



# Universitat d'Alacant Universidad de Alicante

**Esta tesis doctoral contiene un índice que enlaza a cada uno de los capítulos de la misma.**

**Existen asimismo botones de retorno al índice al principio y final de cada uno de los capítulos.**

**[Ir directamente al índice](#)**

**Para una correcta visualización del texto es necesaria la versión de [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriores**

**Aquesta tesi doctoral conté un índex que enllaça a cadascun dels capítols. Existeixen així mateix botons de retorn a l'índex al principi i final de cadascun dels capítols .**

**[Anar directament a l'índex](#)**

**Per a una correcta visualització del text és necessària la versió d' [Adobe Acrobat Reader 7.0](#) o posteriors.**

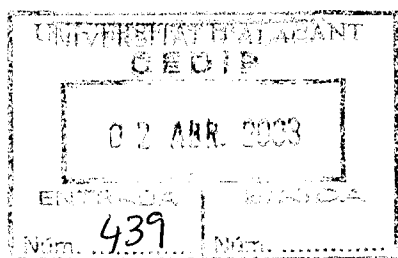
**UNIVERSIDAD DE ALICANTE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**Paladacidos derivados de oximas como  
catalizadores en reacciones de acoplamiento  
carbono-carbono**



Memoria que para optar al grado de Doctora  
en Ciencias Químicas presenta la licenciada:

*María  
Pacheco*

MARÍA DEL CARMEN PACHECO LLORET

Alicante, mayo de 2003

Los Directores

*C. Najera*

CARMEN NÁJERA DOMINGO

*D. Alonso Velasco*

DIEGO ALONSO VELASCO



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica  
Departamento de Química Orgánica

CARMEN NÁJERA DOMINGO, Directora del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante,

CERTIFICO:

Que la presente memoria, titulada “Paladaciclos derivados de oximas como catalizadores en reacciones de acoplamiento carbono-carbono” y presentada por Dña. María del Carmen Pacheco Lloret para aspirar al grado de Doctora en Ciencias Químicas, ha sido realizada en este Departamento bajo mi dirección y la del Dr. Diego Alonso Velasco.

Alicante, mayo de 2003.

Carmen Nájera Domingo

Campus de Sant Vicent del Raspeig  
Ap. 99. E-03080 Alacant  
Tel. +34-6-5903549 / +34-6-5903986  
Fax +34-6-5903549  
e-mail: dqorg@ua.es  
www.ua.es/dept.quimorg



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

*A mi abuelo, que su pasión por la vida y  
energía sean siempre mi ejemplo a seguir  
A mi abuela, de cuya fortaleza espero haber  
heredado una pequeña parte  
A mis padres, hermanos y todas esas personas  
que son mi apoyo constante día tras día*

El trabajo que aquí se presenta es el resultado de casi cuatro años de investigación en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante, una etapa que ha sido muy enriquecedora en varios aspectos de mi vida. Por todo ello quisiera agradecer a toda una serie de personas su ayuda para que esto haya sido posible. El problema fundamental es que cuando hay que agradecer tantas cosas es tan difícil empezar ..., y sobre todo no olvidarse de nadie, por eso pido perdón anticipadamente a todas esas personas a las cuales no mencione y confío en que sabrán perdonarme:

Quisiera agradecer en primer lugar a la Dra. Carmen Nájera Domingo y al Dr. Diego Alonso Velasco el esfuerzo que han dedicado a la elaboración de este trabajo (sus consejos, su tiempo y el saber tolerar mi cabeza cuadrada).

Quisiera agradecer al Dr. José Miguel Sansano Gil el haber tenido la paciencia suficiente para enseñarme a trabajar en el laboratorio en mis primeros días como doctoranda.

Quisiera agradecer a la Dra. María José Muñoz Guillena el agrado y buena disposición con que siempre me ha atendido.

Quisiera agradecer a mis compañeros los buenos momentos que su compañía me ha proporcionado, así como su ayuda y comprensión en los momentos más difíciles.

En último lugar, aunque no por ello menos importante, quisiera agradecer a mi familia y mis amigos el haberme dado la fuerza necesaria para haber llegado hasta aquí.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Hoy como ayer, mañana como hoy,  
¡Y siempre igual!  
Un cielo gris, un horizonte eterno,  
¡Y andar..., andar!

G. A. Bécquer



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

PRÓLOGO



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



En el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, se ha venido estudiando desde octubre de 1999 la capacidad de ciertos paladacillos derivados de oximas como catalizadores en reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

En la presente memoria se recogen los estudios sobre la síntesis de una serie de estos paladacillos derivados de oximas junto con un estudio de su capacidad catalítica en diversas reacciones de acoplamiento carbono-carbono. Por ello, esta memoria se ha dividido en el orden de exposición que se resume a continuación:

## RESUMEN/SUMMARY

## INTRODUCCIÓN

### CAPÍTULO I: Alquenilación de Haluros de Arilo: Reacción de Mizoroki-Heck

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Discusión de Resultados
4. Parte Experimental

### CAPÍTULO II: Síntesis de Biarilos mediante Acoplamiento $C(sp^2)-C(sp^2)$

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Discusión de Resultados
4. Parte Experimental

### CAPÍTULO III: Acoplamientos $C(sp^2)-C(sp)$ y $C(sp)-C(sp)$

1. Antecedentes Bibliográficos
2. Objetivos
3. Discusión de Resultados
4. Parte Experimental

### CAPÍTULO IV: Estudios Comparativos

## CONCLUSIONES

## BIOGRAFÍA

## ÍNDICE

La mayor parte de los resultados descritos en esta memoria han sido objeto de las publicaciones que se detallan a continuación:

“Oxime Palladacycles: Stable and Efficient Catalyst for Carbon-Carbon Coupling Reactions”; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823-1826.

“Oxime-Derived Palladium Complexes as Very Efficient Catalysts for the Heck-Mizoroki Reaction”; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 172-183.

“Highly Active Oxime-Derived Palladacycle Complexes for Suzuki-Miyaura and Ullmann-type Coupling Reactions”; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588-5594.

“A copper- and amine-free Sonogashira-type coupling procedure catalyzed by oxime palladacycles”; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9365-9368.

“C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) and C(sp)-C(sp) Coupling Reactions Catalyzed by Oxime-Derived Palladacycles”; Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* (enviado).

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación por parte del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCyT) (proyecto BQU2001-0724-C02-01), así como por una beca predoctoral de FPI concedida por la Oficina de Ciència i Tecnologia de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

RESUMEN/SUMMARY



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

En la presente memoria se describe la síntesis de diversos paladaciclos derivados de oximas a partir de materiales fácilmente asequibles, así como su aplicación como catalizadores en diferentes reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

En el primer capítulo se detalla la preparación de los paladaciclos derivados de oximas a partir de las correspondientes cetonas, y el estudio de su actividad catalítica y estabilidad en la reacción de alquenilación de haluros de arilo (reacción de Mizoroki-Heck). La reacción se puede llevar a cabo con yoduros, bromuros y cloruros de arilo ricos y pobres en electrones para la obtención de diversos cinamatos y estilbenos, productos interesantes desde un punto de vista industrial y farmacéutico.

En el segundo capítulo se estudia la actividad catalítica de los complejos ciclometalados derivados de oximas en la síntesis de biarilos, compuestos de gran interés farmacológico, mediante formación de enlaces  $C(sp^2)-C(sp^2)$ . Este acoplamiento tiene lugar a través de los procesos conocidos como la reacción de Suzuki-Miyaura (emplea un organoborano), reacción de Stille (tiene lugar con estannanos) y reacción de Ullmann. Las dos primeras metodologías se emplean para la obtención de biarilos asimétricos y transcurren a través de una transmetalación. La última metodología se emplea para preparar biarilos simétricos mediante un acoplamiento reductor de los correspondientes haluros de arilo.

En el tercer capítulo se recoge el estudio sobre la actividad catalítica de los paladaciclos derivados de oximas en reacciones de acoplamiento  $C(sp^2)-C(sp)$  (reacción de Sonogashira y sila-Sonogashira) y  $C(sp)-C(sp)$  (reacción tipo Glaser) para la obtención de alquinos internos simétrica- y no simétricamente susituidos, alquinos sililados y diinos.

En el cuarto y último capítulo, se realiza una comparación entre la actividad catalítica mostrada por los paladaciclos derivados de oximas en las diferentes reacciones de acoplamiento carbono-carbono estudiadas, y algunos de los complejos de paladio que han proporcionado los mejores resultados en dichas reacciones.

In the present memory it is described the synthesis of readily accessible oxime-derived palladacycles and their application as catalysts in different C-C bond forming reactions.

In the first chapter, it is described the synthesis of the different catalysts from the corresponding ketones, and the study about the activity of these systems in the Mizoroki-Heck coupling between activated and non-activated aryl halides (iodides, bromides and chlorides) and olefins. This methodology has made possible the preparation of a variety of cinnamates and stilbenes, very important derivatives from an industrial and pharmaceutical point of view. In this part of the account, the studies carried out about the stability of the oxime-derived palladacycles under the employed reaction conditions, are also described.

In the second chapter, the application as catalyst precursors in different  $C(sp^2)-C(sp^2)$  coupling reactions of oxime-derived palladacycles, is described. In these manner, the preparation of non-symmetrical biaryls through the palladium-catalyzed coupling of aryl halides (iodides, bromides and chlorides) with organoboron reagents (Suzuki-Miyaura reaction) and organostannanes (Stille reaction) is presented. The results about the palladium-catalyzed homocoupling reaction of aryl halides (Ullmann-type coupling), are presented as well.

In the third chapter of this work, the applications of oxime-derived palladacycles as efficient catalysts for the Sonogashira,  $C(sp)-C(sp^2)$  coupling, sila-Sonogashira and Glaser-type,  $C(sp)-C(sp)$  coupling reactions are described.

Finally, in the fourth and last chapter of this account, it is presented a comparative study between oxime-derived palladacycles and some of the most active and popular palladium catalysts reported in the literature. This study is mainly focused in the activity and reaction conditions of the different systems presented.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## INTRODUCCIÓN



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



## INTRODUCCIÓN

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, representan uno de los procesos más importantes en síntesis orgánica, puesto que son un método muy efectivo para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Esta estrategia ha sido aplicada en la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos, especialmente productos naturales y química supramolecular, así como en ciencia de los materiales.<sup>1</sup>

De entre los metales de transición, el paladio es uno de los más utilizados para catalizar la creación de enlaces C-C y C-Het (Het = N, O, S, etc.),<sup>2</sup> debido en parte a que presenta una gran tolerancia frente a una extensa variedad de grupos funcionales. Su uso empezó a extenderse a finales de los años sesenta y principios de los setenta, en los que comenzaron a hacerse populares una serie de reacciones catalizadas por paladio en las que tenía lugar, por ejemplo, el acoplamiento de haluros o triflatos de arilo o alqueno con dobles enlaces (también conocida como la reacción de Mizoroki-Heck,<sup>3</sup> muy utilizada para la obtención de estilbenos, cinamatos, etc. Esquema 1), o su versión con alquinos (reacción de Sonogashira-Hagihara,<sup>4</sup> Esquema 1) en la que se solían utilizar sales de Cu(I) como cocatalizadores, reacción muy útil en la síntesis de acetilenos, eninos y endiinos. También cobró gran importancia el acoplamiento entre haluros o triflatos de arilo con reactivos organometálicos catalizado por paladio. Estas reacciones recibieron un nombre específico en función del metal utilizado para llevar a cabo la transmetalación con el paladio, como por ejemplo: reacción de Kumada si se utilizaba Mg,<sup>5</sup> reacción de Negishi si era Zn,<sup>6</sup> Migita-Stille para el Sn,<sup>7</sup> Hiyama para

<sup>1</sup> Para revisiones recientes ver: (a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 1 and 2; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds.; VCH, Weinheim, 1996. (b) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 1998. (c) *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1 and 2; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 1998. (d) Special Issue: 30 Years of the Cross-Coupling Reaction, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 1.

<sup>2</sup> (a) Tsuji, J. en *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995. (b) Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Lagros, J.-Y. *Handbook of Palladium-Catalyzed Organic Reactions*, Academic Press: San Diego, 1997. (c) Tsuji, J. en *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century*, Elsevier Science, 1999. (d) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E.-I.; de Meijere, A., Eds.; John Wiley & Sons, Weinheim, 2002.

<sup>3</sup> (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. (c) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320. (d) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.

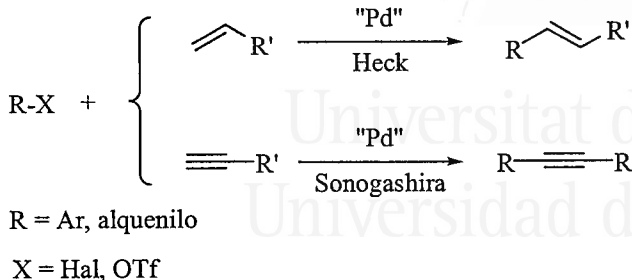
<sup>4</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. (b) Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627. (c) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

<sup>5</sup> (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374. (b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioaka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958. (c) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669.

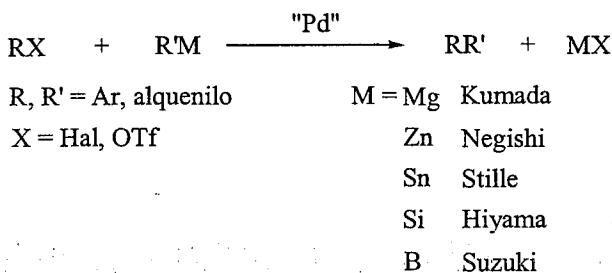
<sup>6</sup> (a) Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821. (b) Negishi, E.-I.; Valenti, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5223. (c) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

<sup>7</sup> (a) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992. (c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508. (d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React.* **1997**, 50, 1. (e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J.

el Si,<sup>8</sup> Suzuki-Miyaura para el B,<sup>9</sup> etc. (Esquema 2). Estas transformaciones se han empleado principalmente en la síntesis de biarilos.



### Esquema 1



### Esquema 2

También destacaron notablemente otras reacciones como el homoacoplamiento de haluros de arilo para la obtención de biarilos (reacción tipo Ullmann<sup>10</sup>) y de alquinos terminales para la síntesis principalmente de diinos (reacción tipo Glaser<sup>11</sup>), llevadas a cabo inicialmente empleando cantidades estequiométricas de Cu, pero que en la actualidad se han conseguido optimizar usando cantidades catalíticas de paladio bajo condiciones de reacción más suaves (Esquema 3).

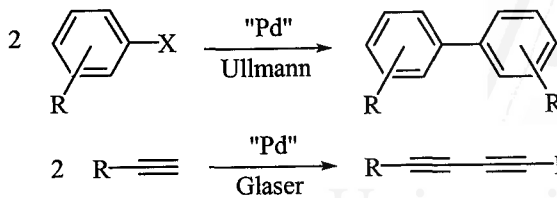
*The Stille Reaction*, J. Wiley, New York, 1998. (f) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 50.

<sup>8</sup> (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7793. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845. (c) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1471.

<sup>9</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633. (d) Brown, H. C.; Suzuki, A. en *Organic Syntheses via Boranes*, Vol 3, Aldrich, 2003.

<sup>10</sup> (a) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, 38, 139. (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 613. (c) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1965**, 19, 95. (d) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9. (e) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, 12, 215. (f) Knight, D. W. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 3; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, Oxford, 1991, capítulo. 2, pp. 499-520.

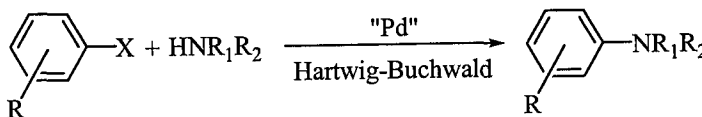
<sup>11</sup> (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 523. (b) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.



**Esquema 3**

Más recientemente, se ha puesto a punto la reacción de aminación de haluros de arilo catalizada por paladio, empleando aminas primarias o secundarias (Esquema 4).<sup>12</sup> Esta aminación catalítica de haluros de arilo, conocida como la reacción de Hartwig-Buchwald, representa una alternativa muy interesante a los métodos clásicos de formación de enlaces C<sub>arílico</sub>-N.

Por último, mencionar que también ha sido posible la formación de enlaces C-O a partir de éteres, enlaces C-S a partir de tioles, etc.



**Esquema 4**

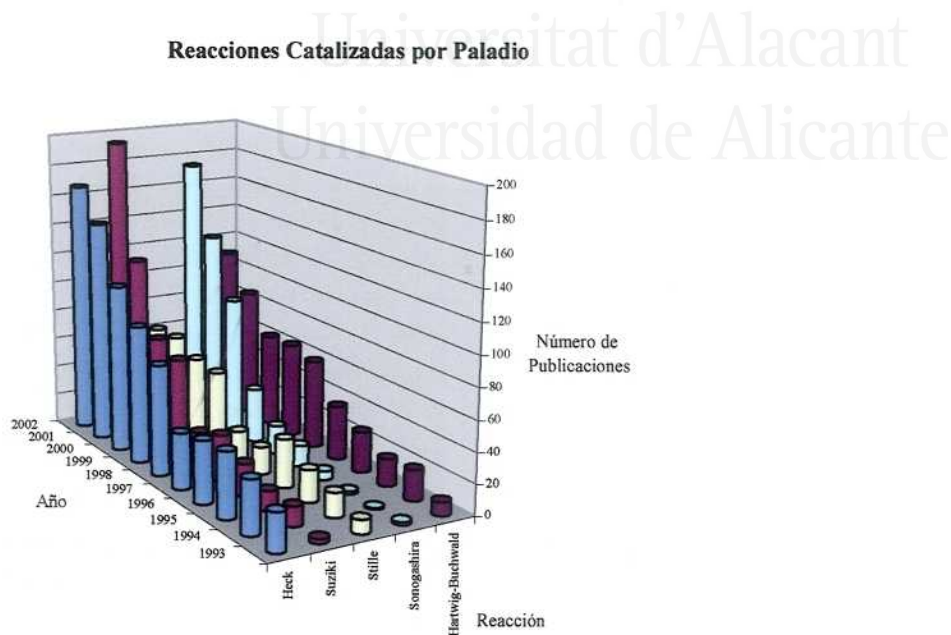
Durante los últimos 10 años, y debido a la versatilidad y aplicabilidad de las reacciones de acoplamiento C-C y C-Het catalizadas por paladio, se ha producido un aumento exponencial en el número de publicaciones aparecidas en revistas de ámbito internacional relacionadas con esta metodología, tal y como se muestra en la Figura 1. El interés mostrado por la comunidad científica en este campo, ha llegado a ser tal, que hoy en día es difícil, al consultar cualquier revista relacionada con la química orgánica, no encontrar ningún ejemplo vinculado con reacciones de homo- y acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento C-C y C-Het catalizadas por paladio, se han utilizado como pasos clave en numerosos procesos industriales, como es el caso de la síntesis de Cozaar<sup>®</sup>,<sup>13,14</sup> receptor antagonista de la angiotensina II (la cual posee

<sup>12</sup> (a) Hartwig, J. F. *Synlett* **1997**, 329. (b) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. (d) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046. (e) Frost, C. G.; Mendonça, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2615. (f) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. (g) Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399.

<sup>13</sup> (a) Carini, D. J.; Duncia, J. V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella III, J. B.; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Yoo, S.-E.; Timmermans, P. B. M. W. *M. J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2525. (b) Duncia, J. V.; Pierce, M. E.; Santella III, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395. (c) Aldrich, P. E.; Duncia, J. V.; Pierce, M. E. *US patent*, 4,874,867. (d) Duncia, J. V.;

un gran poder vasoconstrictor), la síntesis de Singulair<sup>®</sup>,<sup>14,15</sup> un potente antiinflamatorio, y la síntesis de Adociacetileno B, producto natural con actividad citotóxica<sup>16</sup> (Figura 2).



**Figura 1**

Carini, D. J.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Price, W. A.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Timmermans, P. B. M. W. M. *Med. Res. Rev.* **1992**, *12*, 149. (e) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Lo, Y. S.; Rossano, L. T.; Brookes, A. S.; Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.

<sup>14</sup> Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 279.

<sup>15</sup> (a) King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Xiang, Y. B.; Belley, M.; Leblanc, Y.; Labelle, M.; Prasit, P.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731. (b) Labelle, M.; Belley, M.; Gareau, Y.; Gauthier, J. Y.; Guay, D.; Gordon, R.; Grossman, S. G.; Jones, T. R.; Leblanc, Y.; McAuliffe, M.; McFarlane, C.; Masson, P.; Metters, K. M.; Ouimet, N.; Patrick, D. H.; Piechuta, H.; Rochette, C.; Sawyer, N.; Xiang, Y. B.; Pickett, C. B.; Ford-Hutchinson, A. W.; Zamboni, R. J.; Young, R. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 283. (c) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; King, A. O.; Carrol, J. D.; Davis, P.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Labelle, M.; Gauthier, J. Y.; Xiang, Y. B.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3398.

<sup>16</sup> Gung, B. W.; Dickson, H.; Shockley, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4761.

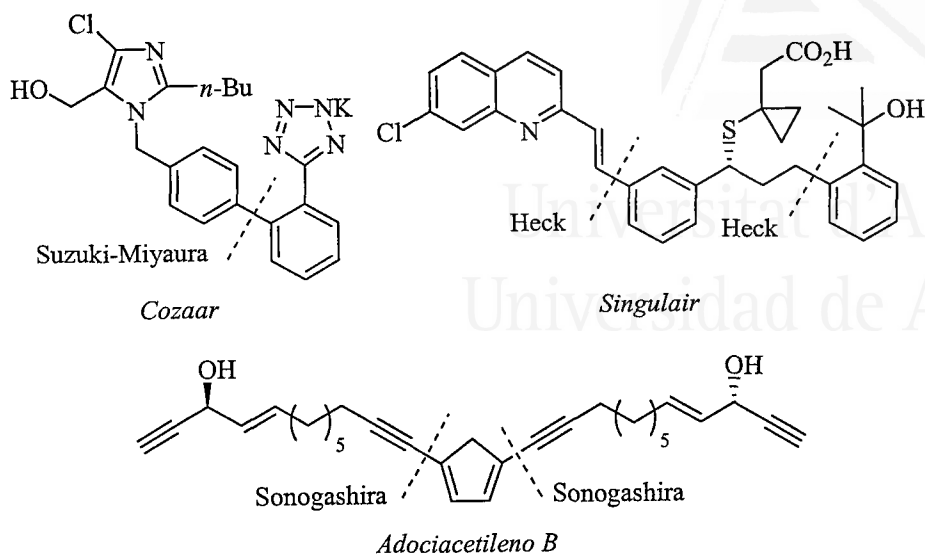


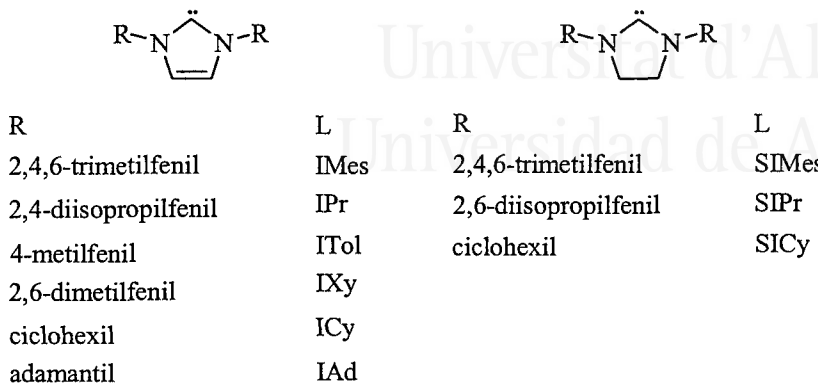
Figura 2

La alta efectividad alcanzada en las reacciones de acoplamiento C-C y C-Het, es debida a que en los últimos años se han producido importantes progresos, fundamentalmente en la preparación y descubrimiento de nuevos y más efectivos catalizadores de paladio como alternativa a las sales de paladio o al Pd depositado sobre carbón. Estos complejos pueden ser agrupados principalmente en tres categorías. En primer lugar podríamos citar complejos y sales de Pd que contienen fosfinas como ligandos,<sup>17</sup> de entre los cuales las fosfinas alquílicas terciarias como el tris(*terc*-butil)fosfano [P(*t*-Bu)<sub>3</sub>]<sup>17b,d,g,h</sup> son particularmente efectivas. Por otro lado, recientemente, y debido principalmente a la baja estabilidad de las fosfinas (lo que conlleva que se tengan que utilizar en exceso), se han desarrollado alternativas muy versátiles y prometedoras a éstas como son los ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclicos (Figura 3),<sup>18</sup> a menudo referidos como los carbenos de Arduengo.<sup>18a</sup> Estos carbenos son ligandos nucleofílicos dielectrónicos neutros  $\sigma$ -donores, que generalmente portan sustituyentes voluminosos y/o electrón-donores. Además

<sup>17</sup> (a) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 101. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387. (c) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722. (d) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 10. (e) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123. (f) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550. (g) Littke, A. F.; Dai, Ch.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020. (h) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989.

<sup>18</sup> (a) Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361. (b) Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93. (c) Zhang, Ch.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804. (d) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, 19, 741. (e) Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Tooze, R. P.; Cafferkey, S. M.; Kleinhenz, S.; Hursthouse, M. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1247. (f) Zhang, Ch.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595. (g) Caló, V.; Del Sole, R.; Nacci, A.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 869. (h) Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Platinum Metals Rev.* **2002**, 46, 50.

exhiben una estabilidad térmica muy superior a la de las fosfinas y se enlazan más fuertemente al metal, eliminando la necesidad de tenerlos que usar en exceso en el proceso catalítico.



**Figura 3**

Por último y como tercer grupo de catalizadores, podemos citar a los paladacilos. Los paladacilos son derivados organopaládicos conocidos desde finales de los años sesenta,<sup>19</sup> muy populares y extensamente investigados,<sup>20</sup> que fueron empleados en un principio en síntesis orgánica estequiométrica.<sup>20a</sup> Hoy en día se utilizan también como agentes quirales de resolución de fosfinas,<sup>20f,g</sup> en química bioorganometálica,<sup>20c</sup> y han sido postulados como intermedios reactivos en numerosos procesos catalíticos.<sup>20d,i</sup> Sin embargo, no ha sido hasta la última década cuando los paladacilos se han redescubierto como catalizadores muy efectivos para, principalmente, reacciones de acoplamiento C-C y C-Het (Het = N, O, S, etc.).<sup>20e,h</sup> La mayoría de estos complejos poseen ligandos donores aniónicos bien de 4e<sup>-</sup> (bidentados, **A**, Figura 4) o de 6e<sup>-</sup> (tridentados o tipo pinza, **B**, Figura 4).

<sup>19</sup> Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.

<sup>20</sup> (a) Ryabov, A. D. *Synthesis*, **1985**, 233. (b) Newcome, G. R.; Puckett, W. E.; Gupta, V. K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 451. (c) Navarro-Ranninger, C.; López-Solera, I.; Pérez, J. M. Masaguer, J. R.; Alonso, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 57. (d) Dyker, G. *Chem. Ber. / Recueil*, **1997**, *130*, 1567. (e) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. (f) Albert, J.; Granell, J. R. *Trends in Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 99. (g) Albert, J.; Cadena, J. M.; Granell, J. R.; Solans, X.; Font-Bardia, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1943. (h) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917. (i) Castellani, M. *Synlett*, **2003**, 298.

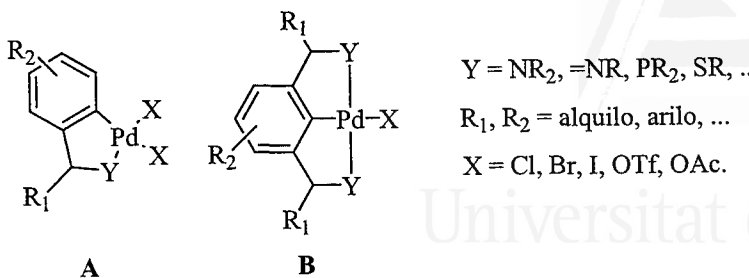


Figura 4

El uso de los paladaciclos como catalizadores en reacciones de formación de enlaces C-C y C-Het, presenta un gran número de ventajas, ya que su síntesis es muy simple, lo que permite modular tanto sus propiedades electrónicas como estéricas cambiando, por ejemplo, el tamaño del metalacido, la naturaleza del átomo de carbono enlazado al Pd, el grupo donador (N, P, S, O, ...) o el ligando X (haluros, triflato, acetato, ...). Todos estos factores pueden determinar que el complejo sea monomérico o dimérico, neutro o catiónico. Esta amplia flexibilidad es precisamente lo que confiere a los paladaciclos su gran versatilidad e interés.

En nuestro grupo de trabajo del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante, nos propusimos en el año 1999 comenzar una nueva línea de investigación, dirigida hacia el estudio de la posible actividad catalítica de paladaciclos derivados de oximas en reacciones de acoplamiento C-C y C-Het., principalmente en reacciones de acoplamiento tipo Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira, Ullmann, Glaser y Hartwig-Buchwald.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Departament de Química Orgànica  
Institut de Química Orgànica de la Universitat de València





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CAPÍTULO I: Alquenilación  
de Haluros de Arilo: Reacción  
de Mizoroki-Heck**

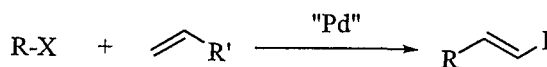


Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## I.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### I.1.1. Introducción

La reacción en la que se lleva a cabo el acoplamiento entre haluros o triflatos de arilo y alqueno con alquenos empleando cantidades catalíticas de paladio, recibe el nombre de reacción de Mizoroki-Heck (Esquema 5).<sup>3</sup> Esta reacción fue descubierta aproximadamente 30 años atrás de manera independiente y simultánea por un grupo japonés<sup>3b</sup> y otro americano,<sup>3c</sup> y actualmente ocupa uno de las posiciones más privilegiadas dentro de las reacciones de acoplamiento C-C.



R = Ar, alqueno

Esquema 5

La arilación de alquenos empleando paladio fue descubierta en 1968, aunque era necesario utilizar cantidades estequiométricas de compuestos arilmercuriales ( $\text{Ar}_2\text{Hg}$  o  $\text{ArHgX}$ ) y una sal de paladio ( $\text{LiPdCl}_3$ ) para llevar a cabo la reacción.<sup>3a</sup> Posteriormente, y basándose en la posibilidad de llevar a cabo la adición oxidante de haluros orgánicos (RX) a compuestos de Pd en presencia de trifenilfosfano ( $\text{PPh}_3$ ) y en ausencia de organomercuriales,<sup>21</sup> Mizoroki y Heck pusieron a punto el uso de complejos de Pd en cantidades catalíticas.

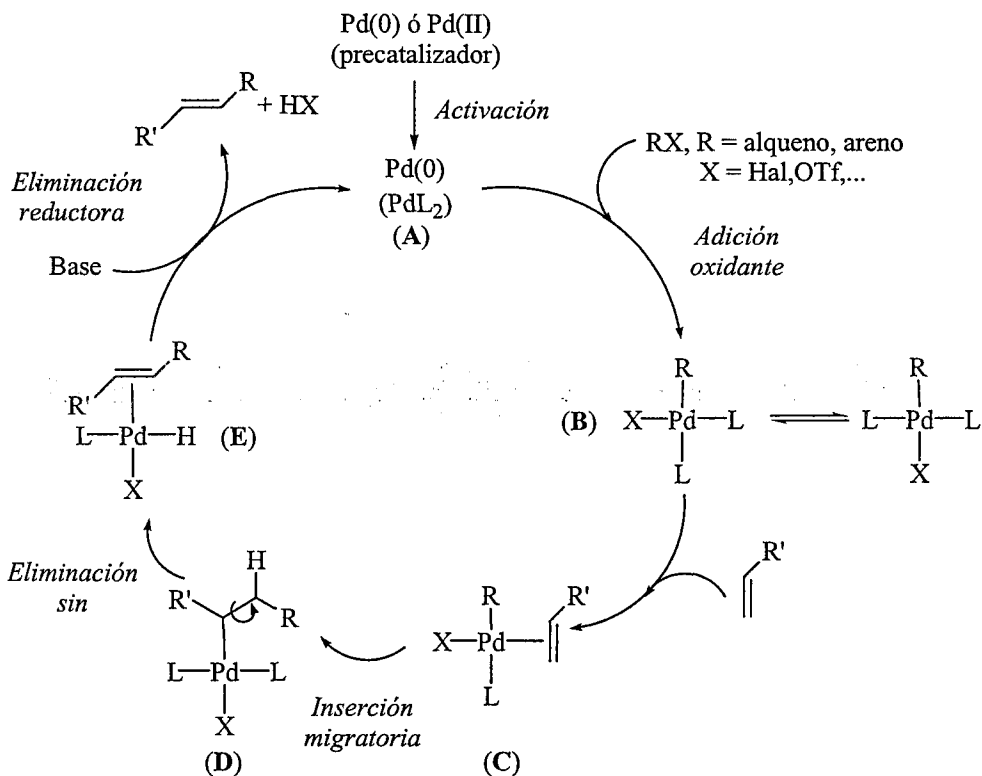
### I.1.2. Mecanismo

La reactividad tipo Heck, empleada en un gran número de procesos catalizados por paladio, se basa en la habilidad por parte de las especies de Pd(0) para sufrir adición oxidante de varios enlaces C-X ( $X = \text{Hal}, \text{OTf}, \dots$ ) y la posterior adición de los intermedios  $\text{RPdX}$  a enlaces insaturados. En el Esquema 6 se muestra de manera simplificada los pasos más importantes del ciclo catalítico para una reacción de Heck.

<sup>3</sup> (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (c) Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (d) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345. (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

<sup>21</sup> (a) Fitton, P.; Johnson, M. P.; McKeon, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 6. (b) Coulson, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1530. (c) Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.

El primer paso del ciclo, la activación del catalizador, consiste en la reducción del complejo de Pd(II) a Pd(0) y suele llevarse a cabo con la ayuda de fosfinas y nucleófilos duros tales como hidróxidos, alcóxidos, etc. (Esquema 7). En ausencia de fosfinas, la reducción también puede ser llevada a cabo por aminas (si éstas son usadas como bases) o incluso por la propia olefina. Herrmann ha descrito la posibilidad de una reducción del Pd(II) por medio de sales de amonio o de fosfonio, las cuales eliminan el período de inducción de la reacción, el cual es normalmente asociado al proceso de activación del catalizador.<sup>22</sup>



Esquema 6

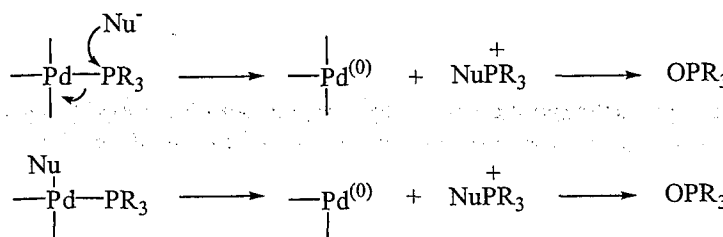
El segundo paso de la secuencia catalítica es la adición oxidante de un haloalqueno o haloareno al complejo insaturado de 14e<sup>-</sup> de Pd(0), generando un complejo de Pd(II)  $\sigma$ -alqueno o  $\sigma$ -arilo (B). Este proceso es más o menos concertado, así la ruptura del enlace C-X está sincronizada con la formación de los nuevos enlaces Pd-C y Pd-X. Por tanto, la adición oxidante no es tan sensible a los sustituyentes del sistema insaturado como a la naturaleza del grupo saliente del

<sup>22</sup> Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Koecher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2371.

haluro, siendo el orden de reactividad  $I \gg OTf > Br \gg Cl$ .<sup>23</sup> Al mismo tiempo, se ha observado que los haluros arílicos con sustituyentes electrón-atrayentes (arilos pobres en electrones) reaccionan más rápidamente que los haluros con sustituyentes electrón-donores (arilos ricos en electrones), por lo que se suele decir que los primeros están activados frente al proceso de adición oxidante, mientras que a los segundos se les considera sustratos desactivados.

A continuación tiene lugar la formación del nuevo enlace C-C a través de un proceso de inserción migratoria *sin* del enlace  $\sigma$  Pd-alqueno o Pd-arilo en la olefina que previamente se ha coordinado al metal, produciendo el intermedio **D**.

Finalmente, y tras rotación interna del enlace C-C (inicialmente doble enlace), para orientar al menos uno de los hidrógenos en  $\beta$  en sinperiplanar con respecto al paladio, tiene lugar el proceso de  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro, mediante el cual se obtiene el producto y el correspondiente complejo de Pd(II) (**E**), el cual, tras eliminación reductora de HX asistida por una base, regenera las especies activas de Pd(0), completando así el ciclo catalítico.

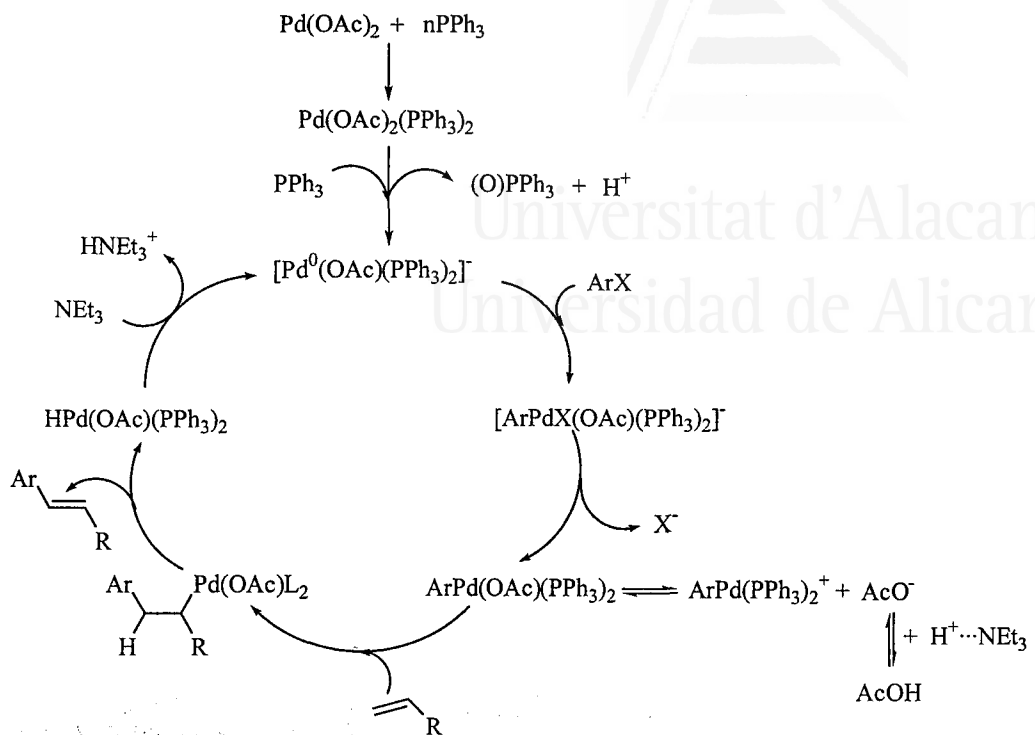


Esquema 7

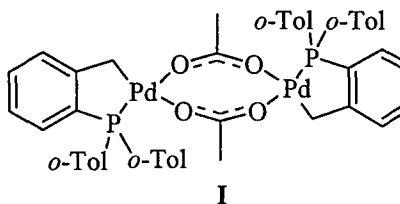
Recientemente y como complemento al mecanismo descrito para la reacción de Heck en presencia de fosfinas, Amatore y Jutand<sup>24</sup> han postulado complejos aniónicos de paladio como precursores de Pd(0). Así, los complejos tricoordinados aniónicos  $\text{Pd}^0\text{L}_2\text{Cl}^-$  y  $\text{Pd}^0\text{L}_2(\text{OAc})^-$  se han propuesto como las especies realmente activas en el ciclo catalítico en lugar de los complejos  $\text{Pd}^0\text{L}_2$  asumidos hasta ahora (Esquema 8). Además, estos autores afirman que los complejos postulados *trans*- $\text{ArPdX}(\text{PPh}_3)_2$  no son los principales intermedios en la reacción. En su lugar se postula la formación de complejos aniónicos pentacoordinados  $\text{ArPdX}(\text{Cl})(\text{PPh}_3)_2^-$  y  $\text{ArPdX}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2^-$  y complejos neutros como  $\text{ArPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$  (**D** en Esquema 6) en el cual el anión ligado al Pd(0) permanece unido al arilpaladio(II), condicionando su estabilidad intrínseca y reactividad con nucleófilos.

<sup>23</sup> Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.

<sup>24</sup> Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

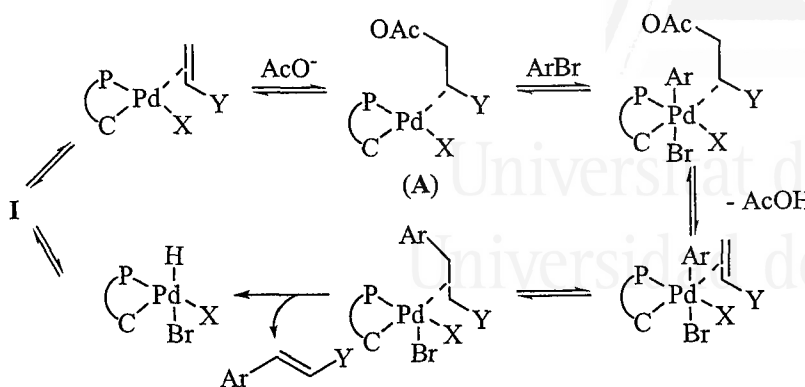


El mecanismo aceptado para la reacción de Heck involucra por tanto un sistema rédox Pd(0)/Pd(II), si bien Shaw,<sup>25</sup> basándose en determinadas conclusiones experimentales obtenidas por Herrmann al llevar a cabo reacciones tipo Heck con el paladaciclo I (Figura 5), ha propuesto un mecanismo para la reacción de olefinación involucrando un proceso Pd(II)/Pd(IV), en el cual el paso clave es el ataque nucleofílico reversible de la base (AcO<sup>-</sup>) a la olefina coordinada al paladio para dar como intermedios complejos de paladio(II)  $\sigma$ -dialquilados (A), que sufren mucho más fácilmente la adición oxidante, generando los correspondientes intermedios de Pd(IV) (Esquema 9).



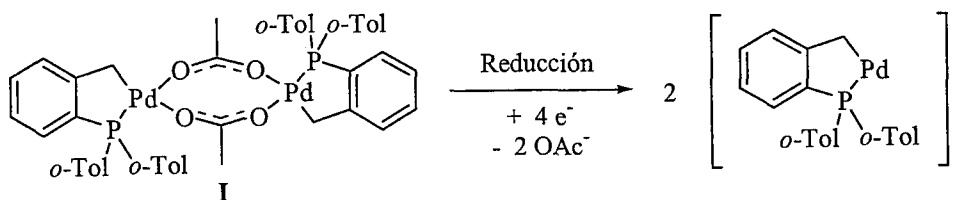
**Figura 5**

<sup>25</sup> (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361. (b) Shaw, B. L. *New. J. Chem.* **1998**, 77.



Esquema 9

Estudios mecanísticos más recientes llevados a cabo por Böhm y Herrmann<sup>26</sup> en la reacción de Heck empleando bromuros arílicos y el paladaciclo **I** como catalizador, han demostrado la posibilidad de un ciclo catalítico alternativo al clásico Pd(0)/Pd(II) mostrado en los Esquema 6 y 8, si bien estos autores descartan cualquier posibilidad de formación de intermedios de Pd(IV) en el ciclo catalítico. En su lugar, proponen la formación de especies aniónicas ciclometaladas de Pd(0) como las mostradas en el Esquema 10.



Esquema 10

El hecho de involucrar especies de Pd(IV) en el ciclo catalítico para la reacción de Heck, principalmente cuando se emplean paladaciclos como precatalizadores, ha seguido generando discusiones, unas a favor y otras en contra de esta posibilidad. Así, Nowotny y col.<sup>27</sup> han propuesto el clásico ciclo Pd(0)/Pd(II) para el acoplamiento tipo Heck entre yodobenceno y estireno empleando el catalizador de Milstein<sup>28</sup> soportado en fase sólida (Figura 6).

<sup>26</sup> Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4191.

<sup>27</sup> Nowotny, M.; Hanefeld, U.; van Koningsveld, H.; Maschmeyer, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1877.

<sup>28</sup> Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.

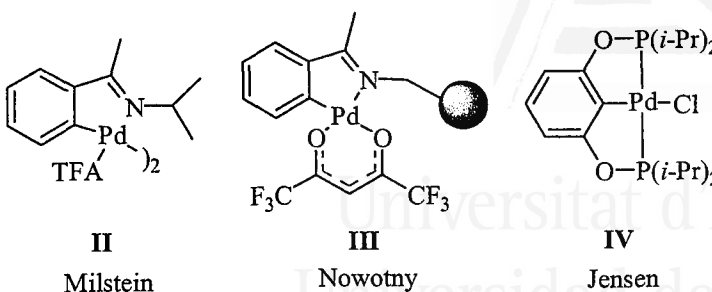
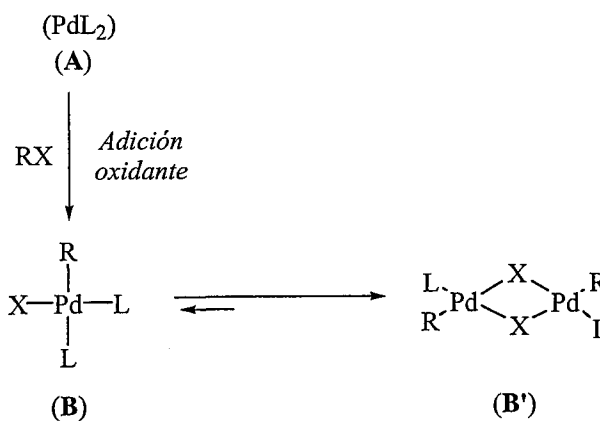


Figura 6

A la misma conclusión han llegado Blackmond y Pfaltz<sup>29</sup> tras haber realizado estudios cinéticos sobre la reacción de Heck empleando como catalizador un paladaciclo análogo al complejo de Milstein (Figura 6). Además, estos autores postulan un papel determinante en el ciclo catalítico, para los complejos diméricos de paladio (**B'**) (Esquema 11), que se encuentran en equilibrio con el monómero **B** (obtenido tras el proceso de adición oxidante), en un equilibrio muy desplazado hacia el dímero (el 99% del paladio se encuentra de nuevo en forma de dímero). Este dato, justifica la extremada estabilidad que se asocia a los paladaciclos diméricos.



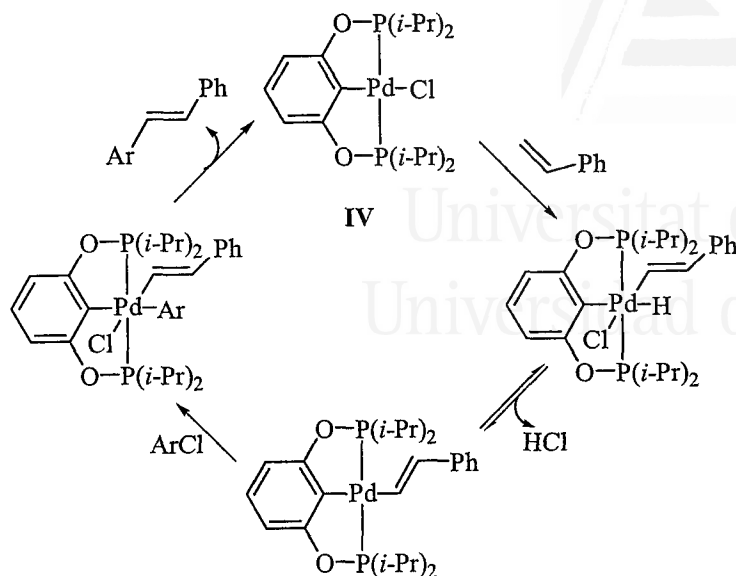
Esquema 11

Sin embargo Jensen y col.,<sup>30</sup> proponen un ciclo rédox Pd(II)/Pd(IV) (Esquema 12) para la olefinación de cloruros de arilo catalizada por el complejo tipo pinza **IV** (Figura 6).

<sup>29</sup> Rosner, T.; Le Bars, L.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1848.

<sup>30</sup> Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1619.

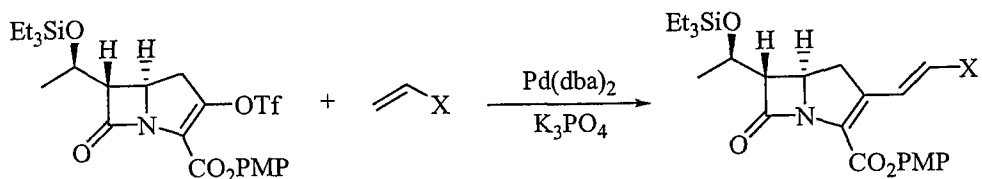




Esquema 12

### 1.1.3. Aplicaciones

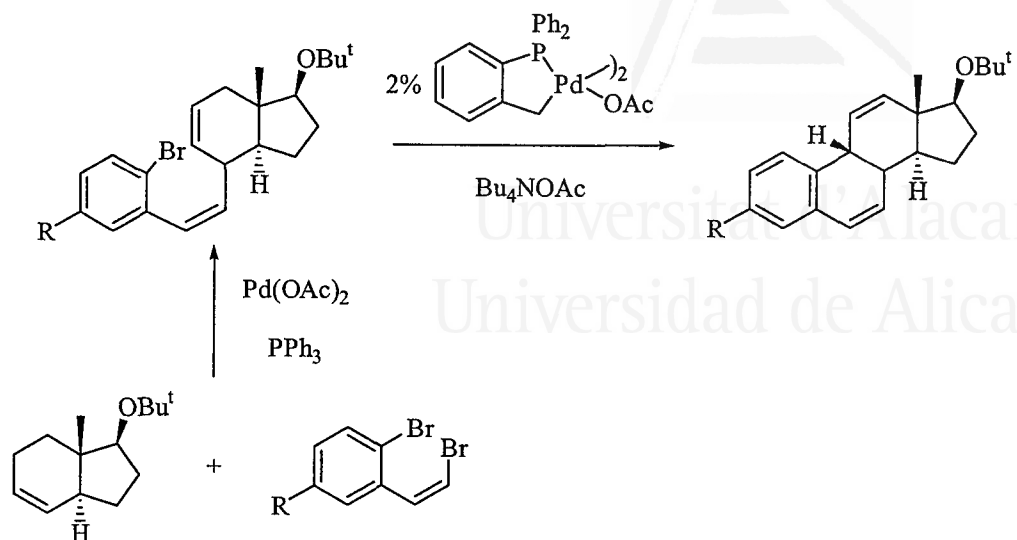
Desde su descubrimiento, la reacción de Heck ha encontrado numerosas aplicaciones tanto a escala de laboratorio como industrial en la síntesis de productos naturales, química fina y la síntesis de productos con interés farmacológico. El proceso, que tolera altos grados de funcionalización en los sustratos usados, procede normalmente con una alta regio- y estereoselectividad como se ha mostrado en la síntesis de antibióticos  $\beta$ -lactámicos<sup>31</sup> (Esquema 13) y esteroides<sup>32</sup> (Esquema 14).



Esquema 13

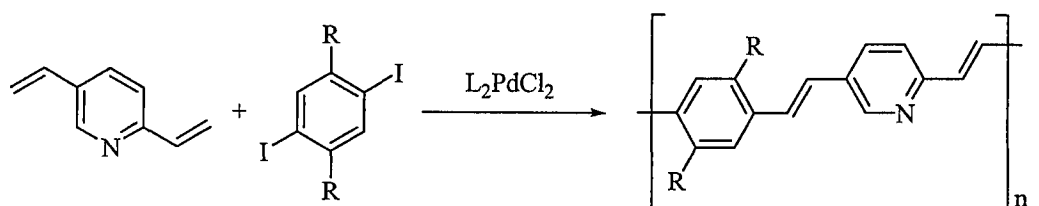
<sup>31</sup> Nishi, K.; Narukawa, Y.; Onoue, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2987.

<sup>32</sup> Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259.



Esquema 14

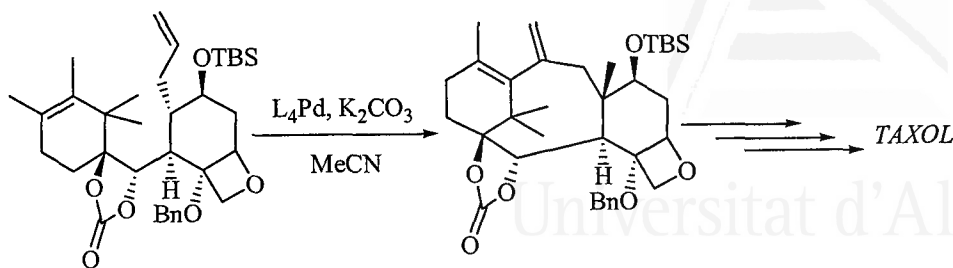
Así mismo, la reacción de Heck ha sido usada en la síntesis de macromoléculas y polímeros<sup>33</sup> como poli(piridilvinilfenilvinileno) (Esquema 15) y en su versión intramolecular, como paso clave en la síntesis de anticancerígenos tan importantes como el TAXOL<sup>34</sup> (Esquema 16).



Esquema 15

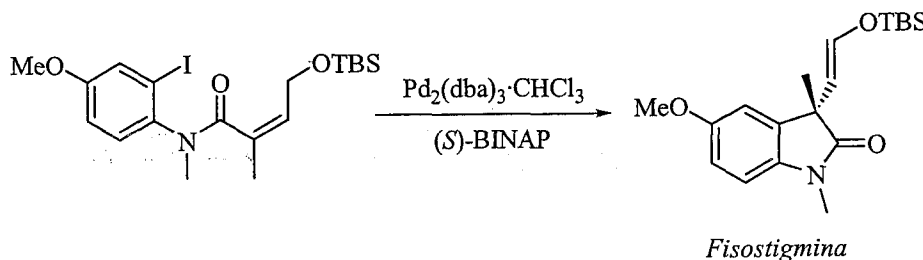
<sup>33</sup> Fu, D.-K.; Xu, B.; Swager, T. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15487.

<sup>34</sup> (a) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723. (b) Young, W. B.; Masters, J. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5228.



Esquema 16

Finalmente, cabe destacar como una de las aplicaciones más importantes el cada vez más extendido uso de la versión asimétrica del acoplamiento tipo Heck, que se ha empleado en la síntesis, por ejemplo, de alcaloides como la Fisostigmina,<sup>35</sup> empleado en el tratamiento contra el glaucoma (Esquema 17).



Esquema 17

#### I.1.4. Catalizadores de Paladio en la Reacción de Heck

A fin de obtener un tipo de catalizador lo suficientemente versátil como para ser capaz de llevar a cabo la reacción de Heck tanto con sustratos activados como desactivados, así como con cloruros de arilo<sup>36</sup> (ya que éstos son sustratos más accesibles que los bromuros o yoduros, tanto por su abundancia como por su precio), en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de catalizadores de paladio con o sin fosfinas como ligandos (catalizadores asistidos o libres de fosfina), los cuales pueden agruparse en cuatro grandes categorías: catalizadores de Pd sin ligandos auxiliares, catalizadores con ligandos fosforados, complejos de paladio con carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos y paladaciclos.

<sup>35</sup> Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949.

<sup>36</sup> Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449.

### 1.1.4.1. Catalizadores de Pd en Ausencia de Ligandos Externos

Actualmente parece ser evidente que ninguno de los pasos del ciclo general aceptado para la reacción de Heck requiere la presencia de un ligando de fosfina u otro tipo de ligando coordinado al paladio. La adición oxidante, la inserción migratoria y la eliminación reductora no requieren la asistencia de ligandos auxiliares específicos. La reactividad del paladio en ausencia de ligandos externos, es suficiente para que tenga lugar la adición oxidante en la mayoría de enlaces C-X. Por otro lado, procesos libres de fosfina pueden alcanzar una alta actividad catalítica incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente.

La desventaja más importante de los sistemas libres de fosfina es la inestabilidad de los ciclos catalíticos proporcionados por complejos de paladio con un coordinación no definida, ya que la velocidad de las reacciones puede verse afectada al desactivarse el catalizador por una serie de factores como la temperatura, variación de la concentración, cambio de la composición de la mezcla durante el curso de la reacción, etc. Por tanto, se concluye que los sistemas libres de ligandos externos deberían ser específicos para cada reacción, si bien cada vez aparecen más reacciones llevadas a cabo en estas condiciones, lo cual pone de manifiesto su gran potencial.

En un principio esta metodología no se empleó asiduamente debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligando (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd(0) y estabilizar éste último, ya que era el Pd(0) el que intervenía en el ciclo catalítico. Jeffery sin embargo, descubrió el efecto beneficioso que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio,<sup>37</sup> que actuaban como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd(0) sin necesidad de ligandos auxiliares. Esto quedó demostrado en otro estudio posterior del mismo autor,<sup>38</sup> en el cual el acoplamiento de yodobenceno y acrilato de metilo tenía lugar con Pd(OAc)<sub>2</sub> en ausencia de trifenilfosfina, empleándose una sal de tetrabutilamonio (siendo el contraión de gran importancia) como aditivo (Esquema 18). Desde entonces varios autores han investigado la efectividad de la combinación ternaria Pd(OAc)/Bu<sub>4</sub>NX/sal inorgánica, para yoduros arílicos,<sup>39</sup> realizando variaciones para conseguir que la reacción también funcione con bromuros de arilo (usando Et<sub>4</sub>NCl<sup>40</sup> o sustituyendo la sal de amonio por dimetilglioxima, DMG<sup>41</sup>). En el caso de emplear cloroarenos, la reacción se ha llevado a cabo con PdCl<sub>2</sub>(SET)<sub>2</sub> como catalizador,<sup>42</sup> también en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr y a 150°C (Esquema 19).

<sup>37</sup> (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667. (c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.

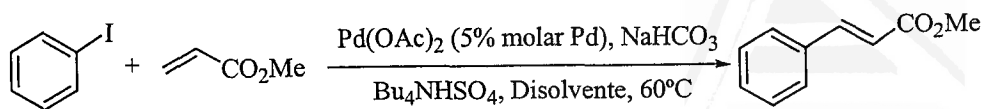
<sup>38</sup> Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

<sup>39</sup> (a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synlett* **1997**, 1157. (b) Jeffery, T.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5751.

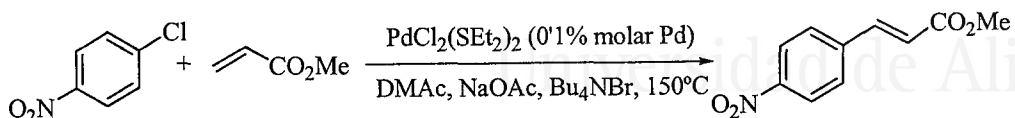
<sup>40</sup> Gürtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3107.

<sup>41</sup> Reetz, M. T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8449.

<sup>42</sup> Gruber, A. S.; Pozebon, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7345.



Esquema 18



Esquema 19

Estudios mecanísticos, llevados a cabo con estos sistemas, han llegado a la conclusión de que bajo estas condiciones de reacción (en ausencia de ligandos externos estabilizantes), tiene lugar la formación, in situ, de nanopartículas de paladio coloidales que son los verdaderos catalizadores activos en el medio de reacción.<sup>43</sup> Estas nanopartículas, estarían estabilizadas por el aditivo empleado, tal y como se muestra en la Figura 7, para el caso de una sal de amonio.

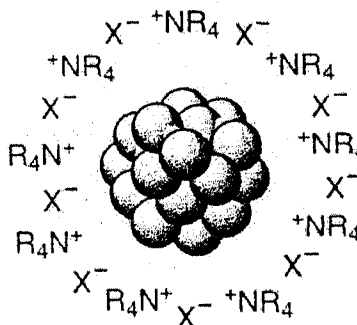


Figura 7

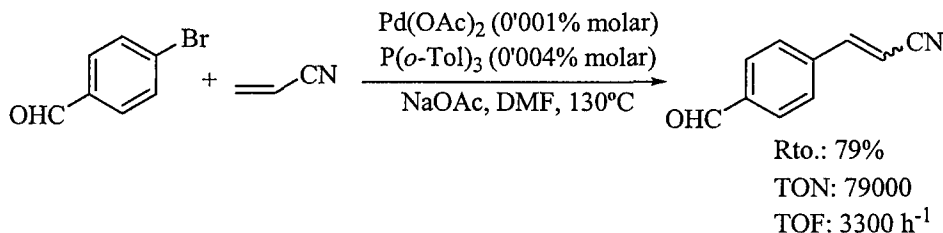
#### 1.1.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados

El principal papel de los ligandos fosforados es reducir el Pd(II) a Pd(0) (activación) y estabilizar el paladio en su estado de oxidación cero en forma de especies, tales como  $\text{PdL}_4$  o  $\text{PdL}_3$ . De entre los ligandos fosforados más empleados en la reacción de Heck podemos citar las fosfinas (monodentadas, bidentadas y polidentadas), los fosfitos, los fosforamiditos y las sales de fosfonio.

<sup>43</sup> Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.

En estudios iniciales llevados a cabo sobre la reacción de Heck, las triarilfosfinas “tradicionales” fueron los ligandos más empleados para los complejos de paladio, proporcionando buenos resultados (elevados valores de TON y TOF)<sup>44</sup> para los bromuros de arilo, especialmente el tri(*o*-tolil)fosfano (V, Figura 8) (Esquema 20).<sup>17a</sup>

Sin embargo, cuando se intentó aplicar el mismo protocolo a cloruros de arilo,<sup>45</sup> los resultados no fueron tan buenos (rto.: 34%, 1% molar en Pd, 150°C), siendo la PPh<sub>3</sub> y la P(*p*-Tol)<sub>3</sub> los ligandos que mejores resultados proporcionaron (69 y 68% respectivamente).



**Esquema 20**

Para obtener mejores resultados empleando cloruros de arilo como sustratos de partida, ha sido necesario recurrir al uso de fosfinas voluminosas ricas en electrones, como es el caso del tri(*tert*-butil)fosfano [P(*t*-Bu)<sub>3</sub>]<sup>17b,d,e,g,h</sup> (VI, Figura 8), que en la reacción de clorobenceno con acrilato de metilo ha proporcionado un rendimiento del 56% [1.5% molar en Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>, 3.6% molar de fosfina, 1,4-dioxano, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100°C, 22 h), frente a rendimientos inferiores al 2% cuando se emplearon otras fosfinas y difosfinas como: tri(*o*-tolil)fosfano [P(*o*-Tol)<sub>3</sub>, V], trifenilfosfano (PPh<sub>3</sub>, VII), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo (BINAP, VIII), difenilfosfanilferroceno (DPPF, IX), tri(2,4,6-trimetoxifenil)fosfano {P[2,4,6-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>3</sub>, X}, tributilfosfano [P(*n*-Bu)<sub>3</sub>, XI], bis(diciclohexilfosfanil)metano (Cy<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PCy<sub>2</sub>, XII) y triciclohexilfosfano [PCy<sub>3</sub>, XIII] (Figura 8).

Especialmente sorprendente es el caso del ligando tri(2,4,6-trimetoxifenil)fosfano (X), cuyos *p*K<sub>a</sub> y ángulos cónicos son muy similares a los del tri(*tert*-butil)fosfano [P(*t*-Bu)<sub>3</sub>],<sup>46</sup> y sin embargo no es un ligando eficaz para la conversión de clorobenceno en *trans*-cinamato de metilo. Hartwig ha postulado que este resultado es debido a que los ligandos *tert*-butilo podrían generar mayores

<sup>44</sup> TON = mol producto/mol Pd (nº de ciclos catalíticos); TOF = mol producto/(mol Pd×h) (nº de ciclos catalíticos por hora).

<sup>17a</sup> Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1983**, 258, 101.

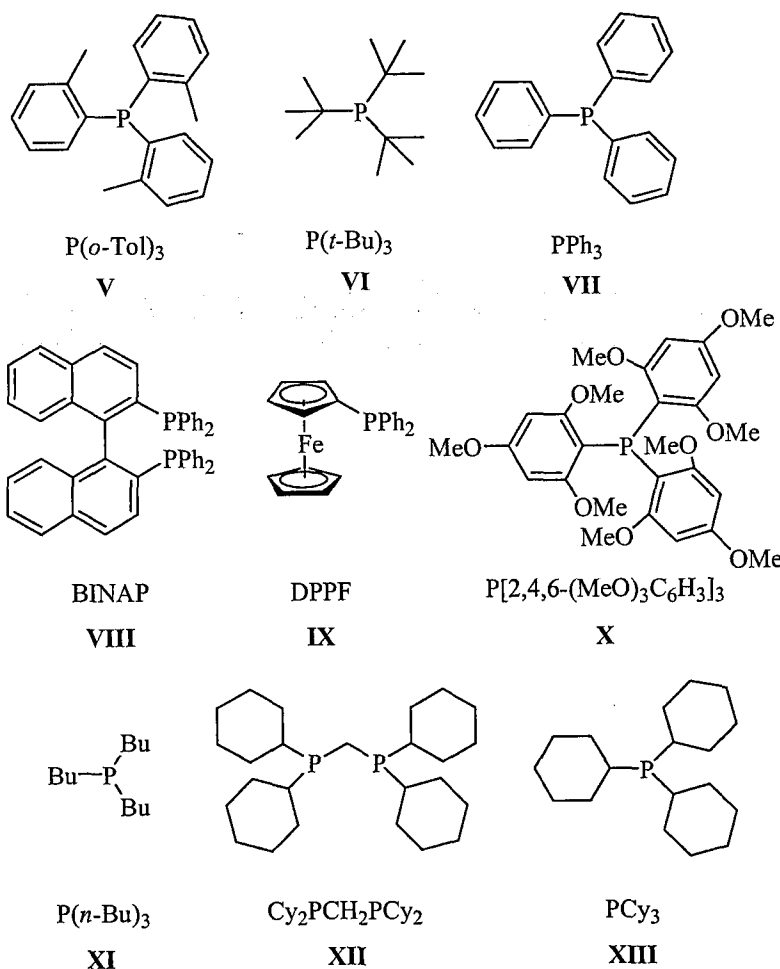
<sup>45</sup> Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1984**, 270, 115.

<sup>17b,d,e,g,h</sup> (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387. (d) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 10. (e) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2123. (g) Littke, A. F.; Dai, Ch.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020. (h) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989.

<sup>46</sup> Rahman, M. M.; Liu, H.-Y.; Eriks, K.; Prock, A.; Giering, W. *Organometallics*, **1989**, 8, 1.

concentraciones de complejos de paladio tridentados que sufren más fácilmente la inserción de la olefina.<sup>17e</sup>

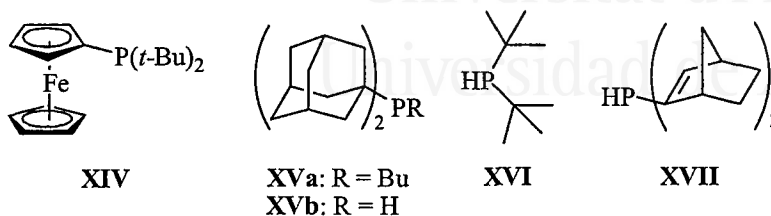
Aumentando la cantidad de tri(*tert*-butil)fosfano hasta un 6% molar y el tiempo de reacción (entre 24 y 42 h), ha sido posible obtener buenos rendimientos (70-84%) en el acoplamiento entre clorobenceno y 2 ó 4-clorotolueno con acrilato de metilo o estireno. Investigaciones posteriores de Littke y Fu,<sup>17h</sup> han puesto de manifiesto la importancia de la base en la reacción, ya que al cambiar el carbonato de cesio por dicitclohexilmetilamina (Cy<sub>2</sub>NMe) se ha podido llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente (tanto para bromuros como para cloruros de arilo), incluso reduciendo las cantidades empleadas de paladio y ligando al mismo tiempo.



**Figura 8**

<sup>17e,h</sup> (e) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123. (h) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.

Hartwig ha mostrado la efectividad como ligando del di(*terc*-butilfosfanil)ferroceno (**XIV**, Figura 9), que ha proporcionado buenos resultados tanto para bromuros (90% de rto.), como para cloruros activados y desactivados (4-cloroanisol, 80% rto.),<sup>17e</sup> resultado, éste último, comparable al 82% obtenido por Fu empleando  $\text{Cy}_2\text{NMe}$  y  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ .



**Figura 9**

También es conocido que el di(1-adamantil)butilfosfano<sup>47</sup> (**XVa**, Figura 9), proporciona buenos resultados para el acoplamiento con estireno de cloruros no activados y desactivados (rtos.: 60-98%, 1% molar en Pd, 1,4-dioxano y 120°C).

