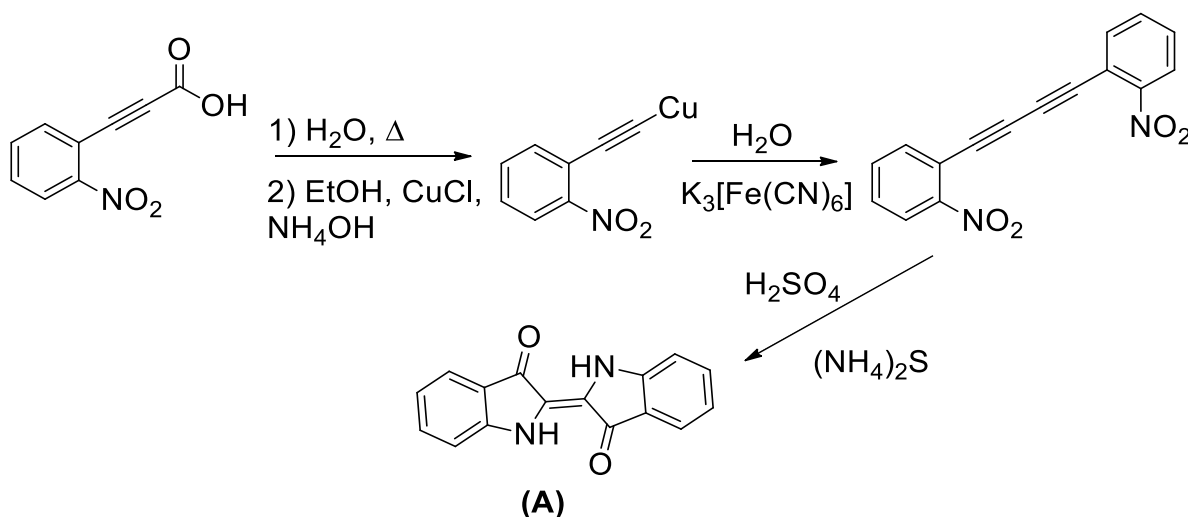
¹³ Shakil Hussain, S. M.; Ibrahim, M. B.; Fazal, A.; Suleiman, R.; Fettouhi, M.; El Ali, B., *Polyedron*, **2014**, 70, 39

Los acoplamientos acetilénicos dieron inicio en 1869 y fueron estudiados por Carl Glaser¹⁴ con el fenilacetiluro cuproso expuesto al aire, sometido a suaves dimerizaciones oxidativas para producir 1,4-difenil-1,3-butadi-ino (**Esquema 3**).¹⁵



Esquema 3. Reacción de Acoplamiento Glaser

Baeyer¹⁶ en 1882 demostró la utilidad sintética de la reacción de Glaser, mediante la síntesis de Índigo (**A**) (**Esquema 4**). Empleando ferrocianuro de potasio¹⁷ como agente oxidante demostrando que el uso de O_2 no es necesario para el proceso de acoplamiento. En años posteriores otros grupos de investigadores encontraron que además del O_2 y ferrocianuro de potasio otros reactivos oxidantes pueden ser empleados incluyendo sales cuprosas, permanganato de potasio y peróxidos.¹⁵



Esquema 4. Síntesis de Índigo por Baeyer.

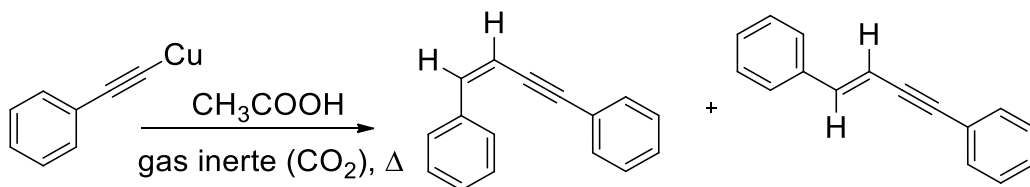
¹⁴ a) Glaser, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1869**, 2, 422-424; b) Glaser, C., *Ann. Chem. Pharm.*, **1870**, 154, 137-171

¹⁵ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diedrich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2632-2657

¹⁶ Baeyer, A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 50-56

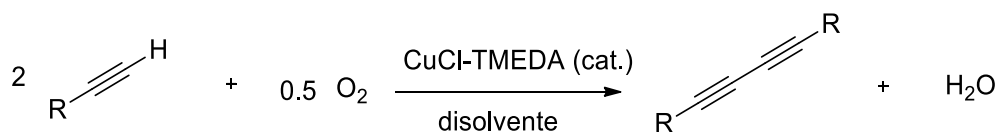
¹⁷ Baeyer, A.; Landsberg, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, 15, 57-61

En 1905, Straus observó que el calentamiento de fenilacetiluro cuproso en ácido acético y en presencia de un gas inerte CO₂ permite la obtención de eninos, en lugar del esperado 1,4-difenil-1,3-butadi-ino¹⁸ (**Esquema 5**). Esta reacción se conoce como acoplamiento Straus desde entonces se ha aplicado a nivel industrial para la producción de vinilacetileno y divinilacetileno.



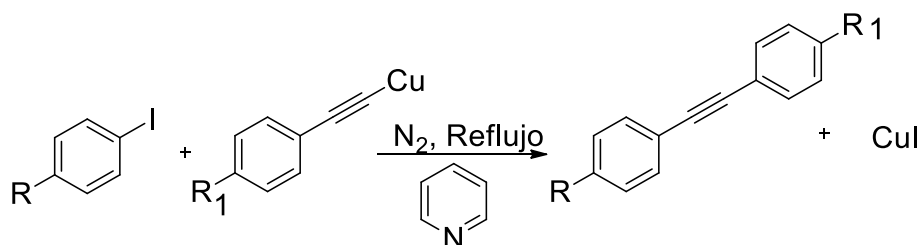
Esquema 5. Reacción de Acoplamiento Straus

Otra importante modificación a la reacción de Glaser fue reportada en 1962 por Hay, quien realizó el acoplamiento oxidativo acetilénico con O₂ en presencia de cantidades catalíticas de un ligante bidentado N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA) y cloruro cuproso (**Esquema 6**).¹⁹ Este método proporciona una gran ventaja debido al mejoramiento de la solubilidad de las especies reactivas.



Esquema 6. Reacción de Acoplamiento Hay

La reacción de Acoplamiento Stephens-Castro con aril acetilenos de Cu (I)²⁰ con yodo arenos²¹ o yodo alquenos es una reacción útil para la síntesis de algunos alquinos en el laboratorio. Sin embargo, su aplicación ha sido limitada por las condiciones de reacción violentas y por la dificultad en preparar los acetiluros cuprosos¹⁶ (**Esquema 7**).



Esquema 7. Reacción de Acoplamiento Stephens-Castro

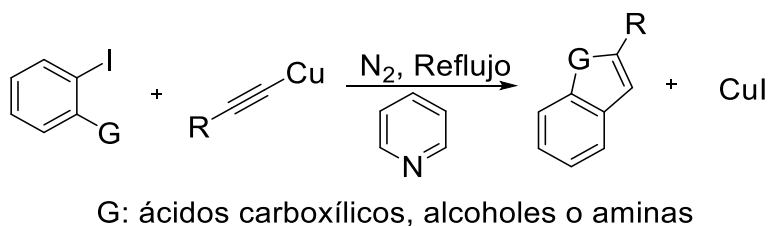
¹⁸ Straus, F., *Justus. Liebigs Ann. Chem.*, **1905**, 342, 190-265

¹⁹ Hay, A.S., *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3320-3321

²⁰ Stephen, R. D.; Castro, C. E., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313

²¹ Burdon, J.; Coe, P. L.; March, C. R.; Tatlow, C. J.; *Chem. Commun.*, **1967**, 1259

Cuando el yoduro de arilo presenta un sustituyente apropiado en la posición *orto*, los derivados del 1,4-difenil-1,3-butadi-ino no son obtenidos, sino más bien el producto de la ciclación para generar el heterociclo correspondiente, lo cual ocurre bajo las mismas condiciones. Esta ciclación proporciona una nueva y conveniente ruta para la obtención de compuestos heterocíclicos (**Esquema 8**).²⁰



Esquema 8. Reacción de Ciclación Stephens-Castro

C. Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira

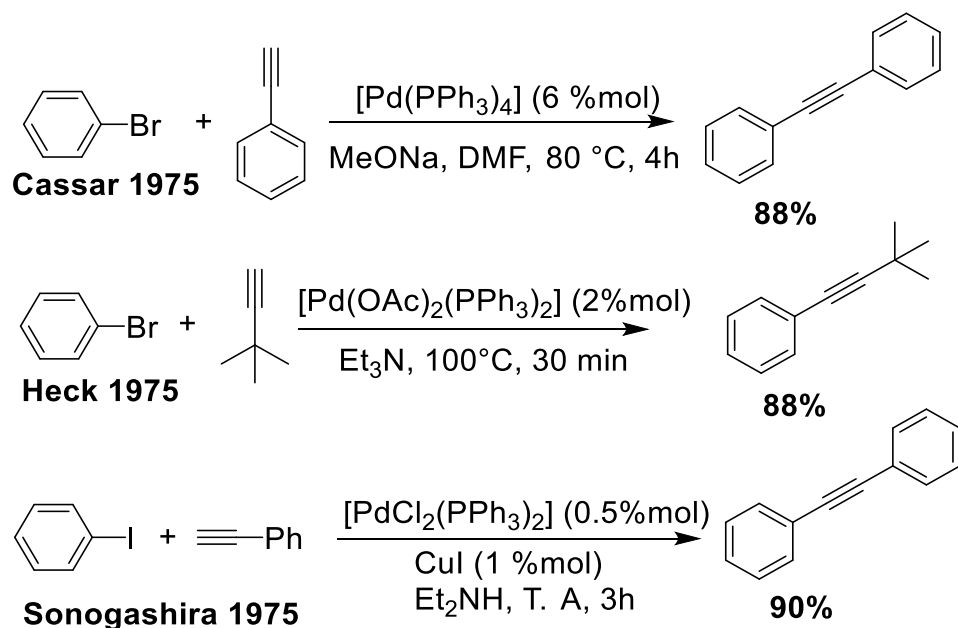
Al proceso de formación de un nuevo enlace C-C entre un carbono con hibridación sp de un alquino terminal con un carbono sp² de un halogenuro de arilo o vinilo (o triflato) se le conoce como Acoplamiento de Sonogashira.²⁵

Sonogashira, Tohda y Hagihara reportaron que el hidrógeno acetilénico puede ser fácilmente sustituido por yodoarenos, bromoalquenos y bromopiridinas en presencia de cantidades catalíticas de *bis*-(trifenilfosfina) dicloro paladio (II) y yoduro cuproso, en dietilamina bajo condiciones suaves de reacción.²² Cassar,²³ Dieck y Heck²⁴ reportaron independientemente la misma reacción de acoplamiento empleando solo catalizadores de paladio trabajando a altas temperaturas. (**Esquema 9**).

²² Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 50, 4467-4470

²³ Cassar, L., *J. Organometal. Chem.*, **1975**, 93, 253

²⁴ Dieck, H. A.; Heck F. R., *J. Organometal. Chem.*, **1975**, 93, 259.



Esquema 9. Reacciones de Acoplamiento Cruzado catalizadas con Paladio

Sonogashira insistió en combinar cobre y paladio para realizar la reacción de transmetalación de alquinos con el fin de realizar una reacción más versátil y poderosa en términos catalíticos, por lo tanto hizo una extensión de las reacciones de acoplamiento cruzado de Cassar y Heck.²⁵

Sin embargo, la adición de cobre aunque es benéfico incrementando la reactividad de alquino terminal, tiene algunas desventajas, la principal es la necesidad de evitar la presencia de oxígeno en el sistema para no producir la formación de homoacoplamiento de alquinos mediante las reacciones de Hay/Glaser.²⁵

Los productos obtenidos de la reacción de Sonogashira han tenido aplicación en diversas áreas de la química tales como colorantes, sensores, electrónica, polímeros, productos naturales y síntesis de heterociclos. La construcción de compuestos aromáticos π -conjugados se ha aplicado en la síntesis de precursores para diodos orgánicos de emisión de luz por sus siglas en inglés OLED's, en materiales ópticos no lineales,²⁶ sensores de carbohidratos²⁷ y en electrónica molecular.

²⁵ Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054-3131

²⁶ Lee, C-H; Yamamoto, T., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3993-3996 b) Matsumi, N.; Naka, K.; Chujo, Y. J.; *J. Am. Chem. Soc. Int. Ed.*, **1998**, *38*, 1350-1377 c) Martin, R. E.; Diederich, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1350-1377

²⁷ Inouye, M.; Takahashi, K.; Nakazumi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 341-345

1. Mecanismo de Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.

El mecanismo exacto de la reacción de Sonogashira co-catalizada con cobre no ha sido demostrado, esto se debe principalmente a la dificultad de las medidas físicas para la identificación de las especies formadas en las reacciones catalíticas homogéneas, lo cual provoca que muchos pasos propuestos en esta reacción no sean muy claros, es por ello, que se ha tratado de implementar el uso de diferentes técnicas que permitan caracterizar los intermediarios organometálicos y validar completamente la elucidación del mecanismo de esta reacción. El ciclo catalítico más aceptado consta de un ciclo en donde la especie catalítica de paladio juega un rol central, para posteriormente interactuar con el ciclo de cobre propuesto para esta reacción (**Esquema 10**).

