



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

Síntesis catalítica de biarilos empleando ligantes [P, N] con núcleo pirrólico

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. Salvador Cortés Mendoza.

TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés  
Instituto de Química.

Ciudad de México , Junio de 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**“Síntesis catalítica de biarilos empleando ligantes [P, N] con  
núcleo pirrólico”**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

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

**Q. Salvador Cortés Mendoza.**



Ciudad de México, Junio de 2017

H. Jurado.

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| <b>Presidente</b> | Dra. Laura María Gasque Silva   |
| <b>Vocal</b>      | Dr. José Norberto Farfán García |
| <b>Vocal</b>      | Dr. Noé Zuñiga Villareal        |
| <b>Vocal</b>      | Dr. Marcos Hernández Rodríguez  |
| <b>Secretario</b> | Dr. Fernando Ortega Jiménez     |

## Contenido

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.     | INTRODUCCIÓN.....  | 1  |
| 2.     | ANTECEDENTES.....  | 3  |
| 2.1.   | Generalidades sobre catálisis.....   | 3  |
| 2.2.   | Acoplamiento cruzado C-C.....  | 5  |
| 2.3.   | Acoplamiento Suzuki-Miyaura.....   | 8  |
| 2.4.   | Mecanismo del acoplamiento Suzuki-Miyaura.....                                       | 9  |
| 2.4.1. | Generación de la especie activa.....   | 9  |
| 2.4.2. | Adición oxidante.....  | 10 |
| 2.4.3. | Transmetalación.....   | 10 |
| 2.4.4. | Eliminación reductiva.....   | 13 |
| 2.5.   | Generalidades acerca del pirrol.....   | 14 |
| 2.6.   | Reacción de <i>orto</i> -metalación dirigida.....                                    | 19 |
| 2.6.1. | Mecanismo del proceso DoM.....   | 19 |
| 2.7.   | Generalidades sobre fosfinas.....  | 20 |
| 2.8.   | Diseño de ligantes y catálisis homogénea.....  | 22 |
| 2.9.   | Ligantes [P, N].....   | 23 |
| 3.     | OBJETIVOS.....   | 26 |
| 4.     | RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....  | 27 |
| 4.1.   | Síntesis y caracterización de los ligantes.....                                      | 28 |
| 4.2.   | Estudio de RMN- <sup>31</sup> P y <sup>1</sup> J <sub>PSe</sub> de los ligantes..... | 35 |
| 4.3.   | Síntesis y caracterización de los complejos de paladio (II).....                     | 39 |
| 4.4.   | Evaluación catalítica.....   | 44 |
| 4.5.   | Síntesis de biarilos mediante acoplamiento Suzuki-Miyaura.....                       | 48 |
| 5.     | CONCLUSIONES.....  | 63 |
| 6.     | SECCIÓN EXPERIMENTAL.....  | 64 |
| 7.     | RESUMEN ESPECTROSCÓPICO.....   | 66 |

# 1. INTRODUCCIÓN.

La catálisis es un fenómeno de gran relevancia, que interviene en procesos industriales facilitando la obtención de fármacos, petroquímicos y un sin número de químicos finos de manera específica y limpia. En la academia aporta una inmensa cantidad de conocimiento, ofreciendo soluciones en diversas áreas de la ciencia como la química medicinal, materiales, farmacia, etc. El número de procesos en que la catálisis interviene crece continuamente, con una gran variedad de sofisticados sistemas catalíticos mediante los cuales se obtienen químicos finos, además de que en el laboratorio muchas reacciones catalíticas se han vuelto indispensables.<sup>1</sup>

Dentro de las reacciones catalíticas, las reacciones de formación de enlace carbono-carbono son procesos importantes, debido a que son pasos clave en la construcción de moléculas complejas con actividad biológica como agroquímicos y fármacos. También son vitales en el desarrollo de nuevas generaciones de materiales orgánicos con nuevas propiedades electrónicas, ópticas o mecánicas, que pueden tener un rol importante en la floreciente área de la nanotecnología.

Durante los últimos 40 años, las metodologías más importantes en la formación de enlaces carbono-carbono han involucrado el uso de metales de transición para mediar las reacciones en una manera controlada y selectiva. La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, entre los diferentes tipos de compuestos de organoboro y varios electrófilos orgánicos como halogenuros o triflatos en presencia de una base (acoplamiento Suzuki-Miyaura), provee una metodología general y poderosa para la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>2</sup> El impacto de reacción Suzuki-Miyaura en la investigación académica e industrial, ha sido inmensa. Durante las dos décadas pasadas, se ha convertido posiblemente en uno de los más eficientes métodos para la construcción de biarilos o mitades aromáticas sustituidas; compuestos que contienen estas subestructuras constituyen importantes bloques de construcción de polímeros, ligantes, y productos naturales como alcaloides y numerosas moléculas biológicamente activas.<sup>3</sup>

Por otro lado, ligantes de tipo [P, N] han sido aplicados a una amplia variedad de reacciones, desde hidrogenación<sup>4</sup> y sustitución alílica<sup>5</sup>, hasta adición conjugada a enonas<sup>6</sup>. Su popularidad surge de la inherente disparidad de los grupos donadores en el átomo de nitrógeno y fósforo, haciendo que un sitio de enlace sea un aceptor  $\pi$  blando que tiene un efecto *trans* pronunciado y el otro sitio sea un donador  $\sigma$  duro. En adición, las propiedades estéricas y electrónicas de ambos grupos pueden ser modificados de manera independiente, haciéndolos particularmente atractivos

---

<sup>1</sup> Van Leeuwen P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis. Understanding the art*. FE. **2004**. Kluwer Academic Publishers. Pp. 1-2.

<sup>2</sup> Suzuki, A. *Discurso del Premio Nobel*. **2010**.

<sup>3</sup> Martin, R.; Buchwald, S. L.; *Accounts of Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.

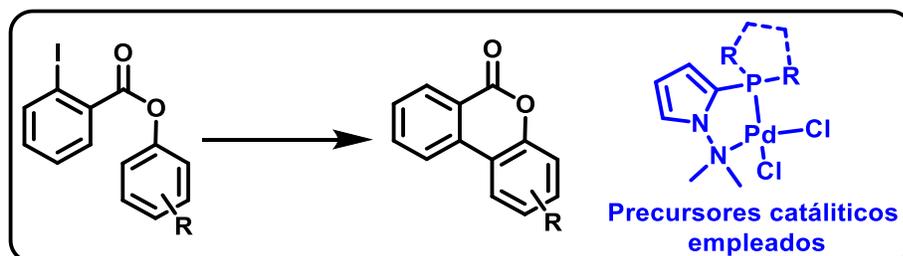
<sup>4</sup> Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402-1411.

<sup>5</sup> Helmchen, G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 203-214.

<sup>6</sup> Hu, X; Chen, H.; Zhang, X. *Angew Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3518-3521.

## Introducción

desde un punto de vista estructural.<sup>7</sup> En este sentido, nuestro grupo de investigación ha estado interesado en la síntesis y aplicaciones de ligantes tipo [P, N] basados en pirrol, y recientemente ha demostrado la eficiencia de estos, en la síntesis de algunas dibenzo- $\alpha$ -pironas (Esquema 1), mediante una arilación intramolecular.<sup>8</sup>



Esquema 1. Arilación intramolecular directa, mediada por complejos de paladio (II).

La tolerancia a varios grupos funcionales y la alta actividad exhibida por estos ligantes, permitió al grupo de investigación llevar a cabo la síntesis total de un compuesto conocido como arnotina I (Figura 1).<sup>9</sup>

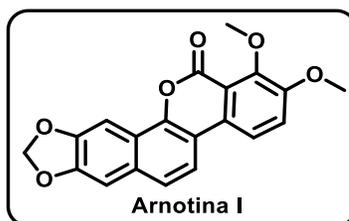


Figura 1. Estructura del Arnotina I.

Con el propósito de dar continuidad al estudio de la reactividad de los ligantes [P, N] desarrollados por el grupo, en esta tesis se explora la actividad catalítica de algunos de estos ligantes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, para determinar su eficiencia, y una futura aplicación en la versión asimétrica de este acoplamiento.

<sup>7</sup> Vasilenko, V.; Roth, T.; Blasius, C. K.; Intorp, S. N.; Wadepohl, H. Gade, L. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 846-853.

<sup>8</sup> Suárez-Meneses J. V.; Daran J. C.; Oukhrib A.; Cordero-Vargas A.; Gouyguo M.; Ortega Alfaro M. C.; Urrutigoity M.; López-Cortés J. G. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 9621-9630.

<sup>9</sup> Suárez-Meneses J. V.; Bonilla-Reyes E.; Blé-Gonzalés E. A.; Ortega-Alfaro M. C.; Alfredo Toscano R.; Cordero-Vargas A.; López-Cortés J. G. *Tetrahedron.* **2014**, 40, 1422-1430.



Es decir, un catalizador actúa termodinámicamente bajando la energía de activación involucrada (Figura 2) en la formación de los productos proveyendo una ruta alternativa, evitando el paso lento determinante de la velocidad de la reacción no catalizada. Actualmente es conocido que un catalizador, no solo incrementa la velocidad, sino también puede influenciar la selectividad de una reacción química, lo que es extremadamente relevante en la industria y la academia. La investigación en catálisis es uno de los principales campos en ciencia aplicada e involucra muchas áreas de la química, especialmente la química organometálica y ciencia de materiales. La catálisis también es importante en lo que se conoce como química verde, ya que se generan menos residuos y se forman menos subproductos, minimizando el impacto ambiental.

Hoy, se puede distinguir entre catálisis homogénea, heterogénea y bio catálisis. La catálisis homogénea en el más amplio sentido, consiste en catálisis ácido-base y catálisis que involucran compuestos metálicos. Típicamente la catálisis homogénea en fase líquida involucra reacciones que siguen mecanismos de coordinación que son catalizados por complejos que contienen metales de transición o compuestos organometálicos. Por lo que la catálisis homogénea representa un verdadero campo interdisciplinario de la ciencia, en el cual los químicos de todas las disciplinas trabajan juntos.<sup>12</sup>

Algunas de las transformaciones fundamentales en química orgánica involucran la formación de enlaces carbono-carbono. El enlace carbono-carbono está presente en un amplio rango de moléculas: desde compuestos simples a complejos sistemas biológicos. Los químicos orgánicos se interesan en la construcción eficiente de moléculas a partir de bloques de construcción simples, lo cual requiere nuevos enlaces C-C. Sin embargo, algunos de los métodos más conocidos usados en química orgánica tienen mala economía atómica y producen subproductos contaminantes. Con el reciente enfoque en metodologías “verdes”, reacciones que minimicen tales subproductos y aun así produzcan los enlaces deseados son de gran interés.

La química de metales de transición ha probado ser una invaluable herramienta en síntesis orgánica. Cuando se usan en cantidades catalíticas, los metales de transición proporcionan una ruta eficiente y rápida hacia los enlaces C-C. Algunos de los más prominentes avances han sido las reacciones de metátesis de cierre de anillo (Grubbs, Sroock) y las reacciones de acoplamiento cruzado (Heck, Negishi, Suzuki); ambos grupos fueron reconocidos con el premio Nobel de Química, de este último se hablará en la siguiente sección. También existen varias aplicaciones industriales, como el proceso Ziegler-Natta<sup>13</sup> usado en la producción de polímeros de cadena larga, y el proceso de olefinación de capa alta para la formación de olefinas de bajo peso molecular.<sup>14</sup>

---

<sup>12</sup> Behr, A.; Neubert, P.; *Applied Homogeneous Catalysis*. Wiley-VCH Verlag & Co. **2012**. Pp. 1-2.

<sup>13</sup> Eisch, J. J. *Organomet.* **2012**, 31 (14), 4917-4932.

<sup>14</sup> Lutz, E. F. *J. Chem Educ.* **1986**, 63 (3), 202-203.

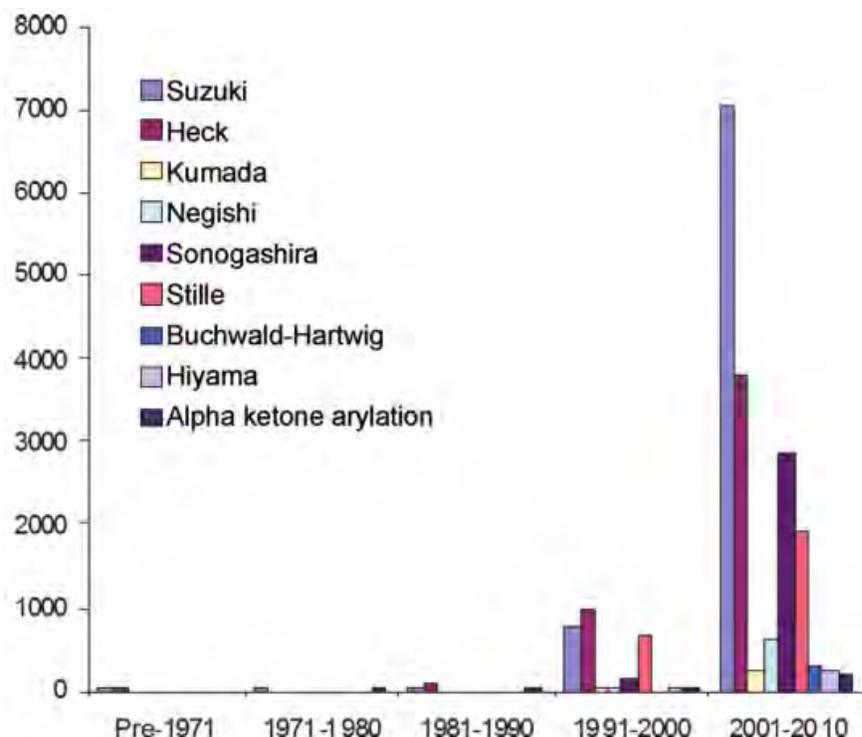
## 2.2. Acoplamiento cruzado C-C.

El premio Nobel de química de 2010, fue otorgado a Richard Heck, Ei-ichi Negishi, y Akira Suzuki (Figura 3), por sus descubrimientos, que condujeron a los fundamentos del campo las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Sus observaciones revolucionaron la manera en que los químicos conceptualizaban y construían moléculas, simultáneamente proporcionaron métodos, antes imposibles, para formación de enlaces C-C.



**Figura 3.** Galardonados con el premio Nobel de química de 2010.

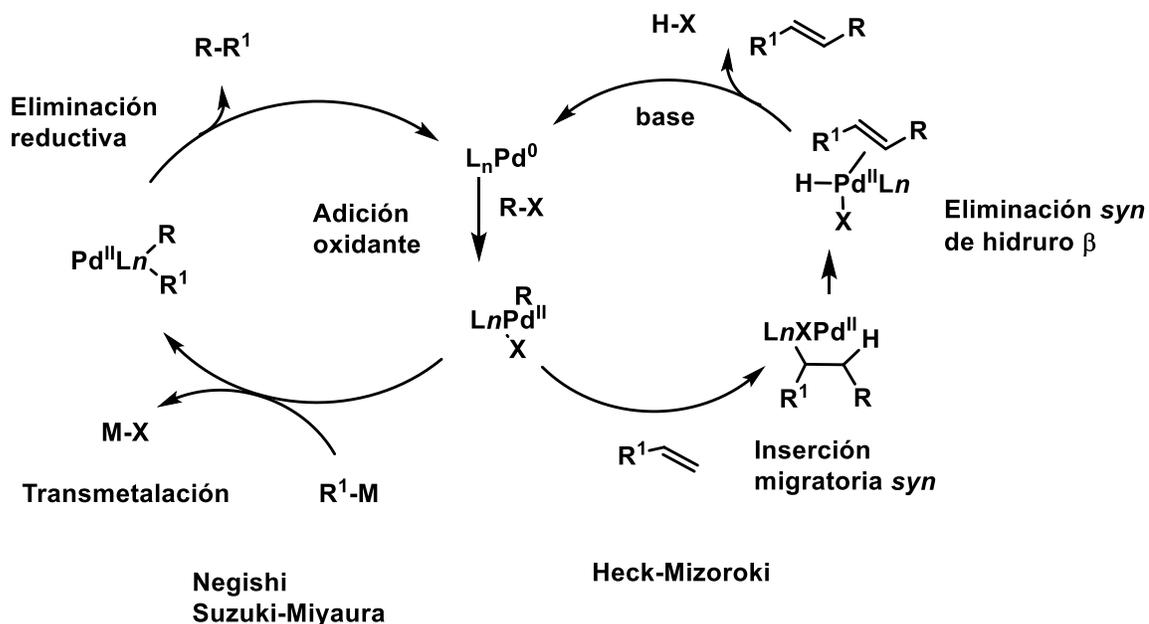
Con el tiempo, estos descubrimientos sirvieron de inspiración para el desarrollo de otros acoplamientos, como el acoplamiento C-heteroátomo,  $\alpha$ -arilación por activación del enlace C-H, por mencionar algunos. Investigadores a nivel mundial se esfuerzan por extender, aplicar y descubrir nuevas variantes de estas poderosas herramientas, tales esfuerzos continúan en crecimiento, como se ilustra en la Figura 4. Un crecimiento sustancial en esta área ha tomado lugar durante la última década en términos de publicaciones y patentes, con el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura como el más popular, seguido por Heck y Sonogashira. Sin embargo, todas las transformaciones mediadas por paladio continúan teniendo atención de las comunidades académica e industrial.



**Figura 4.** Crecimiento en el número de publicaciones y patentes en reacciones de acoplamiento cruzado.

El mecanismo generalmente aceptado para estas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio está descrito en el Esquema 2. Común a ambos tipos de acoplamiento, es la adición oxidante del halogenuro de arilo (o pseudo-halogenuro) a la especie catalíticamente activa  $L_nPd^0$ , la cual inicia el ciclo catalítico. En esta fase el proceso diverge, en el acoplamiento Mizoroki-Heck, la reacción progresa por la coordinación de un alqueno a la especie de  $Pd^{II}$ , seguida de una inserción migratoria *syn*. La regioselectividad de esta inserción depende de la naturaleza del alqueno, el catalizador y las condiciones de reacción empleados. La nueva especie de organopaladio sufre una  $\beta$ -eliminación del hidruro *syn*, para formar el producto. Subsecuentemente, una eliminación de H-X, asistida por la base desde  $[L_nPd(H)(X)]$  ocurre para regenerar el catalizador  $L_nPd^0$ . Alternativamente, en las reacciones Negishi y Suzuki (y procesos relacionados Corriu-Kumada, Stille e Hiyama), la adición oxidante es seguida por la transmetalación de una especie organometálica para generar un intermediario de  $Pd^{II}$  que soporta los dos fragmentos orgánicos. Subsecuentemente la eliminación reductiva resulta en la formación del enlace C-C, con la regeneración de la especie de  $Pd^0$ , para que pueda reingresar en el ciclo catalítico.<sup>15</sup>

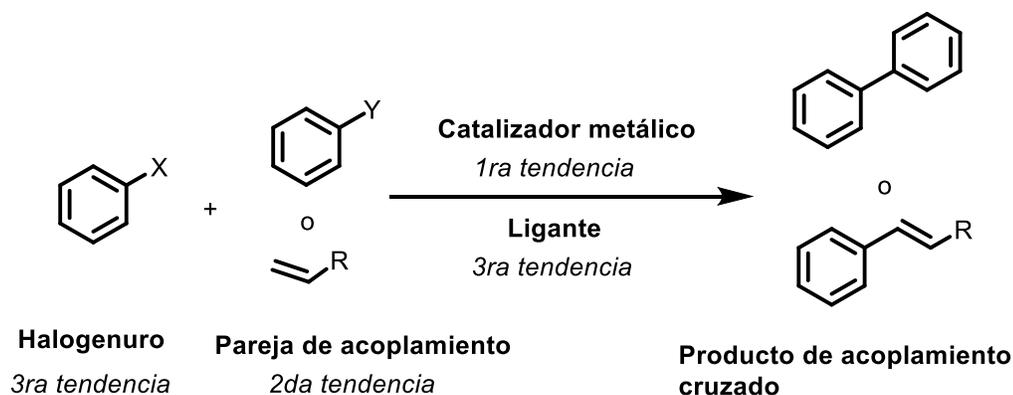
<sup>15</sup> Johanson Seechurn, C. C. C.; Kitching M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062-5085.



**Esquema 2.** Ciclos catalíticos generales para las reacciones Mizoroki-Heck, Negishi y Suzuki-Miyaura.

El trabajo de Heck, Negishi y Suzuki, demostró que átomos de carbono en todos los estados de hibridación (en su mayoría carbono  $sp^2$ ), pueden sufrir reacciones de formación de enlace C-C mediante catálisis con precursores de paladio. Este trabajo viene acompañado de una nueva era en la química orgánica que estimula los esfuerzos dedicados a la investigación mundial para ampliar los alcances de todas estas reacciones. Como consecuencia, fueron desarrolladas las reacciones de acoplamiento en condiciones suaves, con cargas de paladio bajas, usando sistemas catalíticos más eficientes por la incorporación de una plétera de ligantes con diferentes propiedades estéricas y electrónicas. Estos ligantes, últimamente han conducido al descubrimiento de nuevas reacciones de acoplamiento cruzado generando otros enlaces (C-N, C-O, C-P, C-S, C-B).

En un amplio sentido, después del descubrimiento del acoplamiento cruzado como concepto, el desarrollo de esta química, contempla tres periodos de tiempo o tendencias, (Esquema 3): 1ra tendencia: investigación de un catalizador metálico capaz de promover estas transformaciones de manera selectiva, 2da tendencia: expansión del alcance de las parejas de acoplamiento, y 3ra tendencia: el continuo mejoramiento y extensión de cada tipo de reacción, a través de la variación del ligante, un mayor alcance en el sustrato, mediante optimización de la reacción.



**Esquema 3.** Las tres tendencias de la química de acoplamiento definidas por el componente de reacción.

### 2.3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura.



**Figura 5.** Norio Miyaura (izquierda) y Akira Suzuki (derecha).

En 1979 Suzuki y sus colaboradores reportaron en dos artículos, en los que describen que compuestos de organoboro en presencia de una base, pueden ser usados como parejas de acoplamiento en el acoplamiento cruzado, mediado por paladio con halogenuros de vinilo o arilo.<sup>16</sup> Esto es, la activación de reactivos de organoboro con una base, genera intermediarios boronato que facilitan la transferencia del grupo orgánico del boro al paladio (transmetalación). La reacción se ha extendido también hacia grupos alquilo.



**Esquema 4.** Esquema general del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

<sup>16</sup> Miyaura, N.; Yamada, K., Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

Hay claras ventajas respecto a los otros acoplamientos catalizados por paladio, que incluyen: i) condiciones suaves de reacción; ii) disponibilidad de los reactivos de organoboro, los cuales son inertes al agua y solventes relacionados, así como al oxígeno, y generalmente estables hacia la temperatura; iii) tolerante a varios grupos funcionales; y iv) baja toxicidad de las materias primas y los subproductos. Estas características hacen del acoplamiento Suzuki-Miyaura una importante herramienta en química medicinal (Figura 6).

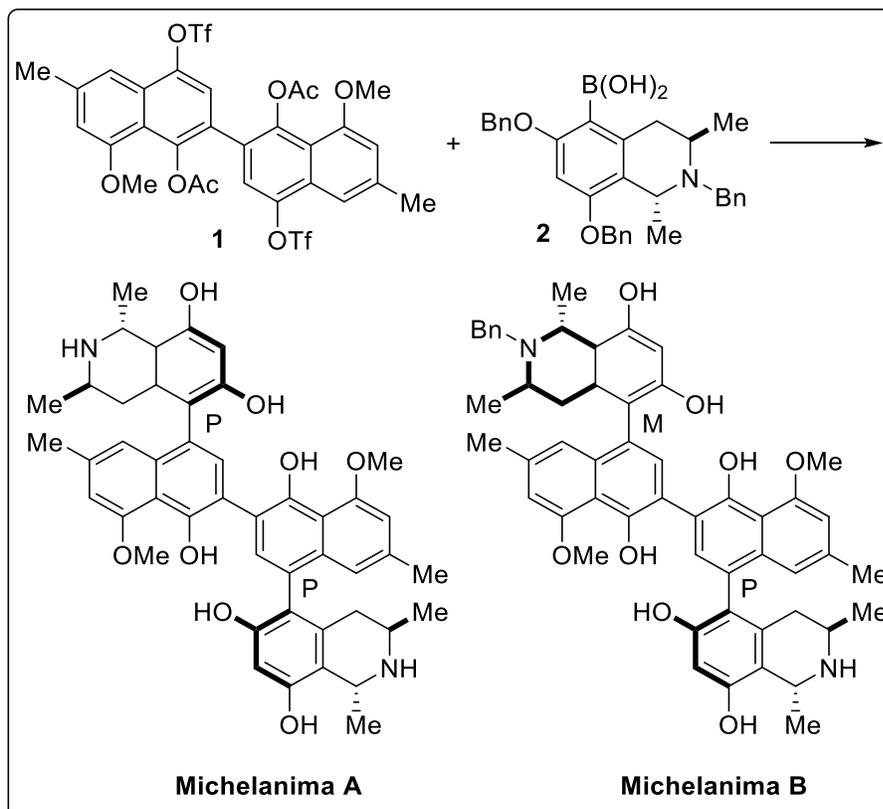


Figura 6. Alcaloides anti-VIH.

## 2.4. Mecanismo del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

### 2.4.1. Generación de la especie activa.

El ciclo catalítico actualmente aceptado para el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, típicamente inicia con una especie de paladio con estado de oxidación cero, usualmente  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ , o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , sin embargo, se han utilizado con éxito precursores de Pd(II), los cuales son reducidos para formar la especie requerida de Pd (0) *in situ*. La reducción de Pd (II) a Pd (0) puede ocurrir por la concomitante oxidación de la fosfina o del ácido borónico.<sup>17</sup> Una vez generada la especie activa de paladio ocurre la siguiente reacción.

<sup>17</sup> Amatore, C.; Carre, E.; Jutland, A.; M'Barki, M. *Organometallics*. **1995**, 14, 1818-

### 2.4.2. Adición oxidante.

La adición oxidante y la eliminación reductiva son centrales en la química organometálica y la enorme utilidad de los metales de transición puede ser atribuida a su habilidad de cambiar de estado de oxidación fácilmente. Para que la adición oxidante ocurra, el metal debe estar coordinativamente insaturado y también en un bajo estado de oxidación (0 ó +1). El grupo 10 es altamente propenso a sufrir una adición oxidante, como resultado  $Ni^0$  y  $Pd^0$  son los sistemas más comúnmente observados en aplicaciones de acoplamiento cruzado. Típicamente la adición oxidante a complejos  $d^{10}$  ( $L_nM$ ) decrece en el orden  $Ni > Pd > Pt$ .<sup>18</sup> Hay muchos mecanismos reportados para la adición oxidante y los mecanismos observados dependen fuertemente del sustrato y el metal empleado. Esta reacción puede ser clasificada en tres tipos de mecanismos; 1) concertado-asociativo, adición en un paso, 2) iónico,  $S_N2$ , pasos múltiples y 3) transferencia electrónica-mecanismos de cadena de radicales. La naturaleza nucleofílica del metal es enfatizada a través de cada mecanismo. Para los electrófilos a menudo empleados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, halogenuros de arilo y alqueno, es probable, aunque no ha sido probado que la adición oxidante ocurre vía el mecanismo de un paso concertado-asociativo.<sup>19</sup> Ligantes fosfina (además de  $R^-$  y  $H^-$ ) son excelentes donadores  $\sigma$  e incrementan la densidad electrónica en el metal haciéndolo más nucleofílico, facilitando la adición oxidante.

### 2.4.3. Transmetalación.

En general, los mecanismos de transmetalación en reacciones de acoplamiento cruzado han sido menos estudiados que los otros procesos. Para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, este estudio necesita la identificación, caracterización y medición de las velocidades de reacción de intermediario(s) clave de Pd (II) con el agente transmetalante activo. Un tema recurrente es el requisito de una base para que el acoplamiento proceda. El rol preciso de la base, cuya naturaleza es usualmente inorgánica, ha sido objeto de debate en el pasado. La complejidad general en la transmetalación surge de la propiedad fundamental de las especies de boro tri-coordinadas, las cuales son ácidos de Lewis en grados variables. La asociación de un cuarto ligante para generar un complejo tetra-coordinado "ato" es requerida para facilitar la transferencia eficiente de la parte orgánica de la especie organoboro al centro metálico. La cuestión clave es entonces la procedencia de este "cuarto ligante". El análisis puede ser subdividido al considerar dos distintos cursos de eventos: **A**) una especie de organoboro tetra-coordinada es generada a través de un equilibrio que es establecido *in situ*, y se asocia con el intermediario de la adición oxidante (1 en el Esquema 5) para transferir su parte orgánica.