Recientemente se ha demostrado que las fosfinas secundarias son también ligandos muy efectivos en la reacción de Heck.<sup>48</sup> Así el di(1-adamantil)fosfano (**XVb**), el di(*terc*-butil)fosfano (**XVI**) y el di(2-norbornil)fosfano (**XVII**) han proporcionado rendimientos comprendidos entre un 77 y un 86% en la reacción entre 4-cloroanisol y acrilato de butilo (DMAc, 1% molar en Pd y 140°C).

Con respecto al empleo de otras fosfinas bidentadas como ligandos en la reacción de Heck, en un principio estos sistemas fueron considerados ligandos no apropiados,<sup>49</sup> ya que en comparación con los ligandos monodentados ya descritos provocaban una disminución en la velocidad de reacción (incluso la inhibían) cuando se empleaban haluros de arilo como sustratos. Esto era debido, probablemente, a la imposibilidad de los átomos de fósforo para adoptar la geometría *trans*, más estable termodinámicamente.<sup>50</sup> Bajo condiciones especiales, como por ejemplo, el uso de triflatos de arilo<sup>47</sup> o un atrapador de haluros como una sal de plata o de talio<sup>51</sup> se obtuvieron buenos resultados.

Por otro lado, Overman ha demostrado que utilizando (*R*)-BINAP como ligando se puede llevar a cabo la reacción de Heck con buenos rendimientos (45-

<sup>17e</sup> Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123.

<sup>47</sup> Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Synlett* **2000**, 1589.

<sup>48</sup> Schnyder, A.; Aemmer, T.; Indolese, A. F.; Pittelkow, U.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 495.

<sup>49</sup> Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.

<sup>50</sup> Qadir, M.; Möchel, T.; Hii, K. K. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7975.

<sup>51</sup> (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558. (b) Overman, L. E.; Poon, D. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518. (c) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.



75%) y excesos enantioméricos (42-93%), empleando si bien, cantidades elevadas de Pd (3-10% molar).<sup>51b</sup>

Estudios posteriores llevados a cabo por Shaw y Perera,<sup>52</sup> han revelado que los complejos de Pd(II) **XVIII-XX** (Figura 10) proporcionan excelentes resultados con bromuros de arilo activados, aunque empleando tiempos de reacción bastante largos. De entre todos ellos, el catalizador **XVIIIb**, ha proporcionado los mejores resultados en la reacción de acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y estireno (TON = 27500, 66 h).

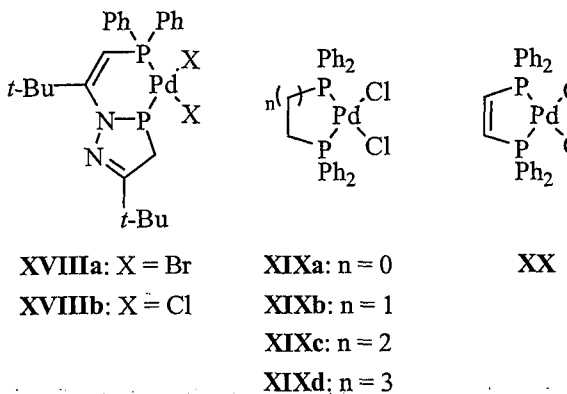


Figura 10

Para los cloruros arílicos, sólo los catalizadores que utilizan como ligando 1,3-bis(diisopropilfosfanil)propano (**DIPPP**, **XXI**) y 1,4-bis(diisopropilfosfanil)butano (**DIPPB**, **XXII**) han sido capaces, hasta la fecha, de llevar a cabo la reacción de Heck con resultados satisfactorios (Figura 11).<sup>53</sup>

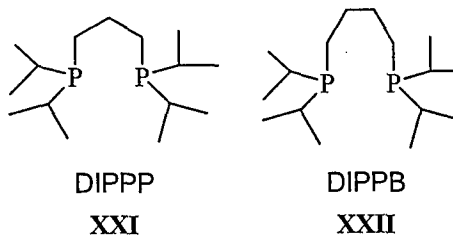
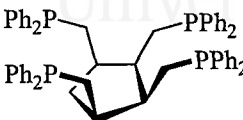


Figura 11

<sup>52</sup> Shaw, B. L.; Perera, S. D. *Chem. Commun.* **1998**, 1863.

<sup>53</sup> (a) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1992**, *11*, 1995. (b) Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1655. (c) Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 4734. (d) Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Rousso, I.; Milstein, D. *Organometallics* **1994**, *13*, 3465.

En lo referente a fosfinas polidentadas, Santelli y col. han preparado recientemente una nueva fosfina tetradentada, la *cis, cis, cis*-1,2,3,4-tetraquis(difenilfosfanilmetil)ciclopentano o Tedicyp (XXIII) (Figura 12),<sup>54</sup> que ha mostrado una alta actividad para la reacción Heck de yoduros y bromuros de arilo con acrilato de butilo (TON =  $9.9 \times 10^9$ , TOF =  $5 \times 10^6$  h<sup>-1</sup>, DMF, 130°C). Sin embargo, la reacción con cloruros de arilo sólo funciona con sustratos activados proporcionando además bajas conversiones.



XXIII

Figura 12

El problema de los catalizadores basados en fosfinas es que son caros, tóxicos y no recuperables del medio de reacción debido a su inestabilidad, lo que limita seriamente sus aplicaciones industriales. Por tanto, también se ha estudiado el empleo como ligandos de otros derivados de fósforo menos sensibles al aire y la humedad como es el caso de los fosfitos, los óxidos de fosfina, los fosforamiditos y las sales de fosfonio.

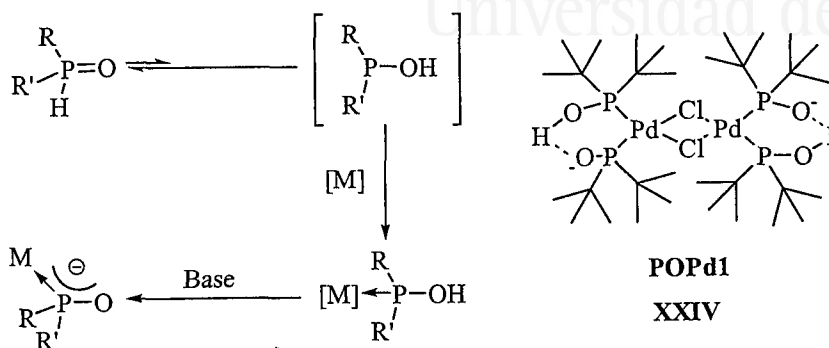
A pesar de que el empleo de fosfitos como ligandos para el paladio ya había sido descrito en el trabajo de Spencer,<sup>17a</sup> en el cual se mostraba que el uso de fosfito de trifenilo [P(OPh)<sub>3</sub>] y Pd(OAc)<sub>2</sub> proporcionaba un catalizador eficiente para el acoplamiento de bromuros activados con acrilonitrilo, su empleo cayó en el olvido debido a los buenos resultados obtenidos con fosfinas ricas en electrones. Sin embargo, el hecho de que los fosfitos son más baratos y fáciles de preparar que las fosfinas, ha llevado a estos ligandos de nuevo a un primer plano en el campo de la catálisis. Así, Beller y Zapf<sup>55</sup> han demostrado que los fosfitos de triarilo (alquilo = etilo o isopropilo) o fosfitos de triarilo (arilo = fenilo o 2,4-di-*tert*-butilfenilo) en combinación con una sal de paladio, son catalizadores eficientes para la reacción de Heck empleando bromuros arílicos tanto activados como desactivados y cloroarenos activados, si bien, debido a su fácil hidrólisis en condiciones no anhidras y su débil coordinación al paladio en comparación con las fosfinas, deben ser empleados en grandes excesos con respecto al metal.

<sup>54</sup> (a) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5923. (b) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2191. (c) Berthiol, F.; Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5625. (d) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1221.

<sup>17a</sup> Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.

<sup>55</sup> Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, 792.

Por otro lado, Li y col.<sup>56</sup> han desarrollado recientemente un nuevo catalizador dimérico que posee como ligando un ácido fosfinoso (POPd1, **XXIV**, Esquema 21) con el que se ha llevado a cabo el acoplamiento de cloruros arílicos activados como la 4-cloroacetofenona con acrilato de *tert*-butilo en DMF a 135°C con un rendimiento del 77%. El complejo **XXIV** se obtiene a partir del correspondiente óxido de fosfina, que tautomeriza al ácido fosfinoso en presencia de metales de transición (Esquema 21).



Esquema 21

Aunque ciertamente los fosfitos y los óxidos de fosfina son muy accesibles, su uso presenta una serie de inconvenientes como son la necesidad de tener que emplearlos en gran exceso para obtener rendimientos satisfactorios y la obligada presencia en el medio de reacción de sales de amonio como aditivos.

Así, Vries, Leeuwen y col. han estudiado el empleo de fosforamiditos en combinación con Pd(dba)<sub>2</sub>, en el acoplamiento entre yodobenceno y estireno.<sup>57</sup> De entre todos los ligandos evaluados **XXVa-c** (Figura 13), el derivado **XXVb** ha resultado ser el más eficiente (100% conversión, 45 min, acetonitrilo, 80°C, 1% molar en Pd). Además, los autores han mostrado que para este tipo de sistemas, el paso determinante de la reacción no es la adición oxidante, sino el proceso de coordinación-insersión migratoria del alqueno al paladio.

<sup>56</sup> Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677.

<sup>57</sup> van Strijdonck, G. P. F.; Boele, M. D. K.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1073.

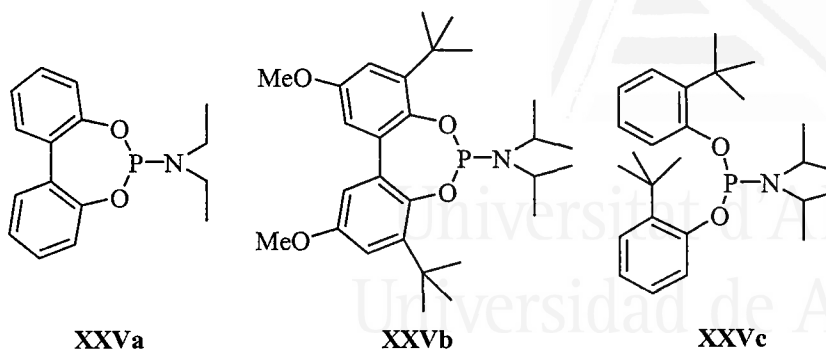
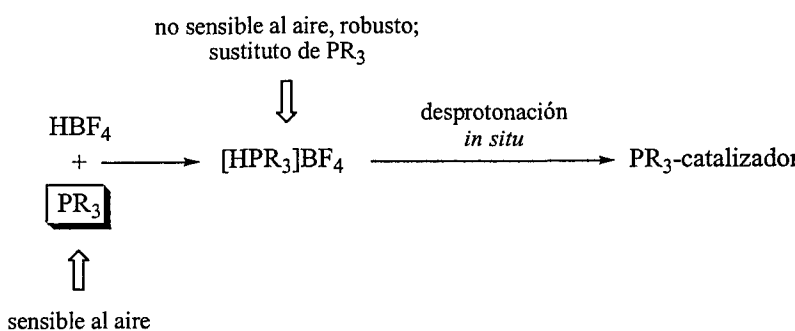


Figura 13

Por último, también cabe destacar el empleo de sales de fosfonio como ligandos para el Pd como alternativa a las fosfinas. Así, basándose en el trabajo pionero de Yamamoto y col.,<sup>58</sup> en el que se muestra el empleo de sales de fosfonio cuaternarias como fuente de arilo en el acoplamiento con acrilato de metilo en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Reetz y col.<sup>59</sup> han puesto a punto un nuevo sistema catalítico para la reacción de Heck de cloruros de arilo basado en la combinación ternaria de PdX<sub>2</sub>, PPh<sub>4</sub>X y dimetilglioxima (DMG).

En investigaciones posteriores llevadas a cabo por Netherton y Fu,<sup>60</sup> se ha llevado a cabo la sustitución de la fosfina P(*t*-Bu)<sub>3</sub> (VI) por su correspondiente sal de fosfonio (obtenida por protonación de la fosfina con ácido tetrafluoroborónico). Así, mediante un proceso de desprotonación *in situ* en el medio de reacción se recupera la correspondiente fosfina, evitando los problemas asociados a la manipulación de fosfinas al aire (Esquema 22).



Esquema 22

<sup>58</sup> Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1995**, 1101.

<sup>59</sup> Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 481.

<sup>60</sup> Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.

Con todos estos antecedentes, se puede concluir que los ligandos fosforados permiten la obtención de complejos de paladio muy eficientes para la reacción de Heck empleando yoduros, bromuros y, en menor medida, cloruros de arilo, alcanzándose valores de TON comprendidos entre 100 y  $9 \cdot 9 \times 10^9$ . Su empleo, sin embargo, presenta una serie de desventajas, como por ejemplo, en el caso de las fosfinas es necesario trabajar en atmósfera inerte y deben utilizarse en exceso. Los fosfitos y los óxidos de fosfina también deben ser usados en exceso acompañados de una sal de amonio. Los fosforamiditos requieren una alta cantidad de catalizador, mientras que las sales de fosfonio implican también el uso de aditivos y su preparación previa a partir de la correspondiente fosfina.

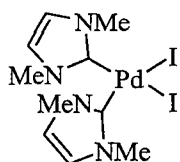
Además, como se puede deducir de los antecedentes expuestos, es prácticamente imposible generalizar las condiciones de reacción a emplear para distintos sustratos en el caso de emplear los ligandos fosforados aquí expuestos. Existen infinitas combinaciones disolvente/catalizador/ligando/aditivo/base, que son normalmente específicas para cada uno de los casos concretos estudiados.<sup>61</sup>

#### 1.1.4.3. Complejos de Pd-Ligandos tipo Carbeno N-Heterocíclicos

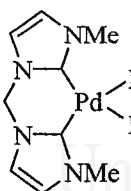
Recientemente se han presentado los ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclicos (Figura 14),<sup>18</sup> como alternativa a los ligandos fosforados ya que éstos últimos presentan poca estabilidad (y por tanto se suelen emplear en exceso), alta toxicidad, son caros y difíciles de recuperar del medio de reacción. Los ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclicos (que se comportan como ligandos típicos  $\sigma$ -donores) son más baratos, menos tóxicos, fáciles de preparar y se enlazan fuertemente al metal, por lo que sus complejos con paladio presentan una alta estabilidad. En los últimos años, se han sintetizado una gran variedad de estos complejos, que a su vez han mostrado una actividad muy alta en la reacción de Heck. Algunos de ellos se presentan en la Figura 14.

<sup>61</sup> Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2908.

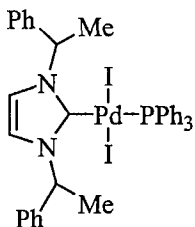
<sup>18</sup> (a) Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361. (b) Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93. (c) Zhang, Ch.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804. (d) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741. (e) Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Tooze, R. P.; Cafferkey, S. M.; Kleinhenz, S.; Hursthouse, M. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1247. (f) Zhang, Ch.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595. (g) Caló, V.; Del Sole, R.; Nacci, A.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 869. (h) Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Platinum Metals Rev.* **2002**, *46*, 50.



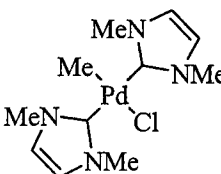
XXVI



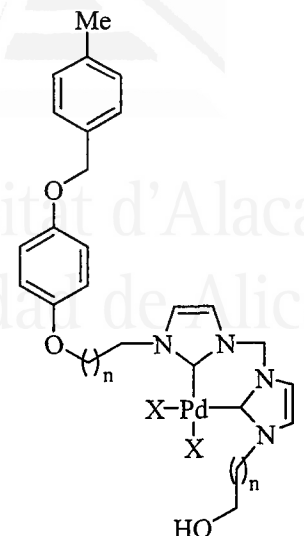
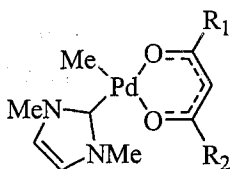
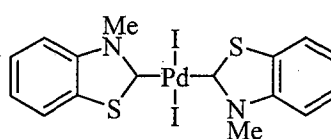
XXVII



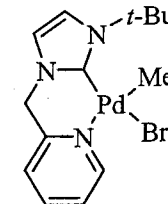
XXIX



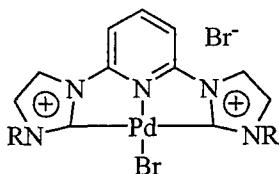
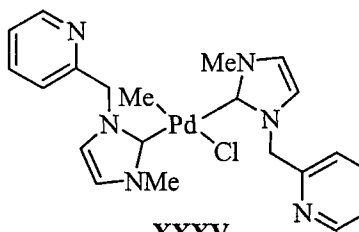
XXX

XXVIIIa:  $n = 1$ ,  $X = I$ XXVIIIb:  $n = 2$ ,  $X = Br$ XXXIa:  $R_1 = R_2 = Me$ XXXIb:  $R_1 = Me$ ,  $R_2 = CF_3$ XXXIc:  $R_1 = R_2 = CF_3$ 

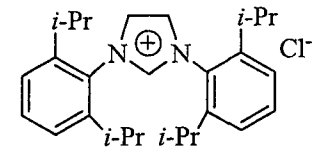
XXXII



XXXIII

XXXIVa:  $R = Me$ XXXIVb:  $R = Bu$ 

XXXV



XXXVI

Figura 14

Los compuestos **XXVI**, **XXVII**, **XXVIII** y **XXIX**, han sido desarrollados por Herrmann y col.<sup>19d,22,62</sup> Así por ejemplo, el complejo **XXVI** cataliza la reacción entre 4-clorobenzaldehído y acrilato de butilo en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (1 equivalente) a 140°C, para dar un rendimiento superior al 99% en 24 h (1% molar en Pd). Los complejos poliméricos **XXVIII** han proporcionado buenos resultados para bromuros activados (4-bromoacetofenona) a 150°C, utilizando 0'02% molar en Pd (> 99% para **XXVIIIa** en 12 h y para **XXVIIIb** en 60 h), pero no para bromuros desactivados (4-bromoanisol: 45% para **XXVIIIa** en 12 h y 42% para **XXVIIIb** en 60 h). El complejo **XXIX**, que a diferencia de los anteriores posee, además del carbeno, un ligando tipo fosfina, ha sido capaz de catalizar la reacción entre 4-bromoanisol y estireno a 130°C, obteniendo, en 14 h, un rendimiento del 98%, empleando un 1% molar en Pd.

La actividad catalítica de los complejos **XXX** y **XXXI** en la reacción de Heck, ha sido estudiada por Cavell y col.<sup>63</sup> El complejo **XXX** ha proporcionado buenos resultados en la reacción de bromuros desactivados como 4-bromoanisol utilizando 0'5% molar en Pd (rto.: 95% en 12 h), mientras que los complejos **XXXI** han funcionado muy bien con 4-bromobenzofenona (100% de conversión en menos de 30 min, utilizando 0'60% molar en Pd de **XXXIa** y 0'24% molar empleando **XXXIb**).

El complejo derivado del tioindol **XXXII** (Figura 14), ha proporcionado buenos resultados con yoduros de arilo (TON =  $9 \times 10^5$  para yodobenceno) y bromuros arílicos activados (TON =  $10^5$  para 4-bromoacetofenona y 4-bromobenzonitrilo).<sup>18g</sup> Por otro lado, el derivado **XXXIII** ha proporcionado unos valores de TON muy elevados para la reacción de Heck empleando yodobenceno (TON =  $2'86 \times 10^6$ ).<sup>18e</sup>

Por otro lado, los complejos tipo pinza derivados de la piridina **XXXIV**, han resultado ser efectivos en la reacción de Heck empleando cloruros activados. El complejo **XXXIVa** ha permitido obtener un rendimiento del 75% (TON = 15) en el acoplamiento entre 4-clorobenzaldehído y estireno, mientras que el complejo

<sup>19d</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.

<sup>22</sup> Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Kocher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371.

<sup>62</sup> (a) Weskamp, T.; Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 585, 348. (b) Herrmann, W. A.; Fischer, J.; Öfele, K.; Artus, G. R. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 530, 259. (c) Schwarz, J.; Böhm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1773. (d) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C.-P.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.

<sup>63</sup> (a) McGuinness, D. S.; Green, M. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 565, 165. (b) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1999**, 18, 1596.

<sup>18g</sup> Caló, V.; Del Sole, R.; Nací, A.; Schingaro, E.; Scordari, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 869.

<sup>18e</sup> Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Tose, R. P.; Cafferkey, S. M.; Kleinhenz, S.; Hursthouse, M. B. *Chem. Commun.* **2000**, 1247.

**XXXIVb** ha proporcionado unos altos valores de TON ( $\text{TON} = 7'50 \times 10^4$ ) en esta misma reacción (reflujo de DMAc).<sup>64</sup>

Por lo que respecta al complejo **XXXV**, este derivado ha permitido alcanzar un valor de TON de  $1'7 \times 10^6$  en la reacción de Heck entre 4-bromoacetofenona y acrilato de butilo, siendo éste uno de los valores más elevados que se han obtenido con este tipo de ligandos para bromuros activados.<sup>18d</sup>

Por último, comentar que el ligando **XXXVI** (Figura 14) ha sido utilizado junto con  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en la variante de la reacción de Heck para el acoplamiento de sales de arildiazonio como sustrato de partida en lugar de haloarenos. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y en presencia de un 2% molar en Pd obteniéndose rendimientos entre moderados y buenos.<sup>65</sup>

Como conclusión a este apartado se puede decir que los complejos de paladio que utilizan ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclicos, han resultado ser en general muy activos en la reacción de Heck con una gran variedad de sustratos de partida (yoduros, bromuros y cloruros arílicos, así como sales de diazonio), llegándose a alcanzar valores de TON del orden de  $10^6$ . Como contrapartida, estos complejos precisan trabajar, en general, en atmósfera inerte.

#### **1.1.4.4. Paladaciclos**

A pesar de que la síntesis de los complejos ciclopaladados se remonta a más de 30 años, no fue hasta 1995 cuando empezó a plantearse su uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C tras los buenos resultados obtenidos por Herrman y col.<sup>66</sup> en la reacción de Heck de bromo- y cloroarenos con acrilato de butilo utilizando el complejo dimérico  $\text{Pd}_2[\text{P}(o\text{-Tol})_3]_2(\mu\text{-OAc})_2$  **I** (ver Figura 5), conocido actualmente como el catalizador de Herrmann.

El empleo de los paladaciclos como catalizadores presenta una serie de ventajas, como son su sencilla preparación y la fácil modulación de sus propiedades electrónicas y estéricas, simplemente cambiando, por ejemplo, el tamaño del metalociclo, la hibridación del átomo de carbono enlazado al Pd o el átomo donador (N, P, S, O, ...).

Los paladaciclos empleados como precatalizadores en la reacción de Heck, pueden ser clasificados atendiendo al átomo donador presente en los mismos. Así podemos hablar de paladaciclos fosforados, paladaciclos azufrados, paladaciclos oxigenados y, por último, paladaciclos nitrogenados.

<sup>64</sup> (a) Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201. (b) Loch, J. A.; Albrecht, M.; Peris, E.; Mata, J.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 700.

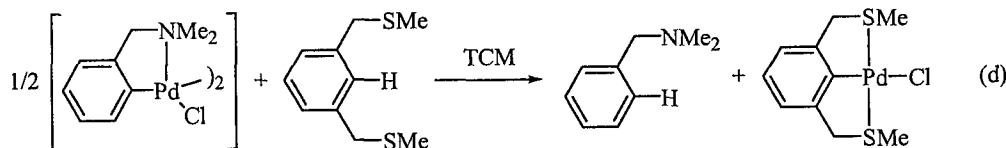
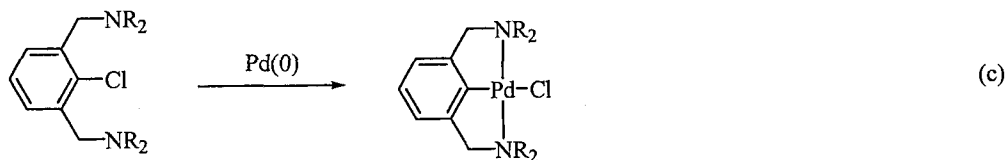
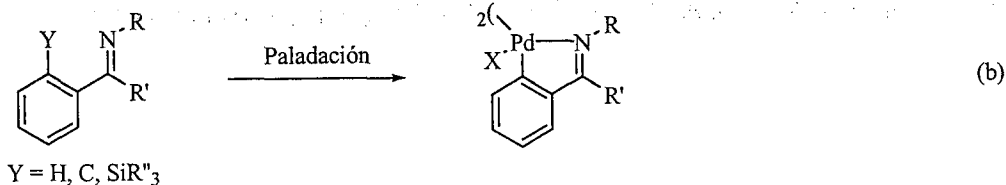
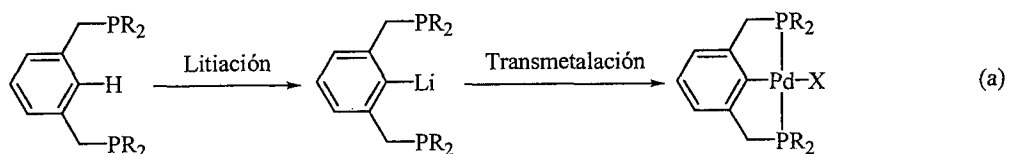
<sup>18d</sup> McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741.

<sup>65</sup> Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079.

<sup>66</sup> Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.



Hoy en día, existen diversas metodologías para la preparación de paladaciclos.<sup>67</sup> En primer lugar, se puede citar la transmetalación con complejos de metales de los grupos principales (Mg, Li, Sn) (Esquema 23, ecuación a). En segundo lugar, también se ha puesto a punto la metalación directa del enlace C-E (E = H, C, SiR<sub>3</sub> o haluro), asistida por un heteroátomo presente en el ligando (Esquema 23, ecuación b). Este método es particularmente interesante para la formación de enlaces  $\sigma$  Pd-C, y ha sido ampliamente empleado en síntesis organometálica. En tercer lugar, podemos citar como método para preparar paladaciclos, la adición oxidativa del ligando (un haloareno normalmente) al paladio (Esquema 23, ecuación c). Por último, muy recientemente se ha puesto a punto una nueva metodología denominada transciclometalación (TCM), que básicamente consiste en un proceso de intercambio de ligando por parte del metal. Este método se ha empleado para preparar complejos tipo XC (X = N, S, P, etc.), pero principalmente complejos tipo pinza como se muestra en el Esquema 23, ecuación d.

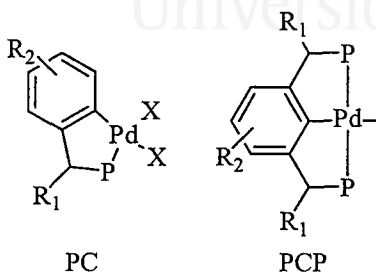


Esquema 23

<sup>67</sup> (a) Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. A.; Finke, R. G. en *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, p. 279. (b) Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3750.

### I.1.4.4.1. Paladaciclos Fosforados

En la reacción de Heck se han utilizado como precatalizadores una gran variedad de complejos ciclometalados en los cuales el P actúa como átomo donador. Estos complejos se pueden clasificar, atendiendo a su estructura, en complejos tipo PC y en complejos pinza tipo PCP (Figura 15).



**Figura 15**

#### Complejos tipo PC

Dentro de los complejos tipo PC, podemos destacar aquellos que emplean fosfinas o fosfitos como ligando donador.

De entre los paladaciclos derivados de fosfinas, el catalizador de Herrmann I (Figura 16) ha sido uno de los precatalizadores más utilizados en la reacción de Heck,<sup>66,68</sup> proporcionando muy buenos rendimientos, especialmente en el caso de bromuros activados (4-bromobenzaldehído, 0'0005% molar en Pd, TON =  $2 \times 10^5 - 10^6$ ). En cambio, para bromuros desactivados (bromobenceno, 2-bromotolueno y 4-bromoanisol) ha sido necesario aumentar la cantidad de catalizador hasta un 1% molar en Pd. Este catalizador también ha proporcionado buenos resultados con cloruros activados (4-clorobenzaldehído, 0'02% molar en Pd, rto.: 45%; 4-cloroacetofenona, 0'001% molar en Pd, rto.: 40%), siendo necesario el uso de Bu<sub>4</sub>NBr como aditivo en todos los casos.

<sup>66</sup> Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.

<sup>68</sup> (a) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6535. (b) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357. (c) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *29*. (d) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Chem. Ed.* **2000**, *77*, 92.

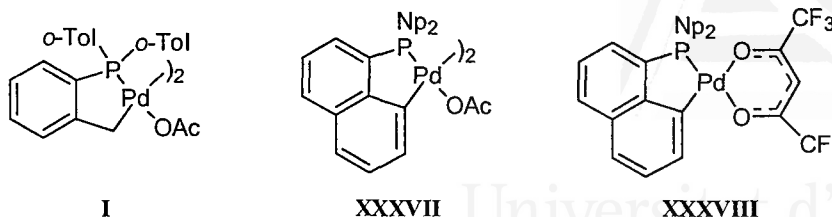


Figura 16

Los paladaciclos **XXXVII** y **XXXVIII**, derivados del tris(1-naftil)fosfano (Figura 16), que estructuralmente son muy parecidos al catalizador de Herrmann, han sido sintetizados por Shaw y col.,<sup>25a</sup> resultando ser efectivos para el acoplamiento entre bromuros activados (4-bromoacetofenona, 4-bromobenzonitrilo y bromobenceno) y olefinas. Sin embargo, en este caso son necesarias cantidades superiores de paladio a las empleadas con el catalizador de Herrmann (0'1-2'6% molar en Pd).

Por lo que respecta a los paladaciclos tipo PC basados en fosfitos, Bedford y col.<sup>69</sup> han preparado los complejos derivados de triarilfosfitos **XXXIX** y **XL** (Figura 17) y han demostrado que el catalizador dimérico **XXXIX** posee actividades muy elevadas ( $\text{TON} = 5'75 \times 10^6$ ) en la reacción de Heck con bromuros activados como la 4-bromoacetofenona, si bien empleando condiciones extremas (180°C, 69 h). El catalizador monomérico **XL**, obtenido a partir de **XXXIX** por reacción con  $\text{PPh}_3$ , ha permitido la obtención de un valor de TON de 500 en el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona y acrilato de butilo.

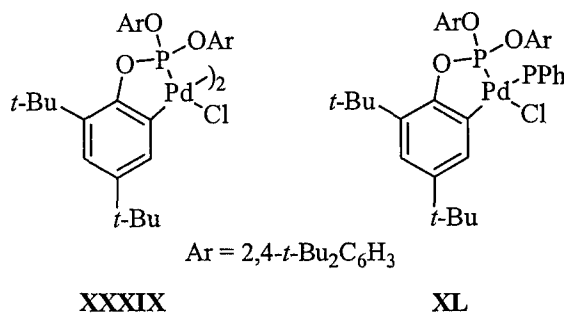


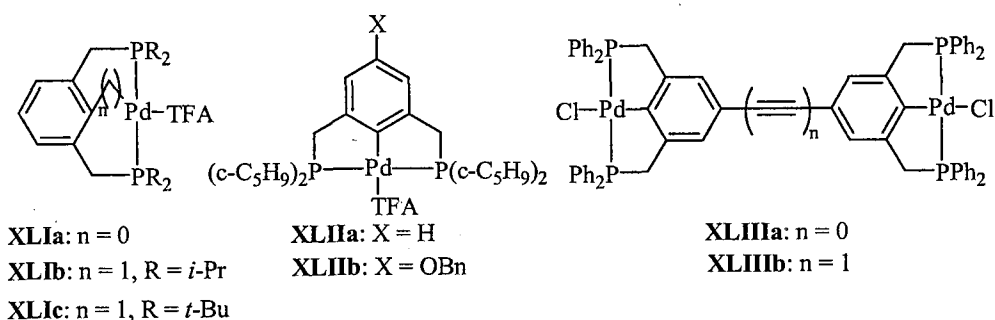
Figura 17

<sup>25a</sup> Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361.

<sup>69</sup> Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Scully, P. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9793.

### Complejos tipo PCP

Los complejos tipo PCP también pueden clasificarse atendiendo a la clase de ligando fosforado presente en los mismos. Así, los paladaciclos **XLIIa-c** (Figura 18) han sido sintetizados por Milstein y col.<sup>70</sup> a partir de la correspondiente 1,3-benzodifosfina y Pd(TFA)<sub>2</sub>. Este tipo de catalizadores no son sensibles al aire, por lo que no es necesario llevar a cabo las reacciones bajo atmósfera inerte. El complejo **XLIIa** ha permitido alcanzar un valor de TON de  $5'21 \times 10^5$  para la reacción de yodobenceno con acrilato de metilo, mientras que el derivado **XLIIb** ha proporcionado unos valores elevados de TON para la reacción entre bromoarenos y acrilato de metilo (bromobenceno, TON =  $1'33 \times 10^5$ ; 4-bromobenzaldehído, TON =  $1'13 \times 10^5$ ).



**Figura 18**

Por otro lado, Bergbreiter y col. han preparado los complejos **XLIIa-b** (Figura 16),<sup>71</sup> los cuales han actuado como precatalizadores en la reacción entre bromobenceno y acrilato de metilo proporcionando buenos resultados (0'5% molar **XLIIa**, NMP, 135°C, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 19 h, 100% conversión).

También han resultado ser catalizadores eficaces para reacciones en las que se emplea como sustrato de partida yodobenceno, los paladaciclos acetilénicos tipo pinza **XLIII** (Figura 18); que han sido preparados por los grupos de Beletskaya y van Koten.<sup>72</sup>

Con respecto a los paladaciclos PCP derivados de fosfinitos, el complejo **IV** (Figura 19) preparado por Jensen y col.<sup>29</sup> a partir del correspondiente 1,3-benzodifosfinito, se ha revelado como un catalizador muy eficiente para el acoplamiento entre estireno con cloroarenos tanto activados como desactivados

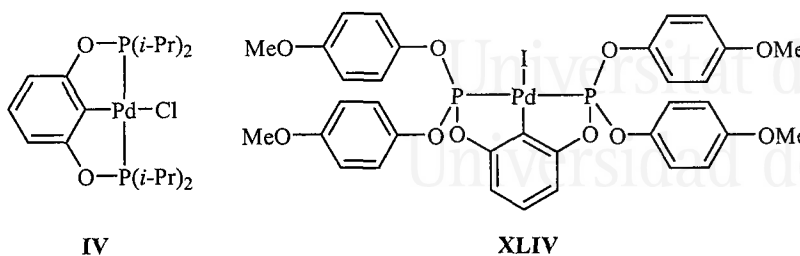
<sup>70</sup> Ohff, M.; Ohff, A.; van der Boom, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.

<sup>71</sup> Kiewel, K.; Liu, Y.; Bergbreiter, D. E.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8945.

<sup>72</sup> Beletskaya, I. P.; Chuchurjukin, A. V.; Dijkstra, H. P.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1075.

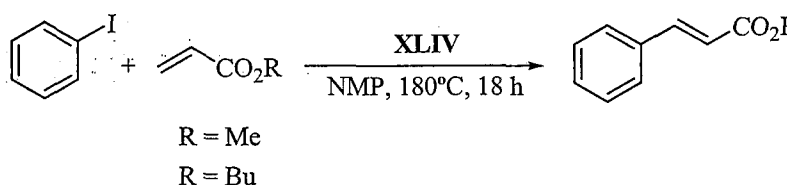
<sup>29</sup> Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1619.

[0,67% molar en Pd, CsOAc, dioxano, 120°C (120 h) o 180°C (24 h)]. Además, este complejo presenta la ventaja de no ser sensible ni al aire ni a la humedad, siendo así mismo térmicamente muy estable.



**Figura 19**

Por otro lado Shibasaki y col. han preparado el paladaciclo **XLIV**<sup>73</sup> (Figura 19) que ha permitido alcanzar valores de TON muy elevados ( $9 \cdot 5 \times 10^5$ ), si bien sólo funciona con yoduros de arilo (Esquema 24).



**Esquema 24**

#### **I.1.4.4.2. Paladaciclos Azufrados**

Muy recientemente se han empleado como precatalizadores para la reacción de arilación de alquenos, complejos ciclopaladados en los cuales el S actúa como átomo donador, pudiéndose clasificar en complejos tipo SC y en complejos tipo pinza SCS (Figura 20).

<sup>73</sup> Miyazaki, F.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7379.

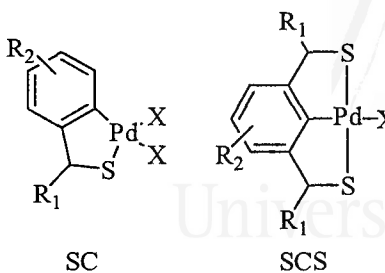


Figura 20

### Complejos tipo SC

Los paladaciclos **XLV** y **XLVI** (Figura 21), estudiados por Dupont y col.,<sup>74</sup> han demostrado una alta actividad catalítica cuando se emplean como sustratos de partida en la reacción de Heck tanto yoduros de arilo ( $\text{TON} = 2 \times 10^6$ ), como bromoarenos ( $\text{TON} = 2\text{-}3 \times 10^4$ ), así como cloruros arílicos activados ( $\text{TON} = 5 \times 10^3$ ). Cabe mencionar que este tipo de catalizadores en su versión quiral, también se han empleado en acoplamientos tipo de Heck quirales, aunque ha sido necesario utilizar altas cantidades de paladio (0'5-1% molar Pd).<sup>75</sup>

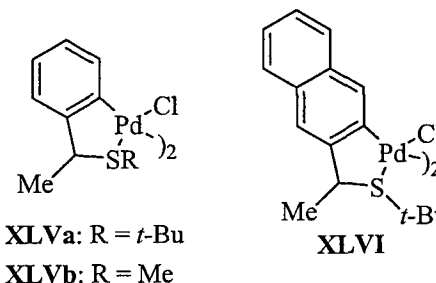


Figura 21

### Complejos tipo SCS

Los paladaciclos tipo pinza **XLVIIa**<sup>76</sup> y **XLVIIb**<sup>74</sup> (Figura 22), han sido sintetizados por los grupos de Bergbreiter y Dupont respectivamente. Mientras que el paladaciclo **XLVIIa** ha sido efectivo para la reacción entre yodobenceno y

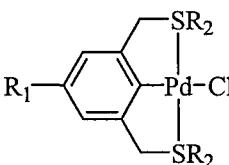
<sup>74</sup> Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287.

<sup>75</sup> Dupont, J.; Gruber, A. S.; Fonseca, G. S.; Monteiro, A. L.; Ebeling, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 171.

<sup>76</sup> (a) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531. (b) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Frels, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11105.

acrilato de metilo con un valor de TON de  $7 \times 10^4$ , no lo ha sido para bromoarenos. En cambio, el catalizador **XLVIIb** ha proporcionado un valor de TON de  $1'35 \times 10^4$  para la reacción de bromoarenos activados como 4-bromobenzaldehído con acrilato de metilo. En ambos casos de trabaja en atmósfera de Ar a  $110^\circ\text{C}$  para **XLVIIa** y a  $140^\circ\text{C}$  para **XLVIIb**.

Hay que destacar también, que derivados poliméricos del complejo **XLVIIa**, han sido empleados por Bergbreiter, como catalizadores para la reacción de Heck en condiciones termomórficas.<sup>76b</sup>



**XLVIIa:**  $R_1 = \text{NHAc}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$

**XLVIIb:**  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = t\text{-Bu}$

**Figura 22**

#### I.1.4.4.3. Paladaciclos Oxigenados

Muy recientemente, también se han utilizado como precatalizadores en la reacción de Heck, complejos ciclometalados en los cuales el O actúa como átomo donador. Dentro de este tipo de catalizadores, Echavarren y col.<sup>77</sup> han estudiado la actividad catalítica de los oxapaladaciclos **XLVIII** (Figura 23). En este estudio se llega a reducir la cantidad empleada de catalizador hasta  $10^{-4}\%$  molar para el acoplamiento de yodobenceno y acrilato de butilo a  $160^\circ\text{C}$  (72% para **XLVIIIa**, 8 h; 62% para **XLVIIIb**, 168 h).

Beletskaya y col.<sup>78</sup> también han estudiado la actividad catalítica de paladaciclos tipo OC como complejo el **XLIX** (Figura 23), el cual ha sido empleado en cantidades de  $0'1\%$  molar en Pd en DMAc a  $85^\circ\text{C}$  proporcionando elevadas conversiones en la reacción entre yodobenceno y acrilato de etilo.

<sup>77</sup> Muñoz, M. P.; Martín-Matute, B.; Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 338.

<sup>78</sup> Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A. V.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.

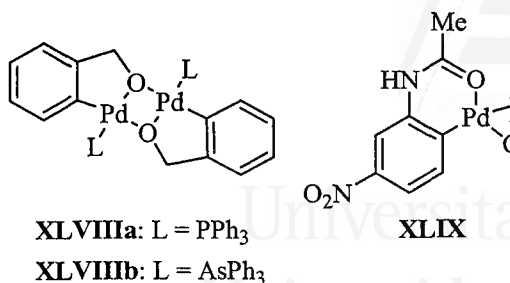


Figura 23

#### I.1.4.4.4. Paladaciclos Nitrogenados

El uso de paladaciclos en cuya estructura es el N el heteroátomo donador como catalizadores en la reacción de Heck, tuvo sus inicios en los complejos derivados de iminas **II** y **L** sintetizados por Milstein y col. (Figura 24).<sup>28</sup> Los valores de TON obtenidos han sido muy elevados, comprendidos entre  $1'3 \times 10^5$  para el paladaciclo **La** en la reacción de bromuros de arilo y  $1'4 \times 10^6$  para el complejo **II** para el acoplamiento Heck de yoduros arílicos con olefinas.

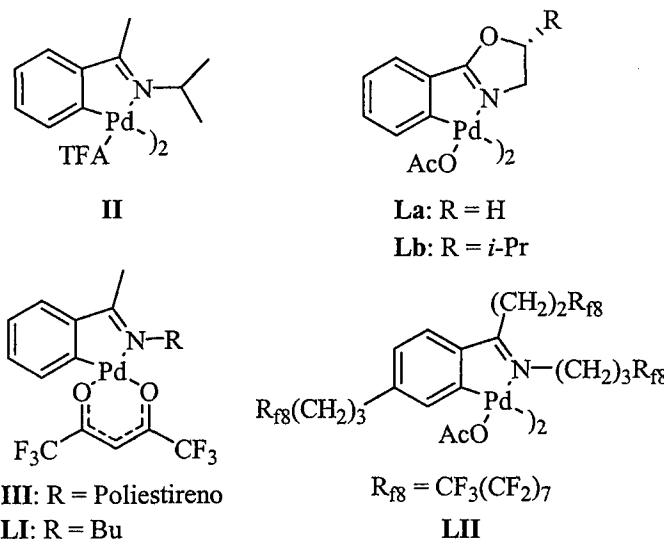


Figura 24

<sup>28</sup> Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.



También se han preparado los complejos derivados de imina **III** y **LI**,<sup>27</sup> que han resultado ser activos en la reacción de Heck entre yodobenceno y estireno tanto en fase heterogénea como homogénea, siendo necesario calentar a 140°C y utilizar tri(*n*-propil)amina como base (**III**: TON = 15600, 11h; **LI**: TON = 9100, 120 h).

Por otro lado, el paladaciclo perfluorado **LII**, ha sido empleado por Gladysz<sup>79</sup> en el la reacción de Heck de yoduros y bromuros de arilo en condiciones homogéneas en ausencia de disolventes fluorados (DMF, TEA, 80-140°C, TON 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup>). Las propiedades termomórficas de este catalizador (es soluble en el disolvente orgánico sólo a elevadas temperaturas y no lo es a temperatura ambiente), han sido aprovechadas por estos autores para llevar a cabo un estudio mecanístico de la reacción, tras el cual son capaces de afirmar que los paladaciclos actúan realmente como una fuente de nanopartículas de paladio coloidales estabilizadas en el disolvente orgánico (fase homogénea por tanto) por la sal de amonio, tal y como había descrito Reetz para catalizadores de paladio sin ligandos externos<sup>43</sup> (ver sección I.1.4.1).

Grigg y col. han estudiado el comportamiento como precatalizador en la reacción de Heck del paladaciclo derivado del pirazol (**LIII**) y el paladaciclo derivado del benzotiazol (**LIV**, Figura 25).<sup>80</sup> El complejo **LIII** cataliza la reacción entre yodobenceno y acrilato de butilo (90-110°C, 48 h) proporcionando valores de TON de 2×10<sup>6</sup>. Mientras que el catalizador **LIV** ha alcanzado un valor máximo de TON de 7·8×10<sup>5</sup> en el mismo proceso.

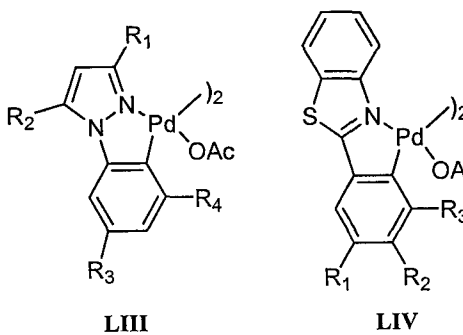


Figura 25

<sup>27</sup> Nowotny, M.; Hanefeld, U.; van Koningsveld, H.; Maschmeyer, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1877.

<sup>79</sup> Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1993.

<sup>43</sup> Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.

<sup>80</sup> Gai, X.; Grigg, R.; Ramzan, M. I.; Sridharan, V.; Collard, S.; Muir, J. E. *Chem. Commun.* **2000**, 2053.

Recientemente Beletskaya y col.<sup>78</sup> han estudiado el comportamiento en la reacción de Heck de una serie de paladaciclos diméricos y monoméricos del tipo NC (Figura 26).

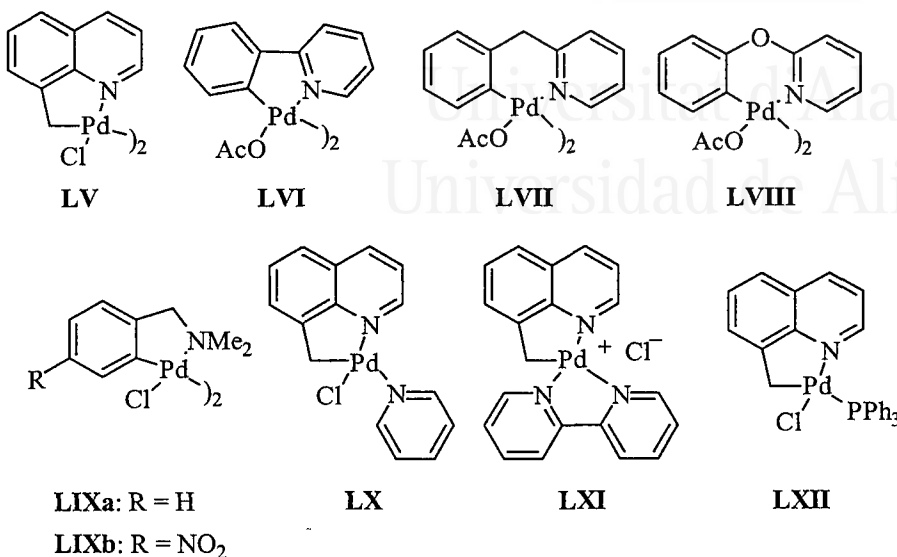


Figura 26

Los complejos diméricos LV, LVII y LVIII, son los que han proporcionado los tiempos de reacción más cortos, comprendidos entre 3 y 6 h. El paladaciclo LV ha permitido alcanzar un valor de TON de  $4.1 \times 10^6$  empleando 10<sup>-5</sup>% molar en Pd a 140°C en DMAc para la reacción entre yodobenceno y acrilato de etilo. También es el complejo que ha alcanzado los valores de TON más elevados cuando se utilizan como productos de partida bromoarenos ( $4.35 \times 10^4$  para 4-bromoacetofenona, 720 para bromobenceno, a 140°C en DMAc). En cambio, el complejo monomérico LXII es el que ha proporcionado tiempos de reacción más largos (22 h) utilizando un 0.1% molar en Pd en dimetilacetamida a 85°C para la reacción de acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de metilo.

La actividad catalítica del paladaciclo LIXa (Figura 26), también ha sido estudiado por otros grupos de investigación. Por ejemplo, en un estudio elaborado por Iyer y Armes,<sup>81</sup> se ha demostrado que este complejo es capaz de catalizar la reacción entre bromobenceno y estireno (NMP, 150°C) con un valor de TON de  $8.67 \times 10^4$  en 29 h. También ha resultado eficiente para cloruros activados (TON =  $7 \times 10^4$ ) pero no para los desactivados.

<sup>78</sup> Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A. V.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 89.

<sup>81</sup> Iyer, S.; Ramesh, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8981.

Por otro lado, la actividad del complejo dimérico **LIXa** también ha sido estudiada por Tang y col.<sup>82</sup> junto con la del monómero **LXIII**, obtenido al tratar **LIXa** con trifenilfosfina. De la misma forma, estos autores también han estudiado las arilaminas paladadas derivadas del ferroceno tanto en su forma dimérica (**LXIV**) como en su forma monomérica (**LXV**) (Figura 27). El estudio llevado a cabo ha concluido que los paladaciclos monoméricos **LXIII** y **LXV** han resultado ser los más efectivos, permitiendo alcanzar valores de TON del orden de  $9 \times 10^6$  para la reacción de yodobenceno con acrilato de metilo (140°C, 11 h). En cambio, ninguno de los cuatro catalizadores ha resultado ser activo cuando se emplearon bromuros de arilo como el bromobenceno como sustratos de partida.

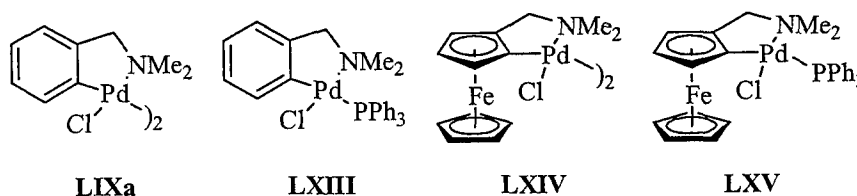


Figura 27

En un reciente estudio realizado por los grupos de Indolese y Studer,<sup>83</sup> con los catalizadores monoméricos **LXVIb,c** y **LXVIIb,c**, preparados in situ a partir de los paladaciclos diméricos **LXVIa** y **LXVIIa** (Figura 28), mediante reacción con diversas fosfinas secundarias, se ha demostrado que los paladaciclos derivados del di(1-adamantil)fosfano y del di(*tert*-butil)fosfano, son los que mejores resultados han proporcionado en la reacción de Heck empleando cloruros arílicos desactivados (4-cloroanisol, acrilato de butilo, DMAc, 140°C, 0,5% molar en Pd, rtos.: 46-77%).

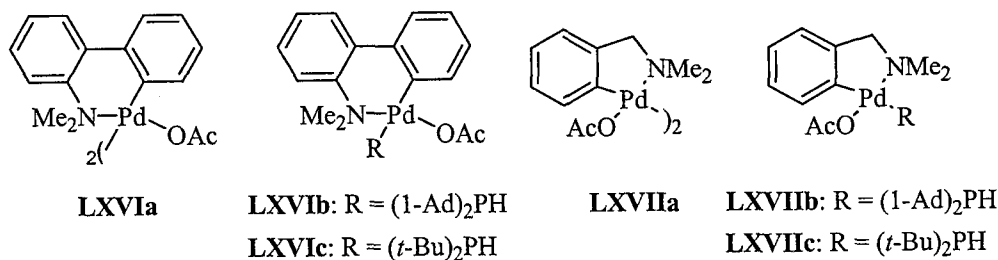
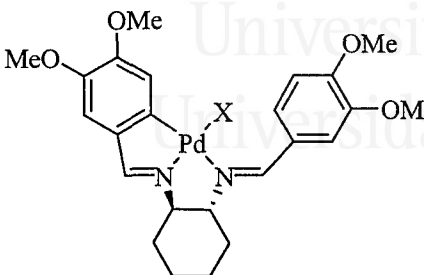


Figura 28

<sup>82</sup> Yang, F.; Zhang, Y.; Zheng, R.; Tang, J.; He, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *651*, 146.

<sup>83</sup> Schnyder, A.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Blaser H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3668.

Por último, se puede destacar que recientemente se han preparado complejos derivados del (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano **LXVIII** (Figura 29),<sup>84</sup> los cuales han proporcionado buenos rendimientos para yodoarenos y bromuros de arilo activados en reflujo de dimetilacetamida durante 24 h.



**LXVIIIa:** X = OAc

**LXVIIIb:** X = Cl

**Figura 29**

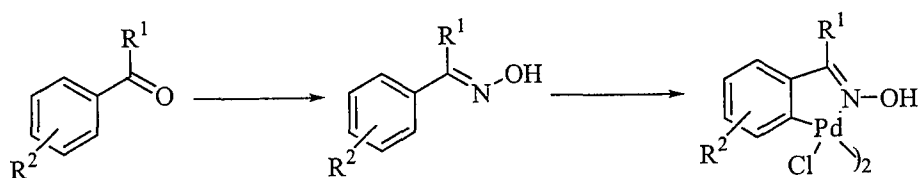
Como conclusión a los antecedentes de los paladacillos empleados como catalizadores en la reacción de Heck, se puede mencionar que estos sistemas han resultado ser muy efectivos en la reacción de Heck, si bien presentan el inconveniente de tener que trabajar en la mayoría de casos en atmósfera inerte, especialmente en el caso de los paladacillos fosforados.

Cuando en nuestro grupo de investigación nos propusimos empezar a trabajar en octubre de 1999, en la obtención de catalizadores de paladio que fuesen eficientes y versátiles en reacciones de acoplamiento C-C, la utilización de los paladacillos no estaba muy extendida. En realidad, casi todo lo que se había estudiado hasta el momento eran paladacillos fosforados, principalmente el catalizador de Herrmann I. Posteriormente otros autores investigaron otros paladacillos fosforados, como por ejemplo Shaw (**XXXVII** y **XXXVIII**), Bedford (**XXXIX** y **XL**), Milstein (**XLI**), Bergbreiter (**XLII**) y Shibasaki (**XLIV**). Debido a la inestabilidad de las fosfinas, en el mismo año en el que tuvo comienzo nuestra investigación, Bergbreiter y Milstein estudiaron la actividad de otros catalizadores que poseían un grupo donador distinto al P. Bergbreiter se centró en S, estudiando el complejo **XLVIIa** y Milstein lo hizo en el N, obteniendo muy buenos resultados con el paladacillo **II** derivado de imina. Como en nuestro grupo de investigación se buscaba un tipo de catalizador que pudiera ser estable al aire y a la humedad (con el fin de evitar tener que trabajar en atmósfera inerte), al mismo tiempo que fuese preparado a partir de ligandos fácilmente accesibles, centramos nuestra atención en complejos derivados de oximas, alentados en parte por los buenos resultados obtenidos por Milstein con iminas. Desde entonces la utilización de los paladacillos como catalizadores se ha visto ampliada, especialmente el de los complejos que poseen N como átomo dador, lo que pone de manifiesto su gran relevancia.

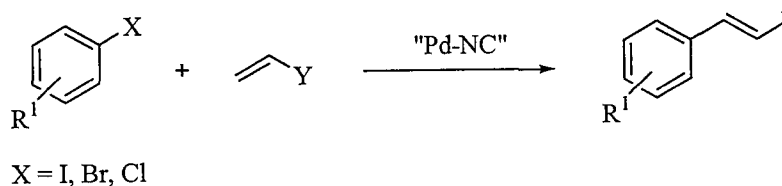
<sup>84</sup> Bravo, J.; Catiiviela, C.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 157.

## I.2. OBJETIVOS

Con estos antecedentes sobre el empleo de los paladaciclos en reacciones de acoplamiento C-C, se creyó de especial interés la preparación y caracterización de complejos ciclopaladados del tipo NC empleando oximas como ligandos. Estos compuestos son de fácil preparación, muy estables al aire y a la humedad, siendo posible variar la sustitución en el anillo aromático y por tanto, modular su reactividad.



Así mismo, se creyó interesante el empleo de estos complejos como precatalizadores para la reacción de Mizoroki-Heck de haluros de arilo con olefinas (a ser posible sin utilizar condiciones anhidras ni atmósfera inerte).





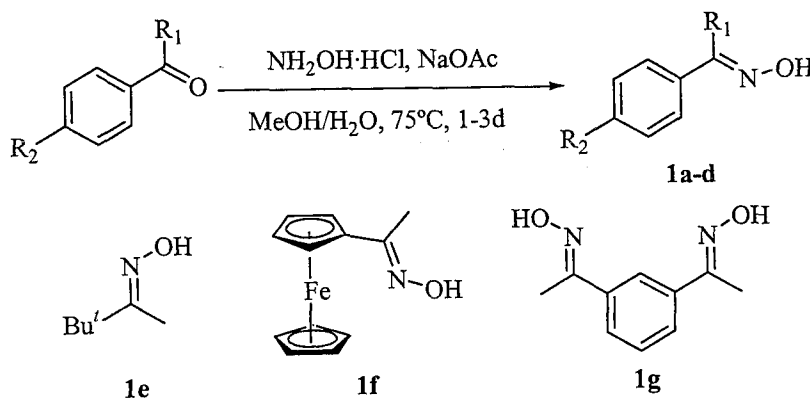
Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

### I. 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación se va a describir la síntesis de los paladacillos derivados de oximas **2** y su empleo como catalizadores en la reacción de Heck entre yoduros, bromuros y cloruros de arilo con olefinas. Así mismo, se describe su actividad catalítica en reacciones de anulación de alquinos para preparar indenonas e indoles.

#### I.3.1. Síntesis de los Paladacillos Derivados de Oxima **2**

Los paladacillos **2** se prepararon a partir de las correspondientes oximas, las cuales se sintetizaron a partir de las cetonas por reacción con un exceso de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de NaOAc a 75°C, en una mezcla 5/2 de MeOH/H<sub>2</sub>O como disolvente<sup>85</sup> (Esquema 25, Tabla 1).



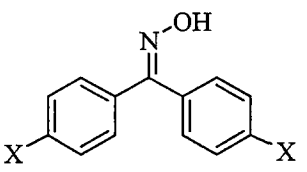
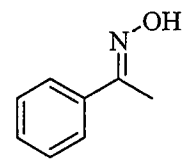
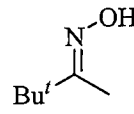
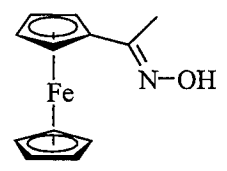
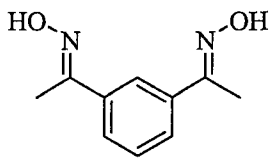
Esquema 25

Con el fin de observar el efecto sobre la actividad catalítica de los paladacillos, y debido al fácil acceso y modulación tanto electrónica como estérica de las cetonas de partida, se prepararon las oximas derivadas de la benzofenona **1a**, la 4,4'-dimetoxibenzofenona **1b** y la 4,4'-diclorobenzofenona **1c**, sistemas con diferentes propiedades electrónicas. Así mismo, se prepararon las oximas de la acetofenona **1d**, pinacolona **1e**, acetilferroceno **1f** y la dioxima del 1,3-diacetilbenceno **1g**, todas ellas con rendimientos elevados (Esquema 25, Tabla 1). Tras sintetizar las oximas de partida, se llevó a cabo la obtención de los correspondientes complejos ciclopaladados **2a-f**, sistemas con diferentes propiedades electrónicas (ricos o pobres en electrones) mediante carbopaladación, empleando tetracloropaladato de litio (Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>) y NaOAc en metanol a temperatura

<sup>85</sup> Hutchins, R. O.; Adams, J.; Rutledge, M. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7396.

ambiente.<sup>86</sup> Los diversos complejos diméricos de Pd(II), se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre un 60% y un 98% (Esquema 26, Tabla 1). Con el fin de obtener un complejo tipo pinza NCN, se hizo reaccionar durante 4 h la dioxima **1g** y PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> a reflujo de acetonitrilo (Esquema 27, Tabla 1). Sin embargo, el resultado no fue el esperado y se obtuvo el complejo bidentado **2g** como consecuencia de la paladación en la posición 4 del anillo aromático, con un 40% de rendimiento (Esquema 27).

**Tabla 1.** Síntesis y Paladación de Oximas 1.

Entrada	Oxima	n°	Rto. (%)	P.f. (°C) <sup>a</sup>	Paladaciclo		
					n°	Rto. (%)	P.f. (°C) <sup>b</sup>
1		X = H, <b>1a</b>	95	143-144	<b>2a</b>	64	139-141 <sup>c</sup>
2		X = OMe, <b>1b</b>	96	134-136	<b>2b</b>	92	135-137
3		X = Cl, <b>1c</b>	95	136-137	<b>2c</b>	98	208-210
4		<b>1d</b>	90	52-53	<b>2d<sup>d</sup></b>	92	209-212 <sup>d</sup>
5		<b>1e</b>	92	68	<b>2e</b>	60	152
6		<b>1f</b>	82	140-150 <sup>e</sup>	<b>2f</b>	75	>320
7		<b>1g</b>	84	- <sup>f</sup>	<b>2g</b>	40	>320

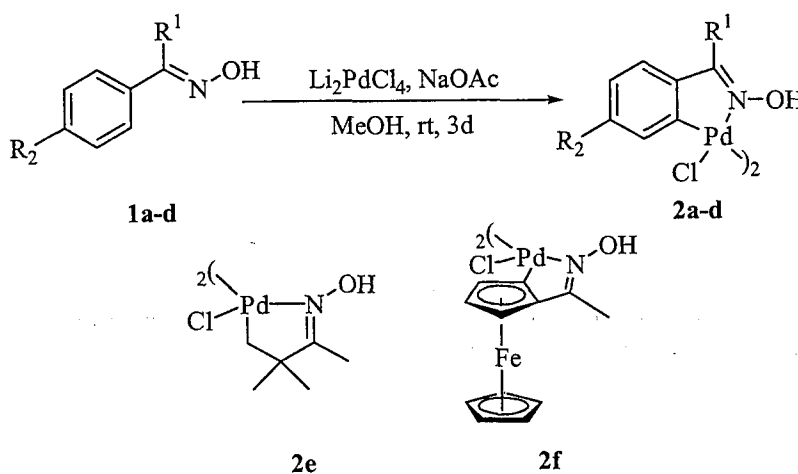
<sup>a</sup> Obtenido tras recristalización en AcOEt. <sup>b</sup> Obtenido tras precipitación con agua. <sup>c</sup> Bibl.<sup>86</sup>: pf: 180°C. <sup>d</sup> Bibl.<sup>86</sup>: pf: 210°C. <sup>e</sup> Temperatura de sublimación. <sup>f</sup> Aceite.

Los diferentes paladacillos se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas, obteniéndose espectros satisfactorios de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN e IR,

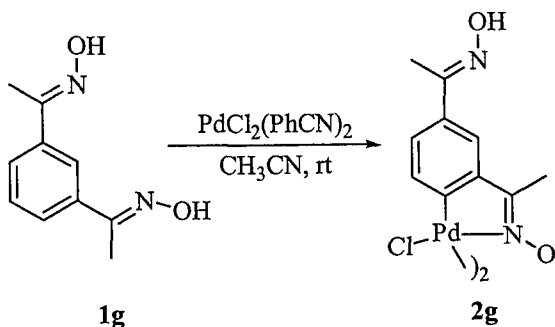
<sup>86</sup> Onoue, H.; Minani, K.; Nakagawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1970, 43, 3480.



excepto en el caso del complejo **2f** que descompuso en el disolvente deuterado, por lo que no fue posible la obtención del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Así mismo, y con el fin de constatar la presencia en los complejos del enlace Pd-C, se procedió a realizar la reducción de los diferentes paladacillos con cianoborohidruro de sodio deuterado ( $\text{NaCNBD}_3$ ),<sup>87</sup> obteniéndose las correspondientes oximas deuteradas **3** con rendimientos comprendidos entre un 90 y un 99% (Esquema 28). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN mostraron que la incorporación del deuterio tenía lugar en el anillo aromático (para los complejos **2a-d**, **2f** y **2g**) y en el metilo del grupo *terc*-butilo para el complejo **2e**, lo que indicó sin lugar a dudas la presencia del enlace Pd-C.

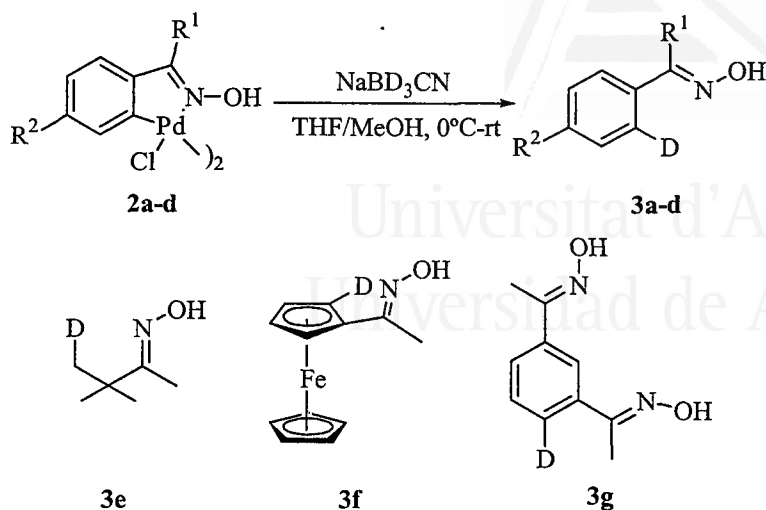


Esquema 26



Esquema 27

<sup>87</sup> Baldwin, J. E.; Jones, R. H.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* 1985, 41, 699.



Esquema 28

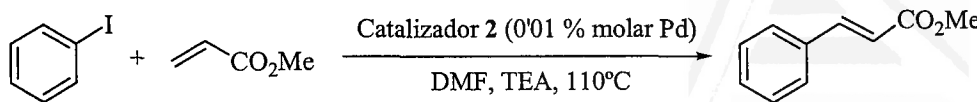
Tras llevar a cabo la síntesis y caracterización de los distintos paladacillos nitrogenados **2**, se procedió a su estudio como catalizadores en la reacción de Mizoroki-Heck.

### I.3.2. Reacción de Haluros de Arilo con Olefinas Catalizada por **2**

En este apartado se describe el empleo de los paladacillos derivados de oximas **2** como catalizadores para la reacción de Mizoroki-Heck. En primer lugar se describe la optimización llevada a cabo sobre las condiciones de reacción y la estabilidad de los sistemas. Tras ello se detallan los resultados obtenidos al llevar a cabo el acoplamiento entre diversos yoduros, bromuros y cloruros de arilo con diferentes olefinas.

#### I.3.2.1. Optimización de las Condiciones de Reacción y Estudio de la Estabilidad de los Catalizadores **2**

Con el fin de comprobar la actividad catalítica de los paladacillos **2** previamente preparados, se llevó a cabo la reacción de Heck entre yodobenceno y acrilato de metilo en DMF (*N,N*-dimetilformamida) a 110°C, en presencia de trietilamina (TEA) como base y con una cantidad de catalizador equivalente al 0'01% molar en Pd (Esquema 29, Tabla 2).



### Esquema 29

La reacción proporcionó rendimientos similares y conversiones prácticamente cuantitativas para casi todos los complejos diméricos, con tiempos de reacción comprendidos entre 1'5 h (para el complejo derivado de 4,4'-diclorobenzofenona **2c**) y 24 h (para el complejo monometalado **2g** derivado de la dioxima **1g**). Dentro de los complejos derivados de benzo- y acetofenona, se observó que los catalizadores **2a**, **2c** y **2d** fueron los que dieron lugar a tiempos de reacción más cortos (1'5-2 h) y rendimientos prácticamente del 100%, mientras que el complejo **2b**, derivado de la 4,4'-dimetoxibenzofenona, proporcionó un tiempo de reacción más largo (6 h) con un rendimiento ligeramente inferior (Tabla 2, entradas 1-4). Estos resultados permiten deducir que los catalizadores que poseen en el anillo aromático grupos que ceden carga poseen una actividad inferior a la que presentan los paladacillos que poseen en el anillo aromático grupos neutros o atrayentes de electrones.

**Tabla 2.** Reacción de Heck: Estudio del Catalizador.

Entrada	Catalizador	t (h)	Rto (%) <sup>a,b</sup>	TON <sup>c</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
1	<b>2a</b>	2	98	9800	4900
2	<b>2b</b>	6	85	8500	1417
3	<b>2c</b>	1'5	>99	10000	6667
4	<b>2d</b>	2	98	9800	4900
5	<b>2e</b>	4	98	9800	2450
6	<b>2f</b>	6	94	9400	1567
7	<b>2g</b>	24	93	9300	388
8	<b>2c<sup>e</sup></b>	6	62	6200	1033
9	Li <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub>	3'5	90	9000	2571

<sup>a</sup> Conversión determinada por CLG, respecto PhI usando decano como patrón interno. <sup>b</sup> Condiciones de reacción: PhI (2 mmoles), acrilato de metilo (2'4 mmoles), TEA (2'8 mmoles), catalizador **2**, DMF (4 ml) y 110°C (temperatura del baño). <sup>c</sup> TON = mol producto/mol Pd. <sup>d</sup> TOF (h<sup>-1</sup>) = mol producto/(mol Pd·h). <sup>e</sup> **2c** se preparó *in situ* en el medio de reacción.