El ciclo catalítico da inicio con la especie activa de paladio $[Pd^0L_2]$, este compuesto de coordinación sufre una reacción de adición oxidativa del halogenuro de arilo o vinilo, la cual es favorecida cuando se parte de un yoduro de arilo o el compuesto arilo tiene como sustituyente un grupo triflato.

Posteriormente el siguiente paso es una transmetalación entre el aducto $[Pd^{2+}R^1L_2X]$ y el acetiluro de cuproso formado en el ciclo del cobre generando la siguiente especie $[R^1Pd(C\equiv CR^2)L_2]$, el cual da como resultado el producto de acoplamiento después de una isomerización *trans/cis* y por último mediante una eliminación reductiva se logra la regeneración de la especie catalítica de Pd^0 .^{28, 29, 30, 31}

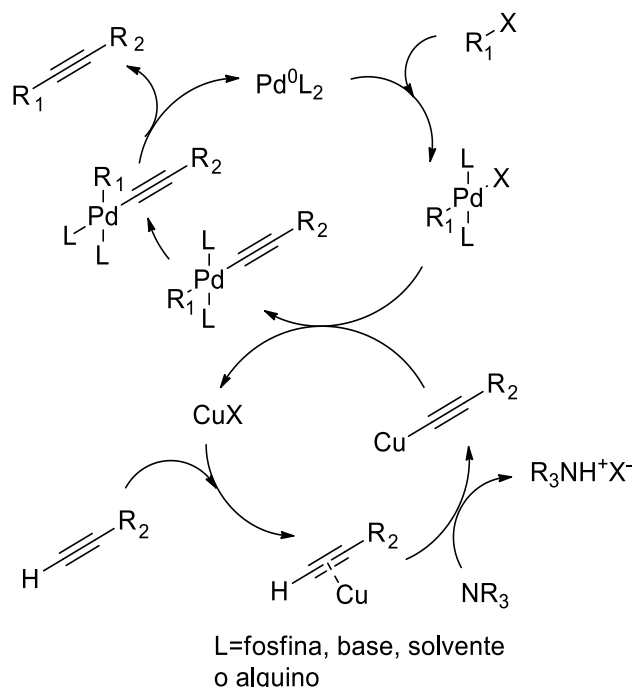
Para la generación de la especie activa de cobre se presenta el siguiente ciclo, el cual se conecta con el ciclo de la especie catalítica de Paladio. Se propone que la base orgánica o inorgánica tiene como finalidad la extracción del hidrógeno del alquino terminal, este hidrógeno aumenta su acidez por la posible formación de un compuesto de coordinación de cobre π -alquino, contribuyendo así a la formación del correspondiente acetiluro cuproso, esta especie de Cu(I) es la que entra al ciclo catalítico de la reacción (**Esquema 10**).

²⁸ Chinchilla, R.; Nájera, C, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922

²⁹ Xue, L.; Illin, Z., *Chem Soc Rev.*, **2010**, 39, 1692-1705.

³⁰ Mcglacken, G. P.; Fairlamb, I.J.S., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011-4029.

³¹ Li, H.; Grasa, G.A.; Colacot, T. *J. Org. Lett.* **2010**, 12, 3332-3335.



Esquema 10 Mecanismo de Reacción para el Acoplamiento de Sonogashira catalizada por Cobre

2. Catalizadores en la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.

Los alquinos son considerados un importante bloque constructor en síntesis orgánica y un grupo funcional básico en productos naturales y compuestos bioactivos,³² es por ello que se han desarrollado diferentes métodos eficientes y selectivos de síntesis. De las transformaciones más importantes para insertar este grupo funcional en moléculas complejas es sin duda la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira y la reacción de homoacoplamiento catalizadas por paladio representan las dos síntesis efectivas de alquinos funcionalizados.³³

La combinación de yoduro cuproso y paladio-fosfinas es generalmente empleada como sistema catalítico para una reacción de Sonogashira.³⁴ Sin embargo, la gran mayoría de los

³² a) Viehe, H.G., *Chemistry of Acetylene*; Marcel Dekker: New York, **1969**, p. 597 b) Bohlmann, F., T.; Zero, C., *Naturally Occurring Acetylenes*; Academic Press: New York, **1973** c) Trahanovsky, W. S., *Oxidation in Organic Chemistry*; New York, **1973**; Vol. 5-B

³³ Li, H.; Liang, Y.; Xie, Y., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4393-4396

³⁴ Diedrich, F.; Stang, P.J. *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reaction*; Wiley-VCH, **1998**. B) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reaction*; Springer: Berlin, **2002**.

ligantes fosfina son sensibles al aire y en algunos casos difíciles de manipular, lo que resulta una limitación en la aplicación sintética de esta reacción.³⁵ En la actualidad se conocen una gran cantidad de sistemas catalíticos para esta reacción de acoplamiento, algunos ejemplos representativos de los catalizadores que emplean ligantes bidentados son PdCl₂(dppe)³⁶, PdCl₂(dppp)³⁷ o PdCl₂(dppf)³⁸ [dppe = 1,2-bis(difenilfosfina)etano; dppp = 1,3-bis(difenilfosfina)propano; dppf= 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]. Otra de las combinaciones más utilizadas son Pd(PPh₃)₄ [algunas veces formado in situ por una mezcla de una sal de paladio (II) y trifenilfosfina] y PdCl₂(PPh₃)₂, siendo este último más estable y soluble.³⁷

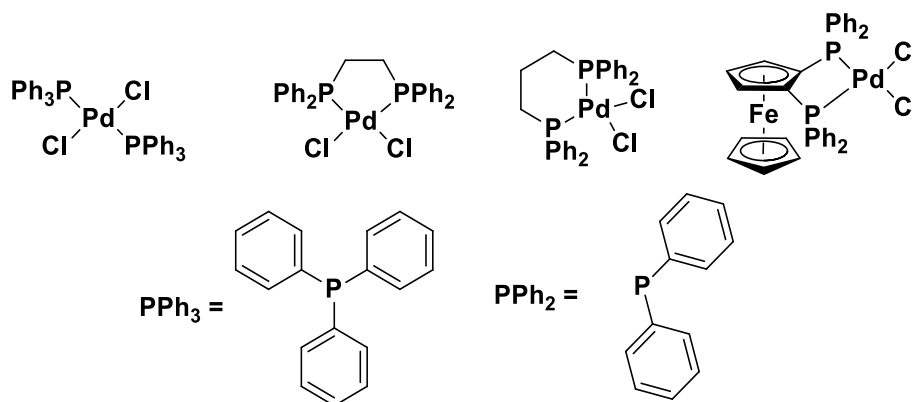


Figura 1. Compuestos de coordinación de Paladio con ligante de tipo fosfina

Entre las aportaciones a estos sistemas catalíticos se ha observado un efecto positivo al incrementar el volumen estérico de la fosfina en reacciones de acoplamiento C-C, por ejemplo cuando se usa P(*o*-tolil)₃ como ligante en compuestos de coordinación de paladio³⁹ se observan mejores resultados, lo cual se asocia al incremento del volumen estérico, favoreciendo la eliminación reductiva que conlleva a una mejor regeneración de la especie catalítica.³⁶

Otros ejemplos de sistemas catalíticos empleados en esta reacción de acoplamiento son los compuestos de coordinación con ligantes bidentados nitrogenados que han sido usados para la creación de eninos. En particular, ligantes que incluyen fragmentos de tipo piridina y pirimidina han mostrado propiedades de coordinación muy interesantes para el paladio, lo cual

³⁵a) Böhm, V.P.W.; Herrmann, W.A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3679 b) Nertheron, M. N.; Fu, G. C., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 4295 c) Méry, D.; Heuzé, K.; Astrc, D., *Chem. Commun.*, **2003**, 1934 d) Gelman, D., Buthwald, S. L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 5993

³⁶ Brun, V.; Legraverend, M.; Grierson, D. S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8169-8171

³⁷ Fairlamb, I. J. S.; Bäuerlein, P. S.; Marrison, L. R.; Dickinson, J. M., *Chem. Commun.*, **2003**, 632-633

³⁸ Hopkins, C. R.; Collar, N., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 43, 8087-8090

³⁹ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T., *Chem. Lett.*, **1983**, 927-928

se ha aprovechado en la formación de una nueva familia de catalizadores, con los que se han obtenidos buenos resultados en reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira, libre de cobre.²⁸

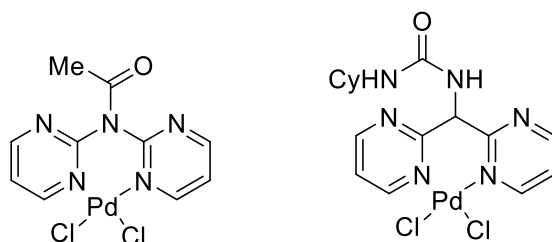


Figura 2. Compuestos de coordinación de paladio con ligantes nitrogenados

En este contexto y con la finalidad de diseñar nuevos sistemas catalíticos se han desarrollado compuestos de coordinación de paladio empleando como ligantes compuestos heterocíclicos. Lee y colaboradores, emplearon como ligante a una azetidina generando un compuesto de coordinación de Pd (II), el cual se probó en la reacción de Sonogashira utilizando diferentes halogenuros de arilo como yoduros, bromuros y cloruros de arilo, los cuales fueron acoplados con diferentes alquinos terminales obteniendo buenos rendimientos. Aunque la reacción requiere la presencia de cantidades estequiométricas de yoduro cuproso.⁴⁰

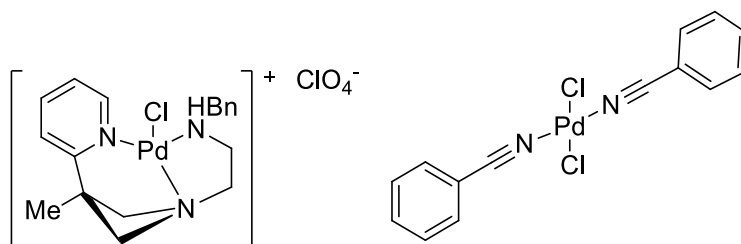


Figura 3. Compuestos de coordinación de paladio con ligantes nitrogenados.

Otra familia de compuestos de coordinación de paladio activos en esta reacción incluye a ligantes que presentan como átomos donadores a P y N. Estos ligantes exhiben un comportamiento hemilábil cuando se coordinan con paladio, esto se explica por la coordinación fuerte del átomo del fósforo al átomo de paladio, mientras que con el nitrógeno es débil. Los ligantes [N, P] han sido usados ampliamente en procesos catalíticos como la

⁴⁰ Lee, D.-H; Lee, Y. H.; Harrowfield, J. M., Lee, I.-M.; Lee, H. I., Lim, W. T.; Kim, Y.; Jin, M.-J., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 65, 577-582

polimerización y oligomerización de olefinas, reacciones de acoplamiento C-C, reacción de hidrogenación y reacción de hidroformilación, entre otras.⁴¹

En esta categoría de compuestos de coordinación de paladio, podemos encontrar a ligantes que incorporan como esqueleto al ferroceno con fragmentos de tipo fosfinoimina y fosfinas (**Figura 4**).

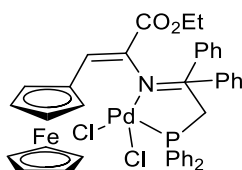


Figura 4. Compuesto de coordinación de paladio con ferroceno y ligante [N,P]

Otro heteroátomo empleado es el oxígeno, como el 3-oxo-1,3-difosfipropeno como ligante.⁴² Compuestos de coordinación de Paladio (II) derivados de β -oxoiminato también han sido preparados y empleados en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira libre de cobre, con yoduros, bromuros de arilo y algunos cloruros con alquinos terminales, obteniendo buenos rendimientos usando como base y solvente la trietilamina.⁴³

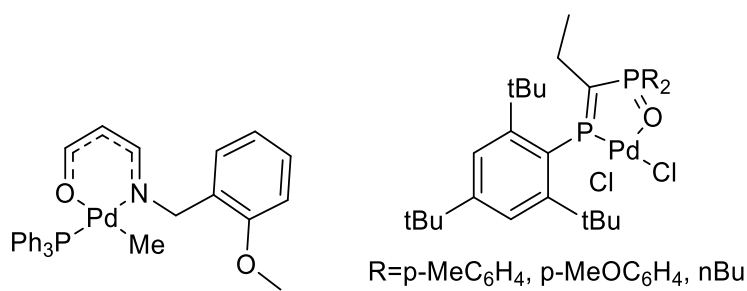


Figura 5. Compuestos de coordinación de paladio con ligantes bidentados [O, N, P]

El uso de N-carbenos heterocíclicos como alternativa de ligantes en reacciones de acoplamiento cruzado ha sido una contribución importante en estas reacciones.⁴⁴ Estos ligantes electrodonadores tienen como característica ser excelentes ligantes σ -donadores, provocando la estabilización del centro metálico y presentando en la mayoría de los casos una buena actividad catalítica. Los carbenos derivados del imidazol, son los más utilizados en estas reacciones, estos se preparan a partir del compuesto antes mencionado en combinación

⁴¹ Suárez-Meneses, J. V., Bonilla-Reyes, E., Blé-González, E. A., Ortega-Alfaro, M. C. V., Toscano, A. R., Cordero-Vargas, A., López-Cortés, J. G., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1442-1430

⁴² Nishide, K.; Liang, H.; Ito, S.; Yoshifuji, M J., *Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 4809

⁴³ Lee, D.-H.; Qiu, H.; Cho, M.-H; Lee, I.-M, Jin, M.-J., *Synlett*, **2008**, 1657-1660

⁴⁴ Marion, N.; Nolan, S. P., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1440-1449

de una fuente de paladio bajo condiciones alcalinas generando así los compuestos de coordinación NHC-paladio.