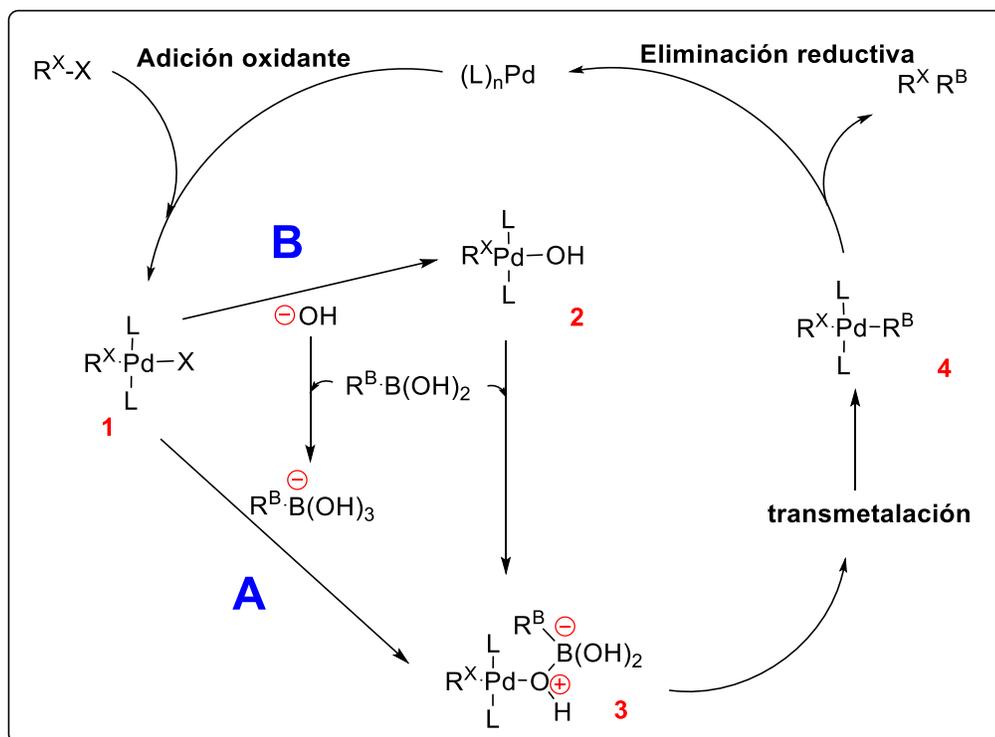
En la ruta llamada "boronato" o, **B**) un ligante en el catalizador de paladio actúa como base de Lewis hacia la especie de boro tri-coordinada, generando así la

---

<sup>18</sup> Gerlach, D. H.; Kane, A. R.; Parshall, G. W.; Jesson, J. P.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3543-3544.

<sup>19</sup> Hegedus, L. S. *Organometallic Reaction Mechanism. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; University Science Book: Mill Valley, **1994**; Cap. 2.

especie de boro tetra-coordinada requerida por asociación con paladio. Cuando este ligante unido al paladio, es un grupo alcoxi- o hidroxilo- (2), la ruta es referida como la ruta del “oxo-paladio”. La ambigüedad surge debido a las bases inorgánicas, en medios acuosos o alcohólicos, que son los frecuentemente utilizados en este acoplamiento, proporcionan los ligantes hidroxilo- o alcoxi-, que facilitan cualquier ruta **A** o **B**.



**Esquema 5.** Mecanismo general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

La elucidación de la ruta dominante hacia la transmetalación, no es sencilla: se deben establecer las especies cinéticamente activas de boro y paladio y puede que no sean las especies más abundantes presentes en el medio. Estas dificultades, están reflejadas en el gran número de estudios computacionales, espectroscópicos/espectrométricos y cinéticos contradictorios. El desarrollo esencial del acoplamiento Suzuki-Miyaura,<sup>7</sup> fue la consumación de los intentos fallidos previos,<sup>20,21</sup> que al acoplar reactivos de organoboro con halogenuros orgánicos fallaban, debido a que las especies neutras tri-coordinadas de organoboro, no son lo suficientemente nucleofílicas para realizar la transmetalación de manera eficiente.

La adición de NaOEt y NaOH, nominalmente convierte a los reactivos de organoboro en complejos “ato” tetra-coordinados más nucleofílicos, resultando la

<sup>20</sup> Negishi, E.-I.; Baba S. *J. Chem Soc. Chem Comm.* **1976**, 596b-597b.

<sup>21</sup> Baba S.; Negishi E.-I. *J. Am Chem Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.

formación del enlace C-C. Sin embargo, seis años después<sup>22</sup>, se sugirió una ruta alterna, que involucra intermediarios tipo alcoxi-paladio. Algunos estudios teóricos<sup>23,24</sup> compararon ambas rutas A y B. Para la ruta A, la formación de las especies boronato  $\text{RB(OH)}_3^-$  a partir de  $\text{RB(OH)}_2$  fue predicha como la de menor energía y la transmetalación inicia a través de la interacción coordinante entre el grupo hidroxilo en el boronato entrante  $[\text{RB(OH)}_3^-]$  y las especies  $[\text{L}_2\text{PdAr(Br)}]$ . Este proceso asociativo induce la salida del ligante bromuro para generar el intermediario clave **3**, antes de la transferencia de la mitad orgánica de boro a Pd.

Mientras que para la ruta B, las reacciones de transmetalación empiezan con las especies neutras  $\text{RB(OH)}_2$  y  $[\text{L}_2\text{PdAr(OH)}]$  y proceden con una barrera energética similar a la ruta A. Sin embargo, el estado de transición para el desplazamiento asociativo requerido del bromo con OH en el paladio no pudo ser localizado. La Técnica ESI-MS fue usada para analizar la transmetalación. Especies boronato cargadas negativamente y complejos halogenuro-paladio similares a **1**, fueron detectados en mezclas de reacción, pero no el intermediario oxo-paladio **2**. A pesar de que este análisis confirma la presencia del intermediario clave de la ruta A, no revela las características en cuanto a reactividad. Es de notar que, independientemente de la ruta que se sigan, ambos mecanismos convergen en **3**, el precursor de la transferencia de R de boro a paladio. Hasta la fecha, este intermediario clave permanece elusivo, probablemente debido a que la transferencia de R de boro a paladio es electrónicamente favorable.

En 2002, Miyaura<sup>25</sup> advirtió que el  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{Pd(OH)(Ph)}]_2$  reacciona a temperatura ambiente con ácido *p*-anisilborónico para dar los productos de homo- y acoplamiento cruzado en 85% de rendimiento, esto demuestra la viabilidad del segundo paso en la ruta B. Más recientemente, reportes independientes de los grupos de Amatore y Jutand<sup>26</sup>, Hartwig<sup>27</sup> y Schmidt<sup>28</sup> han detallado la transmetalación de manera cinética y estequiométrica. Los tres estudios concluyen que, al menos para los sistemas estudiados, la ruta B, es cinéticamente más favorable.

Recientemente se realizó un estudio mediante RI-RMN (RMN de inyección rápida) a baja temperatura y mediante estudios cinéticos fue posible identificar y caracterizar tres diferentes especies que contienen los enlaces Pd-O-B considerados intermediarios de pre-transmetalación (Figura 7).<sup>29</sup>

<sup>22</sup> Miyaura, N.; Yamada K.; Suginome, A.; Suzuki, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972-980.

<sup>23</sup> Braga, A. A. C.; Morgon N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9298-9307.

<sup>24</sup> Braga A. A. C; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Maseras, F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 25, 3647-3658.

<sup>25</sup> Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 54-57.

<sup>26</sup> Amatore, A.; Jutand, A. Le Duc G.; *Chem Eur. J.* **2011**, 17, 2492-2503.

<sup>27</sup> Carrow, B. P.; Hartwig J. F. *J. Am Chem. Soc.*; **2011**, 133, 2116-2119.

<sup>28</sup> Schmidt, A. F.; Kurokhtina, E. V.; Larina, E. V.; *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81, 1573-1574.

<sup>29</sup> Thomas, A. A.; Denmark, S. E. *Science.* **2016**, 352, 329-332.



Este mecanismo es más fácil con los sustituyentes diarilo (Figura 8) en posición *cis* lo que sugiere la participación de orbitales  $\pi$  durante la formación del enlace.

## 2.5. Generalidades acerca del pirrol.

El pirrol (Figura 9), es un heterociclo aromático de cinco miembros, tiene la fórmula  $C_4H_5N$ . Está presente en un cierto número de fármacos que son derivados del pirrol Figura 10,<sup>32</sup> además está presente en la naturaleza, en las porfirinas, el grupo hemo, clorofilas y porfirinógenos y extractos marinos (Figura 11).<sup>33</sup> El pirrol y los *N*-alquil-pirroles sencillos, son líquidos incoloros, con un olor relativamente débil, similar al de la anilina y así como la anilina, se oscurecen por auto oxidación. El pirrol está disponible comercialmente y es manufacturado por la interacción en fase gaseosa de furano y amoniaco catalizada por alumina.<sup>34</sup>

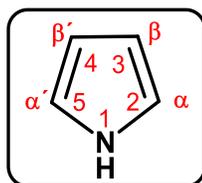


Figura 9. Sistemas de numeración más común en el pirrol.

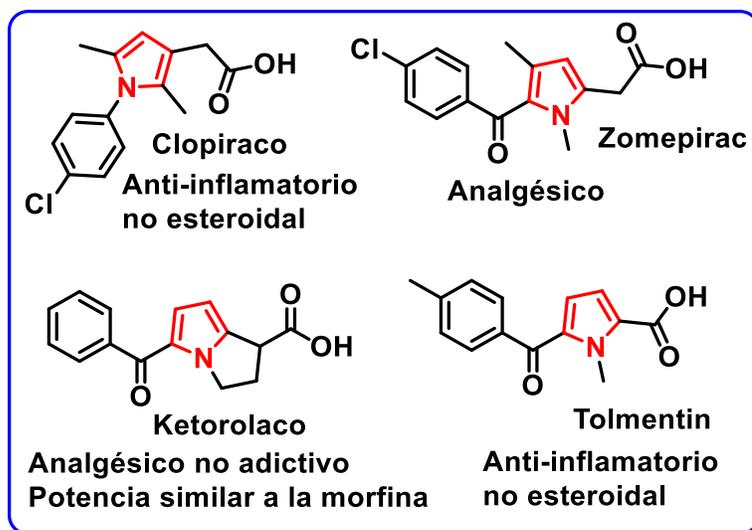
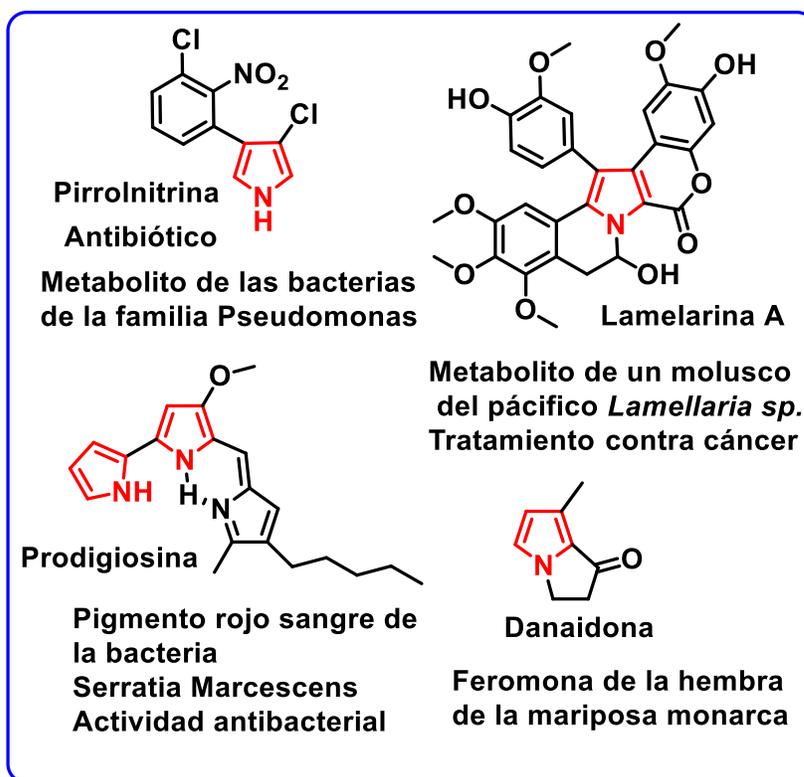


Figura 10. Algunos fármacos derivados de pirrol.

<sup>32</sup> Teixeira, C.; Barbault, F.; Rebehmed, J.; Liu, K.; Xie, L.; Lu, H.; Jiang, H.; Fan, B.; Maurel, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3039-3948.

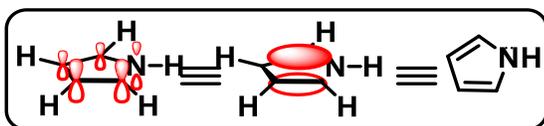
<sup>33</sup> Williamson, N. T.; Simonsen, H. T.; Ahmed, R. A.; Goldet, G.; Slater, H.; Woodley, L.; Leeper F. J.; Salmond, G. P. *Mol. Microbiol.* **2005**, *56*, 971-989.

<sup>34</sup> Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry* 5th Edition. **2010** Wiley & Sons. Ch. 16.



**Figura 11.** Ejemplos de compuestos naturales que contienen el pirrol en su estructura.

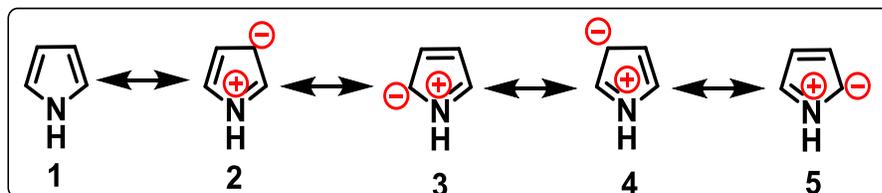
Cada átomo del anillo aromático, sea carbono o nitrógeno, está unido a otros dos por medio de un enlace  $\sigma$ , para cuya formación el átomo utiliza dos orbitales  $sp^2$ , que se encuentran en un plano y formando entre sí ángulos de aproximadamente  $120^\circ$ . Luego de contribuir con un electrón para cada enlace  $\sigma$ , le queda a cada carbono del anillo un electrón, mientras que al nitrógeno le sobran dos; estos electrones ocupan orbitales  $p$  que, al solaparse entre sí, generan nubes  $\pi$ : una encima y otra debajo del plano del anillo, que contienen un total de seis electrones (Figura 12).<sup>35</sup> Al igual que el furano y el tiofeno, pertenece a los heterociclos  $\pi$ -excesivos debido a que la densidad electrónica en cada átomo del anillo es mayor a uno.



**Figura 12.** Orbitales moleculares del pirrol

<sup>35</sup> Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química orgánica*, 5ª Edición. 1998. Pearson Educación. Pp. 1187.

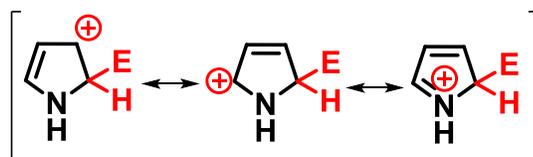
La presencia del nitrógeno en el anillo hace que el pirrol tenga formas mesoméricas (Esquema 6) que no contribuyen de manera equitativa al híbrido, el orden de importancia es: 1 > 3=5 > 2=4.



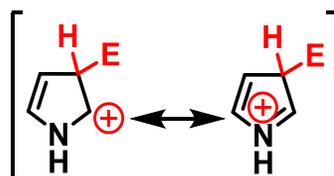
**Esquema 6.** Estructuras mesoméricas del pirrol

La resonancia conduce, al establecimiento de una carga parcial negativa en los carbonos y una carga parcial positiva en el nitrógeno. El efecto inductivo del nitrógeno es, usualmente, hacia el hetero-átomo y lejos del carbono, así que la distribución electrónica en el pirrol es un balance entre los dos efectos opuestos, de los cuales el efecto mesomérico es probablemente más significativo y esto resulta en un momento dipolar dirigido lejos del nitrógeno. Las longitudes de enlace del pirrol (Figura 9) están de acuerdo con esta exposición, esto es la longitud de enlace C3-C4 es mayor que la de los enlaces C2-C3 y C4-C5, pero apreciablemente más corta que en un enlace normal entre átomos de carbono con hibridación  $sp^2$ .<sup>36</sup>

La química del pirrol está dominada por la disposición de someterse a sustitución electrofílica aromática, preferentemente en posición  $\alpha$  y en menor medida en posición  $\beta$ . Los cationes intermedios formados por el ataque en posición  $\alpha$  y  $\beta$  son estabilizados por resonancia. La deslocalización involucra la donación de la densidad electrónica del hetero-átomo, siendo mayor en el intermedio del ataque en  $\alpha$ , como se ilustra por el número de formas resonantes de baja energía (Esquema 7).



**Intermedios para el ataque en  $\alpha$  por E+**



**Intermedios para el ataque en  $\beta$  por E+**

**Esquema 7.** Intermedios del pirrol en sustitución electrofílica aromática.

<sup>36</sup> Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry* 5<sup>th</sup> Edition. 2010 Wiley & Sons. Ch. 16.

Los sustituyentes a distancia en anillos de cinco miembros tienen efectos comparables a los que tienen en un anillo bencénico (Figura 13). Por ejemplo, grupos alquilo, dirigen *orto* y *para*, y grupos nitro dirigen *meta* aunque, estrictamente hablando los términos *orto/meta/para* no pueden ser aplicados a un anillo de cinco miembros.

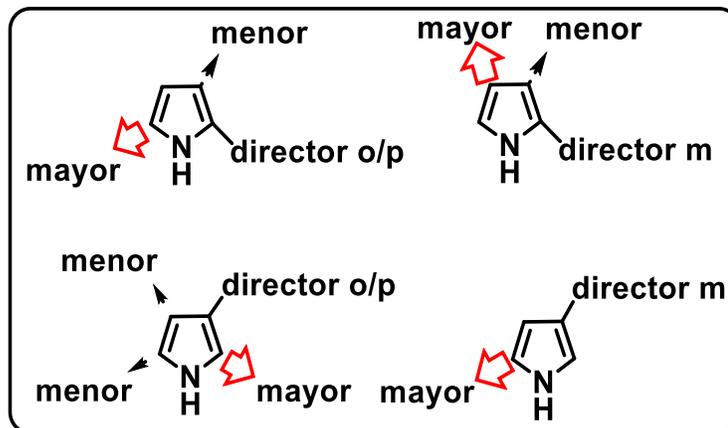
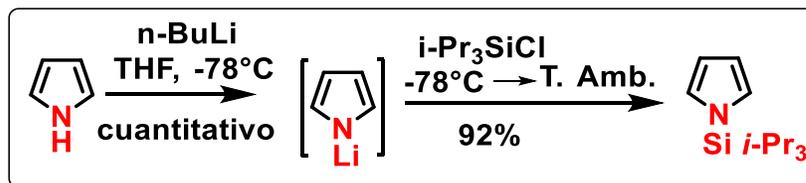


Figura 13. Efecto de los sustituyentes en la regioselectividad de la sustitución electrofílica.

En el pirrol hay tres posiciones para la sustitución, la posición *N*-,  $\alpha$ - y  $\beta$ -. La diferencia más importante en estas posiciones es la proximidad al átomo de nitrógeno. Dependiendo de las condiciones de reacción, la sustitución es posible en cada una de estas posiciones. La regioselectividad de la sustitución puede, en principio, ser controlada por las condiciones de reacción para hacer uso de las propiedades electrónicas específicas del pirrol. Si la reactividad intrínseca no provee la regioselectividad deseada, el uso de grupos protectores para bloquear ciertas posiciones puede ser un método a elegir.<sup>37</sup>

El pirrol es mucho más ácido ( $pK_a=17.5$ ) que una amina saturada comparable, por ejemplo, pirrolidina ( $pK_a\sim 44$ ), o anilina ( $pK_a=30.7$ ). Cualquier base fuerte efectuará la conversión completa de pirrol en el correspondiente anión pirrilo. El anión pirrilo es un nucleófilo y por lo tanto proporciona los medios necesarios para la introducción de diferentes sustituyentes en el nitrógeno del pirrol (Esquema 8).<sup>38</sup>

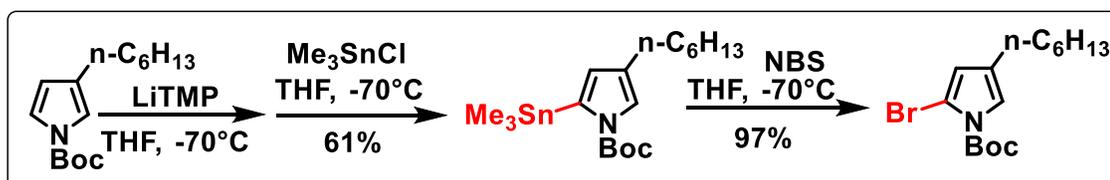


Esquema 8. Ejemplo de pirrol *N*-metalado para introducir un grupo funcional en el nitrógeno.

<sup>37</sup> Schmuck, C.; Rupprecht, D. *Synthesis*. **2007**, 20, 3095-3110.

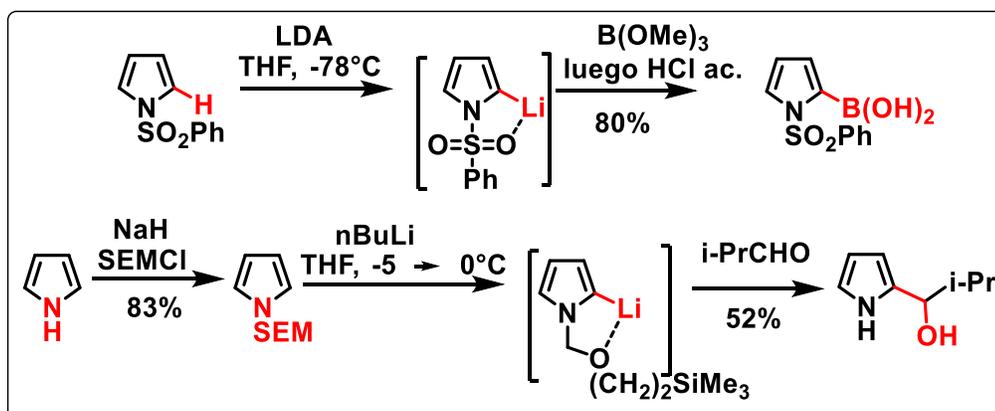
<sup>38</sup> Grehn, L.; Ragnarson, U.; A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 296-301.

La C-litiación de pirroles requiere la presencia de un sustituyente en posición *N*, un grupo alquilo o si se requiere un grupo removible como el fenilsulfonilo, carboxilato, etc. La metalación procede en la posición  $\alpha$ . Por ejemplo, la litiación de 1-*ter*-butoxicarbonil-3-*n*-hexilpirrol ocurre en el C-5 (Esquema 9), evitando el impedimento estérico y electrónico en la desprotonación alternativa en C-2.<sup>39</sup>



**Esquema 9.** Ejemplo de síntesis de pirrol C-metalado y su uso para introducir un grupo funcional en un carbono.

Las reacciones de las especies producidas por la  $\alpha$ -litiación de pirroles *N*-sustituidos son ampliamente usadas para la introducción de grupos, con electrófilos o por acoplamiento basado en la química del paladio. Algunos ejemplos donde hay grupos bloqueando la posición *N* y han sido usados en síntesis de pirroles  $\alpha$ -sustituidos, vía litiación se muestran en el Esquema 10.<sup>40</sup>



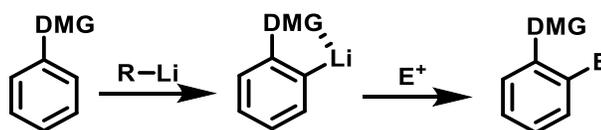
**Esquema 10.** Algunos ejemplos de síntesis de pirroles  $\alpha$ -sustituidos, via litiación.

<sup>39</sup> Groenedaal, L.; M. E. Van Loo; M. E. Vekemans; Meijer, E. W. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1589-1600.

<sup>40</sup> Edwars, M. P.; Doherty, A. M.; Ley, S. V.; Organ, H. M; *Tetrahedron.* **1986**, 42, 3723-3729.

## 2.6. Reacción de *orto*-metalación dirigida.

La reacción de *orto*-metalación dirigida (DoM, “*Directed ortho-metallation*”) descubierta por Gilman y Wittig,<sup>41</sup> es una estrategia muy importante para la síntesis regioespecífica de compuestos aromáticos y heteroaromáticos. Esta reacción comprende la desprotonación selectiva de un sitio *orto* a un grupo director de la metalación (DMG, “*Directed metallation group*”) mediante el empleo de una base fuerte, generalmente un reactivo de alquil-litio, dando lugar a una especie *orto*-metalada la cual puede reaccionar con diferentes electrófilos para generar compuestos 1, 2-disustituídos (Esquema 11)<sup>42</sup>.



Esquema 11. Reacción de *orto* metalación dirigida.

El grupo director de la metalación (DMG) es típicamente una base de Lewis que interacciona con un átomo de litio para dirigir la desprotonación selectiva de la posición *orto* del anillo aromático por diferentes especies de alquil-litio<sup>43</sup>. Este grupo debe poseer un heteroátomo en su estructura capaz de coordinar eficientemente la especie de alquil-litio y formar un complejo inducido por efecto de proximidad (CIPE, “*complex-induced proximity effect*”), que es el término acuñado al proceso en el cual la formación de un complejo de prelitación que “aproxima” a los dos reactivos para que se realice el proceso de litiación dirigida.

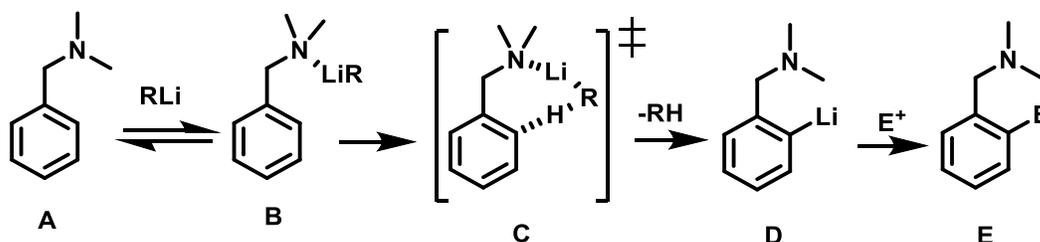
### 2.6.1. Mecanismo del proceso DoM.

En el Esquema 12 se muestra el mecanismo general mediante el cual se lleva a cabo el proceso DoM. Se piensa que el paso inicial de la reacción de *orto*-metalación dirigida es la coordinación del alquil-litiado con el par de electrones libres del heteroátomo del DMG (A), seguida por un ataque nucleofílico del alquil-litiado sobre el átomo de hidrógeno adyacente para la especie *orto* litiada (D) a través del estado de transición CIPE (C), que puede reaccionar finalmente con el electrófilo para generar el compuesto 1,2-disustituído (E).

<sup>41</sup> A) Gilman, F.; Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.; b) Wittig, G.; Fuhrman, G. *Chem Ber*, **1940**, 3, 1197-1218.

<sup>42</sup> Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879-933.

<sup>43</sup> Clayden, J. *Organolithiums; Selectivity for Synthesis*; **2002**, Pergamon: Oxford.



Esquema 12. Mecanismo de la reacción DoM.

## 2.7. Generalidades sobre fosfinas.

Las fosfinas orgánicas,  $PR_3$  tienen un rol relevante en química de coordinación y organometálica como ligantes. Las fosfinas son uno de los ligantes con mayor uso en catálisis, el hecho de que formen enlaces fuertes con centros metálicos y sus propiedades donadoras hacen de las fosfinas ligantes versátiles y eficientes. Cambiando los sustituyentes en el átomo de fósforo se provocan marcados cambios en las propiedades de los complejos metálicos de transición y en los ligantes libres en sí.

Uno de los conceptos usados más ampliamente para cuantificar el impedimento estérico de monofosfinas, es el ángulo de cono ( $\Theta$ ), que fue introducido por Tolman<sup>44</sup> el cual está definido como el volumen cónico ocupado por una fosfina monodentada basada en modelos CPK a 2.28Å del metal. Desafortunadamente los ligantes rara vez forman un cono perfecto; múltiples ligandos unidos a un centro metálico tienen el potencial de encajar, de este modo reduciendo el impedimento estérico total comparado con la suma de los ángulos cónicos. Un enfoque similar que mitiga algunas de las limitaciones del ángulo de cono de Tolman fue descrito por White y colaboradores.<sup>45</sup> Se introdujo el concepto de ángulo sólido (Figura 14, (b)); usando datos cristalográficos o estructuras calculadas, los radios de átomos en los ligandos los cuales son proyectados en la superficie del metal proveyendo una medida del impedimento estérico alrededor del metal.