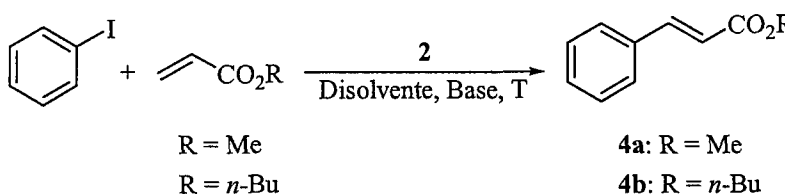
Por lo que respecta a los complejos **2e**, derivado de la pinacolona, y **2f**, derivado del 1-acetilferroceno, su empleo como precatalizadores implicó un aumento en el tiempo de reacción, pero los rendimientos continuaron siendo elevados (Tabla 2, entradas 5 y 6). Cuando se llevó a cabo la reacción preparando el catalizador **2c** *in situ* a partir de tetracloropaladato de litio (Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, 0'01% molar en Pd) y 4,4'-diclorobenzofenona (0'01% molar) y en presencia de base (exceso de

$K_2CO_3$ ), se obtuvo una disminución en el rendimiento y en la velocidad de la reacción (62%, 6 h) frente al uso del catalizador **2c** previamente preparado (> 99%, 1'5 h) (Tabla 2, entradas 3 y 8). Este resultado era de esperar, pues la formación del complejo ciclopaladado conlleva tiempos largos de reacción y el tetracloropaladato de litio compite a su vez por la reacción de Heck, como se demostró posteriormente al comprobar que este complejo, por sí mismo, fue activo a la hora de catalizar la reacción (90% después de 3'5 h), pero con notable menor velocidad que los catalizadores **2a**, **2c** y **2d** (TOF = 2571 h<sup>-1</sup> frente a TOF = 6667 h<sup>-1</sup> para **2c**, Tabla 2, entradas 3 y 9).

Una vez estudiada la actividad de los diversos catalizadores se realizó la optimización de las condiciones de reacción, tomando como modelo, una vez más, la reacción de acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de metilo en presencia de los catalizadores **2a** o **2c** (Esquema 30, Tabla 3).

En primer lugar se procedió a la búsqueda del disolvente más adecuado, obteniéndose rendimientos cuantitativos cuando la reacción se llevó a cabo tanto en NMP (*N*-metilpirrolidinona) como en DMF, en presencia de un 0'01% molar en Pd y empleando 1'5 ó 2 h respectivamente (Tabla 3, entradas 1 y 2). Conviene destacar que las reacciones se llevaron a cabo sin necesidad de utilizar atmósfera inerte y sin previa purificación de reactivos o disolventes. Cuando se usaron otros disolventes diferentes como CH<sub>3</sub>CN, dioxano y DME (1,2-dimetoxietano), la velocidad de la reacción se ralentizó (Tabla 3, entradas 3, 6 y 8), mientras que el empleo de THF, DMSO o tolueno proporcionó rendimientos muy bajos (Tabla 3, entradas 4, 5 y 7).

Tras optimizar el disolvente se procedió al estudio de la base más adecuada para la reacción de acoplamiento. Por tanto, se examinaron diferentes bases, tales como TEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CsF (Tabla 3, entradas 1, 9 y 10), resultando la reacción más rápida en el caso de emplearse TEA (TOF = 6600 h<sup>-1</sup>).



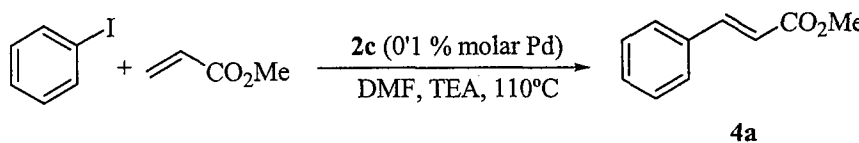
**Esquema 30**

Una vez seleccionado el disolvente (DMF) y la base (TEA), se llevó a cabo el estudio de la cantidad de catalizador a emplear en la reacción. Cuando a 110°C se redujo la cantidad de paladio hasta 10<sup>-3</sup>% molar, la reacción tuvo lugar más lentamente, pero sin afectar al rendimiento de la misma (Tabla 3, entradas 1 y 11). En cambio, cuando la cantidad de catalizador se disminuyó hasta 10<sup>-4</sup>% molar en Pd, la actividad del complejo disminuyó drásticamente, ya que se obtuvo sólo un 35% de rendimiento de cinamato de metilo (**4a**) después de dos días (Tabla 3, entrada 13). Sin embargo, esta pérdida de actividad al disminuir la cantidad de catalizador empleado, pudo solucionarse fácilmente aumentando la temperatura de la reacción

hasta 160°C. Bajo estas condiciones, la reacción se completó en 9 h (Tabla 3, entrada 14) y fue posible disminuir la cantidad de paladio hasta 10<sup>-6</sup>% molar con resultados reproducibles para la obtención de cinamato tanto de metilo (**4a**) como de *n*-butilo (**4b**) (Tabla 3, entradas 15 y 16). En ambos casos el valor de TON obtenido fue de 10<sup>8</sup>, obteniéndose también muy altos rendimientos aislados (98%). La reproducibilidad del proceso se demostró al obtener resultados similares cuando se llevó a cabo la reacción hasta en 3 ocasiones. En el caso de utilizar cantidades de catalizador menores, 10<sup>-8</sup>% molar en Pd (Tabla 3, entrada 17), se obtuvieron excelentes rendimientos (98% como media de 6 reacciones equivalentes) después de 3 días, alcanzándose valores de TON y TOF de 10<sup>10</sup> y 1'4×10<sup>8</sup> respectivamente, que son los valores más altos descritos hoy en día para la reacción de Heck empleando yoduros de arilo. El empleo de cantidades de catalizador tan pequeñas en la reacción, han sido calificadas o apodadas en la bibliografía química, como “paladio homeopático”, en clara referencia al método terapéutico basado en la administración de pequeñas dosis de medicamentos para activar las propias defensas de nuestro organismo, denominado homeopatía.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (disolvente, base, catalizador y cantidad de Pd a emplear), se procedió al estudio de la estabilidad térmica de los paladaciclos **2** bajo las condiciones de reacción, tomando como referencia el catalizador derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**. La estabilidad térmica del complejo **2c** quedó demostrada por la ausencia de precipitado negro de Pd metálico tras calentarlo a 110°C en DMF durante 5 h. Únicamente se apreciaron trazas de Pd metálico después de tiempos de reacción muy largos (días). Además, este paladaciclo demostró una gran estabilidad térmica en ausencia de disolvente, ya que no se observó pérdida de actividad ni variación en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN después de haber sido calentado a 80°C durante 1 año.

La estabilidad de los catalizadores se comprobó también realizando sucesivos ciclos catalíticos de la reacción de acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de metilo en DMF a 110°C utilizando un 0'1% molar en Pd del dímero **2c**. Tras finalizar cada ciclo se añadieron de nuevo los reactivos de partida (yodobenceno, acrilato de metilo y TEA) y se siguió la evolución de la reacción mediante análisis de CLG, realizándose un total de 4 ciclos en los que se obtuvieron altos rendimientos en todos los casos, si bien se observó un sucesivo y ligero aumento en el tiempo de reacción (Esquema 31).



Primer ciclo: 99%, 1'2 h  
 Segundo ciclo: 97%, 1'5 h  
 Tercer ciclo: 98%, 2 h  
 Cuarto ciclo: 96%, 2 h

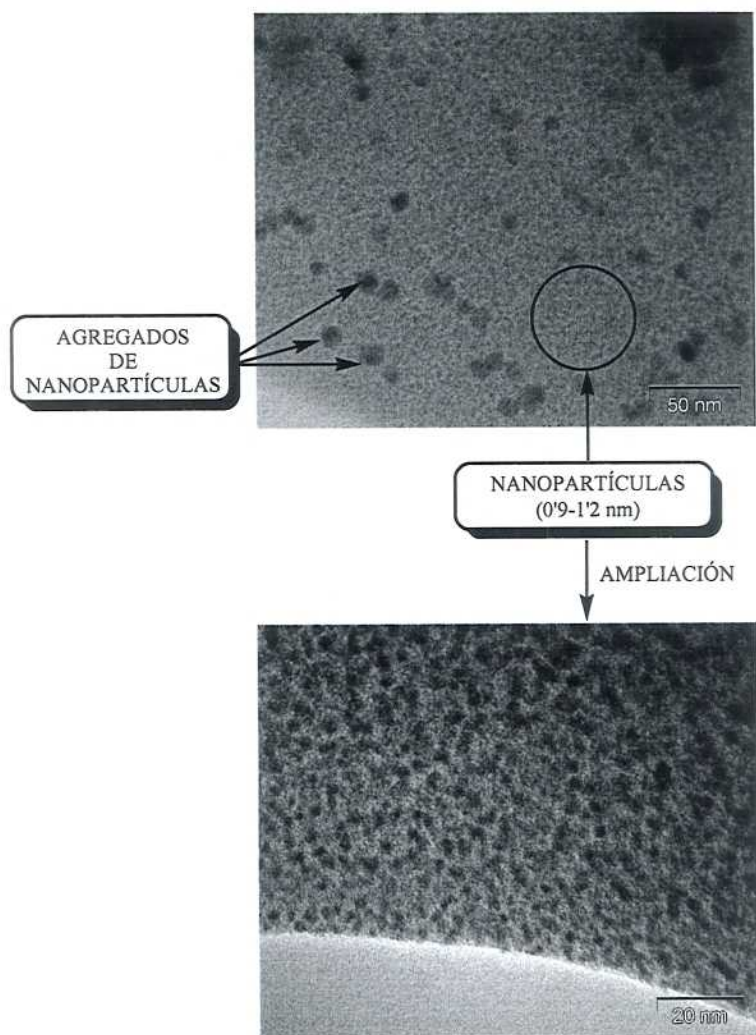
**Esquema 31**

**Tabla 3.** Reacción de Heck: Estudio de las Condiciones de Reacción.

Entrada	<b>2</b> (% molar Pd)	R	Disolvente	Base	T (°C)	t (h)	Producto	Rto. (%) <sup>a,b</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	NMP	TEA	110	1'5	<b>4a</b>	99 (92)	9900	6600
2	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	DMF	TEA	110	2	<b>4a</b>	98	9800	4900
3	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	CH <sub>3</sub> CN	TEA	110	5	<b>4a</b>	58	5800	1160
4	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	THF	TEA	110	7	<b>4a</b>	23	2300	329
5	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	DMSO	TEA	110	1	<b>4a</b>	2	200	200
6	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	Dioxano	TEA	110	4'5	<b>4a</b>	72	7200	1600
7	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	Tolueno	TEA	110	4'5	<b>4a</b>	31	3100	689
8	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	DME	TEA	110	4'5	<b>4a</b>	52	5200	1156
9	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	NMP	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110	4'5	<b>4a</b>	97	9700	2156
10	<b>2a</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	NMP	CsF	110	3'5	<b>4a</b>	>99	10000	2857
11	<b>2a</b> (10 <sup>-3</sup> )	Me	NMP	TEA	110	12	<b>4a</b>	>99	10 <sup>5</sup>	8300
12	<b>2c</b> (10 <sup>-2</sup> )	Me	DMF	TEA	110	1'5	<b>4a</b>	>99	10000	6667
13	<b>2c</b> (10 <sup>-4</sup> )	Me	DMF	TEA	110	48	<b>4a</b>	35	35x10 <sup>5</sup>	73000
14	<b>2c</b> (10 <sup>-4</sup> )	Me	DMF	TEA	160	9	<b>4a</b>	>99	10 <sup>6</sup>	110000
15	<b>2c</b> (10 <sup>-6</sup> )	Me	DMF	TEA	160	10	<b>4a</b>	>99(94)	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>
16	<b>2c</b> (10 <sup>-6</sup> )	<i>n</i> -Bu	DMF	TEA	160	24	<b>4b</b>	>99(98)	10 <sup>8</sup>	4'2x10 <sup>6</sup>
17	<b>2c</b> (10 <sup>-8</sup> )	<i>n</i> -Bu	DMF	TEA	160	72	<b>4b</b>	>99(98)	10 <sup>10</sup>	1'4x10 <sup>8</sup>

<sup>a</sup> Determinado por CLG, basado en PhI usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>b</sup> Condiciones de reacción: PhI (2 mmoles), acrilato de alquilo (2'4 mmoles), base (2'8 mmoles), **2**, disolvente (4 ml) y 110°C (temperatura del baño).

En el primer ciclo se apreció un tiempo de inducción de 20 minutos que desapareció en los ciclos posteriores, posible indicio de la formación en el medio de reacción de la especie catalíticamente activa, por lo que los paladacillos derivados de oximas **2** actuarían realmente como precatalizadores. Por lo que respecta a la identidad de las especies catalíticamente activas, la microscopía de transmisión electrónica (TEM) llevada a cabo sobre una muestra de reacción (ver Figura 30), determinó sin lugar a dudas la presencia de nanoparticulas de diámetro medio comprendido entre 0'9-1'2 nm, y en menor medida de agregados de éstas con diámetro medio alrededor de 10 nm.



**Figura 30**

Por otro lado, experimentos de XPS llevados a cabo sobre una muestra de reacción una vez que ésta finalizó, mostraron que el estado de oxidación del paladio predominante en el medio de reacción era Pd(II). Esto puede interpretarse, por un lado, admitiendo que los paladaciclos actúan como una fuente de Pd(0) que es suministrado al medio de reacción en muy pequeñas cantidades en forma de nanopartículas y aglomerados coloidales de éstas, tal y como se ha comentado anteriormente. De esta manera, el paladaciclo funcionaría no sólo como fuente sino también como “despensa” de las especies catalíticamente activas. Por otro lado, y de acuerdo a los resultados obtenidos por Blackmond y Pfaltz<sup>29</sup> (ver Esquema 11, sección I.1.2), la presencia de grandes cantidades de Pd(II) en el medio, estaría justificada por la coexistencia en el medio de reacción del dímero **B'** como especie predominante del equilibrio establecido entre esta especie y el monómero **B**, obtenido tras la adición oxidante del Pd(0) al haluro de arilo.

El tiempo de inducción se eliminó al calentar previamente el complejo en DMF (3'5 h), dando lugar a mayores conversiones en tiempos de reacción más cortos. Por ejemplo, si comparamos la reacción llevada a cabo sin la “preactivación” del catalizador **2c**, no se observa conversión, frente a un 55% de conversión tras 20 min cuando se preactiva el catalizador. Además, la reacción llevada a cabo empleando catalizador preactivado llegó a su fin en 35 min, mientras que sólo se observó un 35% de conversión en la reacción donde no se preactivó **2c**. La activación del catalizador sólo tuvo lugar en estas condiciones, ya que cuando se calentó **2c** en DMF durante 3'5 h bien en presencia de yodobenceno, TEA o acrilato de metilo se obtuvieron conversiones similares o inferiores a la de la reacción estándar. Cuando se llevó a cabo el calentamiento en presencia de acrilato de metilo, se observó la aparición de precipitado negro, debido posiblemente a la reacción entre el paladaciclo **2c** y el acrilato de metilo, que tras sufrir un proceso de inserción y eliminación reductora dio lugar el correspondiente cinamato y Pd(0).<sup>20a</sup>

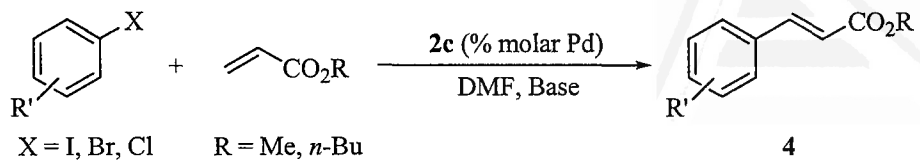
### ***1.3.2.2. Reacción de Heck Catalizada por 2: Estudio del Haluro de Arilo***

Una vez finalizada la optimización de las condiciones de reacción y el estudio de la estabilidad y actividad de los catalizadores **2**, se procedió a estudiar el acoplamiento entre diversos haluros de arilo y el acrilato de metilo o de *n*-butilo (Esquema 32).

<sup>29</sup> Rosner, T.; Le Bars, L.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1848.

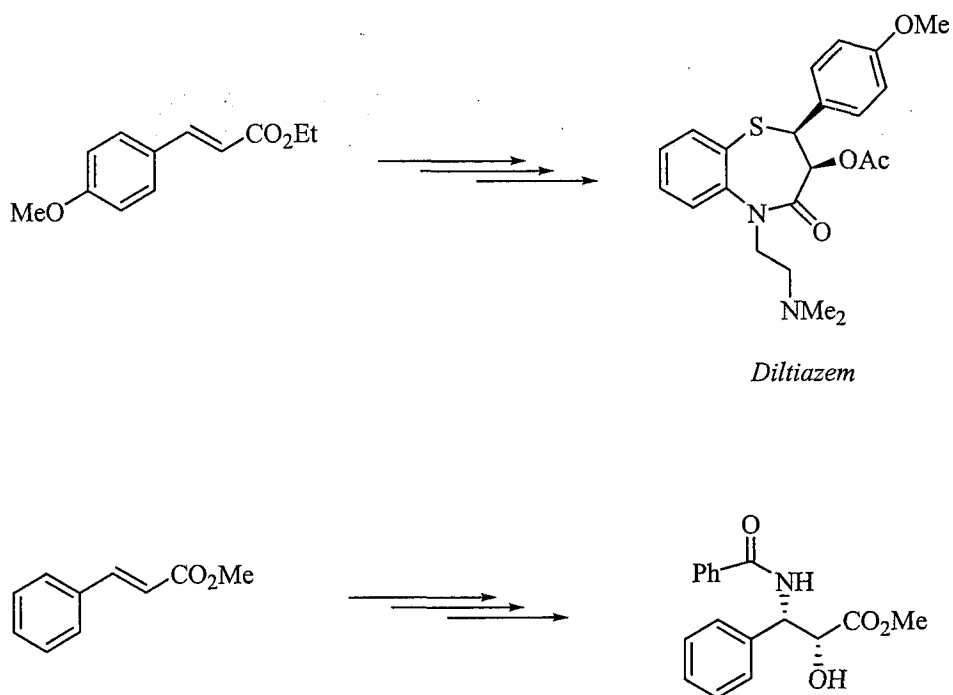
<sup>20a</sup> Ryabov, A. D. *Synthesis*, **1985**, 233.





## Esquema 32

De esta manera, se prepararon diferentes cinamatos, derivados muy importantes en química fina y farmacéutica,<sup>88</sup> como han demostrado Choudary y col.<sup>88b</sup> en la preparación del Diltiazem (antagonista del calcio, empleado en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión), y de la cadena lateral del Taxol, a partir de diversos cinamatos de alquilo (Esquema 33).



## Esquema 33

<sup>88</sup> (a) Kim, I. H.; Kirk, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8401. (b) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1736.

**Tabla 4.** Reacción de Heck entre Haluros de Arilo y Acrilatos de Alquilo Catalizada por **2c**. Síntesis de Cinamatos.

Entrada	<b>2c</b> (% molar Pd)	R'	X	Base	T (°C)	t (h)	Producto	Rto (%) <sup>ab</sup>	TON
1	0'01	1-Yodonaftaleno		TEA	110	24	<b>4c</b>	>99	10000
2	0'01	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	I	TEA	110	3	<b>4d</b>	>99 (99)	10000
3	0'01	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	I	TEA	110	5	<b>4e</b>	94	9400
4	0'01	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> CO	I	TEA	110	6	<b>4f</b>	97	9700
5	0'01	<i>p</i> -Cl	I	TEA	110	5	<b>4g</b>	>99	10000
6	0'5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> CO	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	5'5	<b>4f</b>	90	180
7	0'5	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	2	<b>4h</b>	>99	200
8	2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	2	<b>4h</b>	58	29
9	0'5	H	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	24	<b>4a</b>	49	98
10	0'5	1-Bromonaftaleno		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	4	<b>4c</b>	91	182
11	0'5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	6	<b>4i</b>	54	108

Tabla 4. Continuación.

12	0'5	<i>p</i> -Ph	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	24	4j	80	160
13	0'5	<i>o</i> -CH <sub>3</sub>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	24	4d	24	49
14	0'5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	9	4e	57	113
15	0'5	<i>o</i> -Br	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	5	4k	92	185
16	0'5	3,5-Dibromo	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	3	4l	100	200
17	0'5	2,6-Dimetilo	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	130	24	4m	8	16
18	0'5	2,6-Dimetilo	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>c</sup>	160	96	4m	18	36
19	0'5 <sup>d</sup>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>e</sup>	130	5	4h	77 (65)	154
20	0'1 <sup>d</sup>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	Cl	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>e</sup>	160	4'5	4h	92	920
21	0'2	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	Cl	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>e</sup>	160	24	4e	23	115

<sup>a</sup> Determinado por CLG, basado en ArX usando decano como patrón interno. Entre paréntesis, rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>b</sup> Condiciones de reacción: ArX (2 mmoles), acrilato de metilo (2'4 mmoles), base (2'8 mmoles), DMF (4 ml), 2c. <sup>c</sup> La reacción se llevó a cabo en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar). <sup>d</sup> Se utilizó acrilato de *n*-butilo como olefina. <sup>e</sup> La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano, usando LiBr (20% molar) como aditivo y acrilato de butilo como olefina.

Cuando se emplearon yodoarenos en la reacción, estos sustratos proporcionaron altos rendimientos en todos los casos (Tabla 4, entradas 1-5). El empleo de un yoduro de arilo *orto*-sustituido como el *o*-yodotolueno (entrada 2) o más rico en electrones como el *p*-yodoanisol (entrada 3), no implicó una disminución en el rendimiento de la reacción, al mismo tiempo que no fue necesario el empleo de tiempos de reacción más largos. Sin embargo, cuando se utilizaron como sustratos de partida bromuros o cloruros arílicos, sí se observó que la actividad catalítica dependía en gran medida de la sustitución en el anillo aromático, siendo además necesario aumentar la temperatura y trabajar en condiciones tipo Jeffery (Bu<sub>4</sub>NX, base inorgánica).<sup>37,38</sup>

Cuando se llevó a cabo la reacción empleando bromuros de arilo, se observó que los sustratos activados, tales como 4-bromonitrobenzoceno y 4-bromoacetofenona, mostraron menores tiempos de reacción (Tabla 4, entradas 6 y 7). Un aumento de la cantidad de catalizador (de 0.5 a 2% molar en Pd) en la reacción de acoplamiento entre 4-nitrobenzoceno y acrilato de metilo, supuso una disminución apreciable en la velocidad de la reacción, posiblemente debido a la agregación del catalizador (Tabla 4, entradas 7 y 8). La reacción entre bromobenzoceno, sustrato no activado, y acrilato de metilo, proporcionó un 49% de rendimiento del producto de acoplamiento **4a** después de 24 h. Por otro lado, el acoplamiento entre 1-bromonaftaleno y acrilato de metilo tuvo lugar en 4 h con un 91% de rendimiento (Tabla 4, entrada 10). Cuando se emplearon bromobencenos desactivados (Tabla 4, entradas 11-14, 17 y 18) se precisó de mayores tiempos de reacción para obtener buenas conversiones, especialmente en el caso de poseer sustituyentes en posición *orto* con respecto al haluro.

El acoplamiento entre acrilato de metilo y derivados aromáticos polibromados para la obtención de *o*-dietenilarenos y 1,3,5-trietenilarenos, se creyó de gran interés debido a las interesantes aplicaciones que presentan estos derivados. *o*-Dietenilarenos han sido utilizados en la síntesis de anulenos<sup>89</sup> y furanos,<sup>90</sup> así como también en la preparación de derivados de la *cis*-pentacina<sup>91</sup> y diversos antibióticos antitumorales.<sup>92</sup> Por otro lado, 1,3,5-trietenilarenos son interesantes pues pueden ser utilizados como generación cero en la síntesis divergente de dendrímeros.<sup>93</sup> Tanto el 1,2-dibromobenzoceno como el 1,3,5-tribromobenzoceno reaccionaron con un exceso de acrilato de metilo proporcionando los correspondientes productos **4k** y **4l** con excelentes rendimientos (Esquema 34, Tabla 4, entradas 15 y 16).

<sup>37</sup> (a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667. (c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.

<sup>38</sup> Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

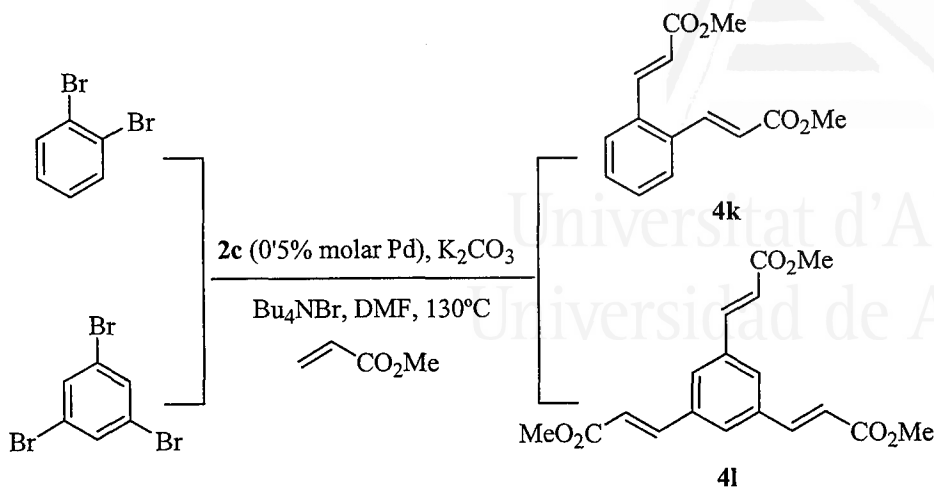
<sup>89</sup> (a) Darby, N.; Cresp, T. M.; Sondheimer, F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1960. (b) Lansky, A.; Reiser, O.; de Meijere, A. *Synlett* **1990**, 405.

<sup>90</sup> Chao, B.; Dittmer, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6001.

<sup>91</sup> Voigt, K.; Lansky, A.; Noltemeyer, M.; de Meijere, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 899.

<sup>92</sup> Fukuda, Y.; Seto, S.; Furuta, H.; Ebisu, H.; Oomori, Y.; Terashima, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1396.

<sup>93</sup> Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, New York, 1996.



Esquema 34

Uno de los mayores logros conseguidos con los complejos **2**, es que han podido ser usados como precatalizadores para el acoplamiento tipo Heck de cloruros de arilo (Esquema 32, Tabla 4, entradas 19-21). Por ejemplo, el acoplamiento entre 4-cloronitrobenceno y acrilato de metilo catalizado por **2c**, dio un 65% de rendimiento del cinamato **4h** (entrada 19). Sin embargo, aumentando la temperatura de la reacción a  $160^\circ C$ , incluso disminuyendo la cantidad de catalizador a un 0.1% molar en Pd, se consiguió aumentar el rendimiento a un 92% en el mismo tiempo de reacción (Tabla 4, entrada 20). Finalmente, se pudo llevar a cabo el acoplamiento entre un cloruro arílico desactivado (4-cloroanisol) con acrilato de *n*-butilo con un 23% de rendimiento, si bien fue necesario sustituir el aditivo  $Bu_4NBr$  por  $LiBr$ , la base  $K_2CO_3$  por  $CsCO_3$ , el disolvente DMF por dioxano y calentar a  $160^\circ C$  (Tabla 4, entrada 21).

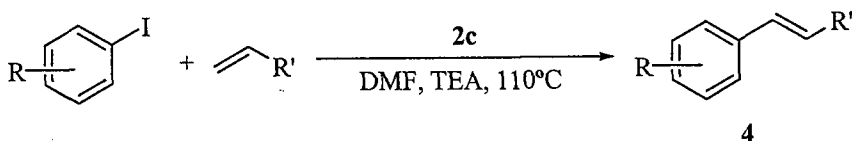
### I.3.2.3. Reacción de Heck Catalizada por **2**: Estudio de la Olefina

Con el fin de estudiar el efecto del alqueno en la reacción de Heck, se investigó la reacción de distintos haluros de arilo con diversas olefinas como, estireno, *p*-metoxiestireno y *p*-cloroestireno. Esta metodología es muy interesante pues proporciona los correspondientes estilbenos, productos muy atractivos desde el punto de vista farmacológico y que se encuentran presentes en infinidad de especies vegetales.<sup>94</sup>

<sup>94</sup> (a) Pacher, T.; Seger, C.; Engelmeier, D.; Vajrodaya, S.; Hofer, O.; Greger, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 820. (b) Thomas, N. F.; Lee, K. C.; Paraidathathu, T.; Weber, J. F. F.; Awang, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3151. (c) Chang, S.; Na, Y.; Shin, H. J.; Choi, E.; Jeong, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7445.

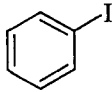
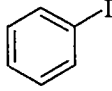
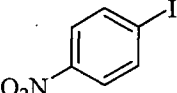
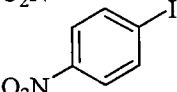
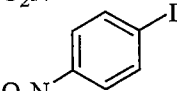
También se estudiaron otras olefinas como acrilonitrilo, 2,3-dihidrofurano y etilviniléter en presencia de los paladaciclos **2** como precatalizadores. Los resultados se recogen en las Tablas 5-7.

En el caso de la reacción con yoduros de arilo (Esquema 35, Tabla 5), el estireno fue el sustrato que proporcionó mejores resultados tanto con yoduros de arilo activados como no activados empleando cantidades de Pd comprendidas entre 0'01 y 0'1% molar en Pd y las condiciones típicas para yoduros arílicos (DMF, TEA, 110°C). Con yodobenceno fue posible reducir la cantidad de catalizador hasta un 10<sup>-2</sup>% molar en Pd (Tabla 5, entrada 2), obteniéndose un 87% de rendimiento de una mezcla 7/1 de (*E*)-estilbeno (procedente de la arilación en posición β de la olefina) y 1,1-difeniletileno (arilación en α). La reacción de 4-nitroyodobenceno con otras olefinas permitió la obtención de los correspondientes productos de acoplamiento cruzado **4ñ-p** con rendimientos entre moderados y buenos (Tabla 5, entradas 3-5).



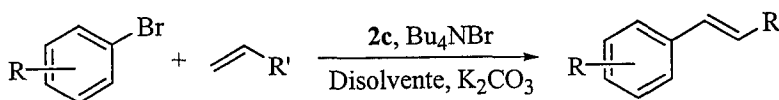
Esquema 35

**Tabla 5.** Reacción de Heck de Yoduros de Arilo con Olefinas catalizada por **2**.

Entrada	ArI	R'	<b>2</b> (% molar Pd) <sup>a</sup>	t (h)	Producto		
					n°	Rto (%) <sup>b</sup>	TON
1		Ph	<b>2a</b> (0.1)	4	<b>4n</b>	98 <sup>c</sup>	980
2		Ph	<b>2a</b> (0.01)	29	<b>4n</b>	87 <sup>c</sup>	8700
3		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b> (0.1)	6	<b>4ñ</b>	40	400
4		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>2c</b> (0.1)	6	<b>4o</b>	35	350
5		CN	<b>2c</b> (0.1)	9	<b>4p</b>	53 <sup>d</sup>	530

<sup>a</sup> Condiciones de Reacción: ArI (2 mmoles), olefina (2'4 mmoles), TEA (2'8 mmol), **2**, DMF (4 ml), 110°C (temperatura del baño). <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArI usando decano como patrón interno. <sup>c</sup> Se detectó por análisis de CLG y <sup>1</sup>H-RMN producto de  $\alpha$ -arilación en el crudo de reacción con un 11% de rendimiento. <sup>d</sup> E/Z: 6/1, determinado por <sup>1</sup>H-RMN sobre el crudo de reacción.

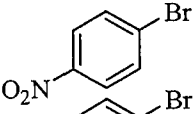
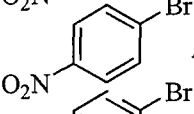
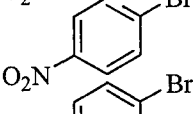
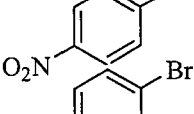
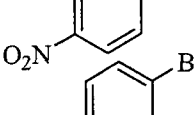
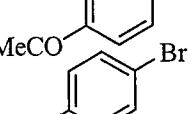
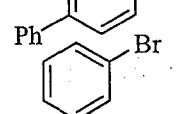
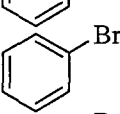
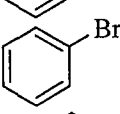
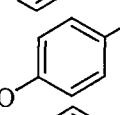
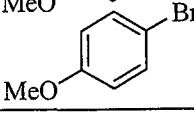
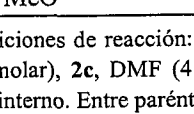
Por lo que respecta a los bromuros arílicos (Esquema 36, Tabla 6), la reacción de sustratos activados, tales como 4-bromoacetofenona y 4-bromonitrobenzono, con diferentes olefinas bajo condiciones de transferencia de fase (condiciones tipo Jeffery), proporcionó rendimientos comprendidos entre un 40 y un 99% con un 0'25% molar de **2c** como catalizador (Tabla 6, entradas 1-6). El acoplamiento de estirenos con 4-bromonitrobenzono (entradas 1-3), permitió la obtención de los correspondientes estilbenos **4ñ**, **4o** y **4q** con muy buenos rendimientos en todos los casos de manera estereoselectiva. La reacción del 4-bromonitrobenzono con enol éteres, como etilviniléter, proporcionó el producto de acoplamiento como mezcla de isómeros Z/E : 3/5, no detectándose por análisis de CLG producto alguno resultante de procesos de  $\alpha$ -arilación (Tabla 6, entrada 5).

**Esquema 36**

En el caso de utilizar acrilonitrilo como alqueno, se obtuvo una mezcla de (*E*)- y (*Z*)-4-nitrocinamonitrilo (**4p** y **4p'**) con un rendimiento global del 74% (58/14). Por otro lado, la reacción con 2,3-dihidrofurano proporcionó una mezcla de los regioisómeros **4s** y **4s'** en relación 74/7 (Tabla 6, entrada 6). Cuando la reacción se llevó a cabo con bromobenceno, un haloareno neutro, se obtuvo un 98% de rendimiento aislado del correspondiente (*E*)-estilbeno (**4n**) después de 2 h empleando un 0'2% molar en Pd a 160°C (Tabla 6, entrada 8). Esta reacción también funcionó en ausencia de Bu<sub>4</sub>NBr con rendimientos similares (Tabla 6, entrada 9), pero precisó de un tiempo de reacción más largo (3'5 h) y se obtuvo una mayor cantidad de producto de α-arilación (10% de 1,1-difeniletileno). Para estudiar la potencial actividad del paladaciclo **2c** con bromobenceno, se disminuyó la cantidad de catalizador hasta 10<sup>-3</sup>% molar en Pd (Tabla 6, entrada 10), llevándose a cabo la reacción en NMP a 160°C, alcanzándose valores de TON y TOF de 88000 y 3667 h<sup>-1</sup> respectivamente. Debido a los buenos resultados obtenidos con este sustrato, se decidió estudiar el comportamiento de otros bromoarenos desactivados como 4-bromoanisol, el cual proporcionó, tras 16 h, el correspondiente estilbeno **4u** con un 85% de rendimiento aislado empleándose un 10<sup>-3</sup> % molar en Pd, lo que permitió obtener un valor de TON igual a 97000 y un valor de TOF de 6063 h<sup>-1</sup> (Tabla 6, entrada 12).

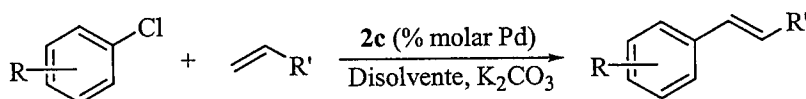


**Tabla 6.** Reacción de Heck de Bromuros de Arilo y Olefinas catalizada por **2c**.

Entrada	ArBr	R'	<b>2c</b> (% molar Pd) <sup>a</sup>	T (°C)	t (h)	n <sup>o</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>	TON
1		Ph	0.5	130	2	<b>4q</b>	87(65)	174
2		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5	130	4	<b>4ñ</b>	>99(99) <sup>c</sup>	200
3		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5	130	4	<b>4o</b>	>99(97)	200
4		CN	0.5	130	4	<b>4p</b>	72 <sup>d</sup>	144
5		OEt	0.5	130	5	<b>4r</b>	40 <sup>e,f</sup>	80
6		-g	0.5	130	2	<b>4s</b>	83 <sup>h</sup>	166
7		Ph	0.5	130	6	<b>4t</b>	83(45)	166
8		Ph	0.2 <sup>i</sup>	160	2	<b>4n</b>	>99(98) <sup>j</sup>	500
9		Ph	0.2 <sup>i,k</sup>	160	3.5	<b>4n</b>	96 <sup>j</sup>	480
10		Ph	0.001 <sup>i</sup>	160	24	<b>4n</b>	88 <sup>j</sup>	88000
11		Ph	0.2 <sup>i</sup>	160	2	<b>4u</b>	>99(78) <sup>l</sup>	500
12		Ph	0.001 <sup>i</sup>	160	16	<b>4u</b>	97(85) <sup>l</sup>	97000

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArBr (2 mmoles), olefina (2'4 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2'8 mmoles), Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar), **2c**, DMF (4 ml). <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArBr usando decano como patrón interno. Entre paréntesis, rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>c</sup> 3% de producto de  $\alpha$ -arilación, determinado por CLG sobre el crudo de reacción. <sup>d</sup> E/Z: 4/1, determinado por <sup>1</sup>H-RMN sobre el crudo de reacción. <sup>e</sup> E/Z: 5/3, determinado por <sup>1</sup>H-RMN sobre el crudo de reacción. <sup>f</sup> Se obtuvieron cantidades significativas de bis(*p*-nitrofeniléter). <sup>g</sup> 2,3-Dihidrofurano. <sup>h</sup> 10/1 Mezcla de regioisómeros: 5-(4-acetofenil)-2,3-dihidrofurano (74%) y 2-(4-acetofenil)-2,3-dihidrofurano (7%). <sup>i</sup> La reacción se llevó a cabo en NMP (4 ml). <sup>j</sup> Se detectó producto de  $\alpha$ -arilación se detectó por CLG y <sup>1</sup>H-RMN sobre el crudo de reacción (6%). <sup>k</sup> La reacción se llevó a cabo en ausencia de Bu<sub>4</sub>NBr. <sup>l</sup> E/Z: 9/1, determinado por CLG sobre el crudo de reacción.

Por lo que se refiere a cloruros de arilo (Esquema 37, Tabla 7), empleando 4-cloronitrobenceno, un sustrato activado, se obtuvo (*E*)-4-nitroestilbena (**4q**) con un 70% de rendimiento tras purificación mediante cromatografía flash (TON = 186, Tabla 7, entrada 1). En la Tabla 7, entradas 2 y 3, se observa que el acoplamiento de 4-cloroacetofenona con estireno tuvo lugar con poca efectividad en condiciones típicas para bromuros (0,5% molar en Pd, 20% molar Bu<sub>4</sub>NBr, 130°C), no mejorando el resultado al aumentar la cantidad de Bu<sub>4</sub>NBr (50% molar). Una vez más, el rendimiento de la reacción mejoró aumentando la temperatura a 160°C, ya que ésta se completó en 2 h (Tabla 7, entrada 4).



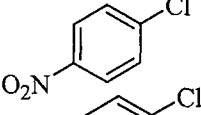
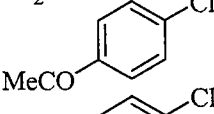
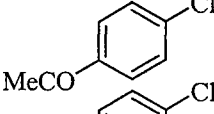
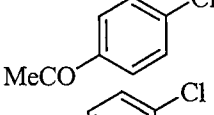
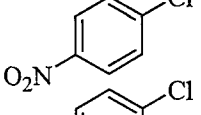
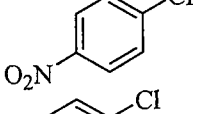
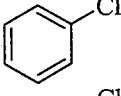
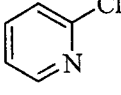
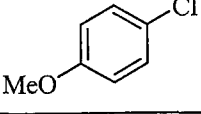
Esquema 37

En el caso del acoplamiento del 4-cloronitrobenceno con derivados tanto activados como desactivados del estireno, sí se apreció la influencia de la naturaleza electrónica del doble enlace en la velocidad de la reacción (Tabla 7, entradas 5 y 6). La reacción en la que se utilizó *p*-cloroestireno como olefina, transcurrió con mejor rendimiento, mayor velocidad y regioselectividad que en el caso de emplear *p*-metoxiestireno.

Cloroarenos como el clorobenceno y la 2-cloropiridina, necesitaron tiempos de reacción más largos, pero proporcionaron los productos de reacción **4n** y **4w** con buenos rendimientos (60 y 70% respectivamente). Cuando se utilizaron cloruros arílicos desactivados (4-cloroanisol), se observó una gran influencia en la naturaleza del aditivo utilizado, ya que a pesar de la adición de un 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr (condiciones típicas cloruros) la reacción no tuvo lugar. En cambio al reemplazar Bu<sub>4</sub>NBr por LiBr, el correspondiente estilbena **4w** fue obtenido con un 22% de rendimiento (Tabla 7, entrada 9).

Por último, también se estudió el acoplamiento de otro tipo de sustratos, como triflato de fenilo y tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazonio con estireno, empleando las condiciones típicas para bromuros (DMF, Bu<sub>4</sub>NBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 130°C). En el caso de utilizar triflato de fenilo se obtuvo un 37% de producto después de 6 h. En el caso de emplear la sal de diazonio se obtuvieron mezclas de producto y bromobenceno como resultado de la reducción del producto de partida.

**Tabla 7.** Reacción de Heck de Cloruros de Arilo y Estirenos catalizada por **2c**.

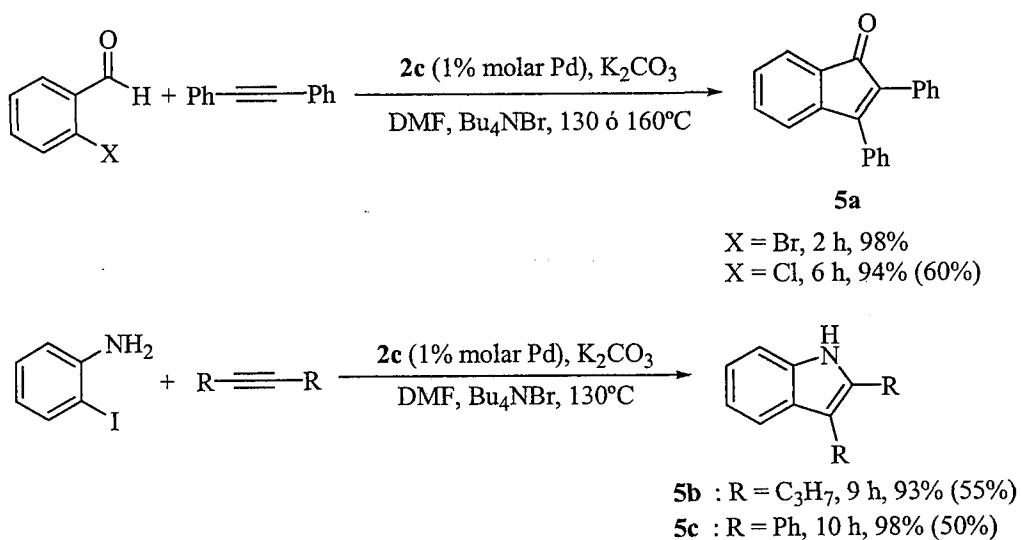
Entrada	ArCl	R'	<b>2c</b> (% molar Pd) <sup>a</sup>	T (°C)	t (h)	n°	Rto (%) <sup>b</sup>	TON
1		Ph	0.5	130	8	<b>4q</b>	93(70)	186
2		Ph	0.5	130	4	<b>4v</b>	40	80
3		Ph	0.5	130	4	<b>4v</b>	35 <sup>c</sup>	70
4		Ph	0.5	160	2	<b>4v</b>	100	200
5		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5	160	6	<b>4ñ</b>	90(80) <sup>d</sup>	180
6		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5	160	4	<b>4o</b>	>99(95)	200
7		Ph	0.5 <sup>e</sup>	160	24	<b>4n</b>	60 <sup>f</sup>	120
8		Ph	0.5 <sup>e</sup>	160	30	<b>4w</b>	70 <sup>g</sup>	140
9		Ph	0.2 <sup>e,h</sup>	160	24	<b>4u</b>	22	110

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArCl (2 mmoles), olefina (2'4 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2'8 mmoles), Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar), DMF (4 ml). <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArCl usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>c</sup> Se empleó un 50% molar de Bu<sub>4</sub>NBr. <sup>d</sup> Se detectó un 8% de producto de  $\alpha$ -arilación en el crudo de reacción, determinado por CLG y <sup>1</sup>H-RMN. <sup>e</sup> La reacción se llevó a cabo en NMP. <sup>f</sup> Se detectó un 6% de producto de  $\alpha$ -arilación en el crudo de reacción, determinado por CLG y <sup>1</sup>H-RMN. <sup>g</sup> Se detectó un 13% de producto de  $\alpha$ -arilación en el crudo de reacción, determinado por CLG y <sup>1</sup>H-RMN. <sup>h</sup> Se empleó LiBr (20% molar) en lugar de Bu<sub>4</sub>NBr.

### I.3.3. Reacción de Anulación de Alquinos Internos Catalizada por los Paladaciclos 2

En este apartado se describe la síntesis de indenonas e indoles 2,3-disustituídos mediante anulación de alquinos internos catalizada por el paladaciclo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona, **2c**.

La síntesis de indenonas<sup>95</sup> e indoles<sup>96</sup> 2,3-disustituídos mediante anulación de alquinos internos<sup>97</sup> con 2-bromobenzaldehído, 2-clorobenzaldehído y 2-yodoanilina respectivamente, se llevó a cabo empleando un 0'5% molar en Pd del catalizador **2c** con muy buenas conversiones en todos los casos estudiados (Esquema 38).



Esquema 38

Tanto 2-bromobenzaldehído como 2-clorobenzaldehído reaccionaron con tolano obteniéndose la 2,3-difenilindenona (**5a**) con un 98 y 94% de conversión respectivamente. Sin embargo, la 2-yodoanilina reaccionó con alquinos arílicos y alquílicos como tolano y 4-octino propocionando conversiones en la reacción elevadas, si bien el rendimiento aislado de la reacción, tras purificación por cromatografía flash, descendió considerablemente.

<sup>95</sup> Larock, R. C.; Doty, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4579.

<sup>96</sup> Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.

<sup>97</sup> Review sobre reacciones de anulación catalizadas por Pd: Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 111.

Por tanto, y como conclusión a este apartado, se puede decir que los paladacillos derivados de oximas **2**, resultaron ser catalizadores muy eficientes para la reacción de Mizoroki-Heck a partir de yoduros, bromuros y cloruros de arilo, como también ha sido demostrado por otros grupos investigadores, cuyos resultados han sido publicados con posterioridad al inicio de esta memoria.<sup>78,81,98</sup> Los paladacillos **2a-2d** derivados de la benzofenona y acetofenona, han resultado ser los más activos en la reacción. Estos paladacillos presentan la ventaja de trabajar en atmósfera no inerte, siendo los mejores disolventes para la reacción NMP y DMF. Las condiciones típicas de reacción fueron: TEA, 110°C y 0'01% molar en Pd para yoduros de arilo; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr, 130°C y 0'5% molar en Pd para bromuros arílicos y cloruros de arilo activados. Para cloroarenos desactivados fue necesario calentar a 160°C. En cuanto a actividad se refiere, se alcanzaron TON = 10<sup>10</sup> con yoduros de arilo, 8'8×10<sup>4</sup> con bromuros arílicos y 2×10<sup>2</sup> para cloruros de arilo. Así mismo, la alta actividad mostrada por **2c** en la reacción de anulación de alquinos internos, demuestra la versatilidad de los paladacillos derivados de oximas **2** en reacciones de acoplamiento C-C.

<sup>78</sup> Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A. V.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 622, 89.

<sup>81</sup> Iyer, S.; Ramesh, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8981.

<sup>98</sup> Iyer, S.; Jayanthi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7877.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## I.4. PARTE EXPERIMENTAL

### I.4.1. General

La reacción de preparación del tetracloropaladato de litio ( $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ ) se realizó en atmósfera inerte de nitrógeno, y el material de vidrio se secó y evacuó antes de su utilización. Las reacciones catalizadas por paladio se realizaron en atmósfera de aire con el material de vidrio seco.

Los diferentes disolventes y reactivos utilizados se adquirieron del mejor grado comercial y no se purificaron previamente a su utilización.

#### I.4.1.1. Instrumentación

Los puntos de fusión se determinaron con un microscopio de platina calefactora Reichert Thermovar y no han sido corregidos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D de transformada de Fourier (FT). Para los productos líquidos, las muestras se prepararon en forma de película capilar sobre cristales de cloruro de sodio (NaCl). Para los productos sólidos, se prepararon las correspondientes pastillas de bromuro de potasio (KBr), en una proporción de 1 mg de muestra por cada 150 mg de KBr.

Los análisis de espectrometría de masas (EM) se realizaron con un espectrofotómetro Shimadzu GC/HS QP-5000, usando impacto electrónico (EI) a 70 eV como fuente de ionización. Las muestras fueron introducidas por inyección a través de un cromatógrafo de gases (equipado con una columna HP-1 de 12 m de longitud, 0'22 mm de diámetro interno y 0'33 mm de diámetro externo), siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2  $\mu\text{m}$ , y la fase móvil helio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante, con un espectrofotómetro Bruker AC-300 de 300 MHz y Bruker Avance de 500 MHz, usando como disolventes deuterados cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, acetona deuterada ( $\text{acetona-d}_6$ ), dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) o dimetilformamida deuterada ( $\text{DMF-d}_7$ ). A no ser que se especifique lo contrario, los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H-RMN}$ ) fueron realizados a 300 MHz y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C-RMN}$ ), se realizaron en el citado espectrómetro Bruker AC-300 de 75 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en unidades de partes por millón (ppm) con respecto al TMS, a la acetona- $\text{d}_6$ , al  $\text{DMSO-d}_6$  o a la  $\text{DMF-d}_7$ , y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en hertzios (Hz). Algunas asignaciones se hicieron en base a experimentos DEPT.

Las pesadas del catalizador se realizaron en una microbalanza electrónica (marca sartorius, modelo XM1000P) con precisión de 1 µg.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro Finnigan MAT 95S.

La microscopía de transmisión electrónica (TEM), se realizó en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un equipo JEOL modelo JSM-840, con una magnificación máxima de 300.000. Este modelo está provisto de una sonda de microanálisis de energías dispersivas de rayos X (Link modelo QX-200), lo que permite la identificación tanto cualitativa (puntual, lineal o superficial) de los elementos químicos de la muestra con número atómico mayor que 9.

Los espectros de XPS se realizaron en los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante con un espectrómetro VG-Microtech Multilab, usando la radiación de la banda  $K\alpha$  del Mg (1253'6 eV). La presión de la cámara de análisis se mantuvo a  $5 \times 10^{-10}$  mB. La escala de energía cinética Auger se reguló poniendo la transición Cls a 284'6 eV. La precisión de los valores de BE y KE fueron de  $\pm 0'2$  y  $\pm 0'3$  eV, respectivamente. Los valores de BE y KE se obtuvieron usando el programa implantado en el software del espectrómetro.

Cuando se especifique en el procedimiento experimental, las reacciones se llevaron a cabo con la ayuda de un multirreactor RR98030 de Radleys Discovery Technologies con capacidad para 12 tubos, equipado con un sistema de distribución de gas (que permite montar reacciones bajo atmósfera inerte), un refrigerante y un controlador digital de la temperatura.

#### ***1.4.1.2. Cromatografía***

Las cromatografías en capa fina (CCF) se realizaron en cromatoplasmas prefabricadas Scheleider & Schuell F1500/LS 254, de 20x20 cm de área y 0'2 mm de espesor de gel de sílice 60, sobre soporte de poliéster o aluminio, con indicador fluorescente sensible a la longitud de onda  $\lambda = 254$  nm. Los valores de  $R_f$  se dan bajo estas condiciones.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, usando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0'040-0'063 mm. Dicha fase estacionaria se introdujo en la columna en forma de papilla, preparada con hexano, y se eluyó con mezclas de hexano y acetato de etilo de polaridad creciente.

Los cromatogramas de gases se realizaron con un cromatógrafo HP-5890, conectado a un registrador-integrador HP-3390A. Las condiciones cromatográficas fueron: detector FID, gas portador nitrógeno (2 ml/min), 12 psi de presión en el inyector, 270°C de temperatura de los bloques de inyección y detección, 0'5 µl de



volumen de muestra y una velocidad de registro de 5 mm/min. El programa de temperatura seleccionado fue: 80°C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento 15°C/min y 270°C de temperatura final. La columna utilizada fue de tipo WCOT HP-1 de vidrio de sílice, de 12 m de longitud, 0'22 mm de diámetro interno y 0'33 mm de diámetro externo, siendo la fase estacionaria OV-101, con un espesor de 0'2 µm. Los tiempos de retención que se dan ( $t_r$ ) fueron obtenidos bajo estas condiciones y vienen expresados en minutos.

#### I.4.2. Preparación de las Oximas 1a-g

Una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (88 mmoles, 6'12 g) y acetato de sodio (88 mmoles, 7'20 g) en agua (50 ml) se calentó a 75°C durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución de la correspondiente cetona (22 mmoles) en metanol (20 ml) dejándose agitar magnéticamente durante 1 ó 2 días. Tras enfriar, las oximas precipitaron y se aislaron mediante filtración [se lavó con agua (0'5 l) y hexano (40 ml)], purificándose por recristalización en AcOEt.

Las cantidades de las correspondientes cetonas fueron: benzofenona (22 mmoles, 4'01 g), 4,4'-dimetoxibenzofenona (22 mmoles, 5'44 g), 4,4'-diclorobenzofenona (22 mmoles, 5'58 g), acetofenona (22 mmoles, 2'56 ml), 1-(3-acetilfenil)etanona (14'95 mmoles, 2'50 g), pinacolona (22 mmoles, 2'20 g) y 1-acetilferroceno (22 mmoles, 5'28 g).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **1a-g** se dan a continuación:

**Oxima de la benzofenona (1a):** P.f.: 143-144°C;  $R_f$  0'74 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3243(OH) y 1660 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7'28-7'49 (2m, 10H, ArH), 9'47 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 127'9, 128'2, 128'3, 129'1, 129'2, 129'5, 132'6, 136'1 (ArC) y 157'8 (C=N);  $m/z$  197 ( $M^+$ , 33%), 182 (10), 181 (19), 180 (73), 165 (16), 152 (22), 105 (13), 104 (48), 94 (11), 91 (14), 89 (11), 78 (19), 77 (100), 76 (28), 63 (15) y 51 (77).

**Oxima de la 4,4'-dimetoxibenzofenona (1b):** P.f.: 134-136°C;  $R_f$  0'46 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3227 (OH), 1609 (C=N) y 1252 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3'75, 3'78 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 6'90 (d, 1H,  $J = 9'8$  Hz, ArH), 6'98, 7'23, 7'30 (3d, 3H,  $J = 8'6$  Hz, ArH) y 11'00 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 55'1, 55'2 ( $2 \times \text{OCH}_3$ ), 113'4, 113'7, 125'6, 128'6, 129'8, 130'7 (ArC), 154'5 (C=N), 159'1 y 159'8 ( $\text{ArCOCH}_3$ );  $m/z$  257 ( $M^+$ , 39%), 207 (12), 135 (100), 107 (12) y 77 (17).

**Oxima de la 4,4'-diclorobenzofenona (1c):** P.f.: 136-137°C;  $R_f$  0'68 (Hexano/AcOEt : 3/2);  $\nu$  (KBr) 3283, 3237 (OH) y 1630 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 7'31, 7'36, 7'42, 7'52 (4d, 8H,  $J = 8'6$  Hz, ArH) y 11'58 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 128'3, 128'4, 128'6, 130'9, 131'6, 133'3, 133'7, 135'2 (ArC) y 153'2 (C=N);  $m/z$  269 ( $M^+ + 4$ , 9 %), 267 ( $M^+ + 2$ , 57), 265 ( $M^+$ , 73), 250 (71), 248 (82), 214 (92), 199 (14), 177 (29), 153 (42), 138 (49), 111 (85) y 75 (100).

**Oxima de la acetofenona (1d):** P.f.: 52-53°C;  $R_f$  0'63 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3239 (OH) y 1645 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 2'14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 7'34-7'40, 7'62-7'65 (2m, 5H, PhH) y 11'18 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 11'5 ( $\text{CH}_3$ ), 125'5, 128'3, 128'5, 137'0 (ArC) y 152'9 (C=N);  $m/z$  135 ( $M^+$ , 50%), 119 (14), 104 (22), 94 (27) y 77 (100).

**Oxima de la pinacolona (1e):** P.f.: 68°C;  $\nu$  (KBr) 3385 (OH) y 1663 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1'14 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ] y 1'89 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ );  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 10'0 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 27'6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 37'2 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ] y 164'1 (C=N);  $m/z$  115 ( $M^+$ , 1%), 100 ( $M^+ - 15$ , 17), 98 (21), 83 (7), 73 (42), 57 (35) y 42 (100).

**Oxima del 1-acetilferroceno (1f):**  $R_f$  0'68 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3215 (OH) y 1647 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 2'04 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), 4'15 (s, 4H, ArH), 428 y 4'51 (2s, 4H, ArH) y 10'57 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 12'6 ( $\text{CH}_3$ ), 66'1, 68'86, 68'94, 82'7 (ArC) y 152'9 (C=N);  $m/z$  243 ( $M^+$ , 100%), 227 (15), 185 (43), 178 (15), 160 (18), 137 (19), 121 (32), 105 (19), 94 (11), 73 (27) y 56 (76).

**Oxima de la 1-(3-acetilfenil)etanona (1g):**  $R_f$  0'53 (AcOEt);  $\nu$  (KBr) 3637-2724 (OH), 1663 y 1608 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 2'16 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 7'37 (t, 1H,  $J = 7'32$  Hz, ArH), 7'61 (d, 2H,  $J = 7.35$  Hz, ArH), 7'94 (s, 1H, ArH) y 11'24 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 11'6 ( $\text{CH}_3$ ), 122'7, 125'9, 128'5, 137'1 (ArC) y 152'9 (C=N);  $m/z$  193 ( $M^+ + 1$ , 10%), 192 ( $M^+$ , 100), 191 ( $M^+ - 1$ , 77), 175 (28), 174 (11), 173 (30), 159 (24), 158 (12), 146 (19), 143 (19), 135 (13), 134 (13), 19 (14), 118 (14), 117 (31), 116 (11), 105 (18), 103 (21), 102 (26), 91 (15), 90 (18), 89 (16), 77 (36), 76 (29), 75 (20), 65 (24), 51 (28), 50 (25), 44 (41), 42 (55).

### I.4.3. Preparación del tetracloropaladato de litio ( $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ )

Se preparó una disolución 0'5 M de tetracloropaladato de litio a partir de cloruro de paladio(II) (42'60 mmoles, 7'56 g) y cloruro de litio (85'20 mmoles, 3'61 g) en metanol bajo atmósfera de nitrógeno, dejándose agitar hasta que se obtuvo una disolución homogénea (3-24 h). Esta disolución se utilizó posteriormente para preparar los diferentes paladacilos.

## I.4.4. Preparación de los Paladacillos 2

### I.4.4.1. Síntesis de los Paladacillos 2a-f

Una disolución de la oxima (2 mmoles), acetato de sodio (2 mmoles, 0'165 g) y tetracloropaladato de litio (2 mmoles, 4 ml disolución 0'5 M) en metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 ó 4 días. A continuación se añadió agua para precipitar el correspondiente complejo **2**, que posteriormente se filtró, se lavó con hexano (10 ml) y se secó a presión reducida (15 torr).

Las cantidades de las correspondientes oximas fueron: benzofenona (2 mmoles, 0'400 g), 4,4'-dimetoxibenzofenona (2 mmoles, 0'515 g), 4,4'-diclorobenzofenona (2 mmoles, 0'531 g), acetofenona (2 mmoles, 0'270 g), pinacolona (2 mmoles, 0'230 g) y 1-acetilferroceno (2 mmoles, 0'486 g).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **2a-f** se dan a continuación:

**Paladacillo de la benzofenona (2a):** P.f.: 139-141°C;  $\nu$  (KBr.) 3373 (OH) y 1645 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (DMF- $d_7$ ) 6'73 (m, 2H, ArH), 7'00 (m, 4H, ArH), 7'59 (m, 10H, 2 $\times$ PhH), 7'76 (m, 2H, ArH) y 10'47 (m, 2H, NOH);  $\delta_{\text{C}}$  (DMF- $d_7$ ) 124'8, 127'9, 128'4, 129'2, 129'5, 130'2, 130'6, 136'1, 143'7, 151'1 y 167'6 (C=N).

**Paladacillo de la 4,4'-dimetoxibenzofenona (2b):** P.f.: 135-137°C;  $\nu$  (KBr) 3389 (OH), 1607 (C=N) y 1253 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ ) 3'72 y 3'83 (2s, 6H, 2 $\times$ OCH<sub>3</sub>), 6'73 (m, 4H, ArH), 7'09-7'44 (m con 2d, 8H,  $J = 8'6$  Hz, ArH), 9'88 y 10'30 (2m, 2H, NOH);  $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 55'2, 55'3 (2 $\times$ OCH<sub>3</sub>), 110'5, 113'3, 113'5, 118'8, 120'7, 128'8, 130'9, 131'2, 134'3 (ArC), 152'6, 158'3, 160'8 y 165'8 (C-Pd, 2 $\times$ COCH<sub>3</sub>, C=N).

**Paladacillo de la 4,4'-diclorobenzofenona (2c):** P.f.: 208-210°C;  $\nu$  (KBr) 3384, 3354 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (DMF- $d_7$ ) 6'76 (d, 2H,  $J = 7'93$  Hz, ArH), 7'11 (dd, 2H,  $J = 7'93$ , 1'83 Hz, ArH), 7'64-7'71 (m, 8H, ArH), 7'78 (m, 2H, ArH) y 10'83-10'86 (m, 2H, NOH);  $\delta_{\text{C}}$  (DMF- $d_7$ ) 124'9, 128'8, 129'0, 129'5, 131'5, 133'0, 135'4, 136'0, 142'2, 152'0 (ArC) y 166'6 (C=N).

**Paladacillo de la Acetofenona (2d):** P.f.: 209-212°C;  $\nu$  (KBr) 3430 (OH), 1638 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (DMF- $d_7$ ) 2'31 (s, 6H, 2 $\times$ CH<sub>3</sub>C=N), 6'94-6'99 (m, 2H, ArH),

7'04-7'09 (m, 2H, ArH), 7'23-7'26 (m, 2H ArH), 7'62-7'64 (m, 2H, ArH) y 10'30 (m, 2H, NOH);  $\delta_C$  (DMF-d<sub>7</sub>) 11'05 (CH<sub>3</sub>), 124'8, 126'2, 128'4, 135'6, 143'4, 150'6 (ArC) y 167'9 (C=N).

**Paladaciclo de la pinacolona (2e):** P.f.: 152°C;  $\nu$  (KBr) 3423, 3385 (OH) y 1655 (C=N) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1'17 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>C), 1'91 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>C=N), 2'36 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>Pd) y 9'82 (s, 2H, 2×NOH);  $\delta_C$  (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12'1 (CH<sub>3</sub>C=N), 27'6 [C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 48'2 (CH<sub>2</sub>Pd), 48'7 (C-C=N) y 178'8 (C=N).

**Paladaciclo del 1-acetilferroceno (2f):** P.f. > 320°C;  $\nu$  (KBr) 3404 (OH), 1622 (C=N) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2'19 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 4'14-4'29 (m, 12H, 2×ArH), 4'58 (s, 2H, 2×ArH), 4'78 (s, 2H, ArH), 9'41 (s, 2H, 2×NOH).

**I.4.4.2. Síntesis del paladaciclo de la 1-(3-acetilfenil)etanona (2g):** Una disolución de PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (188 mg, 0'49 mmols) y de oxima (94 mg, 0'49 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calentó a 85°C durante 4 h. Tras este tiempo, el complejo **2g** precipitó en el medio de reacción, y tras ello se filtró, se lavó con hexano (10 ml) y se secó a presión reducida (15 torr), obteniéndose el paladaciclo con un 40% de rendimiento;  $\nu$  (KBr) 3454 (OH), 1615 y 1604 (C=N) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 2'27, 2'30 (2s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>), 7'03 (s, 2H, ArH), 7'24 (m, 4H, ArH), 10'15 (s, 2H, 2×NOH) y 11'84 (s, 2H, 2×NOH);  $\delta_C$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 11'2, 22'2 (2×CH<sub>3</sub>), 118'7, 123'3, 125'9, 130'8, 136'7, 143'0 (ArC), 165'6 y 166'8 (2×C=N).

### I.4.5. Preparación de las Oximas Deuteradas 3a-g

A una disolución del paladaciclo (0'125 mmoles) en THF (2.5 ml) y metanol (1'25 ml) a 0°C se añadieron 0'25 mmoles (17 mg) de NaCNBD<sub>3</sub> (cianoborohidruro de sodio deuterado) poco a poco, dejándose agitar la muestra durante 1 h permitiendo que la temperatura subiese de 0°C a temperatura ambiente. El precipitado negro de paladio metal obtenido en la reducción se eliminó por filtración con celita, se evaporaron los disolventes a presión reducida (15 torr) y el residuo se hidrolizó con agua y se extrajo con AcOEt (3×20ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida (15 torr). El sólido resultante se recrystalizó dando lugar a las correspondientes oximas deuteradas con rendimientos comprendidos entre un 57 y un 99%.

Las cantidades de los correspondientes paladaciclos fueron: **2a** (0'084 g), **2b** (0'099 g), **2c** (0'102 g), **2d** (0'069 g), **2f** (0.096 g) y **2g** (0'153mmoles, 0'102 g).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos **3a-g** se dan a continuación:

**Oxima deuterada de la benzofenona (3a):**  $R_f$  0'74 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3243(OH) y 1660 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 7'87-8'04 (2m, 9H, ArH) y 9'35-9'52 (m, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 126'9, 127'0, 128'1, 128'2, 128'3, 128'4, 128'8, 128'9, 135'5, 136'65, 136'74 (ArC) y 155'1 (C=N);  $m/z$  198 ( $M^+$ , 44%), 197 ( $M^+-1$ , 28), 181 (45), 180 (28), 166 (14), 165 (12), 104 (11), 94 (12), 90 (14), 83 (20), 78 (43), 77 (100), 52 (26), 51 (79) y 50 (29).

**Oxima deuterada de la 4,4'-dimetoxibenzofenona (3b):**  $R_f$  0'46 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3227 (OH), 1609 (C=N) y 1252 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3'82, 3'87 (2s, 6H, 2 $\times$ OCH $_3$ ), 6'84-6'87 (m, 2H, ArH), 6'99 (d, 2H,  $J$  = 8'6 Hz, ArH), 7'40-7'44 (m, 3H, ArH) y 11'00 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 55'2, 55'3 (2 $\times$ OCH $_3$ ), 113'5, 113'6, 113'7, 124'9, 129'1, 129'2, 129'4, 131'1 (ArC), 157'0, 160'0 y 160'6 (C=N y 2 $\times$ ArCOCH $_3$ );  $m/z$  243 ( $M^+-1$ , 26%), 242 (11), 212 (13), 136 (67), 135 (100), 107 (12), 93 (11), 92 (16), 78 (19), 77 (33) y 64 (15).

**Oxima deuterada de la 4,4'-diclorobenzofenona (3c):**  $R_f$  0'68 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3283, 3237 (OH) y 1630 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 7'30-7'46 (m, 5H, ArH), 7'53 (d, 2H,  $J$  = 8'6 Hz, ArH) y 11'58 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 128'3, 128'4, 128'5, 128'59, 128'60, 130'9, 131'7, 133'3, 133'7, 135'1, 135'2 (ArC) y 153'2 (C=N);  $m/z$  270 ( $M^+ + 4$ , 5%), 268 ( $M^+ + 2$ , 28), 266 ( $M^+$ , 49), 251 (25), 250 (25), 249 (35), 248 (21), 215 (18), 154 (24), 153 (39), 139 (17), 138 (20), 114 (15), 113 (27), 112 (46), 111 (58), 100 (19), 82 (34), 75 (100), 52 (15), 51 (46), 54 (59) y 40 (17).