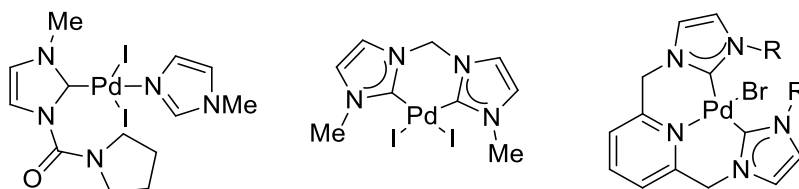


Figura 6. Compuestos de coordinación de paladio con ligantes NHC.

Compuestos de paladio que contienen al menos un enlace metal-carbono intermolecularmente estabilizado por al menos un átomo electrodonador, son nombrados ciclo paladados o paladaciclos.⁴⁵ Estos compuestos muestran interesantes propiedades:

- A) Son compuestos estables y han presentado una alta actividad catalítica también son usualmente precursores catalíticos de diferentes reacciones de acoplamiento C-C.⁴⁶

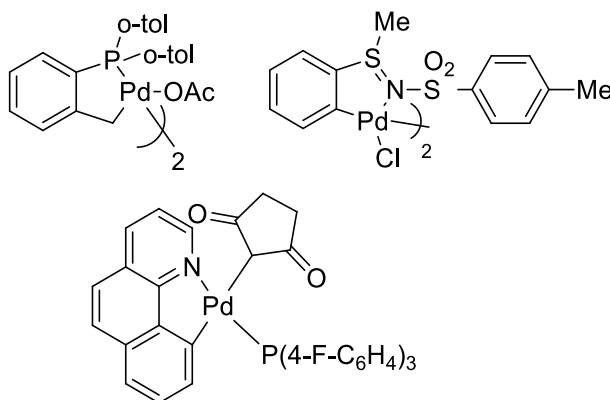


Figura 7. Compuestos de coordinación Paladaciclos

Existen paladaciclos derivados de ferroceno, los cuales han presentado buenos resultados en la reacción de Sonogashira, entre los ejemplos más representativos de estos compuestos son los correspondientes metalociclos derivados de ferroceniliminas obteniendo buenos resultados.

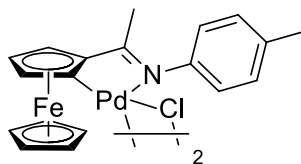


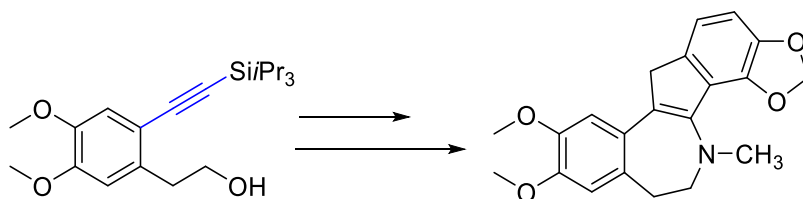
Figura 8. Compuesto de coordinación de tipo paladaciclo con un ligante ferrocénico

⁴⁵ Dupont, J.; Consorti, S. C.; Spencer, J., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2527-2571

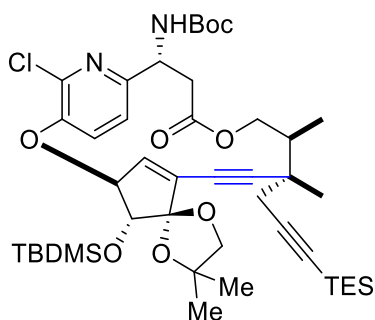
⁴⁶ Alonso, D. A.; Nájera, C., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 2891-2902

D. Aplicaciones de la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.

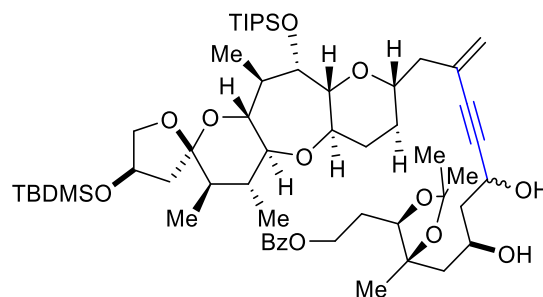
Muchos metabolitos encontrados en la naturaleza contienen fracciones de alquinos o eninos, y por lo tanto la reacción de Sonogashira se ha considerado como una herramienta muy usada para su síntesis, a continuación se presentan algunos ejemplos en donde esta reacción de acoplamiento cruzado se ha utilizado como paso clave (**Esquema 11**).⁴⁷



Intermediario en la síntesis total de alcaloides benzindenoazepina como bulgaramina



Presursor clave para la síntesis del cromóforo proteinico kedarcidina



Segmento derecho de ciguatoxina

Esquema 11. Síntesis de Productos Naturales.^{48,49,50}

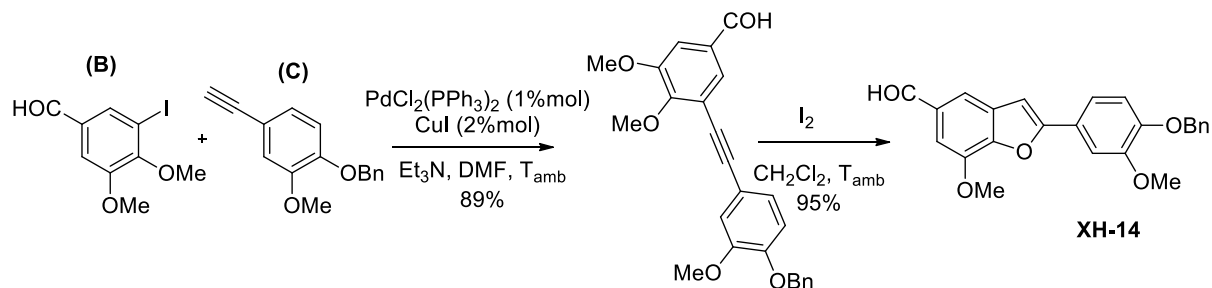
⁴⁷ Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442; Hong, B.-C.; Mimje, R. Y., *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 2191

⁴⁸ Giese, M. W.; Moser, W. H.; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6222

⁴⁹ Koyama, Y.; Lear, M. J.; Yoshimura, F.; Ohashi, I.; Mashimo, T.; Hiram, M., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 267

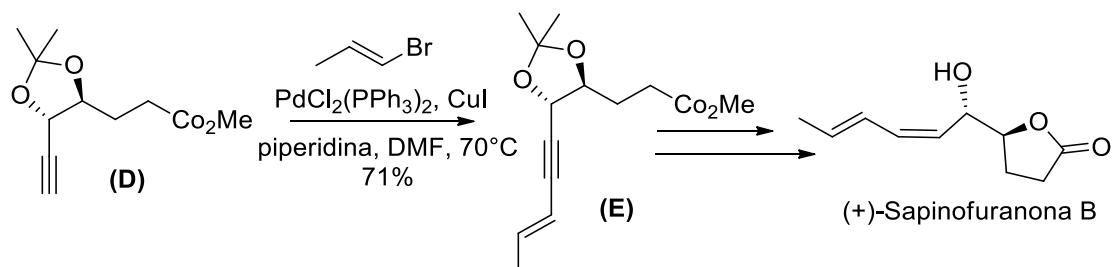
⁵⁰ Hamajima, A.; Isobe, M.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1205

Asimismo, se ha utilizado esta reacción de acoplamiento cruzado en la síntesis total del producto natural XH-14, entre un yodo areno derivado de la vainillina (**B**) y un alquino (**C**), el producto de esta reacción de acoplamiento sufre una reacción de ciclación en presencia de yodo para generar el correspondiente benzofurano presente en el producto natural (**Esquema 12**).⁵¹



Esquema 12. Síntesis del producto natural XH-14 lignano aislado.

Otra de las aplicaciones de la reacción de Sonogashira se logró mediante la reacción del bromuro de vinilo con el alquino (**D**), obteniendo el enino (**E**), el cual es un intermediario para la formación de (+)-Sapinofuranona B.^{52, 46} (**Esquema 13**).

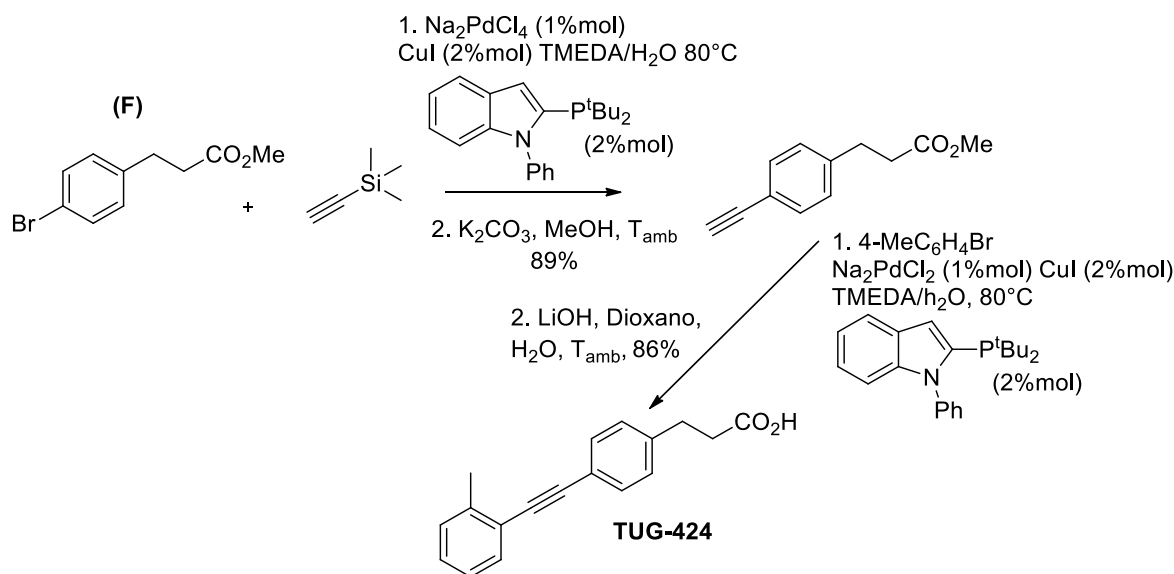


Esquema 13. Síntesis de (+)-Sapinofuranona B.

⁵¹ Bang, H. B.; Han, S. Y.; Choi, D. H.; Yang, D. M.; Hwang, J. W.; Li, H. S.; Jun, J. G., *Synth. Commun.*, **2009**, 1879-1881

⁵² Yadav, Y. S.; Reddy, S. S.; Mandal, S. S.; Srihari, P., *Synlett*, **2010**, 2636-2638

La síntesis de Ácido Graso Libre 1 un receptor agonista como el TUG-424 se preparó mediante una reacción de Sonogashira, entre el bromuro de arilo (**F**) y el TMSA generando el correspondiente alquino terminal, posteriormente, mediante otra reacción de Sonogashira se obtiene el correspondiente TUG-424.⁵³

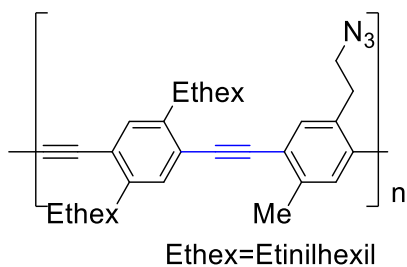


Esquema 14. Síntesis de Receptor Agonista TUG-424.