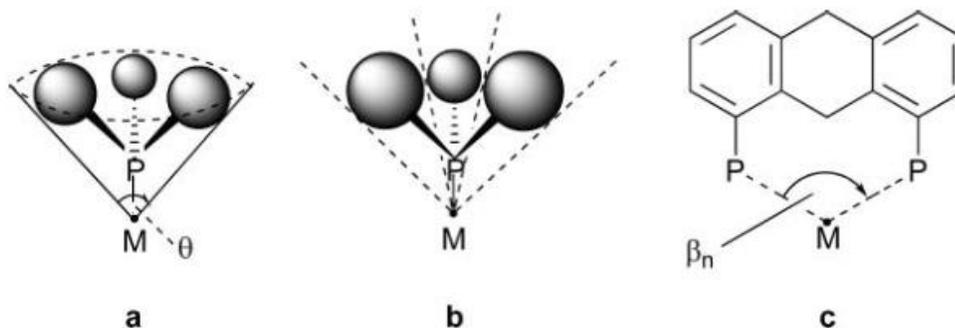


Figura 14. a) ángulo de cono de Tolman, b) ángulo sólido de White, c) ángulo de mordida de Whiteker.

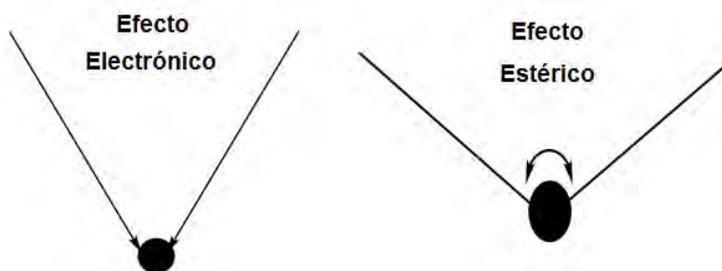
<sup>44</sup> C. A. Tolman. *Chem Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

<sup>45</sup> White, D.; Tavener, B. C.; Leach, P. G. L.; Conville, N. J. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *478*, 205-211.

El interés en ligantes polidentados, particularmente bidentados de fósforo (III) surgen debido a su gran efecto sobre la estabilidad y reactividad en complejos de metales de transición. Descripciones estéricas como el ángulo de cono son frecuentemente insuficientes para estimar el efecto estérico de ligantes bidentados sobre el centro metálico quelatado. Casey y Whiteker fueron los primeros en describir el ángulo natural de mordida ( $\beta_n$ ) (Figura 14 (c)); el ángulo preferido por el esqueleto orgánico en el complejo metal/ligante. Basado en mecánica molecular el ángulo de mordida se calcula de forma similar al ángulo de Tolman; un átomo falso es introducido, coordinando el átomo donador de la fosfina a una distancia constante de 2.315Å, asegurando permitir que solo geometrías bidentadas sean incluidas en el cálculo.

Como una característica de ligante, Tolman desarrolló el parámetro electrónico  $\chi$  basado en el sistema de clasificación de Strohmeier.<sup>46</sup> El sistema de Tolman usa complejos  $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ , donde L es la fosfina de interés y el parámetro electrónico  $\chi$  está definido como la diferencia en la frecuencia de estiramiento en IR con referencia al complejo  $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{P}(\text{t-Bu})_3]$ .<sup>47</sup> Este enfoque conduce a la medida de la habilidad electrónica total de la fosfina, sin embargo, es a menudo necesario considerar que las propiedades electrónicas de la fosfina tienen dos contribuciones: donación  $\sigma$  y acidez  $\pi$ . La donación  $\sigma$  es el efecto donador del par solitario del fósforo hacia los orbitales vacíos del metal, mientras la acidez  $\pi$  se refiere a la aceptación (retrodonación) de densidad electrónica de los orbitales llenos del metal a los orbitales vacíos del ligante. A pesar de que el debate sobre que orbitales recibe la densidad electrónica por retrodonación continúa, la perspectiva de que la retodonación ocurre desde los orbitales d del metal a  $\sigma^*$  de los orbitales del ligante de fósforo prevalece.

Sin embargo, cambiar los efectos estéricos puede tener una significativa influencia electrónica y viceversa. Por ejemplo, grandes ángulos entre los sustituyentes debidos al incremento del volumen reducen el carácter s en el par libre del átomo de fósforo, cambiando las propiedades electrónicas del ligante. Cambiando la electronegatividad de los grupos o átomos enlazados al fósforo se puede afectar las distancias y ángulos de enlace en el átomo de fósforo. Consecuentemente, los efectos electrónicos y estéricos están inter-relacionados y son difíciles de separar (Figura 15).



**Figura 15.** Definición esquemática de los efectos electrónicos y estéricos.

<sup>46</sup> Strohmeier, W.; Müller F. J. *J. Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1812-1821.

<sup>47</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.

Los métodos presentados hasta ahora, tanto la medida de la frecuencia de estiramiento del enlace CO como la aproximación computacional, tienen significantes debilidades. Para la frecuencia de estiramiento en CO, es la restricción geométrica y el efecto de otros ligandos que interactúan estéricamente con la fosfina y con el centro de coordinación al centro metálico. Para que los estudios computacionales sean significativos, siempre hay que encontrar datos experimentales que respalden los hallazgos. Por lo que es útil derivar otro método que pueda ser utilizado para explicar la donación electrónica de una fosfina en el centro metálico. Taylor en 1982 informó sobre el uso del acoplamiento fósforo-selenio como medida de la donación electrónica de una fosfina<sup>48</sup>. En este sistema la constante de acoplamiento  $^1J_{P-Se}$  es medida por espectroscopia RMN- $^{31}P$ . La naturaleza de los grupos, tamaño y forma geométrica, alrededor del átomo de fósforo afecta directamente la magnitud de la constante de acoplamiento  $^1J_{P-Se}$ . Esta constante de acoplamiento  $^1J_{P-Se}$  ha sido medida para  $PPh_3$  y un número de derivados triarílicos<sup>49</sup>. La tendencia parece ser que una difenilalquilfosfina tiene una constante de acoplamiento más baja que la triarilfosfina, que debe igualar la mayor habilidad donadora que tiene la difenilalquilfosfina sobre la trifenilfosfina. Es decir, de manera general el valor de  $^1J_{P-Se}$  se incrementa conforme los sustituyentes en el fósforo se vuelven más electroattractores.

## 2.8. Diseño de ligandos y catálisis homogénea.

Durante las últimas décadas, se ha dedicado un creciente esfuerzo al diseño de ligandos y complejos metálicos dirigido a las conversiones en catálisis homogénea. El diseño ha sido enfocado primeramente en los ligandos, ya que la reactividad, selectividad y estabilidad de los compuestos metálicos de transición en catálisis homogénea dependen sumamente del entorno del ligante, de hecho, de la interacción entre el metal, el ligante y los reactivos involucrados. Para el diseño estructural de los distintos tipos de ligandos se pueden clasificar las distintas partes que forman un ligante en bloques de construcción, es decir, la estructura base, número de dientes, átomos donadores, para poder comprender los parámetros que se pueden modular con el fin de racionalizar los resultados catalíticos en función de la estructura del ligante.

En la literatura hay una asombrosa diversidad de tipos de ligandos y estructuras; desde monodentados a polidentados, con un único donador (P-P o N-N) a multidentado (como P-N, P-O); esta librería debe su existencia a un crecimiento de tipo evolutivo construido sobre el éxito de aquellos ligandos “inusuales” que han sido un hito en el desarrollo de catalizadores. Variaciones y combinaciones de las propiedades de estos catalizadores de referencia proveen una fuente rica de adaptación, que puede conducir a ligandos con una actividad catalítica nueva o la optimización de sistemas catalíticos ya existentes. Este enfoque puede ser

<sup>48</sup> Allen, D.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 1, 51-54.

<sup>49</sup> Chevykalova, M. N.; Manzhukova, L. F.; Artemova, N. V.; Luzikov, Y. N.; Nifant'ev, I. E.; Nifant'ev E. E. *Russ. Chem. Bull.* **2003**, 52, 78-84.

poderoso, pero difícil, en el diseño de ligantes para catálisis selectiva. En la Figura 16 se muestran algunos puntos de variación que pueden ser considerados cuando se diseña un catalizador bidentado. La elección del metal está tradicionalmente dictada por el tipo de reacción de interés, por ejemplo, rodio para hidrogenación e hidroformilación, paladio para sustituciones alílicas. Estas opciones no son obviamente absolutas y hay investigación de alternativas, a menudo metales más baratos y abundantes como el hierro es un área muy activa en investigación. Sin embargo, metales de transición tardía como rodio y paladio han probado a lo largo de las décadas de investigación un buen desempeño en muchas reacciones catalíticas deseadas y son usualmente elegidos por defecto cuando se investiga una determinada reacción.

En orden de racionalizar resultados catalíticos como función de las estructuras en los ligantes, usualmente se exploran pequeñas familias de ligantes, que idealmente solo varían ligeramente en una propiedad, como el ángulo de cono, volumen estérico, distribución electrónica, etc. Es intrínsecamente difícil variar solo un parámetro sin afectar algún otro, sin embargo, la cuantificación y la manipulación de los parámetros de un ligante es, sin duda la herramienta principal en el análisis de la relación estructura-actividad y el diseño de nuevos ligantes.

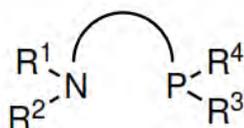


**Figura 16.** Representación pictórica de un ligante bidentado destacando algunos puntos de variación que ayudan al diseño de nuevos catalizadores.

## 2.9. Ligantes [P, N].

Durante los últimos años la catálisis homogénea con metales de transición ha pasado a ser considerada como un método poco común en la síntesis química para

convertirse en una herramienta esencial. La importancia de la estructura y la composición del ligante en una catálisis no puede ser exagerada. La aceptación y la aplicación de los catalizadores utilizando metales de transición es un paso para el nivel de sofisticación alcanzado en el control de la conducta del centro metálico a través del diseño racional de los ligantes. Las variaciones y combinaciones estructurales en los ligantes pueden llevar al desarrollo de nuevos catalizadores y proporcionar nuevas propiedades o tal vez sólo optimizar los actuales sistemas catalíticos. Esta búsqueda de nuevos ligantes es uno de los aspectos más importantes de la catálisis homogénea. Como alternativa a los ligantes fosforados mono- y bidentados extensamente estudiados, se han utilizado ligantes “hemilábiles”, que contienen átomos de diferente capacidad coordinante<sup>50</sup>. Desde su publicación, ha habido un creciente interés en la síntesis y el uso de este tipo de ligantes, con el propósito de explorar las características asociadas a cada átomo donador, lo cual confiere una reactividad única, cuando forman parte de un complejo de coordinación<sup>51</sup>. Una clase particular de estos ligantes hemilábiles que ha recibido gran atención son los que contienen un átomo donador blando (como el fósforo) y otros átomos donadores duros (como nitrógeno o el oxígeno)<sup>52</sup>. Frente a iones metálicos blandos como el paladio (II) y platino (II), el átomo donador duro está débilmente enlazado al centro metálico y puede ser desplazado por otros ligantes. Durante la última década el interés por la síntesis de ligantes heterobidentados [P, N] donadores y por su uso en catálisis homogénea ha aumentado considerablemente (Figura 17).



**Figura 17.** Estructura general de los ligantes [P, N].

La naturaleza de los sustituyentes en el nitrógeno y fósforo y en el esqueleto del ligante hace de este motivo estructural particularmente versátil en catálisis. Debido a la naturaleza altamente modular de este tipo de ligantes, estos han encontrado aplicación en una amplia variedad de transformaciones, en especial síntesis asimétrica. El carácter aceptor  $\pi$  del fósforo puede estabilizar un centro metálico en bajo estado de oxidación, mientras que la habilidad donadora  $\sigma$  del nitrógeno hace al metal más susceptible a reacciones de adición oxidante. Esta combinación puede ayudar a estabilizar estados de oxidación intermedios o geometrías que se forman durante un ciclo catalítico. Este efecto electrónico asimétrico también puede ser usado para optimizar un ligante en una reacción en particular mediante la apropiada selección de la naturaleza de los sustituyentes.

<sup>50</sup> Jeffrey, J. C.; Rauchfuss, T. B. *Inorg. Chem.* **1979**, 18, 2658-2666.

<sup>51</sup> Davies, J. A.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, 18, 79-90.

<sup>52</sup> Rauchfuss, T. B.; Patino, F. T.; Roundhill, D. M. *Inorg. Chem.* **1975**, 4, 652-656.

## *Antecedentes*

La formación de complejos que contienen un ligante [P, N] depende mucho de la estabilidad del anillo quelato formado. En general, los anillos de cuatro miembros son tensos, mientras que los anillos de siete o más miembros no están tan geoméricamente favorecidos, por lo que los quelatos de cinco y seis miembros se esperan sean más estables.

### 3. OBJETIVOS.

#### Objetivo General.

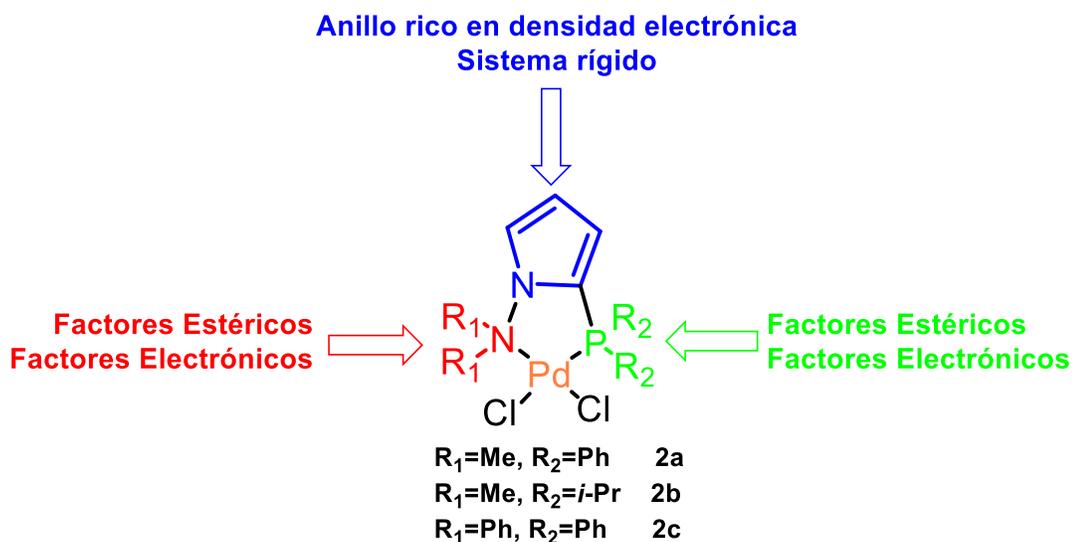
Sintetizar una serie de ligantes bidentados [P, N], que incluyan un anillo pirrólico en su estructura, y evaluar la influencia de las propiedades estéricas y electrónicas de los átomos de nitrógeno y fósforo en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, mediante la síntesis de complejos de coordinación con paladio (II) de dichos ligantes.

#### Objetivos particulares.

- Realizar la síntesis de una serie de ligantes [P, N], empleando dos diferentes sustituyentes en los átomos de nitrógeno y fósforo.
- Estudiar las propiedades electrónicas del átomo de fósforo en los ligantes mediante la determinación de las constantes de acoplamiento fósforo-selenio ( $^1J_{PSe}$ ).
- Realizar la síntesis de los complejos de paladio (II) con posible actividad catalítica.
- Encontrar las mejores condiciones de reacción llevando a cabo el estudio catalítico correspondiente en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, evaluando diferentes parámetros de reacción.
- Estudiar el efecto de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno y fósforo en el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.
- Estudiar el efecto de los sustratos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, mediante la síntesis de una variedad de biarilos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el diseño final de una pequeña familia de ligantes, se consideraron los distintos puntos de variación mencionados anteriormente. Como esqueleto se eligió el anillo de pirrol, ya que su naturaleza excedente de densidad electrónica proporciona un efecto donador y aporta cierta rigidez al formar complejos, como átomos donadores se eligieron un átomo de nitrógeno y un átomo de fósforo; el átomo de nitrógeno está presente como un grupo di-sustituido unido al nitrógeno del pirrol, el átomo de fósforo se encuentra como una fosfina unida a la posición 2 del anillo de pirrol, de tal manera que al formar un complejo con un metal se tiene un ciclo de cinco miembros estable, y como metal se tomó en cuenta que la reacción de estudio es el acoplamiento Suzuki-Miyaura por lo que se eligió paladio (Figura 18).

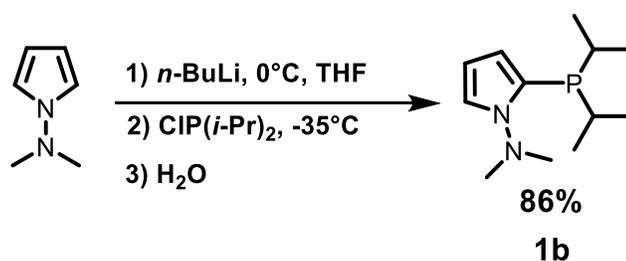


**Figura 18.** Diseño de los catalizadores basados en ligantes [P, N].

Debido a los antecedentes del complejo **2a** en reacciones de acoplamiento cruzado,<sup>8</sup> es de interés la modulación de las propiedades electrónicas y estéricas de este tipo de ligantes. Por tal motivo se realizaron dos modificaciones en los sustituyentes en los átomos de nitrógeno y fósforo. En el compuesto **2b**, se cambiaron los sustituyentes fenilo por isopropilo en el átomo de fósforo, lo que aumenta la densidad electrónica en dicho átomo, disminuyendo el carácter de aceptor  $\pi$  y aumentando el de donador  $\sigma$ . Por otro lado, el complejo **2c**, tiene los mismos sustituyentes en el átomo de fósforo, pero en el átomo de nitrógeno se han cambiado los sustituyentes metilo por fenilo, disminuyendo el carácter donador  $\sigma$  de este átomo. También se ha modificado el impedimento estérico en ambos átomos con estos cambios. De tal forma que, al comparar estos compuestos en las mismas condiciones de una reacción, las diferencias en el desempeño se deberán solo a las diferencias en la estructura.

#### 4.1. Síntesis y caracterización de los ligantes.

La síntesis de **2a** fue reportada previamente por nuestro grupo de trabajo, por lo que para la síntesis de **2b**, se utilizó una metodología similar, obteniendo primero el ligante libre y luego formando un complejo de paladio (II). En una atmósfera de nitrógeno, se parte del *N,N*-dimetilaminopirrol, que es comercial y utilizando *n*-butillitio como base, se genera el 2-litio-*N,N*-dimetilaminopirrol, aprovechando la capacidad del grupo dimetilamino como grupo *orto*-director de la metalación, y añadiendo cloro diisopropilfosfina como electrófilo, se obtiene el ligante **1b** en 86% de rendimiento como un líquido incoloro. La caracterización de este ligante se llevó a cabo mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, como RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, y RMN-<sup>31</sup>P, espectroscopia de IR y espectrometría de masas.



Esquema 12. Síntesis de los ligantes fosfina.

La Figura 19 muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, correspondiente al ligante **1b**, en el cual se pueden observar las señales esperadas para este compuesto. A un desplazamiento de 0.98 ppm y 1.09 ppm se observa dos señales doble de dobles que integra cada una para 6 protones, correspondiente los átomos de hidrógeno 7 o 9, en 2.05 ppm una señal múltiple correspondiente a los átomos de hidrógeno en posición 6 y 8, en 2.82 ppm una señal sencilla para los núcleos 1, en 6.13 ppm otra señal doble de dobles correspondiente al átomo de hidrógeno 4, en 6.22 ppm otra señal doble de dobles que integra para un protón, correspondiente al hidrógeno 3 y una señal múltiple que integra para un núcleo que es del átomo de hidrógeno 2.

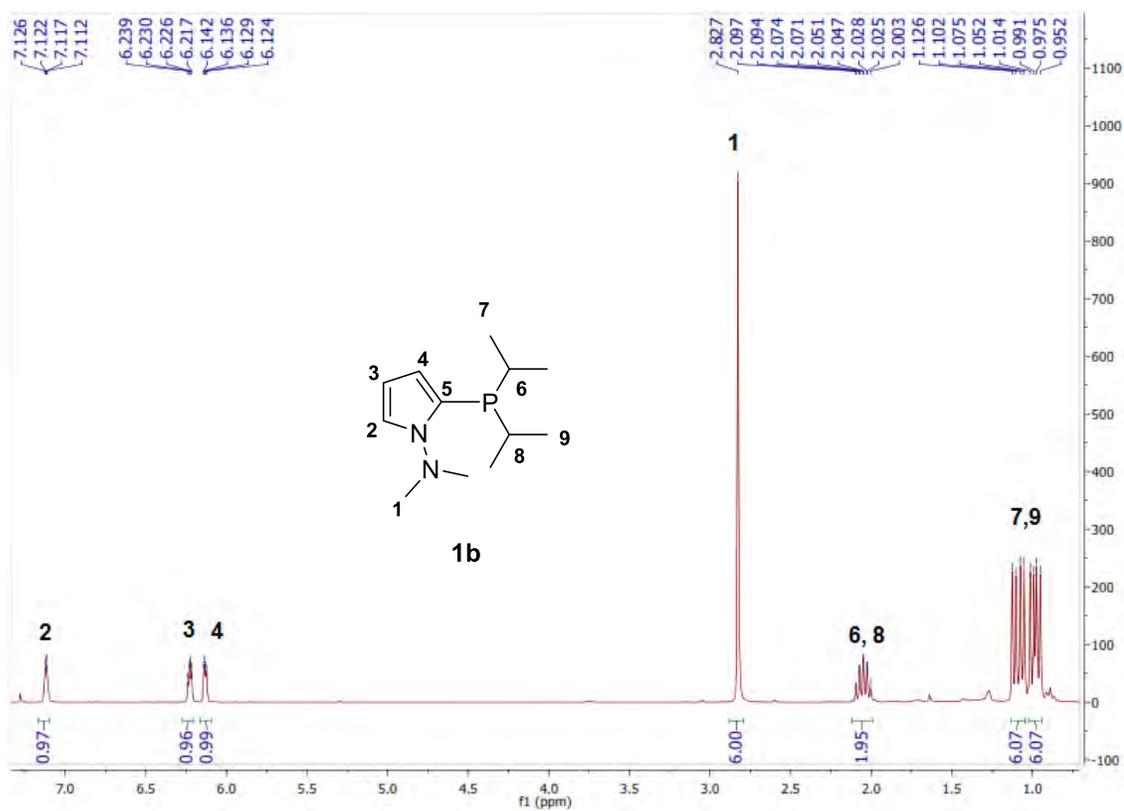


Figura 19. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300MHz) del ligante **1b**.

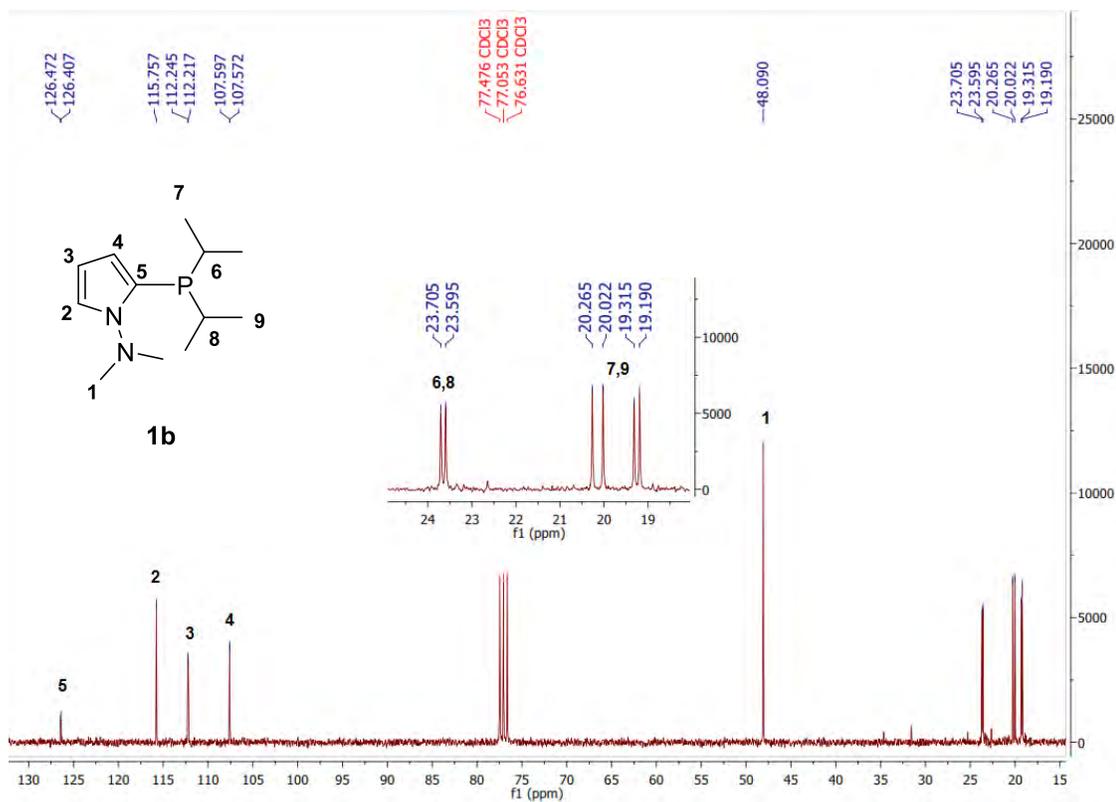
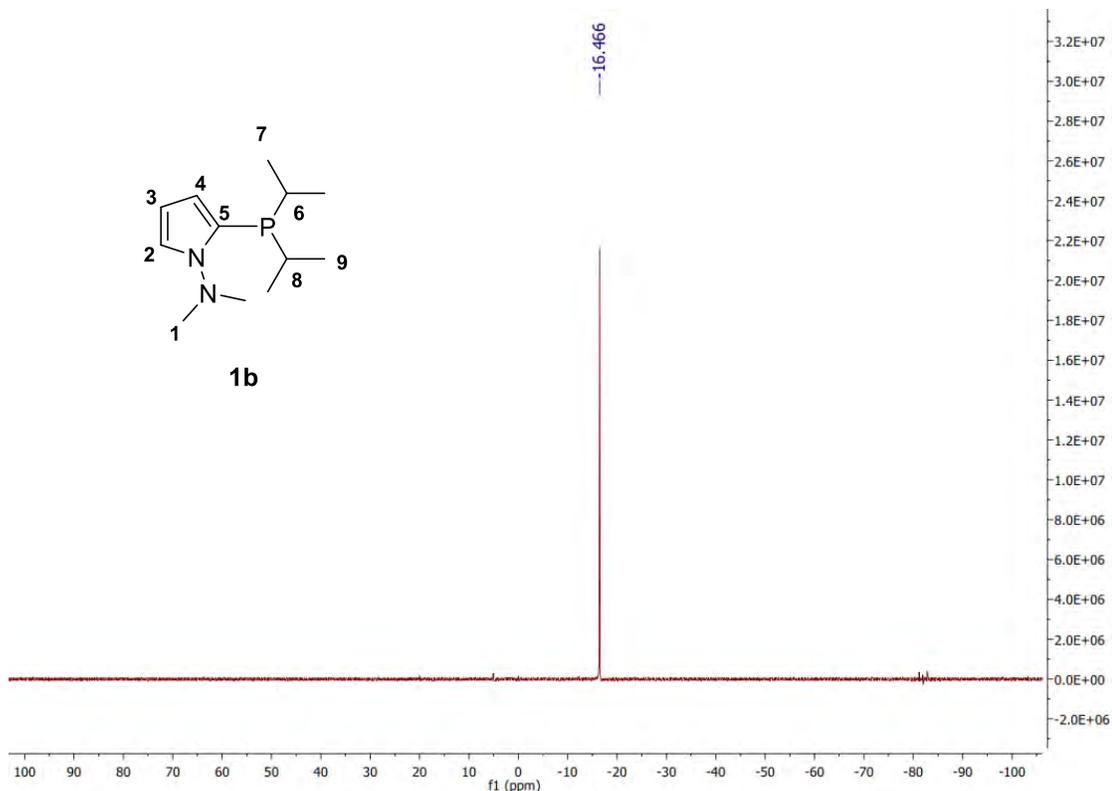


Figura 20. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C, del ligante **1b**.

## Resultados y discusión

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C para el ligante **1b** se muestra en la Figura 20, en donde se observan cuatro señales en la región de aromáticos correspondientes a el anillo de pirrol, una señal doble correspondiente a los carbonos 6 y 8.