**Oxima deuterada de la Acetofenona (3d):**  $R_f$  0'63 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3239 (OH) y 1645 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 2.14 (s, 3H, CH $_3$ ), 7'36-7'65 (2m, 4H, ArH) y 11'17 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 11'5 (CH $_3$ ), 125'5, 128'2, 128'3, 128'6, 136'9, 137'0 (ArC) y 152.9 (C=N);  $m/z$  136 ( $M^+$ , 39%), 135 (49), 107 (13), 106 (12), 104 (20), 103 (21), 95 (18), 94 (17), 79 (29), 78 (100), 77 (95), 76 (18), 67 (16), 66 (25), 65 (13), 63 (11), 52 (43), 51 (82), 50 (42), 42 (26) y 40 (22).

**Oxima deuterada del 1-acetilferroceno (3f):**  $R_f$  0'68 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $\nu$  (KBr) 3215 (OH) y 1647 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 2.04 (s, 3H, CH $_3$ CN), 4'16 (s,  $\zeta$ 4 o 5'H, ArH), 428, 4'51 (2s, 3H, ArH) y 10'57 (s, 1H, NOH);  $\delta_C$  (DMSO- $d_6$ ) 12.6 (CH $_3$ ), 66'08, 66'11, 68'9, 69'0, 82.6, 82.7 (ArC) y 152.9 (C=N);  $m/z$  244 ( $M^+$ , 100%), 243 (20), 228 (10), 138 (24), 130 (11), 129 (10), 121 (29), 106 (12), 105 (12), 95 (11), 82 (11), 81 (16), 73 (38), 66 (12), 65 (19), 63 (13), 57 (11), 56 (100), 44 (53), 43 (22), 42 (15), 41 (12) y 40 (62).

**Oxima deuterada de la 1-(3-acetilfenil)etanona (3g):**  $R_f$  0'53 (EtOAc);  $\nu$  (KBr) 3637-2724 (OH), 1663 y 1608 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (DMSO- $d_6$ ) 7'27-7'29 (m, 2H, ArH), 7'55-7'57 (m, 1H, ArH), 7'90 [s, 0'4H, ArH (parcialmente deuterado)], 9'96 (s, 1H, NOH) y 11'18 (s, 1H, NOH);  $m/z$  193 ( $M^+$ , 22%), 192 ( $M^+ - 1$ , 14), 151 (19), 150 (14), 134 (18), 133 (15), 119 (14), 109 (17), 93 (14), 92 (16), 81 (14), 66 (16), 65 (14), 64 (11), 44 (31) y 43 (100).

#### I.4.6. Procedimiento General para la Reacción de Heck

##### I.4.6.1. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Yoduros de Arilo y Olefinas

En un balón de 25 ml se añadieron yodobenceno (5 mmoles, 570  $\mu\text{l}$ ), acrilato de metilo (6 mmoles, 540  $\mu\text{l}$ ), trietilamina (7 mmoles, 978  $\mu\text{l}$ ), decano (5 mmoles, 975  $\mu\text{l}$ ), catalizador **2c** (0.00025 mmoles, 0'01 % molar Pd, 0'204 mg) y DMF (8 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción, se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose 749 mg de cinamato de metilo (**4a**) (92 %): P.f. 37°C;  $R_f$  0'41 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$ : 8'23;  $\nu$  (KBr) 3081, 3064, 3028, 3002 (=CH, ArH); 1720 (C=O); 1637 (CH=CH), 1203, 1173 (C-O) y 985 (CH=CH)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3'80 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6'44 y 7'70 (2d, 2H,  $J = 15'9$  Hz, CH=CH), 7'38 (m, 3H, PhH) y 7'52 (m, 2H, PhH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 51'6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 117'8 (CHCO), 128'0, 128'8, 130'2, 134'3 (ArC), 144'8 (PhCH) y 167'4 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ );  $m/z$  162 ( $M^+$ , 52%), 161 ( $M^+ - 1$ , 26), 131 ( $M^+ - 31$ , 100), 103 (59), 77 (47), 51 (45) y 44 (44).

Cuando las reacciones se llevaron a cabo empleando cantidades muy pequeñas del catalizador ( $10^{-3}$ - $10^{-8}$  % molar Pd) fue necesario preparar disoluciones del paladacilo **2c**, obteniéndose las diferentes concentraciones por la sucesiva dilución de una disolución inicial del catalizador **2c** en tolueno (máxima concentración: 3 mg de **2c**/10 ml de tolueno). La cantidad necesaria de la disolución del catalizador se adicionó a la mezcla de reacción en presencia de todos los reactivos y disolvente.

##### I.4.6.2. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Bromuros de Arilo y Olefinas

En un balón de 25 ml se añadieron *p*-bromonitrobenzeno (2 mmoles, 412 mg), estireno (2'4 mmoles, 268  $\mu$ l),  $K_2CO_3$  (2'8 mmoles, 387 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), catalizador **2c** (0'005 mmoles, 0'5 % molar Pd, 4'079 mg) y DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr), obteniéndose 443 mg de (*E*)-1-(4-nitrofenil)-2-fenil-1-etileno puro (**4q**) (99 %): P.f.: 153°C;  $R_f$  0'49 (hexano/AcOEt: 7/1);  $t_r$ : 14'78;  $\nu$  (KBr) 3102, 3077, 3024, 3003 (=CH), 1633 (CH=CH), 1509, 1344 (O-N=O);  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'11 y 7'24 (2d, 2H,  $J$  = 16'49 Hz, CH=CH), 7'29-7'41 (m, 3H, Ph), 7'53 (d, 2H,  $J$  = 7'32 Hz, Ph), 7'60 (d, 2H,  $J$  = 8'54 Hz, ArH) y 8'19 (d, 2H,  $J$  = 8'54 Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 124'1, 126'2, 126'8, 127'0, 128'78, 128'82, 133'2, 136'1, 143'8 y 146'7;  $m/z$  226 ( $M^+$ +1, 11%), 225 ( $M^+$ , 66), 179 (27), 178 (100), 176 (11), 152 (25), 89 (32), 76 (22), 63 (12), 51 (12) y 44 (43).

#### ***I.4.6.3. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Cloruros de Arilo y Olefinas***

En un balón de 25 ml se añadieron *p*-cloronitrobenzeno (2 mmoles, 412 mg), acrilato de metilo (2'4 mmoles, 268  $\mu$ l),  $K_2CO_3$  (2'8 mmoles, 387 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), catalizador **2c** (0'005 mmoles, 0'5 % molar Pd, 4'079 mg) y DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose 267 mg de (*E*)-3-(4-nitrofenil)-2-propenoato de metilo (**4h**) (65 %): P.f.: 178°C;  $R_f$  0'62 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $t_r$ : 12'03;  $\nu$  (KBr) 3107, 3079, 3039, 3012 (=CH, ArH), 1721 (C=O), 1637 (CH=CH), 1513, 1344 (C-NO<sub>2</sub>) y 1171 (C-O)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 3'84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6'56, 7'72 (2d, 2H,  $J$  = 16'1 Hz, CH=CH), 7'67 y 8'25 (2d, 4H,  $J$  = 8'9 Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 52'1 (CH<sub>3</sub>O), 122'1 (CHCO), 141'9 (ArCH), 124'2, 128'6, 140'5 (ArC) y 166'5 (CO<sub>2</sub>Me);  $m/z$  207 ( $M^+$ , 39%), 176 ( $M^+$ -31, 100), 130 (33), 118 (17), 102 (42), 90 (21), 89 (21), 76 (24) y 75 (28).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos de la Reacción de Heck se dan a continuación:

**Cinamato de butilo (4b):**  $t_r$ : 10'96;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'97 (t, 3H,  $J$  = 7'3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1'40-1'48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1'70 (q, 2H,  $J$  = 7'3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4'21 (t, 2H,  $J$  = 7'3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6'44, 7'68 (2d, 2H,  $J$  = 16'2 Hz, CH=CH), 7'37-7'39 (m, 3H, ArH) y 7'51-7'54 (m, 2H, ArH);  $m/z$  204 ( $M^+$ , 11%), 149 (10),

148 (63), 147 (53), 132 (11), 131 (100), 104 (11), 103 (50), 102 (14), 77 (30) y 51 (10).

**(E)-3-(1-Naftil)-2-propenoato de metilo (4c):**  $t_r$ : 12'89;  $m/z$  212 ( $M^+$ , 17%), 154 (11), 153 (100), 152 (56), 151 (18), 128 (10), 127 (19), 77 (17), 76 (41), 75 (13), 63 (12), 44 (67) y 43 (11).

**(E)-3-(2-metilfenil)-2-propenoato de metilo (4d):** aceite;  $R_f$  0'37 (Hexano/AcOEt: 7/1);  $t_r$ : 9'15;  $\nu$  (KBr) 3062 (=CH, ArH), 1716 (C=O), 1634 (CH=CH)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2'49 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3'87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6'43 y 8'05 (2d, 2H,  $J = 15.9$  Hz, CH=CH), 7'24-7'35 (m, 3H, ArH) y 7'60 (d, 1H,  $J = 7.32$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 19'6, 51'4, 118'7, 126'17, 126'22, 129'9, 130'6, 133'2, 137'4, 142'3 y 167'2 (C=O);  $m/z$  176 ( $M^+$ , 7%), 144 (13), 116 (21), 115 (14), 91 (10), 73 (20), 45 (11), 44 (100), 43 (43) y 42 (11).

**(E)-3-(4-Metoxifenil)-2-propenoato de metilo (4e):** P.f.: 101°C;  $R_f$  0'27 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$ : 10'94;  $\nu$  (KBr) 3032, 3000 (=CH, ArH), 1716 (C=O), 1637 (CH=CH), 1174 (C-O) y 984 (CH=CH)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3'79, 3'84 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{O}$ ), 6'31 y 7'65 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{CHC=O}$ ), 6'91 (m, 2H, ArH) y 7'48 (m, 2H, ArH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 51'5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55'3 ( $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 115'2 (CHCO), 144'4 (ArCH), 114'3, 127'1, 129'6 (ArC), 161'3 ( $\text{CH}_3\text{OC}$ ) y 167'7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ );  $m/z$  192 ( $M^+$ , 68%), 161 ( $M^+ - 31$ , 100), 133 (32), 118 (12), 89 (18) y 77 (15).

**(E)-3-(4-Acetilfenil)-2-propenoato de metilo (4f):** P.f.: 105°C;  $R_f$  0'56 (Hexano/AcOEt: 3/2);  $t_r$ : 11'85;  $\nu$  (KBr) 3047, 3009 (=CH, ArH), 1712 (C=O), 1682 (C=O), 1640 (CH=CH), 1211, 1177, (C-O) y 989 (CH=CH)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2'61 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3'82 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6'52, 7'70 (2d, 2H,  $J = 16.0$  Hz, CH=CH), 7'60 y 7'97 (2d, 4H,  $J = 8.5$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 26'6 ( $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 51'8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 120'3 (CHCO), 128'1, 128'8, 129'6, 137'8, 138'0 (ArC), 143'2 (ArCH), 166'8 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ) y 197'2 (COMe);  $m/z$  204 ( $M^+$ , 31%), 190 (12), 189 (100), 161 (11), 102 (16), 79 (11), 65 (13), 51 (23), 50 (12) y 43 (66).

**(E)-3-(4-Clorofenil)-2-propenoato de metilo (4g):**  $t_r$ : 10'02;  $m/z$  198 ( $M^+ + 2$ , 12%), 196 ( $M^+$ , 40), 167 (30), 166 (10), 165 (100), 139 (12), 137 (31), 102 (40), 101 (40), 76 (10), 75 (35), 74 (15), 51 (57) y 50 (38).

**(E)-3-(4-Metilfenil)-2-propenoato de metilo (4i):**  $t_r$ : 9'45;  $m/z$  176 ( $M^+$ , 10%), 145 (32), 117 (12), 91 (13), 73 (16), 44 (100), 43 (36), 42 (21) y 40 (79).



**(E)-3-(4-Fenilfenil)-2-propenoato de metilo (4j):**  $t_r$ : 14'59;  $m/z$  239 ( $M^+$ +1, 17%), 238 ( $M^+$ , 100), 207 (63), 179 (23), 178 (73), 177 (12), 176 (14), 152 (21), 151 (12), 104 (11), 89 (46), 88 (12) y 76 (22).

**(E)-3-{2-[(E)-2-Metiloxicarbonil-1-etnil]fenil}-2-propenoato de metilo (4k):**  $t_r$ : 13'36;  $m/z$  215 ( $M^+$ -31, 7%), 187 (42), 186 (60), 171 (14), 156 (12), 155 (76), 143 (20), 129 (18), 128 (100), 127 (48), 126 (12), 115 (17), 102 (13), 92 (17), 77 (19), 64 (69), 63 (24), 59 (50), 51 (44), 50 (15), 44 (19) y 40 (12).

**(E)-3-{3,5-di[(E)-2-Metiloxicarbonil-1-etnil]fenil}-2-propenoato de metilo (4l):**  $t_r$ : 19'19;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 3'83 (s, 9H,  $OCH_3$ ), 6'51 y 7'69 (2d, 6H,  $J = 15'9$  Hz, CH=CH) y 7'65 (s, 3H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 51'8 ( $OCH_3$ ), 119'7, 128'5, 135'8, 143'0 y 166'8 (C=O);  $m/z$  330 ( $M^+$ , 44%), 316 (17), 315 (100), 299 (21), 283 (21), 267 (15), 255 (10), 239 (22), 235 (13), 207 (31), 181 (10), 179 (28), 153 (15), 152 (34), 151 (15), 134 (34), 115 (13), 104 (10), 90 (12), 77 (15), 76 (51), 75 (14), 63 (27), 59 (41), 44 (35) y 40 (22).

**(E)-3-(2,6-Dimetilfenil)-2-propenoato de metilo (4m):**  $t_r$ : 9'47;  $m/z$  190 ( $M^+$ , 30%), 175 (42), 160 (10), 159 m(87), 158 (36), 131 (54), 130 (100), 129 (43), 128 (28), 116 (23), 115 (77), 91 (30), 77 (14), 64 (36), 63 (13), 51 (21), 44 (37), 43 (24) y 40 (43).

**(E)-Estilbeno (4n):**  $t_r$ : 11'04;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7'09 (s, 2H, CH=CH), 7'17-7'36 (m, 6H, ArH) y 7'49 (d, 4H,  $J = 7'4$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 126'5, 127'6, 128'6 (ArCH) y 137'3 (ArC);  $m/z$  181 ( $M^+$ +1, 14%), 180 ( $M^+$ , 100), 179 ( $M^+$ -1, 94), 178 ( $M^+$ -2, 61), 176 (10), 152 (14), 102 (11), 89 (24), 76 (16) y 51 (10).

**1,1-Difeniletileno (4n'):**  $t_r$ : 9'57;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 5'44 (d, 2H,  $J = 2'2$  Hz, =CH<sub>2</sub>) y 7'28-7'31 (m, 10H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 114'3 (=CH), 127'7, 128'1, 128'2 (ArCH), 141'5 y 150'0 (ArC);  $m/z$  181 ( $M^+$ +1, 15%), 180 ( $M^+$ , 100), 179 ( $M^+$ -1, 70), 178 ( $M^+$ -2, 58), 176 (10), 166 (13), 165 (95), 152 (15), 89 (17), 77 (14), 76 (12) y 51 (13).

**(E)-1-(4-Metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)etileno (4ñ):**  $t_r$ : 16'71;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 3'82 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6'91 y 7'46 (2d, 4H,  $J = 8'5$  Hz, ArH), 6'96 y 7'28 (2d, 2H,  $J = 16'5$  Hz, CH=CH), 7'54 y 8'15 (2d, 4H,  $J = 9'2$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 55'2 ( $OCH_3$ ), 114'2, 123'9, 124'0, 126'4, 128'3, 128'8, 132'8, 144'2, 146'2 (ArCNO<sub>2</sub>) y 160'2 (ArCOMe);  $m/z$  255 ( $M^+$ , 91%), 207 (21), 178 (13), 166 (27), 165 (64), 63 (14) y 44 (76).

**(E)-1-(4-Clorofenil)-2-(4-nitrofenil)etileno (4o):**  $t_r$ : 16'28;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'11 y 7'22 (2d, 2H,  $J = 15'9$  Hz, CH=CH), 7'37 y 7'48 (2d, 4H,  $J = 8'5$  Hz, ArH), 7'62 (d, 2H,  $J = 8'6$  Hz, ArH) y 8'22 (d, 2H,  $J = 9'2$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 124'2, 126'85, 126'92, 128'1, 129'1, 131'9, 134'7 (ArCCl) y 143'4 (ArCNO<sub>2</sub>);  $m/z$  261 ( $M^+ + 2$ , 27%), 259 ( $M^+$ , 85), 207 (21), 179 (12), 178 (100), 177 (29), 176 (39), 166 (19), 165 (26), 152 (16), 89 (19), 88 (42), 76 (26), 75 (27), 63 (20), 51 (23), 44 (72) y 40 (95).

**(E)-2-(4-nitrofenil)-1-propenonitrilo (4p):**  $t_r$ : 10'91;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 6'04 y 7'45 (2d, 2H,  $J = 16'8$  Hz, CH=CH), 7'62 y 8'27 (2d, 4H,  $J = 8'6$  Hz, ArH);  $m/z$  175 ( $M^+ + 1$ , 16%), 174 ( $M^+$ , 86), 144 (40), 128 (72), 127 (17), 116 (59), 102 (28), 101 (97), 89 (31), 77 (62), 76 (23), 75 (61), 74 (20), 64 (14), 63 (27), 62 (12), 52 (10), 51 (100), 50 (65), 44 (51), 43 (15) y 41 (16).

**(Z)-2-(4-nitrofenil)-1-propenonitrilo (4p'):**  $t_r$ : 11'48;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 5'69 y 7'22 (2d, 2H,  $J = 11'9$  Hz, CH=CH), 7'95 y 8'30 (2d, 4H,  $J = 8'6$  Hz, ArH);  $m/z$  174 ( $M^+$ ).

**1-[(E)-2-Etoxi-1-etenil]-4-nitrobenceno (4r):**  $R_f$ : 0'23 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$ : 11'37;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'37 (t, 3H,  $J = 7'0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3'97 (c, 2H,  $J = 7'3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5'87 y 7'18 (2d, 2H,  $J = 12'8$  Hz, CH=CH), 7'31 y 8'11 (2d, 4H,  $J = 8'5$  Hz, ArH);  $m/z$  193 ( $M^+$ , 51%), 165 (44), 135 (19), 106 (12), 91 (21), 90 (16), 89 (24), 79 (11), 78 (10), 77(11), 65 (36), 64 (12), 63 (28), 56 (12), 50 (18), 44 (100), 43 (30) y 41 (21).

**1-[(Z)-2-Etoxi-1-etenil]-4-nitrobenceno (4r'):**  $R_f$ : 0'26 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$ : 11'15;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'41 (t, 3H,  $J = 7'3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3'97 (c, 2H,  $J = 7'3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5'29 y 6'42 (2d, 2H,  $J = 6'7$  Hz, CH=CH), 7'69 y 8'13 (2d, 4H,  $J = 9'2$  Hz, ArH);  $m/z$  194 ( $M^+ + 1$ , 14%), 193 ( $M^+$ , 100), 166 (11), 165 (100), 135 (42), 119 (11), 118 (21), 107 (17), 91 (59), 90 (31), 89 (49), 79 (22), 78 (14), 77 (25), 76 (11), 65 (46), 64 (12), 63 (38), 62 (11), 51 (30), 50 (21) y 40 (15).

**1-[4-(2,3-Dihidro-5-furanil)fenil]-1-etanona (4s):**  $t_r$ : 10'38;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2'58 (ddt, 1H,  $J = 15'2$ , 11'0, 2'4 Hz, 1×CH<sub>2</sub>), 2'61 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3'13 (ddt, 1H,  $J = 15'2$ , 11'0, 2'4 Hz, 1×CH<sub>2</sub>), 4'97 (c, 1H,  $J = 2'4$  Hz, OCHArH), 5'57 (dd, 1H,  $J = 11'0$ , 7'9 Hz, CH=CHO), 6'47 (c, 1H,  $J = 2'4$  Hz, CH=CHO), 7'44 y 7'96 (2d, 4H,  $J = 7'9$  Hz, ArH);  $m/z$  188 ( $M^+$ , 37%), 173 (14), 171 (14), 147 (60), 115 (23), 91 (13), 75 (11), 65 (13), 63 (12), 51 (13), 50 (13), 44 (44), 43 (100), 41 (19) y 40 (59).

**1-[4-(2,3-Dihidro-2-furanil)fenil]-1-etanona (4s')**:  $t_r$ : 11'33;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2'86 (dt, 2H,  $J = 9'5$ , 3'1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 4'52 (t, 2H,  $J = 9'5$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 5'54 (m, 1H, CHCAr), 7'63 y 7'75 (2d, 4H,  $J = 8'6$  Hz, ArH);  $m/z$  188 ( $M^+$ ).

**(E)-1-Fenil-2-(4-Fenilfenil)etileno (4t)**:  $t_r$ : 16'90;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'15-7'63 (m, 16H, ArH);  $m/z$  257 ( $M^+ + 1$ , 21%), 256 ( $M^+$ , 100), 255 (27), 253 (13), 252 (13), 241 (14), 240 (14), 239 (20), 179 (16), 178 (23), 165 (17), 126 (15), 120 (14), 113 (11), 91 (11).

**(E)-1-(4-Metoxifenil)-2-feniletileno (4u)**:  $t_r$ : 16'60;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 3'82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6'89 (d, 2H,  $J = 8'6$  Hz, ArH), 6'96 y 7'07 (2d, 2H,  $J = 16'5$  Hz, CH=CH), 7'16-7'26 (m, 1H, ArH), 7'30-7'38 (m, 2H, ArH) y 7'42-7'54 (m, 4H, ArH);  $m/z$  211 ( $M^+ + 1$ , 18), 210 ( $M^+$ , 100), 209 ( $M^+ - 1$ , 15), 195 (19), 179 (13), 167 (32), 166 (17), 165 (47), 152 (36) y 89 (13).

**1-{4-[(E)-2-Fenil-1-etnil]fenil}-1-etanona (4v)**:  $t_r$ : 14'46;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2'59 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 7'11 y 7'22 (2d, 2H,  $J = 16'5$  Hz, CH=CH), 7'26-7'39 (m, 3H, ArH), 7'51-7'58 (m, 4H, ArH) y 7'94 (d, 2H,  $J = 8'0$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 26'5, 126'4, 126'8, 127'4, 128'3, 128'7, 128'8, 131'4, 135'9, 136'6, 141'9 y 197'4 (C=O);  $m/z$  222 ( $M^+$ , 55%), 208 (17), 207 (100), 179 (23), 178 (62), 177 (11), 152 (12), 104 (11), 89 (27), 88 (11), 76 (19), 51 (12), 44 (16), 43 (34) y 40 (20).

**(E)-1-Fenil-2-(2-piridil)etileno (4w)**:  $t_r$ : 11'53;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'13-7'44 y 7'57-7'69 (2m, 10H, ArH y CH=CH) y 8'61 (d, 1H,  $J = 4'4$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 122'0, 122'1, 127'1, 127'9, 128'3, 128'7, 132'8, 136'57, 136'62, 149'6 y 155'6;  $m/z$  181 ( $M^+$ , 24%), 180 ( $M^+ - 1$ , 100) y 152 (10).

#### 1.4.6.4. Procedimiento General para la Reacción de Anulación de Alquinos

En un balón de 25 ml se añadieron *o*-yodoanilina (1 mmoles, 224 mg), difenilacetileno (1'5 mmoles, 267 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmoles, 277 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'2 mmoles, 65 mg), catalizador **2c** (0'005 mmoles, 1 % molar Pd, 4'079 mg) y DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice flash, hexano/AcOEt) obteniéndose 116 mg de 2,3-difenilindol (**5b**):  $t_r$ : 17'30;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'07-7'50 (m, 13H, ArH); 7'65 (d, 1H,  $J = 8'0$  Hz, ArH) y 8'37 (s, 1H, NH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 110'9, 119'4, 120'2, 122'4, 126'0, 127'4, 128'10, 128'13, 128'2, 128'4, 130'0, 131'5,

132'5, 134'0, 135'1 y 135'9;  $m/z$  270 ( $M^+ + 1$ , 22%), 269 ( $M^+$ , 100), 268 ( $M^+ - 1$ , 33), 267 (29), 165 (16), 134 (25), 133 (22), 132 (12) y 119 (13).

**2,3-Difenil-1H-1-indenona (5a):**  $t_r$ : 16'76;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'13 (d, 1H,  $J = 7'1$  Hz, ArH), 7'22-7'41 (2m, 12H, ArH) y 7'6 (d, 1H,  $J = 7'58$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 121'3, 123'0, 127'8, 128'0, 128'1, 128'5, 128'8, 129'0, 129'3, 130'0, 130'8, 132'4, 132'8, 133'5, 145'3, 155'4 y 196'5 (C=O);  $m/z$  283 ( $M^+ + 1$ , 19%), 282 ( $M^+$ , 100), 281 ( $M^+ - 1$ , 82), 265 (18), 253 (29), 252 (51), 250 (17), 141 (10), 132 (13), 126 (43), 125 (22), 44 (18) y 40 (24).

**2,3-Dipropil-1H-indol (5c):**  $t_r$ : 11'65;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'05 (t, 6H,  $J = 7'3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1'70-1'79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2'72-2'78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7'17-7'32 (m, 3H, ArH), 7'62 (d, 1H,  $J = 6'7$  Hz, ArH) y 7'86 (s, 1H, NH);  $m/z$  201 ( $M^+$ , 28%), 173 (12), 172 (100), 144 (33), 143 (21) y 130 (11).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CAPÍTULO II: Síntesis de  
Biarilos mediante  
Acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La formación de un enlace C<sub>arílico</sub>-C<sub>arílico</sub>, es actualmente una de las herramientas más importantes en síntesis orgánica, ya que la estructura de biarilo se encuentra presente en productos naturales como los alcaloides y en numerosos principios biológicamente activos utilizados en la industria farmacéutica o agroquímica. También se encuentran presentes en compuestos poliaromáticos que poseen propiedades redox y conductoras muy interesantes. Por último, cabe mencionar que los anillos di- o triaromáticos forman en muchas ocasiones parte del esqueleto de algunos de los ligandos más eficientes y selectivos empleados en catálisis asimétrica.

Algunas de las reacciones catalizadas por paladio más utilizadas en la síntesis de biarilos,<sup>99</sup> han sido la reacción de Suzuki-Miyaura,<sup>9</sup> la reacción de Stille<sup>7</sup> y la reacción de Ullmann.<sup>10</sup>

### II.1.1. Reacción de Suzuki-Miyaura

#### II.1.1.1. Introducción

La reacción de acoplamiento cruzado entre organoboranos y haluros o triflatos orgánicos catalizada por paladio, es conocida como la reacción de Suzuki-Miyaura<sup>9</sup> (Esquema 39). Esta metodología, que involucra un proceso de transmetalación del compuesto orgánico de boro a un haluro o triflato de Pd(II), ha demostrado ser una de las reacciones más importantes y usadas para la formación de enlaces C-C. Muchos reactivos organometálicos sufren reacciones de acoplamiento similares, si bien el uso de organoboranos en laboratorios e industria ha sufrido un incremento espectacular en los últimos años ya que se trata de compuestos térmicamente muy estables, inertes al agua y el oxígeno, y que se preparan y manejan muy fácilmente. Además la gran selectividad mostrada por estos derivados en reacciones de acoplamiento, así como su tolerancia a un gran número de grupos funcionales y las

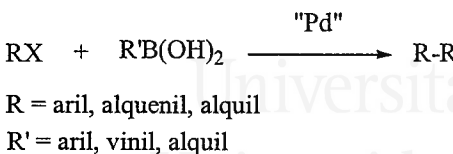
<sup>99</sup> (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

<sup>9</sup> (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (d) Brown, H. C.; Suzuki, A. en *Organic Syntheses via Boranes*, Vol 3, Aldrich, 2003.

<sup>7</sup> (a) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. (c) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (d) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1. (e) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille Reaction*, J. Wiley, New York, 1998. (f) Kosugi, M.; Fugami, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 50.

<sup>10</sup> (a) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139. (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613. (c) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1965**, *19*, 95. (d) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9. (e) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215. (f) Knight, D. W. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 3; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, Oxford, 1991, capítulo. 2, pp. 499-520.

suaves condiciones de reacción en las que suelen trabajar, han potenciado enormemente sus aplicaciones en síntesis orgánica.



### Esquema 39

La reacción catalizada por paladio en la que tiene lugar el acoplamiento entre organoboranos y haluros de arilo, fue descubierta por Negishi en 1978, mientras realizaba un estudio sobre el acoplamiento de una serie de alqueni metales con yodobenceno. Sin embargo, este autor optó por centrar sus investigaciones en el acoplamiento basado en otro tipo de metales distintos al B como Zn, Al y Zr, conociéndose actualmente esta reacción como la reacción de Negishi.<sup>6</sup> Por tanto, hubo que esperar hasta 1979, año en el que Suzuki y Miyaura efectuaron el acoplamiento cruzado entre ésteres 1-alqueni borónicos y 1-yodoalquenos,<sup>100</sup> para que se tuviera en cuenta el potencial de este proceso, que se empezó a utilizar en síntesis de biarilos en 1981.<sup>101</sup>

#### II.1.1.2. Mecanismo

El ciclo catalítico para la reacción de Suzuki-Miyaura involucra principalmente tres procesos: la adición oxidante, que suele ser la etapa determinante de proceso, la transmetalación y la eliminación reductora (Esquema 40). En este ciclo no hay ninguna duda de la presencia de los intermedios **A** y **B**, ya que han sido aislados y caracterizados mediante análisis espectroscópicos.<sup>102</sup>

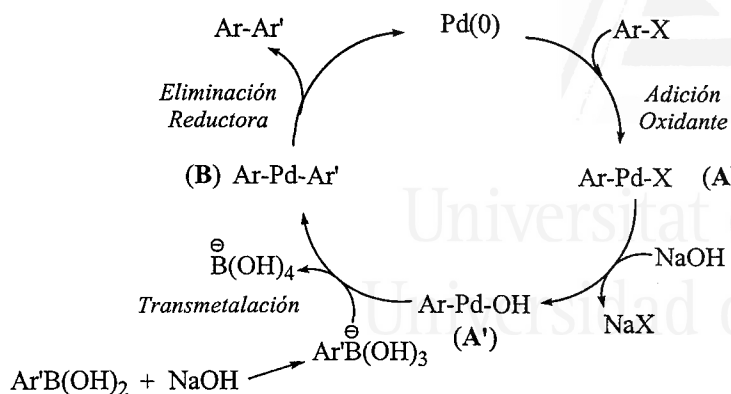
<sup>6</sup> (a) Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (b) Negishi, E.-I.; Valenti, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5223. (c) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

<sup>100</sup> Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

<sup>101</sup> Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

<sup>102</sup> Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.





Esquema 40

Como puede observarse, el ciclo es similar al que presentan la gran mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Ni(0), Pd(0) y Fe(I). Sin embargo, existen ciertas diferencias, siendo la más importante el hecho de que esta reacción requiere la presencia de una de base para la activación del complejo de paladio A mediante transformación en el correspondiente alcóxido, carbonato o acetato A' (Esquema 40). Debido a la baja nucleofilia de los compuestos orgánicos de boro, la transmetalación ocurre más rápidamente con A' que con A.

El catalizador más comúnmente usado en esta reacción ha sido Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, aunque catalizadores generados *in situ* como PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o Pd(OAc)<sub>2</sub> + PPh<sub>3</sub> y catalizadores de paladio sin ligandos externos, también han sido empleados con éxito.<sup>103</sup> La base más empleada en Suzuki-Miyaura es Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aunque ésta no es efectiva con sustratos impedidos estéricamente. En esos casos Ba(OH)<sub>2</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> dan buenos resultados. Otras bases también empleadas son: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TlOH, KF y NaOH. En el acoplamiento más común (arilo-arilo), se obtienen mejores resultados con bases débiles cuando se emplean ácidos arilborónicos sin grandes impedimentos estéricos; mientras ácidos con impedimentos estéricos dan mejores resultados en presencia de bases fuertes.<sup>104</sup>

Debido a la fácil obtención de los compuestos orgánicos de boro, se han desarrollado y puesto a punto métodos para acoplamientos alqueno-alqueno, arilo-arilo, alquilo-alqueno, alquilo-arilo<sup>105</sup> y alquilo-alquilo.<sup>106</sup> Los reactivos de alquilo y alqueno se obtienen por hidrobromación de alquenos y alquinos

<sup>103</sup> Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.

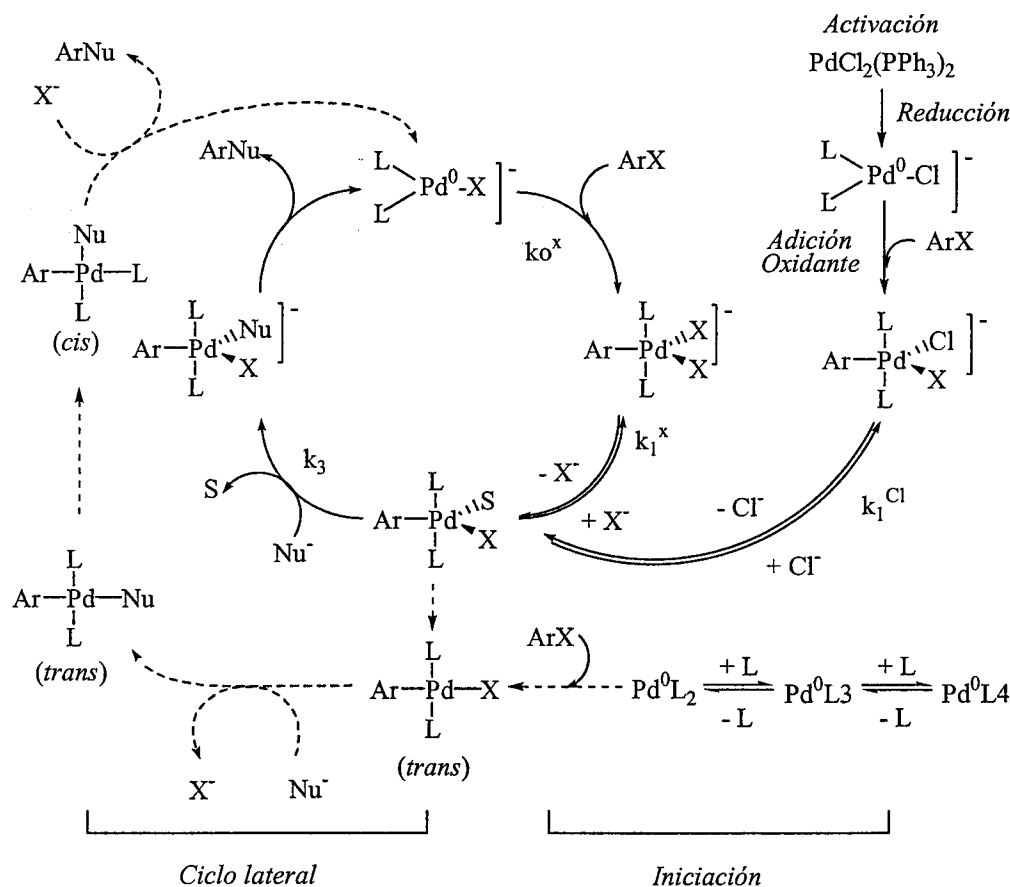
<sup>104</sup> (a) Zhang, H.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1043. (b) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.

<sup>105</sup> (a) Zou, G.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5817. (b) Molander, G. A.; Yun, C.-S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1465.

<sup>106</sup> (a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099. (b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945.

respectivamente. Los ácidos arilborónicos o sus ésteres se preparan a partir de arilmagnesianos o reactivos de arillitio.

Amatore y Jutand<sup>24</sup> han propuesto, al igual que con la reacción Heck (ver sección I.1.2.), modificaciones en lo referente a las especies catalíticamente activas presentes en el ciclo mecanístico para reacciones de acoplamiento cruzado. Básicamente estos autores proponen de nuevo un papel muy importante en el ciclo catalítico para los aniones, haluros y acetatos introducidos en el medio de reacción por el precursor de Pd(0), papel que desarrollan modificando las especies activas aceptadas de siempre por especies aniónicas de paladio tri- y pentacoordinadas. De esta manera, el ciclo catalítico propuesto por estos autores para las reacciones de acoplamiento cruzado, difiere en gran medida del hasta ahora aceptado como válido en la bibliografía (Esquema 41).



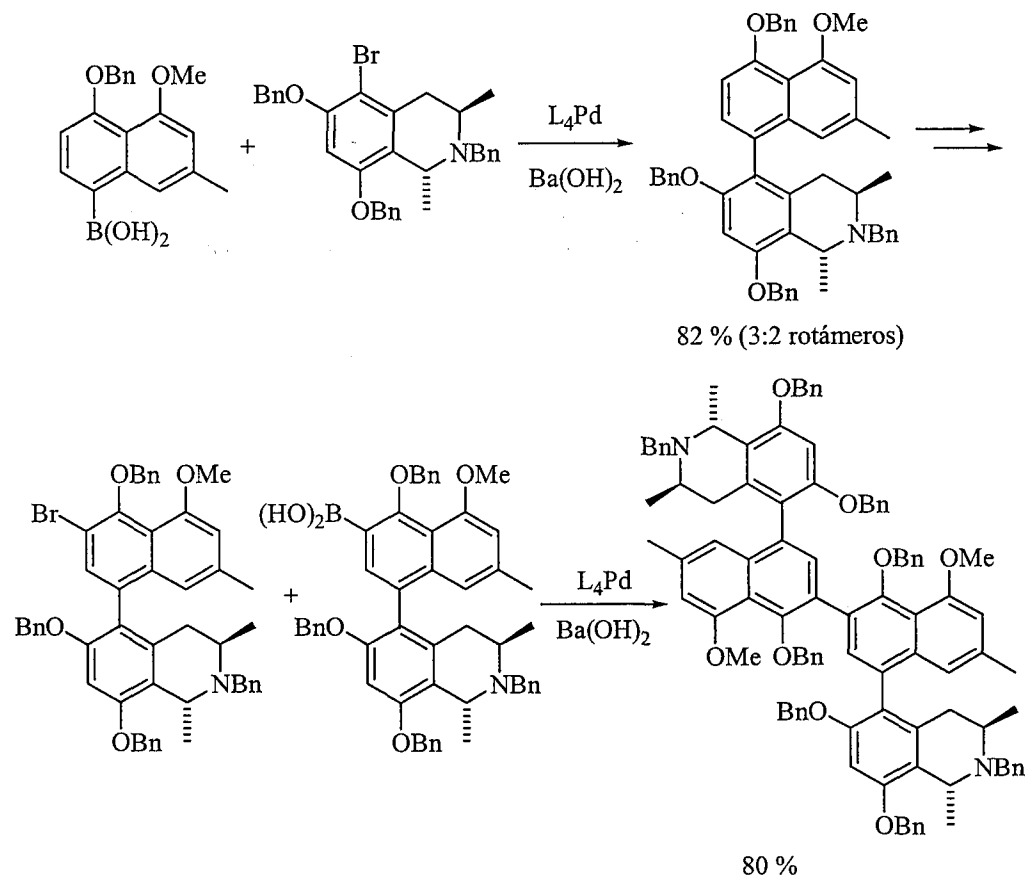
**Esquema 41**

<sup>24</sup> Amatore, Ch.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

El orden de reactividad de los sustratos aromáticos, al igual de lo que ocurre con la reacción de Mizoroki-Heck, se ha establecido como  $\text{ArI} \gg \text{ArBr} > \text{ArOTf} \gg \text{ArCl}$ , claro indicio que el paso limitante de la reacción es la adición oxidante del haluro o triflato al Pd(0).

### II.1.1.3. Aplicaciones

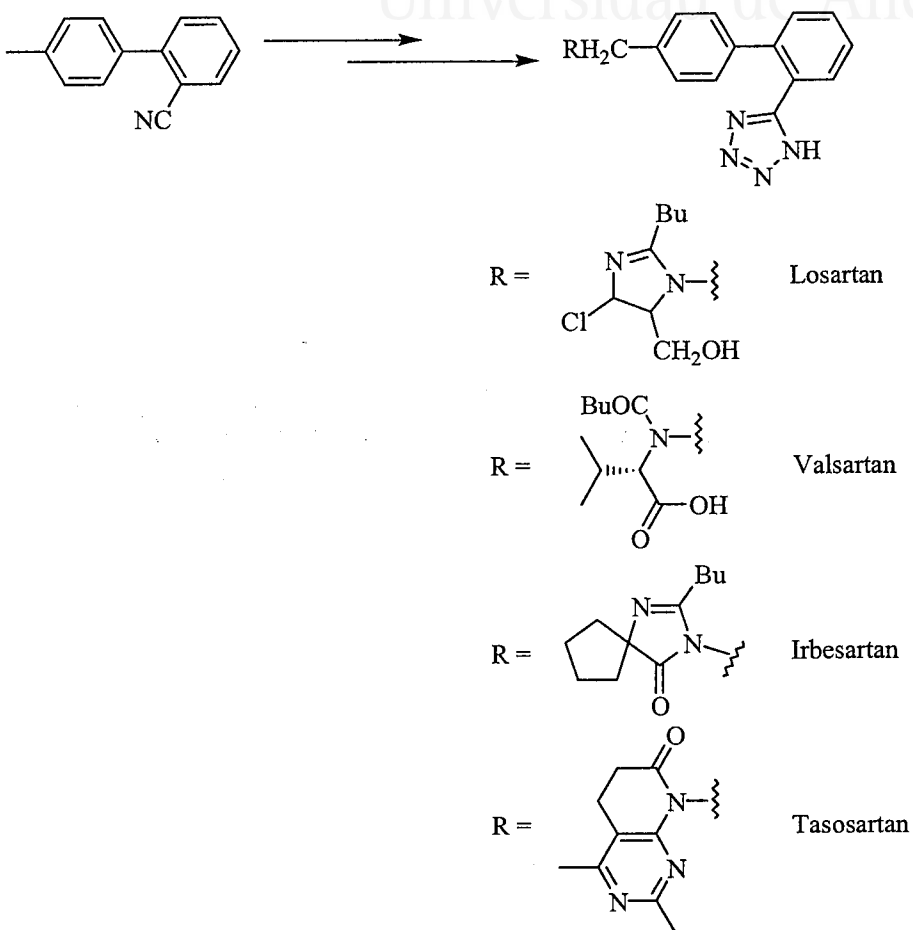
La reacción de Suzuki-Miyaura se ha convertido en el método por excelencia para la construcción de biarilos. De este modo, se han podido preparar sistemas altamente impedidos y funcionalizados con muy buenos rendimientos<sup>107</sup> incluso a gran escala (Esquema 42).



Esquema 42

<sup>107</sup> (a) Hobbs, P. D.; Upender, V.; Liu, J.; Pollart, D. J.; Thomas, P. W.; Dawson, M. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1996, 923. (b) Hobbs, P. D.; Upender, V.; Dawson, M. I. *Synlett* 1997, 965.

Así mismo, la reacción de Suzuki se ha convertido en un método muy popular en química de polímeros y de nuevos materiales: dendrímeros,<sup>108</sup> oligofenilos<sup>109</sup> y oligofenilos macrocíclicos.<sup>110</sup> Un ejemplo importante desde el punto de vista industrial es la síntesis del 4'-metil-2-bifenilcarbonitrilo, que se produce en toneladas para la preparación de antagonistas de angiotensina II como son los antihipertensivos Losartan (DuPont-Merck), Valsartan (Novartis), Irbesartan (Sanofi-BMS) y Tasosartan (AHP-WyethAyerst) (Esquema 43).<sup>111</sup>



Esquema 43

<sup>108</sup> Percec, V.; Chu, P.; Ungar, G.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11441.

<sup>109</sup> (a) Galda, P.; Rehahn, M. *Synthesis* **1996**, 614. (b) Keegstra, M.; De Feyter, S.; De Schryver, F. C.; Müllen, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 774.

<sup>110</sup> Hensel, V.; Lützow, K.; Jacob, J.; Gessler, K.; Saenger, W.; Schlüter, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2654.

<sup>111</sup> Gröger, H. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 334.

#### II.1.1.4. Catalizadores de Paladio en la Reacción de Suzuki

Durante los últimos diez años se han hecho grandes avances en la reacción de Suzuki, principalmente en lo referente al desarrollo de nuevos y más eficientes catalizadores de paladio. La reacción de Suzuki-Miyaura tradicionalmente ha permitido el uso de bromuros, yoduros y triflatos de arilo como sustratos, pero no de cloruros de arilo que, por el contrario, son más asequibles y baratos. Con el fin de obtener catalizadores eficaces en el acoplamiento de cloruros de arilo con organoboranos, en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de catalizadores que pueden agruparse fundamentalmente en cuatro grandes categorías: catalizadores de paladio sin ligandos externos, complejos de paladio con ligandos fosforados, complejos de paladio con carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos y, por último, paladacillos.

##### II.1.1.4.1. Catalizadores de Pd en Ausencia de Ligandos Externos

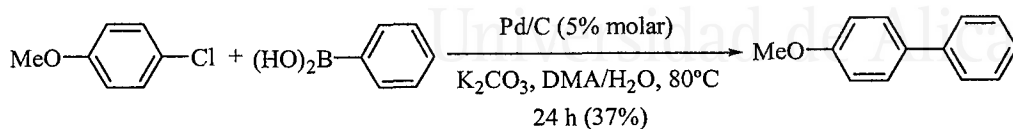
La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura emplea generalmente complejos de Pd como catalizadores, sistemas que suelen ser caros, difíciles de preparar y de recuperar. Por ello, durante los últimos años ha crecido el interés por el empleo de paladio como catalizador en ausencia de ligandos externos o auxiliares. Así Kabalka y col.,<sup>112</sup> han empleado Pd en polvo (50% molar) y KF como base para acoplar yoduros de arilo y bromuros bencílicos con ácidos bencenoborónicos en metanol a reflujo. Este método presenta la ventaja de que al final de la reacción el Pd se puede simplemente decantar y reutilizar hasta 8 veces sin pérdida significativa de actividad. Así mismo, Dupont y col.,<sup>113</sup> empleando Pd(OAc)<sub>2</sub> o el complejo PdCl<sub>2</sub>(SEt)<sub>2</sub>, han llevado a cabo la reacción de Suzuki a temperatura ambiente con bromuros de arilo y cloruros arílicos activados en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr como aditivo. El papel de la sal de amonio en la reacción no ha sido estudiado y como inconveniente a la metodología presentada por estos autores, se podría mencionar que la reacción debe llevarse a cabo en atmósfera inerte de Ar y en presencia de elevadas cantidades de catalizador (0'2-0'5% molar en Pd). Recientemente, los grupos de Bedford y Butts<sup>114</sup> han demostrado que el Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr como disolvente, es una combinación bastante efectiva para el acoplamiento de bromuros y cloruros arílicos tanto activados (4-cloroacetofenona, TON = 3'2×10<sup>3</sup>) como desactivados (4-cloroanisol, TON = 450), siempre y cuando se adicione agua como aditivo (5g Bu<sub>4</sub>NBr, 0'5 ml H<sub>2</sub>O, 125°C, 17 h). Es importante destacar también que el Pd(OAc)<sub>2</sub> es capaz de llevar a cabo el acoplamiento de yoduros de arilo y bromoarenos activados con ácidos bencenoborónicos a

<sup>112</sup> Kabalka, G. W.; Namboodiri, V.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2001**, 775.

<sup>113</sup> Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8199.

<sup>114</sup> Bedford, R. B.; Blake, M. E.; Butts, C. P.; Holder, D. *Chem. Commun.* **2003**, 466.

temperatura ambiente en medios acuosos.<sup>115</sup> Por último, es importante destacar la actividad mostrada por sistemas heterogéneos. Así, empleando Pd soportado sobre carbón, se ha realizado el acoplamiento de cloruros desactivados, como 4-cloroanisol, con ácido bencenoborónico, con conversiones moderadas, utilizando un 5% molar de Pd/C a 80°C en dimetilacetamida acuosa empleando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (Esquema 44).<sup>116</sup>



### Esquema 44

Como se puede deducir de lo expuesto en este apartado, el sistema heterogéneo Pd/C, a diferencia de los sistemas homogéneos, permite el acoplamiento de cloruros arílicos en condiciones suaves de reacción y en ausencia de ligandos auxiliares. De hecho, se ha demostrado que las fosfinas inhiben por completo la reacción en condiciones heterogéneas. La facilidad con la que el sistema Pd/C activa el enlace C-Cl en cloruros de arilo se cree que es debida a interacciones electrónicas favorables que tienen lugar entre la superficie del Pd y los cloroarenos.

#### II.1.1.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados

Los catalizadores de paladio fosforados más empleados en la reacción de Suzuki, han sido Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de diversas fosfinas. Durante los últimos años, se han puesto a punto nuevos complejos de paladio muy activos incluso en el acoplamiento entre cloruros de arilo y organoboranos. Los ligandos más empleados han sido fosfinas, fosfitos y óxidos de fosfina.

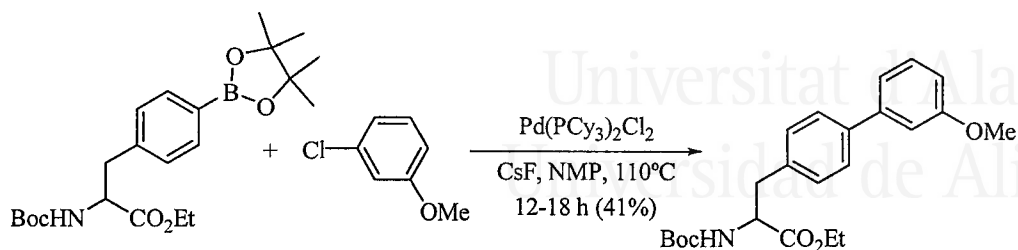
En cuanto al uso de fosfinas monodentadas como ligandos, se han utilizado fosfinas ricas en electrones, ya que su carácter donador de electrones facilita la adición oxidante del catalizador a los haluros arílicos. Shen ha demostrado que un 5% molar de Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cataliza el acoplamiento tipo Suzuki empleando cloruros activados (100-120°C, CsF, NMP).<sup>117</sup> Estas mismas condiciones fueron utilizados posteriormente en el acoplamiento de cloruros desactivados como 3-cloroanisol para

<sup>115</sup> (a) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437. (b) Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naeslund, C. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395.

<sup>116</sup> LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y.; Sowa, J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555.

<sup>117</sup> Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575.

la síntesis de fenilalaninas 4-sustituidas con rendimientos moderados<sup>118</sup> (Esquema 45).



Esquema 45

Por otro lado Fu, empleando un 1'5% molar de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y tanto P(*t*-Bu)<sub>3</sub> como PCy<sub>3</sub>, ha conseguido buenos rendimientos con todo tipo de cloruros arílicos trabajando en atmósfera inerte (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dioxano y 80-90°C).<sup>17b,g</sup> Bajo estas condiciones, pero en presencia de KF como base en lugar de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se ha podido llevar a cabo el acoplamiento con cloruros activados a temperatura ambiente con muy buenos rendimientos,<sup>17g</sup> acoplamiento que tiene lugar de manera quimioselectiva en presencia de triflato de arilo. En cambio, la combinación puesta a punto por Buchwald y col.<sup>17c</sup> de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 2-dimetilamino-2'-(díciclohexilfosfanil)bifenilo (**LXIX**, Figura 31), fosfina estable en aire, se ha utilizado para el acoplamiento de todo tipo de cloruros de arilo (activados y desactivados) a 100°C (0'5% molar en Pd y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) o a temperatura ambiente (1-2% molar en Pd y CsF). En el caso del 2-(di-*tert*-butilfosfanil)bifenilo (**LXXa**), el acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo se ha llevado a cabo a temperatura ambiente con menor carga de paladio (0'5-1% molar Pd, THF y KF).<sup>17f</sup> La adecuada elección de disolvente y base es crucial para el éxito de este sistema. Por otro lado, empleando el *o*-(díciclohexilfosfanil)bifenilo (**LXXb**), los mismos autores han llevado a cabo la reacción con muy bajas cantidades de catalizador (10<sup>-6</sup>-0'02% molar en Pd), en presencia de diversos grupos funcionales e incluso empleando sustratos estéricamente impedidos (Esquema 46).<sup>17f</sup> Así mismo, el ligando **LXXI** se ha mostrado muy eficiente para la formación de biarilos impedidos estéricamente (2,2,2'-trisustituídos, tolueno, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 100 °C).<sup>17f</sup>

<sup>118</sup> Firouznia, F.; Gude, C.; Chan, K.; Satoh, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3985.

<sup>17b,c,f,g</sup> (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387. (c) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. (f) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550. (g) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.

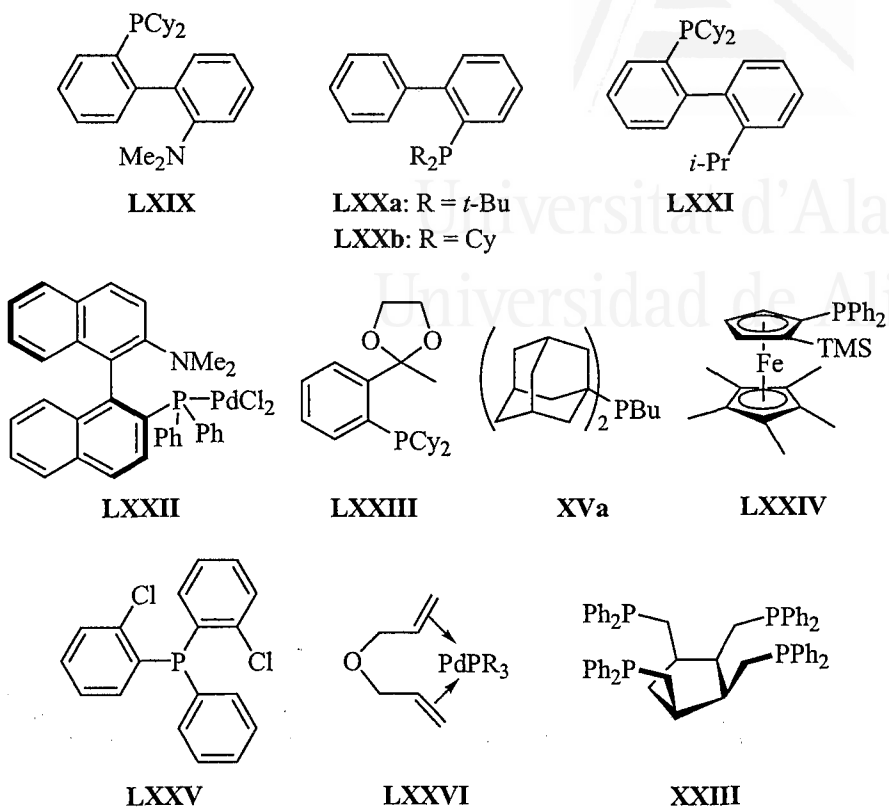
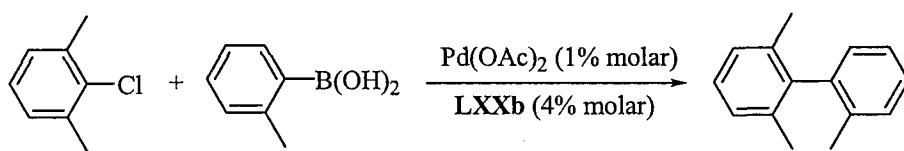


Figura 31



Esquema 46

Los buenos resultados obtenidos con los ligandos bifenílicos (LXIX-LXXI), son consecuencia de una serie de factores como: a) su naturaleza rica en electrones que favorece el proceso de adición oxidante, b) la fosfina se une fuertemente al Pd, lo que evita la formación de paladio metal, y c) son ligandos voluminosos, lo que favorece el proceso de eliminación reductora. Además, su estructura de bifenilo confiere estabilidad a estos sistemas.

Kočovský y col. han preparado y empleado el complejo LXXII (Figura 31), para el acoplamiento a temperatura ambiente entre cloruros de arilo activados como



4-clorobenzaldehído y ácido bencenoborónico, utilizando CsF o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base.<sup>119</sup> Por otro lado, el ligando P,O **LXXIII** forma con Pd(dba)<sub>2</sub> un complejo que cataliza el acoplamiento de cloruros arílicos en dioxano, tolueno o xileno a 100-130°C con CsF como base.<sup>120</sup> En el caso del di(1-adamantil)butilfosfano (**XVa**) en combinación con Pd(OAc)<sub>2</sub>, se han observado valores de TON muy altos (1-2x10<sup>4</sup>) empleando K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base en tolueno a 100°C bajo argón.<sup>121</sup> Por otro lado, la ferrocenilfosfina **LXXIV**, ligando estable también al aire, se ha utilizado junto con un 1'5% molar de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en el acoplamiento de cloruros desactivados con valores de TON comprendidos entre un 55 y un 62% (24 h, tolueno, 70°C y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).<sup>122</sup> Muy recientemente derivados poliméricos de ferrocenilfosfinas, se han mostrado como ligandos extremadamente eficientes para la reacción de acoplamiento de cloroarenos a temperatura ambiente [THF, 5% molar ligando, 5% molar Pd(OAc)<sub>2</sub>].<sup>123</sup> Otras triarilfosfinas, como **LXXV**, también se han mostrado muy útiles para la reacción de Suzuki-Miyaura de bromuros arílicos (temperatura ambiente) y cloroarenos activados (90°C).<sup>124</sup> El sistema catalítico generado con el complejo de paladio(0) **LXXVI** en combinación con la fosfina **LXXb** ha permitido alcanzar valores de TON de 1640 (0'05% molar de catalizador en THF a 100 °C con K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y KF como bases).<sup>125</sup>

En cuanto a fosfinas polidentadas, la fosfina tetradentada **XXIII** en combinación con cloruro de alilpaladio, ha conducido a valores de TON muy altos para la reacción de Suzuki con cloruros activados, pero no para cloruros desactivados (4-cloroanisol, rto.: 21%, 1% molar en Pd, 20 h, 130°C, xileno y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).<sup>126</sup>

Como resumen al empleo de fosfinas como ligandos en la reacción de Suzuki, podemos señalar que las fosfinas 2-dimetilamino-2'-(diciclohexilfosfanil)bifenilo (**LXIX**) y 2-(di-*terc*-butilfosfano)bifenilo (**LXXa**), han catalizado el acoplamiento tipo Suzuki empleando cloroarenos, incluso a temperatura ambiente. Sin embargo, los mejores valores de TON se han conseguido a 100°C con el di(1-adamantil)butilfosfano (**XVa**).

Respecto al uso de sistemas paladio/fosfito como catalizadores, se han puesto a punto recientemente las condiciones adecuadas para un acoplamiento eficiente de bromuros<sup>55,127</sup> y cloruros arílicos<sup>127</sup> con ácidos borónicos empleando fosfitos estéricamente impedidos. Los fosfitos como ligandos tienen ventajas sobre las

<sup>119</sup> Kočovský, P.; Vyskočil, S.; Císarová, I.; Sejbal, J.; Tišlerová, I.; Smrčina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714.

<sup>120</sup> (a) Bei, X.; Crevier, T.; Guram, A. S.; Jandeleit, B.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Uno, T.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855. (b) Bei, X.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H.; Guram, A. S.; Petersen, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6797.

<sup>121</sup> Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.

<sup>122</sup> Liu, S. -Y.; Choi, M. J.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2408.

<sup>123</sup> Hu, Q.-S.; Lu, Y.; Tang, Z.-Y.; Yu, H.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2856.

<sup>124</sup> Pramick, M. R.; Rosemeier, S. M.; Beranek, M. T.; Nickse, S. B.; Stone, J. J.; Stockland Jr., R. A.; Baldwin, S. M.; Kastner, M. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 523.

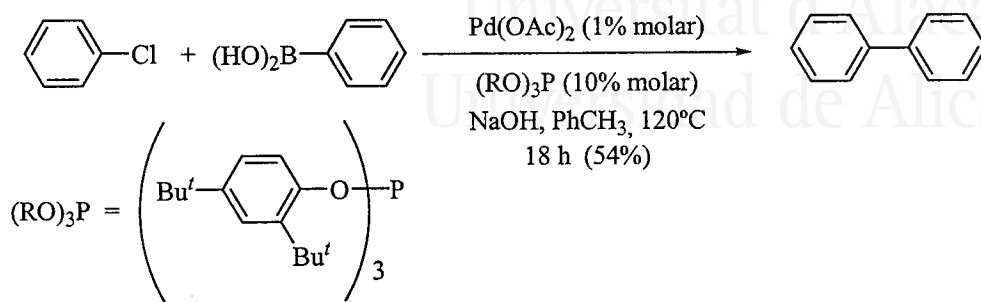
<sup>125</sup> Gómez Andreu, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2000**, 2475.

<sup>126</sup> Fenerstein, M.; Doncet, H.; Santelli, M. *Synlett* **2001**, 1458.

<sup>55</sup> Beller, M.; Zapf, A. *Synlett* **1998**, 792.

<sup>127</sup> Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830.

fosfinas, como por ejemplo que son más estables al aire. El único caso descrito en la literatura en el que se emplean cloruros no activados en la reacción de Suzuki, es el del acoplamiento entre clorobenceno y ácido bencenoborónico en presencia de 1% molar de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y 10% molar de tris(2,4-di-*tert*-butilfenilo)fosfito  $\text{P}(\text{O}-2,4\text{-t-Bu}_2\text{-C}_6\text{H}_3)_3$  (LXXVII, Esquema 47).<sup>127</sup>

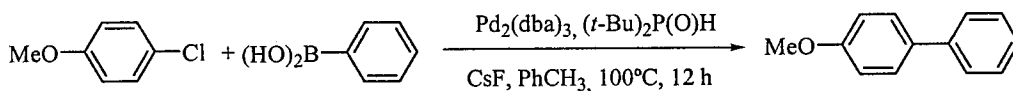


LXXVII

Esquema 47

El hecho de que los fosfitos sean efectivos como ligandos para el paladio en la reacción de Suzuki-Miyaura, está en contradicción con la creencia general de que son necesarios ligandos ricos en electrones para generar especies de  $\text{Pd}(0)$  altamente nucleofílicas para insertarse en el enlace C-Cl.

En lo que respecta al empleo de óxidos de fosfina en la reacción de Suzuki como ligandos para el paladio, éstos sistemas tautomerizan a ácidos fosfinosos en presencia de metales de transición (ver Esquema 21, sección I.1.4.2), formando complejos con el metal activos para el acoplamiento de cloruros arílicos con ácidos arenoborónicos. El precatalizador  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$  (LXXVIII, 1-5% molar) se ha utilizado en el acoplamiento de 4-cloroanisol con ácido bencenoborónico en tolueno y  $\text{CsF}$  como base con un rendimiento del 97% (Esquema 48).<sup>128</sup>



Esquema 48

Por último, cabe destacar que a pesar de haber sido los ligandos fosforados los más empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura, recientemente se han puesto a punto diversas metodologías en las que ligandos tanto nitrogenados<sup>129</sup> como

<sup>128</sup> (a) Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513. (b) Li, G. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643.

<sup>129</sup> (a) Grasa, G. A.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1077. (b) Tao, B.; Boykin, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4955.

azufrados<sup>130</sup> también se han mostrado eficientes en acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo con ácidos arenoborónicos.

#### II.1.1.4.3. Complejos de Pd-Ligandos tipo Carbeno *N*-Heterocíclicos

Los complejos de Pd(II) con carbenos *N*-heterocíclicos son suficientemente nucleofílicos para ser utilizados como precatalizadores activos en acoplamientos de Suzuki incluso empleando cloruros arílicos no activados. El catalizador **XXVI** preparado por Herrmann y col.,<sup>18b</sup> ha proporcionado buenos rendimientos para el acoplamiento entre 4-cloroacetofenona y ácido benzenoborónico a 130°C empleando 1% molar en paladio. Así mismo, el complejo mixto **XXIX** también sintetizado por Herrmann, cataliza el acoplamiento de derivados clorobencénicos con ácido benzenoborónico empleando un 1% molar de paladio, en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (Figura 32).<sup>131</sup> El complejo *N*-heterocíclico **LXXIX** ha sido empleado para el acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros de arilo con TOF de 552 h<sup>-1</sup>.<sup>132</sup> A su vez, el derivado **LXXX** ha proporcionado buenos resultados para la reacción entre el ácido benzenoborónico y bromuros arílicos activados (TON = 10<sup>5</sup>).<sup>18d</sup>

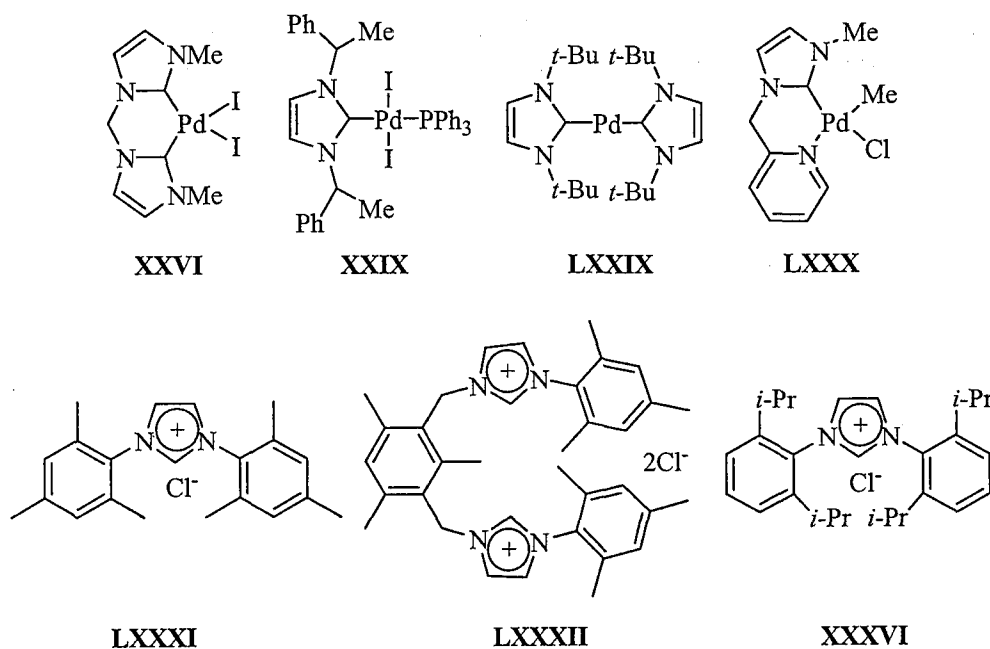


Figura 32

<sup>130</sup> Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4007.

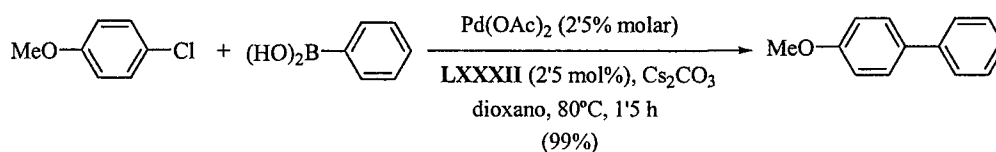
<sup>18b</sup> Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93.

<sup>131</sup> Weskamp, T.; Böhm, V. P. H.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348.

<sup>132</sup> Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 186.

<sup>18d</sup> McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741.

Nolan y col. han demostrado que el acoplamiento Suzuki-Miyaura de cloruros arílicos no activados y ácido bencenoborónico, puede tener lugar a 80°C mezclando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  con una sal de imidazolio impedida estéricamente como **LXXXI** (Figura 32) empleando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base y dioxano como disolvente.<sup>18c</sup> Más tarde, Trudell y Zhang han observado que una mezcla de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y la sal de imidazolio más impedida estéricamente **LXXXII**, da lugar a un sistema estable al aire que ha resultado ser igual de efectivo en el acoplamiento de cloruros arílicos (Esquema 49).<sup>18f</sup> Por último, cabe mencionar que Fürstner y Leitner han usado  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y la sal de imidazolio **XXXVI** sistema catalítico en el acoplamiento de cloruros de arilo con derivados del 9-BBN en presencia de KOMe como base.<sup>133</sup>



**Esquema 49**

Como conclusión, se puede afirmar que los complejos de paladio con ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclicos, son catalizadores efectivos en los acoplamientos Suzuki incluso cuando se emplean cloruros de arilo, si bien es necesario utilizar altas cantidades de catalizador (alrededor de un 1% molar en Pd).

#### II.1.1.4.4. Paladaciclos

Los paladaciclos fueron los primeros catalizadores a los que se recurrió para llevar a cabo la reacción de Suzuki entre cloruros de arilo (activados) con organoboranos, para la obtención de bifenilos.<sup>20e,h</sup> Hasta la fecha, se han empleado principalmente paladaciclos fosforados, azufrados y nitrogenados.

##### II.1.1.4.4.1. Paladaciclos Fosforados

En la reacción de Suzuki-Miyaura se han utilizado una gran variedad de complejos ciclometalados en los cuales el P actúa como átomo donador. Estos

<sup>18c</sup> Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.

<sup>18f</sup> Zhang, C.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.