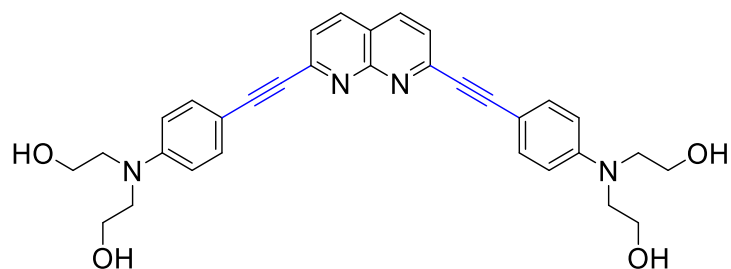
Otra aplicación importante del método de Sonogashira es la preparación de estructuras conjugadas. Estos sistemas altamente π -conjugados con una estructura bien definida son considerados útiles en la preparación de materiales moleculares con propiedades electrónicas.⁵⁴ En particular, oligo-*p*-arilenetilenos (OAEs) y poli (arilen-etilnilenos) (PAEs) han sido de especial interés por sus aplicaciones en optoelectrónica. (**Esquema 15**)

⁵³ Chistiansen, E.; Due-Hansen, M. E.; Ulven, T., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1301-1304

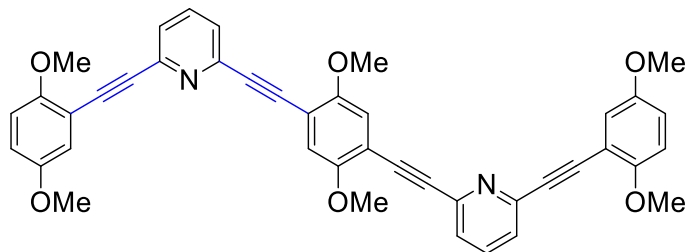
⁵⁴ Wu, J.; Pisula, W.; Mülen, K, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 718-747; Thomas III, S. W.; Joly, G. D.; Swager, T. M., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 1339-1386; Jiang, H.; Taranekar, P.; Reynolds, J. R.; Schanze, K. S.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 430-4316



Polimero con propiedades electro-ópticas, empleada como herramienta microanalítica.



Detector visual de alta selectividad al ion Hg²⁺ mostrando dos cambios de color.



Oligómero de anillos azaheterociclos desarrollando cambios en las propiedades electrónicas

Esquema 15. Síntesis de Moléculas con propiedades electrónicas y electro-ópticas^{55, 56,}

57

Además de las aplicaciones antes mencionadas agregaremos una en donde ha sido de gran utilidad la reacción de Sonogashira en cuanto a la preparación de Macrociclos con columna vertebral de hidrocarburos insaturados y rígidos entre ellos, el grupo de macrociclos formados por fracciones de acetilenos y bencenos como son los fenilacetilenos y feniloligoacetileno,⁵⁸ acetilenos y arenos⁵⁹ que han demostrado una excelente versatilidad y habilidad para generar efectos electrónicos debido a su estructura altamente conjugada, además de tener una

⁵⁵ Erdogan, B.; Song, L.; Wilson, J. N.; Park, J. O.; Srinivasaro, M.; Bunz, U. H. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 136, 3678

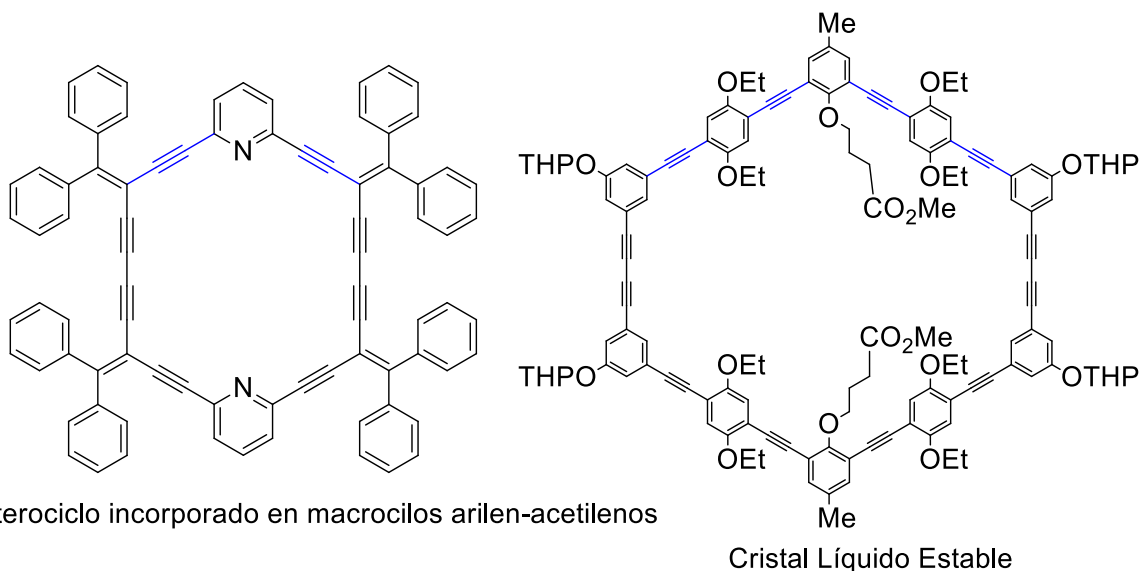
⁵⁶ Huang, J.-H.; Wen, W.-H.; Sun, Y.-Y.; Chou, P.-T.; Fang, J. M., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5827

⁵⁷ Yamaguchi, Y.; Kobayashi, S.; Wakamiya, T.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 44, 7040

⁵⁸ a) Bunz, U. H. F.; Rubin, Y.; Tobe, Y., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 107 b) Zhao, D.; Moore, J. S., *Chem. Commun.*, **2003**, 807 c) Marsden, J. A.; Palmer, G. J.; Haley, M. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2355 d) Jones, C. S.; O'Connor, M. J.; Haley M. M. en *Acetylene Chemistry, Chemistry, Biology and Material Science*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 303 e) Höger, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3806 f) Hisaki, I.; Sonoda, M.; Tobe, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 833 g) Zhang, W.; Moore, J. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4416

⁵⁹ a) Grave, C.; Schlüter, A. D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3075 b) Yamaguchi, Y.; Yoshida, Z., *Chem.-Eur. J.*, **2003**, 9, 5430 c) Bunz, U. H. F., *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 683, 269.

nanoestructura tridimensional, presentando propiedades de cristales líquidos, canales tubulares extendidos y compuestos de coordinación “guest-host”.



Esquema 16. Síntesis de Macrociclos para la generación de Nanoestructuras^{60,61}

⁶⁰ Campbell, K.; Tiemstra, N. M.; Prepas-Strobeck, N. S.; McDonald, R.; Ferguson, M. J.; Tykwinsky, R. R., *Synlett*, **2004**, 182

⁶¹ Fischer, M.; Lieser, G.; Rapp, A.; Schnell, I.; Mamdouh, W.; De Feyter, S.; De Schyver, F.; Höger, S., *J. Am. Org. Chem.*, **2004**, 126, 214

III. Justificación

Como se describió en los antecedentes, el diseño y evaluación de nuevos sistemas catalíticos para promover la reacción de Sonogashira continua siendo un reto importante en catálisis, lo cual se ve reflejado en el gran número de aplicaciones que tiene esta reacción en diferentes áreas de la química. En nuestro grupo de investigación estamos interesados en este tópico y en particular se ha logrado diseñar una familia de ligantes bidentados [N, P] en donde se utiliza como esqueleto un anillo pirrol (**Figura 9**). Cuando estos ligantes se coordinan a metales de transición como paladio, se generan compuestos de coordinación estables y fáciles de manipular en condiciones de temperaturas altas, además de no ser sensibles al aire. Las propiedades catalíticas de algunos de estos compuestos de coordinación se han explorado en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Heck y en arilación directa,⁴¹ así como mostrar su aplicación en la síntesis de productos naturales, con resultados muy satisfactorios.

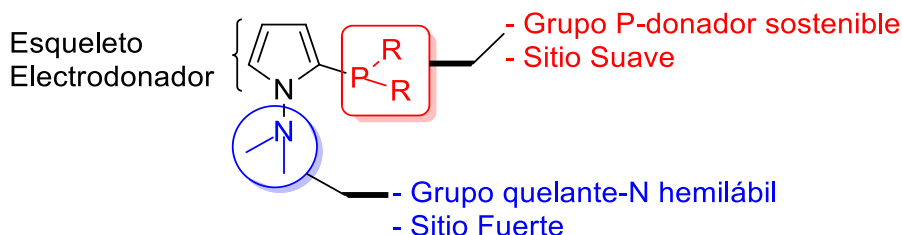


Figura 9. Ligante bidentado [N, P] con base pirrol

Con base en estos resultados y características encontradas en el compuesto de coordinación antes mencionado, consideramos interesante realizar su estudio en la reacción de acoplamiento C-C tipo Sonogashira, con el propósito de ampliar las aplicaciones catalíticas de estos compuestos de coordinación.

IV. Objetivos

A. Objetivo General

- Estudiar las propiedades catalíticas de un compuesto de coordinación de paladio basado en un ligante bidentado [N, P] en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira, con el propósito de establecer una metodología catalítica para la obtención de alquinos internos.

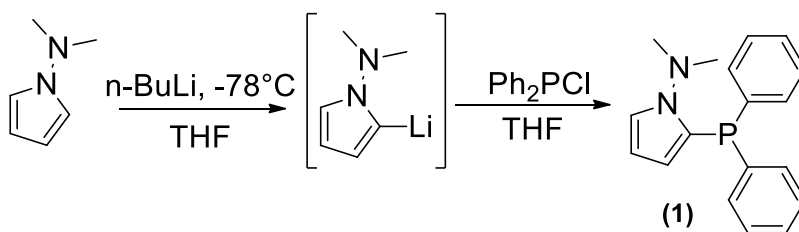
B. Objetivos Particulares

- Llevar a cabo la síntesis de un compuesto de coordinación de paladio basado en un ligante bidentado [N, P], con el propósito de estudiar su aplicación en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira.
- Encontrar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de Sonogashira, empleando como reacción modelo el acoplamiento entre 4-yodo tolueno y fenilacetileno, variando parámetros como temperatura, cantidades de catalizador y co-catalizador, tipos de base y disolvente.
- Evaluar el alcance sintético de la reacción de Sonogashira al emplear diferentes yoduros de arilo.

V. Resultados y discusión

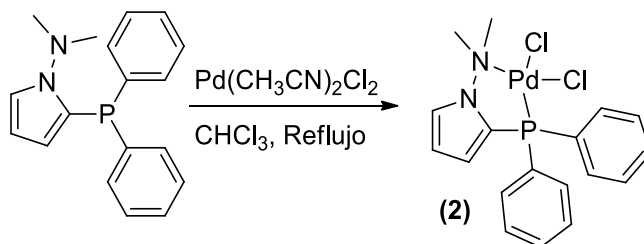
A. Síntesis de compuesto de coordinación de paladio

Para llevar a cabo la evaluación catalítica del compuesto de coordinación bidentado [N, P] derivado del pirrol primero se realizó la síntesis de este compuesto de coordinación bidentado con difenilfosfina como grupo P donador mediante la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, la cual se realizó mediante la siguiente estrategia sintética. Primeramente, se realiza la litación regioselectiva de 1-(dimetilamino) 1*H* pirrol, esta metalación se realiza con *n*-butillitio a -78°C empleando como disolvente THF anhidro. Así el 2-litio pirrol que se forma como intermediario, se lleva a una temperatura de 0°C , para posteriormente adicionarle la clorodifenilfosfina, generando el correspondiente ligante [N, P] en un 90% de rendimiento. Este compuesto se obtuvo como un sólido de color amarillo, con un punto de fusión que corresponde al reportado en la literatura.⁵⁹



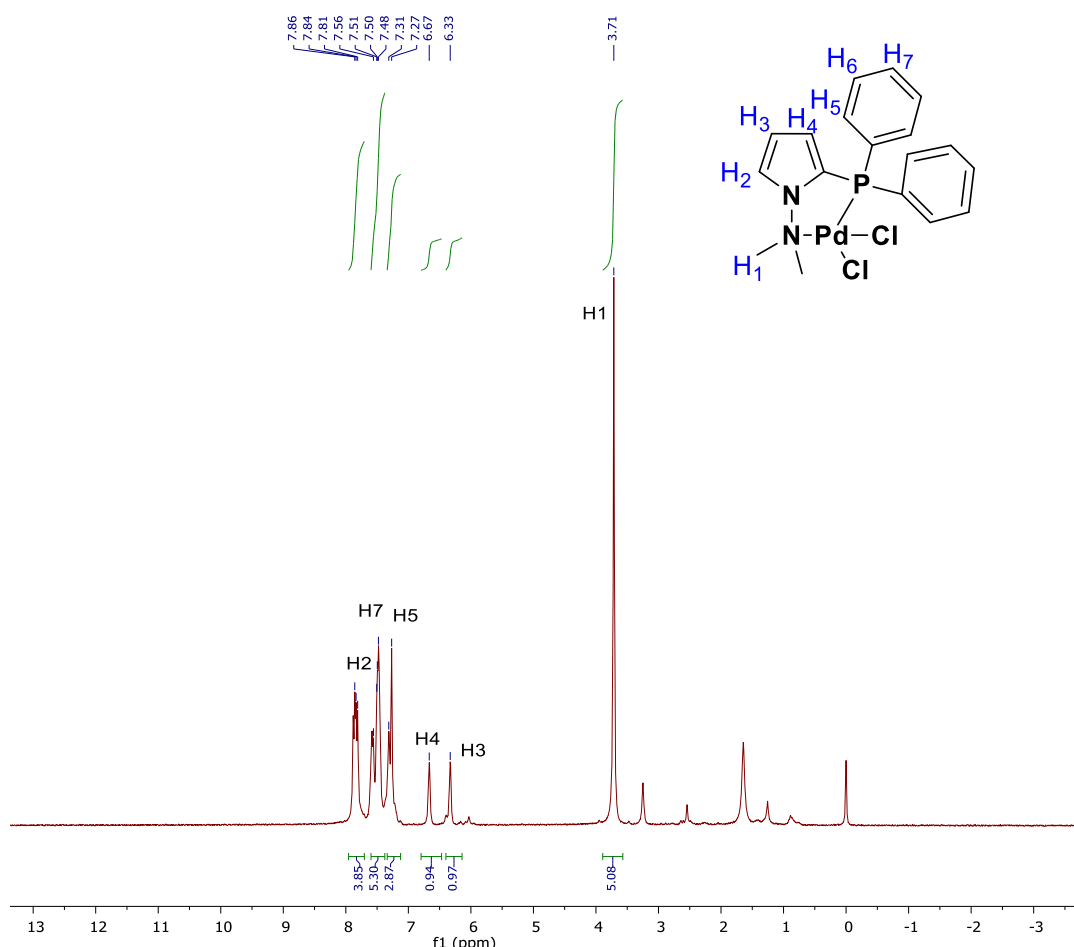
Esquema 17. Síntesis de ligante [N, P]