**Figura 21.** Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del ligante **1b**.

Parte importante de la caracterización de estos ligantes es la RMN-<sup>31</sup>P, en la Figura 21 se presenta el espectro de RMN-<sup>31</sup>P, en el cual se confirma la presencia de un átomo de fósforo, en este caso a un desplazamiento de -16.47 ppm característico de las fosfinas de fórmula PR<sub>3</sub>.

## Resultados y discusión

La espectroscopia infrarroja del ligante **1b** se muestra en la Figura 22, en donde se observan una banda débil en  $3097\text{cm}^{-1}$  producida por los enlaces  $\text{-C=H}$  del anillo de pirrol y varias bandas desde  $2950$  a  $2825\text{cm}^{-1}$  que corresponden con los enlaces sencillos  $\text{-C-H}$  tanto de los grupos metilo e isopropilo.

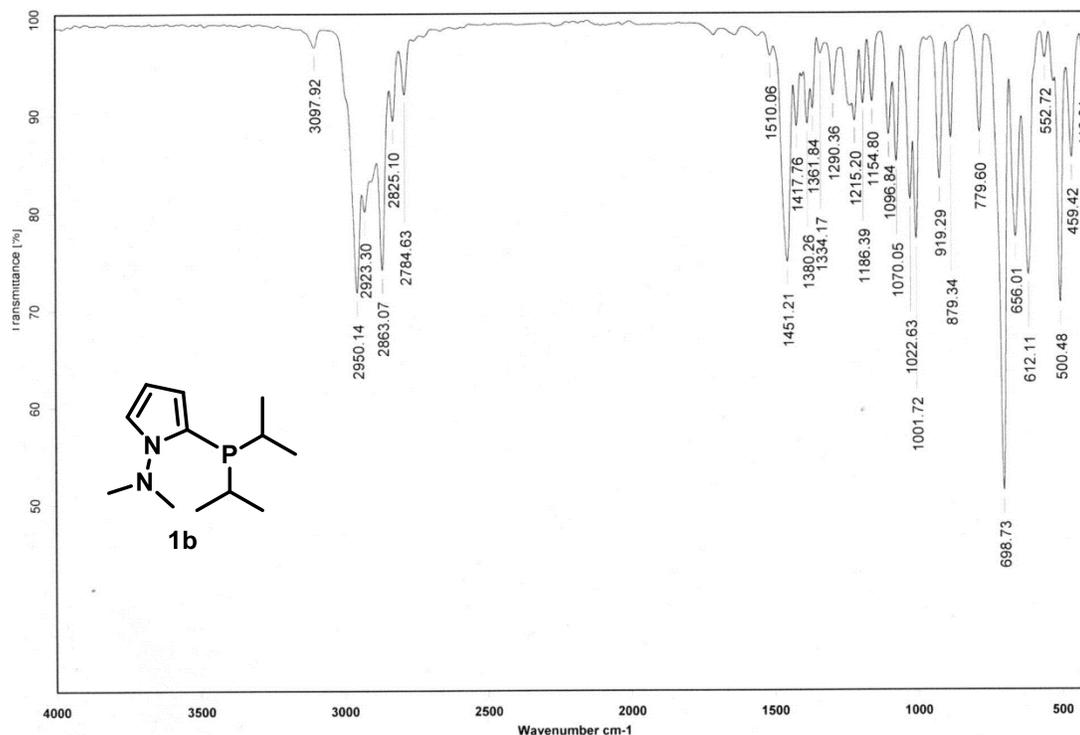


Figura 22. Espectro de IR (KBr) del ligante **1b**.

En el espectro de masas del ligante **1b** (Figura 23) se puede ubicar el ión molecular a  $226\text{ m/z}$ , que corresponde con la estructura, además de observa la pérdida de  $43\text{ m/z}$  correspondiente a una cadena de isopropilo, seguida de otra pérdida de  $42\text{ m/z}$  debida a la otra cadena de isopropilo, y finalmente también se pierde el fragmento *N,N*-dimetilamino con una pérdida de  $43\text{ m/z}$ .

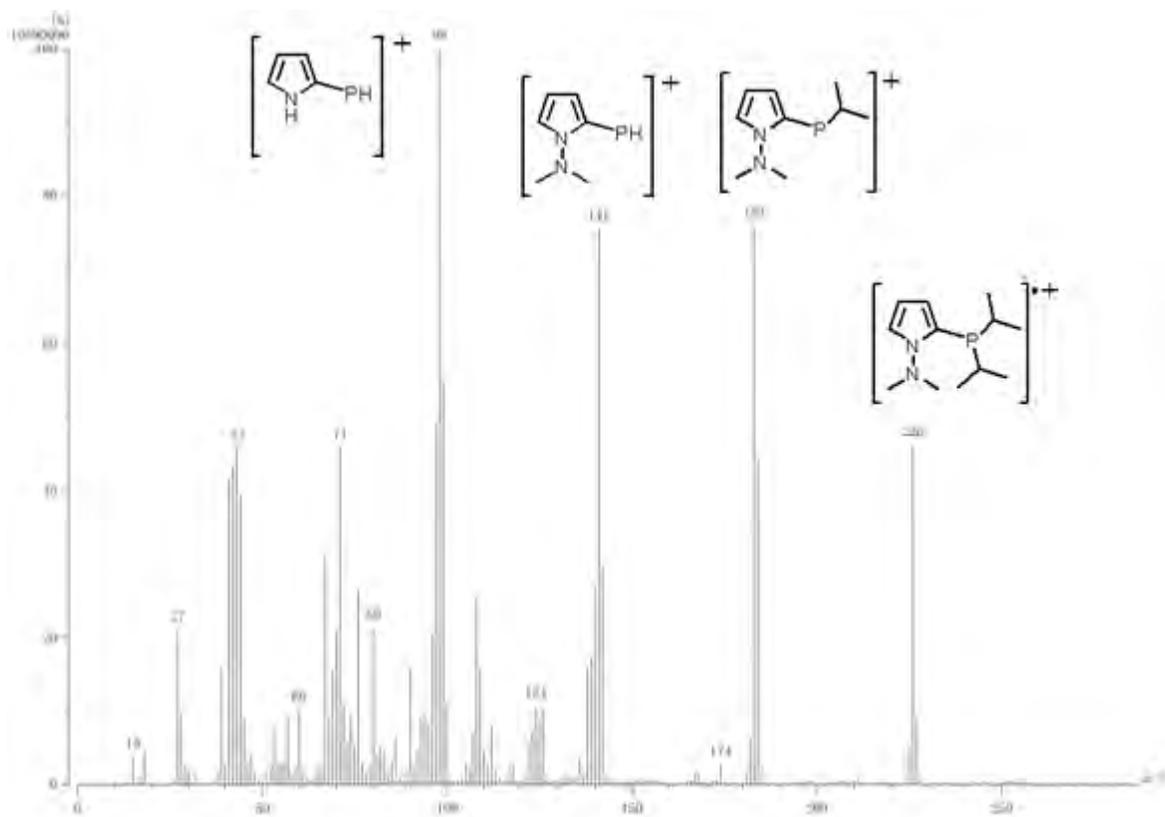
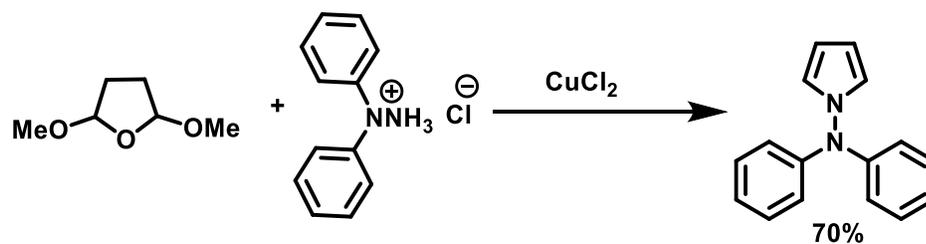


Figura 23. Espectro de masas (IE+) del ligante **1b**.

Comprobada la estructura del ligante **1b**, se procede con la síntesis del ligante **1c**, para lo cual se preparó antes el *N,N*-difenilanimopirrol necesario. Utilizando 2,5-dimetoxitetrahidrofurano y el hidrocloreto de *N,N*-difenilhidrazina como materias primas, mediante un procedimiento modificado para la reacción de Clauson-Kass<sup>53</sup> catalizada por cobre, de esta forma se obtuvo el pirrol en un rendimiento de 70% (Esquema 13).



Esquema 13. Preparación de *N,N*-difenilaminopirrol.

Lamentablemente, este pirrol tiende a descomponerse con rapidez por lo que no pudo ser caracterizado plenamente, en su lugar se realizó la reacción siguiendo el

<sup>53</sup> 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.

## Resultados y discusión

Esquema 12, utilizando clorodifenilfosfina como electrófilo para obtener el ligante **1c** en 80% de rendimiento. Para ilustrar la espectroscopia del ligante **1c** se muestran los espectros más relevantes, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>31</sup>P y la espectroscopia de masas del ligante.

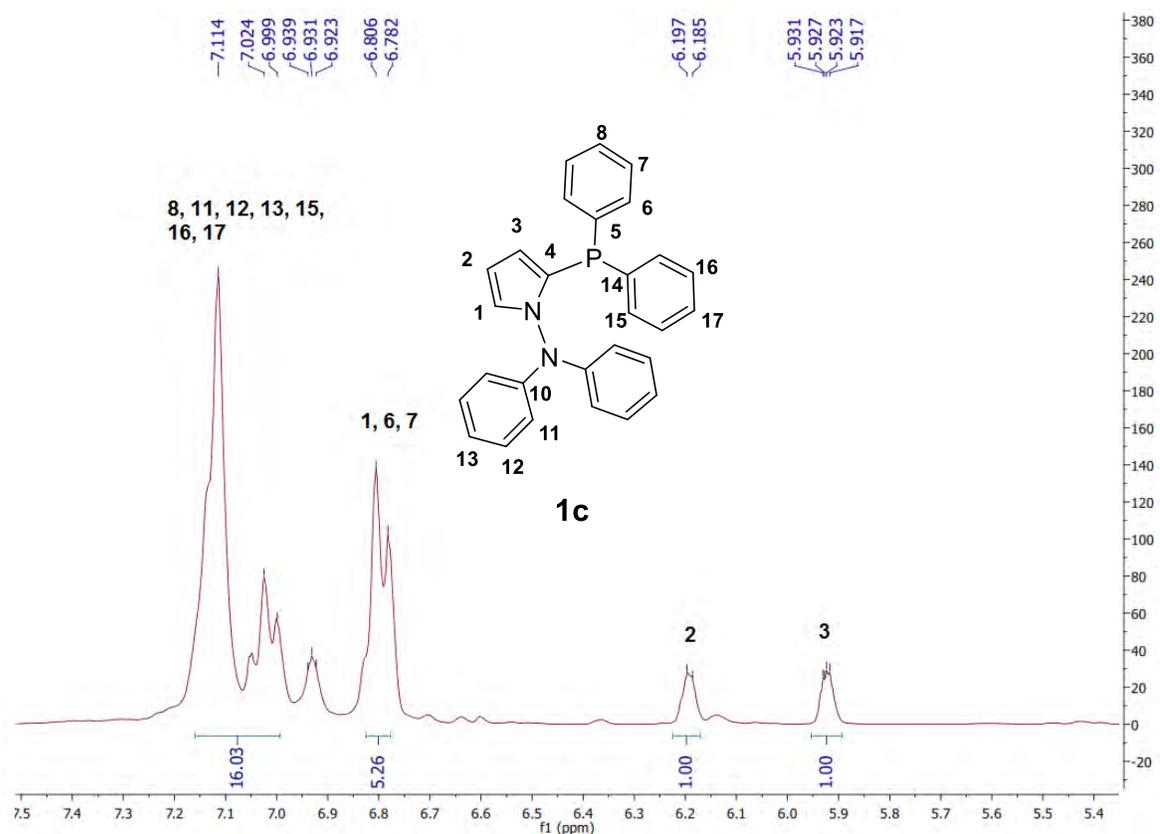


Figura 24. RMN-<sup>1</sup>H del ligante **1c**.

En la Figura 24, se puede observar el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del ligante **1c**, en el cual solo hay señales en la región que corresponde a compuestos aromáticos. En 5.92 ppm se observa una señal que integra para un núcleo que corresponde al protón 3, en 6.19 ppm una señal similar debida al protón 2, una señal múltiple en 6.78 ppm que integra para 5 protones, que son 1, 6 y 7, también hay una señal múltiple en 6.99 ppm para los protones 8, 11, 12, 13, 15, 16 y 17.

En la Figura 25, se observa una señal en -31.91 ppm para el ligante **1c**, confirmando la incorporación del átomo de fósforo en el anillo de pirrol.

La Figura 26 muestra la espectrometría de masas realizado mediante la técnica DART<sup>+</sup>, en donde se muestra un pico a 419 *m/z*, que corresponde al peso molecular del ligante **1c** más un protón.

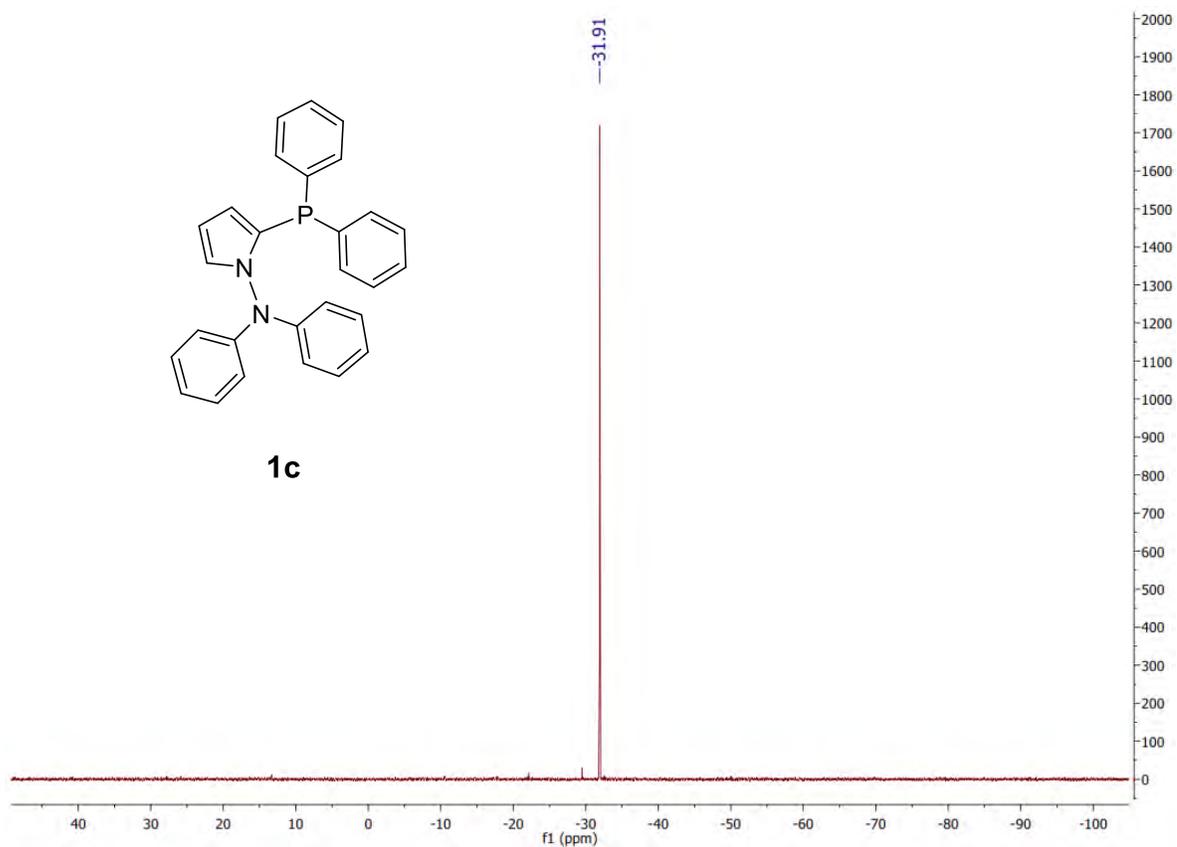


Figura 25. RMN- $^{31}\text{P}$  obtenido para el ligante **1c**.

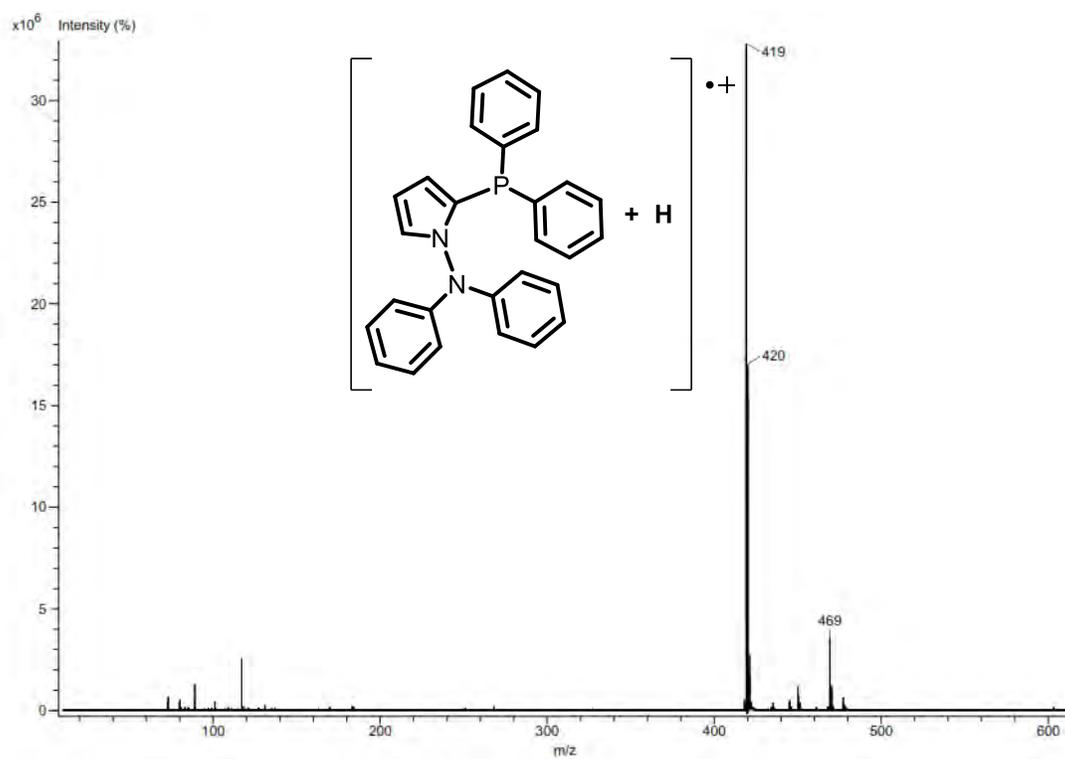


Figura 26. Espectrometría de masas (DART+) del ligante **1c**.

## 4.2. Estudio de RMN- $^{31}\text{P}$ y $^1J_{\text{PSe}}$ de los ligantes.

Como se mencionó anteriormente, es importante para este trabajo comprobar que las diferencias estructurales realizadas modifican las propiedades electrónicas de estos ligantes bidentados (Figura 27). Para comenzar se pueden comparar los valores de desplazamiento de los átomos de fósforo en los tres ligantes libres.

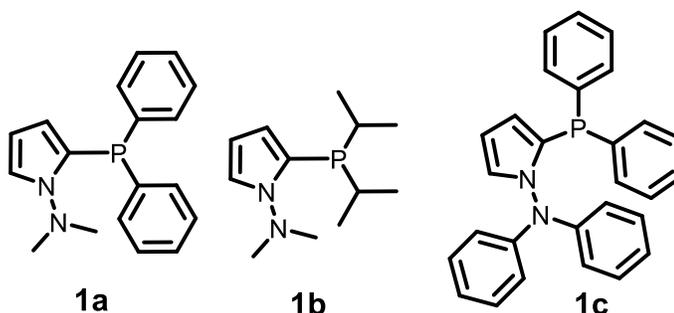


Figura 27. Ligantes sintetizados.

Tabla 1. Valores de desplazamiento de fósforo de los ligantes sintetizados.

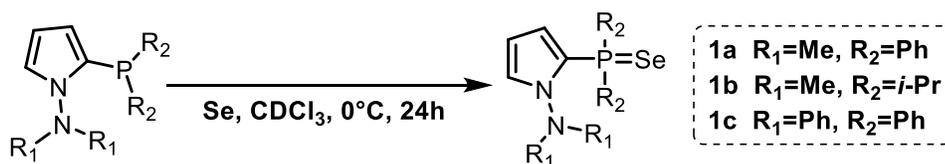
| Ligante | $\delta (^{31}\text{P})$ ppm |
|---------|------------------------------|
| 1a      | -29.92                       |
| 1b      | -16.46                       |
| 1c      | -31.91                       |

En la Tabla 1, se pueden observar los cambios en el desplazamiento del átomo de fósforo, comparando el ligante **1a** y **1b** se observa que la señal de **1b** se ha desplazado a valores más positivos, debido a los sustituyentes isopropilo, que donan más densidad electrónica al átomo de fósforo. Mientras que en el ligante **1c**, se desplaza aún más a valores más negativos, reflejando la relativa falta de densidad electrónica comparada con los otros ligantes.

Como se mencionó anteriormente las distintas maneras que hay para tratar de cuantificar los efectos electrónicos y estéricos para ligantes que incluyen fósforo, como los parámetros de Tolman  $X$  y  $\Theta$ , sin embargo se tienen algunas limitaciones, para determinar  $X$  se tiene que sintetizar complejos carbonílicos de níquel los cuales son sumamente tóxicos, obtener  $\Theta$  cuanto no se trata de un ligante mono dentado no es sencillo. Por lo que para medir los efectos electrónicos en el átomo de fósforo se optó por una solución más práctica y confiable, medir la constante  $^1J_{\text{PSe}}$  de los selenuros correspondientes a cada ligante.

## Resultados y discusión

Utilizando selenio como agente oxidante, se obtienen los selenuros de los ligantes y mediante el análisis con RMN-<sup>31</sup>P, se puede determinar la constante <sup>1</sup>J<sub>PSe</sub>. Para dicho análisis se sintetizaron los selenuros (Esquema 14) de la siguiente manera<sup>54</sup>: en un tubo de resonancia se colocaron 20 mg del ligante correspondiente y 20 mg de selenio elemental, se agregó 1 mL de CDCl<sub>3</sub> y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se conservó a 0°C durante mínimo 24 horas, antes de hacer el análisis por RMN-<sup>31</sup>P.



Esquema 14. Síntesis de los selenuros de los ligantes **1a**, **1b** y **1c**.

Transcurrido el tiempo, se puede llevar a cabo el análisis mediante RMN-<sup>31</sup>P. Del cual se obtiene el siguiente espectro de fósforo.

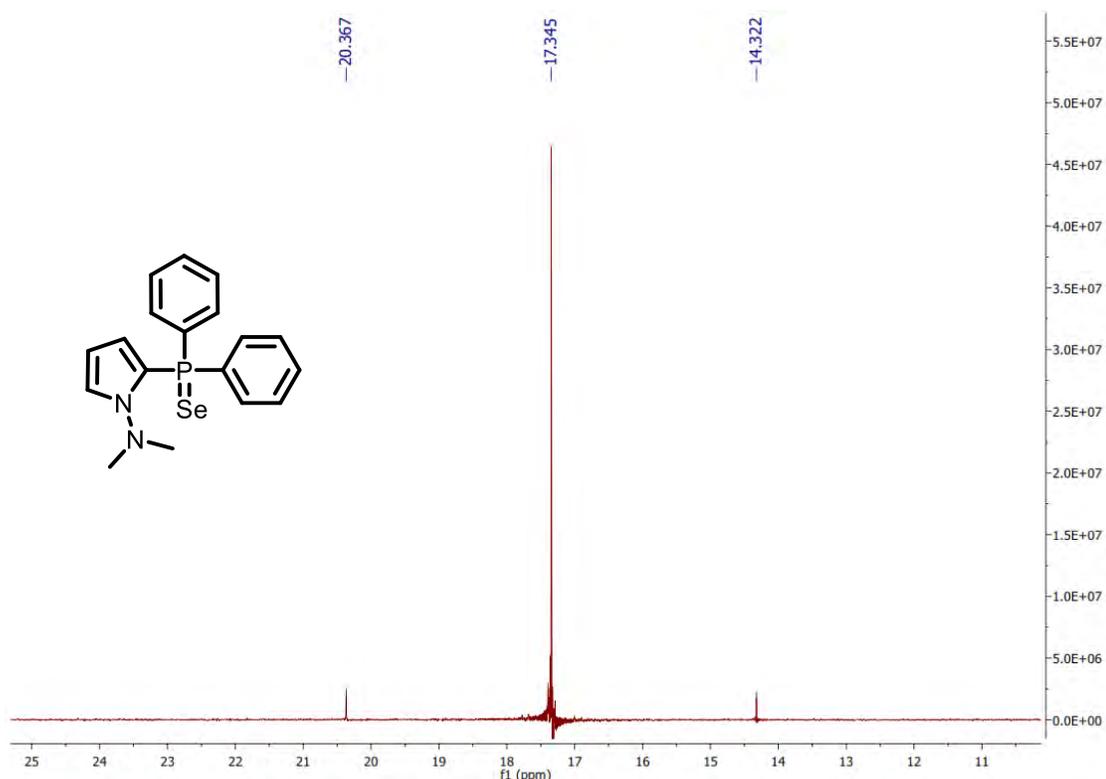


Figura 28. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del selenuro correspondiente al ligante **1a**.

La Figura 28 muestra el espectro de fósforo del selenuro derivado del ligante **1a**, en el cual se observa una señal en un desplazamiento de 17.35 ppm y dos

<sup>54</sup> Fourmy, K.; Mallet-Ladeira, S.; Dechy-Cabaret, O.; Gouygou, M. *Organometallics*. **2013**, *32*, 1571-1574.

## Resultados y discusión

señales satélites en 20.37ppm y 14.32ppm, producto del acoplamiento  $^{31}\text{P}$ - $^{77}\text{Se}$ . Para determinar la constante  $^1J_{\text{PSe}}$  se calcula la diferencia entre los desplazamientos de las señales satélites y se multiplica por el valor de frecuencia usada en fósforo.

$$^1J_{\text{PSe}} = \Delta\delta \cdot F = (20.367\text{ppm} - 14.322\text{ppm}) \cdot 121.442\text{MHz} = 734.1\text{Hz} \quad \text{Ecuación 1}$$

Una vez determinada la constante  $^1J_{\text{PSe}}$  para el ligante **1a** mediante la ecuación 1, se procede de manera análoga para obtener los espectros de fósforo de los selenuros restantes y su respectiva constante de acoplamiento. Se puede observar en las Figuras 29 y 30 un comportamiento similar al selenuro derivado de **1a**, por lo que también se pueden determinar las respectivas constantes de acoplamiento fósforo-selenio y comparar su magnitud, obteniendo así información acerca de sus propiedades electrónicas, que pueden ayudar a explicar y predecir el comportamiento dentro de una reacción catalítica.

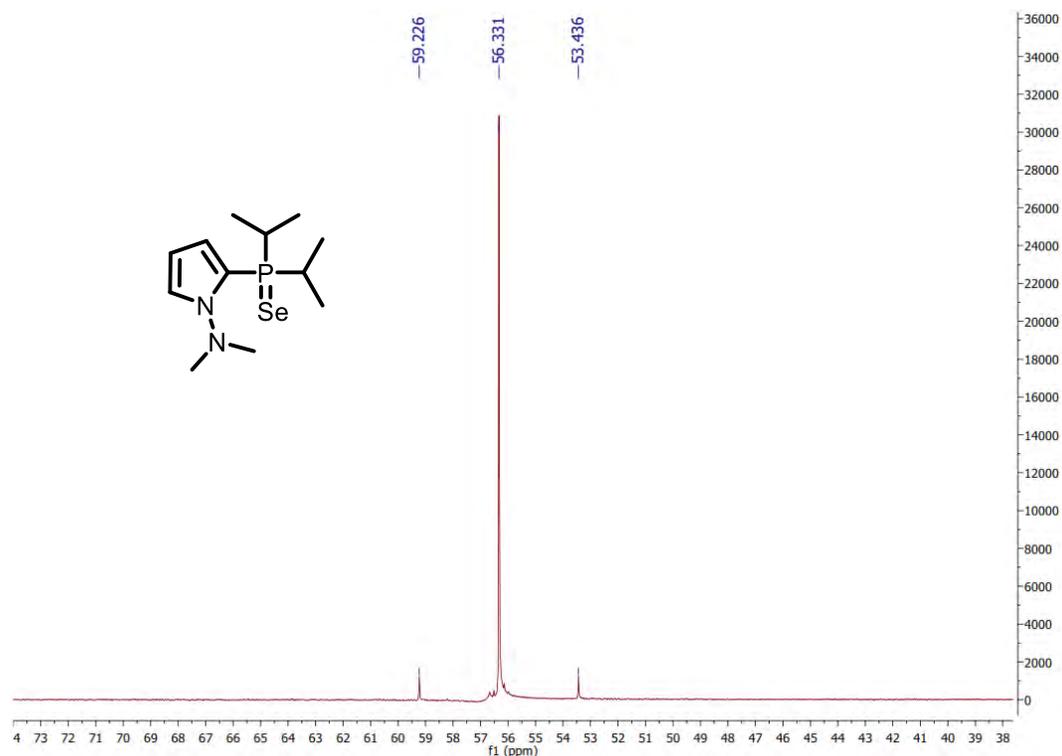


Figura 29. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  del selenuro correspondiente al ligante **1b**.