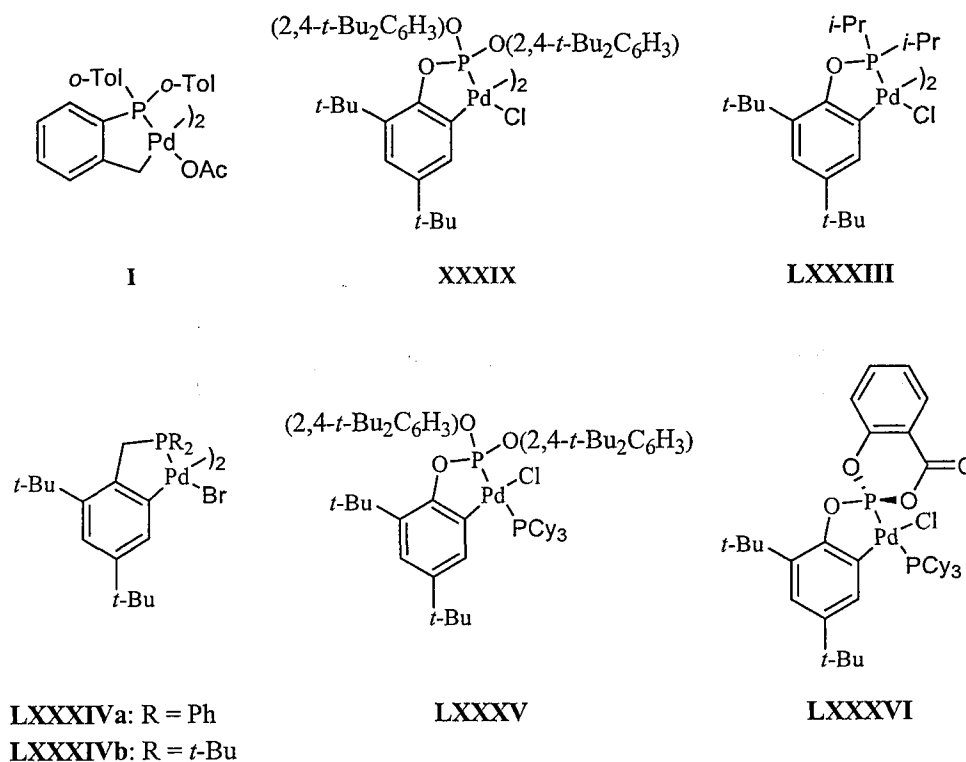
<sup>133</sup> Fürstner, A.; Leitner, A. *Synlett* **2001**, 290.

<sup>20e,h</sup> (d) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. (e) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.

complejos pueden clasificarse a su vez en complejos tipo PC y en complejos pinza tipo PCP.

### Complejos tipo PC

Dentro de los paladaciclos tipo PC, se pueden destacar aquellos que emplean fosfinas, fosfitos y fosfinitos como ligandos donores (Figura 33).



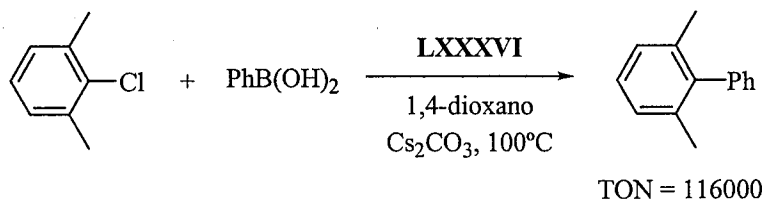
**Figura 33**

El paladaciclo de Herrmann I (Figura 33), ha manifestado de nuevo una alta actividad catalítica en la reacción de Suzuki empleando bromoarenos. Así, este sistema cataliza la reacción de acoplamiento de la 4-cloroacetofenona con PhB(OH)<sub>2</sub> llegando a alcanzar un valor de TON de  $2^7 \times 10^3$ .<sup>134</sup> Más tarde Bedford y col.<sup>135</sup> han mostrado que el fosfito ciclopaladado **XXXIX**, permite alcanzar unos altos valores de TON ( $3 \times 10^4$ ) para la reacción entre bromoanisol (sustrato desactivado) y ácido

<sup>134</sup> Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848.

<sup>135</sup> Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.

bencenoborónico. Por otro lado, el paladacilo **LXXXIII**,<sup>136</sup> se ha empleado en el acoplamiento de bromuros de arilo desactivados y estéricamente impedidos (TON hasta 910000 a 130°C). Sin embargo este compuesto es ineficaz cuando se emplean cloruros de arilo como el 4-cloroanisol. De la misma manera, los complejos de Pd(II) **LXXXIV**,<sup>137</sup> muy similares al catalizador de Herrmann pero generados mediante metalación de una fosfina bencílica, han resultado moderadamente eficientes para la reacción Suzuki-Miyaura de bromuros y cloruros de arilo activados (**LXXXIVa**, 4-bromoacetofenona, TON =  $3'3 \times 10^5$ ; **LXXXIVb**, 4-clorobenzaldehído, TON =  $2'7 \times 10^3$ ; *o*-xileno, 20-24 h). Con respecto a la actividad de los paladacilos tipo PC cuando se emplean cloruros arílicos como sustratos en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, no ha sido hasta muy recientemente cuando Bedford y col.<sup>138</sup> han demostrado que el complejo monomérico **LXXXV**, preparado a partir del dímero **XXXIX** y triciclohexilfosfano, da lugar a valores de TON de  $4'8 \times 10^5$  para cloruros arílicos no activados, como el 2-clorotolueno, y de  $10^6$  para cloruros de arilo activados. Por último, se debe destacar que se han obtenido los valores de TON más altos conocidos hasta el momento, tanto para cloruros desactivados como impedidos estéricamente ( $1'2\text{-}20 \times 10^5$ ) empleando el complejo monomérico **LXXXVI**, preparado *in situ* a partir de su correspondiente dímero y triciclohexilfosfano (Esquema 50).<sup>139</sup>



**Esquema 50**

### Complejos PCP

El paladacilo tipo pinza **LXXXVII** (Figura 34), preparado a partir del correspondiente 1,3-benzodifosfinito por Bedford y col.,<sup>140</sup> se ha mostrado muy eficaz para el acoplamiento Suzuki-Miyaura entre bromuros de arilo desactivados e impedidos estéricamente con ácido bencenoborónico.

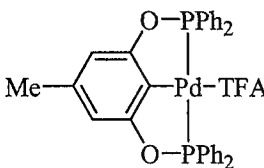
<sup>136</sup> Bedford, R. B.; Welch, S. L. *Chem. Commun.* **2001**, 129.

<sup>137</sup> Gibson, S.; Foster, D. F.; Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2001**, 779.

<sup>138</sup> Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hazelwood, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4120.

<sup>139</sup> Bedford, R. B.; Hazelwood, S. L.; Limmert, M. E. *Chem. Commun.* **2002**, 2610.

<sup>140</sup> Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch, S. L. *New J. Chem.* **2000**, 745.



LXXXVII

Figura 34

#### II.1.1.4.4.2. Paladaciclos Azufrados

En la reacción de Suzuki-Miyaura también se han utilizado como precatalizadores, complejos ciclopaladados en los cuales el S actúa como átomo donador, pudiéndose clasificar en complejos tipo SC y en complejos tipo pinza SCS.

##### Complejos tipo SC

Los organopaládicos derivados de los bencil-*tert*-butiltioéteres **XLV** y **XLVI** (Figura 35), han sido los primeros paladaciclos que han resultado ser activos en reacciones de Suzuki de cloruros arílicos desactivados si bien has dado lugar siempre a rendimientos de reacción muy bajos (13-46%, DMF, 130°C, 18-22 h), empleando cantidades de hasta un 2% molar en Pd y siendo necesario el uso de Bu<sub>4</sub>NBr como aditivo.<sup>141</sup> En el caso de bromuros de arilo no activados como el 4-bromotolueno, se ha podido disminuir la cantidad de Pd hasta un 0'002% molar llevando a cabo la reacción con el paladaciclo **XLVa**, obteniéndose un valor de TON igual a 3'7×10<sup>5</sup>, siendo necesario de nuevo llevar a cabo la reacción en presencia de un 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr.

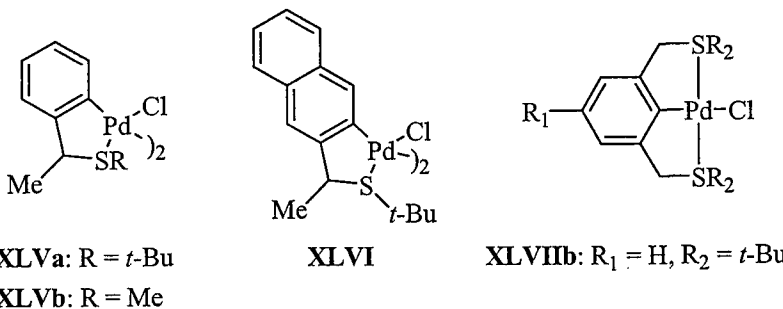
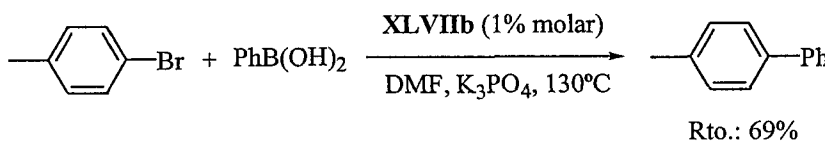


Figura 35

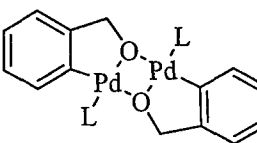
<sup>141</sup> Zim, D.; Gruber, A. S.; Eberling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.

Complejos tipo SCS

El paladacilo **XLVIIIb** (Figura 35) sólo ha resultado activo para el acoplamiento de bromuros arílicos y ácido bencenoborónico (4-bromotolueno, 130°C, 1 h), usándose cantidades de paladio relativamente altas (1% molar) y obteniéndose unos resultados inferiores a los sistemas SC (Esquema 51) (69% de rendimiento frente al 100% obtenido con los sistemas SC, bajo las mismas condiciones de reacción).<sup>141</sup>

**Esquema 51**II.1.1.4.4.3. Paladacilos Oxigenados

Echavarren y col.<sup>77</sup> también han estudiado la actividad catalítica de los oxapaladacilos **XLVIII** (Figura 36) en la reacción de Suzuki-Miyaura entre yodoarenos activados y ácido bencenoborónico. Ambos catalizadores han dado lugar a rendimientos de reacción muy similares (71%, para 4-yodonitrobenceno, 1% molar en Pd, TON = 71).

**XLVIIIa:** L = PPh<sub>3</sub>**XLVIIIb:** L = AsPh<sub>3</sub>**Figura 36**

<sup>141</sup> Zim, D.; Gruber, A. S.; Eberling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.

<sup>77</sup> Muñoz, M. P.; Martín-Matute, B.; Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 338.



#### II.1.1.4.4. Paladaciclos Nitrogenados

El empleo de paladaciclos nitrogenados como catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura, tuvo sus inicios con el complejo dimérico derivado de imina **II**, empleado por Milstein en 1999 (Figura 37).<sup>142</sup> Este catalizador ha mostrado una actividad catalítica muy alta y buenos rendimientos en la reacción de Suzuki entre bromuros de arilo y ácido bencenoborónico. Incluso con bromuros desactivados, los TON observados son muy altos ( $1.6 \times 10^5$ ), empleando *o*-xileno como disolvente a 130°C y en atmósfera de aire.

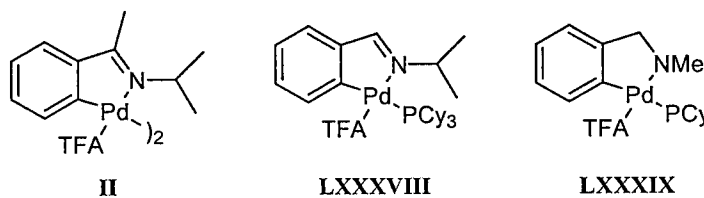
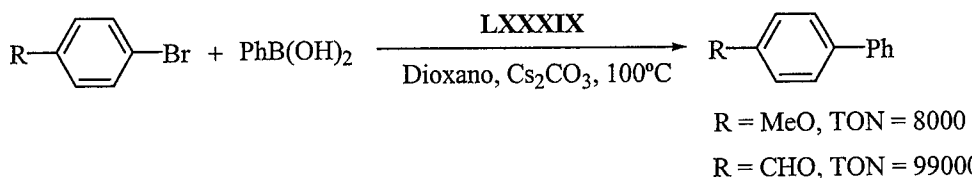


Figura 37

Muy recientemente, Bedford y col. han preparado los azapaladaciclos monoméricos **LXXXVIII**<sup>135</sup> y **LXXXIX**<sup>143</sup> (Figura 37) a partir de los correspondientes dímeros mediante reacción con triciclohexilfosfano. Estos aductos monoméricos han mostrado las más altas actividades catalíticas en la reacción de Suzuki-Miyaura con cloruros de arilo, independientemente de si los sustratos estaban activados o no (Esquema 52). En el caso de cloruros desactivados (4-cloroanisol) se ha obtenido un valor de TON de  $8 \times 10^3$  y TON de  $9.9 \times 10^4$  para cloroarenos activados (4-clorobenzaldehído).



Esquema 52

<sup>142</sup> Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901.

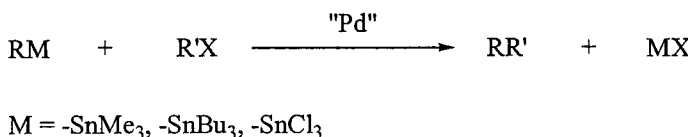
<sup>135</sup> Albiñsson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.

<sup>143</sup> Bedford, R. B.; Cariu, C. S. *J. Chem. Commun.* **2001**, 1540.

## II.1.2. Reacción de Stille

### II.1.2.1. Introducción

Hoy en día el acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre compuestos orgánicos de estaño con electrófilos se conoce como la reacción de Stille, a pesar de que tanto Migita<sup>7a</sup> como Stille<sup>7b</sup> descubrieron y estudiaron de manera independiente este método (Esquema 53).



**Esquema 53**

La importancia de esta reacción en síntesis orgánica se refleja en el gran número de síntesis totales de productos naturales donde se emplea, como es el caso de la Rapamicina, la Jatrofona o la Zearalenona.<sup>144</sup> El acoplamiento de compuestos arílicos de estaño catalizado por paladio tiene cada vez un mayor uso en síntesis orgánica, debido a la creciente disponibilidad de los derivados organoestánnicos, así como su estabilidad frente a la humedad y el aire y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales, tales como aldehídos, cetonas, ésteres, nitrilos, aminas y alcoholes. Su principal desventaja consiste en la toxicidad asociada a los compuestos orgánicos de estaño, por lo que es muy importante eliminar cualquier traza de estaño de los productos de reacción, tarea facilitada mediante el empleo de reactivos soportados en fase sólida.<sup>145</sup> Además, muy recientemente se han puesto a punto la reacción empleando cantidades catalíticas de estaño.<sup>146</sup>

<sup>7a</sup> Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.

<sup>7b</sup> Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.

<sup>144</sup> Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996, p. 591.

<sup>145</sup> (a) Malm, J.; Björk, P.; Gronowitz, S.; Hörmfeldt, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2199. (b) Gronowitz, S.; Björk, P.; Malm, J.; Hörmfeldt, A. B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *460*, 127. (c) Deshpande, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5613. (d) Forman, F. W.; Sucholeiki, I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 523. (e) Roth, G.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191. (f) Larhed, M.; Lindberg, G.; Hallberg, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8219. (g) Chamoin, S.; Houldsworth, S.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4175. (h) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Song, S.-Y. *Synlett* **1999**, 327. (i) Brody, M. S.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 415. (j) Kraxner, J.; Arlt, M.; Gmeiner, P. *Synlett* **2000**, 125.

<sup>146</sup> (a) Maleczka, R. E., Jr.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622. (b) Maleczka, R. E., Jr.; Gallagher, W. P.; Terstiege, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384.

El catalizador a elegir para llevar a cabo este acoplamiento es de nuevo un complejo de paladio. Sólo existen muy pocos casos en los que se usa otro metal (Ni<sup>147</sup> y Cu,<sup>148</sup> principalmente), siempre obteniéndose rendimientos moderados.

Sólo un grupo R del compuesto orgánico de Sn (R-SnR'<sub>3</sub>) reacciona con el haluro orgánico. Así y debido a la diferente velocidad de transferencia de los distintos grupos (RCC- > RCHC- > RCHCH-CH<sub>2</sub> > ArCH<sub>2</sub> > ROCH<sub>2</sub>-alquil) se puede obtener una alta selectividad en el acoplamiento.<sup>149</sup> De esta manera, los reactivos de estaño más empleados hoy en día (alquiltributil- y alquiltrimetilestannanos), se pueden usar sin problemas para transferir el grupo R.

### II.1.2.2. Mecanismo

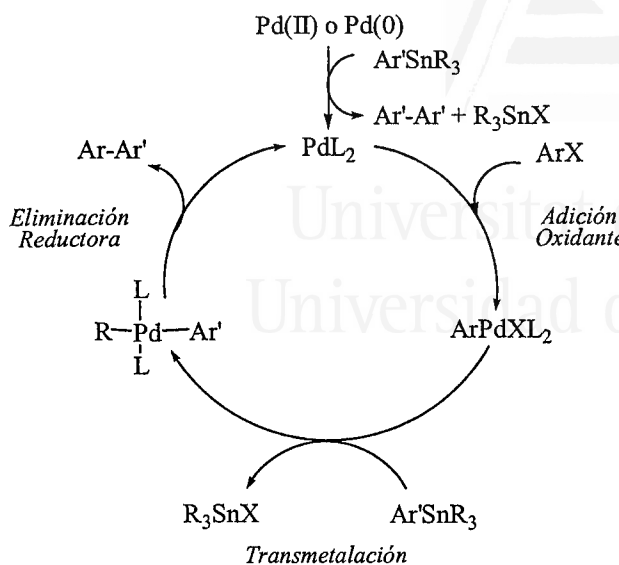
El ciclo catalítico involucrado en la reacción de Stille para la formación de biarilos se muestra en el Esquema 54 y está compuesto de los siguientes pasos:

- 1) Formación de la especie activa de paladio ("PdL<sub>2</sub>"), pudiendo ser el precursor Pd(II) o Pd(0). En caso de emplear Pd(II), es el propio compuesto orgánico de estaño el que reduce el paladio a Pd(0), tal y como se indica en el Esquema 54.
- 2) Adición oxidante del haluro o triflato orgánico (RX) al paladio para dar especies de Pd(II) ("RPdXL<sub>2</sub>")
- 3) Reacción de transmetalación con el arilestannano (ArSnR<sub>3</sub>)
- 4) Eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento Ar-Ar' y regenerar las especies activas de paladio.

<sup>147</sup> Cui, C.-M.; Hashimoto, N.; Ikeda, S.; Sato, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5752.

<sup>148</sup> Mitchell, T. N. en *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*. Diederich, F.; Stang, P. J. Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 1998, pp. 167-202.

<sup>149</sup> Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129.



Esquema 54

Los pasos 1 y 4 están fuertemente influenciados por los ligandos (L) presentes en la reacción y por el disolvente. Ligandos de baja capacidad electrón-donora como  $\text{AsPh}_3$  o  $\text{P}(o\text{-furyl})_3$ , aceleran la reacción en un factor de hasta 1100.<sup>150</sup> Sin embargo, empleando un exceso de ligando, la reacción se inhibe debido a la sobrecoordinación de las especies metálicas activas.

El paso 3, proceso no aceptado hasta hace poco en las discusiones mecanísticas de esta reacción, se favorece (en concreto la formación de los haluros de estaño  $\text{R}_3\text{SnX}$ ) por la presencia de disolventes donores que puedan formar complejos con esta especie estabilizándola.

La adición de sales de  $\text{Cu(I)}$  o cloruro de litio al medio de reacción (“efecto cobre”<sup>151</sup> y “efecto  $\text{LiCl}$ ”<sup>152</sup>) proporciona acoplamiento mucho más rápidos así como mejores selectividades. El efecto cloruro de litio (muy marcado cuando se usan triflatos vinílicos) depende también de los ligandos y disolventes usados.

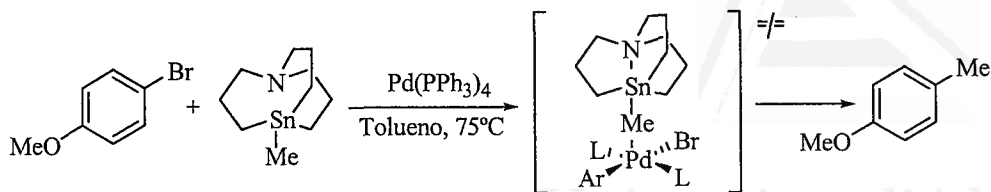
Finalmente conviene destacar el efecto acelerador provocado por la presencia de un nucleófilo al estabilizar la carga positiva del estaño en el estado de transición del proceso de transmetalación<sup>153</sup> (Esquema 55). Esta carga positiva también puede ser estabilizada con disolventes altamente polares o nucleofílicos como por ejemplo la NMP (*N*-metilpirrolidinona).

<sup>150</sup> Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73.

<sup>151</sup> Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.

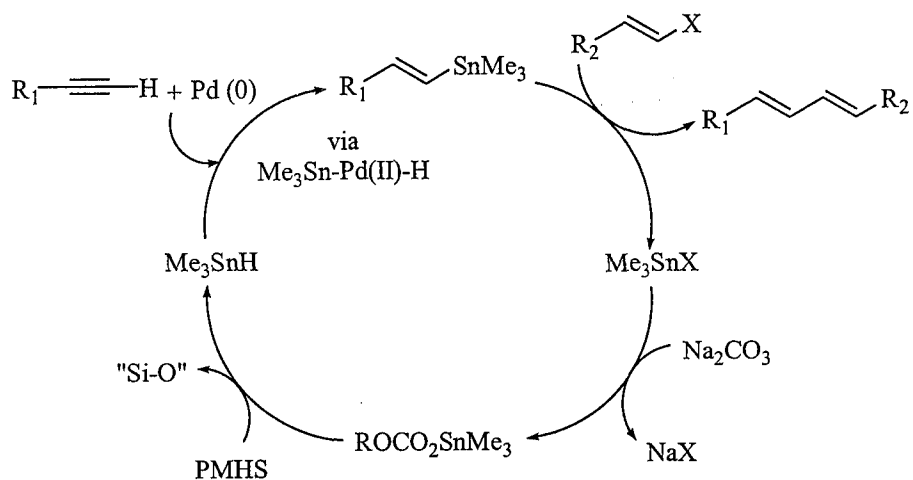
<sup>152</sup> Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434.

<sup>153</sup> Vedejs, E.; Haight, A. R.; Moss, W. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556.



Esquema 55

Por último, conviene destacar los primeros resultados obtenidos en la reacción de Stille usando estaño catalítico.<sup>146</sup> Como se muestra en el Esquema 56, usando cantidades catalíticas de cloruro de trimetilestaño (6% molar) y polimetilhidrosiloxano (PMHS) (como agente reductor para regenerar el hidruro de trimetilestaño usado en la secuencia hidroestannación/acoplamiento Stille), es posible llevar a cabo la reacción en condiciones muy suaves y con rendimientos comprendidos entre un 75 y un 91%.

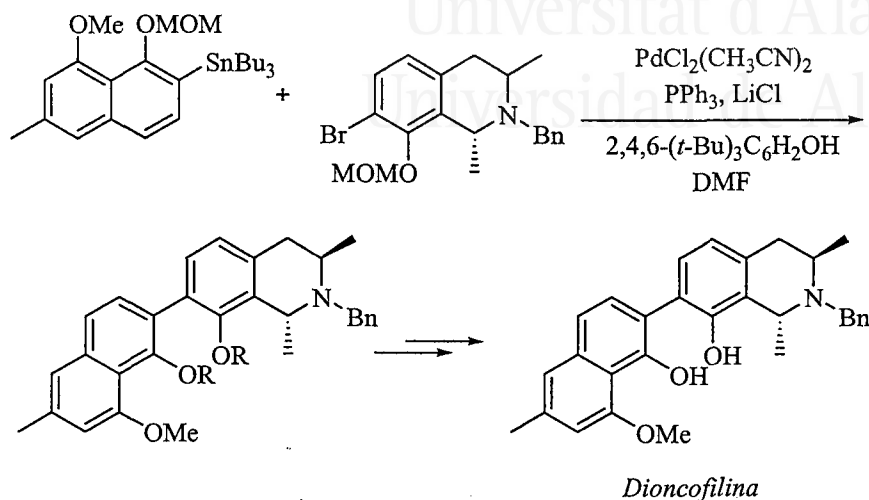


Esquema 56

### II.1.2.3. Aplicaciones

<sup>146</sup> (a) Maleczka, R. E., Jr.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622. (b) Maleczka, R. E., Jr.; Gallagher, W. P.; Terstiege, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384.

La reacción de Stille ha encontrado sus aplicaciones más importantes en la síntesis de productos naturales. Por lo que respecta al uso del acoplamiento arilo-arilo, se han podido preparar alcaloides tipo naftilisoquinolina (Esquema 57), como por ejemplo la dioncofilina, que posee propiedades antimaláricas y fungicidas.<sup>154</sup>



Esquema 57

#### II.1.2.4. Catalizadores

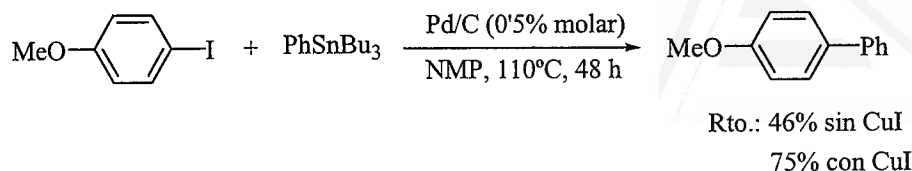
La reacción de Migita-Stille tradicionalmente se ha llevado a cabo empleando como catalizadores complejos de paladio con fosfinas como ligandos. Así mismo, se han usado con éxito complejos de paladio en ausencia de ligandos externos, catalizadores de paladio que poseen carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos y, muy recientemente, paladaciclos.

##### II.1.2.4.1. Complejos de Pd en Ausencia de Ligandos Auxiliares

El acoplamiento entre 4-yodoanisol y feniltributilestannano catalizado por paladio adsorbido sobre carbón (Pd/C) ha sido descrito por Farina,<sup>155</sup> siendo necesario el empleo de un 10% de CuI como cocatalizador para obtener buenos rendimientos (Esquema 58).

<sup>154</sup> Bringmann, G.; Günter, C. *Synlett*, 1999, 216.

<sup>155</sup> Roth, G. P.; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2191.



Esquema 58

#### II.1.2.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados

Los catalizadores más utilizados han sido complejos de paladio con trifenilfosfano o la preparación *in situ* del precatalizador, adicionando a la reacción una sal de paladio y trifenilfosfano. Por ejemplo, el complejo tetraquis(trifenilfosfano)paladio(0) (XC) ha sido efectivo en el acoplamiento intramolecular para la obtención de Plagiocina D<sup>156</sup> o en el acoplamiento de yodobenceno con alquenilestannanos,<sup>157</sup> empleando cantidades de Pd del orden del 1 a 5% molar. El complejo diclorobis(trifenilfosfano)paladio(II) (XCI), se ha utilizado en el acoplamiento de 6-cloropurinas con alquenil- y arilestannanos usando un 3% molar en Pd<sup>158</sup> así como en la síntesis de heteroarilpirroles a partir de yoduros o bromuros de arilo.<sup>159</sup> Kosugi y col. han estudiado el acoplamiento de arilestannanos con yodo- y bromoanisoles utilizando Pd(dba)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub>, siendo necesario el uso de Bu<sub>4</sub>NF como aditivo para obtener buenos rendimientos.<sup>160</sup>

Maleczka y colaboradores<sup>146,161</sup> han desarrollado una nueva metodología, en la cual se lleva a cabo el acoplamiento entre haluros de alquenilo y alquenilestannanos generados *in situ* a partir de un triple enlace, Bu<sub>3</sub>SnH o (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O en cantidades catalíticas y polihidroximetilsilano (PHMS). Para llevar a cabo esta reacción se ha utilizado diclorobis(trifenilfosfano)paladio (II) para la hidroestannilación, y la mezcla de Pd(dba)<sub>2</sub>/tri(2-furil)fosfano (XCII) (Figura 38) para el acoplamiento de Stille.

<sup>156</sup> Fukuyama, Y.; Yaso, H.; Nakamura, K.; Kodama, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 105.

<sup>157</sup> Tivola, P. B.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, 437.

<sup>158</sup> Gundersen, L.-L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3155.

<sup>159</sup> Wang, J.; Scott, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3247.

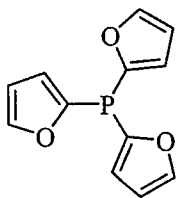
<sup>160</sup> Fugami, K.; Ohnuma, S.-Y.; Kameyama, M.; Saotome, T.; Kosugi, M. *Synlett* **1999**, 63.

<sup>146</sup> (a) Maleczka Jr., R. E.; Terstiege, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9622. (b) Maleczka Jr., R. E.;

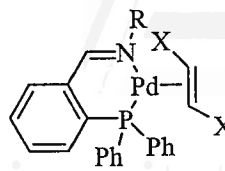
Gallagher, W. P.; Terstiege, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 384.

<sup>161</sup> (a) Gallagher, W. P.; Terstiege, I.; Maleczka Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3194. (b)

Maleczka Jr., R. E.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4173.



XCI

X = COOCH<sub>3</sub>

XCIIIa: R = Me

XCIIIb: R = CMe<sub>3</sub>

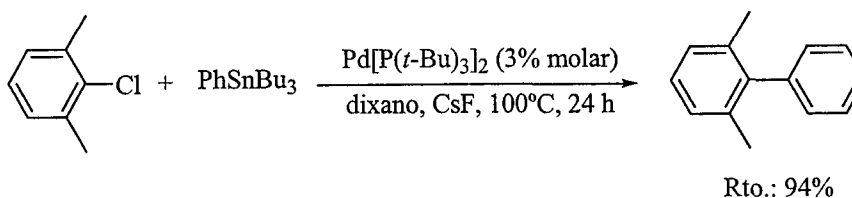
XCIIIc: R = Ph

XCIII d: R = 4-MeOPh

Figura 38

También se han utilizado complejos mixtos iminofosfina-paladio(0) (XCIII, Figura 38), para la reacción de Stille entre yodobenceno y compuestos de estaño, siendo el valor de TON más alto obtenido de 850.<sup>162</sup>

De todos los catalizadores descritos hasta el momento en la bibliografía, la combinación de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y P(*t*-Bu)<sub>3</sub> en relación 1:4 es el que ha proporcionado los mejores resultados, al ser capaz de catalizar la reacción entre cloruros de arilo, tanto activados como desactivados, y organoestannanos (Esquema 59).<sup>163</sup>



Esquema 59

#### II.1.2.4.3. Complejos de Pd-Ligandos tipo Carbeno N-Heterocíclicos

Nolan y Grasa han demostrado que el uso de una sal de paladio, preferentemente Pd(OAc)<sub>2</sub>, en combinación con una sal de imidazolio (XXXVI, LXXXI, Figura 39) es un catalizador muy efectivo en la reacción de acoplamiento de bromuros- y cloruros de arilo con alquénil- y arilestannanos,<sup>164</sup> siendo necesario el uso de un 3% molar en Pd.

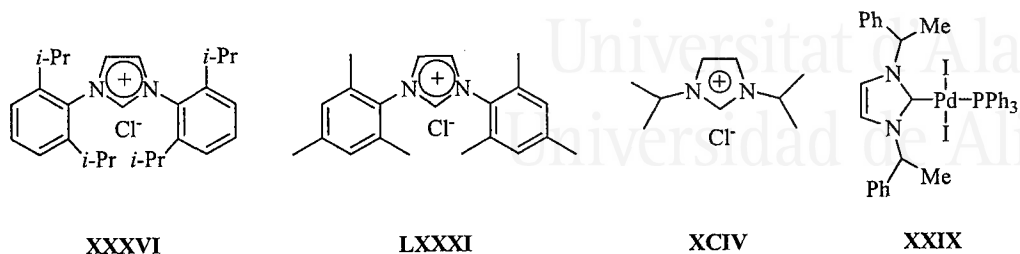
<sup>162</sup> Scrivanti, A.; Matteoli, U.; Beghetto, V.; Antonaroli, S.; Crociani, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6881.

<sup>163</sup> (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2411. (b) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.

<sup>164</sup> Grasa, G. A.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 119.

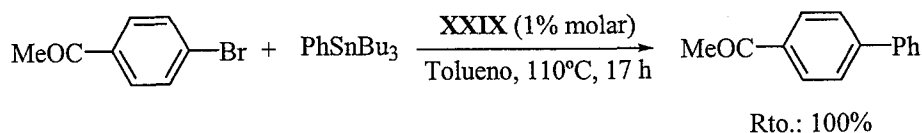


Estos mismos autores ya habían realizado previamente el acoplamiento entre 4-clorotolueno y feniltrimetilestannano empleando el sistema catalítico formado por Pd(OAc)<sub>2</sub> y la sal de imidazolio **XCIV** (Figura 39).



**Figura 39**

El complejo mixto **XXIX**<sup>62d</sup> cataliza el acoplamiento entre bromuros desactivados (4-bromoacetofenona) y feniltrimetilestannano con elevados rendimientos (Esquema 60), pero no es efectivo para cloruros de arilo (4% de rendimiento para 4-cloroacetofenona en 17 h).



**Esquema 60**

#### II.1.2.4.4. Paladaciclos

Dentro de los catalizadores fosforados, el catalizador de Herrmann I ha resultado ser muy efectivo en el acoplamiento de bromuros de arilo con compuestos ariltrimetilestannanos, llegándose a alcanzar un valor máximo de TON de 1650.<sup>20e</sup> Por otro lado, el complejo **LXXXV** (Figura 40), ha mostrado una alta capacidad para catalizar el acoplamiento entre cloruros de arilo (activados y desactivados) y organoestannanos empleando un 1% molar en Pd, en dioxano y a 100°C.<sup>165</sup>

<sup>62d</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C.-P.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616.

<sup>20e</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.

<sup>165</sup> Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hazelwood, S. L. *Chem. Commun.* **2002**, 2608.

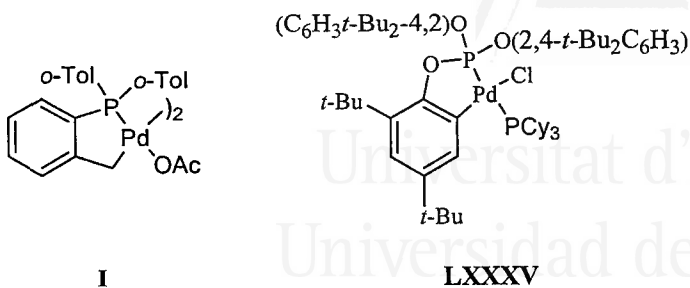
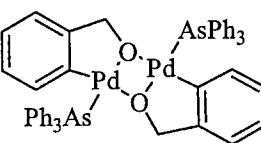
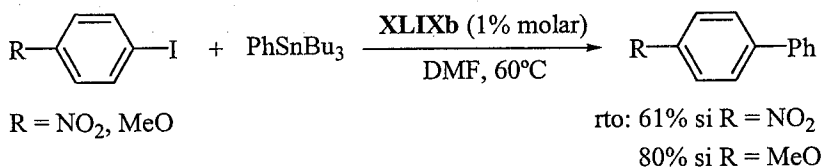


Figura 40

Por último, el paladaciclo oxigenado **XLIXb**, preparado por Echavarren y col.,<sup>77</sup> cataliza la reacción de acoplamiento entre yoduros activados y desactivados con feniltributilestannano proporcionando valores de TON comprendidos entre 61 y 80 (Esquema 61).

**XLIXb**

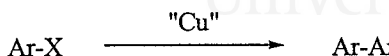
Esquema 61

<sup>77</sup> Muñoz, M. P.; Martín-Matute, B.; Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 338.

### II.1.3. Reacción de Ullmann

#### II.1.3.1. Introducción

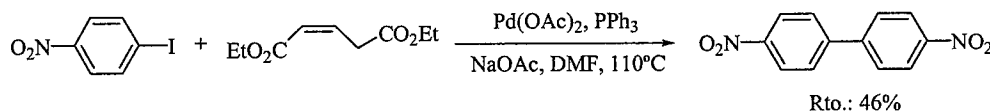
La ruta original y más ampliamente usada para preparar biarilos simétricos es la reacción de Ullmann,<sup>10</sup> que consiste en el homoacoplamiento de haluros de arilo en presencia de cobre (Esquema 62).



Esquema 62

La necesidad de evitar las drásticas condiciones requeridas para los acoplamientos Ullmann bajo condiciones de reacción típicas (altas temperaturas, >200°C), ha motivado la búsqueda de metodologías catalíticas donde se empleen condiciones de reacción más suaves. De particular importancia son los métodos que utilizan cantidades catalíticas de Ni(0), donde empleando un correductor como Zn,<sup>166</sup> LiH<sup>167</sup> o métodos electroquímicos,<sup>168</sup> se regeneran las especies catalíticamente activas. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de correductor empleando Ni(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en DMF.<sup>169</sup>

Por lo que respecta al empleo de paladio como catalizador, conviene destacar que la formación de biarilos a partir de haloarenos en presencia de cantidades catalíticas de Pd, ya fue observada como proceso no deseado en estudios llevados a cabo sobre el acoplamiento de yoduros arílicos activados y olefinas (Esquema 63).<sup>170</sup>



Esquema 63

<sup>10</sup> (a) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139. (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613. (c) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1965**, *19*, 95. (d) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, *9*. (e) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215. (f) Knight, D. W. en *Comprehensive Organic Synthesis, Vol 3*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon, Oxford, 1991, capítulo. 2, pp. 499.

<sup>166</sup> (a) Zembayashi, M.; Tamao, K.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4089. (b) Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80.

<sup>167</sup> Massicot, F.; Schneider, R.; Fort, Y. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 664.

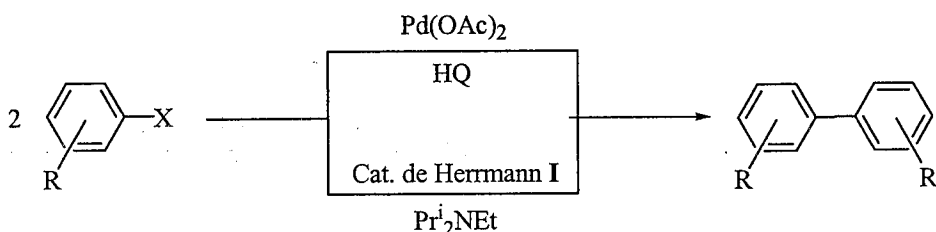
<sup>168</sup> (a) Troupel, M.; Rollin, Y.; Sibille, S.; Fauvarque, J. F.; Périchon, J. *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 26. (b) Nédélec, J. Y.; Périchon, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *185*, 141. (c) Courtois, V.; Barhdadi, R.; Troupel, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11569. (d) Courtois, V.; Barhdadi, R.; Condon, S.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5993.

<sup>169</sup> Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4243.

<sup>170</sup> (a) Brenda, M.; Knebelkamp, A.; Greiner, A.; Heitz, W. *Synlett* **1991**, 809. (b) Padmanabhan, S.; Gavaskar, K. V.; Triggle, D. J. *Synth. Commun.* **1996**, *3109*.

Muy recientemente se han puesto a punto diversas metodologías muy eficientes para llevar a cabo acoplamientos biarílicos catalizados por paladio. esta transformación. Estas metodologías se fundamentan en el acoplamiento reductor de los haluros de arilo, regenerándose el Pd(0) mediante el empleo de un agente reductor orgánico como ácido fórmico, 2-propanol u otros disolventes orgánicos. El uso de cantidades catalíticas de un complejo de paladio para la obtención de biarilos fue descrito en un principio por los grupos de Norman<sup>171</sup> y Bamfield<sup>172</sup> usando la combinación Pd/formiato en condiciones de transferencia de fase. Los rendimientos obtenidos fueron moderados, lo que junto al hecho de que las condiciones empleadas no fueran compatibles con diversos grupos funcionales como aldehído o nitro, llevó a la modificación de las mismas.

Entre las modificaciones desarrolladas, conviene destacar los trabajos llevados a cabo por Luo<sup>173</sup> y Rawal,<sup>174</sup> en los que se han conseguido acoplamientos biarílicos con buenos rendimientos, bien empleando como aditivos aminas terciarias o hidroquinona, respectivamente (Esquema 64).



**Esquema 64**

### II.1.3.2. Mecanismo y Catalizadores

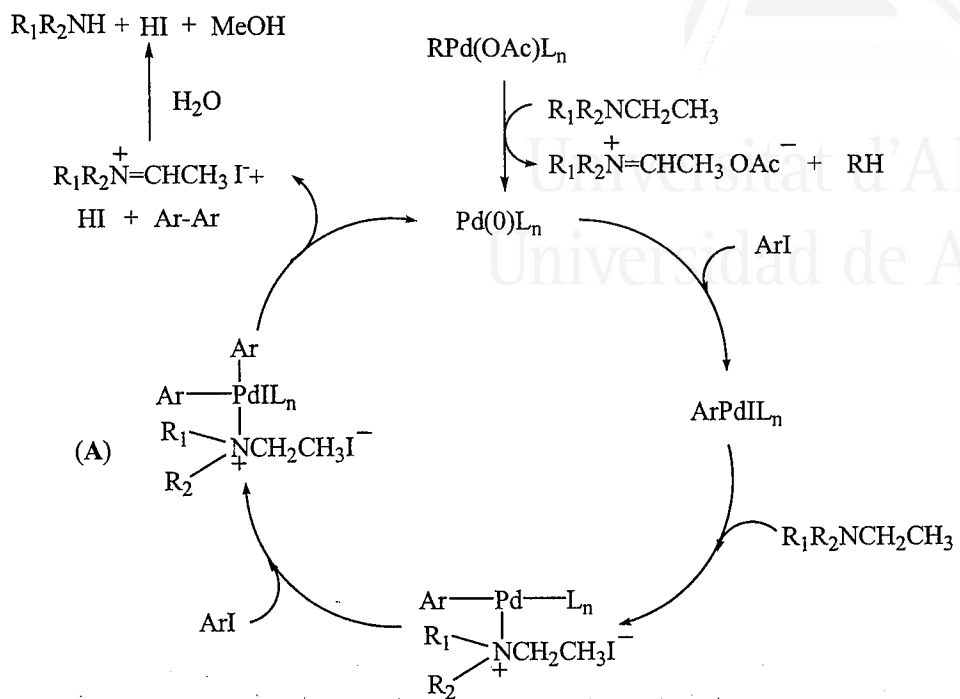
Para la reacción de homoacoplamiento catalizada por paladio en presencia de aminas terciarias, Luo ha propuesto un ciclo catalítico en el que se involucran especies de Pd(IV) (Esquema 65). En primer lugar se produce la activación del catalizador mediante la reducción del Pd(II) a Pd(0) con la amina, la cual se oxida a la correspondiente sal de iminio. A continuación, se produce la adición oxidante del yoduro de arilo al Pd(0), e intercambio yodo/amina seguido de una segunda adición oxidante del yoduro arílico para dar lugar a las correspondientes especies de Pd(IV) A, que tras sufrir un proceso de eliminación reductora dan lugar al biarilo, ácido yodídrico y la sal de iminio. Precisamente la formación de sales de amonio con el ácido yodídrico es la base experimental en la que se apoya el mecanismo propuesto.

<sup>171</sup> Clark, F. R. S.; Norman, R. O. C.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1975**, 121.

<sup>172</sup> (a) Bamfield, P.; Quan, P. M. *Synthesis* **1978**, 537. (b) Bamfield, P. Quan, P. M. Patente Alemana 2,540,740, 1976.

<sup>173</sup> Luo, F.-T.; Jeevanandam, A.; Basu, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7939.

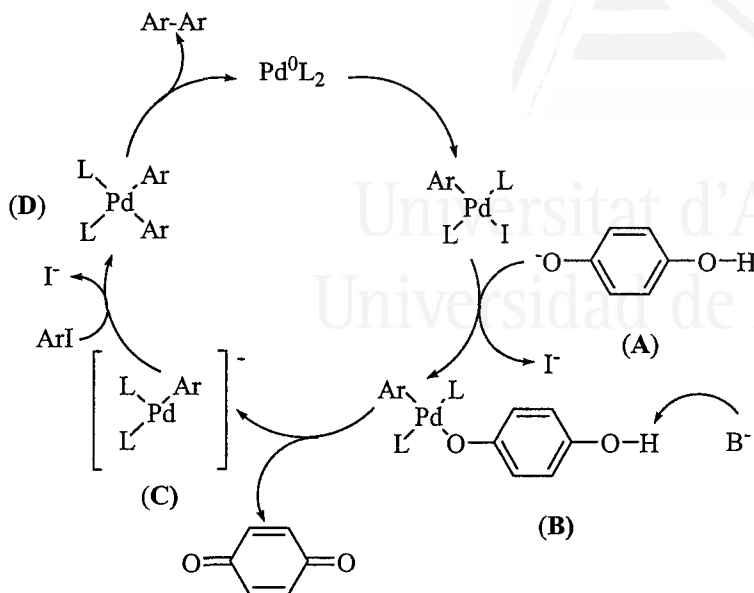
<sup>174</sup> Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1205.



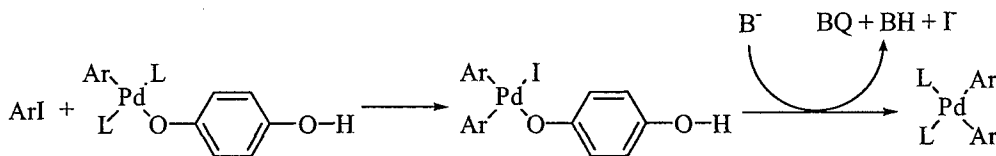
Esquema 65

Por otro lado, Rawal ha propuesto un ciclo catalítico para la metodología puesta a punto por su grupo empleando hidroquinona como aditivo, en el cual el papel de este aditivo es la generación de especies aniónicas de paladio catalíticamente activas como las propuestas por Jutand<sup>24</sup> (Esquema 66). De esta manera la reacción de estas especies con el yodoareno, produce las especies de diarilpaladio, cuya eliminación reductora da lugar al producto Ullmann. Otra posibilidad mecanística propuesta y que involucra Pd(IV), es que el complejo de Pd(II) formado entre en paladio y la hidroquinona, reaccione directamente con el yoduro de arilo para producir el intermedio de Pd(IV). Este mecanismo se describe en el Esquema 67.

<sup>24</sup> Amatore, Ch.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.



Esquema 66



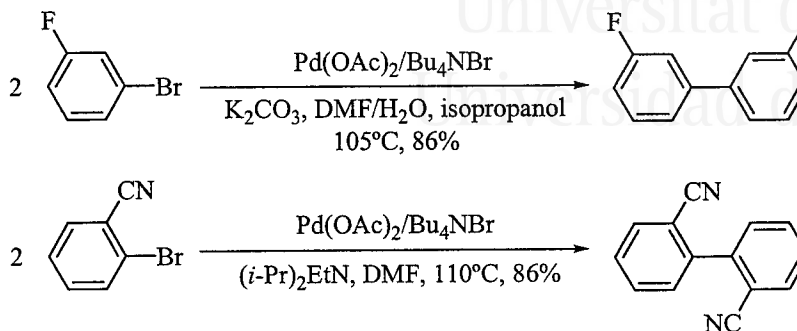
Esquema 67

El papel de la hidroquinona en la reacción no ha sido todavía descrito, ya que no se ha detectado benzoquinona en el medio de reacción cuando ésta finaliza. Si bien, la hidroquinona es esencial, pues en su ausencia el acoplamiento no se produce. Parece aceptarse el hecho de que la hidroquinona se regenera a partir de la benzoquinona en condiciones básicas a través del 1,2,4-trihidroxibenceno, lo que en un principio explicaría la ausencia de benzoquinona al final de la reacción.

Por lo que respecta a los complejos de paladio empleados en la reacción tipo Ullmann, los catalizadores más utilizados han sido diversas sales de paladio, aunque recientemente también se han utilizado complejos de paladio con ligandos fosforados y paladaciclos.

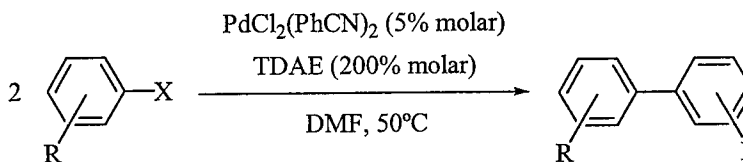
Como ya se ha comentado anteriormente, el uso de sales de  $\text{Pd(II)}$  en la reacción de homoacoplamiento de haluros de arilo, se suele llevar a cabo en presencia de un agente reductor (derivados de formiato, 2-propanol, etc.) y ha cobrado importancia en los últimos años debido a la metodología desarrollada por

Lemaire y col.,<sup>175</sup> que permite el homoacoplamiento de bromobencenos en presencia de diisopropiletilamina, Bu<sub>4</sub>NBr y una cantidad importante de Pd(OAc)<sub>2</sub> (5% molar), pudiéndose evitar en ocasiones el uso de 2-propanol como reductor (Esquema 68).



**Esquema 68**

Tanaka y col.<sup>176</sup> han estudiado el efecto que tiene en el acoplamiento, principalmente de bromuros arílicos, la sustitución de (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt por tetraquis(dimetilamino)etileno (TDAE). Para ello han empleado 5% molar en Pd de una sal [por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>] en DMF, obteniendo rendimientos comprendidos entre un 81 y un 94% (Esquema 69).



**Esquema 69**

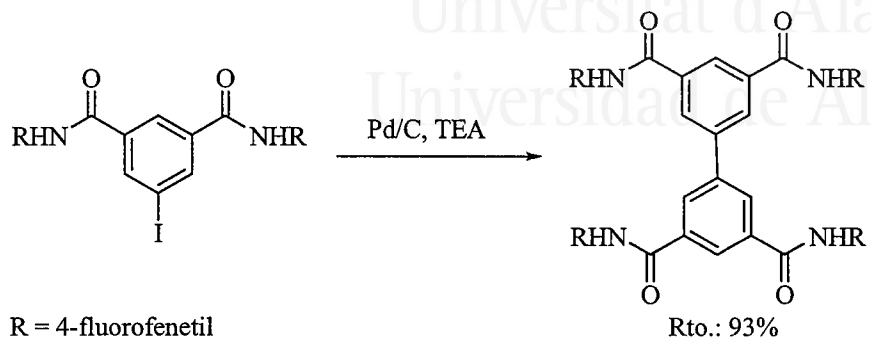
Andersson y col.<sup>177</sup> han planteado el uso de catalizadores heterogéneos para facilitar el aislamiento y purificación del producto, para ello se ha reemplazado Pd(OAc)<sub>2</sub> por Pd sobre carbón (10% Pd/C, Esquema 70). Esta metodología basada en catalizadores soportados sobre carbón, también ha sido empleada por Sasson y

<sup>175</sup> (a) Penalva, V.; Hassan, J.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2559. (b) Hassan, J.; Penalva, V.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13793. (c) Hassan, J.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 857. (d) Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8791. (e) Hassan, J.; Hathroubi, C.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845.

<sup>176</sup> Kuroboshi, M.; Waki, Y.; Tanaka, H. *Synlett* **2002**, 637.

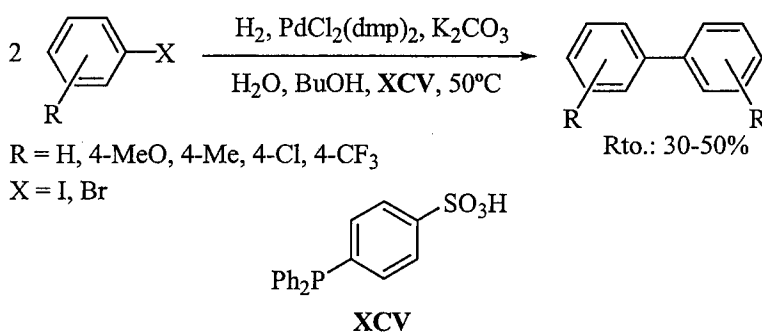
<sup>177</sup> Boger, D. L.; Goldberg, J.; Andersson, C. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2422.

col.,<sup>178</sup> que han utilizado como catalizador un 5% molar de Pd/C junto con un agente reductor (formiato de sodio o 2-propanol) en el homoacoplamiento de yodo-, bromo- y clorobenceno obteniéndose altos rendimientos en todos los casos. El uso de Bu<sub>4</sub>NBr disminuye los tiempos de reacción.



**Esquema 70**

Por lo que respecta a los catalizadores de paladio con ligandos fosforados empleados en la reacción, los más utilizados han sido tetraquis(trifenil)fosfinapaladio(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>], aunque también se han utilizado otro tipo de ligandos fosforados, como es el caso de la fosfina soluble en agua XCV, cuyo complejo de paladio cataliza el homoacoplamiento de yoduros y bromuros de arilo con rendimientos moderados (Esquema 71).



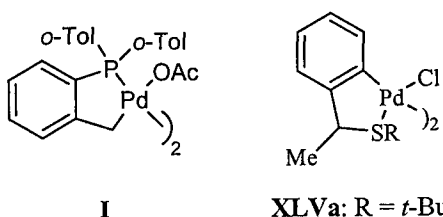
**Esquema 71**

<sup>178</sup> (a) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6117. (b) Mukhopadhyay, S.; Ratner, S.; Spermat, A.; Qafisheh, N.; Sasson, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 297. (c) Gitis, D.; Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Sasson, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 109



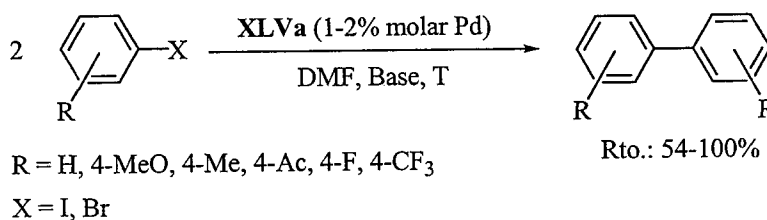
Rawal y col.<sup>174</sup> han llevado a cabo el homoacoplamiento de yoduros y bromuros de arilo (tanto activados como desactivados) con buenos rendimientos (comprendidos entre un 37 y un 99%), utilizando cantidades variables (2-5 % molar) de Pd(OAc)<sub>2</sub> y P(*o*-Tol)<sub>3</sub> como ligando en presencia hidroquinona como aditivo.

Por último, y por lo que respecta a paladaciclos, el empleo de estos sistemas en la reacción de homoacoplamiento de haluros de arilo, no ha sido muy estudiado. Dentro de los paladaciclos tipo PC, el catalizador de Herrmann I (Figura 41) ha sido empleado por Luo y col.,<sup>173</sup> en el homoacoplamiento de yoduros arílicos con cantidades del 1% molar en Pd en presencia de diisopropiletilamina como base.



**Figura 41**

Así mismo, Dupont y col.<sup>179</sup> han investigado la efectividad de los complejos **XLVa** en la reacción de homoacoplamiento tanto de yoduros como de bromuros de arilo. Este sistema azufrado ha resultando ser muy eficiente con rendimientos comprendidos entre un 54 y un 100%, utilizándose entre un 1 y un 2% molar en Pd (Esquema 72).



**Esquema 72**

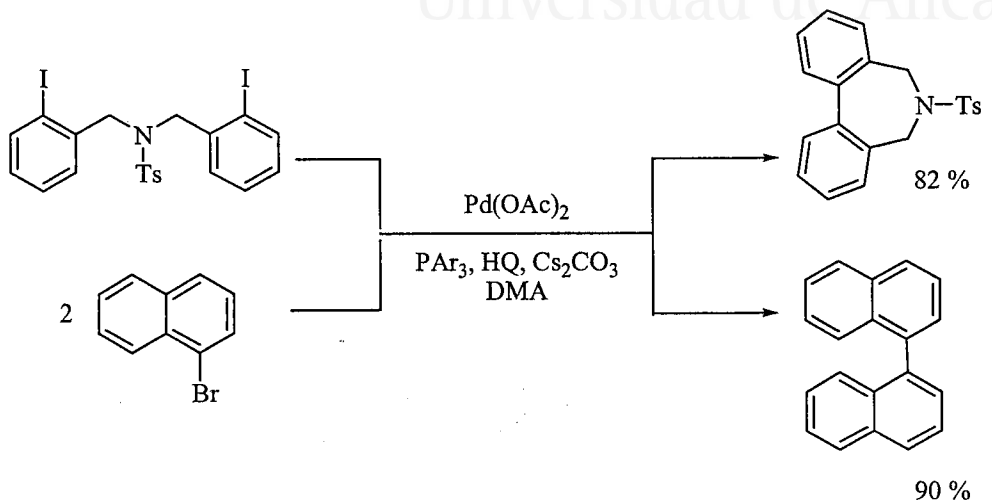
<sup>174</sup> Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205.

<sup>173</sup> Luo, F.-T.; Jeevanandam, A.; Basu, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939.

<sup>179</sup> Silveira, P. B.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2327.

### II.1.3.3. Aplicaciones

La síntesis de biarilos empleando la metodología Ullmann catalizada por paladio, sin implicar ningún otro tipo de metal no ha sido muy explotada, aunque puede llevarse a cabo tanto inter como intramolecularmente. En el Esquema 73 se muestran algunos ejemplos:<sup>174</sup>



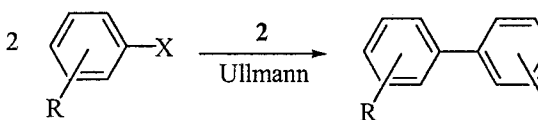
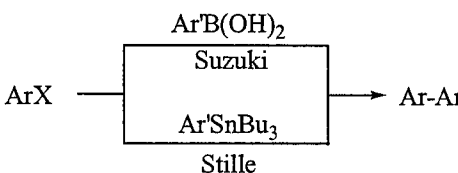
Esquema 73

Cuando empezamos a trabajar en octubre de 1999 con paladacillos derivados de oximas como catalizadores en las reacción de Suzuki-Miyaura, Stille y Ullmann, el uso de paladacillos no era muy común y estaba limitado a los complejos fosforados de Herrmann (I) (empleado en la reacción de Suzuki, Stille y Ullmann), y de Bedford (XXXIX), empleado en la reacción de Suzuki. Así mismo, el paladacillo nitrogenado de Milstein (II) (derivado de imina), había sido descrito como precatalizador para la reacción de Suzuki.

<sup>174</sup> Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205.

## II.2. OBJETIVOS

Con estos antecedentes sobre el empleo de catalizadores de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado C-C para la síntesis de biarilos, se creyó de especial interés el empleo de los paladaciclos derivados de oximas **2** como precatalizadores en la síntesis de biarilos mediante tres metodologías: la reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de Stille y la reacción de Ullmann.



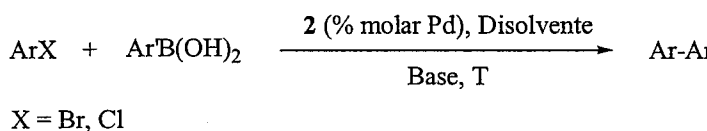


Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

## II.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### II.3.1. Reacción de Suzuki-Miyaura

En este apartado se describen los resultados obtenidos sobre el acoplamiento entre bromuros y cloruros de arilo con ácidos bencenoborónicos catalizado por los paladaciclos derivados de oximas **2** (Esquema 74).



Esquema 74

#### II.3.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción y Estudio de la Estabilidad de los Catalizadores **2**

En este apartado se estudia la actividad de los distintos complejos **2** (Figura 42), así como su estabilidad bajo las condiciones de reacción empleadas para llevar a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura.

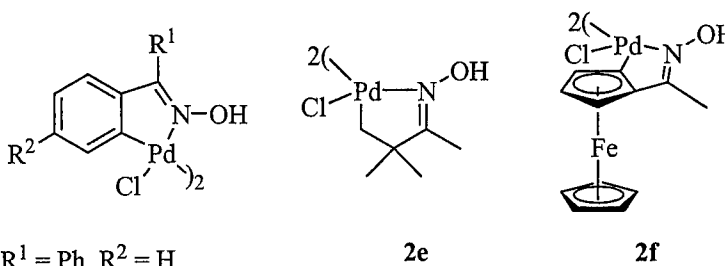
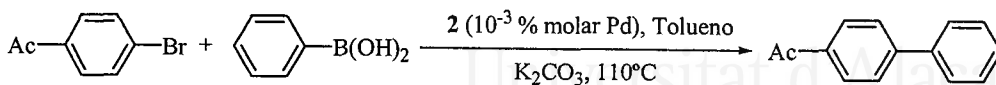


Figura 42

Con el fin de comprobar la actividad catalítica de los diversos paladaciclos **2**, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y ácido bencenoborónico en tolueno a 110°C, en presencia de carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

como base y con una cantidad de catalizador de  $10^{-3}\%$  molar en Pd (Esquema 75, Tabla 8).



Esquema 75

Tabla 8. Reacción de Suzuki-Miyaura: Estudio del Catalizador.

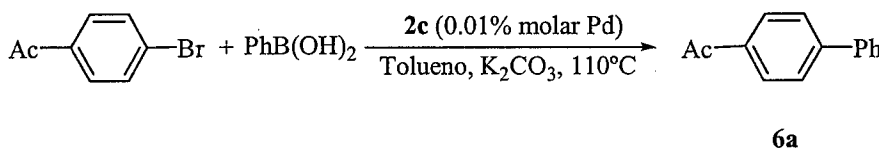
Entrada	2 ( $10^{-3}\%$ molar Pd)	t (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>	TON	TOF ( $\text{h}^{-1}$ )
1	2a	0'5	92	92000	184000
2	2b	0'5	82	82000	164000
3	2c	0'5	99	99000	198000
4	2d	1	93	93000	93000
5	2e <sup>b</sup>	1	75	750	750
6	2f	1	98	98000	98000
7	$\text{Li}_2\text{PdCl}_4$	5	42	42000	8400
8	2c <sup>c</sup>	5	27	27000	5400
9	2c <sup>d</sup>	2	77	77000	38500

<sup>a</sup> Determinado por CLG, respecto a ArBr usando decano como patrón interno. <sup>b</sup> La reacción se llevó a cabo con un  $0'1\%$  molar en Pd. <sup>c</sup> 2c se generó *in situ* en el medio de reacción. <sup>d</sup> Se añadió a la reacción 1 equivalente, respecto a 2c, de la oxima derivada de 4,4'-diclorobenzofenona 1c.

La reacción proporcionó rendimientos similares y conversiones prácticamente cuantitativas para casi todos los complejos diméricos excepto para el catalizador derivado de la pinacolona 2e, con tiempos de reacción comprendidos entre 0'5 y 1 h. Los catalizadores que poseían como ligando una oxima derivada de una benzofenona (2a-2c), fueron los que proporcionaron un valor de número de ciclos por hora (TOF) más altos, estando comprendidos entre 164000 y 198000  $\text{h}^{-1}$  (Tabla 8, entradas 1-3). Entre ellos, la reacción con el complejo derivado de la 4,4'-dimetoxibenzofenona 2b fue un poco más lenta bajo las mismas condiciones de reacción (Tabla 8, entrada 2). Los paladacillos 2d y 2f, derivados de la acetofenona y del 1-acetilferroceno respectivamente, proporcionaron resultados ligeramente inferiores. También se estudió la actividad catalítica del  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  y del catalizador 2c preparado *in situ* a partir de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  ( $10^{-3}\%$  molar en Pd) así como de la oxima derivada de 4,4'-diclorobenzofenona 1c ( $10^{-3}\%$  molar) en presencia de un exceso de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base (Tabla 8, entradas 7 y 8). En ambos casos los rendimientos fueron significativamente inferiores, tras 5 h, al resultado obtenido utilizando 2c como catalizador (conversión completa después de 0'5 h). Además, basándose en un

estudio realizado por Bedford,<sup>136</sup> en el que se demostraba que la adición de un equivalente de ligando libre a la reacción implicaba un aumento en la actividad del catalizador, se añadió un equivalente de la oxima derivada de la 4,4'-diclorobenzofenona **1c** al medio de reacción. Sin embargo, en nuestro caso no se vió reflejado aumento alguno en la actividad catalítica del sistema (Tabla 8, entrada 9).

Una vez comprobada la actividad catalítica de los paladadiciclos **2**, se procedió al estudio de su estabilidad térmica bajo las condiciones de reacción, tomando como referencia el catalizador derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**. Con tal fin, se realizaron sucesivos ciclos catalíticos de la reacción de acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y ácido bencenoborónico en tolueno a 110°C utilizando 0'01% molar en Pd del dímero **2c**. Tras finalizar cada ciclo se añadieron de nuevo los reactivos (4-bromoacetofenona, ácido bencenoborónico y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y se siguió la evolución de la reacción mediante análisis de CLG, realizándose un total de 5 ciclos en los que se obtuvieron altos rendimientos en todos los casos, observándose un sucesivo y ligero aumento en el tiempo de reacción (Esquema 76). Con este resultado pudimos concluir que los paladadiciclos **2** eran térmicamente estables bajo las condiciones de reacción estudiadas, al no presentar proceso alguno de desactivación en los 5 ciclos sucesivos de reacción realizados.

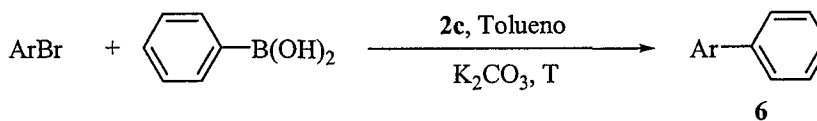


Primer ciclo: 99%, 25 min  
 Segundo ciclo: 99%, 25 min  
 Tercer ciclo: 97%, 60 min  
 Cuarto ciclo: 95%, 120 min  
 Quinto ciclo: 90%, 120 min

Esquema 76

### II.3.1.2. Reacción de Suzuki-Miyaura: Bromuros de Arilo

Una vez finalizado el estudio de la estabilidad de los catalizadores **2**, se procedió a estudiar el acoplamiento entre diversos bromuros de arilo y ácido bencenoborónico (Esquema 77, Tabla 9).



Esquema 77

<sup>136</sup> Bedford, R. B.; Welch, S. L. *Chem. Commun.* **2001**, 129.

El complejo **2c** demostró ser un catalizador muy eficiente para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura de bromuros arílicos, ya que proporcionó los correspondientes biarilos **6** con excelentes rendimientos. Bajo las condiciones estándar desarrolladas para bromoarenos (tolueno como disolvente,  $K_2CO_3$  como base y 0'005 % molar de **2c** a 110°C), se consiguió que tuviera lugar el acoplamiento de bromuros de arilo pobres en electrones (activados) y ricos en electrones (desactivados) de forma efectiva, consiguiéndose alcanzar valores de TON de  $9'9 \times 10^4$  y  $3'5 \times 10^4$  respectivamente (Tabla 9, entradas 1 y 9). También fue posible alcanzar valores de TON más altos con 4-bromoacetofenona ( $5 \times 10^5$ ) disminuyendo la cantidad en Pd hasta 10<sup>-4</sup>% molar, siendo necesario subir la temperatura a 160°C y emplear DMF como disolvente en lugar de tolueno (Tabla 9, entrada 2). Además, el paladacido **2c** ha sido capaz de catalizar el acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y ácido bencenoborónico a temperatura ambiente, si bien empleando tiempos de reacción más largos y una mayor cantidad de paladio (0'2% molar, Tabla 9, entrada 3).

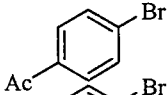
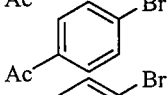
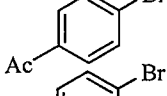
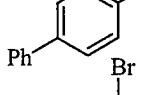
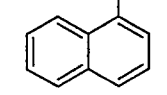
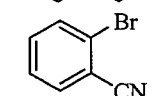
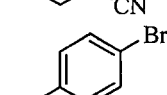
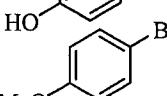
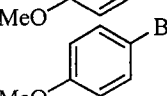
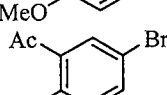
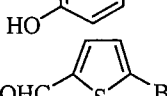
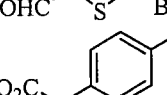
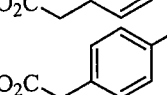
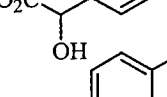
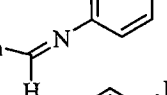
Bromuros de arilo con sustituyentes en *orto* como el 2-bromobenzonitrilo, reaccionaron eficientemente, proporcionando el correspondiente 2-cianobifenilo (**6d**) con un rendimiento del 98% en 0'5 h (Tabla 9, entrada 6). Cabe destacar el comportamiento de bromuros ricos en electrones como el 4-bromofenol y el 4-bromoanisol (Tabla 9, entradas 7 y 8), ya que estos sustratos desactivados mostraron una actividad catalítica (TON  $\approx 10^4$ ) similar a la de los no activados (Tabla 9, entradas **4**, **5** y **10**). El bromuro heterocíclico 5-bromo-2-tiofenocarbaldehído, también se transformó en el correspondiente biarilo **6h** con una conversión del 81% (Tabla 9, entrada 11). Los compuestos **6i** (ácido bifenilacético) y **6j** (ácido 4-fenilmandélico), fueron sintetizados a partir de sus bromuros de arilo correspondientes en tiempos de reacción cortos con buenos rendimientos usando un 10<sup>-2</sup>% molar en Pd a 110°C (Tabla 9, entradas 12 y 13). Estos sustratos son muy interesantes desde el punto de vista farmacéutico. El ácido 4-fenilmandélico (felbinac) y el ácido 2-etil-4-bifenilacético (namoxyrato) poseen actividades antiinflamatorias y analgésicas, respectivamente.<sup>180</sup> Por último, cabe mencionar que las condiciones de reacción empleadas en este estudio fueron toleradas por distintos grupos funcionales como iminas y acetales, tal y como se muestra en la Tabla 19, entradas 14 y 15.