Una vez caracterizado el ligante mediante las técnicas espectroscópicas se hace reaccionar con el cloruro de *bis*-acetonitrilo de Paladio (II), a una temperatura de reflujo de cloroformo obteniéndose un sólido amarillo. El sólido obtenido se purificó por medio de una recristalización en hexano- CH_2Cl_2 . Se corroboró la formación del compuesto de coordinación mediante la técnica de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P . Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado en la literatura.⁵⁹



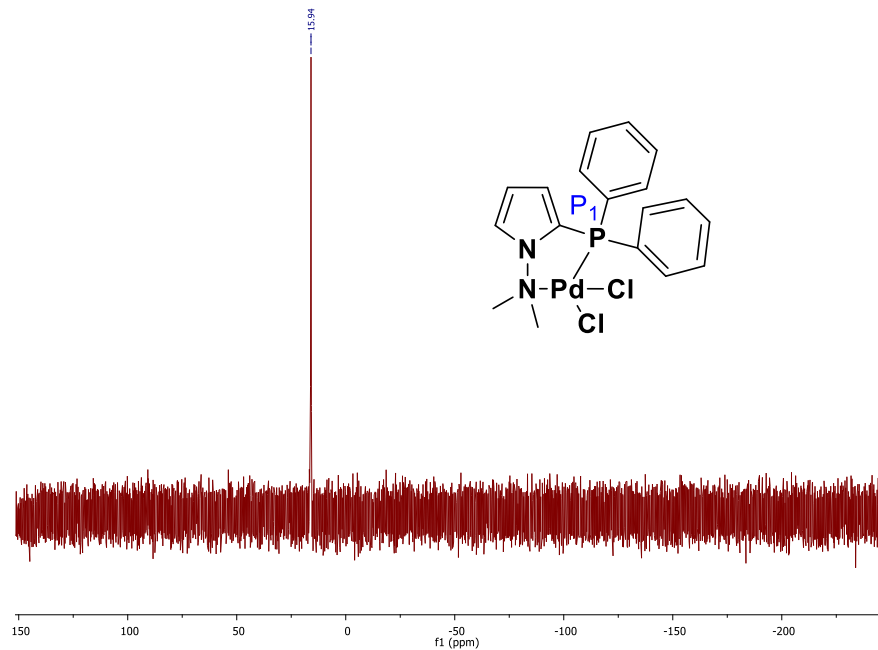
Esquema 18. Síntesis de compuesto de coordinación de paladio [N, P]

En el espectro 1 se observa en 3.71 ppm los hidrógenos correspondientes a los grupos metilo del compuesto, este desplazamiento es típico para un grupo metilo cuando se encuentran enlazado a un heteroátomo. Alrededor de 6.33 y 6.67 ppm se observan dos señales (H₃ y H₄) que se asignan a dos hidrógenos del anillo de pirrol, en 7.31 y 7.58 ppm se asignan estas señales a los hidrógeno (H₅ y H₆) de la difenilfosfina, por último, se observa una señal múltiple que corresponde al hidrógeno H₂ restante del anillo pirrólico y a los hidrógenos que se encuentran en posición *orto* del carbono ipso de la difenilfosfina.



Espectro 1. Resonancia Magnética Nuclear ¹H del Compuesto de coordinación de paladio (II).

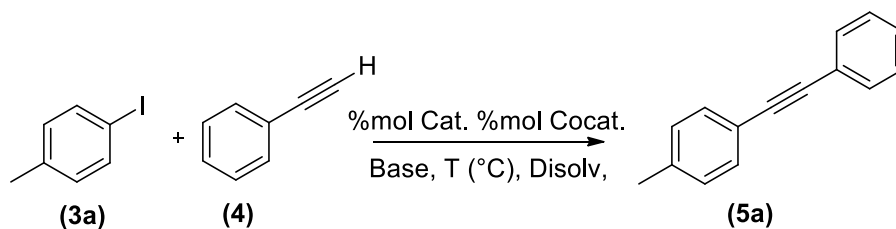
El espectro 2 corresponde a la resonancia magnética nuclear de ³¹P, en donde se observa una señal en 16.0 ppm, la cual es característica para un átomo de fósforo que se encuentre coordinada a un átomo de paladio y que tiene como sustituyente a dos grupos aromáticos.



Espectro 2. Resonancia Magnética Nuclear ^{31}P Compuesto de coordinación de paladio (II)

B. Estandarización Catalítica.

Una vez que se realizó la síntesis del compuesto de coordinación de paladio y se caracterizó por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P , se probó este compuesto de coordinación como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira. Utilizando como reacción modelo el acoplamiento entre 4-yodo tolueno y fenilacetileno, empleando como disolvente DMF.



Esquema 19. Reaccion Modelo de Acoplamiento de Sonogashira

El primer estudio que se realizó en la reacción de acoplamiento fue encontrar la mejor base, para ello se utilizaron dos bases diferentes, una de tipo orgánica como es la trietilamina y una

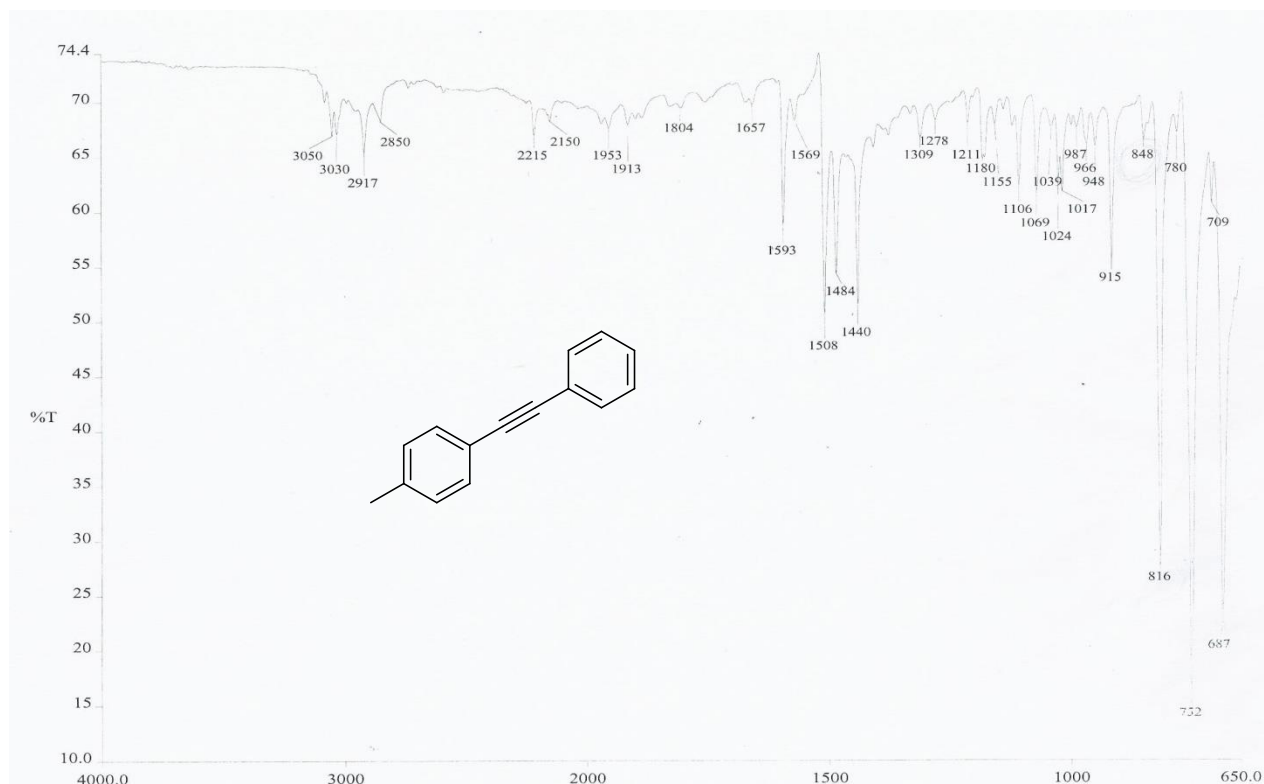
inorgánica como el K_3PO_4 (**Tabla 1**). La reacción se realizó a una temperatura de 90 °C en condiciones inertes mediante el uso del gas Argón y se fue monitoreando a cada hora de reacción mediante la técnica de cromatografía en capa fina analizando el avance de reacción, la cantidad de co-catalizador que se empleo fue de 4% en mol y a una concentración de 0.5 % en mol de carga de catalizador. Como se observa en la tabla 1, el mejor rendimiento de la reacción se alcanzó cuando se utiliza como base a la trietilamina obteniendo el producto de acoplamiento con un 56%. Cabe mencionar, que al tiempo estipulado en la tabla 1, no se detectó la presencia de materia prima mediante cromatografía en capa fina.

Tabla 1. Evaluación de Base en Reacción de Acoplamiento

Exp.	Catalizador (% mol)	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h:min)	Cul (%mol)	Rend. 5a (%)
1	0.5	Et ₃ N	DMF	90	3.30	4	56
2	0.5	K ₃ PO ₄	DMF	90	3.30	4	37

Una vez realizada la reacción se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano, obteniendo un producto de color blanco con un punto de fusión de 67-68°C, el cual corresponde al producto de acoplamiento cruzado esperado y coincide con el reportado en la literatura.⁶² No obstante, este compuesto se caracterizó mediante las siguientes técnicas: Resonancia Magnética Nuclear, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas. A continuación se presentan los resultados de estas técnicas.

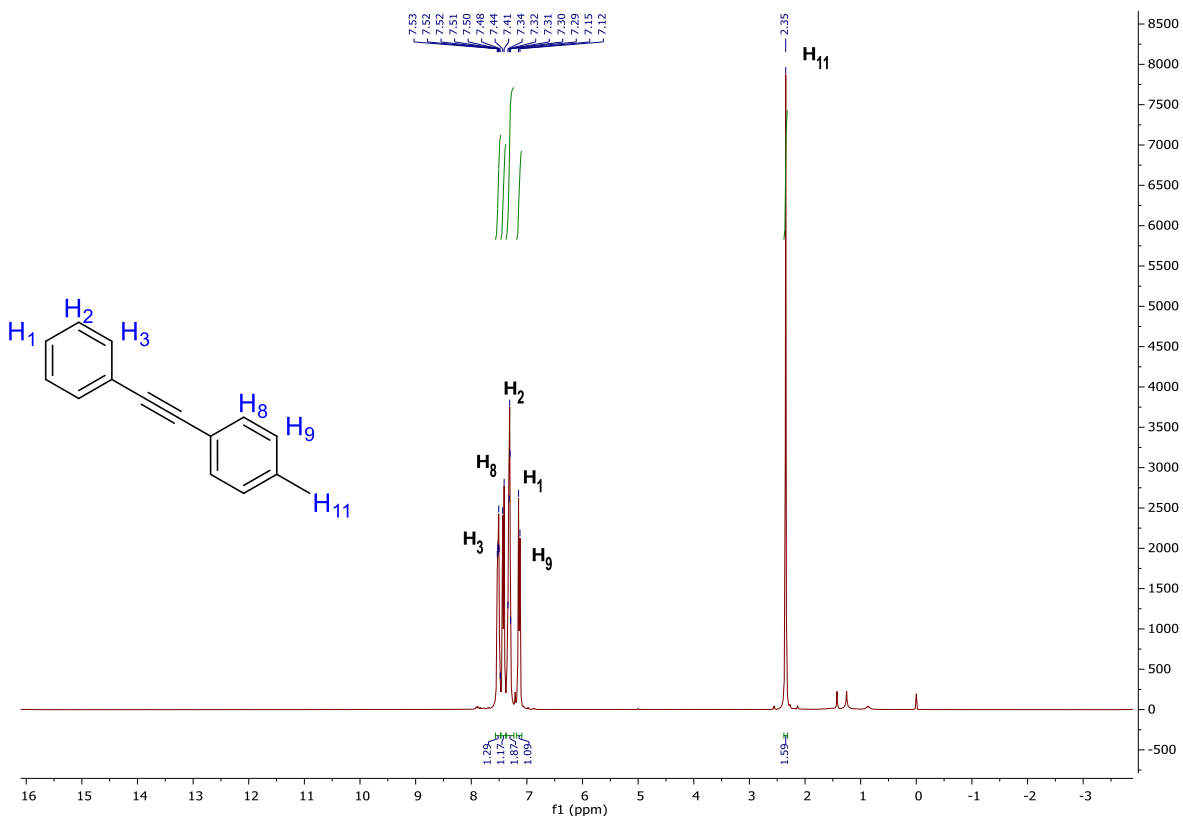
⁶² Gallop, C. W.; Ming-Taz, C.; Navarro, O., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3724