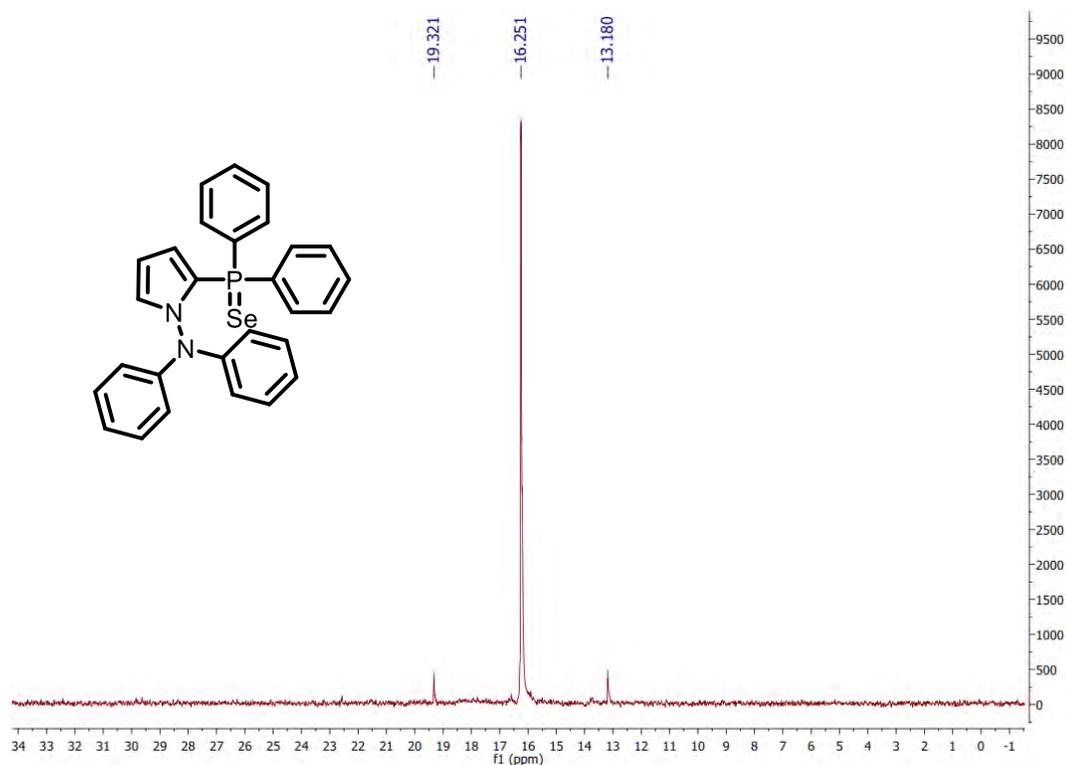
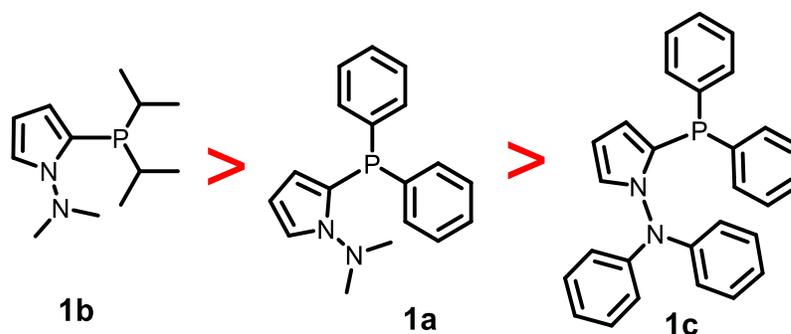


Figura 30. Espectro de RMN-<sup>31</sup>P del selenuro correspondiente al ligante **1c**.

Tabla 2. Resumen de la espectroscopia RMN-<sup>31</sup>P de los selenuros de los ligantes.

| Ligante                | $\delta$ (P=Se) ppm | $J$ (P=Se) Hz |
|------------------------|---------------------|---------------|
| <b>1a</b>              | 47.34               | 734           |
| <b>1b</b>              | 56.33               | 703           |
| <b>1c</b>              | 16.25               | 745           |
| <b>PPh<sub>3</sub></b> | 45.73               | 708           |

Se puede observar de manera general que la  $^1J_{PSe}$  si hay sustituyentes electroattractores en el átomo de fósforo, su valor es más grande. Por lo que en **1c**, el átomo de fósforo está más deficiente de densidad electrónica dado que tiene la constante más grande, mientras que en **1b** hay más densidad electrónica debido a la presencia de los sustituyentes isopropilo (Figura 31).

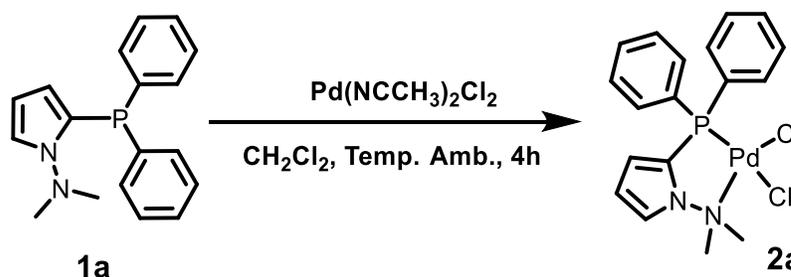


**Figura 31.** Ligantes sintetizados, ordenados por la riqueza electrónica en el átomo de fósforo.

Esta información es valiosa, debido a que se puede predecir el comportamiento de estos ligantes en una reacción catalítica. En este caso al formar complejos de paladio se espera que el ligante en **1b** haya una influencia *trans* menor que los otros ligantes.

### 4.3. Síntesis y caracterización de los complejos de paladio (II).

Obtenidos y caracterizados los ligantes libres se procedió con la síntesis de los complejos de paladio (II), usando la misma técnica (Esquema 15) para los tres ligantes, esta consiste en colocar el ligante y la fuente de paladio ( $\text{Pd}(\text{NCCH}_3)_2\text{Cl}_2$ ) en relación 1:1, utilizando como disolvente diclorometano, a temperatura ambiente en agitación durante 4 horas, la reacción es seguida mediante CCF hasta que no se observa materia prima, entonces el disolvente es evaporado, el sólido formado es redisolto en diclorometano y filtrado a través de una capa de celita, se vuelve a evaporar el disolvente con lo que queda el respectivo complejo sólido.



**Esquema 15.** Formación del complejo **2a**, a partir del ligante **1a**.

Siguiendo esta técnica fue posible obtener así tres complejos de paladio (II) en buenos rendimientos (Tabla 3).

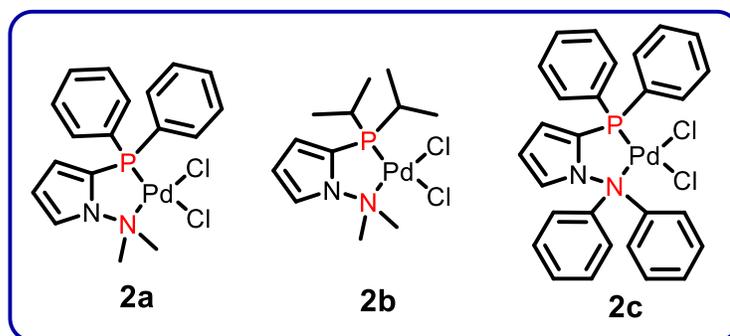


Figura 32. Complejos de paladio sintetizados.

Tabla 3. Rendimientos obtenidos de los complejos de paladio (II).

| Complejo | Rendimiento (%) |
|----------|-----------------|
| 2a       | 88              |
| 2b       | 95              |
| 2c       | 63              |

Estos complejos fueron también caracterizados mediante las espectroscopias convencionales, y a manera de ejemplo se muestran las del complejo **2b**.

En la Figura 33, el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, se puede observar que las señales en el complejo **2b** se desplazan a campo bajo, respecto al ligante **1b**, resultado de la coordinación de los átomos de nitrógeno y fósforo con el átomo paladio.

## Resultados y discusión

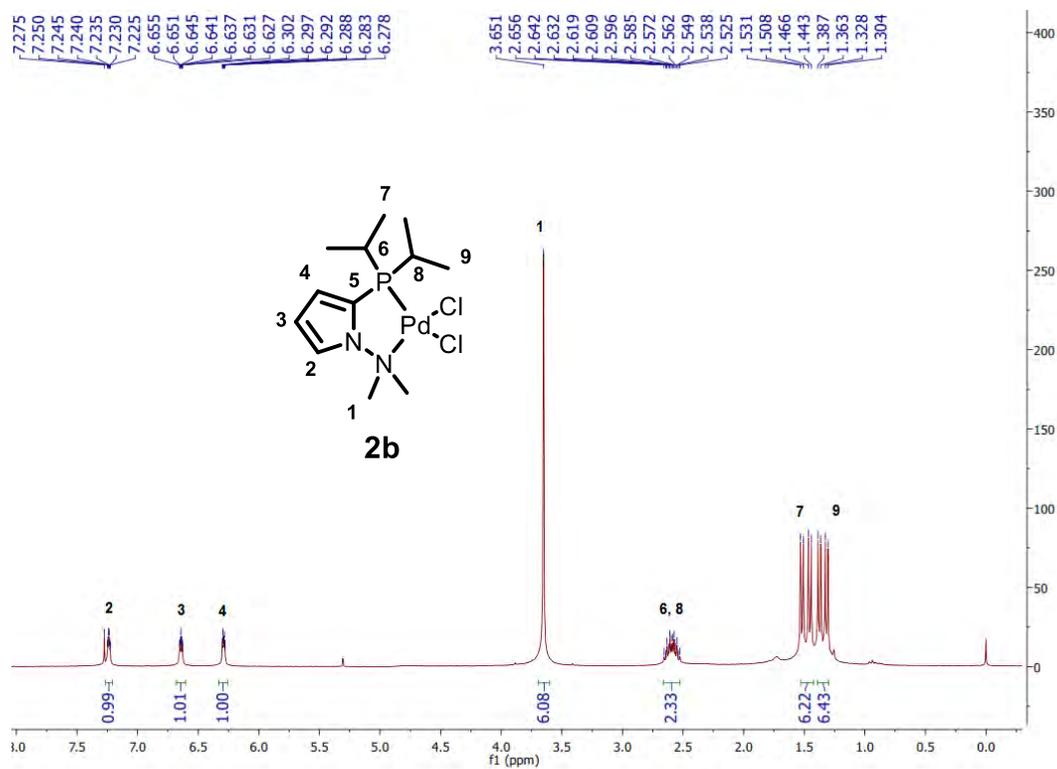


Figura 33. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del complejo **2b**.

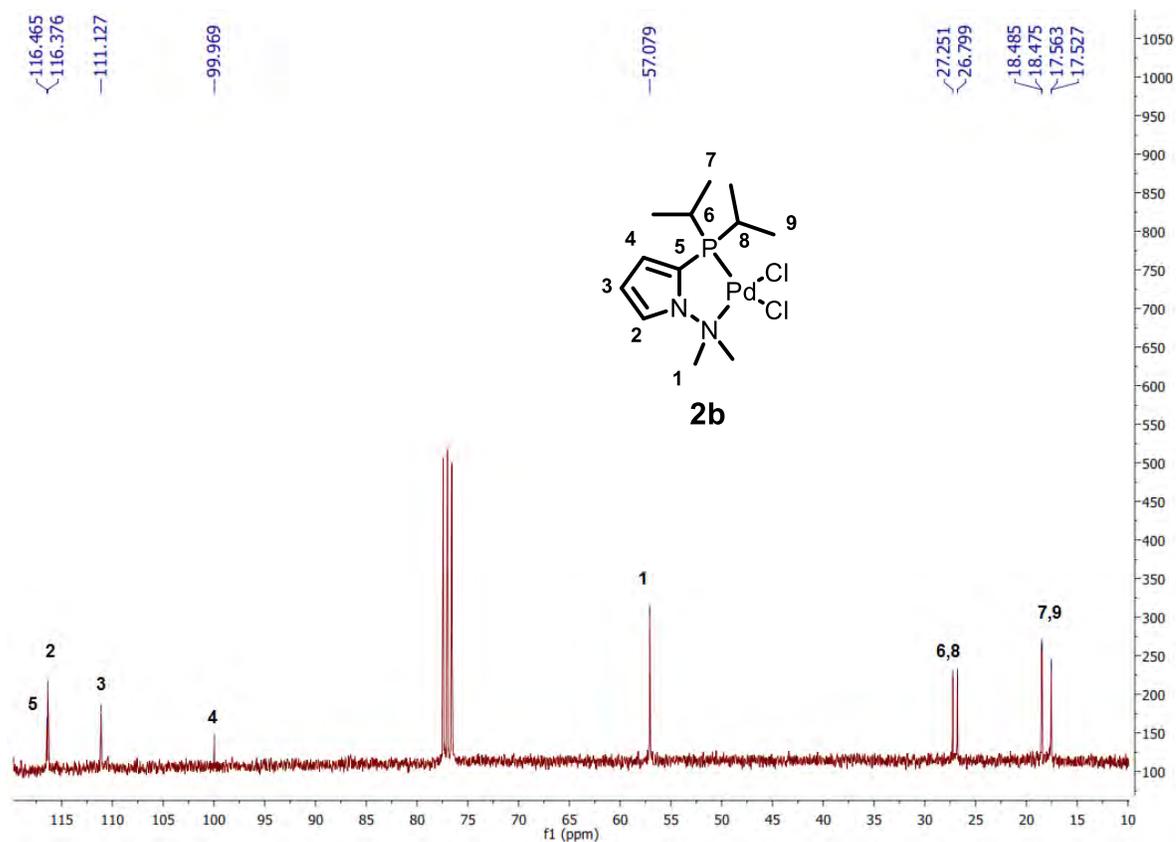


Figura 34. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del complejo **2b**.

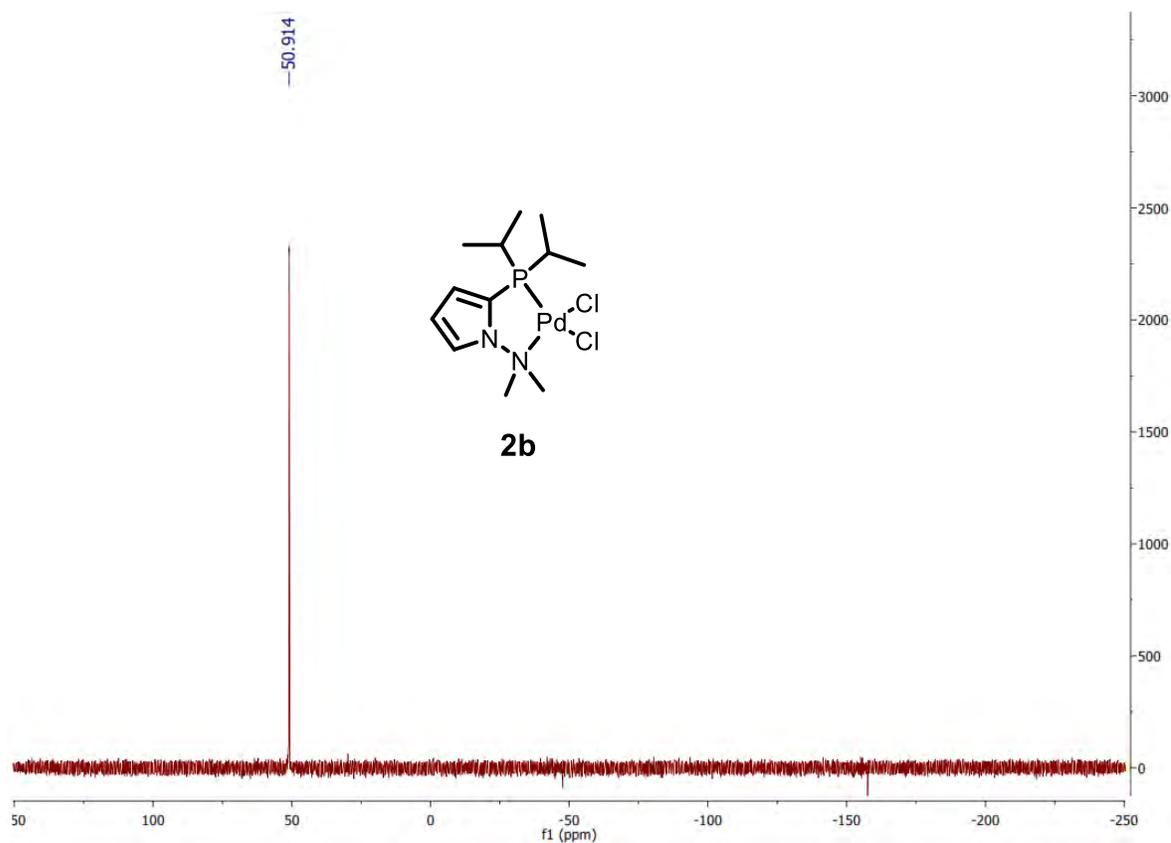


Figura 35. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  del complejo **2b**.

El espectro RMN- $^{31}\text{P}$  del complejo **2b** (Figura 35) muestra una señal a un desplazamiento de 50.9ppm, el desplazamiento del ligante libre es de -14.5 ppm, con este cambio se confirma la coordinación del átomo de fósforo al átomo de paladio.

Observando la Figura 36, no se puede ubicar el ión molecular del complejo **2b**, sin embargo, se alcanza a observar a 369  $m/z$ , la pérdida de un átomo de cloro y en 289  $m/z$  por la pérdida de una cadena de isopropilo.

En la Figura 37 se muestra el espectro de IR del ligante **2b**, donde se pueden ver una banda en 3098  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a los enlaces  $-\text{C}=\text{H}$ , también se observan a 2961 a 2870  $\text{cm}^{-1}$  bandas causadas por los enlaces  $-\text{C}-\text{H}$ .

## Resultados y discusión

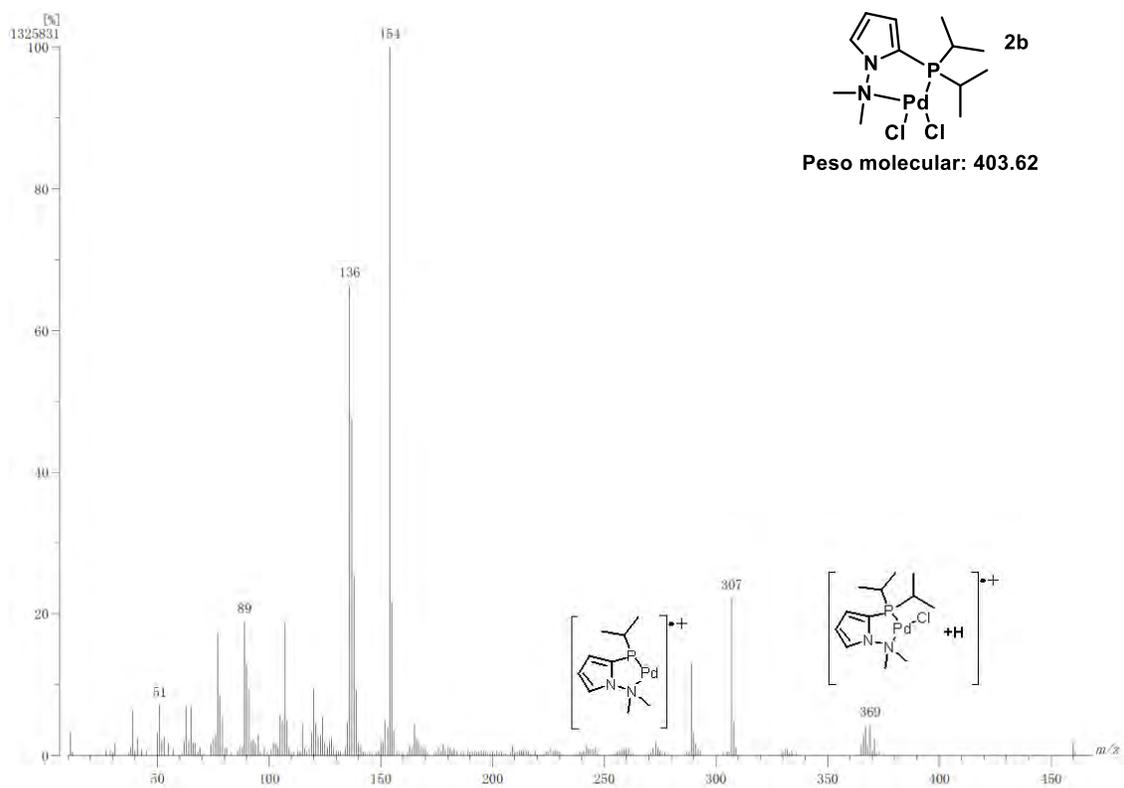


Figura 36. Espectro de masas (FAB+) del complejo **2b**.

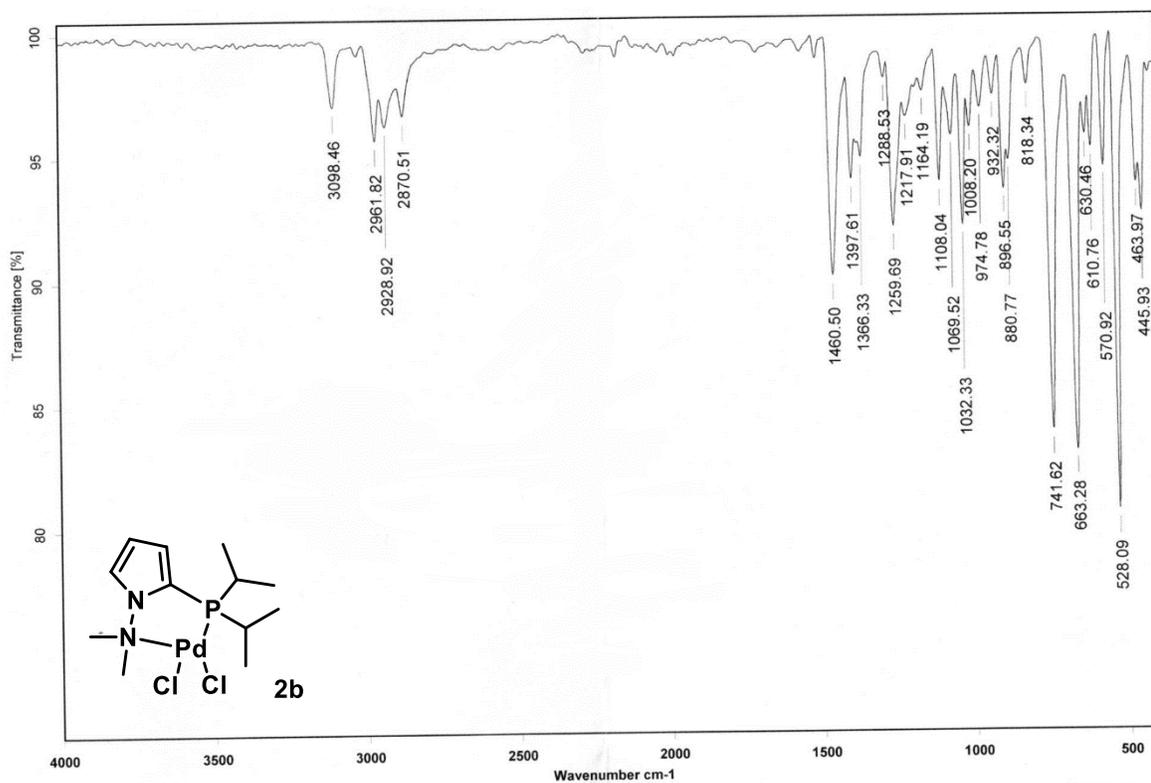


Figura 37. Espectro de IR del complejo **2b**.

La Tabla 4 contiene la información respecto a RMN-<sup>31</sup>P de los complejos sintetizados, se puede confirmar la coordinación del átomo de fósforo al átomo de paladio observando el cambio en el desplazamiento químico del átomo de fósforo en los tres complejos, una vez obtenidos y caracterizados se pueden poner a prueba en la reacción Suzuki-Miyaura como posibles catalizadores.

Tabla 4. Datos de RMN-<sup>31</sup>P de los complejos sintetizados.

| Complejo | $\delta$ <sup>31</sup> P ppm | $\delta$ ( <sup>31</sup> P) ppm<br>(ligante libre) |
|----------|------------------------------|--|
| 2a       | 16.7                         | -29.92   |
| 2b       | 50.91                        | -16.46   |
| 2c       | 10.97                        | -31.91   |

#### 4.4. Evaluación catalítica.

Con el propósito de explorar la reactividad de los complejos sintetizados, se decidió probarlos como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Las múltiples ventajas de este acoplamiento como la baja toxicidad de los reactivos, la tolerancia a varios grupos funcionales, condiciones suaves de reacción fueron consideradas para la elección del acoplamiento. La síntesis de biarilos sustituidos es otro motivo para la elección de este acoplamiento ya que son unidades funcionales presentes en diversas áreas de la química.<sup>55</sup>

Utilizando 1-bromonaftaleno y ácido fenilborónico como sustratos en una reacción modelo (Esquema 15), se realizaron pruebas para la optimización de la reacción examinando diversas condiciones de reacción. Se eligió como materia prima 1-bromonaftaleno, por la posibilidad de desarrollar en un futuro, una versión asimétrica de este acoplamiento, utilizando el mismo tipo de complejos con un componente asimétrico.

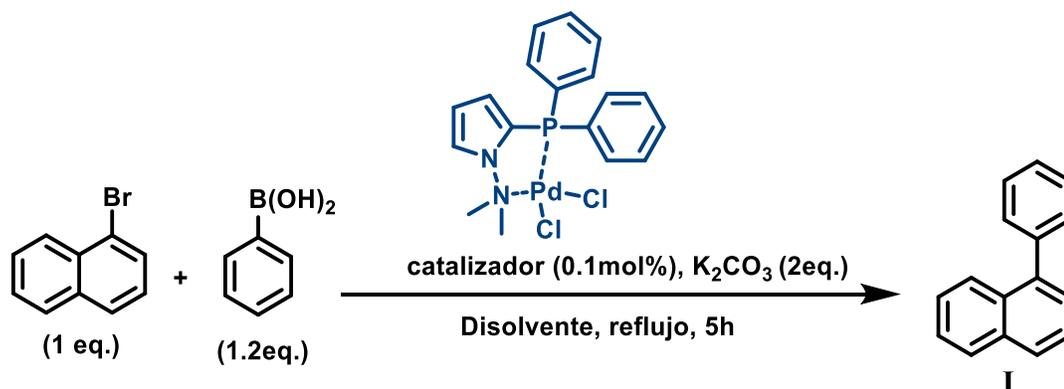
Se eligió el complejo **2a** para la optimización de las condiciones de reacción, ya que tiene antecedentes reportados de actividad catalítica en el acoplamiento cruzado de Heck. Las condiciones de reacción iniciales son típicas del acoplamiento Suzuki-Miyaura.<sup>56</sup> Para elegir el disolvente más adecuado, se utilizó 1-bromonaftaleno como reactivo limitante y un ligero exceso de ácido fenilborónico, se tomó como base el carbonato de potasio y utilizando 0.1%mol del complejo **2a**, se probaron los disolventes listados en la Tabla 5, cabe mencionar que los disolventes probados son considerados disolventes verdes, por ser los que menos

<sup>55</sup> Wencel-Delord, J.; Panossian, F. R.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418-3431.

<sup>56</sup> Lima, C. F. R. A.; Rodrigues, A. S. M. C.; Silva, V. L. M.; Silva, V. L.M.; Silva, A. M. S., Santos, L. M. N. B. F. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 1291-1302.

## Resultados y discusión

impacto ambiental provocan.<sup>12</sup> El tiempo de reacción fue determinado mediante un seguimiento por CCF, hasta que no apareció materia prima. La temperatura fue la temperatura de ebullición respectiva de cada disolvente.