---

<sup>180</sup> USP Dictionary of USAN and International Drugs names.



**Tabla 9.** Reacción de Suzuki de Bromuros de Arilo con PhB(OH)<sub>2</sub> Catalizada por **2c**.

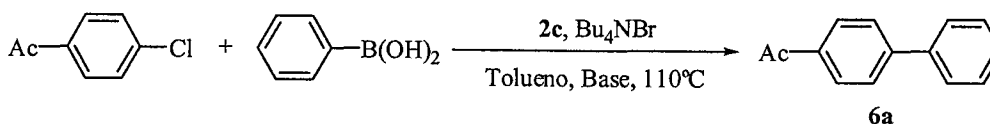
Entrada	ArBr	<b>2c</b> (% molar Pd) <sup>a</sup> T (°C) <sup>b</sup> t(h)	n°	Rto. (%) <sup>c</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )		
1		10 <sup>-3</sup>	110	0.5	<b>6a</b>	99	99000	198000
2		10 <sup>-4</sup>	160	8.5	<b>6a</b>	50	500000	5882
3		0.2	20	5	<b>6a</b>	>99 (>99)	500	100
4		10 <sup>-2</sup>	110	0.25	<b>6b</b>	91 (92)	9100	36400
5		10 <sup>-2</sup>	110	0.25	<b>6c</b>	97 (99)	9700	38800
6		10 <sup>-2</sup>	110	0.5	<b>6d</b>	98	9800	19600
7		10 <sup>-2</sup>	110	0.5	<b>6e</b>	97	9700	19400
8		10 <sup>-2</sup>	110	2	<b>6f</b>	94	9400	4700
9		10 <sup>-3</sup>	110	3	<b>6f</b>	35	35000	11667
10		10 <sup>-2</sup>	110	0.25	<b>6g</b>	98 (71)	9800	39200
11		10 <sup>-2</sup>	110	0.5	<b>6h</b>	81 (50)	8100	16200
12		10 <sup>-2</sup>	110	2	<b>6i</b>	(79)	7900	3950
13		10 <sup>-2</sup>	110	3.5	<b>6j</b>	(50)	5000	1429
14		10 <sup>-2</sup>	130	0.5	<b>6k</b>	86	8600	17200
15		10 <sup>-2</sup>	130	1	<b>6l</b>	91	9100	9100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArBr (2 mmoles), PhB(OH)<sub>2</sub> (3 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmoles), **2c**, tolueno (7 ml). <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArBr usando decano como patrón interno. Entre paréntesis, rendimiento aislado tras cromatografía flash o recristalización.

Por tanto, se puede concluir que los paladaciclos derivados de oxima **2**, catalizan el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de bromuros arílicos con ácido bencenoborónico con buenos resultados. Las reacciones se pueden llevar a cabo empleando cantidades de catalizador muy bajas (hasta un  $10^{-4}$ % molar en Pd, TON =  $5 \times 10^5$ ) en tiempos cortos de reacción, no siendo necesario el empleo de atmósfera inerte o la previa purificación de los reactivos o disolventes. Así mismo, las condiciones de reacción optimizadas toleran una gran variedad de grupos funcionales.

### II.3.1.3. Reacción de Suzuki-Miyaura: Cloruros de Arilo

Cuando se emplearon las condiciones típicas para bromoarenos (tolueno,  $K_2CO_3$ ,  $110^\circ C$ , **2c**, 0.01% molar en Pd) al acoplamiento entre la 4-cloroacetofenona y el ácido bencenoborónico, no se obtuvo producto alguno resultante de la reacción. Así, con los antecedentes descritos sobre el efecto beneficioso del  $Bu_4NBr$  en la reacción de Suzuki-Miyaura prácticamente no hubo reacción de acoplamiento, pero como se conocía el efecto beneficioso que podía tener la presencia de  $Bu_4NBr$  en el medio de reacción,<sup>113</sup> se llevó a cabo la reacción en presencia de un 20% molar de este aditivo. Bajo estas condiciones, se obtuvo el correspondiente 4-acetilbifenilo (**6a**) con un bajo rendimiento acompañado de una cantidad considerable de bifenilo, resultante del homoacoplamiento del ácido bencenoborónico (Tabla 11, entrada 1).<sup>181</sup> Con este resultado en nuestras manos, procedimos a realizar un estudio sobre el potencial efecto que diversos aditivos podrían tener sobre el rendimiento de la reacción (Esquema 78, Tabla 10).



**Esquema 78**

Se estudiaron distintos aditivos, siendo el  $Bu_4NBr$  el que dio lugar a los mejores resultados. Otras sales de amonio, tales como  $Bu_4NCl$ ,  $Bu_4NI$  y  $Bu_4NHOSO_4$ , proporcionaron menores rendimientos (Tabla 10, entradas 1-4). Otras sales inorgánicas como  $NaCl$ ,  $NaBr$ ,  $NaI$  y  $LiBr$ , fueron estudiadas con el objeto de comprobar si el efecto potenciador en la actividad del catalizador observado cuando

<sup>113</sup> Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.

<sup>181</sup> Para el homoacoplamiento de ácidos arenoborónicos catalizado por Pd ver: (a) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346. (b) Smith, K. A.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S.; Naeslund, C. G. M.; Deacon, G. B. *Synlett* **1997**, 131. (c) Wong, M. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4087. (d) Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2525. (e) Kabalka, G. W.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3067. (f) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541.

se empleó Bu<sub>4</sub>NBr, podría ser debido sencillamente al contraión de la sal de amonio (Tabla 10, entradas 5-8). Esta hipótesis fue rechazada, al no observarse producto de reacción en ninguno de los casos. También fueron estudiados como aditivos ligandos orgánicos nitrogenados como la *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), que es capaz de estabilizar nanopartículas de paladio en agua,<sup>182</sup> y la *N,N'*-dimetilglioxima (DMG),<sup>129a</sup> que ha mostrado ser un ligando efectivo en el acoplamiento tanto de bromuros como de cloruros arílicos con ácidos arenoborónicos. Sin embargo, de nuevo, empleando el paladaciclo **2c**, no se observó producto alguno de reacción bajo estas condiciones (Tabla 10, entradas 9 y 10).

**Tabla 10.** Reacción de Suzuki de Cloruros de Arilo: Aditivo y Base.

Entrada	<b>2c</b> (% molar Pd)	Aditivo <sup>b</sup>	Base	t (h)	Rto. (%) <sup>c</sup>	TON
1	0'01	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	13 (9)	1300
2	0'01	Bu <sub>4</sub> NCl (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	9 (9)	900
3	0'01	Bu <sub>4</sub> NI (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	-	-
4	0'01	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	2 (1)	200
5	0'01	NaCl (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	-	-
6	0'01	NaBr (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	-	-
7	0'01	NaI (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	2	200
8	0'01	LiBr (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	2 (2)	200
9	0'01	DMAP	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	-	-
10	0'01	DMG	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	-	-
11	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	37 (11)	370
12	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (40)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	27 (9)	270
13	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (60)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	30 (10)	300
14	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (80)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	6	29 (10)	290
15	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	26 (16)	260
16	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5	23 (28)	230
17	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	NaOH	5	7 (6)	70
18	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	KOH	5	7 (6)	70
19	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	TEA	5	1 (2)	10
20	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NEt	5	-	-
21	0'1	Bu <sub>4</sub> NBr (20)	Pirrolidina	5	-	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArCl (2 mmoles), PhB(OH)<sub>2</sub> (3 mmoles), Base (4 mmoles), Aditivo, 110°C, **2c**. <sup>b</sup> Entre paréntesis % molar de aditivo. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArCl usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento de bifenilo.

Una vez determinado que el aditivo a emplear era el Bu<sub>4</sub>NBr, se procedió al estudio de la cantidad en que se debería utilizar en la reacción. Para ello se tomó

<sup>182</sup> Gittins, D. I.; Caruso, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3001.

<sup>129a</sup> Grasa, G. A.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1077.

como modelo la reacción de acoplamiento de 4-cloroacetofenona y ácido bencenoborónico en presencia de 0'1% molar en Pd de **2c**. En las entradas 11-14 de la Tabla 10, se observa que un aumento de la cantidad de Bu<sub>4</sub>NBr no va acompañado de una mejora en el rendimiento del producto o de una disminución de la cantidad de bifenilo. Es más. Los resultados fueron muy similares en todos los casos. Por este motivo, se decidió seguir trabajando empleando un 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr.

En cuanto a la cantidad de catalizador a emplear, se observó que al aumentar 10 veces la carga de paladio se triplicó el rendimiento sin que prácticamente se alterase la cantidad obtenida de bifenilo (Tabla 10, entradas 1 y 11).

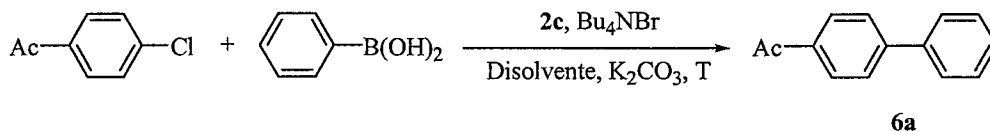
La optimización de la base (Tabla 10, entradas 12 y 16-22), mostró que las bases inorgánicas dieron mejores resultados que las orgánicas, y dentro de las inorgánicas las más apropiadas fueron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (entradas 12, 16 y 17), observándose siempre cantidades apreciables de bifenilo como subproducto en todos los casos. Otras bases inorgánicas, como hidróxidos alcalinos (entradas 18 y 19), fueron menos efectivas en las condiciones de reacción estudiadas, mientras que bases orgánicas como trietilamina, diisopropiletilamina y pirrolidina (entradas 19-21) inhibieron por completo la reacción, debido probablemente a su habilidad para enlazarse fuertemente al paladio, desactivándolo.

El disolvente y la temperatura fueron los últimos parámetros de reacción en ser estudiados (Esquema 79, Tabla 11), llevándose a cabo la optimización empleando 4-cloroacetofenona y ácido bencenoborónico en presencia de un 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr y 0'05% molar de **2c**.

En cuanto a los disolventes se refiere, disolventes apolares como tolueno o *p*-xileno (Tabla 11, entradas 1 y 2) a 110°C, dieron bajos rendimientos de 4-acetilbifenilo (**6a**) acompañados de una cantidad considerable de bifenilo (11%). Por tanto, se procedió al estudio de otros disolventes más polares (Tabla 11, entradas 3-7). La reacción no tuvo lugar cuando se llevó a cabo en THF a 110°C (reflujo intenso de THF) y proporcionó bajos rendimientos al utilizar dioxano y DMAC (Tabla 11, entradas 3-5). DMF y NMP resultaron ser los disolventes más adecuados obteniéndose un rendimiento en la reacción del 62% y del 66% respectivamente, pero siempre acompañados de cantidades significativas de bifenilo como subproducto (Tabla 11, entradas 6 y 7). Para conseguir mejorar los rendimientos obtenidos se utilizó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en lugar de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, por ser una de las bases que mejores resultados había mostrado en el proceso de optimización, consiguiéndose un notable aumento en el caso de emplear dioxano como disolvente, pero no así para la DMF (entradas 8 y 9). Con el fin de evitar la formación del bifenilo, se procedió a estudiar el efecto del agua en la reacción, ya que la relación disolvente/H<sub>2</sub>O se había usado previamente para controlar la selectividad de la reacción.<sup>183</sup> Utilizando H<sub>2</sub>O como codisolvente (DMF/H<sub>2</sub>O: 3/1) se consiguió disminuir la cantidad de bifenilo, pero no aumentar el rendimiento global de la reacción (Tabla 11, entrada 10). En cambio, cuando la cantidad de H<sub>2</sub>O se redujo hasta un 5% en volumen, tanto la DMF como la NMP y el dioxano proporcionaron los mejores rendimientos de 4-acetilbifenilo (85,

<sup>183</sup> Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385.

78 y 79%, Tabla 11, entradas 11, 12 y 14), al mismo tiempo que se apreció un aumento de rendimiento bastante acusado en el caso de utilizar tolueno (Tabla 11, entrada 13). Finalmente, se realizó la optimización de la temperatura. Este factor resultó ser decisivo cuando se combinó con la mezcla de disolventes adecuada, ya que cuando la reacción se llevó a cabo a 160°C en DMF/H<sub>2</sub>O: 95/5, se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción hasta un 99%, y lo que es más importante, únicamente se detectaron trazas de bifenilo mediante análisis del crudo de reacción por CLG.



Esquema 79

**Tabla 11.** Reacción de Suzuki de Cloruros de Arilo: Disolvente y Temperatura.

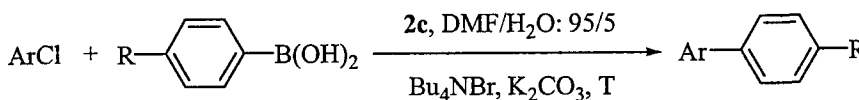
Entrada	Disolvente	T (°C) <sup>a</sup>	t (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	Tolueno	110	5	37 (11)	370	74
2	<i>p</i> -Xileno	110	5	23 (11)	230	46
3	THF	110	3	1	10	3
4	Dioxano	110	5	35 (4)	350	70
5	DMAc	110	5	42 (18)	420	84
6	DMF	110	1	62 (9)	620	620
7	NMP	110	5	66 (11)	660	132
8	Dioxano <sup>c</sup>	110	7	74 (2)	740	106
9	DMF <sup>c</sup>	110	3	41 (10)	410	137
10	DMF <sup>d</sup>	110	2	64 (5)	640	320
11	DMF <sup>e</sup>	110	6	85 (9)	850	142
12	NMP <sup>e</sup>	110	6	78 (9)	780	130
13	Tolueno <sup>e</sup>	110	5	49 (17)	490	98
14	Dioxano <sup>c,e</sup>	110	6	79 (2)	790	132
15	DMF <sup>e</sup>	130	2	86 (2)	860	430
16	DMF	160	0.5	77 (2)	770	1540
17	DMF <sup>e</sup>	160	0.5	99 (1)	990	1980

<sup>a</sup> Temperatura del baño. <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArCl usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento de bifenilo obtenido. <sup>c</sup> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base. <sup>d</sup> DMF/H<sub>2</sub>O: 3/1. <sup>e</sup> Disolvente/H<sub>2</sub>O: 95/5.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió la reactividad de diversos cloruros de arilo en la reacción de Suzuki-Miyaura (Esquema 80, Tabla 12), utilizando como disolvente una mezcla 95/5 de DMF/H<sub>2</sub>O y un 20% molar de Bu<sub>4</sub>NBr como aditivo.

En primer lugar se decidió comparar la eficiencia del paladaciclo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c** y distintas sales de paladio como Pd(OAc)<sub>2</sub>, en el acoplamiento de cloroarenos con ácido benceno borónico. Este estudio comparativo se realizó, debido a que Dupont y col. habían demostrado que compuestos de paladio como PdCl<sub>2</sub>SEt<sub>2</sub> y Pd(OAc)<sub>2</sub> eran capaces de catalizar el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura entre 4-clorobenzonitrilo y 1,4-cloronitrobenceno en atmósfera inerte con bajos rendimientos.<sup>113</sup> Comparando las entradas 1 y 2 de la Tabla 12, se observa que Pd(OAc)<sub>2</sub> (0'1% molar) es un catalizador menos efectivo que **2c** (0'1% molar en Pd) en el acoplamiento de 4-cloroacetofenona con ácido bencenoborónico en DMF/H<sub>2</sub>O: 95/5 a 130°C bajo condiciones aeróbicas.

Los cloruros de arilo activados, como la 4-cloroacetofenona y el 4-benzonitrilo, dieron lugar a los productos de acoplamiento **6a** y **6m** con excelentes rendimientos a 130°C (98-99%, Tabla 12, entradas 1 y 5). Además, con 4-cloroacetofenona fue posible disminuir la cantidad de catalizador hasta un 10<sup>-2</sup>% molar en Pd simplemente aumentando la temperatura de 130°C (0'1 % molar en Pd, rto.: 86%, 2 h) a 160°C (0'01 % molar en Pd, rto.: 47%, 1 h). Por otro lado, los cloruros arílicos *orto*-sustituídos como el 2-clorobenzonitrilo, reaccionaron con ácido bencenoborónico y ácido *p*-toluenoborónico para dar los correspondientes bifenilos **6d** y **6n**. El 2-ciano-4'-metilbifenilo (**6n**) es un intermedio en la síntesis de antagonistas de receptores de angiotensina II y se utiliza en el tratamiento de la hipertensión.<sup>184</sup> Derivados heteroarílicos tales como la 3-cloropiridina y la 2-metil-4,5-dicloro-3-(2*H*)-piridazinona (Tabla 12, entradas 8 y 9), que podrían desactivar el catalizador enlazándose al paladio a través del nitrógeno, también han proporcionado los correspondientes biarilos **6ñ** y **6o** con buenos rendimientos (75 y 79%, respectivamente). Finalmente, cloruros arílicos desactivados como 4-clorotolueno y 4-cloroanisol dieron los productos deseados **6p** y **6f** con un rendimiento del 28 y 40% respectivamente.

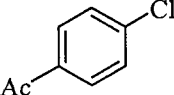
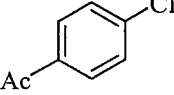
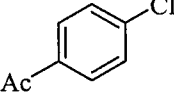
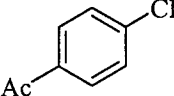
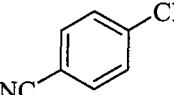
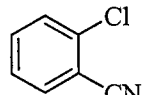
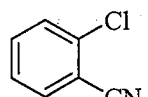
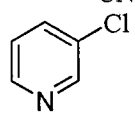
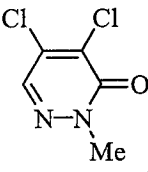
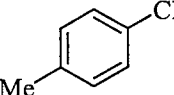
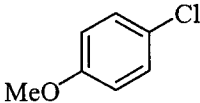


Esquema 80

<sup>113</sup> Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.

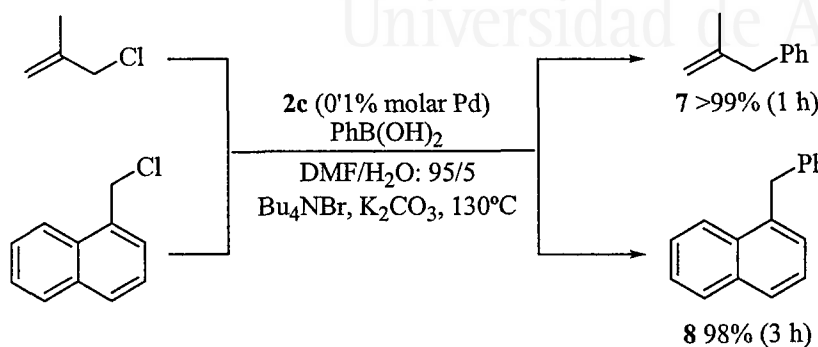
<sup>184</sup> Goubet, D.; Meric, P.; Dormoy, J.-R.; Moreau, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4516.

**Tabla 12.** Reacción de Suzuki de Cloruros de Arilo con ArB(OH)<sub>2</sub> Catalizada por **2c**.

Entrada	ArCl	<b>2c</b> <sup>a</sup>	R	T (°C) <sup>b</sup>	t (h)	n <sup>o</sup>	Rto.(%) <sup>c</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1		0'1	H	130	2	<b>6a</b>	86 (91)	860	430
2		0'1 <sup>d</sup>	H	130	2	<b>6a</b>	66	660	330
3		0'1	H	160	0'5	<b>6a</b>	99	990	1980
4		10 <sup>-2</sup>	H	160	1	<b>6a</b>	47	4700	4700
5		0'1	H	130	2	<b>6m</b>	98	980	490
6		0'1	H	130	1	<b>6d</b>	77	770	770
7		0'2	Me	130	1	<b>6n</b>	93 (90)	465	465
8		0'1	H	130	6	<b>6ñ</b>	75	750	125
9		0'1 <sup>e</sup>	H	130	6	<b>6o</b>	79	790	132
10		0'1	H	160	2	<b>6p</b>	28	160	80
11		0'5	H	160	6	<b>6f</b>	40	80	13

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArCl (2 mmoles), PhB(OH)<sub>2</sub> (3 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmoles), **2c** (% molar en Pd), Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar) y DMF/H<sub>2</sub>O: 95/5 (4 ml). <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArCl usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>d</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> es el catalizador empleado. <sup>e</sup> ArCl (2 mmoles), PhB(OH)<sub>2</sub> (6 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 mmoles), **2c** (% molar en Pd), Bu<sub>4</sub>NBr (50% molar) y DMF/H<sub>2</sub>O: 95/5 (4 ml).

La metodología puesta a punto para los cloruros de arilo, también pudo aplicarse al acoplamiento entre cloruros arílicos y bencílicos con ácido bencenoborónico (Esquema 81). Por ejemplo, el 1-cloro-2-metilpropeno y el 1-clorometilnaftaleno reaccionaron con ácido bencenoborónico para dar los productos correspondientes **7** y **8** con excelentes rendimientos en tiempos de reacción cortos.



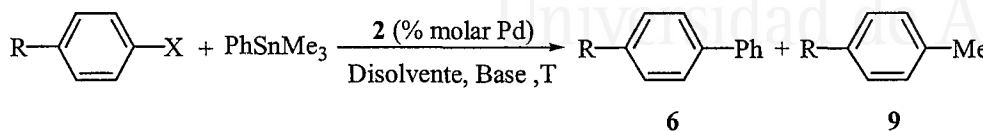
Esquema 81

Por tanto, se puede concluir que el paladacilo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, ha resultado ser un catalizador muy eficiente en el acoplamiento entre ácidos arenoborónicos y bromuros y cloruros de arilo, así como cloruros alílicos y bencílicos (TON = 500-5×10<sup>5</sup> para bromuros y TON = 80-4700 para cloruros), trabajando en atmósfera aeróbica y sin purificación previa de los reactivos y disolventes. Además, el catalizador **2c** se ha utilizado en la síntesis de compuestos con interés biológico como 2-ciano-4'-metilbifenilo y 4,5-dicloro-3-(2H)-piridazinona.



### II.3.2. Reacción de Stille

En este apartado se describen los resultados obtenidos de los estudios llevados a cabo sobre la síntesis de bifenilos a partir del acoplamiento catalizado por los paladaciclos derivados de oximas **2** entre haluros de arilo y feniltrimetilestannano (Esquema 82, Tabla 13).



Esquema 82

Tabla 13. Reacción de Stille de Haluros de Arilo con Estannanos Catalizada por **2**.

Entrada	R	X	<b>2</b> (% molar Pd) <sup>a</sup>	T (°C) <sup>b</sup>	t (h)	n <sup>o</sup>	Rto (%) <sup>c</sup>	TON
1	MeCO	Br	<b>2a</b> (3) <sup>d</sup>	110	5	<b>6a</b>	62	21
2	MeCO	Br	<b>2b</b> (3) <sup>d</sup>	110	8	<b>6a</b>	47	16
3	MeCO	Br	<b>2c</b> (3) <sup>d</sup>	110	8	<b>6a</b>	58	19
4	MeCO	Br	<b>2d</b> (3) <sup>d</sup>	110	8	<b>6a</b>	63	21
5	MeCO	Br	<b>2c</b> (0'5) <sup>e</sup>	110	1	<b>6a</b>	85	170
6	MeCO	Br	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,f</sup>	110	1	<b>6a</b>	100	200
7	MeCO	Br	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,g</sup>	110	1	<b>6a</b>	100	200
8	MeCO	Br	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,f</sup>	rt	24	<b>6a</b>	49	98
9	MeO	Br	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,f</sup>	110	1	<b>6f</b>	60 (29)	120
10	MeCO	Cl	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,f</sup>	110	24	<b>6a</b>	38 (9)	76
11	MeO	Cl	<b>2c</b> (0'5) <sup>e,f</sup>	110	72	<b>6f</b>	-	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArX (0'5 mmoles), PhSnMe<sub>3</sub> (0'525 mmoles), Disolvente, **2**. <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArX usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento de producto **9**. <sup>d</sup> Tolueno como disolvente. <sup>e</sup> NMP como disolvente. <sup>f</sup> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base. <sup>g</sup> CsF como base.

Para estudiar y poder comparar la actividad catalítica de los diferentes complejos **2** en la reacción, se llevó a cabo el acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y feniltrimetilestannano en tolueno a 110°C, en ausencia de base y con una cantidad de catalizador correspondiente a un 3% molar en Pd (Tabla 13, entradas 1-4). La reacción proporcionó rendimientos similares para los complejos diméricos **2a**, **2c** y **2d** (58-63%), mientras que el resultado obtenido por el paladacilo derivado de la 4,4'-dimetoxibenzofenona **2b**, fue ligeramente inferior

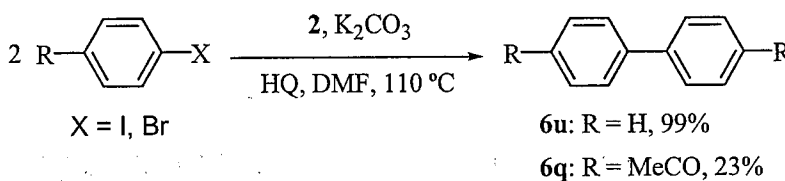
(47%). Con el fin de conseguir mejorar los rendimientos, y teniendo presente los resultados obtenidos para la reacción de Suzuki (ver sección II.3.1.3), se cambió el disolvente empleado (tolueno) por uno más polar (NMP), que no sólo permitió alcanzar mejores resultados, sino que también posibilitó la disminución de la cantidad empleada de catalizador (de 3% a 0'5 % molar en Pd, Tabla 13, comparar entradas 3 y 5). Una vez optimizado el disolvente, se estudió la influencia que ejercía en la reacción la presencia de una base. Cuando se añadió  $K_2CO_3$  o CsF (Tabla 13, entradas 6 y 7) se obtuvo el correspondiente producto **6a** con mejor rendimiento en tiempos más cortos de reacción (comparar con entrada 5), con la ventaja añadida de que al quedar menos cantidad de estannano de partida se minimizaba la cantidad de bifenilo obtenido como subproducto. El catalizador **2c** también llevó a cabo el acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y feniltrimetilestannano a temperatura ambiente, aunque experimentó una disminución en el rendimiento y un aumento en el tiempo de reacción (Tabla 13, entrada 8). La reacción de acoplamiento también tuvo lugar con buenas conversiones, cuando se emplearon bromuros arílicos desactivados como 4-bromoanisol (entrada 9) y cloruros de arilo activados como 4-cloroacetofenona (entrada 10). No fue así cuando se emplearon cloroarenos desactivados como el 4-cloroanisol como sustratos de partida, donde no se observó producto alguno de reacción (entrada 11). Conviene destacar también que en el caso de emplear tanto bromuros desactivados como cloruros activados, se observó, no sólo un aumento en el tiempo de reacción sino también la formación apreciable de los derivados fenílicos **9** obtenidos como consecuencia de la transferencia del resto alquílico del feniltrimetilestannano (Tabla 13, entradas 9 y 10).

Como conclusión a este apartado, se puede decir que los paladacillos **2** son catalizadores eficientes para el acoplamiento de bromuros de arilo activados en la reacción de Stille, pudiendo trabajar incluso a temperatura ambiente. Se ha observado una pérdida de selectividad a la hora de transferir el resto arílico del estaño, cuando se utiliza otro tipo de sustratos menos reactivos como bromuros de arilo desactivados y cloruros de arilo activados, obteniéndose, en esos casos, mezclas de los productos resultantes de la transferencia de Ph **6** y de la transferencia de Me, **9**. Sin embargo, para la síntesis de bifenilos resultaron ser más eficientes los complejos de paladio en condiciones Suzuki.

### II.3.3. Reacción de Ullmann

En este apartado se realiza un estudio de la actividad catalítica de los complejos derivados de oximas **2** en reacciones tipo Ullmann para la obtención de bifenilos simétricos a partir de haluros de arilo.

Los distintos bifenilos **6q-v** se obtuvieron mediante el homoacoplamiento de los correspondientes haluros de arilo, empleando las metodologías puestas a punto por Luo y Rawal, ya descritas en antecedentes bibliográficos (ver sección ¿??). Así, en primer lugar, se llevó a cabo la reacción de homoacoplamiento de yodo- y bromoarenos en presencia de 50% molar de hidroquinona (HQ) como aditivo,<sup>174</sup> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y DMF a 110°C empleando un 2% molar en Pd de catalizador **2** (Esquema 83).



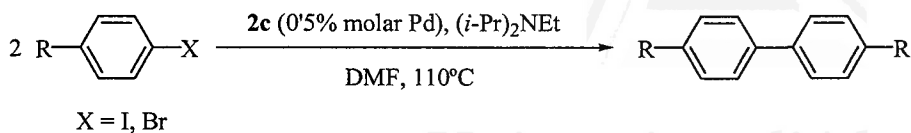
**Esquema 83**

Los resultados obtenidos fueron excelentes para yodobenceno (99% en 5 h, 2% molar en Pd de **2f**) y no tan buenos para bromuros, incluso cuando éstos fueron activados como la 4-bromoacetofenona (23% tras 24 h, 2% molar en Pd de **2e**).

Sin embargo, en ausencia de hidroquinona y empleando *N,N*-diisopropilamina como base,<sup>173</sup> la cantidad de catalizador se pudo reducir hasta 0.5% molar en Pd, obteniéndose los diversos bifenilos **6q-v** (Esquema 84, Tabla 14) con buenos rendimientos en tiempos cortos de reacción (5-7 h), de nuevo sin trabajar en atmósfera inerte. La velocidad de la reacción fue menor en el caso de emplearse sustratos desactivados como 4-yodoanisol (Tabla 14, entrada 6), si bien de nuevo los rendimientos fueron satisfactorios, no observándose en ningún caso productos secundarios resultantes de procesos de deshalogenación del haloareno de partida. Este dato resultó muy interesante, pues las reacciones de homoacoplamiento de haluros de arilo catalizadas por paladio, se suelen llevar a cabo en atmósfera inerte con el objeto de evitar este tipo de procesos. Por último, en el caso de utilizar como productos de partida bromuros de arilo reactivos como el 1,4-bromoclorobenceno (sustrato activado), fue necesario calentar a 160°C para que la reacción tuviera lugar, si bien con un rendimiento muy bajo (13% tras 7 h, Tabla 14, entrada 7).

<sup>174</sup> Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205.

<sup>173</sup> Luo, F.-T.; Jeevanandam, A.; Basu, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939.



## Esquema 84

**Tabla 14.** Homoacoplamiento tipo Ullmann de Haluros de Arilo Catalizado por **2c**.

Entrada	R	X	t (h)	<b>2c</b> <sup>a</sup>	n <sup>o</sup>	Rto. (%) <sup>b</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	CH <sub>3</sub> CO	I	5	0.5	<b>6q</b>	>99 (99)	100	20
2	NO <sub>2</sub>	I	5	0.5	<b>6r</b>	>99	100	20
3	Cl	I	5	0.5	<b>6s</b>	90	90	18
4	F	I	7	0.5	<b>6t</b>	95	95	14
5	H	I	5	0.5	<b>6u</b>	93	93	19
6	MeO	I	7	0.5	<b>6v</b>	83 (95)	83	12
7	Cl	Br	7	0.5	<b>6s</b>	13	13	2

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArI (2 mmoles), (*i*-Pr)<sub>2</sub>Net (4.8 mmoles), DMF (4 ml), **2c** (% molar Pd, respecto ArX) y 110°C. <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArI usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento de crudo puro por <sup>1</sup>H-RMN.

Por tanto, y como conclusión a este apartado, se puede decir que los complejos **2** son catalizadores muy activos para el homoacoplamiento de yoduros de arilo tanto activados como desactivados con valores de TON comprendidos entre 83 y 100 en el caso de utilizar diisopropiletilamina como base y de 50 si se emplea hidroquinona como aditivo. En cambio, ambas metodologías no resultaron eficientes a la hora de llevar a cabo el homoacoplamiento con buenos resultados de bromuros de arilo.

## II.4. PARTE EXPERIMENTAL

**II.4.1. General.** Véase Parte Experimental del Capítulo I.

### II.4.2. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura

#### *II.4.2.1. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Bromuros de Arilo y Ácido Bencenoborónico*

En un balón de 25 ml se añadieron 4-bromobifenilo (2 mmoles, 468 mg), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmoles, 553 mg), catalizador **2c** (0'0001 mmoles, 0'01% molar Pd, 0'082 mg) y tolueno (7 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se lavó con hexano en caliente (para eliminar el exceso de trifenilboroxina), obteniéndose 424 mg de 1,4-difenilbenceno (**6b**) puro (92%) puro por resonancia:  $t_r$ : 14'53;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'34-7'49 y 7'64-7'69 (2m, 14H, ArH);  $m/z$  231 ( $M^+$ +1, 22%), 230 ( $M^+$ , 100), 228 (16), 115 (32) y 101 (15).

#### *II.4.2.2. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura empleando Cantidades de Pd inferiores a 10<sup>-3</sup>% molar*

En un tubo del multirreactor, se añadieron 4-bromoacetofenona (2 mmoles, 406 mg), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmoles, 553 mg), catalizador **2c** (333  $\mu$ l de una disolución 2'45×10<sup>-3</sup> mg de **2c**/ml tolueno) y DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 160°C y la reacción se siguió por CLG.

#### *II.4.2.3. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura a Temperatura Ambiente*

En un balón de 25 ml se añadieron 4-bromoacetofenona (2 mmoles, 406 mg), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), hidróxido de potasio (4 mmoles, 264 mg), catalizador **2c** (0'002 mmoles, 0'2% molar Pd, 1'632 mg) y tolueno (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua

(30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr) obteniéndose 390 mg (> 99%) de 4-acetilbifenilo (**6a**) puro por resonancia: P.f. 117°C;  $R_f$  0'24 (Hexano/AcOEt : 9/1);  $t_r$ : 12'14;  $\nu$  (KBr) 3072 (ArH), 1680 (C=O), 1601 y 1500 (ArC)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2'63 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 7'43 (m, 3H, ArH), 7'65 (m, 4H, ArH) y 8'02 (m, 2H, ArH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 26'6 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 127'17, 127'22, 128'2, 128'87, 128'91, 135'8, 139'8, 145'7 (ArC) y 197'7 (C=O);  $m/z$  196 ( $M^+$ , 48%), 181 ( $M^+-15$ , 100), 153 (34), 152 (54), 90 (11), 77 (12) y 76 (49).

#### ***II.4.2.4. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Arilo y Ácidos Arenoborónicos***

En un balón de 25 ml se añadieron 4-bromoacetofenona (2 mmoles, 406 mg), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu\text{l}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 mmoles, 553 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), catalizador **2c** (0'001 mmoles, 0'1% molar en Pd, 0'816 mg) y una mezcla de DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  : 95/5 (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr) obteniéndose 357 mg (91%) de 4-acetilbifenilo puro.

#### ***II.4.2.5. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Bencilo y Ácido Bencenoborónico***

En un balón de 25 ml se añadieron 1-clorometilnaftaleno (2 mmoles, 333  $\mu\text{l}$ ), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu\text{l}$ ),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4 mmoles, 553 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), catalizador **2c** (0'001 mmoles, 0'1% molar en Pd, 0'816 mg) y una mezcla de DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  : 95/5 (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr) obteniéndose 482 mg (98%) de 1-bencilnaftaleno (**8**) puro:  $t_r$ : 13'36;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4'37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) y 7'13-7'94 (m, 12H, ArH);  $m/z$  219 ( $M^++1$ , 18%), 218 ( $M^+$ , 100), 217 ( $M^+-1$ , 73), 216 ( $M^+-2$ , 11), 215 ( $M^+-3$ , 31), 203 (35), 202 (36), 141 (14), 107 (31), 101 (11) y 94 (14).

#### ***II.4.2.6. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Alilo y Ácido Bencenoborónico***

En un balón de 25 ml se añadieron 3-cloro-2-metilpropeno (2 mmoles, 205  $\mu$ l), ácido bencenoborónico (3 mmoles, 377 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 mmoles, 553 mg), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), catalizador **2c** (0'001 mmoles, 0'1% molar en Pd, 0'816 mg) y una mezcla de DMF/H<sub>2</sub>O : 95/5 (4 ml). La mezcla se agitó a 130°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr) obteniéndose 262 mg (> 99%) de 1-(2-metilalil)benceno (**7**) puro: *t*<sub>r</sub>: 3'38;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3'31 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4'73 y 4'81 (2s, 2H, =CH<sub>2</sub>) y 7'16-7'29 (m, 5H, ArH); *m/z* 133 (*M*<sup>+</sup>+1, 10%), 132 (*M*<sup>+</sup>, 89), 131 (*M*<sup>+</sup>-1, 21), 118 (12), 117 (100), 116 (13), 115 (44), 91 (80), 89 (11), 65 (35), 63 (15), 51 (28), 50 (14) y 41 (16).

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos de los productos de la Reacción de Suzuki-Miyaura se dan a continuación:

**1-Fenilnaftaleno (6c)**: *t*<sub>r</sub>: 12'27;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'35-7'47 y 7'77-7'90 (2m, 11H, ArH) y 8'21 (d, 1H, *J* = 7'3 Hz, ArH); *m/z* 205 (*M*<sup>+</sup>+1, 19%), 204 (*M*<sup>+</sup>, 100), 203 (*M*<sup>+</sup>-1, 98), 202 (*M*<sup>+</sup>-2, 72), 201 (*M*<sup>+</sup>-3, 16), 200 (*M*<sup>+</sup>-4, 15), 102 (22), 101 (73), 100 (20), 89 (20), 88 (23), 76 (18) y 75 (14).

**2-Fenilbenzotrilo (6d)**: aceite; *R*<sub>f</sub> 0'60 (Hexano/AcOEt: 3/1); *t*<sub>r</sub>: 10'63;  $\nu$  (película) 3063, 3034 (ArH), 2224 (C N) y 1595 (ArC) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'40-7'76 (m, 9H, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 111'2, 118'7 (CN), 127'5, 128'7, 130'1, 132'8, 133'7, 138'1 y 145'4; *m/z* 179 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 151 (14) y 76 (34).

**4-Fenilfenol (6e)**: P.f.: 166°C; *R*<sub>f</sub> 0'40 (Hexano/AcOEt: 3/1); *t*<sub>r</sub>: 11'08;  $\nu$  (KBr) 3404 (OH), 1610 y 1523 (ArC) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (acetona-d<sub>6</sub>) 6'93 y 7'50 (2d, 4H, *J* = 8'6, ArH), 7'24-7'29 (m, 1H, ArH), 7'37-7'42 (m, 2H, ArH), 7'57 (d, 2H, *J* = 7'3, ArH) y 8'44 (s, 1H, OH);  $\delta_{\text{C}}$  (acetona-d<sub>6</sub>) 116'5, 127'1, 127'2, 128'8, 129'5, 133'1, 141'8 y 158'0 (ArC-O); *m/z* 170 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 141 (24), 115 (26) y 85 (9).

**4-Fenilanisol (6f)**: P.f.: 88°C; *R*<sub>f</sub> 0'15 (Hexano); *t*<sub>r</sub>: 10'68;  $\nu$  (KBr) 3056, 3064, 3032, 3001 (ArH), 1606, 1522 (ArC), 1251 y 1035 (C-O) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3'81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6'96 (d, 2H, *J* = 9'1, ArH) y 7'28-7'55 (m, 7H, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 55'4 (CH<sub>3</sub>), 114'3, 126'77, 126'83, 128'3, 128'8 (ArCH), 133'9, 140'9 (ArC) y 159'3 (ArC-O); *m/z* 184 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 169 (*M*<sup>+</sup>-15, 44), 141 (37), 139 (10) y 115 (30).

**5-Fenil-2-hidroxiacetofenona (6g):** P.f.: 62°C;  $R_f$  0'64 (Hexano/AcOEt: 3/1);  $t_r$ : 12'43;  $\nu$  (KBr) 3436 (OH), 1641 (C=O) y 1475 (ArC)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2'68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7'05 (d, 1H,  $J = 8'5$ , ArH), 7'34 (t, 1H,  $J = 7'3$ , ArH), 7'41-7'46 (m, 2H, ArH), 7'52 (d, 2H,  $J = 7'9$ , ArH), 7'70 (dd, 1H,  $J = 8'5$ , 2'4, ArH), 7'90 (d, 1H,  $J = 2'4$ , ArH) y 12'24 (s, 1H, OH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 26'8 ( $\text{CH}_3$ ), 118'9, 119'8, 126'7, 127'3, 128'97, 129'05, 132'4, 135'4, 140'0 (ArC), 161'8 (C-OH) y 204'6 (C=O);  $m/z$  212 ( $M^+$ , 64%), 197 ( $M^+ - 15$ , 100), 141 (19), 139 (12) y 115 (21).

**5-Fenil-2-tiofenocarbaldehido (6h):** P.f.: 92°C;  $R_f$  0.30 (Hexano/AcOEt: 3/1);  $t_r$ : 11'50;  $\nu$  (KBr) 1650 (CHO) y 1642 (ArC)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7'38-7'42 (m, 4H, ArH), 7'65-7'73 (m, 3H, ArH) y 9'88 (s, 1H, CHO);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 124'0, 126'4, 129'1, 129'4, 133'0, 137'3, 142'4, 154'2 (ArC) y 182'7 (CHO);  $m/z$  188 ( $M^+$ , 87%), 187 ( $M^+ - 1$ , 100) y 115 (69).

**Ácido bifenilacético (6i):** P.f.: 163 °C;  $R_f$  0'51 (Hexano/AcOEt: 1/1);  $t_r$ : 13'16;  $\nu$  (KBr) 1688 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (acetona- $d_6$ ) 3'68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) y 7'32-7'66 (m, 9H, ArH);  $\delta_C$  (acetona- $d_6$ ) 40'9 ( $\text{CH}_2$ ), 127'6, 127'6, 128'0, 129'6, 130'7, 135'1, 140'3, 141'5 (ArC) y 172'8 ( $\text{CO}_2\text{H}$ );  $m/z$  213 ( $M^+ + 1$ , 10%), 212 ( $M^+$ , 19), 194 ( $M^+ - 18$ , 7), 169 (16), 168 (16), 167 (48), 166 (21), 165 (28), 164 (38), 163 (24), 141 (16), 139 (11), 128 (45), 126 (13), 115 (24), 91 (10), 82 (56), 76 (48) y 65 (70).

**Ácido 4-fenilmandélico (6j):** P.f.: 184°C;  $R_f$  0'07 (Hexano/AcOEt: 1/1);  $\nu$  (KBr) 3413, 2948, 2617 (OH) y 1708 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (acetona- $d_6$ ) 5'28 (s, 1H, OH) y 7'33-7'67 (m, 9H, ArH);  $\delta_C$  (acetona- $d_6$ ) 73'2 (CH), 127'6, 127'7, 128'1, 128'2, 129'7, 139'9, 141'4, 141'5 (ArC) y 174'5 ( $\text{CO}_2\text{H}$ );  $m/z$  229 ( $M^+ + 1$ , 17%), 228 ( $M^+$ , 91), 212 ( $M^+ - 16$ , 15), 184 (100), 183 (27), 182 (55), 181 (55), 167 (47), 166 (17), 165 (64), 156 (39), 155 (37), 154 (68), 153 (74), 152 (37), 151 (36), 129 (24), 128 (28), 127 (37), 115 (33), 92 (22), 77 (74) y 76 (56).

**N-(4-fenilfenil)fenilmetanimina (6k):** P.f.: 143°C (AcOEt);  $t_r$ : 13'16;  $\nu$  (KBr) 3054, 3030 (ArH), 1622 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7'29-7'65 (m, 12H, ArH), 7'91-7'94 (m, 2H, ArH) y 8'52 (s, 1H, NH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 121'4, 126'9, 127'2, 127'8, 128'76, 128'81, 131'4, 136'2, 138'9, 140'6, 151'1 y 160'2 (C=N);  $m/z$  258 ( $M^+ + 1$ , 21%), 257 ( $M^+$ , 100), 256 ( $M^+ - 1$ , 52), 153 (16), 152 (46), 1514 (10), 129 (10) y 128 (19); HRMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}$  257'1204, encontrado 257'1204.

**2-(4-fenilfenil)-1,3-dioxolano (6l):** P.f.: 57°C (Hexano/AcOEt);  $t_r$ : 13'38;  $\nu$  (película) 3074, 3026 (ArH), 2891, 2847, 1388, 1221, 1077, 981, 951 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4'06-4'19 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5'87 (s, 1H, CHAr), 7'35-7'63 (m, 9H, ArH);  $\delta_C$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 65'3 (C-O), 103'6, 126'9, 127'2, 127'4, 128'8, 136'8, 140'8 y 142'2;  $m/z$  226 ( $M^+$ , 47%), 225 ( $M^+ - 1$ , 67), 181 (36), 167 (15), 165 (26), 155 (13),



154 (100), 153 (28), 152 (43) y 151 (11); HRMS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> 226'0994, encontrado 226'0958.

**4-Fenilbenzotrilo (6m):** *t*<sub>r</sub>: 11'28; *m/z* 179 (*M*<sup>+</sup>, 33%), 178 (*M*<sup>+</sup>-1, 11), 63 (17), 44 (80), 43 (17) y 40 (100).

**4'-Metilbifenil-2-carbonitrilo (6n):** P.f.: 48°C; *R*<sub>f</sub> 0'50 (Hexano/AcOEt: 5/1); *t*<sub>r</sub>: 11'51; *v* (KBr) 2223 (C N) cm<sup>-1</sup>; *δ*<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2'41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) y 7'28-7'75 (m, 8H, ArH); *δ*<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 21'2 (CH<sub>3</sub>), 111'1, 118'8 (CN), 127'2, 128'5, 129'4, 129'9, 132'7, 133'6, 135'2, 138'6 y 145'6 (ArC); *m/z* 193 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 165 (35) y 82 (17).

**3-Fenilpiridina (6ñ):** Aceite marrón; *R*<sub>f</sub> 0'32 (Hexano/AcOEt: 1/1); *t*<sub>r</sub>: 8'87; *δ*<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 7'33-7'59 (m, 6H, ArH), 7'87 (dd, 1H, *J* = 8'0, 1'8, ArH), 8'59 (d, 1H, *J* = 4'9, ArH) y 8'85 (s, 1H, ArH); *δ*<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 123'6, 127'2, 128'2, 129'2, 134'5, 136'7, 137'9, 148'3 y 148'6 (ArC); *m/z* 155 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 154 (*M*<sup>+</sup>-1, 51), 127 (17), 77 (12), 64 (13) y 51 (29).

**4,5-difenil-2-metil-3(2*H*)-piridazinona (6o):** P.f.: 180°C; *R*<sub>f</sub> 0'50 (Hexano/AcOEt: 1/1); *t*<sub>r</sub>: 15'17; *v* (KBr) 1630 (C=O) cm<sup>-1</sup>; *δ*<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 3'87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7'11-7'27 (m, 10H, ArH) y 7'86 (s, 1H, ArH); *δ*<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 40'7 (CH<sub>3</sub>), 127'9, 128'3, 128'5, 128'6, 129'1, 130'5, 132'6, 135'1, 136'9, 138'1, 140'8 (ArC) y 160'5 (CO); *m/z* 262 (*M*<sup>+</sup>, 32%), 261 (100), 191 (20) y 189 (19).

**4-Feniltolueno (6p):** *t*<sub>r</sub>: 9'22; *δ*<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 2'37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7'95 (d, 2H, *J* = 8'0 Hz, ArH) y 7'27-7'58 (m, 7H, ArH); *δ*<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 21'1 (CH<sub>3</sub>), 126'9, 127'0, 128'7, 129'5, 137'0, 138'3 y 141'1 (ArC); *m/z* 169 (*M*<sup>+</sup>+1, 13%), 168 (100), 167 (67), 165 (27), 153 (16) y 152 (22).

## II.4.3. Procedimiento General para la Reacción de Stille

### II.4.3.1. Procedimiento General para el Estudio del Catalizador

Una disolución del catalizador **2c** (0'00375 mmoles, 3% molar Pd, 3'052 mg), *p*-bromoacetofenona (0'25 mmoles, 50'8 mg) y feniltrimetilestannano (0'38 mmoles, 69'5  $\mu$ l) en 6 ml de tolueno se calentó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG hasta finalización de la misma.

### **II.4.3.2. Procedimiento General para la Reacción de Stille de Bromuros y Cloruros de Arilo**

En un tubo del multirreactor se añadieron 4-bromoacetofenona (0'5 mmoles, 102 mg), feniltrimetilestannano (0'53 mmoles, 97  $\mu$ l), decano (0'5 mmoles, 98  $\mu$ l),  $K_2CO_3$  (1 mmoles, 142 mg), catalizador **2c** (0'00125 mmoles, 0'0% molar Pd, 1'017 mg) y NMP (2 ml). La mezcla se agitó a 110°C y la reacción se siguió por CLG hasta finalización de la misma.

### **II.4.4. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann**

#### **II.4.4.1. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann de Yoduros de Arilo usando Hidroquinona como Aditivo**

En un balón de 25 ml se añadieron yodobenceno (2 mmoles, 228  $\mu$ l), hidroquinona (1 mmol, 110 mg), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l),  $K_2CO_3$  (2 mmoles, 277 mg), catalizador **2c** (0'02 mmoles, 2% molar en Pd, 16'3 mg) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se realizó una percolación con sílice flash y se obtuvieron 123 mg de bifenilo (**6u**) puro (80%): P.f.: 71°C;  $R_f$  0'42 (Hexano/AcOEt: 99/1);  $t_r$ : 8'21;  $\nu$  (KBr) 3057, 3045 y 3032 (ArH)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7'34 (m, 2H, ArH), 7'43 (m, 4H, ArH) y 7'59 (m, 4H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 127'1, 127'2, 128'7 y 141'1 (ArC);  $m/z$  154 ( $M^+$ , 100%), 153 ( $M^+-1$ , 43), 152 ( $M^+-2$ , 29), 77 (16) y 76 (47).

#### **II.4.3.2. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann de Yoduros de Arilo usando una Amina Terciaria como Base**

En un balón de 25 ml se añadieron 4-yodoacetofenona (2 mmoles, 492 mg), diisopropiletilamina (4'8 mmoles, 822  $\mu$ l), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), catalizador **2c** (0'005 mmoles, 0'5% molar en Pd, 4'079 mg) y DMF (5 ml). La reacción se agitó a 110°C durante 5 h, después se añadió agua (20 ml), se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 15 ml) y se lavó con  $H_2O$  (4 $\times$ 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr) obteniéndose 237 mg de 4,4'-diacetilbifenilo (**6q**) puro (>99%): P.f.: 194°C;  $R_f$  0'07 (Hexano/AcOEt: 7/1);  $t_r$ : 15'16;  $\nu$  (KBr) 1679 (C=O) y 1602 (ArC)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2'65 (s, 6H,  $CH_3$ ), 7'72 y 8'06 (2d, 8H,  $J = 7'9$ , ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 26'8 ( $CH_3$ ), 127'6, 129'1, 136'7, 144'5 (ArC) y 197'7 (C=O);  $m/z$  238 ( $M^+$ , 27%), 223 (66) y 151 (11).

**1-Nitro-4-(4-nitrofenil)benceno (6r):**  $t_r$ : 15'72;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'79 y 8'37 (2d, 8H,  $J = 8'7$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 124'4, 128'3, 145'0 (ArC) y 148'1 (ArCNO<sub>2</sub>);  $m/z$  245 ( $M^+ + 1$ , 14%), 244 ( $M^+$ , 97), 214 (30), 167 (13), 156 (17), 153 (13), 152 (100), 151 (91), 150 (37), 140 (14), 139 (44), 128 (19), 126 (18), 76 (13), 75 (15) y 63 (14).

**1-Cloro-4-(4-clorofenil)benceno (6s):**  $t_r$ : 11'81;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'40 y 7'47 (2d, 8H,  $J = 8'6$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 128'2, 129'0, 133'7 (ArC) y 138'4 (ArCCl);  $m/z$  226 ( $M^+ + 4$ , 11%), 224 ( $M^+ + 1$ , 64), 223 ( $M^+ + 1$ , 13), 224 ( $M^+$ , 100), 153 (12), 152 (95), 151 (26), 150 (18), 93 (10) y 75 (17).

**1-Fluoro-4-(4-fluorofenil)benceno (6t):**  $t_r$ : 8'06;  $m/z$  191 ( $M^+ + 1$ , 13%), 190 ( $M^+$ , 100), 189 ( $M^+ - 1$ , 32), 188 ( $M^+ - 2$ , 24) y 170 (11).

**1-Metoxi-4-(4-metoxifenil)benceno (6v):**  $t_r$ : 11'81;  $m/z$  215 ( $M^+ + 1$ , 16%), 214 ( $M^+$ , 100), 200 (13), 199 (93), 171 (37), 156 (15), 139 (15) y 128 (28).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CAPÍTULO III:  
Acoplamientos C(sp<sup>2</sup>)-C(sp)  
y C(sp)-C(sp)**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

### III.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El enlace triple carbono-carbono (RC≡CR') es una de las funciones orgánicas más simples y a la vez importantes que existen. En los últimos años, la "química de acetilenos" ha cobrado gran importancia debido a la presencia de triples enlaces en un gran número de compuestos orgánicos, como por ejemplo endiinos<sup>185</sup> (poderosos antibióticos antitumorales), cristales líquidos, polímeros y otros materiales.<sup>186</sup> Tres de las herramientas sintéticas más útiles en la química de alquinos son la reacción de Sonogashira-Hagihara,<sup>4</sup> la versión de esta reacción empleando alquínilsilanos (reacción de sila-Sonogashira<sup>187</sup>), y el homoacoplamiento oxidante de acetilenos terminales catalizado por paladio (reacción tipo Glaser<sup>11</sup>).

#### III.1.1. Reacción de Sonogashira-Hagihara

##### III.1.1.1. Introducción

Los compuestos acetilénicos conjugados son intermedios de especial valor en la síntesis de productos naturales, fármacos y macromoléculas. Estos compuestos han sido frecuentemente sintetizados mediante reacciones de acoplamiento cruzado a carbono sp. Existen dos tipos de acoplamientos cruzados a este tipo de carbonos catalizados por metales de transición. Por un lado, nos encontramos con acoplamientos de alquínuros metálicos con haluros orgánicos insaturados (Ecuación a, Esquema 85). Por otro lado, se puede destacar el acoplamiento de haluros de alquínilo con alquínuros o ariluros metálicos (Ecuación b, Esquema 85), metodología empleada en pocas ocasiones en la síntesis de acetilenos, debido a que los resultados obtenidos a través de la ruta a suelen ser mejores.

<sup>185</sup> (a) Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1996; pp. 582-586. (b) Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F.; Verkruijsse, H. D. *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, 1998; Capítulo 10, pp. 179-225.

<sup>186</sup> (a) Rusanov, A. L.; Khotina, I. A.; Bergretov, M. M. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 1053. (b) Bunz, U. H. F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605.

<sup>4</sup> (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. (b) Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1980**, 627. (c) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

<sup>187</sup> Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1233.

<sup>11</sup> (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523. (b) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

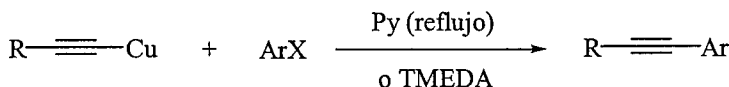


R = Ar, alqueno

### Esquema 85

Con respecto al acoplamiento de alquinos metálicos con haluros insaturados, ruta a, el empleo de complejos de metales de transición como catalizadores, ha permitido llevar a cabo las reacciones en condiciones mucho más suaves, siendo el paladio el metal más usado por encima del níquel, principalmente porque el níquel favorece procesos no deseados de polimerización y formación de oligómeros cíclicos.

Basándose en la reacción de Stephens-Castro<sup>188</sup> (Esquema 86), pionera en el acoplamiento (en condiciones estequiométricas) entre acetiluros metálicos, en concreto de cobre, y carbonos sp<sup>2</sup>, se han desarrollado una gran variedad de reacciones catalíticas usando paladio como agente transmetalante y diferentes alquinos metálicos,<sup>2a,189</sup> como por ejemplo, alquinos de Zn, Mg, B, Sn y, por supuesto, alquinos de Cu.



### Esquema 86

En la reacción de Sonogashira-Hagihara,<sup>4a</sup> se produce el acoplamiento catalizado por paladio de acetilenos terminales con carbonos sp<sup>2</sup> activados (haluros y derivados) en presencia de yoduro de cobre como cocatalizador y una amina como disolvente (Esquema 87). Sin lugar a dudas, se puede afirmar que la reacción de Sonogashira es uno de los métodos más interesantes en la síntesis de alquinos internos y terminales, ya que ha provocado un gran avance en la química de acetilenos conjugados y sus aplicaciones. Así, se ha empleado en la síntesis de antifúngicos, antibióticos, cristales líquidos, polímeros y materiales ópticos y electrónicos. Los inicios de esta reacción tuvieron lugar en 1975, cuando tres grupos llevaron a cabo de manera independiente el acoplamiento entre C(sp<sup>2</sup>) y alquinos terminales.<sup>4a,190,191</sup> Dos de las investigaciones fueron realmente ampliaciones de la reacción de Heck con acetilenos,<sup>190,191</sup> mientras que el tercer grupo investigador puso

<sup>188</sup> Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163.

<sup>2a</sup> Tsuji, J. en *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley Chichester, 1995.

<sup>189</sup> *Organometallics in Synthesis*, Schlosser, M., Ed.; John Wiley, Chichester, 1994.

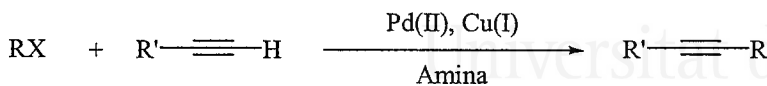
<sup>4a</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *4467*.

<sup>190</sup> Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.

<sup>191</sup> Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.



a punto las condiciones ideales para la reacción empleando una sal de Cu(I) como cocatalizador, metodología que actualmente recibe el nombre de reacción de Sonogashira-Hagihara.



R = aril, alqueniil

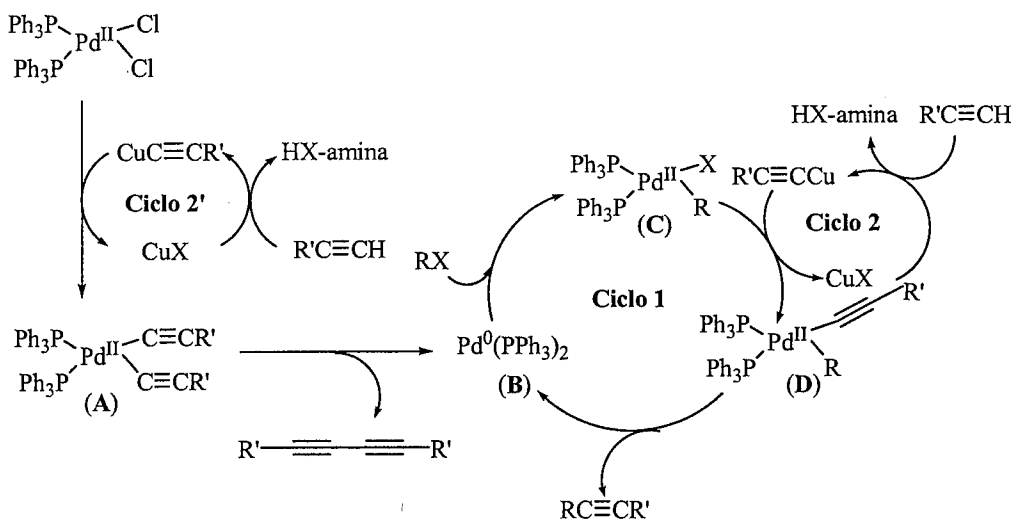
X = Cl, Br, I, OTf

### Esquema 87

#### III.1.1.2. Mecanismo

Como se muestra en el Esquema 88, la reacción de Sonogashira está basada en un proceso de transmetalación Cu/Pd en presencia de aminas, y presenta dos ciclos catalíticos denominados ciclo 1 y ciclo 2.

La especie de paladio catalíticamente activa (complejo insaturado de 14 e<sup>-</sup>, **B**), se genera por eliminación reductora del complejo de Pd(II) **A**, que se crea a partir de un precatalizador o precursor de Pd(II) (**ciclo 2'**, Esquema 88) y un acetiluro de cobre. El ciclo se completa con la secuencia: adición oxidante (para generar **C**), transmetalación (genera **D**) y eliminación reductora para dar el producto de reacción (ciclo 1, Esquema 88).



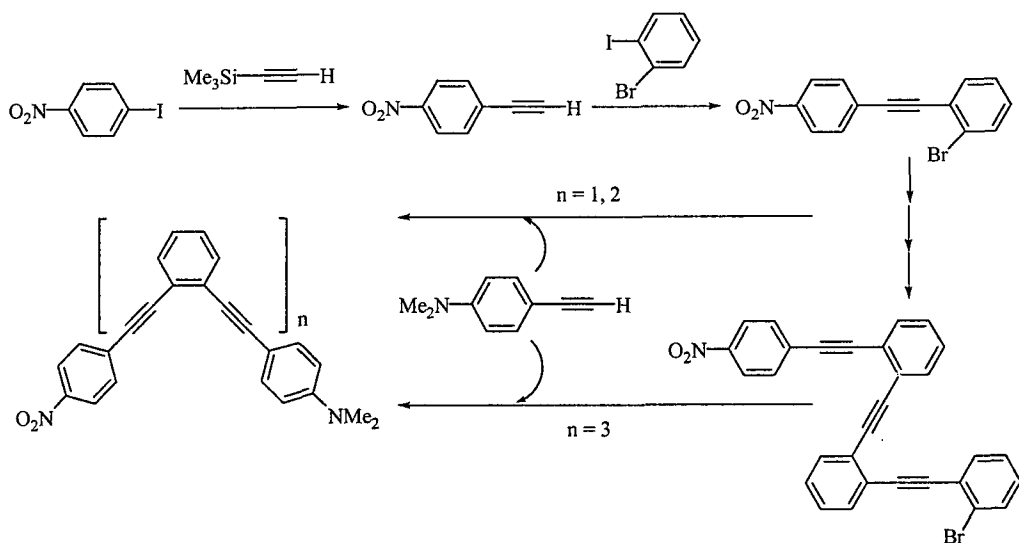
### Esquema 88

Las condiciones en las que se suele llevar a cabo la reacción son variadas, dependiendo de la reactividad del haluro, los alquinos y las bases usadas. El orden de reactividad para el acoplamiento con haluros orgánicos es: yoduro de vinilo  $\cong$  bromuro de vinilo > yoduro de arilo > cloruro de arilo > cloruro de vinilo >> bromuro de arilo.

La naturaleza de la amina tiene un papel crítico en la reacción.<sup>192</sup> Normalmente la velocidad de la reacción disminuye en el orden  $\text{Bu}^n\text{NH}_2 > \text{Et}_3\text{N} > \text{Pr}^1_2\text{NH} > \text{Et}_2\text{NH} > \text{K}_2\text{CO}_3$ .

### III.1.1.3. Aplicaciones

Como ya se ha mencionado anteriormente, la reacción de Sonogashira es uno de los métodos más adecuados para la síntesis de acetilenos tanto terminales como internos. La química empleada para sintetizar dendrímeros derivados del fenilacetileno está basada en esta metodología. Así, por ejemplo, se han preparado cromóforos en zig-zag altamente polarizables como los mostrados en el esquema 89.<sup>193</sup>

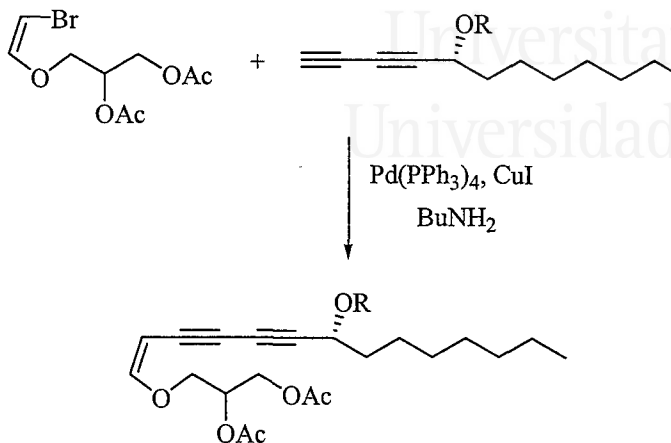


Esquema 89

<sup>192</sup> Houpis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9355.

<sup>193</sup> Wong, M. S.; Nicoud, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6113.

Los acoplamientos tipo Sonogashira también se han aplicado en la síntesis de productos naturales con actividad antitumoral, como el endiino mostrado en el Esquema 90.<sup>194</sup>



Esquema 90

#### III.1.1.4. Catalizadores

La reacción de Sonogashira-Hagihara se suele llevar a cabo en disolventes orgánicos empleando una base en cantidades estequiométricas (para atrapar el HX producido en la misma), y en presencia de CuI como cocatalizador. Uno de los principales objetivos planteados durante los últimos años, ha sido prescindir del CuI, ya que induce procesos de homoacoplamiento de los alquinos terminales para dar diinos, y de la amina como disolvente. Con este fin se han desarrollado nuevos catalizadores, de los cuales los más comúnmente empleados han sido complejos de paladio con ligandos fosforados, catalizadores que poseen carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos y por último, paladadiclos.

Los catalizadores de paladio más utilizados han sido complejos de paladio-fosfina como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,<sup>195</sup> Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>196</sup> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PR<sub>3</sub>.<sup>197</sup> Estos sistemas han dado lugar a buenos rendimientos en la reacción de Sonogashira, aunque se han debido emplear altas cantidades de paladio (1-5% molar) y siempre en presencia de CuI como cocatalizador. Muy recientemente, los grupos de Buchwald y Fu,<sup>198</sup> han

<sup>194</sup> Iguchi, K.; Kitade, M.; Kashiwagi, T.; Yamada, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5690.

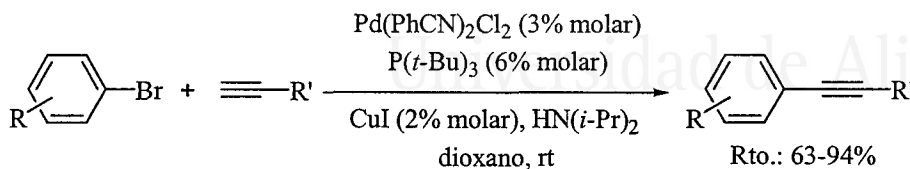
<sup>195</sup> (a) Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551. (b) Davidson, L.; Freebairn, K. W.; Russell, A. T.; Trivedi, H. S.; Hayes, W. *Synlett*, **2002**, 251. (c) Abraham, E.; Suffert, J. *Synlett*, **2002**, 328. (d) Mori, A.; Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T. *Chem. Lett.* **2002**, 756.

<sup>196</sup> Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.

<sup>197</sup> Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Synlett* **1999**, 549.

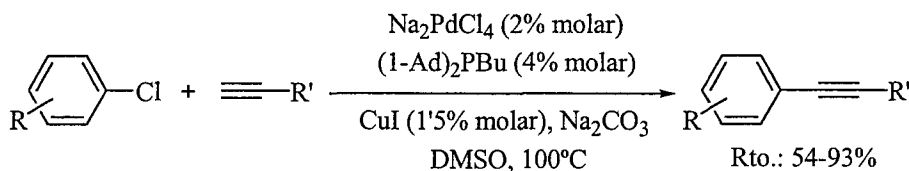
<sup>198</sup> Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.

descrito el sistema  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2/\text{P}(t\text{-Bu})_3$  como un catalizador eficiente en el acoplamiento de bromuros arílicos con acetilenos terminales a temperatura ambiente. Como principal desventaja de esta metodología, se puede mencionar que es necesario emplear altas cantidades de paladio y ligando (3 y 6% molar respectivamente), así como  $\text{CuI}$  como cocatalizador (2 % molar) (Esquema 91).