Espectro 3. Espectro de Infrarrojo 1-metil-4-(feniletinil) benceno (5a)

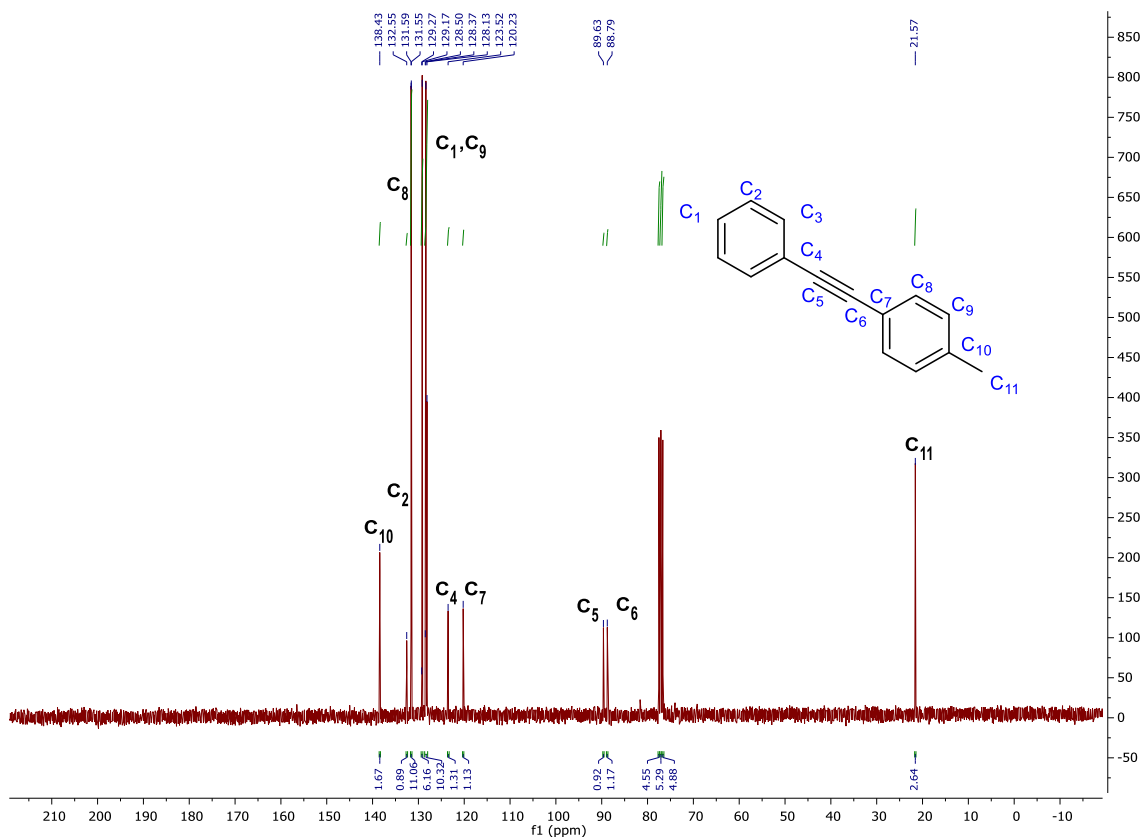
El espectro 3 corresponde a la técnica de infrarrojo, en esta técnica podemos observar los diferentes grupos funcionales presente en nuestra molécula, en 3029 cm^{-1} se observa una banda que se asigna a la vibración del enlace $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ producida por la presencia del grupo metilo, alrededor de 2214 cm^{-1} se encuentra una banda que corresponde a la triple ligadura - $\text{C}\equiv\text{C}$ - del grupo alquino, además se observan las bandas de sobretono características de los anillos aromáticos presentes en el producto de acoplamiento.

En el espectro 4 de resonancia magnética de ^1H se muestra una señal simple en 2.35 ppm que integra para 3H, los cuales corresponden al grupo metilo de la molécula (H_{11}), desplazándose hacia frecuencias altas se observa en 7.13 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento $J = 9\text{ Hz}$, la cual se asigna al Hidrógeno H_8 , en el intervalo de 7.33 a 7.31 se observa una señal que integra para 3 hidrógenos los cuales se asignan a H_1 y H_2 , en 7.42 ppm aparece una señal doble que integra para 2 hidrógeno (H_9) con una constante de acoplamiento $J = 9\text{ Hz}$, estos hidrógenos se acoplan con los H_8 formando de esta manera un sistema $\text{AA}'\text{BB}'$ típico para un anillo aromático 1,4-sustituido, por último en 7.51 ppm se encuentre una señal múltiple que se asigna a los hidrógenos H_3 del anillo bencénico mono-sustituido.



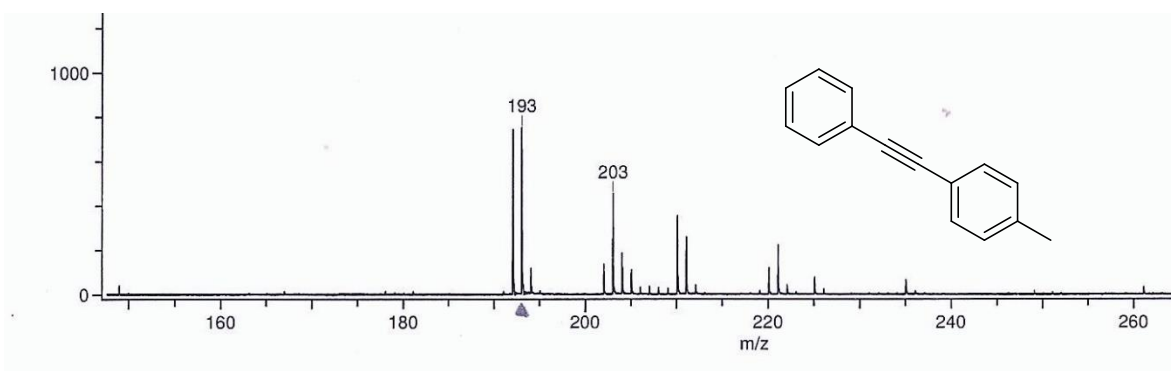
Espectro 4. Resonancia Magnética Nuclear ¹H 1-metil-4-(feniletinil) benceno.

El espectro 5 corresponde a la técnica de resonancia magnética nuclear de ¹³C, en 21.6 ppm se observa a campos altos el grupo metilo (C₁₁), en 88.8 y 89.6 ppm se asignan estas señales a los carbonos C₅ y C₆ del grupo alquino. A frecuencias altas se encuentran los carbonos del sistema aromático, siendo los carbonos *ipso* C₄ y C₇, los más desplazados a campos altos, entre 128 ppm se encuentran los carbonos C₁ y C₉, de los carbonos que tienen un átomo de hidrógeno enlazado, en 131 ppm se observan los carbonos C₈ y C₂, por último, en 138 ppm se asigna esta señal al carbono *ipso* que tiene como sustituyente al grupo metilo.



Espectro 5. Resonancia Magnética Nuclear ¹³C 1-metil-4-(feniletinil) benceno.

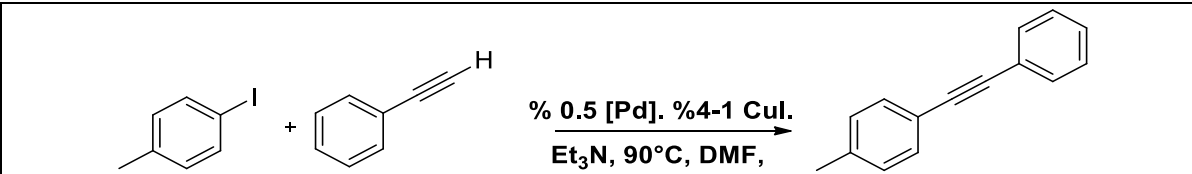
Asimismo, se realizó la caracterización mediante la espectrometría de masas con la técnica DART⁺, como se puede observar en el espectro 6 se observa un pico en 193 m/z, que corresponde al ion molecular más un protón [M+H]⁺ del compuesto acoplado. Con la información obtenida a través de estas técnicas se puede confirmar la obtención del compuesto del acoplamiento cruzado.



Espectro 6. Espectrometría de Masas para 1-metil-4-(feniletinil) benceno

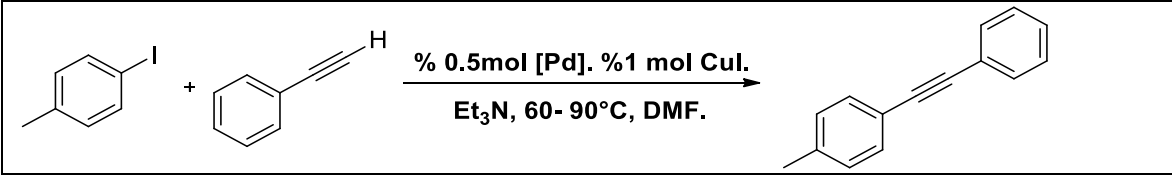
Una vez que se caracterizó el producto de acoplamiento por las diferentes técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas, se logró tenerlo como referencia para poder monitorear la reacción mediante la técnica de cromatografía en capa fina, lo cual es de gran importancia para conocer el avance de la reacción. Posteriormente, se continuó con la estandarización del compuesto de coordinación de paladio (II) derivado de pirrol. Para ello se evaluó la cantidad del co-catalizador, disminuyendo la cantidad de CuI al 1%, de acuerdo a la **tabla 2** se puede observar que si se baja la cantidad de co-catalizador el rendimiento no varía mucho, por lo tanto, de acuerdo a estos resultados se estableció bajar la cantidad de co-catalizador de 4 a 1%, con la finalidad de abatir costos en el uso del co-catalizador y la reacción se llevó a cabo en atmósfera inerte

Tabla 2. Evaluación de %mol de Co-catalizador en Reacción de Acoplamiento.

							
Exp.	Catalizador (% mol)	Base	Disolvente	Temp. °C	Tiempo (h:min)	CuI (%mol)	Rend. 5a (%)
1	0.5	Et ₃ N	DMF	90	3:30	4	56
2	0.5	Et ₃ N	DMF	90	3:30	1	50

Un factor importante a considerar en una reacción de acoplamiento es la temperatura, la cual puede influir en favorecer el curso de una reacción, en este trabajo se probó la reacción a 90° y 60°C, bajo las mismas condiciones **tabla 3**.

Tabla 3. Evaluación de la Temperatura en Reacción de Acoplamiento.

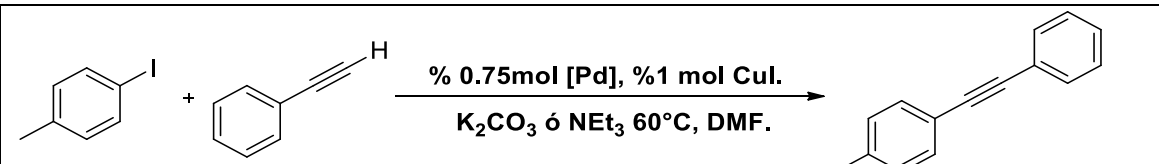
							
Exp.	Catalizador (% mol)	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h:min)	CuI (%mol)	Rend. 5a (%)
1	0.5	Et ₃ N	DMF	90	3:30	1	56
2	0.5	Et ₃ N	DMF	60	3:30	1	51

Como se observa en la **tabla 3** al bajar la temperatura a 60°C la reacción presenta un rendimiento muy parecido, sin embargo, es importante mencionar que la reacción fue más

limpia, es decir se observan menos subproductos, lo cual es de gran relevancia porque facilita el proceso de purificación.

Con estas condiciones encontradas se realizó un experimento adicional para mejorar el rendimiento de la reacción y se decidió modificar nuevamente la naturaleza de la base y el % en mol de catalizador. Se escogió como base al carbonato de potasio, debido a que es una base muy utilizada en reacciones de acoplamiento de Sonogashira. De igual manera se incrementó ligeramente la cantidad de catalizador a una concentración de 0.75 % del compuesto de coordinación de paladio. Los resultados de estas condiciones se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 4**).