**Esquema 15.** Reacción Suzuki-Miyaura modelo utilizada para la optimización de condiciones.

Como se observa en la Tabla 5 el mejor disolvente fue el metanol, además de que se obtiene mejor rendimiento, es el disolvente de menor punto de ebullición. En los subsecuentes experimentos se utilizó este disolvente. En la Figura 37, se observa el espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 1-fenilnaftaleno, que comprueba el acoplamiento cruzado entre el 1-bromonaftaleno y el ácido fenilborónico.

**Tabla 5.** Disolventes probados para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

| Disolvente        | Temperatura °C | Rendimiento (%) |
|-------------------|----------------|-----------------|
| Metanol           | 65             | 93              |
| Etanol/Agua (8:2) | 80             | 89              |
| Etanol            | 78             | 85              |
| Etilenglicol      | 197            | 43              |
| Acetato de Etilo  | 77             | 76              |

## Resultados y discusión

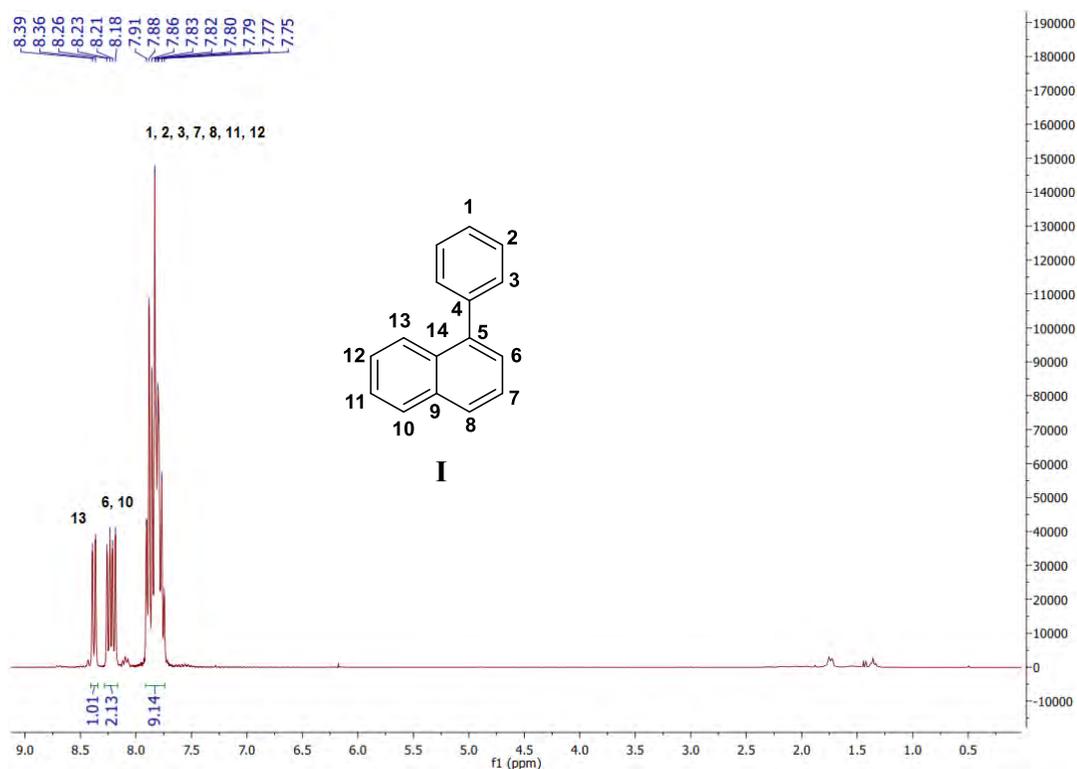


Figura 37. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto I.

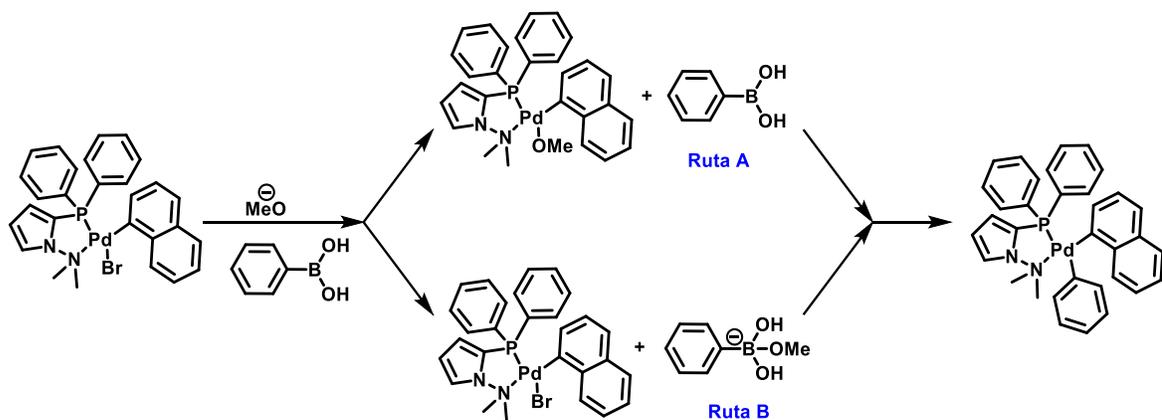
A pesar de que la adición oxidante y la eliminación reductiva están bien estudiadas, la transmetalación necesita seguir siendo explorada, ya que esta reacción es altamente dependiente de numerosos factores, como condiciones de reacción, la naturaleza del ligante, la naturaleza de la base. En la transmetalación el sustituyente arilo del compuesto de boro es transferido al paladio, sin embargo, esta transferencia no ocurre espontáneamente debido a la baja nucleoficidad del sustituyente orgánico en el átomo de boro. Las dos rutas propuestas han sido estudiadas experimental y computacionalmente, ambas requieren de la acción de una base tipo RO<sup>-</sup> (R=alquilo, H). La primera es la sustitución por RO<sup>-</sup> del halógeno en el intermediario L<sub>n</sub>Pd(X)Ar, que se forma después de la adición oxidante del halogenuro de arilo, para dar L<sub>n</sub>Pd(OR)Ar (Esquema 16, ruta A). En este caso, la transferencia está favorecida por la alta oxofilicidad del boro. La segunda hipótesis es la adición de la base (RO<sup>-</sup>) al compuesto de boro induciendo su cuaternización (ruta B). El boronato formado, teniendo una carga negativa, puede estar más inclinado a transferir el grupo arilo al intermediario de paladio. Evidencia experimental y computacional<sup>57,58,59</sup>, ha sido encontrada por diversos grupos de investigación para ambas rutas. Estos dos roles de la base presentan un efecto

<sup>57</sup> Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609-679.

<sup>58</sup> Braga A. A. C.; Morgon N. H.; Ujaque G.; Lledos, A.; Maseras F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4459-4466.

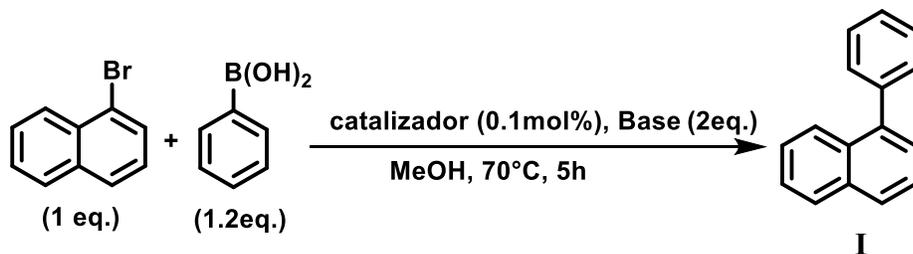
<sup>59</sup> Sicre, C.; Braga A. A. C.; Maceras, F.; Cid, M. M.; *Tetrahedron.* **2008**, 64, 7437-7443.

positivo en la reacción, sin embargo, hay un papel más sutil<sup>60</sup>, que es la formación del anión boronato  $[\text{ArB}(\text{OH})_3]^-$  que muestra un efecto negativo. La velocidad de la reacción se incrementa con la concentración de la base, la base utilizada en estos estudios fue  $\text{OH}^-$ , que se adiciona a los intermediarios  $\text{L}_n\text{Pd}(\text{X})\text{Ar}$  para dar  $\text{L}_n\text{Pd}(\text{OH})\text{Ar}$ , un compuesto más reactivo en el paso de la transmetalación. Sin embargo, a altas concentraciones de base, la reacción se hace lenta debido a la baja concentración de  $\text{ArB}(\text{OH})_2$ , consumida para la formación de la especie pobremente activa  $\text{ArB}(\text{OH})_3^-$ .



Esquema 16. Las dos posibles rutas de la transmetalación.

Por lo cual la concentración de la base debe ser ajustada para encontrar un balance entre las proporciones dependientes de la base  $\text{L}_n\text{Pd}(\text{X})\text{Ar}/\text{L}_n\text{Pd}(\text{OH})\text{Ar}$  y  $\text{ArB}(\text{OH})_3^-/\text{ArB}(\text{OH})_2$ . Se decidió probar bases usualmente reportadas para este acoplamiento. La Tabla 6 muestra los resultados de esta prueba, siendo la mejor base el carbonato de potasio.



Esquema 17. Evaluación de las bases.

<sup>60</sup> Amatore, C.; Jutan, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.

**Tabla 6.** Bases evaluadas en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

| Base                                | Rendimiento (%) |
|-------------------------------------|-----------------|
| <b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>  | 76              |
| <b>Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b> | 61              |
| <b>NaOH</b>                         | 86              |
| <b>KOH</b>                          | 49              |
| <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>  | 93              |

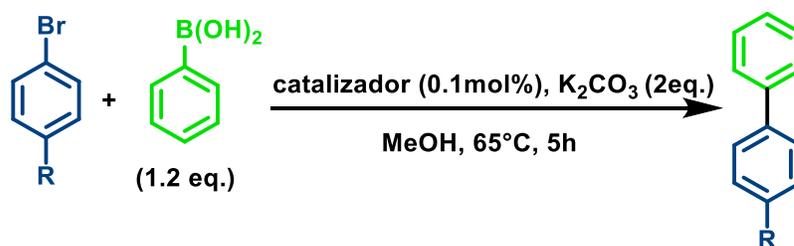
En la Tabla 7 se puede observar que la cantidad óptima de base son 2 equivalentes de carbonato de potasio, con menos cantidad de base no se producen las especies reactivas en cantidad suficiente, con 3 equivalentes disminuye el rendimiento, probablemente porque se favorezca en exceso la formación del boronato [PhB(OH)<sub>2</sub>(OMe)]<sup>-</sup>, que es menos reactivo.

**Tabla 7.** Número de equivalentes evaluados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

| Equivalentes de base | Rendimiento (%) |
|----------------------|-----------------|
| <b>0.5</b>           | 7               |
| <b>1</b>             | 11              |
| <b>1.5</b>           | 63              |
| <b>2</b>             | 93              |
| <b>3</b>             | 80              |

#### 4.5. Síntesis de biarilos mediante acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Obtenidas las mejores condiciones de reacción, se decidió probar la generalidad del método utilizando halogenuros de arilo con diferentes propiedades electrónicas. También se compararon los tres complejos con el propósito de determinar cuál de ellos tolera grupos electroattractores y electrodonadores, de manera que se pueda elegir solo un complejo para la síntesis de posteriores biarilos.



Esquema 18. Evaluación de los catalizadores.

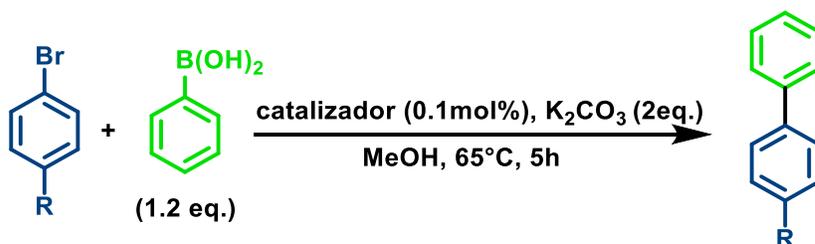
Tabla 8. Comparación de los complejos, en el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando diferentes sustratos.

| R                | Rendimiento (%) | Rendimiento (%) | Rendimiento (%) |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| -H               | 99              | 6               | 99              |
| -OH              | 91              | 99              | 99              |
| -CN              | 99              | 99              | 29              |
| -CH <sub>3</sub> | 78              | 35              | 90              |

En la Tabla 8 se observa que el complejo **2a** es el que tiene mejor desempeño al cambiar las propiedades electrónicas del halogenuro de arilo. Se determinó anteriormente que el orden en cuanto a la riqueza electrónica de los átomos de fósforo en los ligandos es **2b** > **2a** > **2c** siendo **2b** el que cuenta con más densidad electrónica, por lo que no funciona bien con bromuros que tienen un efecto donador como en el caso de 4-bromotolueno, para explicar el rendimiento con bromobenceno se puede considerar que el complejo tiene un fuerte efecto *trans* debido al carácter donador  $\sigma$  de los grupos isopropilo, debilitando el enlace Pd-C entre el complejo y bencilo, lo que impide el acoplamiento. El ligante **2c** no tiene un buen desempeño cuando se utilizan sustratos con un efecto electroatractor como en 4-bromobenzonitrilo, este complejo también tiene un efecto *trans* pronunciado, pero este es causado por el carácter de aceptor  $\pi$  que se obtiene de los sustituyentes en el átomo de fósforo, por lo que el acoplamiento no se lleva a cabo de manera eficiente. Mientras que el complejo **2a** tiene un carácter electrónico intermedio, lo que le permite tener un buen desempeño sin que los efectos electrónicos en los sustratos afecten drásticamente el rendimiento. Por lo que se utilizará este complejo para la catálisis de los siguientes biarilos.

## Resultados y discusión

Como se mencionó anteriormente los biarilos y las estructuras aromáticas sustituidas son subunidades importantes encontradas en polímeros, ligantes y fármacos;<sup>3</sup> para probar la tolerancia a varios grupos funcionales y determinar el efecto de los sustituyentes en la reacción, se utilizaron diversos bromuros de arilo sustituidos en posición 4. Incluyendo sustituyentes que donan densidad electrónica y sustituyentes que atraen densidad electrónica, se realizaron las reacciones resumidas en la Tabla 9, en donde se observa que no hay un patrón si se consideran las propiedades electrónicas de los bromuros de arilo, es decir que en estas condiciones de reacción y este complejo en particular permite la obtención de biarilos con sustituyentes electro atractores y electro donadores en buenos rendimientos, demostrando la amplia tolerancia a varios grupos funcionales y la generalidad del método.



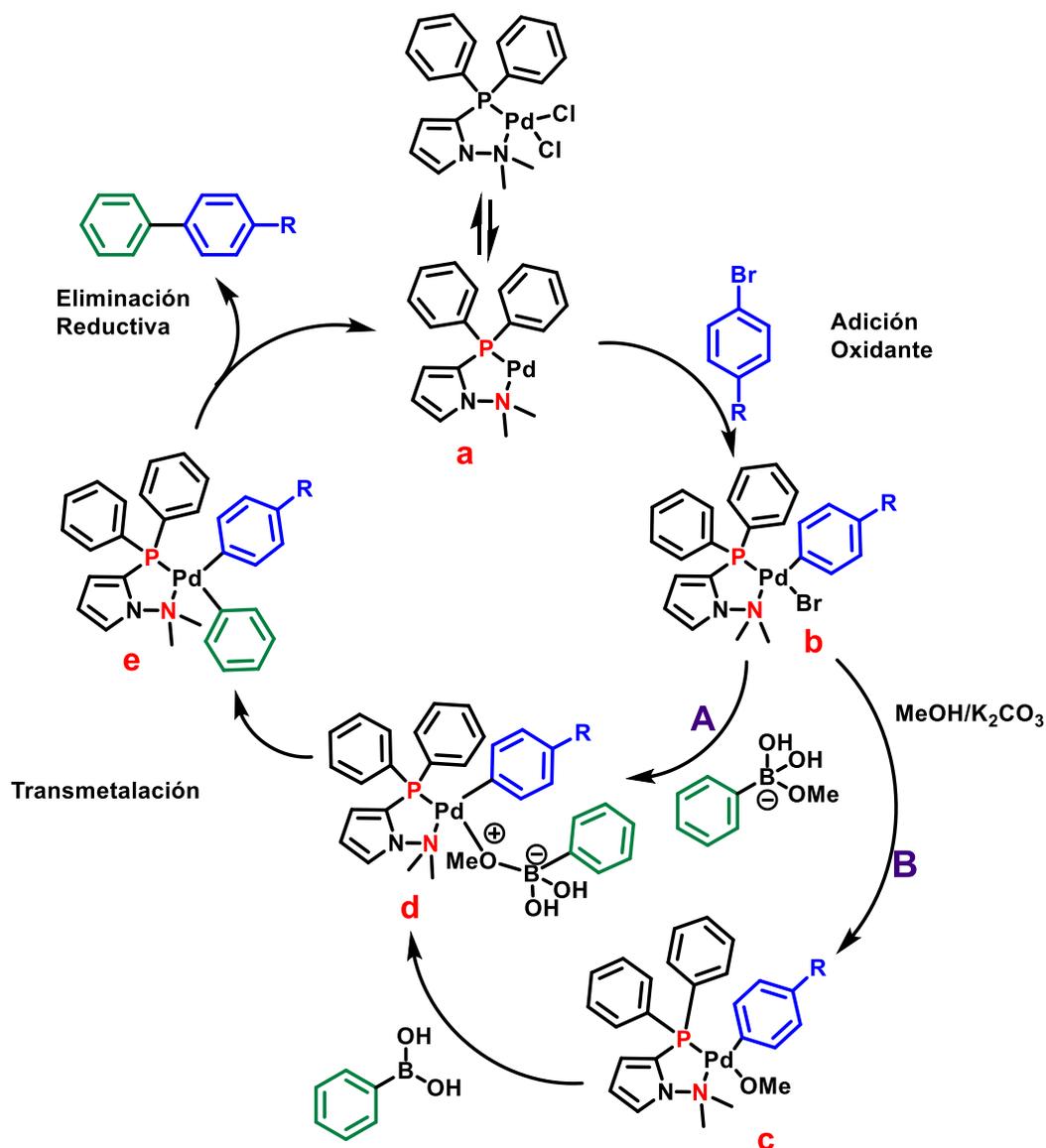
Esquema 19. Síntesis de biarilos 4-sustituidos.

Tabla 9. Rendimientos obtenidos para los diferentes 4-bromo arilos.

| R                                 | Rendimiento (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| -OCH <sub>3</sub>                 | 90              |
| -OH                               | 91              |
| -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 76              |
| -CH <sub>3</sub>                  | 78              |
| -H                                | 99              |
| -(CO)CH <sub>3</sub>              | 87              |
| -CN                               | 99              |
| -CF <sub>3</sub>                  | 86              |
| -NO <sub>2</sub>                  | 90              |

En el Esquema 20 se encuentra el ciclo catalítico propuesto para este acoplamiento, después de la activación del complejo de paladio se da la adición oxidante que produce el complejo **b**, es aquí donde hay dos posibles rutas, la ruta

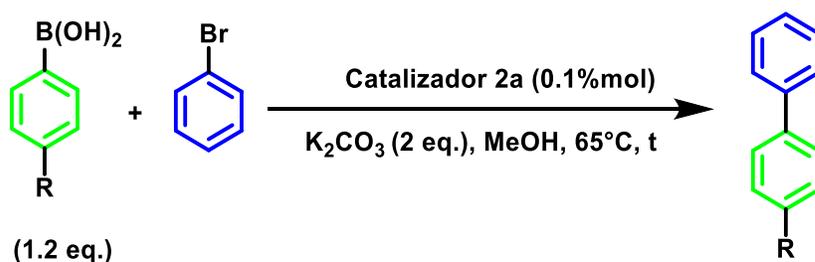
A en donde primero reacciona el ácido fenilborónico con la base, para formar un complejo aniónico que después desplaza al bromuro en el intermediario **b** para producir el intermediario **d**. Y la ruta B en la cual la base (MeO<sup>-</sup>) reemplaza al átomo de bromo en el intermediario **b** para formar el complejo **c** que se coordina al ácido fenilborónico para producir el intermediario **d**. La especie de boro transfiere el grupo arilo para dar el intermediario **e** (transmetalación), para finalmente mediante una eliminación reductiva formar el biarilo y la regeneración del catalizador. Como puede observarse, después de la adición oxidante, el arilo correspondiente al halogenuro queda *trans* al grupo dimetilamino, por lo que el efecto electrónico sobre el arilo no se modifica, es decir que los grupos electroattractores y electrodonadores no influyen de manera determinante, esto es una ventaja, dado que se pueden trabajar diferentes grupos sin que el rendimiento se vea drásticamente afectado.



Esquema 20. Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

## Resultados y discusión

Se investigó también la eficiencia al invertir la funcionalidad en los sustratos, es decir, utilizando bromobenceno y algunos ácidos borónicos que contienen diferentes grupos funcionales utilizados, con el propósito de determinar cuál es el orden más conveniente. Utilizando las mismas condiciones de reacción, a excepción del tiempo, que fue extendido hasta 48 horas de reacción sin que apreciara cambio alguno en CCF, se probaron 3 ácidos borónicos, mostrados en la Tabla 9, se puede observar que el único ácido borónico que reaccionó fue el ácido (4-acetilfenil)borónico (6h), con este resultado queda claro que el orden elegido es el correcto, variar funciones en el bromuro de arilo es más conveniente que variar el ácido borónico.

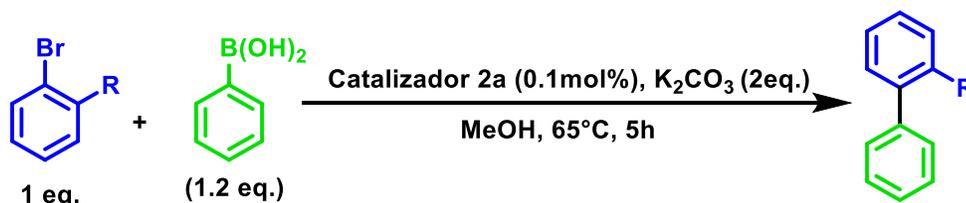


**Esquema 21.** Evaluación de algunos ácidos borónicos.

**Tabla 9.** Rendimientos obtenidos con diferentes ácidos borónicos.

| R                                 | Rendimiento (%) |
|-----------------------------------|-----------------|
| -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -               |
| -(CO)CH <sub>3</sub>              | 85              |
| -NO <sub>2</sub>                  | -               |

Continuando con la síntesis de biarilos, se probaron también bromuros sustituidos en posición 2, cabe mencionar que el tiempo de reacción fue prolongado, llegando a las 48h de reacción, mientras se realizaba un seguimiento por CCF, sin embargo, solo se recuperó la materia prima.



**Esquema 22.** Evaluación de bromuros de arilo sustituidos en posición 2.

**Tabla 10.** Resultados del acoplamiento utilizando bromuros sustituidos en posición 2.

| R                      | Rendimiento (%) |
|------------------------|-----------------|
| -CH <sub>3</sub>       | -               |
| -OCH <sub>3</sub>      | -               |
| -(CO)CH <sub>3</sub>   | -               |
| -OH                    | 76              |
| -NH <sub>2</sub>       | -               |
| -(CO)Br                | -               |
| -(CO)H                 | -               |
| -NH(CO)CH <sub>3</sub> | -               |

En la Tabla 10 se muestra que el único halogenuro que reaccionó fue el 2-bromofenol, en 5h, obteniendo 2-arilfenol en un rendimiento aceptable, se muestra la espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.

## Resultados y discusión

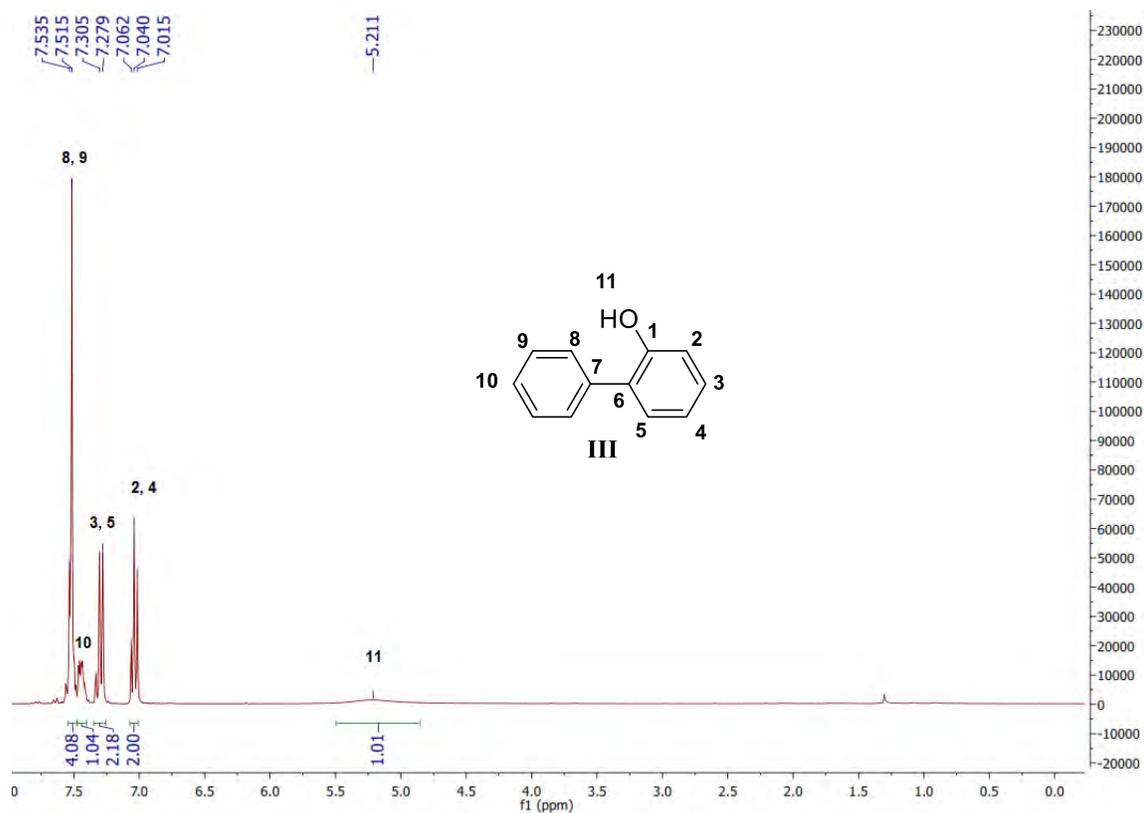


Figura 38. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto de acoplamiento.

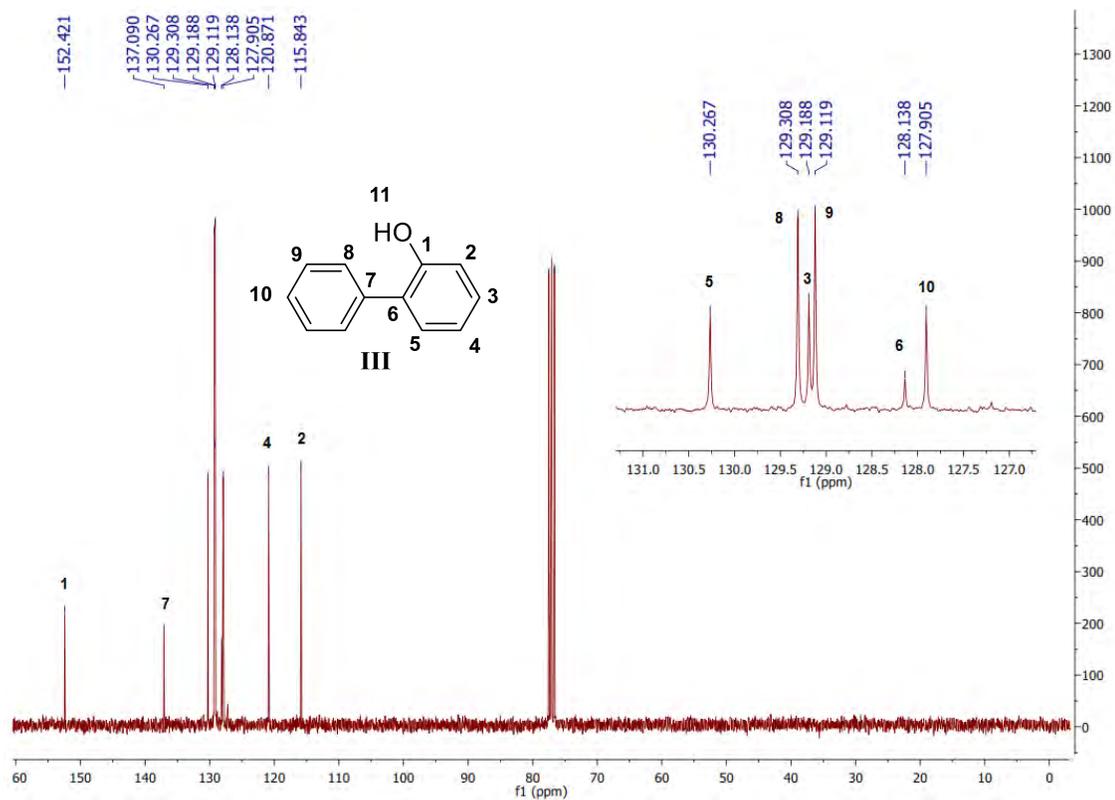
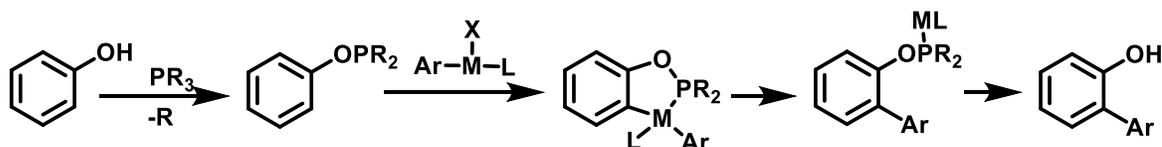


Figura 39. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del producto de acoplamiento.