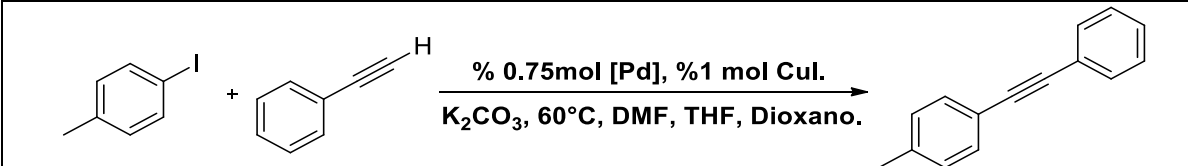
Tabla 4. Evaluación de Base Inorgánica en Reacción de Acoplamiento

							
Exp.	Catalizador (% mol)	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h:min)	CuI (% mol)	Rend. 5a (%)
1	0.5	Et ₃ N	DMF	60	3:30	1	51
2	0.75	K ₂ CO ₃	DMF	60	1:00	1	85

Cuando se utiliza el carbonato de potasio se observa que el producto de acoplamiento se obtiene en un 85%, mejorando el rendimiento de manera significativa, otro resultado a destacar es que la reacción se lleva a cabo a una hora de reacción, bajo estas condiciones si la reacción se dejaba llegar a 3:30 h se obtenía la formación de subproductos de reacción y el rendimiento era más bajo, esta mejoría de la reacción puede atribuirse a que la base puede favorecer la reacción de eliminación reductiva del intermediario formado, además, en algunas casos se puede mejorar la formación del cuprato necesario en la reacción de Sonogashira.

Por último, ya con las condiciones estandarizadas se probó el efecto del disolvente en la reacción de acoplamiento, para ello, se probaron como disolventes: DMF, THF y Dioxano.

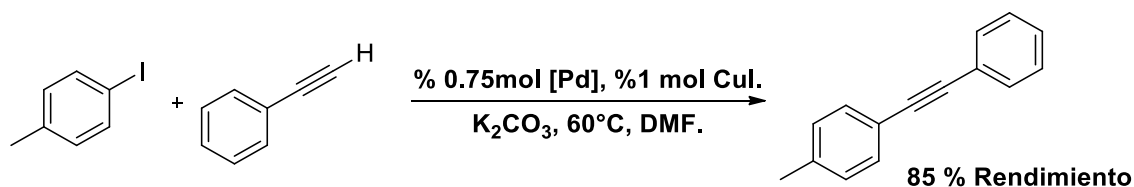
Tabla 5. Evaluación de Disolvente en Reacción de Acoplamiento.

							
Exp.	Catalizador (% mol)	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h:min)	CuI (%mol)	Rend. 5a (%)
1	0.75	K ₂ CO ₃	DMF	60°C	1	1	85

2	0.75	K ₂ CO ₃	THF	60°C	3	1	10
3	0.75	K ₂ CO ₃	Dioxano	60°C	1:30	1	23

El mejor resultado se obtuvo cuando se utilizó a la DMF con un 85%, cuando se utiliza como disolvente el THF el rendimiento baja hasta un 10 % de rendimiento, esto puede deberse a que en muchas ocasiones el THF es considerado como un disolvente coordinante, por lo tanto, este puede coordinar a los intermediarios y estabilizarlos, bajando la actividad catalítica del compuesto de coordinación. Al realizar la reacción con el dioxano se observó una baja solubilidad del sistema y la reacción no procedió correctamente.

Las mejores condiciones que se encontraron para la reacción de acoplamiento fueron las siguientes:



Esquema 20. Condiciones Óptimas para reacción de Acoplamiento tipo Sonogashira

Con las mejores condiciones de reacción se llevó a cabo la generalización de la reacción de acoplamiento tipo Sonogashira, para ello se probaron diferentes halogenuros de arilo, con diferentes grupos electroattractores y grupos electrodonadores.

Tabla 6. Evaluación del Sustituyente Yoduro de Arilo en la Reacción de Sonogashira.

Exp.	Sustituyente	Tiempo (h)	Rend (%) 5	Rend (%) 6
1	CH ₃	1	85	-
2	OCH ₃	3	82	6
3	NO ₂	1	76	-
4	CH ₃ C(O)	5	71	7
5	H	1	54	-
6	C ₆ H ₈ N*	5	trazas	3
7	NH ₂	2	-	-

$$TON = \frac{mol_{prod.acoplado}}{mol_{cat.}} \quad \text{Ecu.(4)}$$

$$TOF = \frac{TON}{t(hr)} \quad \text{Ecu.(5)}$$

Ecuación 1 Cálculo para valores de TON y TOF.

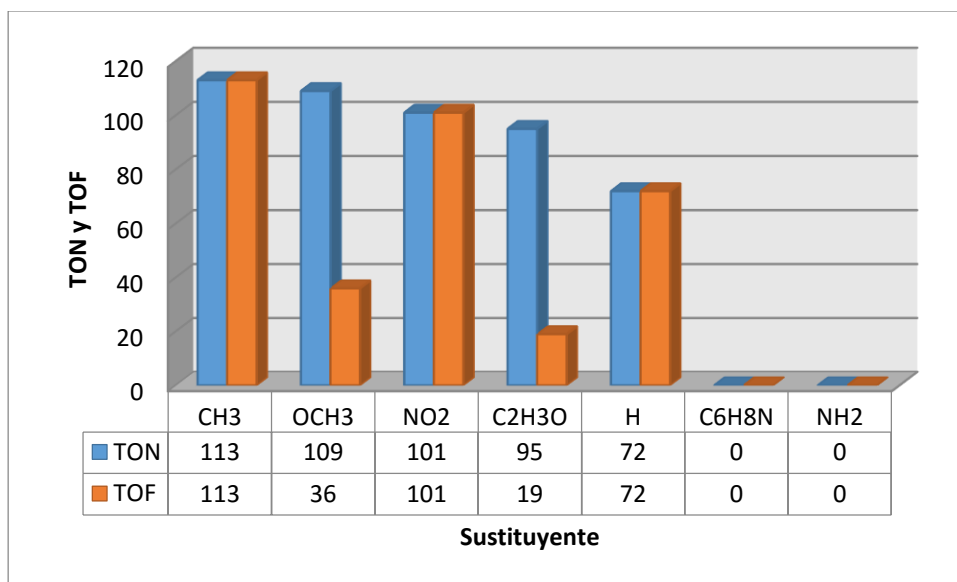
En la **tabla 7** se muestran los resultados de los cálculos de TON Y TOF de las reacciones de acoplamiento tipo Sonogashira.

Tabla 7. Valores de TON y TOF para cada Sustituyente

Exp.	Sustituyente	TON	TOF
1	CH ₃	113	113
2	OCH ₃	109	36
3	NO ₂	101	101
4	CH ₃ C(O)	95	19
5	H	72	72
6	C ₆ H ₈ N*	0	0
7	NH ₂	0	0

*2,5-dimetilpirrol

Los valores de TON y TOF se pueden apreciar mejor de manera gráfica así como se muestra en el **gráfico 1** podemos ver que Se obtienen buenos valores de TON en alrededor de 10², sin embargo, cabe destacar que si se analiza con detalle los valores de TOF se puede apreciar que el catalizador presentó una eficiencia baja, al presentar valores de 10¹, un factor importante para la evaluación de este catalizador.



Gráfica 1 Comparación de TON y TOF en Reacción de Acoplamiento

VI. Conclusiones

- El sistema catalítico empleado mostró ser eficiente para promover la reacción de acoplamiento C-C tipo Sonogashira, lográndose obtener los productos de acoplamiento cruzado en rendimientos de buenos a moderados.
- Se determinó que las mejores condiciones de reacción para promover la reacción de Sonogashira fueron carbonato de potasio como base, dimetilformamida anhidra como disolvente a una temperatura de 60°C, empleando una carga de catalizador de 0.75% mol de compuesto de coordinación de paladio, en presencia de 1%mol de CuI, bajo atmosfera inerte.
- De acuerdo a los resultados observados, es importante destacar el uso condiciones de reacción estrictas de atmosfera inerte, empleando disolventes recién destilados, para evitar la formación de productos de homo-acoplamiento tipo Glaser.
- De los resultados obtenidos en el estudio de sustituyentes de yoduros de arilo, es destacar que la reacción procede tanto para electroattractores como electrodonadores, sin embargo se obtienen mejores resultados para los grupos electroattractores.

VII. Metodología Experimental.

A. Materiales y Técnicas

Para la síntesis de los compuestos, se utilizaron reactivos de marca Aldrich Chemical Company. Los disolventes empleados se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina utilizando cromotafolios de aluminio Alugram Sil G/UV 254 de 0.25mm como fase estacionaria y sistemas de acetato de etilo y hexano; se emplearon como reveladores una lámpara de luz ultravioleta de 254 nm, vapores de yodo y ácido fosfomolibdico.

La purificación de los compuestos se realizó mediante la técnica de cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil hexano. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

Los experimentos de reacción se llevaron a cabo empleando condiciones de calentamiento a temperatura controlada. La temperatura de reacción fue controlada con un termopar acoplado a la parrilla de calentamiento y agitación de marca Heidolph.

Los aparatos utilizados para la obtención de los espectros de infrarrojo (IR) es un Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR donde las muestras fueron leídas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en cm^{-1} en el rango de 4000 a 600 y en transmitancia %T.

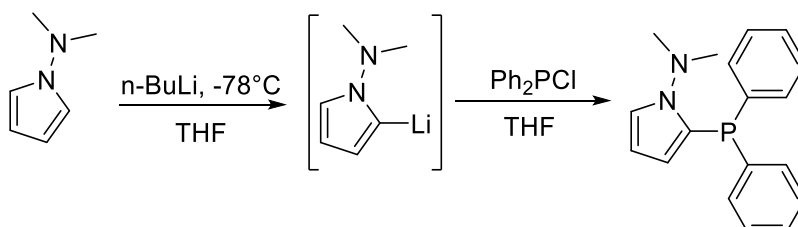
Los espectros de masa se obtuvieron en un equipo JEOL JMSAX505 mediante la técnica de DART⁺ a un potencial de ionización de 5 kV.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P fueron adquiridos de un equipo Bruker Avance 300 operando a 300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C y 50MHz para

^{31}P , empleando como disolvente cloroformo deuterado; los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón.

VIII. Metodología General

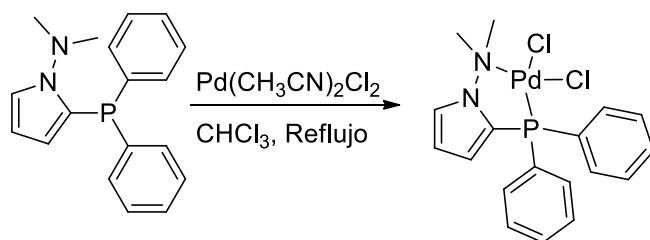
A. Síntesis de ligante [N,P]



Esquema 22 Preparación del ligante [N, P] basado en pirrol

B. Síntesis del compuesto de coordinación de paladio

En un matraz bola de 50 mL se prepara una solución de *N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amina (8.3 mmol) en THF anhidro (30 mL) sometido a atmosfera de Nitrógeno. Esta solución fue enfriada a -78°C y después se adiciona *n*-butil litio (9.9 mmol, 1.2 equiv., Sol. 2.5 M en hexano) gota a gota mediante jeringa. La mezcla fue gradualmente calentada a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C , seguido por la adición de clorodifenilfosfina (8.3 mmol) y agitando a temperatura ambiente por 2hs. El solvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna mediante elución con Hexano/Acetato de etilo.

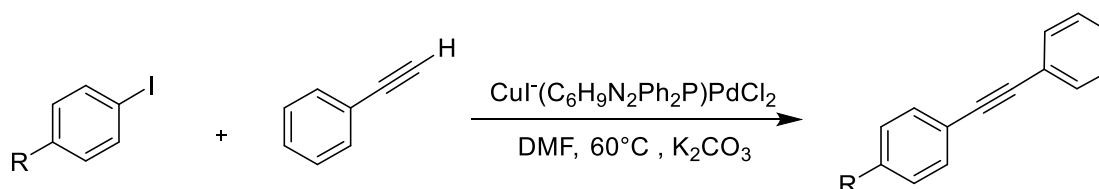


Esquema 23 Coordinación de Ligante [N, P] con $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$

En un matraz bola de 50 mL se prepara una solución de *N,N*-dimetil-1H-pirrol-1-amino-2-difenilfosfina (0.68 mmol) y $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (0.68 mmol) en cloroformo (30mL). Esta mezcla se

calentó a reflujo por 2hs. La solución fue enfriada a temperatura ambiente. El solvente fue removido mediante vacío, dejando un residuo amarillo, el cual fue disuelto en una mínima cantidad de diclorometano. El crudo fue filtrado a través de celita y a la solución obtenida se le adicionó lentamente hexano para inducir la formación de un sólido amarillo, el cual fue filtrado, lavado con hexano y secado mediante vacío para dar el compuesto de coordinación, N,N-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina dicloro paladio (II).

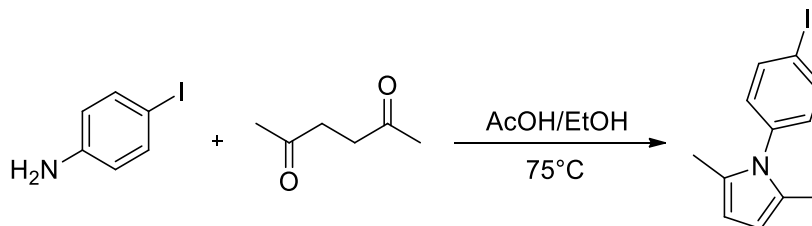
C. Acoplamiento Cruzado de Sonogashira.



Esquema 24 Reacción Acoplamiento de Sonogashira

En un matraz bola de dos bocas de 50mL se prepara una solución de fenilacetileno (2.064mmol) y yoduro cuproso (0.014mmol) en DMF anhidro (5mL). Esta mezcla se llevó a una temperatura de 60°C bajo atmosfera de Argón. En un segundo matraz bola de una boca se prepara una solución de 4-yodo tolueno (1.376mmol) y N,N-dimetil-1H-pirrol-1-amina-2-difenilfosfina dicloro paladio (II) (0.01 mmol) en DMF anhidro (5mL) sometido a atmosfera de Argón. Esta solución se adiciona mediante cánula al matraz de dos bocas. Se deja alcanzar la temperatura correspondiente y se deja por 1h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se adiciona agua. Se agrega éter etílico y se separa la fase orgánica, a la fase orgánica se le hacen tres lavados con agua, posteriormente la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue removido mediante presión reducida y finalmente se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente hexano. La base, la cantidad de catalizador, la cantidad de co-catalizador, el yoduro de arilo y la temperatura pueden cambiar de acuerdo al experimento que se realice.

D. Síntesis de 1-(4-yodo fenil)-2,5-dimetil 1H pirrol

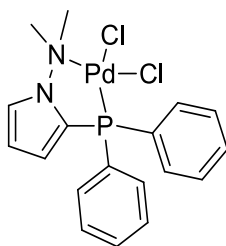


Esquema 25. Reacción de Paal-Knorr

En un matraz bola de 10 mL se prepara una solución de 4-yodo anilina (2.283mmol) y 2,5 hexanodiona (2.075mmol) con etanol (5mL) seguido de ácido acético glacial (0.1mL). Esta mezcla de reacción se lleva a una temperatura de 75°C por 1h. Se evapora la mayor cantidad

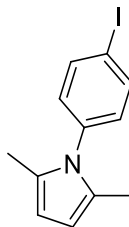
de disolvente mediante destilación a presión reducida. El crudo de reacción se redissuelve con diclorometano para realizar un lavado con una solución saturada de bicarbonato. Se recupera la fase orgánica y se lava con agua destilada, posteriormente se recupera la fase orgánica, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Finalmente, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente mezcla 80:20 hexano/diclorometano.

IX. Datos Espectroscópicos.



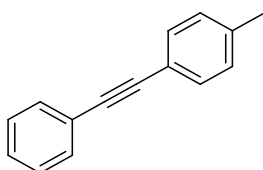
2-(difenilfosfina)-*N,N*-dimetil-1*H*-pirrol-1-amino dicloro paladio (II) (1) ⁴¹

Sólido amarillo, punto de fusión: 280°C IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹) 3101,2930,2000-1600,756-716 ³¹P RMN(50 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 16.7 ¹H RMN(300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)=7.85 (4H, J=2.2 Hz), 7.5 (ddd, 6H, J=4.5 Hz), 7.39 (d 1H, J=1.2Hz) 6.67 (d,1H, J1.2Hz) 6.32 (t, 1H, J=1.6Hz), 3.71 (s, 6H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 133.6 (d, J=12Hz), 132.5 (d, J= 3Hz) 129.2 (d, J=12.7 Hz) 127.9)_i(d, J68.2 Hz) 121.9 (d, J=73.5 Hz), 117.5 (d, J=8. Hz) 117.1 (d, J=8 Hz) 113.2, 57.3 MS (FAB⁺) m/z (%): 442 [M⁺] (2), 437[M⁺-C₁₈H₁₉ClN₂PPd] (2), 294 [M⁺-C₁₈H₁₉N₂PPd] (15), 251 [M⁺-C₁₆H₁₄NP] (100) 174 [M⁺-C₁₀H₉NP] (37), 143 [M⁺-C₁₀H₉N] (32) 77 [M⁺-C₆H₅] (5)



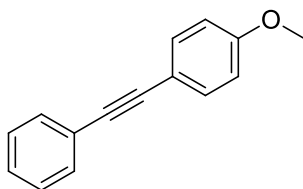
1-(4-yodo fenil)-2,5 dimetil-1H-pirrol (3f)⁶³

Compuesto sólido color blanco. Punto de Fusión: 63-64°C, **RMN ¹H CDCl₃**: δ: 2.06 (s, 6H), 5.93 (s, 2H), 7.00 (d, 2H J=9Hz), 7.81 (d, 2H, J=9Hz) **RMN ¹³C CDCl₃**: δ: 13.07, 92.97, 106.15, 128.65, 130.15, 138.33, 138.71 **IR ν_{máx} (cm⁻¹)** 1320, 1335 Φ-N, 1582, 1477 anillo aromático, 836 sustitución 1,4 anillo aromático **EM (DART) m/z** 296 [M-H] 298 [M+2H]⁺



1-metil-4-feniletinil benceno (5a)⁶⁴

Compuesto sólido blanco, Punto de Fusión: 67-68°C, **RMN ¹H CDCl₃**: δ: 2.35 (s, 3H), 7.13 (d, 2H, J=9Hz), 7.32 (d, 2H, J=9Hz), 7.42 (d, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), **RMN ¹³C δ**: 21.6, 88.8, 89.6, 120.2, 123.5, 128.1, 128.4, 128.5, 129.2, 131.6, 131.7, 138.5, **IR ν_{máx} (cm⁻¹)** 2918 metilo (-CH₃), 2214 alquino central (C-C≡C-C), 1508,1593 anillo aromático, 816 sustituyentes 1,4 **EM (DART+) m/z** 192 [M⁺]⁺, 193 [M+H⁺]



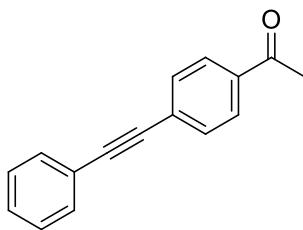
1-metoxi-4-feniletinil benceno (5b)⁶⁵

Compuesto sólido blanco, Punto de fusión: 57-58°C, **RMN ¹H, CDCl₃**: δ: 3.82 (s, 3H), 6.87 (d, 2H, J=8.4MHz), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 4H) **RMN ¹³C, CDCl₃**: δ: 55.33, 88.14, 89.45, 114.05, 115.40, 123.63, 128.00, 128.38, 131.50, 133.11, 159.65 **IR ν_{máx} (cm⁻¹)** 2837 metoxilo (-OMe), 2216 alquino central (C-C≡C-C), 1498; 1594 anillo aromático, 832 sustituyentes 1,4 **EM (DART) m/z** 208[M⁺]⁺, 209[M+H⁺], 210 [M+2H⁺]

⁶³ Sinha, M. K.; Reany, O., Parvari, G.; Karmakar, A.; Keinan, E, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9056-9067

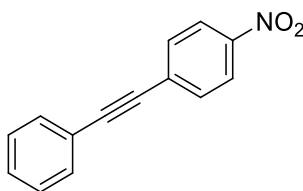
⁶⁴ Park, K.; Bae, G.; Moon, J.; Choe, J.; Song, K. H.; Lee, S., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6244

⁶⁵ Wan, S.; Wang, S. R.; Lu, W. J., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4349



1-(4-(feniletinil) fenil) etanona (5c)⁶⁶

Compuesto sólido anaranjado, **RMN ¹H CDCl₃ δ:** 2.63 (s, 3H), 7.40-7.38(m,3H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.62 (d, 2H, J=9Hz), 7.95(d, 2H, J=9 Hz) **RMN ¹³C CDCl₃ δ:** 26.66, 88.64, 92.75, 122.64, 128.20, 128.30, 128.48, 128.85, 131.71, 131.76, 136.16, 197.39. **IR v_{máx} (cm⁻¹)** 2218 alquino central (C-C≡C-C), 1358 (-CO-CH₃), 1505; 1601 anillo aromático, 831 sustituyentes 1,4 **EM (DART) m/z** 221 [M] 222 [M+H]⁺

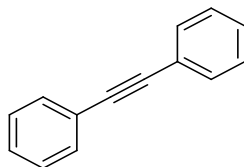


1-nitro-4-feniletinil benceno (5d)⁶⁷

Compuesto sólido amarillo, Punto de fusión: 115-116°C, **RMN ¹H CDCl₃ δ:** 7.38-7.40 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.65 (d, 2H, J=9 Hz) 8.21 (d, 2H, J=9Hz) **RMN ¹³C CDCl₃ δ:** 87.56, 94.74, 122.10, 123.66, 128.57, 129.32, 130.87, 131.87, 132.29, 146.96 **IR v_{máx} (cm⁻¹)** 2214 alquino central(C-C≡C-C), 1590, 1494 anillo aromático, 1508, 1343 grupo nitro, 833 sustituyente 1,4 **EM (DART) m/z** 224 [M] 225 [M+H]⁺

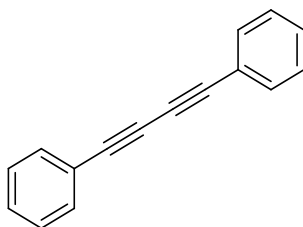
⁶⁶ Linderman, S. V.; Struchkov, Y. T.; Khotina, I. A.; Mokhailov, V. N.; Rusanov, A. L., *Russ. Chem. Bull.*, **1994**, 43, 1873-1879

⁶⁷ Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Dasgupta, P., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2048



1,2 difenil etino (5e)⁶⁴

Compuesto sólido blanco, Punto de Fusión: 50-51°C, **RMN ¹H CDCl₃ δ:** 7.52-7.65 (m, 2H) 7.44-7.39 (m, 3H) **RMN ¹³C CDCl₃ δ:** 89.45, 123.31, 128.37, 128.42, 131.67. **IR v_{máx} (cm⁻¹)** 2191 alquino central (C-C≡C-C) 1493; 1599 anillo aromático, 752; 687 sustituyentes para **EM (DART) m/z** 197 [M+NH₄⁺]



1,4 difenilbutadi-ino (6)⁶⁸

Compuesto sólido blanco, Punto de fusión: 85-86°C, **RMN ¹H CDCl₃ δ:** 7.66-7.47 (m, 3H), 7.36 (d, 2H). **RMN ¹³C δ:** 73.91, 81.56, 121.78, 128.46, 129.24, 132.52 **IR v_{máx} (cm⁻¹)** 2192 alquino central (C-C≡C-C) 1488, 1594 anillo aromático 753, 710 sustituyentes posición para **EM (DART) m/z** 202 (M⁺)⁺, 203 [M+H⁺], 204 [M⁺+2], 221 [M⁺+NH₄⁺]

⁶⁸ Grignard, V.; Tcheoufaki, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1929**, 188, 357.

Glosario.

Catalizador. Es un componente que permite que una reacción que procede lentamente en su ausencia, bajando la energía de activación y favoreciendo el paso de reactivos a productos. Este es agregado a la mezcla de reacción en cantidades que son mucho menor a las estequiométricas (entre 10^{-6} y 10^{-1})

Co-catalizador. Sustancia que juega un papel de catalizador en alguna parte del ciclo catalítico.

Catálisis. Es la aceleración de una reacción química por una cantidad pequeña de una sustancia la cual toma parte de la reacción, pero al final esta no cambia por la reacción.

Catálisis Homogénea. Es cuando el catalizador y las sustancias son mezcladas o disueltas en la mezcla de reacción formando solo una fase.

Catálisis Heterogénea. Es cuando las sustancias y el catalizador son mezclados formando dos fases diferentes en la mezcla de reacción.

Catálisis Organometálica. Es entender el rol del metal en sus reacciones con compuestos orgánicas pueden ser estequiométricas o catalíticas

Cantidad Catalítica. Es una pequeña cantidad (metal-sustrato en relaciones molares mucho menores a 1)

Cantidad Estequiométrica. Es la cantidad necesaria de un reactivo para completar una reacción.

Carbeno. Es un átomo de carbono que tiene un par de electrones libres y es neutro.

Un carbeno puede ser singulete o triplete. Si ambos electrones están dentro del mismo orbital spin antiparalelo, el carbeno es singulete. Si los dos electrones se encuentran en diferentes orbitales se tiene un carbeno triplete.

NHC-Carbeno. Un N-Carbeno Heterociclo es un carbeno singulete el cual está incorporado en un heterociclo que contiene nitrógeno.

Reacción de Acoplamiento. Es una reacción catalizada metales de transición entre aril, vinil o triflatos de halogenuros en presencia de una base formando enlaces C-C.

Reacción de Acoplamiento Cruzado. Es una reacción catalizada por metales de transición entre un nucleófilo organometálico con un electrófilo orgánico que tiene un grupo saliente.

Reacción Estequiométrica. Son reacciones en las cuales se usan cantidades estequiométricas en sus reactivos.

OLED. Componente electrónico de dos terminales que permite la circulación de la corriente eléctrica a través de los compuestos orgánicos que lo forman hacia una sola dirección emitiendo luz en forma electroluminiscencia.

Receptor Agonista. Un fármaco que, tras la unión a su receptor, favorece la conformación activa del receptor.