## Resultados y discusión

Esto puede explicarse, si se toma en cuenta el mecanismo de las *orto*-arilaciones de fenoles mediadas por paladio o rutenio descritas por Bedford,<sup>61</sup> en donde un fenol, reacciona con una fosfina para formar un fosfito que reacciona con el catalizador metálico, lo que lleva a la formación de un metalaciclo estable de cinco miembros, y después de la eliminación reductiva se obtiene el arilfenol correspondiente (Esquema 23).



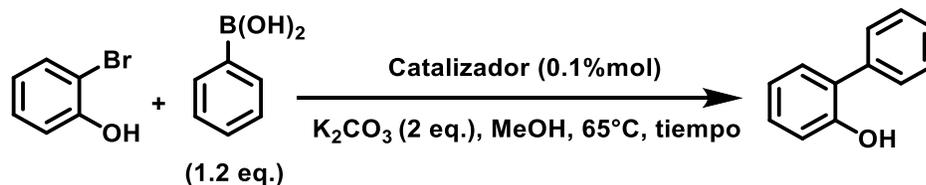
**Esquema 23.** Mecanismo general de las *orto*-arilaciones de fenoles.

Haciendo una analogía con este mecanismo, se puede proponer una estructura similar, un paladaciclo estable de cinco miembros que se forma después de la adición oxidante (Figura 40). La estabilidad de este ciclo de paladio probablemente es lo que permite que la reacción ocurra, ya que es un intermediario de menor energía.



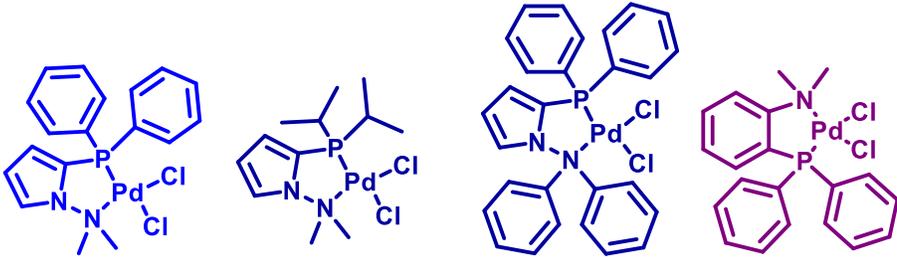
**Figura 40.** Intermediario probable en el acoplamiento de 2-bromofenol.

Este hallazgo fortuito condujo a realizar experimentos con los otros complejos, para determinar si los diferentes sustituyentes en estos mejoraban esta reacción en particular (Esquema 24).



**Esquema 24.** Evaluación de los catalizadores en *orto* arilación de 2-bromofenol.

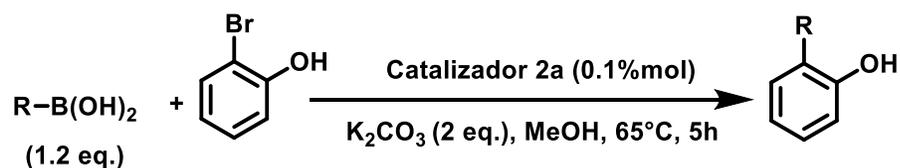
<sup>61</sup> Bedford, R. B.; Limmert, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8669-8682.

**Tabla 11.** Comparación de los complejos en el acoplamiento con 2-bromofenol.


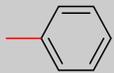
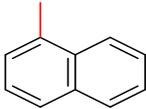
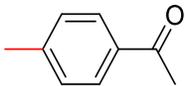
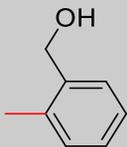
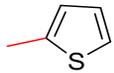
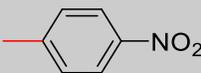
| Complejo    | 2a  | 2b  | 2c  | 3   |
|-------------|-----|-----|-----|-----|
| Rendimiento | 76% | 88% | 16% | 57% |
| Tiempo      | 5h  | 48h | 5h  | 3h  |

En la Tabla 11 se muestra la comparación entre los complejos en esta reacción, el complejo **2a** es el que mejor se desempeña, generando un buen rendimiento en poco tiempo, cabe mencionar que el tiempo reportado fue determinado mediante CCF hasta que la materia prima desapareció. En el complejo **2b** el átomo de fósforo tiene una riqueza electrónica mayor que los otros dos por lo que estaría menos favorecida la formación del intermediario correspondiente a la Figura 40, lo que hace que la reacción proceda con lentitud, en el complejo **2c** los sustituyentes en el nitrógeno y fósforo tienen un impedimento estérico importante, por lo que no puede formarse el intermediario correspondiente de manera eficiente. En el complejo **3** el anillo de pirrol fue reemplazado con un anillo de benceno, que tiene menos densidad electrónica y probablemente también se vea modificada la geometría del complejo, estos factores podrían afectar de manera negativa la formación del intermediario clave, la relativa falta de densidad electrónica favorece en menor medida la adición oxidante, y la diferente geometría entorpece la formación de dicho intermediario, demostrando así el efecto sinérgico de los componentes en los complejos.

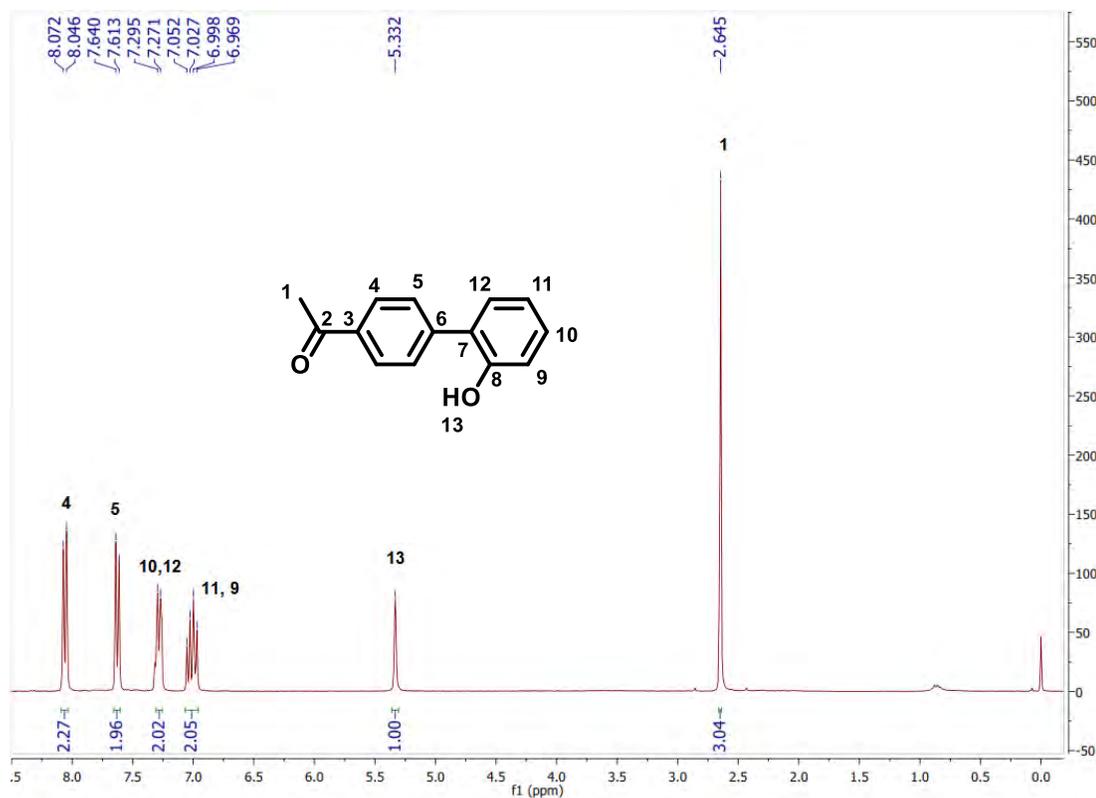
Se realizó también una serie de experimentos usando 2-bromofenol y diferentes ácidos borónicos para determinar si la presencia del grupo alcohol favorece el acoplamiento.

**Esquema 25.** Síntesis de biarilos usando 2-bromofenol.

**Tabla 11.** Resultados de los acoplamientos de diferentes ácidos borónicos con 2-bromofenol.

| R   | Rendimiento (%) |
|---|-----------------|
|    | 76              |
|    | 97              |
|    | 25              |
|    | 99              |
|    | -               |
|  | 76              |
|  | -               |

Como puede observarse en la Tabla 11 la presencia del grupo -OH en posición 2 respecto al bromo, hace posible la síntesis de los biarilos, si se compara con el uso de bromobenceno, este comportamiento aporta cierta evidencia a la propuesta de intermediario descrito anteriormente. Después de la adición oxidante, se da la formación de este paladaciclo lo suficientemente estable, para que la siguiente reacción (formación del acomplexo “alcoxi” de paladio o la coordinación del boronato al paladio) se lleve a cabo y se puedan obtener los distintos arilfenoles reportados. A manera de ejemplo se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C del biarilo de la entrada 4.



**Figura 41.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de uno de los productos de acoplamiento.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 41) se pueden observar las señales respectivas del producto de acoplamiento, una señal simple en 2.64 ppm que integra para 3 protones correspondiente al grupo metilo, en 5.33 ppm otra señal simple que integra para 1 protón correspondiente al hidrógeno del grupo OH, dos señales múltiples en 7.3 ppm y 7.27 ppm cada una integra para dos protones y corresponden a los protones en el fenilo que tiene el grupo -OH, también se pueden observar dos señales dobles en 7.62 ppm ( $J=8.3\text{Hz}$ ) y 8.05 ppm ( $J=8.0\text{Hz}$ ) que integran cada una para dos protones correspondientes al fenilo que esta enlazado al grupo cetona.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura 41) hay una señal en 197.8 ppm que confirma la presencia del carbonilo de la cetona, además de las respectivas señales debidas a los anillos aromáticos, se puede observar una señal en 26.7 ppm que corresponde al grupo metilo.

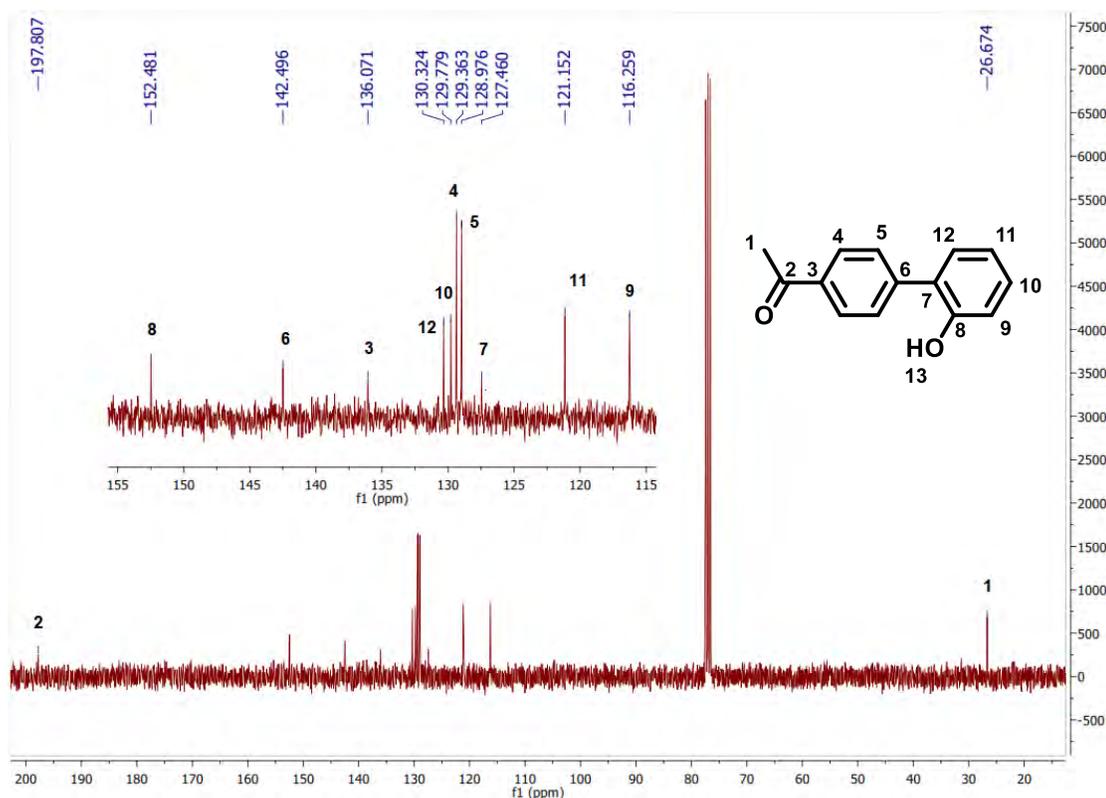
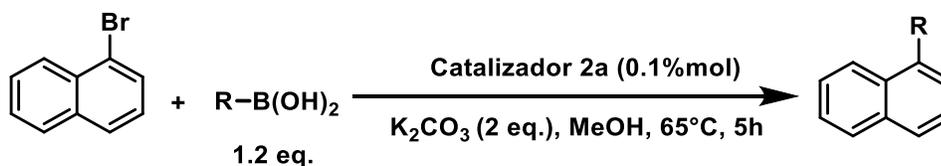


Figura 41. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del producto de acoplamiento.

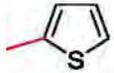
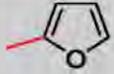
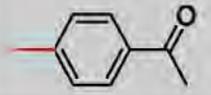
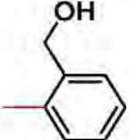
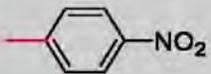
Las dificultades inherentes como las elevadas temperaturas de reacción, la sensibilidad al impedimento estérico y una dependencia importante hacia el sustrato sigue limitando el amplio uso del acoplamiento atropo selectivo de Suzuki<sup>62</sup>. Usando como sustrato 1-bromonaftaleno se realizaron experimentos con el propósito de explorar la reactividad de este tipo de ligante [P, N], y determinar si se puede llevar a cabo este acoplamiento, de manera que en estudios subsecuentes pueda realizarse una versión asimétrica utilizando naftalenos y arilos sustituidos.



Esquema 26. Síntesis de biarilos usando 1-bromonaftaleno como materia prima.

<sup>62</sup> Loxp, P.; Manoury, E.; Poli, R.; Deydier, E.; Labande, A. *Coordination Chemistry Reviews*. **2016**, 308, 131-190.

**Tabla 12.** Rendimientos obtenidos de los acoplamientos de diferentes ácidos borónicos con 1-bromonaftaleno.

| R   | Rendimiento (%) |
|---|-----------------|
|    | 93              |
|    | 83              |
|    | 99              |
|    | 97              |
|    | 99              |
|   | -               |
|  | -               |

En la Tabla 12 se observa que se obtienen buenos rendimientos incluso con heteroarilos, sin embargo, no funciona bien cuando se emplean un ácido borónico con un efecto electroattractor fuerte como en el sustituyente nitro, o cuando hay un impedimento estérico importante como en el caso del ácido 2-hidroximetil borónico. A manera de ejemplo, se muestra la espectroscopia de uno de los productos de acoplamiento.

## Resultados y discusión

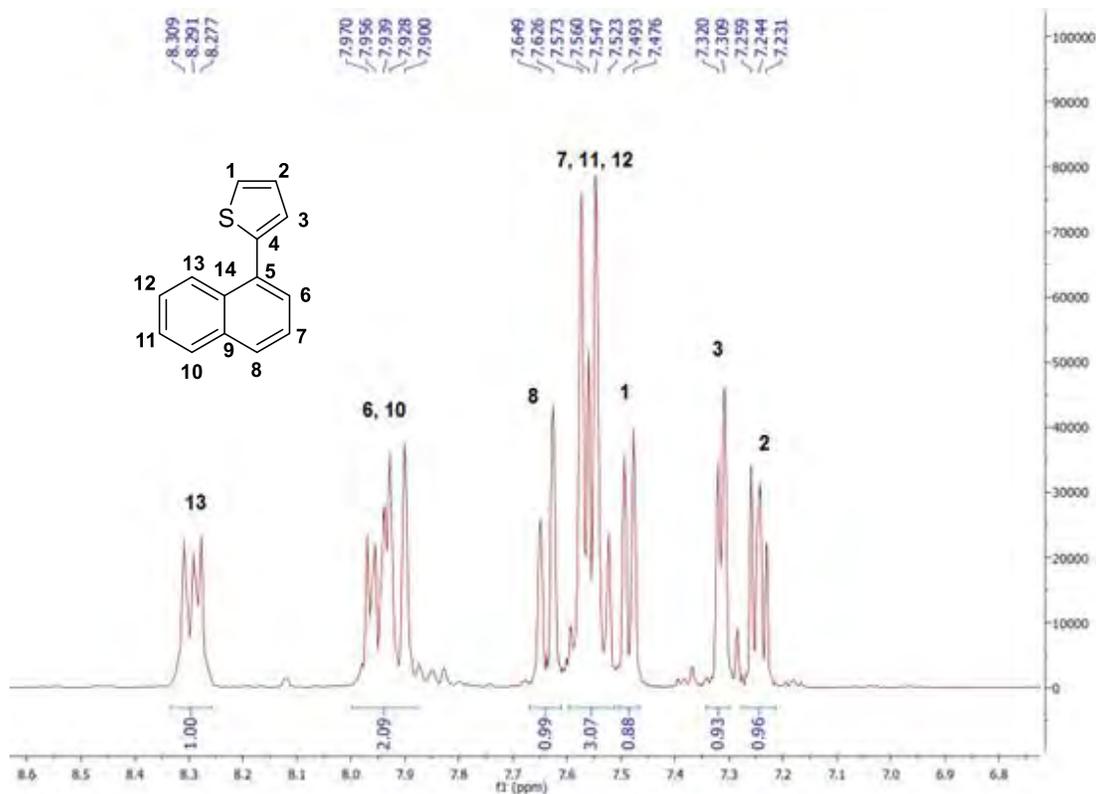


Figura 42. Espectro de RNM- $^1\text{H}$  del producto 2-(naftalen-1-il) tiofeno.

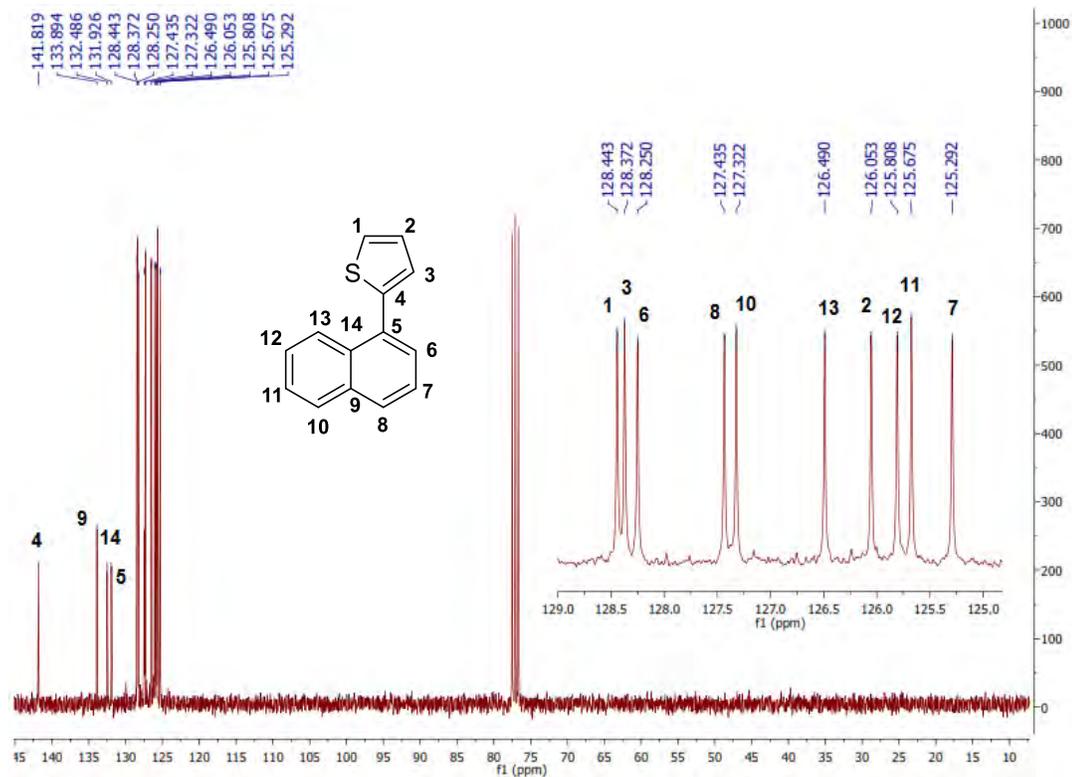
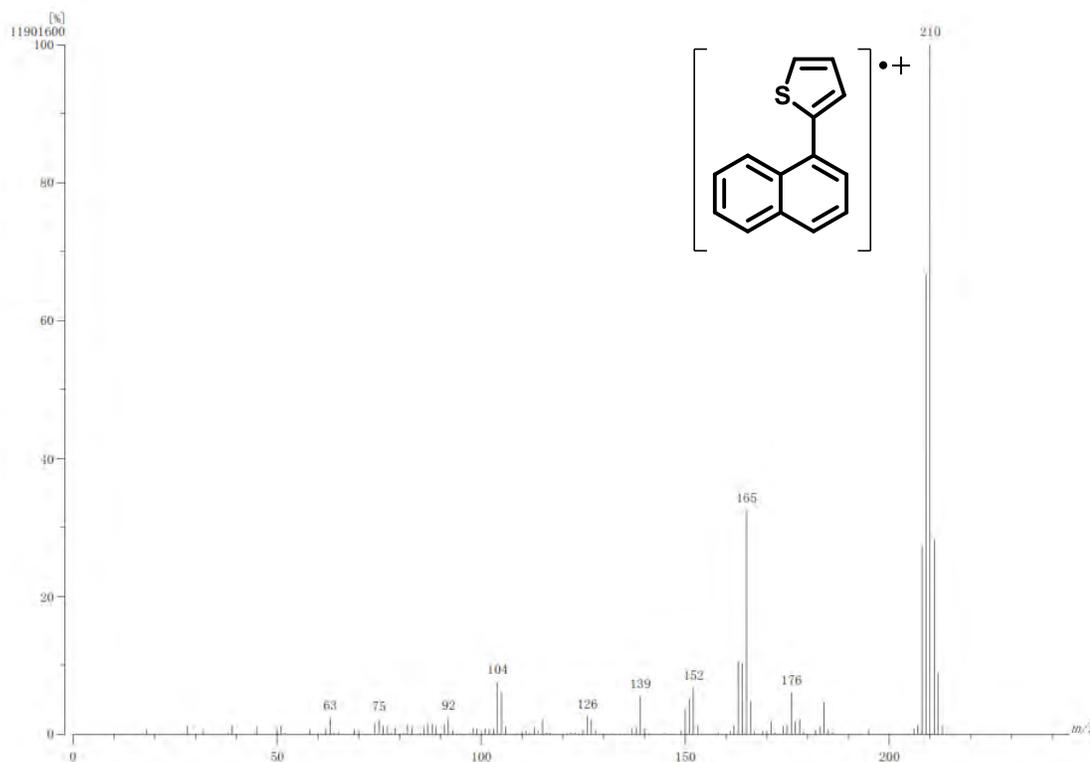


Figura 42. Espectro de RNM- $^{13}\text{C}$  del producto 2-(naftalen-1-il) tiofeno.



**Figura 43.** Espectrometría de masas ( $EI^+$ ) de 2-(naftalen-1-il) tiofeno.

La Figura 43 muestra el espectro de RMN- $^1H$  del producto de acoplamiento entre 1-bromo naftaleno y ácido 2-tiofenborónico, se puede observar que solo hay señales en la región de aromáticos, de la misma manera que pueden observarse en RMN- $^{13}C$ . En cuanto a la espectrometría de masas se puede confirmar la presencia del ion molecular respectivo en 210  $m/z$ .

De manera general se puede deducir que, con el sistema evaluado, el catalizador, sustratos y condiciones de reacción fue posible sintetizar una variedad de biarilos en rendimientos aceptables, lo que abre la posibilidad de llevar a cabo una versión asimétrica de este acoplamiento; sin embargo, hay que tener en cuenta las dificultades intrínsecas de este objetivo, ya que como se pudo observar en este trabajo el acoplamiento Suzuki-Miyaura depende mucho de los sustratos usados, un efecto electroatractor fuerte o un impedimento estérico importante pueden representar dificultades, no obstante este estudio de las capacidades de los ligantes [P, N] diseñados proporciona información valiosa que puede ser usada en el diseño de futuros catalizadores que incorporen un componente asimétrico para ejecutar de manera atroposelectiva el acoplamiento asimétrico Suzuki-Miyaura.

## 5. CONCLUSIONES.

- Se realizó la síntesis con buen rendimiento de una familia de ligantes [P, N] con un núcleo pirrólico en su estructura, teniendo diferentes sustituyentes en los átomos donadores P y N.
- Se llevó a cabo el estudio de las propiedades electrónicas del átomo de fósforo de los ligantes mediante la determinación de  $^1J_{PSe}$  de los respectivos selenuros, teniendo que el orden en la riqueza de densidad electrónica es **1b>1a>1c**.
- Se sintetizaron los complejos de paladio (II) con buen rendimiento.
- Se caracterizaron los ligantes y los complejos mediante las técnicas RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ , RMN- $^{31}P$ , EM e IR.
- Se encontró que las mejores condiciones para el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando el complejo **2a**, son: [Pd]=0.1%mol, base= $K_2CO_3$ , Eq. de base=2eq. disolvente MeOH y tiempo=5h.
- Se encontró que es más eficiente variar grupos funcionales en el bromuro de arilo que en el ácido borónico.
- Cuando se usan bromuros de fenilo sustituidos en posición 4 no hay un efecto drástico sobre el rendimiento al usar sustituyentes electroattractores o electrodonadores, demostrando una amplia tolerancia.
- También se encontró que un efecto electroattractor fuerte o un impedimento estérico importante (bromuros de fenilo sustituido en posición 2) impiden que se lleve a cabo el acoplamiento.
- Se descubrió que al usar 2-bromofenol como halogenuro de arilo se puede acoplar diferentes ácidos borónicos en buenos rendimientos.
- Se realizó también la síntesis de algunos naftilos sustituidos a partir de 1-bromonafteleno. Lo que abre la posibilidad a una versión asimétrica de este acoplamiento con este tipo de ligantes.

## 6. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

Para la síntesis de los compuestos presentados en esta tesis se utilizaron reactivos y disolventes provenientes de Sigma-Aldrich Chemical Company. Los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior. Para la técnica en cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílice como fase estacionaria y como fase móvil mezclas hexano-acetato de etilo en proporciones variables, empleando como reveladores luz ultravioleta y vapores de yodo.

La purificación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil mezclas hexano-acetato de etilo.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se realizó en un equipo BRUKER ADVANCED III DE 300MHz. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna.

La espectroscopia de infrarrojo se llevó a cabo con un espectrofotómetro BRUCKER Tensor 27, utilizando una pastilla de KBr.

La espectrometría de masa se realizó en un Espectrometrómetro de masas MStation JMS-700, utilizando técnicas como  $\text{FAB}^+$ ,  $\text{DART}^+$  e IE.

La determinación de los puntos de fusión se llevó a cabo en un aparato Mel-Temp II, se reportan sin corregir.

### Metodología experimental.

#### Síntesis de los ligantes [P, N].

En un matraz Schlenk de 15mL, se adiciona 1 equivalente de 1-(*N*, *N*-dimetilamino)pirrol en THF anhidro, a esta disolución se agrega lentamente 1 equivalente de *n*-BuLi (2.5M), este paso se realiza a 0°C, en agitación constante bajo atmósfera de nitrógeno para formar el 1-(*N*, *N*-dimetilamino)-2-(litio)-pirrol, la disolución resultante se agita durante 30 minutos a 0°, la temperatura es disminuida hasta -30°C, y se agrega lentamente la correspondiente clorofosfina disuelta en THF, también en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agita durante dos horas, manteniendo la temperatura, después se deja alcanzar temperatura ambiente. A la mezcla resultante se agregan 2mL de agua de gasificada, y se transfiere por cánula a otro Schlenk que contiene sulfato de magnesio anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla es a su vez es transferida mediante otra cánula a otro matraz Schlenk que contiene atmósfera de nitrógeno. El disolvente es removido mediante presión reducida, y la mezcla es purificada mediante una columna flash.

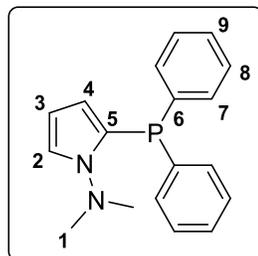
### **Síntesis de los complejos de paladio (II).**

En un matraz de 50 mL se coloca 1 equivalente del respectivo ligante [P, N], disuelto en 15 mL de cloroformo anhidro y se agrega 1 equivalente de Bis-(acetonitrilo)dicloropaladio (II), la mezcla de reacción se calienta por horas a temperatura de reflujo. Transcurrido el tiempo se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se evapora el disolvente, formándose un sólido de color amarillo, el cual se redissuelve en diclorometano y se filtra a través de una capa de Celita, se evapora el disolvente obteniéndose un sólido de color amarillo.

### **Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.**

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

## 7. RESUMEN ESPECTROSCÓPICO.



1a

**Rendimiento:**90%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de Fusión:**106-108°C.

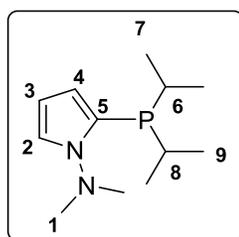
**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  2.66 (s, 6H, H-1); 5.59 (d, 1H, H-4  $J_{\text{H-H}}=5.1\text{Hz}$ ); 6.18 (t, 1H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=3.3\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 1H, H-2,  $J_{\text{H-H}}=2.4$ ); 7.30 (m, 10H, H-7, H-8, H-9).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  47.8 (C-1); 108.2 (C-4); 113.2 (C-3); 116.4 (C-2); 128.2 (d, C-8,  $J_{\text{C-P}}=7.05\text{Hz}$ ), 128.5 (C-9), 133.6(d, C-7,  $J_{\text{C-P}}=20.02\text{Hz}$ ), 137.5 (d, C-6,  $J_{\text{C-P}}=8.32\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (121.65MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):** -29.92

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3090-3059 (=C-H), 2690 (-C-H), 2000-1600 (C=C), 748-696 (mono sustitución).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 294 [ $\text{M}^+$ ] (22), 251 [ $\text{M}^+-\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NP}$ ] (100), 250 [ $\text{M}^+-\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NP}$ ] (62), 174 [ $\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NP}$ ] (37), 143[ $\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$ ] (31), 77 [ $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$ ] (5).



1b

**Rendimiento:**86%. **Apariencia:** Líquido incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  0.98 (dd, 6H, H-9,  $J_{\text{H-P}}=5.1\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=6.9\text{Hz}$ ); 1.09 (dd, 6H, H-7,  $J_{\text{H-H}}=6.9\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-P}}=8.1\text{Hz}$ ); 2.05 (hept, 2H, H-6, 8,  $J_{\text{H-H}}=6.9\text{Hz}$ ); 2.82 (s, 6H, H-1); 6.13 (dd, 1H, H-4,  $J_{\text{H-H}}=3.8\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.7\text{Hz}$ ); 6.22 (dd, 1H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=4\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=2.7\text{Hz}$ ); 7.11 (m, 1H, H-2).

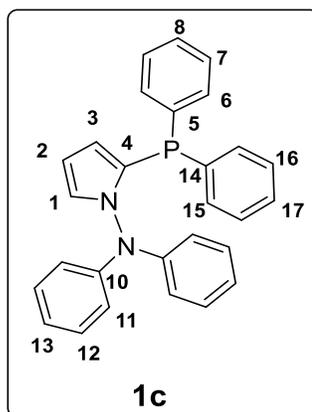
## Resumen espectroscópico

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  19.2 (d, C-9,  $J_{\text{C-P}}=9.4\text{Hz}$ ); 20 (C-6); 20.3 (C-8); 23.6 (d,  $J_{\text{C-P}}=8.4\text{Hz}$ , C-6,8); 48.1 (C-1); 107.59 (d,  $J_{\text{C-P}}=1.9\text{Hz}$  C-4); 112.2 (d,  $J_{\text{CP}}=2.2\text{Hz}$ , C-3); 155.7 (C-2); 126.4 (d,  $J_{\text{CP}}=4.8\text{Hz}$ , C-5).

**RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (121.65MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):** -16.46

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película)  $/\text{cm}^{-1}$ :** 3097 (C=H), 2950-2923 (C-H), 2863-2825 (N-CH<sub>3</sub>), 710 (C-H).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 226 [ $\text{M}^+$ ] (47), 183 [ $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ] (77), 141 [ $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{13}$ ] (77), 98 [ $\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}$ ] (100).



**Rendimiento:**56%. **Apariencia:** Sólido color amarillo. **Punto de Fusión:**69-70°C.

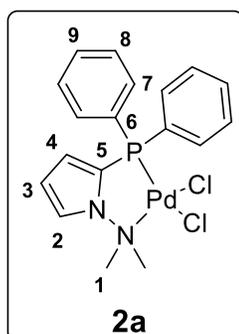
**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  5.92 (m, 1H, H-3); 6.19 (m, 1H, H-2); 6.78 (m, 5H, H-1, 6, 7), 6.99 (m, 16H, H-8, 11, 12, 13, 15, 16, 17).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  109.1 (C-7); 119.3 (C-2, 10, 14, 18); 122.9 (C-6); 128.1 (d, C-8,  $J_{\text{C-P}}=11.53\text{Hz}$ ); 128.9 (C-3, 11, 15, 19); 130.5 (C-1, 13); 136.7 (d, C-9, 17,  $J_{\text{C-P}}=11.41\text{Hz}$ ); 146.8 (C-5).

**RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (121.65MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  -31.91

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película)  $/\text{cm}^{-1}$ :** 3047-3110 (C=C), 689-741 (monosustitución).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 419 [ $\text{M}^++\text{H}$ ] (33).



**Rendimiento:**88%. **Apariencia:** Sólido color amarillo. **Punto de Fusión:** Descompone a 280°C.

## Resumen espectroscópico

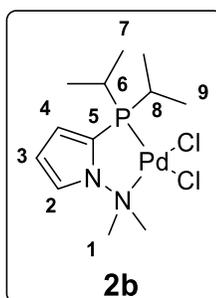
**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  3.71 (s, 6H, H-1); 6.32 (t, 1H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=1.65\text{Hz}$ ); 6.67 (d, 1H, H-4,  $J_{\text{H-H}}=1.23\text{Hz}$ ); 7.39 (d, 1H, H-2,  $J_{\text{H-H}}=1.23\text{Hz}$ ); 7.5 (ddd, 6H, H-8, 9,  $J_{\text{H-H}}=4.53\text{Hz}$ ); 7.85 (t, 4H, H-7,  $J_{\text{H-H}}=2.19\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  57.3 (C-1); 113.2 (C-3); 117.1 (C-4,  $J_{\text{C-P}}=8.03\text{Hz}$ ); 117.5 (C-2,  $J_{\text{C-P}}=8.03\text{Hz}$ ); 121.9 (C-5,  $J_{\text{C-P}}=73.5\text{Hz}$ ); 127.9 (C-6,  $J_{\text{C-P}}=68.25\text{Hz}$ ); 129.2 (C-8,  $J_{\text{C-P}}=3\text{Hz}$ ); 133.6 (C-7,  $J_{\text{C-P}}=12\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (121.65MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):** 16.7

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3105 (=C-H), 2928 (-C-H), 2000-1600 (C=C), 748-693 (mono sustitución).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 472 [ $\text{M}^+$ ] (2), 437 [ $\text{M}^+-\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{PPd}$ ] (2), 294 [ $\text{M}^+-\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{P}$ ] (15), 251 [ $\text{M}^+-\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NP}$ ] (100), 174 [ $\text{M}^+\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NP}$ ] (37), 143 [ $\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$ ] (32), 77 [ $\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$ ] (5).



**Rendimiento:** 95%. **Apariencia:** Sólido color naranja. **Punto de Fusión:** descompone a 220°C.

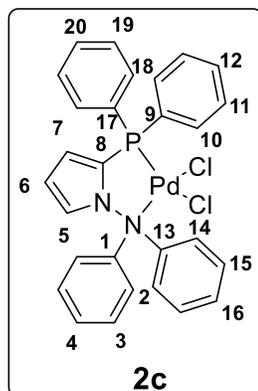
**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  1.34 (dd, 6H, H-,  $J_{\text{H-P}}=17.7\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$ ); 1.48 (dd, 6H, H-,  $J_{\text{H-P}}=19.4\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=7\text{Hz}$ ); 2.59 (ddt, 2H, H-6, 8,  $J_{\text{H-P}}=14.1\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=10.9\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-P}}=7.1\text{Hz}$ ); 3.65 (s, 6H, H-1); 6.29 (dt, 1H, H-4,  $J_{\text{H-H}}=4.1\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.6$ ); 6.64 (ddd, 1H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=4.2$ ,  $J_{\text{H-H}}=3$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.3$ ); 7.24 (td, 1H, H-2,  $J_{\text{H-H}}=3\text{Hz}$ ,  $J_{\text{H-H}}=1.4\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  17.54, 17.56 (d, C-7 o 9,  $J_{\text{C-C}}=2.7\text{Hz}$ ); 18.48, 18.5 (C-7 o 9); 26.79 (C-6, 8); 57.1 (C-1); 99.7 (C-5); 111.1 (C-4); 116.3 (C-3); 116.37 (C-2).

**RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (121.65MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  50.91

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3098 (=C-H), 2961-2870 (-C-H), 741 (C-H, pirrol).

**FAB $^+$  (m/z) (%):** 368 [ $\text{M}^+-\text{Cl}$ ] (4).



**Rendimiento:**63%. **Apariencia:** Sólido color amarillo. **Punto de Fusión:** Descompone a 180C.

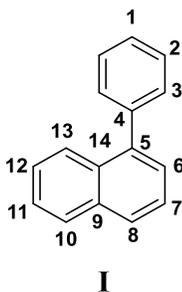
**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.36 (s, 1H, H-7), 6.66 (s, 1H, H-6); 6.94 (m, 5H, H-4, 5, 12, 16, 20); 7.16 (m, 12H, H-10, 11, 14, 15, 3, 2), 7.63 (m, 4H, H-18, 19).

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 99.7 (C-7); 121.1 (C-2, 10, 14, 18); 124.1 (C-6); 127.8 (d, C-8, J<sub>C-P</sub>=20.6Hz); 128.9 (C-3, 11, 15, 19); 131 (C-1, 13); 134.5 (d, C-9, 17, J<sub>C-P</sub>=19.55Hz); 146.2 (C-5).

**RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (121.65MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 10.98

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3116 (=C-H), 692, 741 (mono sustitución).

**FAB<sup>+</sup> (m/z) (%):**561 [M<sup>+</sup>-Cl] (3).



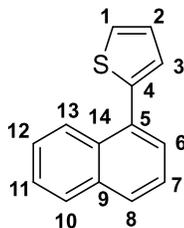
**Rendimiento:**63%. **Apariencia:** Líquido incoloro.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.83 (m, 9H, H-1, 2, 3, 7, 8, 11, 12); 8.22 (m, 2H, H-6, 10); 8.38 (d, 1H, H-13, J<sub>H-H</sub>=8.3Hz).

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 125.4 (C-6), 125.7 (C-7), 125.9 (C-11, 12), 126.9 (C-8), 127.2 (C-1), 127.6 (C-3), 128.2 (C-2), 130.1 (C-13, 10), 131.6 (C-14), 133.8 (C-9), 140.2 (C-5), 140.7 (C-4).

**IR  $\nu_{\max}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3050 (=C-H), 1590, 653, 565 (monosustitución).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 204 [M<sup>+</sup>] (100).



II

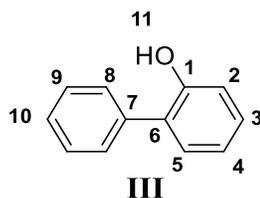
**Rendimiento:**83%. **Apariencia:** Aceite color café.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.23 (m, 1H, H-2); 7.31 (m, 1H, H-3); 7.47 (d, 1H, H-1,  $J_{\text{H-H}}=5.1\text{Hz}$ ); 7.55 (m, 3H, H- 7, 11, 12), 7.62 (d, 1H, H- 8,  $J_{\text{H-H}}=7.1\text{Hz}$ );7.92 (m, 2H, H-6, 10); 8.27 (m, 1H, H-13).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  125.3 (C-7); 125.7 (C-11); 125.8 (C-12); 126.1 (C-2); 126.5 (C-13); 127.4 (C-10); 127.5 (C-8); 128.3 (C-6); 128.4 (C-3); 128.5 (C-1); 132 (C-5); 132.5 (C-14); 134 (C-9); 141.8 (C-4).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3102-3046 (C=H).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 210 [ $\text{M}^+$ ] (100).



III

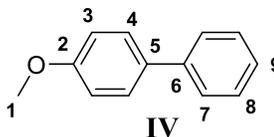
**Rendimiento:**76%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 57-59°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  5.21 (s, 1H, H-11); 7.04 (m, 2H, H-2, 4); 7.32 (m, 2H, H-3, 5); 7.45 (m, 1H, H-10), 7.52 (m, 4H, H-8,9)

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  115.84 (C-2); 120.87 (C-4); 127.91 (C-10); 128.14 (C-6); 129.12 (C-9); 129.19 (C-3); 129.31 (C-8); 130.27 (C-5); 137.09 (C-7); 152.42 (C-1)

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3390 (OH),

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 170 [ $\text{M}^+$ ] (100).



IV

**Rendimiento:**90%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 85-87°C.

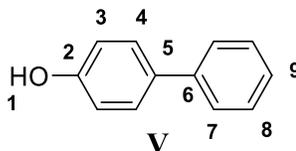
## Resumen espectroscópico

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  3.89 (s, 3H, H-1); 7.02 (d, 2H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=8.7\text{Hz}$ ); 7.35 (d, 1H, H-9,  $J_{\text{H-H}}=7.4\text{Hz}$ ); 7.45 (t, 2H, H-8,  $J_{\text{H-H}}=7.6\text{Hz}$ ); 7.58 (t, 4H, H-4, 7,  $J_{\text{H-H}}=7.4\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  55.4 (C-1); 114.2 (C-3); 126.7 (C-9); 126.8 (C-8); 128.2 (C-7); 128.74 (C-4); 133.8 (C-5); 140.8 (C-6); 159.1 (C-2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3063-3001 (C=H), 2961-2963 (C-H), 1196-1183 (C-O), 831 (disustitución -p), 757-686 (monosustitución).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 184 [ $\text{M}^+$ ] (100), 185 [ $\text{M}^++1$ ] (15).



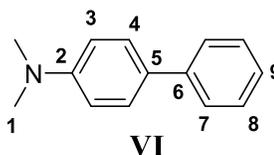
**Rendimiento:**91%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 165-167°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  5.11 (s, 1H, H-1); 6.75 (d, 2H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=8.7\text{Hz}$ ); 6.94 (d, 1H, H-9,  $J_{\text{H-H}}=8.5\text{Hz}$ ); 7.34 (m, 2H, H-8); 7.5 (m, 4H, H-4,7).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  115.7 (C-3); 117.2 (C-7); 126.7 (C-8); 128.1 (C-5); 128.7 (C-4); 132.5 (C-9); 134 (C-6); 155 (C-2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3382 (OH), 3060-3030 (C=H), 830 (disustitución-p), 754-684 (monosustitución)

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 170 [ $\text{M}^+$ ] (100).



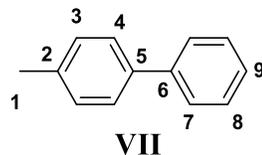
**Rendimiento:**98%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 63-65°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  3.03 (s, 6H, H-1); 6.85 (d, 2H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=8.8\text{Hz}$ ); 7.3 (d, 1H, H-9,  $J_{\text{H-H}}=9.9\text{Hz}$ ); 7.43 (t, 2H, H-8); 7.57 (m, 4H, H-4, 7).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  40.5 (C-1), 112.8 (C-3), 126.1 (C-9), 126.4 (C-7), 127.8 (C-4), 128.7 (C-8), 129.3 (C-5), 141.3 (C-6), 150.1 (C-2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3059-3035 (C=H), 825 (disustitución-p), 758-689 (monosustitución)

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 197 [ $\text{M}^+$ ] (100).



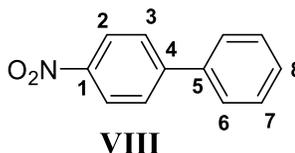
**Rendimiento:**78%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 43-44°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  2.66 (s, 3H, H-1); 7.5 (d, 2H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=7.9\text{Hz}$ ); 7.64 (m, 3H, H-8, 9); 7.78 (d, 2H, H-4,  $J_{\text{H-H}}=8.0\text{Hz}$ ); 7.86 (d, 2H, H-7,  $J_{\text{H-H}}=7.5\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  21.4 (C-1); 122.2 (C-4); 129 (C-8); 129.8 (C-3); 132 (C-7); 131.5 (C-9); 137.2 (C-2); 138.6 (C-5); 141.4 (C-5).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película)  $/\text{cm}^{-1}$ :** 3029-3094 (C=H), 2856-2913 (C-H), 821(disustitución-p), 751-687 (monosustitución).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 168 [ $\text{M}^+$ ] (100)



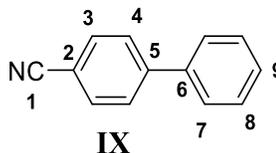
**Rendimiento:**90%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 112-114°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.50 (m, 3H, H-7,8); 7.65 (d, 2H, H-6,  $J_{\text{H-H}}=7.3\text{Hz}$ ); 7.76 (d, 2H, H-3,  $J_{\text{H-H}}=8.7\text{Hz}$ ); 8.33 (2H, H-2,  $J_{\text{H-H}}=8.7\text{Hz}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  124.1 (C-2); 127.4 (C-3); 127.8 (C-6); 128 (C-5); 128.9 (C-8); 129.2 (C-7); 138.7 (C-4); 147.6 (C-1).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película)  $/\text{cm}^{-1}$ :** 3075 (C=H), 2927, 2838 (C-H), 850 (disustitución-p), 736-694 (monosustitución).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 199 [ $\text{M}^+$ ] (100)



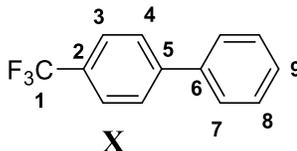
**Rendimiento:**99%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 84-86°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  7.51 (m, 3H, H-8,9); 7.62 (d, 2H, H-7,  $J_{\text{H-H}}=7.3\text{Hz}$ ); 7.74 (m, 4H, H-3,4).

**RMN  $^{13}\text{C}$  {1H} (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  110.9 (C-2); 119 (C-1); 127.2 (C-4); 127.7 (C-7); 128.7 (C-9); 129.1 (8); 132.6 (C-3); 139.2 (C-6); 145.7 (C-5).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película)  $/\text{cm}^{-1}$ :** 3050-3030 (C=H), 2226 (CN), 848 (disustitución-p), 770-697 (monosustitución).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 179 [M<sup>+</sup>] (100).



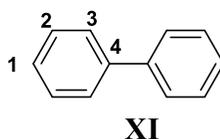
**Rendimiento:**86%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 70-72°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.49 (m, 3H, H-8, 9); 7.63 (d, 2H, H-7,  $J_{H-H}=7.3\text{Hz}$ ); 7.73 (s, 4H, H-3, 4).

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 125.7 (c, C-1,  $J_{C-F}=3.8\text{Hz}$ ); 127.9 (C-3); 127.4 (C-8); 128.2 (C-9); 129 (C-4, 7); 129.5 (C-2); 139.8 (C-6); 144.7 (C-5).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3066-3033 (C=H), 829 (disustitución-*p*), 752-685 (monosustitución)

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 222 [M<sup>+</sup>] (100).



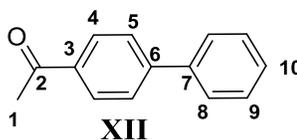
**Rendimiento:**99%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 69-70°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 7.35 (dd, 5H, H-,  $J_{H-H}=3.3\text{Hz}$ ,  $J_{H-H}=6.3\text{Hz}$ ); 7.71 (dd, 5H, H-,  $J_{H-H}=3.3\text{Hz}$ ,  $J_{H-H}=6.1\text{Hz}$ ).

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 125.9 (C-1); 128.00 (C-2, 3); 133.5 (C-4).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3064-3029 (C=H), 752-686 (monosustitución).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 154 [M<sup>+</sup>] (100).



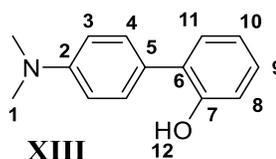
**Rendimiento:**87%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 116-118°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 2.67 (s, 3H, H-1); 7.48 (m, 3H, H-9, 10); 7.69 (dd, 4H, H-5, 8,  $J_{H-H}=17.1\text{Hz}$ ,  $J_{H-H}=7.9\text{Hz}$ ); 8.06 (d, 2H, H-4,  $J_{H-H}=8.3\text{Hz}$ )

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 26.7 (C-1); 127.2 (C-5); 127.3 (C-8); 128.3 (C-10); 128.9 (C-9); 129 (C-4); 135.8 (C-3); 139.9 (C-7); 145.8 (C-6); 197.8 (C-2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3340, 3072 (C=H), 2997, 2918 (C-H), 1675 (C=O).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 196 [M<sup>+</sup>] (100).



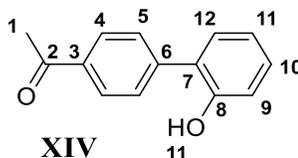
**Rendimiento:**25%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 63-65°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  2.99 (s, 2H, H-1); 5.32 (s, 1H, H-12); 6.83 (d, 2H, H-3,  $J_{H-H}$ =8.7Hz); 6.96 (m, 2H, H-8, 10); 7.20 (m, 2H, H-11, 9); 7.33 (d, 2H, H-4,  $J_{H-H}$ =8.8Hz).

**RMN <sup>13</sup>C {1H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  40.5 (C-1); 113.1 (C-3); 115.4 (C-8); 116.8 (C-6); 120.6 (C-10); 124.3 (C-5); 128.3 (C-9); 129.8 (C-4); 130.1 (C-10); 150.1 (C-7); 152.7 (C-2).

**IR  $\nu_{max}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3409 (OH), 3107 (C=H), 2918-2850 (C-H).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 213 [M<sup>+</sup>] (100).



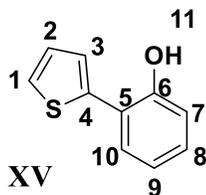
**Rendimiento:**99%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 100-103°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  2.64 (s, 3H, H-1); 5.33 (s, 1H, H-11); 7.01 (m, 2H, H-9, 11); 7.28 (m, 2H, H-10,12); 7.63 (d, 2H, H-5,  $J_{H-H}$ =8.3Hz); 8.06 (d, 2H, H-4,  $J_{H-H}$ =8Hz).

**RMN <sup>13</sup>C {1H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  26.7 (C-1); 116.3 (C-9); 121.1 (C-11); 127.1 (C-7); 129 (C-5); 129.4 (C-4); 129.8 (C-10); 130.3 (C-12); 136.1 (C-3); 142.5 (C-6); 152.5 (C-8); 197.8 (C-2).

**IR  $\nu_{max}$  (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3292 (OH), 3067-3032 (C=H), 2921-2852 (C-H), 1667 (C=O).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 212 [M<sup>+</sup>] (100).



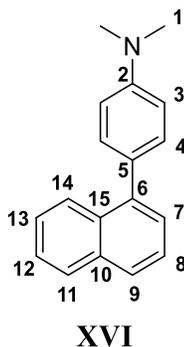
**Rendimiento:**83%. **Apariencia:** Líquido amarillo.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  5.46 (s, 1H, *H*-11), 6.72 (t, 1H, *H*-2), 6.93 (m, 2H, *H*-7, 9), 7.13 (m, 2H, *H*-3, 8), 7.34 (m, 2H, *H*-1, 10).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  110 (C-7), 116.2 (C-9), 120.9 (C-5), 121.8 (C-3), 123.7 (C-2), 127.8 (C-10), 129.2 (C-1), 130.1 (C-8), 132 (C-4), 152.3 (C-6).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3508 (OH), 3105-3070 (C=H), 2919-2850 (C-H).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 176 [ $\text{M}^+$ ] (100).



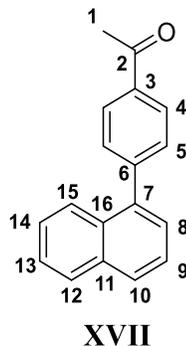
**Rendimiento:**97%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 40-42°C.

**RNM  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  3.01 (s, 6H, *H*-1), 6.73 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}}=8.3\text{Hz}$ , *H*-9), 6.84 (d, 2H,  $J_{\text{H-H}}=8.7\text{Hz}$ , *H*-3), 7.29 (m, 1H, *H*-12), 7.37 (m, 4H, *H*-4, 8, 11), 7.79 (m, 3H, *H*-7, 13, 14).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  40.7 (C-1), 112.3 (C-3), 112.7 (C-8), 116.68 (C-7), 122.9 (C-9), 126.4 (C-14), 126.9 (C-13), 128.2 (C-12), 129.9 (C-11), 130.8 (C-4), 132 (C-5), 134 (C-15), 134.7 (C-10), 140.5 (C-6), 149 (C-2).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr ó Película) / $\text{cm}^{-1}$ :** 3042 (C=H), 2917-2800, (C-H).

**EM-IE $^+$  (m/z) (%):** 247 [ $\text{M}^+$ ] (100).



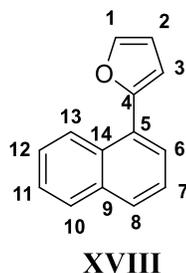
**Rendimiento:**99%. **Apariencia:** Sólido color blanco. **Punto de fusión:** 86-88°C.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 2.68 (s, 3H, *H*-1), 7.42 (m, 2H, *H*-13, 14), 7.52 (m, 2H, *H*-9, 10), 7.6 (d, 2H, *J*<sub>H-H</sub>=8.3Hz, *H*-5), 7.84 (d, 1H, *J*<sub>H-H</sub>=8.5Hz, *H*-12), 7.91 (m, 3H, *H*-8, 9, 15), 8.08 (d, 2H, *J*<sub>H-H</sub>=8.4Hz, *H*-4).

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 26.7 (C-1), 125.4 (C-8), 125.6 (C-9), 126 (C-13), 126.4 (C-14), 126.9 (C-15), 127.3 (C-11), 128.4 (C-5), 128.4 (C-12), 130.3 (C-4), 131.2 (C-10), 133.8 (C-16), 136 (C-3), 139 (C-7), 145.8 (C-6), 197.9 (C-2).

**IR ν<sub>max</sub> (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3069 (C=H), 2933-2860, (C-H), 1610 (C=O).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 246 [M<sup>+</sup>] (100).



**Rendimiento:**99%. **Apariencia:** Líquido incoloro.

**RNM <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 6.53 (t, 1H, *H*-2), 6.68 (d, 1H, *H*-3), 7.47 (m, 4H, *H*-1, 8, 11, 12), 7.80 (m, 3H, *H*-6, 7, 13), 8.4 (d, 1H, *J*<sub>H-H</sub>=8.7Hz, *H*-13)

**RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 109.2 (C-3), 111.2 (C-2), 125.4 (C-6), 125.8 (C-7), 126.0 (C-12), 126.4 (C-11), 126.7 (C-13), 128.6 (C-9), 128.7 (C-14), 130.4 (C-4), 134.1 (C-10), 142.4 (C-8), 153.4 (C-1).

**IR ν<sub>max</sub> (KBr ó Película) /cm<sup>-1</sup>:** 3054 (C=H), 2987 (C-H).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z) (%):** 194 [M<sup>+</sup>] (100).