Esquema 91

Por otro lado, muy recientemente Plenio y col.,<sup>199</sup> han puesto a punto un sistema catalítico constituido por  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ /fosfina/ $\text{CuI}$ , que cataliza de manera eficiente el acoplamiento de cloruros de arilo, tanto activados como desactivados, con alquinos terminales (Esquema 92). Las fosfinas que han dado lugar a sistemas más activos han sido, el di(1-adamantil)butilfosfano y el tri(*terc*-butil)fosfano (Figura 43).



Esquema 92

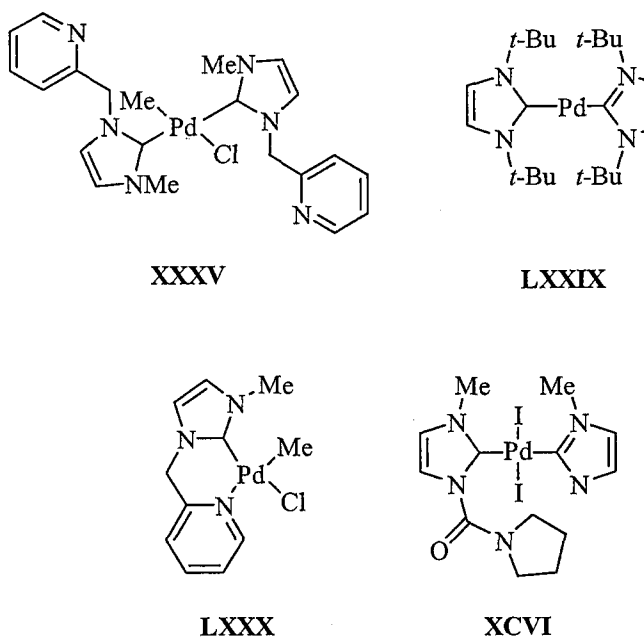


Figura 43

En cuanto a catalizadores tipo paladio(II)-carbena *N*-heterocíclico se refiere (Figura 44), los complejos **XXXV** y **LXXX**, preparados por McGuinness y

<sup>199</sup> Köllhofer, A.; Pullmann, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.

Cavell,<sup>18d</sup> el catalizador **LXXIX** estudiado por los grupos de Caddick y Cloke,<sup>200</sup> y el derivado **C** sintetizado por Batey y col.,<sup>201</sup> han resultado ser catalizadores activos en el acoplamiento tipo Sonogashira de yoduros y bromuros de arilo con diferentes alquinos. En el caso de los complejos **XXXV** y **LXXX**, la reacción entre bromuros arílicos activados y alquinos terminales, se ha llevado a cabo en ausencia de CuI (que en este caso inhibe la reacción), obteniéndose unos rendimientos moderados (39-54%, TON = 195-540). Por otro lado, el complejo **LXXIX** cataliza el acoplamiento de bromuros vinílicos y trimetilsililacetileno con un TON de 85 (1% molar en Pd, CuI, diisopropiletilamina, DMF). Así mismo, el catalizador **XCVI** (Figura 44), es activo para el acoplamiento de yoduros de arilo a temperatura ambiente y para el de bromuros arílicos a 80°C en presencia de un 2% molar de CuI y utilizando una mayor cantidad de paladio (1% molar en Pd, 1% molar PPh<sub>3</sub>, DMF, 2-24 h).



**Figura 44**

Como ya se ha comentado anteriormente, con el fin de simplificar la metodología empleada en la reacción de Sonogashira, se han puesto a punto nuevas condiciones de trabajo donde el principal objetivo es eliminar el CuI, ya que el uso de sales de Cu(I) puede inducir el homoacoplamiento de los alquinos terminales

<sup>18d</sup> McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741.

<sup>200</sup> Caddick, S.; Cloke, G. N.; Clentsmith, G. K. B.; Hitchcock, P. B.; McKerrecher, D.; Titcomb, L. R.; Williams, M. R. V. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 635.

<sup>201</sup> Batey, R. A.; Shen, M.; Lough, A. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1411.

(reacción tipo Glaser<sup>11</sup>) en presencia de oxígeno, así como también la precipitación de paladio catalíticamente inactivo. Aplicaciones recientes en este campo se han desarrollado empleando aminas como disolventes (piperidina o pirrolidina<sup>202</sup>) empleando en estos casos, complejos de paladio(0), como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, como catalizadores. Por otro lado, el complejo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> cataliza la reacción de Sonogashira de bromuros de arilo a temperatura ambiente en ausencia de cobre,<sup>203</sup> aunque se debe trabajar en atmósfera inerte ya que el P(*t*-Bu)<sub>3</sub> empleado como ligando, es inestable al aire. También se han descrito metodologías que permiten prescindir del uso de haluros de cobre como cocatalizadores y de aminas como disolvente, simplemente usando como activador cantidades estequiométricas de óxido de plata(I) para yoduros de arilo, y fluoruro o hidróxido de tetrabutilamonio para bromuros arílicos.<sup>204</sup> En este último caso, los rendimientos obtenidos no han sido buenos y se debe emplear CuI para mejorarlos.<sup>205</sup>

El paladaciclo **I**<sup>20e,18b</sup> y el complejo paladio-carbeno **XXVII**<sup>18b</sup> (Figura 45), se han utilizado en el acoplamiento de bromuros de arilo con alquinos terminales en ausencia de cobre, empleándose un 0'005% molar de **I** y un 1% molar de **XXVII** en trietilamina como disolvente a 90°C. Los rendimientos obtenidos fueron mejores para alquinos aromáticos, como el fenilacetileno (80%, TON = 8000, 24 h para **I**, 76%, TON = 76, 48 h para **XXVII**), que para alquinos alifáticos, como el 2(2-propiniloxi)tetrahydro-2H-pirano (30%, 24 h para **I**).

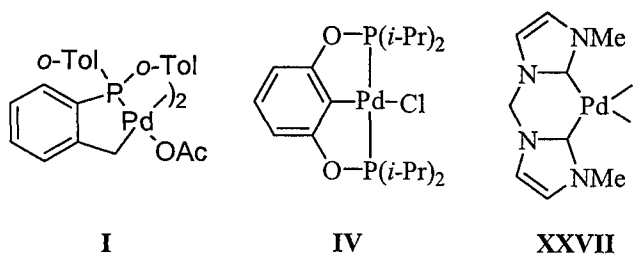


Figura 45

Muy recientemente, Eberhard y col.<sup>206</sup> han puesto a punto uno de los primeros sistemas catalíticos que permiten llevar a cabo el acoplamiento de cloruros de arilo tanto activados como desactivados con fenilacetileno empleando el complejo tipo

<sup>11</sup> (a) Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523. (b) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

<sup>202</sup> Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.

<sup>203</sup> Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.

<sup>204</sup> Mori, A.; Kawashima, J.; Shimada, T.; Suguro, M.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2935.

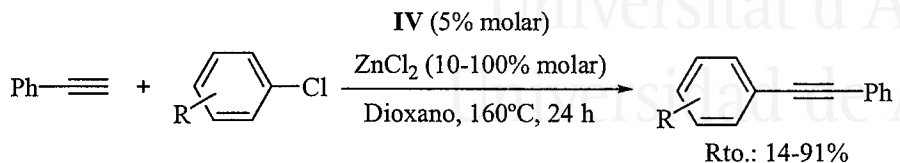
<sup>205</sup> Mori, A.; Shimada, T.; Kondo, T.; Sekiguchi, A. *Synlett* **2001**, 649.

<sup>20e</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23.

<sup>18b</sup> Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93.

<sup>206</sup> Eberhard, M. R.; Wang, Z.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2002**, 818.

PCP **IV** (Figura 45, Esquema 93). Estos autores han obtenido buenos rendimientos en los distintos acoplamientos, si bien las condiciones de reacción son muy drásticas, ya que se debe trabajar a 160°C y en presencia de ZnCl<sub>2</sub> como cocatalizador.

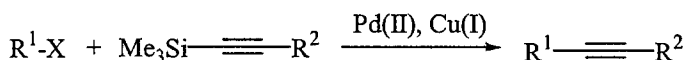


**Esquema 93**

### III.1.2. Reacción de sila-Sonogashira

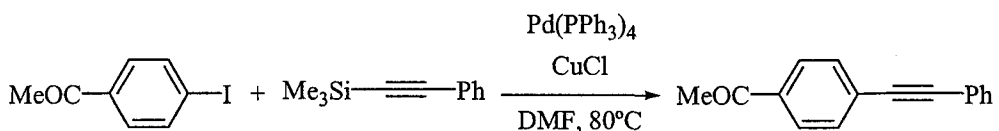
#### III.1.2.1. Introducción

Durante los últimos años, el empleo de alquínilsilanos en el acoplamiento tipo Sonogashira, se ha convertido en una herramienta muy importante en química orgánica sintética. Tanto es así, que a esta variante de la reacción de Sonogashira se le conoce hoy en día como reacción de sila-Sonogashira-Hagihara<sup>187</sup> (Esquema 94).



**Esquema 94**

La reacción de sila-Sonogashira ha sido usada para la síntesis de acetilenos diarilados simétricamente sustituidos, empleando trimetilsililacetileno (TMSA) o bis(trimetilsilil)acetileno (BTMSA), lo que permite prescindir del uso de acetileno (de complicado manejo y alta toxicidad). Además, los alquinos sililados suelen ser inertes en las condiciones de reacción empleadas para el acoplamiento Sonogashira-Hagihara, por lo que se puede utilizar la reacción de sila-Sonogashira para la síntesis de alquinos diarilados no simétricamente sustituidos, evitando la previa desprotección del alquino sililado (Esquema 95).



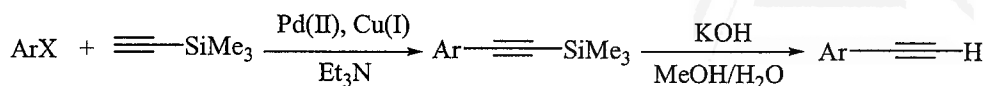
**Esquema 95**

#### III.1.2.2. Aplicaciones

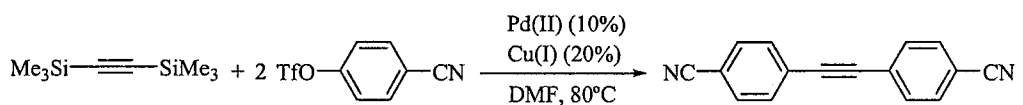
La reacción de sila-Sonogashira-Hagihara se ha utilizado en la síntesis de aril- y alquenilacetilenos terminales, con excelentes rendimientos usando trimetilsililacetileno, tras desprotección del alquino sililado intermedio (Esquema 96).

<sup>187</sup> Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1233.

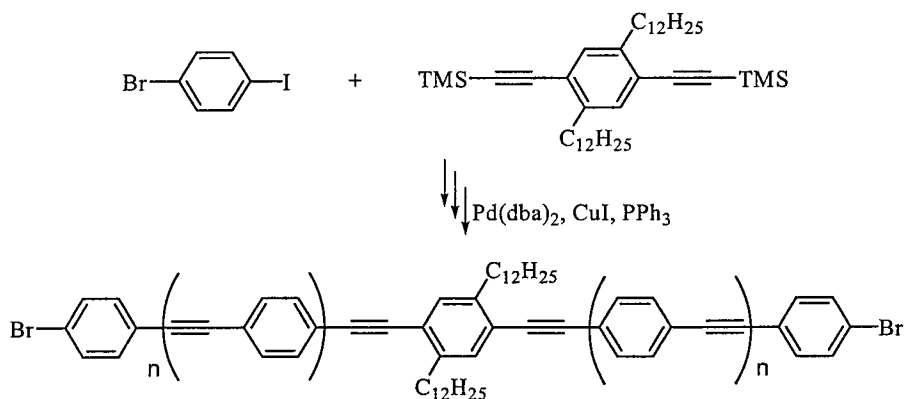



**Esquema 96**

Esta metodología ha sido aplicada muy recientemente, empleando bis(trimetilsilil)acetileno, a la síntesis de acetilenos internos tanto simétrica como no simétricamente sustituidos<sup>207</sup> (Esquema 97).


**Esquema 97**

La reacción de sila-Sonogashira también se ha utilizado en la síntesis bidireccional de oligo(1,4-fenilenetileno)s (Esquema 98).<sup>208</sup>


**Esquema 98**

<sup>207</sup> Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780.

<sup>208</sup> Huang, S.; Tour, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3347.

### III.1.2.3. Catalizadores y Condiciones de Reacción

La reacción de sila-Sonogashira-Hagihara catalizada por paladio, se suele llevar a cabo en presencia de anión fluoruro como activador,<sup>209</sup> aunque recientemente el uso de sales de plata(I) como cocatalizadores se ha revelado como una metodología efectiva para el acoplamiento de yoduros de arilo o triflatos vinílicos con alquínilsilanos.<sup>210</sup> Mori y col.<sup>207</sup> han demostrado que CuCl es también un cocatalizador muy efectivo en la reacción catalizada por paladio de 1-trimetilsililalquinos con triflatos de arilo en DMF.

Por otro lado, Yang y Nolan,<sup>211</sup> han llevado a cabo el acoplamiento entre bromuros de arilo y alquínilsilanos catalizado por el sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/LXXXI (Figura 46) con buenos rendimientos (82-93%, 3% molar Pd, 2% molar CuI, DMAc, 80°C).

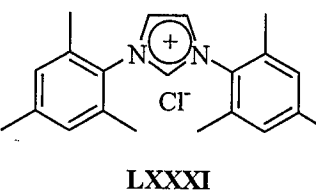
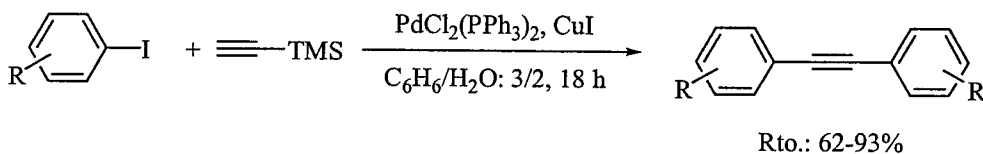


Figura 46

Finalmente, Grieco y col. han utilizado 1,8-diazabicyclo[5.4.0.]undec-7-eno (DBU) como base en la síntesis de alquinos diarilados tanto simétrica- como no simétricamente sustituidos en presencia de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CuI.<sup>212</sup> Los alquinos diarilados se obtienen mediante el acoplamiento de yoduros o triflatos de arilo con TMSA en un solo paso usando un 6% molar de paladio (Esquema 99).



Esquema 99

<sup>209</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 920.

<sup>210</sup> (a) Koseki, Y.; Omino, K.; Anzai, S.; Nagasaka, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2377. (b) Bertus, P.; Halbes, U.; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4391. (c) Halbes, U.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2039.

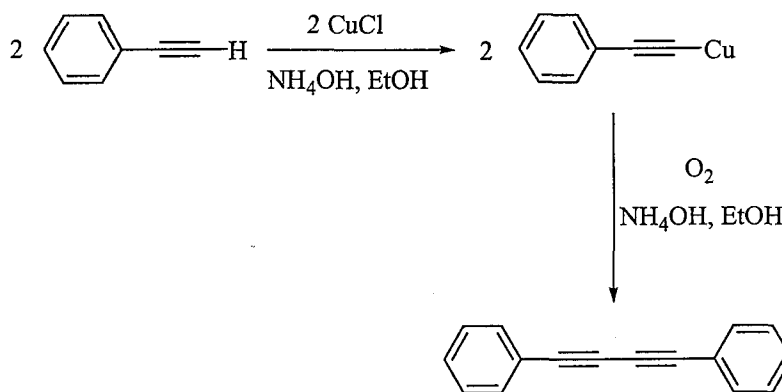
<sup>211</sup> Yang, C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 1020.

<sup>212</sup> Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199.

### III.1.3. Acoplamiento C(sp)-C(sp): Reacción tipo Glaser

#### III.1.3.1. Introducción

La historia de los acoplamientos entre acetilenos comenzó en la Universidad de Bonn en 1869 con los estudios de Carl Glaser<sup>213</sup> sobre el homoacoplamiento de fenilacetiluros de Cu(I) en presencia de aire para dar difenildiacetileno (Esquema 100).



Esquema 100

En sus orígenes, la reacción de Glaser no tuvo grandes aplicaciones (sobre todo a nivel industrial) debido a que se necesitaba aislar el acetiluro de cobre (potencialmente explosivo) antes del proceso de oxidación, lo que resultaba ser un proceso peligroso y a menudo tedioso, debido a la poca tendencia a cristalizar de muchas sales de Cu.

Más adelante, en 1937, Zalkind y Aizikovitch<sup>214</sup> demostraron que no era necesario aislar las sales de cobre en el acoplamiento directo de alquinos terciarios en presencia de CuCl y NH<sub>4</sub>Cl. A pesar del gran avance que supuso este descubrimiento, la reacción todavía sufría de importantes problemas como la necesidad de usar cantidades estequiométricas de Cu.

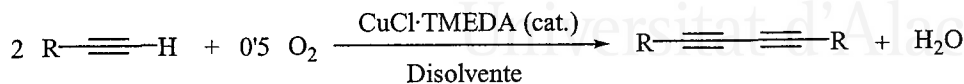
En 1962 Hay<sup>215</sup> llevó a cabo el primer acoplamiento oxidante de acetilenos terminales con oxígeno en presencia de cantidades catalíticas de CuCl y un ligando bidentado como la TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilediamina) (Esquema 101). La

<sup>213</sup> (a) Glaser, C. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422. (b) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.

<sup>214</sup> Zalkind, Y. S.; Gverdtsiteli, I. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1939**, 9, 971.

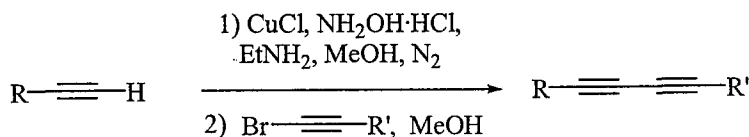
<sup>215</sup> Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

principal ventaja de este método fue sin duda emplear cantidades catalíticas de cobre, lo cual fue posible debido al aumento de la solubilidad de las especies activas por la presencia del ligando dinitrogenado.



**Esquema 101**

De manera paralela al desarrollo de los procesos de homoacoplamiento, Chodkiewicz y Cadiot<sup>216</sup> publicaron en 1957 un protocolo muy eficaz para el acoplamiento cruzado de alquinos terminales y 1-bromoalquinos en presencia de una amina y cantidades catalíticas de una sal de Cu(I) (Esquema 102).



**Esquema 102**

Más recientemente y tanto para reacciones de homo- como de heteroacoplamiento de carbonos sp, se han desarrollado una gran variedad de métodos empleando otros metales distintos al Cu, como Mg, Li, Ag, Ni, Zr y Ti.<sup>217</sup>

Pero sin duda el avance más importante en la química de acoplamientos C(sp)-C(sp), se ha producido con el uso de metales de transición como catalizadores. En 1985, y basándose en observaciones experimentales sobre las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio entre alquinos terminales y haluros vinílicos (se obtenían como productos secundarios diinos simétricos), Rossi optimizó este proceso secundario como método para la síntesis de diinos.<sup>11a</sup>

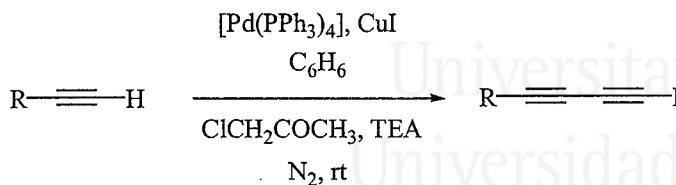
Este autor llevó a cabo la síntesis tanto de diaril- como dialquilbuta-1,3-diinos, los cuales se obtuvieron con buenos rendimientos usando cloroacetona como oxidante y una mezcla de [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] y CuI como catalizador (Esquema 103). La eficacia e interés de este método, ha sido demostrado muy recientemente por Kim,

<sup>216</sup> (a) Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055. (b) Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)* **1957**, *2*, 819.

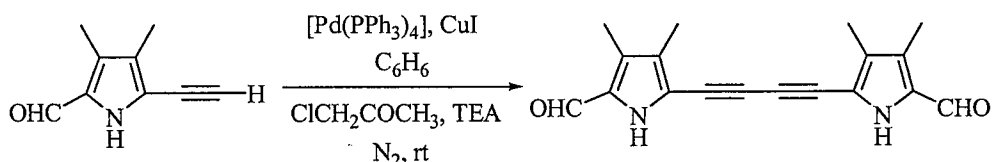
<sup>217</sup> (a) Eglinton, G.; McCrae, W. *Adv. Org. Chem.* **1963**, *4*, 225. (b) Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. en *Chemistry of Acetylenes*, H. G. Viehe, H. G. Ed.; Dekker, New York, 1969, capítulo 9 pp. 597-647.

<sup>11a</sup> Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523.

quien ha preparado dialquinilpirroles con muy buenos rendimientos empleando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y CuI como catalizadores (Esquema 104).<sup>218</sup>



Esquema 103



Esquema 104

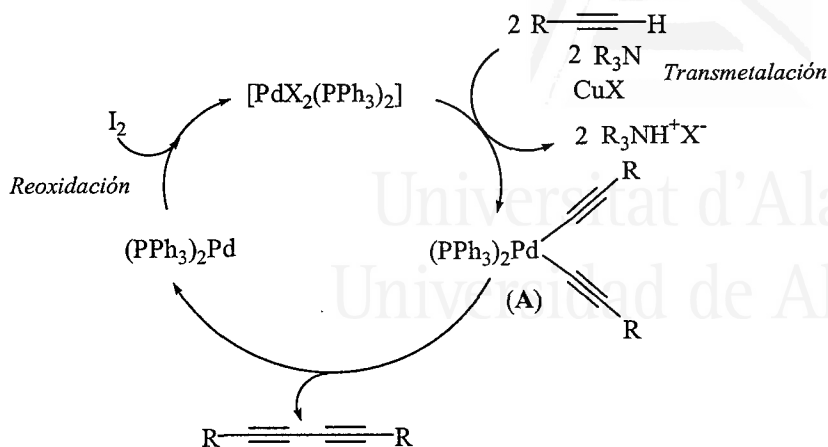
### III.1.3.2. Mecanismo

A pesar de que no se han llevado a cabo estudios mecanísticos muy rigurosos sobre el homoacoplamiento oxidante de alquinos terminales catalizado por paladio, todos los mecanismos propuestos proclaman la formación de un intermedio de dialquinilpaladio(II) cuya eliminación reductora regenera el Pd(0) y el producto de acoplamiento.<sup>219</sup> En el Esquema 105 se representa el ciclo propuesto para la dimerización oxidante en presencia de yodo.<sup>220</sup>

<sup>218</sup> Cho, D. H.; Lee, J. H.; Kim, B. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8048.

<sup>219</sup> Alper, H.; Saldana-Maldonado, M. *Organometallics* **1989**, *8*, 1124.

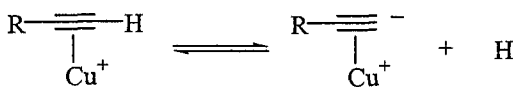
<sup>220</sup> Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.



Esquema 105

El intermedio de dialquinilpaladio A se puede formar mediante inserción oxidante directa en el alquino, por intercambio de ligando del acetiluro o por transmetalación en el acetiluro. Una vez obtenido el intermedio A, se produce la eliminación reductora para dar lugar al diino, regenerándose la especie activa de Pd(0).

La velocidad de la reacción disminuye mucho en ausencia de Cu(I), lo que sugiere que la formación de acetiluros de Cu(I) o la activación hacia la desprotonación mediante complejación  $\pi$  entre el acetileno e iones de Cu(I)<sup>221</sup> (Esquema 106), son procesos importantes del ciclo catalítico.<sup>219</sup>



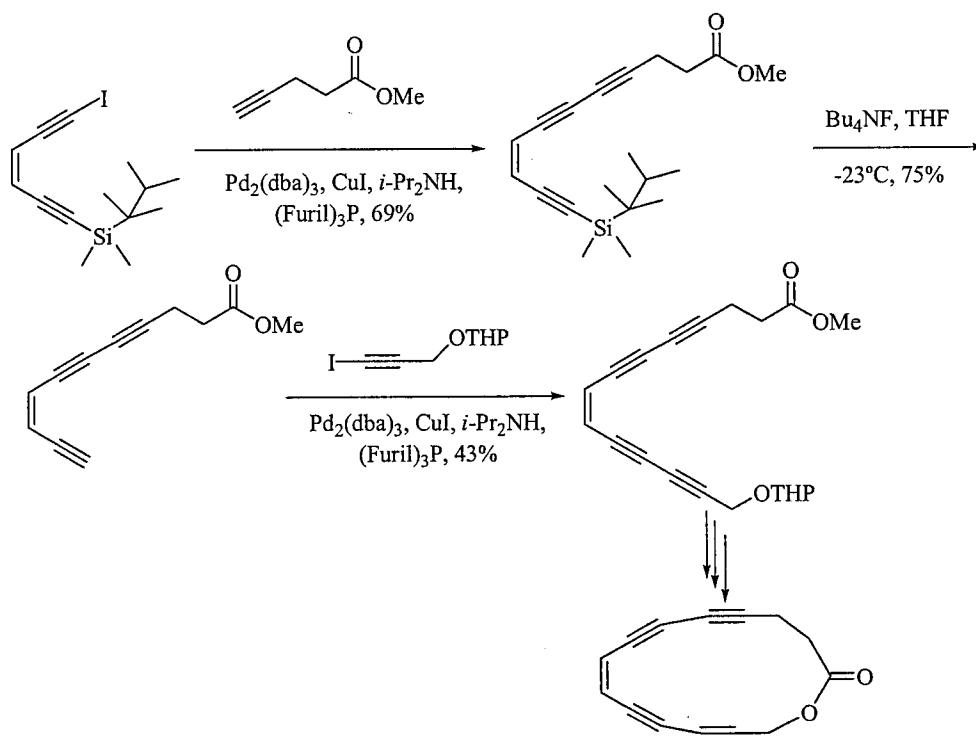
Esquema 106

<sup>221</sup> Bohlmann, F.; Schönowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 794.

<sup>219</sup> Alper, H.; Saldana-Maldonado, M. *Organometallics* **1989**, *8*, 1124.

### III.1.3.3. Aplicaciones

La riqueza sintética aportada por los acoplamientos entre carbonos sp se ha mostrado en varios campos de la química, como la síntesis de productos naturales, química de polímeros y química supramolecular.<sup>222</sup> Los compuestos que contienen cadenas de triples enlaces conjugados representan un grupo fascinante de productos naturales. Se encuentran muy ampliamente distribuidos en plantas, hongos y bacterias.<sup>223</sup> Muchos de estos compuestos poseen interesantes propiedades biológicas, tales como antibacterianas, antitumorales y pesticidas.<sup>224</sup> Schreiber ha preparado una serie de *cis*-entretrainos macrociclos y acíclicos<sup>225</sup> (antibióticos antitumorales en potencia a través del reordenamiento de Bergman que produce 1,4-dirradicales bencinilos a partir de *cis*-endiinos), mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio (Esquema 107).



Esquema 107

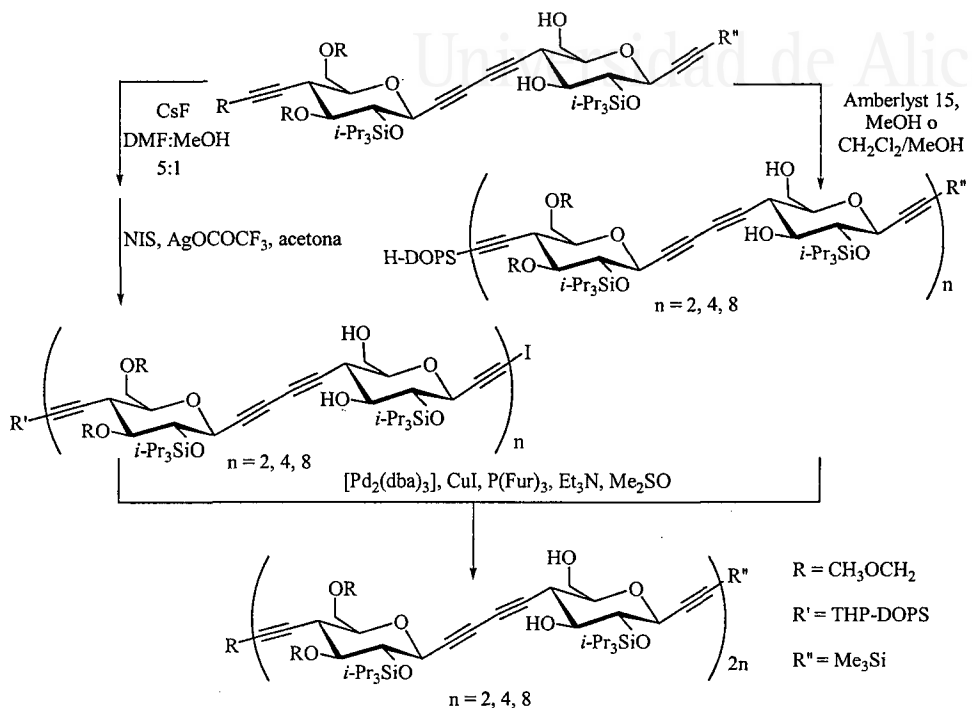
<sup>222</sup> Breitenbach, J.; Boosfeld, J.; Vögtle, F. en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, Vögtle, F., Ed.; Pergamon, Oxford, 1996, capítulo 2, pp. 29-67.

<sup>223</sup> Bohlmann, F.; Burkhardt, T.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, New York, 1973.

<sup>224</sup> (a) Yamaguchi, M.; Park, H.-J.; Hiram, M.; Torisu, K.; Nakamura, S.; Minami, T.; Nishihara, H.; Hiraoka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1717. (b) Quayle, P.; Rahman, S.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8087.

<sup>225</sup> Elbaum, D.; Nguyen, T. B.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1503.

Otra de las aplicaciones más interesantes del homoacoplamiento de alquinos terminales, es la preparación de oligómeros y polímeros orgánicos. En el Esquema 108 se representa la síntesis binomial de sacáridos hexadecaméricos desarrollada por Vasella,<sup>226</sup> que ha permitido la evaluación del papel que desarrollan los puentes de hidrógeno intramoleculares en la celulosa.



Esquema 108

### III.1.3.4. Catalizadores y Condiciones de Reacción

Desde que Rossi optimizó el homoacoplamiento C(sp)-C(sp) en 1985 usando cloroacetona como oxidante y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, han aparecido diversas modificaciones en la bibliografía, principalmente en lo referente al oxidante empleado en el proceso. Así, oxidantes como DMSO,<sup>227</sup> yodo<sup>220</sup> o (diacetoxi)yodobenceno,<sup>228</sup> se han mostrado también muy eficaces.

<sup>226</sup> Bohner, T. V.; Becker, O.-S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 198.

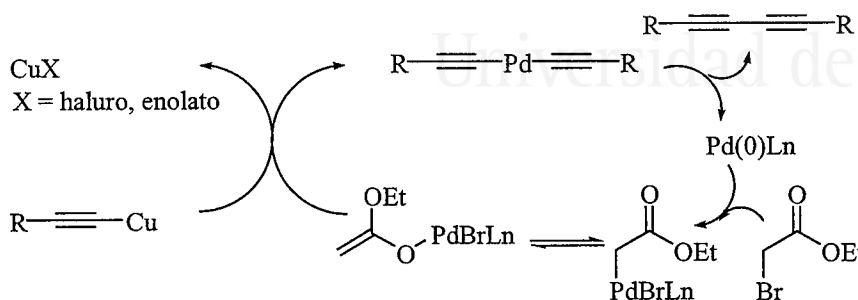
<sup>227</sup> Kundu, N. G.; Pal, M.; Chowdhury, C. *J. Chem. Res.(S)* **1993**, 432.

<sup>220</sup> Liu, Q.; Burton, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.

<sup>228</sup> Huang, X.; Wang, J.-H. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 9.

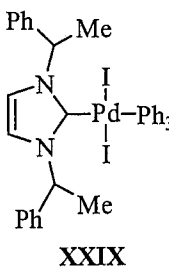
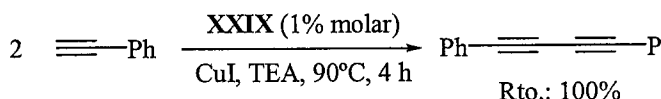


También cabe mencionar la metodología descrita por Zhang y col.,<sup>229</sup> en la cual se lleva a cabo el homoacoplamiento de alquinos terminales, tanto alquílicos como arílicos, empleando PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como catalizador y bromoacetato de etilo como iniciador del ciclo catalítico, el cual consta de una doble transmetalación (Esquema 109).



Esquema 109

Finalmente cabe destacar que también se han empleado complejos mixtos de paladio carbeno-fosfina, como el derivado **XXIX**, que es capaz de catalizar el homoacoplamiento de fenilacetileno en presencia de CuI (3-5% molar) con buenos rendimientos (Esquema 110).<sup>62d</sup>



Esquema 110

<sup>229</sup> Lei, A.; Srivastava, M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1969.

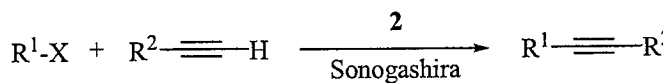
<sup>62d</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C.-P.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 616.

Por tanto, cuando en el año 1999 nuestro interés se centró en paladacillos derivados de oximas como catalizadores en reacciones de formación de enlaces C-C, por lo que respecta al acoplamiento  $C(sp^2)-C(sp)$  y  $C(sp)-C(sp)$ , tal y como se ha descrito previamente en este apartado, únicamente se había empleado el catalizador de Herrmann I en la reacción de Sonogashira, sin conocerse el uso de paladacillos en la reacción de sila-Sonogashira ni en la reacción de homoacoplamiento oxidativo de alquinos terminales.

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

### III.2. OBJETIVOS

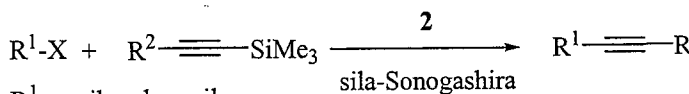
Con estos antecedentes sobre el acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) y C(sp)-C(sp) catalizado por paladio, y debido a la gran utilidad de los compuestos acetilénicos, se creyó de especial interés llevar a cabo un estudio sobre el uso de los paladaciclos derivados de oximas **2** como precatalizadores en la síntesis de acetilenos internos mediante las tres metodologías descritas en los antecedentes: la reacción de Sonogashira-Hagihara, la reacción de sila-Sonogashira y la reacción de homoacoplamiento tipo Glaser.



R<sup>1</sup> = arilo, alquenilo

R<sup>2</sup> = alquil, aril

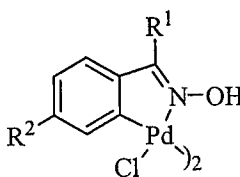
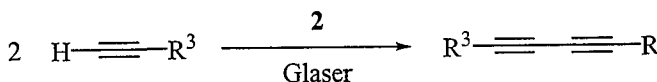
X = I, Br



R<sup>1</sup> = arilo, alquenilo

R<sup>2</sup> = H, alquil, aril, SiMe<sub>3</sub>

X = I, Br



**2**

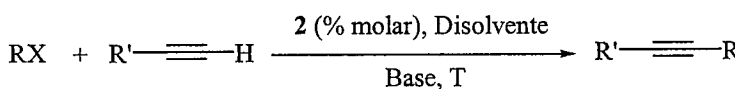


Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

### III.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### III.3.1. Reacción de Sonogashira-Hagihara

En este apartado se describen los resultados obtenidos en el estudio realizado sobre el acoplamiento entre yoduros y bromuros de arilo con diversos alquinos terminales catalizado por los paladaciclós derivados de oximas **2** (Esquema 111).



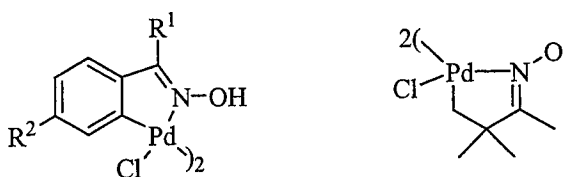
R = aril, alquénil

X = Br, I

Esquema 111

##### III.3.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio sobre la actividad catalítica de los distintos complejos derivados de oximas **2a-e** (Figura 47), en el acoplamiento de haluros de arilo con alquinos terminales. Con este fin, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre el 1,4-bromoclorobenceno y fenilacetileno, en presencia de acetato de tetrabutilamonio [Bu<sub>4</sub>N(OAc)] como base y una cantidad de catalizador equivalente a un 0.1% molar en Pd (Esquema 112, Tabla 15).



**2a:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H

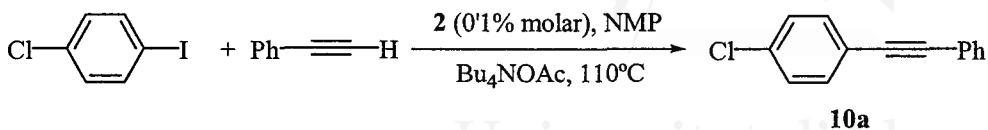
**2b:** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = MeO

**2c:** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Cl

**2d:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H

**2e**

Figura 47

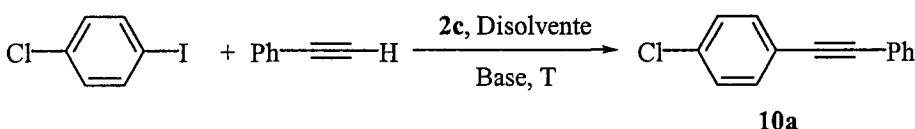
**Esquema 112****Tabla 15.** Reacción de Sonogashira: Estudio del Catalizador.<sup>a</sup>

Entrada	<b>2</b> (% molar Pd)	t (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	<b>2a</b> (0'1)	1	> 99	1000	1000
2	<b>2b</b> (0'1)	1	> 99	1000	1000
3	<b>2c</b> (0'1)	1	> 99	1000	1000
4	<b>2d</b> (0'1)	1	> 99	1000	1000
5	<b>2e</b> (0'1)	1	> 99	1000	1000
6	<b>2c</b> (0'02)	4	86	4300	1075
7	<b>2e</b> (0'02)	4	84	4200	1050

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArI (0'5 mmoles), alquino (0'6 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (0'53 mmoles), NMP (2 ml) y 110°C. <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArI usando decano como patrón interno.

La reacción proporcionó rendimientos similares y conversiones cuantitativas para todos los complejos diméricos **2** (Tabla 15, entradas 1-5), no apreciándose una diferencia clara en la actividad catalítica de los distintos catalizadores cuando se empleó un 0'1% molar en paladio. Así, con la pretensión de comparar la actividad de los distintos complejos **2**, se disminuyó la cantidad de paladio empleada a un 0,02% molar, no observándose diferencia alguna en la actividad catalítica de los mismos (Tabla 15, entradas 6 y 7). Por tanto, como el catalizador derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, había resultado ser el más activo en los estudios llevados a cabo previamente en las reacciones de Heck y Suzuki, se decidió trabajar con este complejo para llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción.

Con este fin, se tomó de nuevo como modelo de reacción el acoplamiento entre el 1,4-bromoclorobenceno y fenilacetileno en presencia del catalizador **2c** (Esquema 113, Tabla 16).

**Esquema 113**

La reacción de acoplamiento proporcionó un rendimiento del 84% del correspondiente acetileno arilado **10a**, después de 1 h empleando pirrolidina como disolvente, en presencia de CuI como cocatalizador (5% molar) a 90°C y un 0'5% molar en Pd (Tabla 16, entrada 1). Cuando se utilizó NMP como disolvente y 2 equivalentes de pirrolidina como base en ausencia de CuI a 110°C (Tabla 16, entrada 2), se obtuvo el alquino **10a** con un excelente rendimiento (96%). Como consecuencia de este resultado, se llevó a cabo un estudio para optimizar la base a emplear, el cual mostró que bases inorgánicas como NaOAc y NH<sub>4</sub>OAc (150% molar), dieron lugar a rendimientos de reacción más bajos (Tabla 16, entradas 3 y 4). Otras bases como Bu<sub>4</sub>NF (150% molar), proporcionaron un rendimiento del 86% tras 3 h. Cuando se utilizó una disolución acuosa de Bu<sub>4</sub>NOH, no se observó producto alguno de acoplamiento (Tabla 16, entrada 6). Sin embargo, el acetato de tetrabutilamonio (Bu<sub>4</sub>NOAc, 150% molar) mostró la actividad más alta, incluso cuando se disminuyó la cantidad de catalizador a un 0'1% molar en Pd (Tabla 16, entrada 7). Es interesante destacar también que la presencia de pequeñas cantidades de agua no inhibieron la reacción (Tabla 16, entrada 8), lo que permitió trabajar de nuevo, en condiciones no anhidras y en atmósfera de aire.

Estudios sobre el disolvente, mostraron que llevando a cabo el acoplamiento entre el 1,4-bromoclorobenceno y fenilacetileno a 80°C en THF, la reacción también tuvo lugar si bien con un menor rendimiento y en tiempos de reacción más largos (Tabla 16, entrada 9). Cuando la reacción se llevó a cabo en NMP a la misma temperatura, se observó la misma tendencia (entrada 10). Cuando se intentó disminuir la temperatura de la reacción por debajo de 80°C, no se observó producto alguno de acoplamiento.

Por último, se debe mencionar que la cantidad de catalizador se pudo disminuir hasta un 10<sup>-3</sup>% molar en Pd, lo que permitió la obtención de un valor de TON elevado (7'2×10<sup>4</sup>) acompañado también de una buena conversión (Tabla 16, entrada 12).

**Tabla 16.** Reacción de Sonogashira: Optimización de las Condiciones de Reacción.

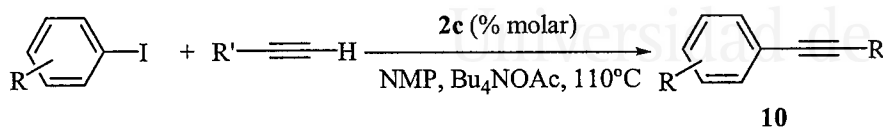
Entrada	Disolvente	Base	Aditivo (% molar)	T (°C) <sup>b</sup>	2c (% molar)	t (h)	Rto. (%) <sup>c</sup>	TON
1	Pirrolidina	-	CuI (5)	90	0'5	1	84	168
2	NMP	Pirrolidina <sup>d</sup>	-	110	0'5	1	96	192
3	NMP	NaOAc <sup>e</sup>	-	110	0'5	1	36 <sup>f</sup>	72
4	NMP	NH <sub>4</sub> OAc <sup>e</sup>	-	110	0'5	3'5	29 <sup>f</sup>	58
5	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NF (150)	110	0'5	3	86 <sup>f</sup>	172
6	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NOH (150)	110	0'1	3	0	-
7	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (150)	110	0'1	2	>99	990
8	NMP/H <sub>2</sub> O : 95/5	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (110)	110	0'1	1	>99	990
9	THF	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (110)	- <sup>g</sup>	0'1	5	89	890
10	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (110)	80	0'1	4	>99	990
11	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (110)	110	10 <sup>-2</sup>	24	97	9700
12	NMP	-	Bu <sub>4</sub> NOAc (110)	110	10 <sup>-3</sup>	24	72	72000

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArI (0'5 mmoles), alquino (0'6 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (0'53 mmoles), NMP (2 ml) y 110°C. <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArI usando decano como patrón interno. <sup>d</sup> Se usaron 2 equivalentes de base. <sup>e</sup> Se usaron 1'5 equivalentes de base. <sup>f</sup> Se obtuvieron como subproductos de reacción diversos eninos no caracterizados en cantidades variables, como resultado de la adición del alquino terminal al producto de reacción. <sup>g</sup> Reflujo de THF.



### III.3.1.2. Reacción de Sonogashira-Hagihara: Yoduros de Arilo

Una vez finalizada la optimización de las condiciones de reacción y el estudio de los catalizadores, se procedió a estudiar el acoplamiento entre diversos yoduros de arilo y diferentes alquinos terminales (Esquema 114, Tabla 17).

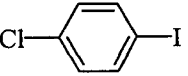
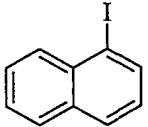
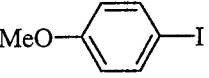
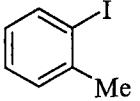
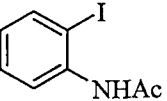
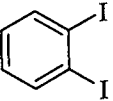


**Esquema 114**

Los rendimientos de la reacción fueron generalmente empleando tiempos cortos para todos los sustratos estudiados. Los yoduros de arilo activados como el 1,4-cloroyodobenceno, reaccionaron con toda una gama de alquinos terminales, tanto alifáticos como aromáticos, proporcionando excelentes rendimientos (Tabla 17, entradas 1-5). En el caso de utilizar como alquino el 2-propin-1-ol (entrada 5), se obtuvo un 60% de rendimiento aislado del correspondiente alcohol **10e** junto con un 10% del compuesto acetilado **10e'** tras purificación por cromatografía flash. Como se observa en las entradas 7 y 8, el 4-yodoanisol (sustrato desactivado) también dio lugar a los correspondientes alquinos arilados, **10g** y **10h**, con buenos rendimientos. Al mismo tiempo, se observó que los impedimentos estéricos no influyeron en el rendimiento de la reacción, al obtenerse el compuesto **10i** (resultante del acoplamiento del 2-yodotolueno y fenilacetileno) con un rendimiento del 80% (Tabla 17, entrada 9). La *N*-acetil-*o*-yodoanilina, sustrato que ha sido utilizado en la síntesis de indoles,<sup>230</sup> dio lugar al producto alquinilado **10j** con un 65% de rendimiento aislado, no observándose trazas de indol tras análisis del crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (Tabla 17, entrada 10). Por último, se llevó a cabo la reacción del 1,2-diyodobenceno con un exceso de 1-octino, obteniéndose el producto de acoplamiento de la doble Sonogashira **10k** con un 80% de rendimiento (Tabla 17, entrada 11)

<sup>230</sup> Li, J. J.; Gribble, G. W. en *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 2000; Capítulo 3, pp. 118-122.

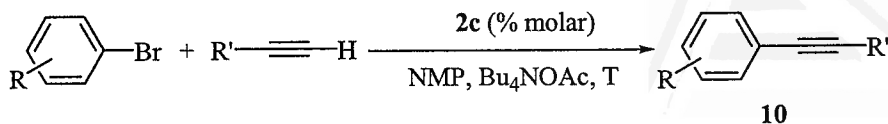
**Tabla 17.** Reacción de Sonogashira de Yoduros de Arilo con Alquinos Catalizada por **2c**.<sup>a</sup>

Entrada	ArI	Alquino	<b>2c</b>	n <sup>o</sup>	t (h)	Rto (%) <sup>b</sup>
1		H—C≡C—Ph	0'1	<b>10a</b>	1	> 99 (73)
2		H—C≡C— <i>n</i> -Hex	0'5	<b>10b</b>	1	> 99
3		H—C≡C—Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'5	<b>10c</b>	1	100 [76]
4		H—C≡C—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	0'1	<b>10d</b>	5	85 (60)
5		H—C≡C—CH <sub>2</sub> OH	0'1	<b>10e</b>	1	99 (60) <sup>c</sup>
6		H—C≡C—Ph	0'1	<b>10f</b>	1	> 99 [88]
7		H—C≡C—Ph	0'1	<b>10g</b>	1	89 [80]
8		H—C≡C—Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'1	<b>10h</b>	1	90
9		H—C≡C—Ph	0'1	<b>10i</b>	1	92 (80)
10		H—C≡C—Ph	0'1	<b>10j</b>	2	100 (65)
11		H—C≡C— <i>n</i> -Hex	0'1	<b>10k</b>	4	80 <sup>d,e</sup>

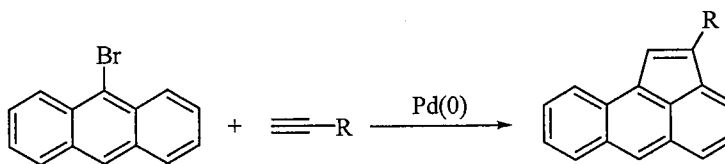
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArI (0'5 mmoles), alquino (0'6 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (0'55 mmoles), NMP (2 ml), 110°C y **2c** (% molar en Pd). <sup>b</sup> Determinado por CLG, respecto a ArI usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. Entre corchetes rendimiento aislado tras cromatografía con fluorisil. <sup>c</sup> También se obtuvo un 10% del alcohol acetilado **10e'**. <sup>d</sup> Condiciones de reacción: ArI (0'5 mmoles), alquino (1'2 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (1'1 mmoles), NMP (2 ml), 110°C y **2c** (% molar en Pd). <sup>e</sup> También se obtuvo un 14% de producto monoalquilado.

### III.3.1.3. Reacción de Sonogashira-Hagihara: Bromuros de Arilo

Con el fin de evaluar la versatilidad de los complejos ciclopaladados derivados de oximas **2** como sistemas catalíticos en la reacción de Sonogashira, también se estudió la reacción de bromuros de arilo con alquinos terminales (Esquema 115, Tabla 18). Para ello la reacción se llevó a cabo en presencia de Bu<sub>4</sub>NOAc como base y NMP como disolvente.

**Esquema 115**

Como se observa en las entradas 1-4 de la Tabla 18, sustratos activados como 1,4-bromoclorobenceno, 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y bromonaftaleno, reaccionaron con fenilacetileno y 1-octino proporcionando los correspondientes alquinos **10a**, **10b**, **10l** y **10m** con buenas conversiones en tiempos de reacción comprendidos entre 1 y 7'5 h. El acoplamiento de 9-bromoantraceno con fenilacetileno y (trisolpropilsilil)acetileno (Tabla 18, entradas 5 y 6), dio lugar en tiempos cortos de reacción (1 y 3'5 h), a los correspondientes 9-alquililantracenos **10n** y **10ñ** con buenos rendimientos (81 y 79% respectivamente), no observándose la formación de aceantrilenos, sistemas preparados por Garcia-Garibay a través de esta metodología (Esquema 116).<sup>231</sup>

**Esquema 116**


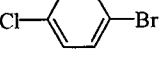
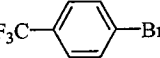
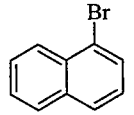
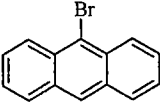
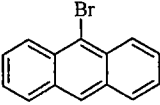
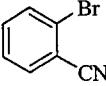
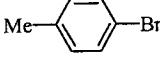
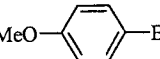
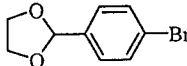
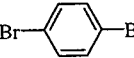
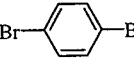
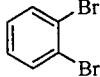
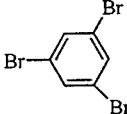

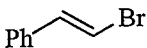
En la entrada 7 de la Tabla 18 se observa que sustratos con impedimentos estéricos como el 2-bromobenzonitrilo, dieron lugar a la reacción de acoplamiento con fenilacetileno a 110°C obteniéndose un excelente 96% de rendimiento. En cambio, para bromuros de arilo ricos en electrones como 4-bromotolueno y 4-bromoanisol (sustratos desactivados), fue necesario aumentar la temperatura (130°C) y la carga de Pd (0'25% molar), para que los correspondientes acetilenos **10p** y **10h** se obtuviesen con buenos rendimientos (Tabla 18, entradas 8 y 9). Las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción también toleraron el uso de acetales como el 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano, que dio lugar al correspondiente producto **10q** con rendimiento moderado, sin observarse producto de desprotección (Tabla 18, entrada 10).

<sup>231</sup> (a) Dang, H.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 355. (b) Dang, H.; Levitus, M.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 136. (c) Godinez, C. E.; Zepeda, G.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4701.

También se llevó a cabo el acoplamiento de polibromobenzenos como 1,2-dibromobenceno, 1,4-dibromobenceno y 1,3,5-tribromobenceno con un exceso del alquino (3 o 5 equivalentes), obteniéndose en todos los casos unos rendimientos satisfactorios (Tabla 18, entradas 11-14). Compuestos heterocíclicos fueron capaces de llevar a cabo el acoplamiento con alquinos terminales para dar lugar al correspondiente alquino arilado, como por ejemplo el 2-bromotiofeno, que reaccionó con 1-octino para dar el 2-(1-octinil)tiofeno (**10u**) con un 85% de conversión (Tabla 18, entrada 15). Por último, cabe mencionar que el complejo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c** también resultó ser activo para el acoplamiento entre bromuros vinílicos como el (*E*)- $\beta$ -bromoestireno y (triiisopropilsilil)acetileno, proporcionando el correspondiente enino **10v** con un rendimiento moderado después de 1 h (Tabla 18, entrada 16). Por último, se debe destacar que los rendimientos aislados fueron normalmente más altos cuando se utilizó fluorisil en lugar de sílice flash en el paso de la purificación del crudo de reacción (Tabla 18, entradas 11 y 15).

Por tanto se puede concluir, que el paladacilo **2c** es un catalizador eficiente en la reacción de Sonogashira entre bromuros de arilo y alquinos terminales para una amplia gama de sustratos de partida, ya que prácticamente en todos los casos se obtuvieron elevadas conversiones.

**Tabla 18.** Reacción de Sonogashira de ArBr con Alquinos Terminales Catalizada por **2c**.

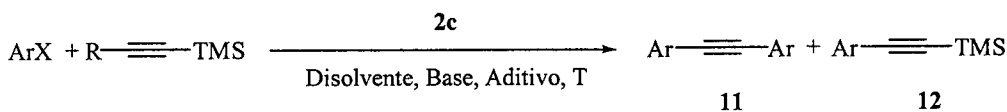
Entrada	ArBr	R'	<b>2c</b> <sup>a</sup>	T (°C) <sup>b</sup>	n <sup>o</sup>	t (h)	Rto (%) <sup>c</sup>
1		Ph	0'5	110	<b>10a</b>	7'5	93 (90) <sup>d</sup>
2		<i>n</i> -Hex	0'1	110	<b>10b</b>	2	78
3		Ph	0'1	110	<b>10i</b>	7	66 (40)
4		<i>n</i> -Hex	0'1 <sup>e</sup>	110	<b>10m</b>	1	96 (75)
5		Ph	0'1	110	<b>10n</b>	1	81
6		Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'1	110	<b>10ñ</b>	3'5	79
7		Ph	0'1	110	<b>10o</b>	1	96
8		Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'25	130	<b>10p</b>	4	81
9		Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'25	130	<b>10h</b>	1	85
10		<i>n</i> -Hex	0'1	110	<b>10q</b>	3	45 [30]
11		<i>n</i> -Hex	0'1	130	<b>10r</b>	23	89 [52] <sup>f,g</sup>
12		Ph	0'1	110	<b>10s</b>	7.5	73 (58) <sup>f,h</sup>
13		<i>n</i> -Hex	0'1	110	<b>10k</b>	3	75 [60] <sup>f,i</sup>
14		<i>n</i> -Hex	0'1	110	<b>10t</b>	29	86 [73] <sup>j,k</sup>
15		<i>n</i> -Hex	0'1	110	<b>10u</b>	3	85 [62] <sup>l</sup>
16		Si( <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	0'1	110	<b>10v</b>	1	63 (36)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: ArBr (0'5 mmoles), alquino (0'6 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (0'55 mmoles), NMP (2 ml), **2c** (% molar en Pd). <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArBr usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. Entre corchetes rendimiento aislado tras cromatografía con fluorisil. <sup>d</sup> Entre paréntesis rendimiento del crudo de reacción puro por <sup>1</sup>H-RMN. <sup>e</sup> Se usaron 2'5 equivalentes de 1-octino. <sup>f</sup> Condiciones de reacción: ArBr (0'5 mmoles), alquino (1'5 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (1'2 mmoles), NMP (2 ml), **2c** (% molar en Pd). <sup>g</sup> Se obtuvo un rendimiento del 39% de **10r** tras cromatografía flash. También se obtuvo un 11% de producto monoalquilado. <sup>h</sup> También se obtuvo un 17% de producto monoalquilado. <sup>i</sup> También se obtuvo un 25% de producto monoalquilado. <sup>j</sup> Condiciones de reacción: ArBr (0'5 mmoles), alquino (2'5 mmoles), Bu<sub>4</sub>NOAc (2'5 mmoles), NMP (2 ml), **2c** (% molar en Pd). <sup>k</sup> También se obtuvo un 14% de producto dialquilado. <sup>l</sup> Se obtuvo un rendimiento del 40% de **10u** tras cromatografía flash.

### III.3.2. Reacción de sila-Sonogashira-Hagihara

En este apartado se describen los estudios llevados a cabo sobre la reacción de sila-Sonogashira empleando los catalizadores derivados de oximas **2**.

Durante el transcurso de nuestros estudios sobre la reacción de Sonogashira-Hagihara entre TMSA y haluros de arilo, y contrariamente al comportamiento observado para el triisopropilsililacetileno (ver Tablas 17 y 18), se observó la formación, en cantidades variables, de los correspondientes productos procedentes de procesos sila-Sonogashira. Por este motivo, se decidió llevar a cabo una investigación de la actividad catalítica del complejo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, en el acoplamiento entre haluros de arilo y alquinos sililados (Esquema 117, Tabla 19).



**Esquema 117**

Para los ensayos llevados a cabo inicialmente, se utilizaron como condiciones de reacción pirrolidina como disolvente a 90°C, un 0'5% molar en Pd del paladaciclo **2c** y un 5% molar de CuI como cocatalizador (Método A). Bajo estas condiciones, se alcanzaron buenos rendimientos resultantes del acoplamiento entre 1,4-cloroyodobenceno y 1-yodonaftaleno tanto con TMSA (1'2 equivalentes) como con BTMSA (0'75 equivalentes), para dar lugar a los correspondientes acetilenos diarilados **11a** y **11b** (Tabla 19, entradas 1, 2, 6 y 7). La reacción también se pudo llevar a cabo con similares niveles de eficiencia empleando NMP como disolvente y 3 equivalentes de pirrolidina a 110°C (Método B, Tabla 19, entradas 3 y 8). La quimioselectividad del acoplamiento dependió en gran medida del tipo de aditivo presente en el medio de reacción. Cuando se empleó Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar) en lugar de CuI (Método C), se obtuvieron como productos mayoritarios los alquinos sililados **12a** y **12b** (Tabla 19, entradas 4, 5, 9 y 10). Cuando se utilizó en el acoplamiento un sustrato desactivado como el 4-yodoanisol, el complejo **2c** catalizó eficientemente la reacción con BTMSA usando pirrolidina como disolvente y CuI (5% molar) como cocatalizador (Método A), para proporcionar después de 24 h el correspondiente compuesto diarilado **11c** con un rendimiento del 75% (Tabla 19, entrada 11). En cambio, cuando se utilizaron las condiciones del Método C (Bu<sub>4</sub>NBr, NMP, pirrolidina, 110°C) se obtuvo mayoritariamente el alquino sililado **12c** con rendimientos moderados (Tabla 19, entradas 13 y 14).

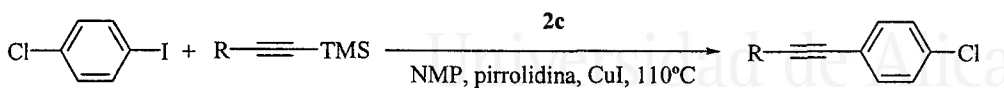
**Tabla 19.** Reacción de Sila-Sonogashira de Haluros de Arilo Catalizada por **2c**.

Entrada	ArX	R	<b>2c</b> <sup>a</sup>	Método <sup>b</sup>	t (h)	Rto (11/12) <sup>c</sup>
1		TMS	0'5	A	3	61/0
2		H	1	A	7	84/6
3		TMS	0'25	B	6	88/0
4		H	0'5	C	2	11/77
5		TMS	0'5	C	8	11/53
6		H	0'5	A	6	90/0
7		TMS	0'5	A	8	99/0
8		TMS	0'25	B	6	78/11
9		H	0'5	C	5	15/61
10		TMS	0'5	C	21	11/74
11		TMS	0'5	A	24	75/0
12		TMS	0'25	B	6	35/10
13		H	0'5	C	5	5/45
14		TMS	0'5	C	8	0/54
15		TMS	0'5	C	5	8/53
16		H	0'25	B	24	25/0
17		TMS	0'25	B	8	28/3
18		TMS	0'5	C <sup>d</sup>	22	22/64
19		TMS	0'5	C	8	6/59

<sup>a</sup> El % molar en Pd viene dado respecto a ArX. <sup>b</sup> Método A: ArX (1 mmol), TMSA (1'2 mmoles) o BTMSA (0'75 mmoles), pirrolidina (3 ml), CuI (5% molar), 90°C. Método B: ArX (1 mmol), TMSA (0'75 mmoles) o BTMSA (0'6 mmoles), pirrolidina (3 mmoles), CuI (5% molar), NMP (2 ml), 110°C. Método C: ArX (1 mmol), alquino (1'2 mmoles), pirrolidina (1 mmol), Bu<sub>4</sub>NBr (20% molar), NMP (2 ml), 110°C. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto a ArX usando decano como patrón interno. <sup>d</sup> La reacción se llevó a cabo a 130°C.

Como puede observarse en la Tabla 19, entradas 15-19, los bromuros de arilo reaccionan más lentamente que los yoduros arílicos con TMSA y BTMSA, proporcionando rendimientos entre bajos y moderados. Cuando se utilizó CuI como cocatalizador (Método B, Tabla 19, entradas 16 y 17) se obtuvo mayoritariamente el compuesto diarilado **11b** con bajos rendimientos. Sin embargo, en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr como aditivo (Método C) los productos mayoritarios fueron los correspondientes alquinos sililados **12a-c** con rendimientos moderados (Tabla 19, entradas 15, 18 y 19).

Las condiciones de reacción empleadas en el Método B también resultaron efectivas para el acoplamiento sila-Sonogahira de 1,4-cloroyodobenceno con otros alquinos sililados, tales como 1-fenil-2-trimetilsililacetileno y 1-trimetilsilil-1-pentino, obteniéndose los correspondientes alquinos monoarilados **10a** y **10w** con un rendimiento del 76 y del 50% respectivamente (Esquema 118).



**10a**, R = Ph, **2c** (0'05%), Rto.: 76%

**10w**, R = PC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, **2c** (0%), Rto.: 50%

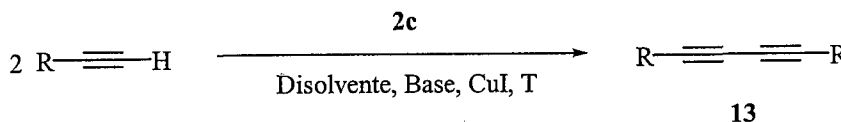
### Esquema 118



### III.3.3. Acoplamiento C(sp)-C(sp): Reacción tipo Glaser

En este apartado se describe la síntesis de los diinos conjugados **13**, mediante el homoacoplamiento oxidante de alquinos terminales catalizado por los complejos **2**.

En nuestros estudios iniciales sobre la reacción de Sonogashira, habíamos observado que al llevar a cabo el acoplamiento entre yodobenceno y fenilacetileno en presencia de distintas aminas como disolventes (pirrolidina, piperidina, trietilamina y diisopropiletilamina) y CuI como cocatalizador, se detectaban en todos los casos cantidades significativas de 1,4-difenil-1,3-butadiino, como consecuencia del homoacoplamiento del acetileno. Por tanto, se decidió investigar la capacidad del paladacido derivado de la oxima de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, para catalizar el homoacoplamiento oxidante de diversos alquinos terminales (Esquema 119, Tabla 20).



**Esquema 119**

En primer lugar se estudió el homoacoplamiento del 1-octino en presencia de TEA como disolvente, pirrolidina como base (3 equivalentes), **2c** (0'5% molar en Pd) y CuI (5 % molar). Bajo estas condiciones, se obtuvo el correspondiente diino **13a**, con un 90% de conversión (Tabla 20, entrada 1). Como se ha descrito anteriormente para las reacciones de Sonogashira y sila-Sonogashira, el catalizador **2c** permitió prescindir de la amina como disolvente. Así, se llevó a cabo la reacción empleando NMP como disolvente a 110°C y pirrolidina como base (1'1 equivalentes, Tabla 20, entrada 2), lo que condujo a un 99% de conversión (60% rendimiento aislado) incluso en presencia de tan sólo un 0'05% molar en Pd (TON = 1000). Bajo estas mismas condiciones, se llevó a cabo el homoacoplamiento de alquinos terminales como 1-nonino, fenilacetileno y (trisisopropilsilil)acetileno, obteniéndose los correspondientes diinos **13b-d** con rendimientos comprendidos entre un 50 y un 82% (Tabla 20, entradas 3-5). El empleo de otras bases como Bu<sub>4</sub>NOAc, implicó un aumento del tiempo de reacción y menores conversiones (Tabla 20, entrada 6). El homoacoplamiento del 2-metil-3-butin-2-ol (Tabla 20, entrada 7), proporcionó un rendimiento del 25% del correspondiente diol **13e**.

**Tabla 20.** Reacción de Homoacoplamiento de Alquinos Terminales Catalizada por **2c**.

Entrada	R	<b>2c</b> <sup>a</sup>	Disolvente	Base	T (°C) <sup>b</sup>	t (h)	n <sup>o</sup>	Rto (%) <sup>c,d</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0'5	TEA	pirrolidina	90	8	<b>13a</b>	99 (70)
2	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0'05	NMP	pirrolidina	110	3	<b>13a</b>	99 (60)
3	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	0'05	NMP	pirrolidina	110	2	<b>13b</b>	99 (50)
4	Ph	0'05	NMP	pirrolidina	110	2	<b>13c</b>	99 (82)
5	Pr <sup>i</sup> <sub>3</sub> Si	0'05	NMP	pirrolidina	110	2'5	<b>13d</b>	90 (75)
6	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	0'1	NMP	Bu <sub>4</sub> NOAc	110	9	<b>13a</b>	73
7	Me <sub>2</sub> (OH)C	0'05	NMP	pirrolidina	110	23	<b>13e</b>	25
8	Ph	0'5	NMP	pirrolidina	rt	2	<b>13c</b>	99
9	Ph	0'05	NMP	pirrolidina	rt	6	<b>13c</b>	92 (80)
10	Ph	0'05	NMP <sup>e</sup>	pirrolidina	rt	6	<b>13c</b>	58
11	Ph	0'5	Pr <sup>i</sup> <sub>2</sub> NH <sup>f</sup>	-	rt	2	<b>13c</b>	87
12	Ph	0'5	NMP	TEA <sup>g</sup>	rt	21	<b>13c</b>	11

<sup>a</sup> El % molar en Pd viene determinado respecto al alquino terminal. <sup>b</sup> Temperatura del baño. <sup>c</sup> Determinado por CLG, respecto al alquino usando decano como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía flash. <sup>d</sup> Condiciones de reacción: alquino (1 mmol), CuI (5% molar), base (1'1 mmol), disolvente (2 ml). <sup>e</sup> La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de Ar empleando NMP desgasificada. <sup>f</sup> La reacción se llevó a cabo en presencia de 0'5 equivalentes de I<sub>2</sub>. <sup>g</sup> La reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de cloroacetona.

Con respecto al estudio de la temperatura, la reacción de homoacoplamiento de fenilacetileno, se pudo llevar a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de oxidante, obteniéndose un 99% del diino después de 2 h empleando un 0'5% molar en Pd (Tabla 20, entrada 8). A esta misma temperatura, cuando se redujo la cantidad de catalizador hasta un 0'05% molar en Pd (Tabla 20, entrada 9) se obtuvo un 80% de rendimiento aislado en 6 h. En estos casos, en los que se llevó a cabo la reacción en ausencia de oxidante, fue probablemente el oxígeno el que actuó como tal, pues cuando la reacción se realizó a temperatura ambiente pero en ausencia de oxígeno, se advirtió un descenso notable de la conversión (58 frente a 92%, entradas 9 y 10). Además, cabe mencionar que la presencia de un oxidante externo como yodo,<sup>220</sup> no mejoró el rendimiento de la reacción (Tabla 20, comparar entradas 8 y 11). El uso de otros oxidantes como la cloroacetona,<sup>11a</sup> inhibieron la reacción (Tabla 20, entrada 12).

Con todos los resultados obtenidos, se puede concluir que el complejo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, es un catalizador eficiente para la reacción de Sonogashira de yoduros y bromuros de arilo con diversos alquinos terminales en ausencia de CuI y prescindiendo del uso de la amina como disolvente. Los valores de TON más altos obtenidos han sido de 72000 para yoduros y 960 para bromuros. Este catalizador también ha resultado ser eficiente en el acoplamiento de yodoarenos con alquinsilanos (TON = 61-166). Además, es posible controlar la

<sup>220</sup> Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.

<sup>11a</sup> Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 523.

quimioselectividad de la reacción en función del aditivo empleado. Por último, el paladaciclo **2c** también ha resultado ser un catalizador eficiente en la reacción de homoacoplamiento de alquinos terminales, incluso a temperatura ambiente, llegándose a alcanzar un valor de TON de 1000. Todos los procesos estudiados se llevaron a cabo en aire y sin necesidad de purificar reactivos o disolventes.

Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

### III.4. PARTE EXPERIMENTAL

#### III.4.1. General. Véase Parte Experimental del Capítulo I.

#### III.4.2. Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira

##### III.4.2.1. Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira entre Yoduros y Bromuros Arílicos con 1-Alquinos

En un tubo del multirreactor se añadieron 2-yodotolueno (0'5 mmoles, 65  $\mu$ l), decano (0'5 mmoles, 97  $\mu$ l), fenilacetileno (0'6 mmoles, 67  $\mu$ l), acetato de tetrabutilamonio (0'55 mmoles, 171 mg), catalizador **2c** (0'00025 mmoles, 0'1% molr Pd, 0'204 mg) y NMP (2 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción, se adicionó agua (15 ml) y se extrajo con AcOEt (3 $\times$ 15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexano) obteniéndose 76'3 mg de 1-(2-metilfenil)-2-fenilacetileno (**10i**) (80%): aceite;  $R_f$ : 0'44 (hexano);  $t_r$ : 11'65;  $\nu$  (película) 3059, 3021 y 2215 (C $\equiv$ C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2'51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7'12-7'23 (m, 3H, ArH), 7'31-7'34 (m, 3H, ArH) y 7'48-7'55 (m, 3H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 20'7 (CH<sub>3</sub>), 88'3, 93'3 (C $\equiv$ C), 123'0, 123'5, 125'6, 128'1, 128'3, 129'4, 131'5, 131'8 y 140'1 (ArC);  $m/z$  193 ( $M^+$ +1, 15%), 192 ( $M^+$ , 100), 191 ( $M^+$ -1, 92), 190 (18), 189 (34), 165 (28) y 115 (13).

**1-(4-Clorofenil)-2-fenilacetileno (10a)**: P.f.: 81°C;  $t_r$ : 12'42;  $\nu$  (KBr) 3048 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'32-7'37 (m, 5H, ArH) y 7'45-7'55 (m, 4H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 88'3, 90'3 (C $\equiv$ C), 121'8, 123'0, 128'4, 128'5, 128'7, 131'6, 132'8 y 134'3 (ArC);  $m/z$  214 ( $M^+$ +2, 32%), 213 ( $M^+$ +1, 16), 212 ( $M^+$ , 100), 176 (41), 151 (15), 150 (11), 106 (10) y 88 (11).

**1-Cloro-4-(1-octinil)benceno (10b)**:  $t_r$ : 11'50;  $m/z$  222 ( $M^+$ +2, 10%), 220 ( $M^+$ , 27), 178 (20), 177 (42), 153 (29), 151 (100), 149 (89), 143 (27), 142 (57), 141 (31), 138 (26), 136 (31), 129 (72), 128 (35), 127 (42), 125 (44), 116 (26), 115 (61), 114 (32) y 113 (22).

**2-(4-Clorofenil)-1-etinil(triisopropil)silano (10c)**: aceite;  $R_f$ : 0'65 (Hexano);  $t_r$ : 12'97;  $\nu$  (película) 2157 (C $\equiv$ C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'12 (m, 21H, 3 $\times$ CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7'26 y 7'39 (2d, 4H,  $J$  = 8'52 Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 11'3 (2 $\times$ CH<sub>3</sub>), 18'6 (CH), 91'8, 105'8 (C $\equiv$ C), 122'0, 128'5, 133'2 y 134'3 (ArC);  $m/z$  294 ( $M^+$ +2, 3%), 292 ( $M^+$ , 8),

251 (31), 249 ( $M^+$ -43, 78), 223 (9), 221 (27), 209 (14), 207 (38), 195 (25), 193 (69), 181 (36), 179 (100), 165 (21), 163 (27), 139 (14), 97 (18) y 63 (17); HRMS calculado para  $C_{17}H_{25}ClSi$ : 292'1414, encontrado: 292'1429.

**Alcohol 3-(4-clorofenil)-1,1-dimetil-2-propinílico (10d):** P.f.: 55-57 °C (tolueno);  $R_f$  0'12 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$  9'55;  $\nu$  (KBr) 3725-3026 (OH)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1'61 (s, 6H,  $2 \times CH_3$ ), 2'35 (s, 1H, OH) y 7'25-7'35 (m, 4H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 31'3 ( $2 \times CH_3$ ), 65'5 (C-O), 81'0, 94'7 (C $\equiv$ C), 121'2, 128'5, 132'8 y 134'2 (ArC);  $m/z$  196 ( $M^+$ +2, 7%), 194 ( $M^+$ , 21), 181 (31), 179 ( $M^+$ -15, 100), 159 (12), 136 (28), 116 (13), 115 (24), 101 (12) y 75 (12).

**3-(4-Clorofenil)-2-propin-1-ol (10e):** P.f.: 76-78°C;  $t_r$  9'67;  $\nu$  (KBr) 3617-2979 (OH) y 2241 (C $\equiv$ C)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1'82 (s, 1H, OH), 4'49 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7'28 y 7'36 (2d, 4H,  $J = 8'64$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 51'6 (O $CH_2$ ), 84'6, 88'1 (C $\equiv$ C), 121'0, 128'7, 132'9 y 134'6;  $m/z$  168 ( $M^+$ +2, 17%), 167 ( $M^+$ +1, 14), 166 ( $M^+$ , 51), 165 (27), 149 (20), 138 (16), 137 (18), 136 (12), 132 (10), 131 (100), 114 (13), 113 (10), 103 (74), 102 (38), 101 (40), 77 (23), 75 (26), 74 (14), 63 (14) y 51 (24).

**Acetato de 3-(4-Clorofenil)-2-propinilo (10e')**: aceite;  $R_f$  0'22 (Hexano/EtOAc: 9/1);  $t_r$ : 10'69;  $\nu$  (película) 3086, 2237 (C $\equiv$ C), 1748 (C=O) y 1223 (C-O)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2'13 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4'89 (s, 2H,  $CH_2$ ), 7'29 y 7'38 (2d, 4H,  $J = 8'51$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 20'8 ( $CH_3$ ), 52'7 ( $CH_2$ ), 83'9, 85'3 (C $\equiv$ C), 120'6, 128'7, 133'1, 134'9 (ArC) y 170'3 (C=O);  $m/z$  208 ( $M^+$ , 10%), 193 (19), 151 (17), 150 (36), 149 (53), 148 (100), 145 (13), 137 (17), 131 (35), 114 (21), 113 (45), 102 (11), 101 (15), 75 (11) y 63 (12); HRMS calculado para  $C_{11}H_9ClO_2$ : 208'0291, encontrado: 208'0273.

**1-(1-Naftil)-2-fenilacetileno (10f):** aceite;  $R_f$  0'22 (Hexano);  $t_r$ : 14'91;  $\nu$  (película) 3057 y 2211 (C $\equiv$ C)  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 7'37-7'77 (m, 11H, ArH) y 8'44 (d, 1H,  $J = 8'22$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 87'5, 94'3 (C $\equiv$ C), 120'9, 123'4, 125'3, 126'2, 126'4, 126'8, 128'3, 128'36, 128'42, 128'7, 130'3, 131'6, 133'2 y 133'3 (ArC);  $m/z$  229 ( $M^+$ +1, 20%), 228 ( $M^+$ , 100), 227 ( $M^+$ -1, 18), 226 ( $M^+$ -2, 40), 114 (16) y 113 (18).

**1-(4-Metoxifenil)-2-fenilacetileno (10g):** P.f.: 51-53°C;  $R_f$  0'15 (Hexano);  $t_r$ : 13'10;  $\nu$  (KBr) 3053, 2216, 1246 y 1028  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 3'81 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6'87 (d, 2H,  $J = 8'52$  Hz, ArH), 7'32 (m, 3H, ArH) y 7'45-7'52 (m, 4H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 55'3 (C-O), 88'0, 89'3 (C $\equiv$ C), 114'0, 115'3, 123'6, 127'9, 128'3, 131'4, 133'0 y 159'6 (ArC);  $m/z$  209 ( $M^+$ +1, 16%), 208 ( $M^+$ , 100), 193 (53), 165 (53), 164 (19), 163 (15) y 139 (16).

**Triisopropil[2-(4-metoxifenil)-1-etinil]silano (10h):** aceite;  $R_f$  0'18 (Hexano);  $t_r$ : 13'55;  $\nu$  (película) 3038, 3001, 2154 (C≡C), 1249 y 1036 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'12 (s, 21H, 3 × CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3'80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6'81 y 7'41 (2d, 4H,  $J = 8'45$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 11'4 (CH<sub>3</sub>), 18'7 (CH), 55'3 (OCH<sub>3</sub>), 88'6, 107'1 (C≡C), 113'8, 115'8, 133'5 (ArC) y 159'6 (ArC-O);  $m/z$  288 ( $M^+$ , 23%), 246 (22), 245 ( $M^+ - 43$ , 100), 217 (24), 203 (47), 189 (53), 176 (13), 175 (79), 161 (11), 159 (14), 135 (10) y 94 (19).

**N-Acetil-*o*-yodoanilina (10j):** P.f.: 120-122°C;  $t_r$ : 14'69;  $\nu$  (KBr) 3305, 1661 y 1532 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2'24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7'07 (t, 1H,  $J = 7'6$  Hz, ArH), 7'32-7'40 (m, 4H, ArH), 7'48-7'55 (m, 3H, ArH), 7'97 (s, 1H, NH) y 8'41 (d, 1H,  $J = 8'2$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 24'9 (CH<sub>3</sub>), 84'3, 96'4 (C≡C), 111'8, 119'3, 122'3, 123'4, 128'6, 128'9, 129'7, 131'5, 131'6, 138'9 (ArC) y 168'1 (C=O);  $m/z$  235 ( $M^+$ , 40%), 194 (16), 193 (100), 192 (16), 165 (34), 90 (13) y 89 (11).

**1,2-Di(1-octinil)benceno (10k):** aceite;  $R_f$  0'17 (Hexano);  $t_r$ : 15'14;  $\nu$  (película) 3060, 3026 y 2228 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'93 (t, 6H,  $J = 6'9$  Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 1'35-1'71 (m, 16H, 8 × CH<sub>2</sub>), 2'49 (t, 4H,  $J = 7'00$  Hz, 2 × ≡CCH<sub>2</sub>), 7'18-7'21 (m, 2H, ArH) y 7'38-7'41 (m, 2H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 14'1 (CH<sub>3</sub>), 19'7, 22'6, 28'6, 28'8, 31'4 (CH<sub>2</sub>), 79'5, 94'1 (C≡C), 126'3, 127'1 y 131'8;  $m/z$  294 ( $M^+$ , 29%), 195 (17), 182 (13), 181 (68), 179 (21), 178 (23), 169 (28), 168 (18), 167 (90), 166 (35), 165 (70), 156 (12), 155 (55), 154 (25), 153 (48), 152 (62), 151 (20), 142 (24), 141 (100), 139 (13), 129 (30), 128 (29), 115 (18), 97 (11) y 55 (48).

**1-Bromo-2-(1-octinil)benceno (10k'):** aceite;  $R_f$  0'40 (Hexano);  $t_r$ : 12'02;  $\nu$  (película) 2232 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'91 (t, 3H,  $J = 6'5$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1'24-1'68 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 2'46 (t, 2H,  $J = 6'9$  Hz, ≡CCH<sub>2</sub>), 7'10 (dt, 1H,  $J = 7'8$ , 1'7 Hz, ArH), 7'22 (dt, 1H,  $J = 7'6$ , 0'96 Hz, ArH), 7'42 (dd, 1H,  $J = 7'68$ , 1'65 Hz, ArH) y 7'55 (dd, 1H,  $J = 7'96$ , 0'96 Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 14'1 (CH<sub>3</sub>), 19'6, 22'57, 28'3, 28'5, 31'3 (CH<sub>2</sub>), 79'3, 95'6 (C≡C), 125'4, 126'1, 126'8, 128'6, 132'2 y 133'2 (ArC);  $m/z$  266 ( $M^+ + 2$ , 14%), 264 ( $M^+$ , 12), 223 (19), 221 (18), 195 (27), 193 (20), 182 (20), 180 (15), 171 (22), 169 (22), 156 (40), 155 (11), 143 (26), 142 (87), 141 (45), 130 (16), 129 (81), 128 (64), 127 (23), 126 (10), 117 (16), 116 (100), 115 (77), 114 (63), 113 (25), 102 (12), 101 (12), 95 (40), 91 (12), 88 (20), 87 (10), 82 (10), 77 (10), 75 (13), 67 (15), 63 (16) y 55 (11); HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br: 264'0514, encontrado: 264'0513.

**1-(2-Fenil-1-etinil)-4-trifluorometilbenceno (10l):** P.f.: 103°C;  $t_r$ : 10'43;  $\nu$  (KBr) 2218 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'34-7'36 (m, 3H, ArH) y 7'53-7'60 (m, 6H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 88'0, 91'8 (C≡C), 122'5, 123'9 ( $J = 270'5$  Hz), 125'3 ( $J = 14'6$

Hz), 127'1, 128'4, 128'8, 129'9 ( $J = 31'5$  Hz), 131'7 y 131'8;  $m/z$  247 ( $M^+ + 1$ , 20%), 246 ( $M^+$ , 100), 196 (12), 176 (14), 98 (31), 85 (12) y 75 (13).

**1-(1-octinil)naftaleno (10m):** aceite;  $R_f$  0'38 (Hexano);  $t_r$ : 13'95;  $\nu$  (película) 3058, 2955, 2930, 2857 y 2224 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0'92 (t, 1H,  $J = 6'9$  Hz,  $CH_3$ ), 1'30-1'70 (m, 8H,  $4\times CH_2$ ), 2'55 (t, 2H,  $J = 7'07$  Hz,  $\equiv CCH_2$ ), 7'38 (t, 1H,  $J = 7'38$  Hz, ArH), 7'45-7'57 (m, 2H, ArH), 7'61 (d, 1H,  $J = 6'3$  Hz, ArH), 7'75 (d, 1H,  $J = 8'22$  Hz, ArH), 7'81 (d, 1H,  $J = 7'53$  Hz, ArH) y 8'25 (d, 1H,  $J = 8'04$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 14'1 ( $CH_3$ ), 19'7, 22'6, 28'7, 28'9, 31'4 ( $CH_2$ ), 78'6, 95'6 ( $C\equiv C$ ), 121'8, 125'2, 126'2, 126'3, 126'4, 127'8, 128'2, 129'9, 133'2 y 133'5;  $m/z$  236 ( $M^+$ , 35%), 207 (12), 193 (22), 179 (28), 178 (28), 167 (60), 166 (24), 165 (100), 164 (25), 163 (21), 153 (13), 152 (27) y 141 (10); HRMS calculado para  $C_{18}H_{20}$ : 236'1565, encontrado: 236'1550.

**1-(9-antril)-2-fenilacetileno (10n):**  $t_r$ : 19'84;  $m/z$  279 ( $M^+ + 1$ , 23%), 278 ( $M^+$ , 100), 277 ( $M^+ - 1$ , 12), 276 ( $M^+ - 2$ , 36), 274 (11), 139 (20) y 138 (22).

**2-(9-antril)-1-etinil(triisopropil)silano (10ñ):**  $t_r$ : 19'76;  $m/z$  359 ( $M^+ + 1$ , 28%), 358 ( $M^+$ , 90), 316 (20), 315 (53), 273 (44), 271 (29), 259 (25), 257 (18), 245 (52), 243 (23), 231 (22), 230 (20), 229 (41), 228 (23), 215 (26), 202 (26), 130 (100), 122 (34) y 59 (20).

**2(2-fenil-1-etinil)benzocitrilo (10o):**  $t_r$ : 13'16;  $m/z$  204 ( $M^+ + 1$ , 16%), 203 ( $M^+$ , 100), 202 ( $M^+ - 1$ , 15) y 176 (10).

**Triisopropil[2-(4-metilfenil)-1-etinil]silano (10p):** aceite;  $R_f$  0'28 (Hexano);  $t_r$  12'52;  $\nu$  (película) 3081, 3049, 3028 y 2155 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1'12 (m, 21H,  $3\times CH(CH_3)_2$ ), 2'33 (s, 3H,  $ArCH_3$ ), 7'09 (d, 2H,  $J = 7'92$  Hz, ArH) y 7'37 (d, 2H,  $J = 7'92$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 11'3 ( $CH_3$ ), 18'7 (CH), 21'5 ( $ArCH_3$ ), 89'5, 107'3 ( $C\equiv C$ ), 120'5, 128'9, 131'9 y 138'4;  $m/z$  272 ( $M^+$ , 7%), 230 (16), 229 ( $M^+ - 43$ , 70), 201 (22), 187 (41), 174 (11), 173 (60), 160 (16), 159 (100), 145 (16), 143 (29), 119 (19) y 86 (20); HRMS calculado para  $C_{18}H_{28}Si$ : 272'1960, encontrado: 272'1966.

**2-[4-(1-Octinil)fenil]-1,3-dioxolano (10q):** aceite;  $R_f$  0'31 (Hexano/AcOEt: 9/1);  $t_r$ : 14'31;  $\nu$  (película) 2226 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0'90 (m, 3H,  $CH_3$ ), 1'26-1'65 (m, 8H,  $4\times CH_2$ ), 2'40 (t, 2H,  $J = 7'07$  Hz,  $\equiv CCH_2$ ), 4'00-4'14 (m, 4H,  $OCH_2CH_2O$ ), 5'79 (s, 1H,  $OCHO$ ), 7'38 y 7'51 (2d, 4H,  $J = 8'37$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 14'0 ( $CH_3$ ), 19'4, 22'5, 28'6, 28'7, 31'3 ( $CH_2$ ), 65'3 ( $OCH_2CH_2O$ ), 80'3 ( $OCHAr$ ), 91'1, 103'4 ( $C\equiv C$ ), 125'0, 126'3, 131'5 y 137'0;  $m/z$  258 ( $M^+$ , 53%), 257



( $M^+ - 1$ , 92), 213 (18), 187 (21), 157 (18), 144 (25), 143 (62), 142 (14), 141 (18), 131 (13), 130 (23), 129 (53), 128 (52), 127 (19), 117 (42), 116 (25), 115 (100), 104 (15), 102 (12), 91 (20) y 73 (94); HRMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 258'1620, encontrado: 258'1587.

**1,4-Di(1-octinil)benzeno (10r):** aceite;  $R_f$  0'36 (Hexano);  $t_r$ : 15'99;  $\nu$  (película) 2228 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'90 (t, 6H,  $J = 6'9$  Hz, 2×CH<sub>3</sub>), 1'29-1'64 (m, 16H, 8×CH<sub>2</sub>), 2'40 (t, 4H,  $J = 7'1$  Hz, 2×≡CCH<sub>2</sub>) y 7'29 (s, 4H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 14'0 (CH<sub>3</sub>), 19'5, 22'6, 28'6, 28'7, 31'4 (CH<sub>2</sub>), 80'4, 91'9 (C≡C), 123'2 y 131'3;  $m/z$  295 ( $M^+ + 1$ , 15%), 294 ( $M^+$ , 65), 251 (22), 225 (31), 223 (22), 183 (11), 181 (19), 179 (20), 178 (21), 169 (24), 168 (12), 167 (45), 166 (30), 165 (72), 157 (11), 156 (13), 155 (68), 154 (20), 153 (51), 152 (82), 151 (22), 143 (23), 142 (21), 141 (100), 139 (47), 130 (11), 129 (80), 128 (34), 127 (11), 126 (11), 115 (33), 109 (16), 91 (11), 79 (12), 67 (24) y 55 (36).

**1-Bromo-4-(1-octynil)benzene (10r'):** aceite;  $R_f$  0'18 (Hexano);  $t_r$ : 12'18;  $\nu$  (película) 2204 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'89 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1'30-1'68 (m, 8H, 4×CH<sub>2</sub>), 2'38 (t, 2H,  $J = 7'1$  Hz, ≡CCH<sub>2</sub>), 7'24 y 7'40 (2d, 4H,  $J = 8'5$  Hz, ArH);  $m/z$  266 ( $M^+ + 2$ , 17%), 264 ( $M^+$ , 17), 223 (15), 221 (15), 197 (13), 195 (40), 193 (27), 182 (16), 180 (10), 171 (14), 169 (15), 156 (31), 143 (29), 142 (86), 141 (38), 130 (11), 129 (66), 128 (55), 127 (21), 117 (14), 116 (100), 115 (56), 114 (48), 113 (23), 102 (10), 101 (11), 95 (10), 88 (17), y 63 (15); HRMS calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Br: 264'0514, encontrado: 264'0535 .

**1,4-Di(2-fenil-1-etinil)benzeno (10s):**  $R_f$  0'20 (Hexano); P.f.: 177-179 °C;  $t_r$ : 18'50;  $\nu$  (KBr) 3048, 1595 y 1516 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'34-7'36 (m, 6H, ArH) y 7'51-7'55 (m, 8H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 89'1, 91'2 (C≡C), 123'0, 123'1, 128'38, 128'45, 131'5 y 131'6;  $m/z$  279 ( $M^+ + 1$ , 26%), 278 ( $M^+$ , 100), 276 (17) y 139 (19).

**1,3,5-Tri(1-octynil)benzene (10t):** aceite;  $R_f$  0'29 (Hexano);  $t_r$ : 26'38;  $\nu$  (película) 2229 y 2200 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'90 (t, 9H,  $J = 6'7$  Hz, 3×CH<sub>3</sub>), 1'31-1'62 (m, 24H, 12×CH<sub>2</sub>), 2'37 (t, 6H,  $J = 6'93$  Hz, 3×≡CCH<sub>2</sub>) y 7'30 (s, 3H, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 14'1 (CH<sub>3</sub>), 19'3, 22'6, 28'56, 28'61, 31'4 (CH<sub>2</sub>), 79'4, 91'2 (C≡C), 124'3 y 133'5 (ArC);  $m/z$  403 ( $M^+ + 1$ , 11%), 402 ( $M^+$ , 32), 359 (13), 333 (22), 219 (11), 216 (11), 215 (13), 209 (16), 208 (18), 207 (100), 205 (22), 203 (21), 202 (23), 193 (23), 191 (29), 190 (15), 189 (25), 179 (38), 178 (22), n167 (19), 165 (30), 153 (11), 152 (12), 133 (11), 109 (23), 96 (21), 95 (20), 81 (12), 79 (15), 73 (10), 69 (12), 67 (33) y 55 (45); HRMS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>: 402'3287, encontrado: 402'3278.

**1-Bromo-3,5-di(1-octinil)benceno (10t')**: aceite;  $t_r$ : 17'45;  $m/z$  374 ( $M^+ + 2$ , 22%), 372 ( $M^+$ , 21), 331 (12), 224 (20), 209 (21), 208 (28), 207 (99), 195 (19), 194 (17), 193 (22), 192 (13), 191 (18), 183 (10), 182 (33), 181 (34), 180 (27), 179 (49), 178 (49), 177 (12), 169 (15), 168 (22), 167 (62), 166 (45), 165 (100), 164 (19), 163 (21), 156 (16), 155 (54), 154 (22), 153 (52), 152 (60), 151 (34), 150 (30), 142 (20), 141 (48), 139 (23), 133 (12), 129 (16), 128 (27), 115 (14), 109 (14), 96 (19), 95 (48), 93 (16), 91 (11), 81 (13), 79 (26), 69 (14), 37 (30) y 55 (39); HRMS calculado para  $C_{22}H_{29}Br$ : 372'1453, encontrado: 372'1458.

**1,3-Dibromo-5-(1-octynil)benzene (10t'')**: aceite;  $t_r$ : 13'74;  $\nu$  (película) 2227 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0'91 (t, 3H,  $J = 6'9$  Hz,  $CH_3$ ), 1'24-1'61 (m, 8H,  $4\times CH_2$ ), 2'39 (t, 2H,  $J = 7'0$  Hz,  $CH_2$ ), 7'46 y 7'56 (2d, 4H,  $J = 1'8$  Hz, ArH);  $m/z$  346 ( $M^+ + 4$ , 10%), 344 ( $M^+ + 2$ , 20), 342 ( $M^+$ , 10), 331 (15), 275 (10), 273 (18), 260 (15), 249 (10), 236 (14), 234 (13), 222 (20), 221 (10), 220 (17), 196 (18), 195 (15), 194 (28), 193 (15), 155 (24), 142 (26), 141 (50), 129 (16), 128 (100), 127 (25), 126 (23), 115 (32), 114 (23), 113 (53), 95 (33), 87 (13), 82 (13), 69 (29), 67 (24) y 55 (15); HRMS calculado para  $C_{14}H_{16}Br_2$ : 341'9619, encontrado: 341'9660.

**2-(1-Octinil)tiofeno (10u)**: aceite;  $R_f$  0'48 (Hexano);  $t_r$ : 10'25;  $\nu$  (película) 3106, 3076 y 2225 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 0'90 (t, 3H,  $J = 6'8$  Hz,  $CH_3$ ), 1'29-1'62 (m, 8H,  $4\times CH_2$ ), 2'41 (t, 3H,  $J = 7'1$  Hz,  $\equiv CCH_2$ ), 6'93 (dd, 1H,  $J = 3'7$ , 5'1 Hz, ArH), 7'11 (d, 1H,  $J = 3'5$  Hz, ArH) y 7'16 (d, 1H,  $J = 5'22$  Hz, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 14'0 ( $CH_3$ ), 19'7, 22'5, 28'5, 28'6, 31'3 ( $CH_2$ ), 73'6, 94'6 ( $C\equiv C$ ), 124'3, 125'8, 126'7 y 130'8;  $m/z$  192 ( $M^+$ , 32%), 163 (22), 150 (18), 149 (36), 136 (25), 135 (42), 134 (21), 124 (13), 123 (100), 122 (14), 121 (83), 116 (10), 115 (34), 110 (15), 108 (19), 97 (28), 91 (13), 79 (13), 77 (28), 69 (11) y 63 (11).

**Triisopropil[(E)-4-fenil-3-buten-1-inil]silano (10v)**: aceite;  $t_r$ : 13'91;  $\nu$  (película) 3081, 3061, 3029, 2165 y 2118 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 1'11 (m, 21H,  $3\times CH(CH_3)_2$ ), 6'21 y 6'99 (2d, 2H,  $J = 16'5$  Hz,  $CH=CH$ ) y 7'25-7'39 (m, 5H, ArH);  $\delta_C$  ( $CDCl_3$ ) 11'3 ( $CH_3$ ), 18'6 (CH), 93'3, 106'2 ( $C\equiv C$ ), 108'4, 126'2, 128'6, 128'7, 136'2 y 142'0 (ArC y C=C);  $m/z$  284 ( $M^+$ , 19%), 242 (24), 241 ( $M^+ - 43$ , 100), 213 (18), 199 (30), 186 (11), 185 (61), 183 (26), 172 (16), 171 (88), 169 (19), 167 (11), 157 (19), 155 (34), 145 (31), 131 (14), 129 (24), 105 (10), 92 (29) y 59 (36).

### III.4.2.2. Procedimiento General para la Reacción de sila-Sonogashira a partir de Yoduros y Bromuros Arílicos para Sintetizar Alquinos Internos

**Método A.** En un balón de 25 ml se añadieron (2 mmoles, 295  $\mu$ l), decano (1 mmol, 194  $\mu$ l), (bistrimetilsilil)acetileno (1'5 mmoles, 345  $\mu$ l) o trimetilsililacetileno (2'4 mmoles, 340  $\mu$ l), CuI (0'1 mmoles, 19'4 mg), catalizador **2c** (0'005 mmoles,

0'5 % molar en Pd, 4'079 mg) y pirrolidina (6 ml). La mezcla se agitó a 90°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3×15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose 756 mg de 1,2-di(1-naftil)acetileno (**11b**) (54 %): P.f.: 147°C; *R<sub>f</sub>* 0'23 (Hexano/AcOEt: 99/1); *t<sub>r</sub>*: 20'15;  $\nu$  (KBr) 3052 y 3044 (ArH) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'48-7'67 (m, 6H, ArH), 7'87-7'91 (m, 6H, ArH) y 8'57 (d, 2H, *J* = 8'3 Hz, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 92'4 (C≡C), 121'1, 125'3, 126'3, 126'5, 126'9, 128'4, 128'9, 130'6 y 133'3 (ArC); *m/z* 279 (*M*<sup>+</sup>+1, 24%), 278 (*M*<sup>+</sup>, 100), 277 (*M*<sup>+</sup>-1, 23), 276 (*M*<sup>+</sup>-2, 47), 139 (30), 138 (50), 137 (26) y 125 (20).

**Método B.** En un tubo del multirreactor se añadieron 1-yodonaftaleno (1 mmol, 148  $\mu$ l), decano (1 mmol, 194  $\mu$ l), (bistrimetilsilil)acetileno (0'6 mmoles, 136  $\mu$ l), pirrolidina (3 mmoles, 253  $\mu$ l), CuI (0'05 mmoles, 9'7 mg), catalizador **2c** (0'00125 mmoles, 0'25 % molar en Pd, 1'020 mg) y NMP (2 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3×15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose el correspondiente 1,2-di(1-naftil)acetileno.

**1,2-Di(4-clorofenil)acetileno (11a):** P.f.: 209°C; *R<sub>f</sub>* 0'52 (Hexano/AcOEt: 99/1); *t<sub>r</sub>*: 13'73;  $\nu$  (KBr) 3078 (ArH) y 831 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 7'32 y 7'45 (2d, 8H, *J* = 8'3 Hz, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 89'2 (C≡C), 121'4, 128'7, 132'8 y 134'5 (ArC); *m/z* 248 (*M*<sup>+</sup>+2, 50%), 246 (*M*<sup>+</sup>, 100), 176 (47), 123 (22), 99 (10), 88 (19) y 75 (17).

**1,2-Di(4-metoxifenil)acetileno (11c):** *t<sub>r</sub>*: 14'91; *m/z* 239 (*M*<sup>+</sup>+1, 17%), 238 (*M*<sup>+</sup>, 100), 224 (12), 223 (73), 195 (19), 180 (13), 152 (31), 151 (12), 126 (11) y 119 (15).

**1-Cloro-4-(1-pentil)benzoceno (10w):** aceite; *R<sub>f</sub>* 0'52 (Hexano); *t<sub>r</sub>*: 8'95;  $\nu$  (película) 3054, 3035 y 2237 (C≡C) cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1'04 (t, 3H, *J* = 7'4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1'51-1'68 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2'37 (t, 2H, *J* = 6'99 Hz, ≡CCH<sub>2</sub>), 7'24 y 7'32 (2d, 4H, *J* = 8'39 Hz, ArH);  $\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 13'5 (CH<sub>3</sub>), 21'4, 22'1, 79'6, 91'3 (C≡C), 122'6, 128'4, 132'7 y 133'4; *m/z* 180 (*M*<sup>+</sup>+2, 22%), 178 (*M*<sup>+</sup>, 54), 163 (10), 151 (36), 150 (12), 149 (100), 143 (39), 142 (18), 141 (14), 136 (14), 128 (72), 127 (32), 115 (25), 114 (26), 113 (21), 99 (18), 98 (12), 75 (11) y 63 (16); HRMS calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl: 178'0549, encontrado: 178'0539.

### III.4.2.3. Procedimiento General para la Reacción de Sila-Sonogashira a partir de Yoduros y Bromuros Arílicos para Sintetizar Alquinos Sililados

**Método C.** En un tubo del multirreactor se añadieron (2 mmoles, 295  $\mu$ l), decano (2 mmoles, 390  $\mu$ l), (bistrimetilsilil)acetileno (2'4 mmoles, 542  $\mu$ l) o trimetilsililacetileno (2'4 mmoles, 340  $\mu$ l), bromuro de tetrabutilamonio (0'4 mmoles, 129 mg), pirrolidina (2'1 mmoles, 177  $\mu$ l), catalizador **2c** (0'005 mmoles, 0'5 % molar en Pd, 4'079 mg) y NMP (4 ml). La mezcla se agitó a 110°C y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3×15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose el correspondiente trimetil[2-(1-naftil)-1-etinil]silano (**12b**); aceite;  $t_r$ : 11'55;  $\nu$  (película) 3058, 2959 y 2147 (C≡C)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'34 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 7'37-7'84 (m, 6H, ArH) y 8'34 (d, 1H,  $J = 7'89$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 99'4, 103'1 (C≡C), 120'7, 125'1, 126'2, 126'3, 126'8, 128'2, 129'0, 130'8 y 133'1 (ArC);  $m/z$  224 ( $M^+$ , 36%), 210 (20), 209 (100), 179 (10), 165 (23) y 104 (11).

**2-(4-clorofenil)-1-etinil(trimetil)silano (12a):**  $t_r$ : 8'78;  $m/z$  196 ( $M^+$ +2, 1%), ( $M^+$ , 12), 180 (19), 179 (100), 97 (11), 82 (21), 73 (26), 68 (11), 67 (11) y 43 (28).

**2-(4-metoxifenil)-1-etinil(trimetil)silano (12c):**  $R_f$  0'19 (Hexano/AcOEt: 99/1);  $t_r$ : 9'24;  $\nu$  (KBr) 3002 (ArH), 2155 (C≡C) y 1241  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'24 [s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 3'79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 6'81 y 7'40 (2d, 4H,  $J = 8'9$  Hz, ArH);  $\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) 0'05 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 55'2 (CH<sub>3</sub>O), 92'4, 105'2 (C≡C), 113'8, 115'2, 133'4 y 159'7 (ArC);  $m/z$  204 ( $M^+$ , 27%), 189 ( $M^+$ -15, 100), 174 (8) y 159 (3).

### III.4.3. Procedimiento General para la Reacción de Homoacoplamiento de Alquinos Terminales

En un tubo del multirreactor se añadieron 1-octino (1 mmol, 152  $\mu$ l), decano (0'5 mmoles, 97  $\mu$ l), pirrolidina (1'1 mmoles, 93  $\mu$ l), CuI (0'05 mmoles, 9'7 mg), catalizador **2c** (0'00025 mmol, 0'05 % molar en Pd, 0'204 mg) y NMP (2 ml). La mezcla se agitó a 110 °C (o a temperatura ambiente, ver Tabla 20, sección III.3.3.) y el progreso de la reacción se siguió por CLG. Una vez finalizada la reacción se adicionó agua (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3×15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida (15 torr). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hexano/AcOEt) obteniéndose el correspondiente 7,9-hexadecadiino (**13a**); Rto: 65 mg (60%); aceite;  $t_r$ : 11'73;  $\nu$  (película) 2956, 2931, 2871, 2859 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) y 2233

(C≡C) cm<sup>-1</sup>; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 0'89 (t, *J* = 6'8 Hz, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1'22-1'56 [2m, 16 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] y 2'24 (t, *J* = 7'0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>C≡C); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 14'0 (2×CH<sub>3</sub>), 19'2, 22'5, 28'3, 28'5, 31'3 [2×(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>], 65'3 y 77'3 (2×C≡C); *m/z* 189 (*M*<sup>+</sup>-29, 3%), 147 (5), 133 (9), 119 (16), 105 (29), 91 (58), 79 (41), 77 (25), 67 (47), 55 (40), 44 (34) y 41 (100).

**8,10-Octadecadiino (13b):** aceite; *R*<sub>f</sub> 0'58 (Hexano); *t*<sub>r</sub>: 13'20; ν (película) 2234 (C≡C) cm<sup>-1</sup>; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 0'87 (t, 6H, *J* = 6'7 Hz, 2×CH<sub>3</sub>), 1'27-1'53 (m, 20H, 10 × CH<sub>2</sub>) y 2'23 (t, 4H, *J* = 6'7 Hz, 2×≡CCH<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 14'0 (2×CH<sub>3</sub>), 19'2, 22'6, 28'3, 28'75, 28'78, 31'7 [2×(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>], 65'2, 77'5 (C≡C); *m/z* 246 (*M*<sup>+</sup>, 0'1%), 161 (12), 147 (20), 135 (14), 133 (36), 122 (11), 121 (30), 120 (13), 119 (51), 117 (18), 115 (12), 109 (19), 107 (38), 106 (13), 105 (60), 103 (12), 95 (28), 94 (15), 93 (48), 92 (21), 91 (100), 81 (51), 80 (14), 79 (60), 78 (28), 77 (33), 69 (16), 67 (56), 65 (16), 57 (10), 55 (49) y 51 (11).

**1,4-Difenil-1,3-butadiino (13c):** P.f.: 87°C; *R*<sub>f</sub> 0'33 (Hexano/AcOEt: 99/1); *t*<sub>r</sub>: 13'62; ν (KBr) 3047 (ArH) y 2147 (C≡C) cm<sup>-1</sup>; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 7'33-7'36 (m, 6H, ArH) y 7'52-7'55 (m, 4H, ArH); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 73'9 (PhC≡C), 81'6 (PhC≡C), 124'8, 128'4, 129'2 y 132'5 (ArC); *m/z* 202 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 200 (*M*<sup>+</sup>-2, 25), 101 (15) y 88 (9).

**1,4-Bis(triisopropilsilil)-1,3-butadiino (13d):** P.f.: 108-110°C; *t*<sub>r</sub>: 14'05; ν (KBr) 2061 (C≡C) cm<sup>-1</sup>; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1'09 (s, 42H, 6×CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 11'3 (CH<sub>3</sub>), 18'6 (CH), 81'5 y 90'2 (C≡C); *m/z* 362 (*M*<sup>+</sup>, 13%), 321 (11), 320 (31), 319 (*M*<sup>+</sup>-43, 100), 291 (18), 277 (17), 263 (14), 249 (24), 137 (12), 82 (27), 73 (12) y 59 (13).

**2,7-Dimetil-3,5-octadiin-2,7-diol (13e):** *R*<sub>f</sub> 0'83 (Hexano/EtOAc: 3/2); P.f.: 131-133°C; *t*<sub>r</sub>: 13'24; ν (KBr) 3664-2663, 2144 (C≡C) cm<sup>-1</sup>; δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1'53 (s, 12H, 4×CH<sub>3</sub>) y 1'89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); δ<sub>C</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 31'0 (2×CH<sub>3</sub>), 65'6 (C-O), 66'3 y 84'0 (C≡C); *m/z* 166 (*M*<sup>+</sup>, 4%), 152 (11), 151 (100), 134 (13), 133 (85), 123 (52), 109 (24), 108 (15), 107 (15), 106 (19), 105 (80), 93 (35), 91 (33), 81 (10), 79 (30), 77 (47), 75 (11), 74 (11), 69 (33), 68 (12), 67 (19), 65 (27), 63 (26), 62 (11), 55 (27), 53 (22) y 51 (24).



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CAPÍTULO IV:  
Estudios  
Comparativos**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



## IV. ESTUDIOS COMPARATIVOS

### IV.1. Introducción

Cuando comenzó a utilizarse paladio como catalizador en reacciones de formación de enlace carbono-carbono, existió cierto escepticismo sobre la utilidad sintética de los acoplamientos basados en este metal, debido principalmente a su alto coste. En cambio, actualmente el paladio es uno de los metales más empleados (por no decir el que más), en reacciones de acoplamiento C-C y C-heteroátomo, siendo capaz de transmetalarse con una gran variedad de metales (Mg, Zn, B, Al, Sn, Cu y Zr entre otros) y llevar a cabo con éxito reacciones de alquenilación, alquilación, acoplamiento de biarilos, hidrometalación, etc.

Esta gran versatilidad del paladio ha propiciado un intenso desarrollo y descubrimiento de catalizadores de Pd, en un intento de mejorar las condiciones de reacción así como los resultados. Inicialmente, las reacciones se llevaban a cabo con complejos de paladio como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, pero con el fin de conseguir mejorar los resultados obtenidos (aumentar rendimientos, disminuir tiempos de reacción, usar sustratos menos reactivos, etc.) se han preparado nuevos y eficientes catalizadores de paladio con el paso de los años. En un principio se recurrió a cambiar las propiedades electrónicas y estéricas de las fosfinas. Así, en lugar de trifenilfosfano se empezaron a usar tris(*o*-tolil)fosfano y otras fosfinas ricas en electrones, hasta llegar al tris(*t*-butil)fosfano (VI), que combinado con un compuesto de paladio, da lugar a un sistema que es muy activo en diversas reacciones de acoplamiento C-C. El principal inconveniente de esta metodología basada en ligandos fosforados es la necesidad de trabajar en atmósfera inerte.

Posteriormente, Herrmann demostró que otro tipo de catalizadores como el paladaciclo I derivado del tris(*o*-tolil)fosfano o complejos que poseen carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos, son también muy activos en reacciones de formación de enlaces C-C. El catalizador I es capaz de actuar como catalizador en un gran número de reacciones como son la reacción de Mizoroki-Heck, la reacción de Suzuki-Miyaura, la reacción de Stille, la reacción de Ullmann y la reacción de Sonogashira-Hagihara. Con estos antecedentes, decidimos comprobar la actividad catalítica de los paladaciclos derivados de oximas 2, en una serie de reacciones de acoplamiento C-C cuyos resultados han sido expuestos en las secciones I.3, II.3 y III.3. A continuación se va a detallar un estudio comparativo llevado a cabo sobre los resultados obtenidos con los paladaciclos derivados de oximas 2 y los catalizadores que han mostrado mayor actividad en las diferentes reacciones de acoplamiento mencionadas anteriormente.

## IV.2. Estudios Comparativos: Reacción de Mizoroki-Heck

Una vez expuestos los resultados obtenidos para la reacción de acoplamiento de Heck catalizada por **2** en la sección I.3.2, en este apartado se realiza una comparación entre la actividad de los paladaciclos derivados de oximas **2** y los complejos de paladio mencionados en los antecedentes bibliográficos que han presentado las actividades más altas en esta reacción (Figura 48). La comparación se va a realizar atendiendo a las condiciones de reacción más importantes: cantidad de catalizador, atmósfera de trabajo, temperatura, sustrato de partida y actividad (TON y TOF).

Con el fin de simplificar los estudios comparativos, éstos vienen clasificados en función del haluro de partida. En primer lugar se va a comparar los resultados obtenidos para distintos catalizadores en el acoplamiento de yodobenceno con olefinas (Tabla 21).

**Tabla 21.** Estudios Comparativos: Reacción de Mizoroki-Heck con PhI.

Entrada	Catalizador						
	(tipo, % molar Pd)	T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
1	<b>XXXIII</b> ( $3'5 \times 10^{-5}$ )	140	38	100	$3 \times 10^6$	$8 \times 10^4$	Ar
2	<b>XXXVIII</b> (PC, $5 \times 10^{-5}$ )	95	312	56	$1 \times 10^6$	$4 \times 10^3$	Ar
3	<b>XLIV</b> (PCP, $10^{-5}$ )	180	22	89	$9 \times 10^6$	$4 \times 10^5$	Ar
4	<b>XLVa</b> (SC, $2 \times 10^{-5}$ )	140	18	37	$2 \times 10^6$	$1 \times 10^5$	Ar
5	<b>II</b> (NC, $7 \times 10^{-5}$ )	140	18	100	$1 \times 10^6$	$8 \times 10^4$	Ar
6	<b>LV</b> (NC, $10^{-5}$ )	140	11	96	$10^7$	$9 \times 10^5$	Ar
7	<b>2c</b> (NC, $10^{-6}$ )	160	10	100	$10^8$	$10^7$	aire
8	<b>2c</b> (NC, $10^{-8}$ )	160	72	100	$10^{10}$	$10^8$	aire

Comparando las entradas 1-8 de la Tabla 21, se observa que los catalizadores que mejores resultados han proporcionado en este proceso, son el paladaciclo derivado de fosfito de Shibasaki (**XLIV**), el complejo nitrogenado derivado de quinolina de Beletskaya (**LV**) y el complejo ciclometalado derivado de oxima **2c**, que es el catalizador que proporciona los mayores valores de TON y TOF (entrada 8). Este catalizador además presenta la ventaja adicional de no tener que trabajar en atmósfera inerte, si bien es necesario calentar a 160°C. El resto de los catalizadores, a excepción del de Shibasaki, trabajan a menor temperatura y obtienen un rango de TON comprendido entre  $10^6$  y  $10^7$ , con el inconveniente añadido de que cuanto menor es la temperatura empleada, mayor es el tiempo de reacción (véase por ejemplo, Tabla 21, entrada 2).

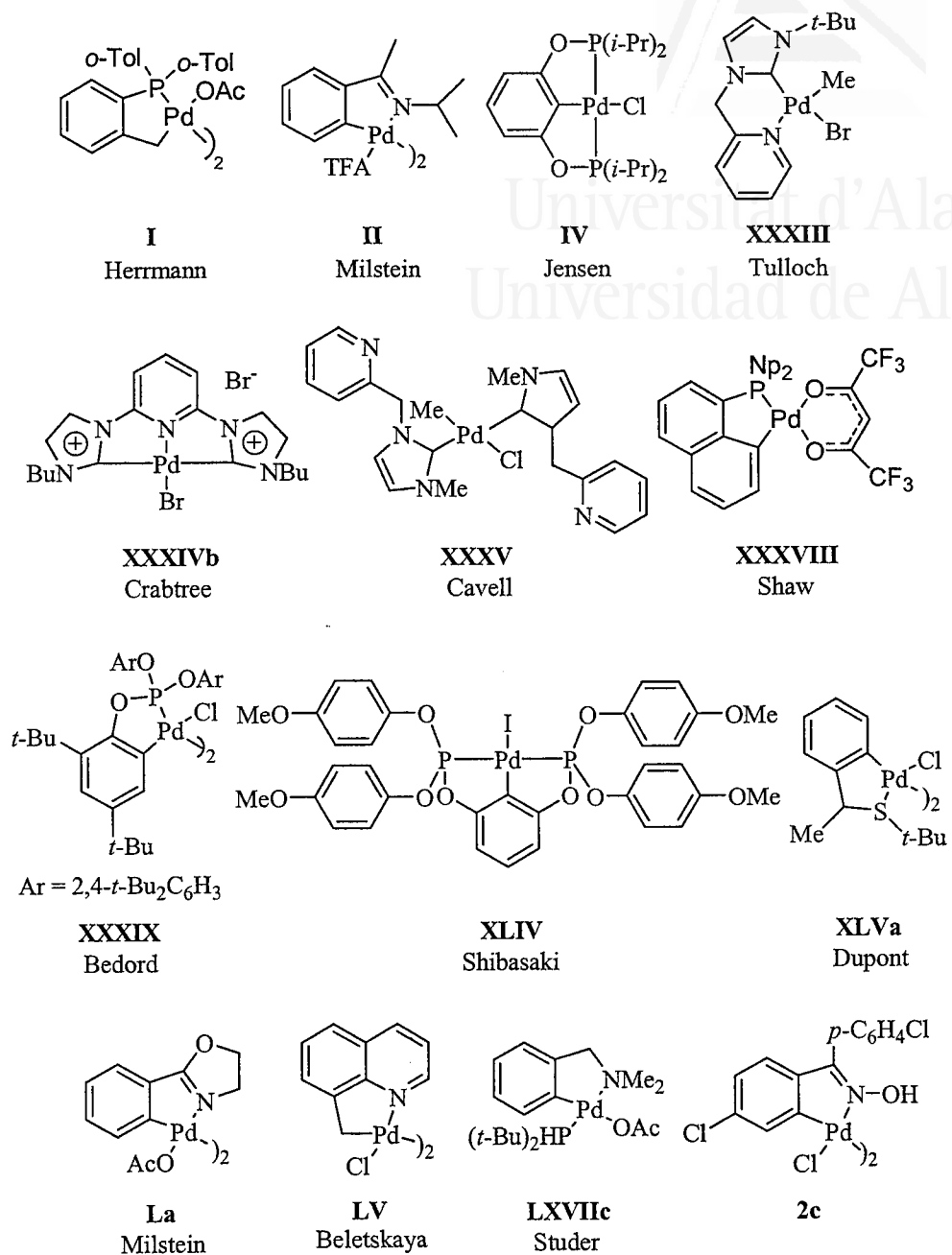


Figura 48

En cuanto a la reacción de Heck entre bromuros de arilo y alquenos se refiere, los datos se recogen en la Tabla 22. Los catalizadores que han proporcionado los valores más altos de TON y TOF son el complejo de Cavell (XXXV), el complejo

de Herrmann (**I**) y el paladaciclo de Bedford (**XXXIX**), aunque para este último es necesario calentar a una temperatura mucho más elevada que en los dos casos anteriores (180°C). El resto de catalizadores proporcionan unos valores de TON y TOF similares a los obtenidos para el paladaciclo derivado de la oxima de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**. En el caso de utilizar Pd(dba)<sub>2</sub> y P(*t*-Bu)<sub>3</sub> como ligando, se compensan los pobres valores de TON y TOF obtenidos (se debe trabajar con altas cantidades de Pd), con que este sistema es activo a temperatura ambiente. Por tanto, aunque el paladaciclo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c** no es el que proporciona los mayores valores de TON y TOF, los resultados obtenidos son muy competentes considerando que están referidos a reacciones con bromuros desactivados como el 4-bromoanisol. También hay que tener en cuenta que **2c** es el único complejo que permite trabajar en atmósfera no inerte empleando uno de los tiempos de reacción más cortos.

**Tabla 22.** Estudios Comparativos: Reacción de Mizoroki-Heck con ArBr.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd-P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> (1)		rt	12	97	97	8	Ar
2	<b>XXXV</b> (5×10 <sup>-5</sup> )		120	120	85	2×10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	Ar
3	<b>I</b> (PC, 10 <sup>-4</sup> )		130	24	100	10 <sup>6</sup>	4×10 <sup>4</sup>	Ar
4	<b>XXXIX</b> (PC, 10 <sup>-5</sup> )		180	69	58	6×10 <sup>6</sup>	8×10 <sup>4</sup>	Ar
5	<b>XLVa</b> (SC, 2×10 <sup>-3</sup> )		170	4	75	4×10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup>	Ar
6	<b>La</b> (NC, 7×10 <sup>-4</sup> )		140	130	93	10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup>	Ar
7	<b>LV</b> (NC, 2×10 <sup>-3</sup> )		85	24	87	4×10 <sup>4</sup>	2×10 <sup>3</sup>	Ar
8	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-3</sup> )		160	16	97	10 <sup>5</sup>	6×10 <sup>3</sup>	aire

En el caso del acoplamiento Heck empleando cloruros de arilo (Tabla 23), todos los catalizadores descritos suelen presentar una baja actividad (TON<200), excepto el catalizador de Herrmann (**I**), el carbeno de Crabtree (**XXXIVb**) y el paladaciclo azufrado de Dupont (**XLVa**), que alcanzan valores de TON comprendidos entre 5×10<sup>3</sup> y 7'5×10<sup>4</sup>, si bien dan lugar a bajos rendimientos en todos los casos estudiados y tiempos de reacción bastante largos (Tabla 23, entradas 2, 3 y 5). De nuevo el sistema Pd-P(*t*-Bu)<sub>3</sub>, permite trabajar a temperatura ambiente en presencia de altas cantidades de paladio (3 % molar, Tabla 23, entrada 1). De nuevo el paladaciclo **2c**, permite trabajar en atmósfera de aire, lo que sólo se repite para el complejo de Crabtree **XXXIVb** (Tabla 23, entradas 2 y 7).

**Tabla 23.** Estudios Comparativos: Reacción de Mizoroki-Heck con ArCl.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd-P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> (3)		rt	12	97	97	8	Ar
2	<b>XXXIVb</b> (2×10 <sup>-4</sup> )		145	22	15	8×10 <sup>4</sup>	3×10 <sup>3</sup>	aire
3	<b>I</b> (PC, 10 <sup>-3</sup> )		130	72	40	4×10 <sup>4</sup>	556	Ar
4	<b>IV</b> (PCP, 0'67)		180	24	99	149	6	Ar
5	<b>XLVa</b> (SC, 2×10 <sup>-3</sup> )		170	2	10	5×10 <sup>3</sup>	3×10 <sup>3</sup>	Ar
6	<b>LXVIIc</b> (NC, 0'5)		140	20	77	144	7	Ar
7	<b>2c</b> (NC, 0'5)		160	2	100	200	100	aire

### IV.3. Estudios Comparativos: Reacción de Suzuki-Miyaura

En este apartado se realiza una comparación entre la actividad catalítica del paladaciclo derivado de 4,4'-diclorobenzofenona **2c** y los complejos de paladio que han mostrado las actividades más altas para bromuros y cloruros de arilo en el acoplamiento Suzuki-Miyaura con ácido bencenoborónico (Figura 49).

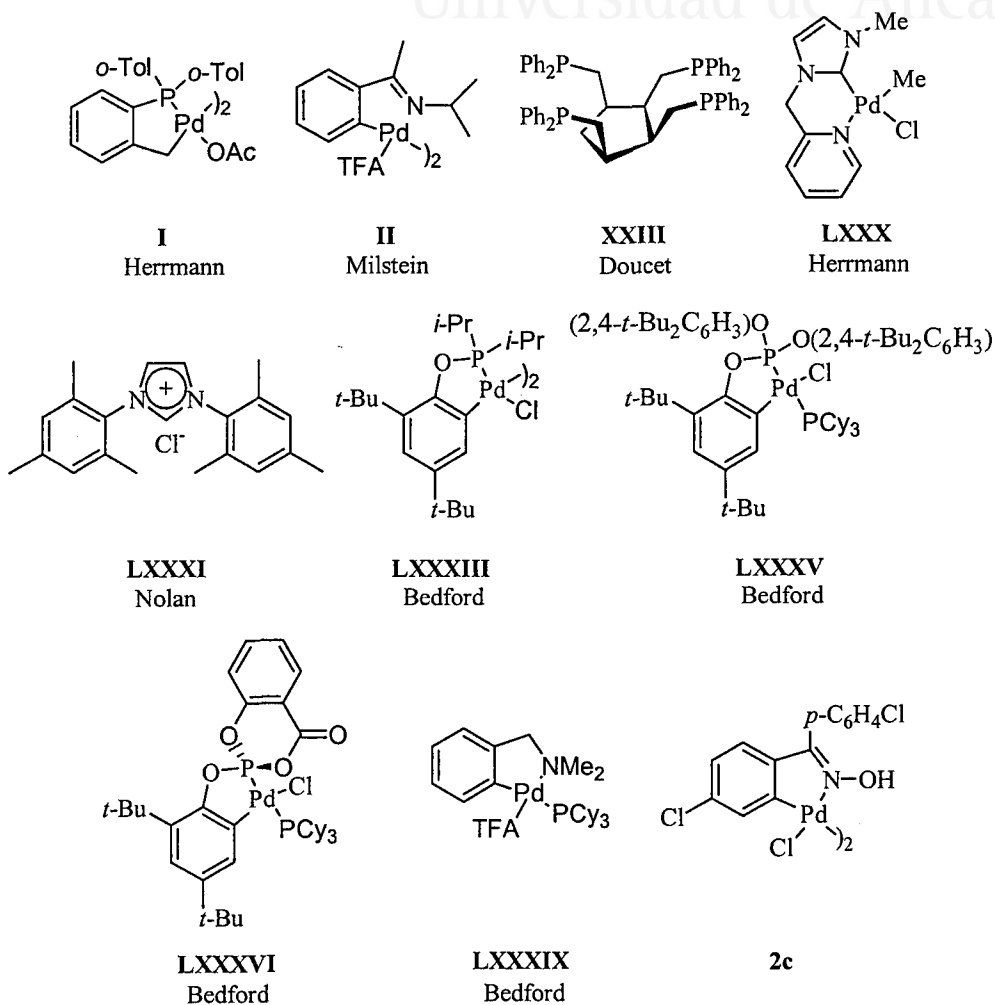


Figura 49

Cuando se lleva a cabo el acoplamiento entre bromuros de arilo y ácido bencenoborónico, el paladaciclo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona presenta uno de los mayores valores de TOF descritos (Tabla 24, entrada 6), debido a la pequeña cantidad de paladio necesaria para llevar a cabo el acoplamiento ( $10^{-3}$  %

molar), y el corto tiempo de reacción necesario para obtener una conversión completa (8'5 h) a 110°C. Estos resultados sólo son superados por el sistema sal de paladio/fosfina tetradentada **XXIII** puesto a punto por Doucet y el paladaciclo derivado de fosfito de Bedford **LXXXIII** (Tabla 24, entradas 1 y 4). En ambos casos, sin embargo, se obtiene rendimientos menores en mayores tiempos de reacción, empleando más altas temperaturas (130°C) y trabajando en atmósfera inerte.

Por otro lado, el catalizador nitrogenado de Milstein (**II**) presenta un mayor valor de TON que el paladaciclo **2c** y también trabaja en atmósfera de aire (comparar entradas 5 y 6), pero trabaja a 130°C en tiempos de reacción más largos, por lo que el TOF obtenido es menor. Finalmente, cabe mencionar que tan sólo el carbeno de Herrmann (**LXXX**, entrada 2) es activo a la temperatura a la que trabaja **2c** (110°C), con un valor de TON idéntico, si bien, empleando tiempos de reacción mucho mayores (0'5 h frente a 120 h).

**Tabla 24.** Estudios Comparativos: Reacción de Suzuki-Miyaura con ArBr.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	<b>XXIII</b> (10 <sup>-6</sup> )		130	24	28	3×10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	Ar
2	<b>LXXX</b> (9'1×10 <sup>-4</sup> )		110	120	24	10 <sup>5</sup>	5×10 <sup>3</sup>	Ar
3	<b>I</b> (PC, 10 <sup>-3</sup> )		130	20	74	7×10 <sup>4</sup>	2×10 <sup>5</sup>	Ar
4	<b>LXXXIII</b> (PC, 10 <sup>-7</sup> )		130	18	48	5×10 <sup>8</sup>	3×10 <sup>7</sup>	Ar
5	<b>II</b> (NC, 10 <sup>-4</sup> )		130	16	84	8×10 <sup>5</sup>	5×10 <sup>4</sup>	aire
6	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-3</sup> )		110	0'5	99	10 <sup>5</sup>	2×10 <sup>5</sup>	aire
7	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-4</sup> )		160	8'5	50	5×10 <sup>5</sup>	6×10 <sup>3</sup>	aire

En el caso del acoplamiento Suzuki entre cloruros de arilo y ácido bencenoborónico, han sido los complejos ciclotalados los que mejores resultados han proporcionado, especialmente los paladaciclos fosforados mixtos preparados por Bedford **LXXXV** y **LXXXVI** preparados por Bedford (Tabla 25, entradas 4 y 5). Comparando estos resultados con los obtenidos para el paladaciclo **2c**, se observa que la diferencia en el TOF no es muy grande, ya que si bien utilizan una carga de paladio inferior necesitan un mayor tiempo de reacción. Al mismo tiempo estos paladaciclos fosforados presentan el inconveniente de tener que trabajar en atmósfera inerte, si bien emplean temperaturas más bajas (100°C frente a 160°C para **2c**).

**Tabla 25.** Estudios Comparativos: Reacción de Suzuki-Miyaura con ArCl.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd-P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> (0'1)		rt	24	99	990	41	Ar
2	<b>LXXXI</b> (1'5)		80	1'5	99	66	44	Ar
3	<b>I</b> (PC, 0'1)		130	20	82	820	41	Ar
4	<b>LXXXV</b> (PC, 10 <sup>-4</sup> )		100	17	100	10 <sup>6</sup>	6×10 <sup>4</sup>	Ar
5	<b>LXXXVI</b> (PC, 5×10 <sup>-5</sup> )		100	24	100	2×10 <sup>6</sup>	8×10 <sup>3</sup>	Ar
6	<b>LXXXIX</b> (NC, 10 <sup>-3</sup> )		100	17	99	10 <sup>5</sup>	6×10 <sup>3</sup>	Ar
7	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-2</sup> )		160	1	47	5×10 <sup>3</sup>	5×10 <sup>3</sup>	aire



## IV.4. Estudios Comparativos: Reacción de Stille

En esta sección se va a realizar una comparación entre la actividad del paladaciclo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c** y los complejos de paladio que han mostrado las actividades más altas tanto para bromuros como para cloruros de arilo, que se representan en la Figura 50.

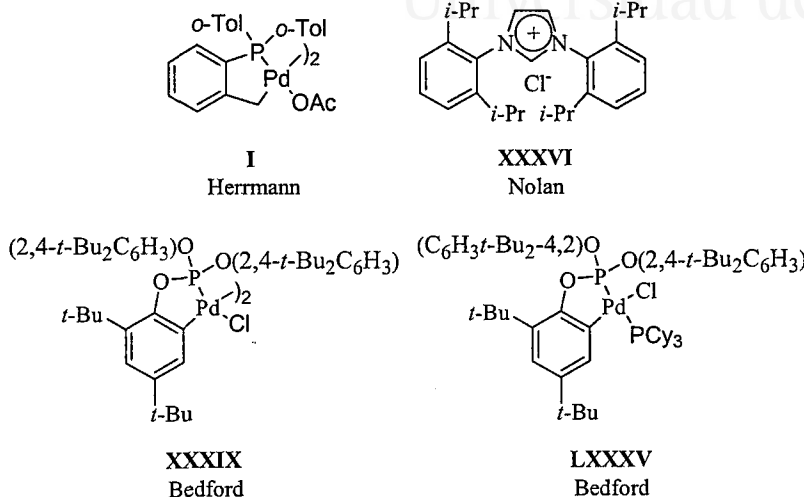


Figura 50

En la reacción de acoplamiento de bromuros de arilo con organoestannanos, son los paladacillos los que proporcionan los mejores resultados, especialmente los de tipo PC (Tabla 26, entradas 3 y 4), aunque con el complejo **2c** se puede trabajar a temperatura ambiente sin necesidad de aumentar la carga de paladio (entrada 5), y de nuevo, presenta la ventaja de no necesitar atmósfera inerte como urgen los paladacillos de Herrmann (**I**) y Bedford (**XXXIX**).

Tabla 26. Estudios Comparativos: Reacción de Stille con ArBr.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd(dba) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub>	(0'8)	100	24	48	60	3	Ar
2	<b>XXXVI</b>	(3)	80	0'5	92	31	61	Ar
3	<b>I</b>	(PC, 0'04)	110	12	66	2×10 <sup>3</sup>	142	Ar
4	<b>XXXIX</b>	(PC, 10 <sup>-4</sup> )	120	18	83	8×10 <sup>5</sup>	5×10 <sup>4</sup>	Ar
5	<b>2c</b>	(NC, 0'5)	rt	24	49	98	4	aire
6	<b>2c</b>	(NC, 0'5)	110	1	100	200	200	aire

Por lo que respecta a los cloruros de arilo, suelen ser sustratos poco reactivos, por lo que normalmente precisan altas cantidades de paladio (>1%) cuando se emplean en la reacción de Stille (Tabla 27). Los mejores resultados los proporcionan una vez más los complejos ciclometalados (Tabla 27, entradas 3 y 4), presentando el catalizador **2c** unos valores de TON y TOF ligeramente inferiores a los obtenidos por el paladaciclo de Bedford **LXXXV**, aunque empleando menores cantidades de paladio y en aire.

**Tabla 27.** Estudios Comparativos: Reacción de Stille con ArCl.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd[P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> (3)		100	24	94	31	1'3	Ar
2	<b>XXXVI</b> (3)		100	12	54	18	1'5	Ar
3	<b>LXXXV</b> (PC, 1)		100	18	100	100	5'6	Ar
4	<b>2c</b> (NC, 0'5)		110	24	38	76	3'2	aire

## IV.5. Estudios Comparativos: Reacción de Ullmann

Para el homoacoplamiento de haloarenos catalizado por paladio, se han utilizado tradicionalmente sales de paladio en presencia de un aditivo  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Bu}_4\text{NBr}]$  o complejos del tipo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , siempre empleando elevadas cantidades de paladio (5% molar). Pero el desarrollo de los paladaciclós como catalizadores para esta reacción, ha permitido disminuir la carga de paladio obteniéndose muy buenos resultados para el homoacoplamiento de yoduros de arilo y no tan buenos para bromuros de arilo. Los complejos más empleados se representan en la Figura 51 y las condiciones de reacción y resultados en las Tablas 28 y Tabla 29.

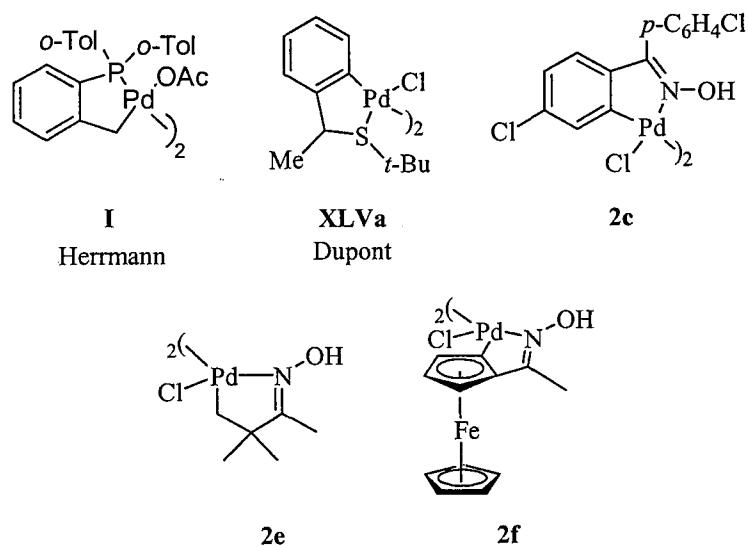


Figura 51

Tabla 28. Estudios Comparativos: Reacción de Ullmann con ArI.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> /AsPh <sub>3</sub> (2)		75	3	96	24	8	Ar
2	<b>I</b> (PC, 1)		110	8	87	44	6	Ar
3	<b>XLVa</b> (SC, 1)		130	24	100	50	2	Ar
4	<b>2c</b> (NC, 0'5)		110	5	100	100	20	aire
5	<b>2f</b> (NC, 2)		110	5	100	25	5	aire

En la Tabla 28 se observa que el complejo derivado de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c** (entrada 4) es el catalizador más eficiente para la reacción de homoacoplamiento de yoduros de arilo, permitiendo obtener los mayores valores de

TON y TOF sin la necesidad de trabajar en atmósfera inerte. En cambio para bromuros de arilo (Tabla 29, entrada 3) proporciona rendimientos claramente inferiores a los catalizadores que emplean atmósfera inerte (entradas 1 y 2), a pesar de seguir obteniendo el mayor valor de TOF.

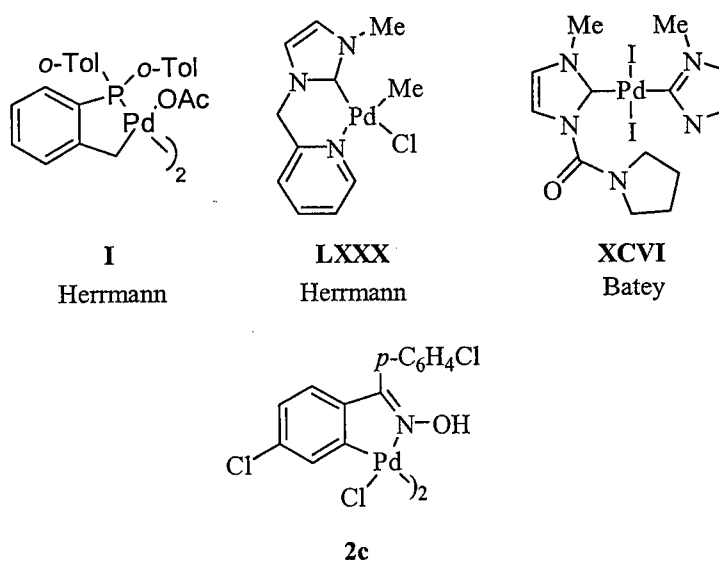
**Tabla 29.** Estudios Comparativos: Reacción de Ullmann con ArBr.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> /AsPh <sub>3</sub> (4)		100	24	88	11	0'5	Ar
2	XLVa (SC, 2)		100	87	70	18	0'2	Ar
3	2c (NC, 0'5)		160	7	13	13	2	aire
4	2e (NC, 2)		110	24	23	6	0'2	aire

#### IV.6. Estudios Comparativos: Reacción de Sonogashira-Hagihara

A la hora de realizar el estudio comparativo en la reacción de Sonogashira-Hagihara, cabe mencionar que hay otros factores muy importantes a tener en cuenta distintos a los hasta ahora comparados, como son el uso de una amina como disolvente o base y si la reacción se puede llevar a cabo prescindiendo de CuI. Por tanto, si no viene especificado en la tabla, la reacción se habrá llevado a cabo en ausencia de CuI y amina.

Los catalizadores que mejores resultados han dado en esta reacción, se recogen en la Figura 52.



**Figura 52**

Los resultados del acoplamiento de yoduros de arilo con alquinos terminales catalizado por los diversos complejos de paladio, se recogen en la Tabla 30, donde puede observarse que el paladaciclo nitrogenado **2c** es el catalizador más eficiente con unos altos valores de TON y TOF (entradas 3 y 4), trabajando en atmósfera de aire y en ausencia de tanto CuI como cocatalizador como de amina como disolvente o base. Por el contrario, este catalizador precisa mayores temperaturas de trabajo (110°C).

**Tabla 30.** Estudios Comparativos: Reacción de Sonogashira-Hagihara con ArI.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0'5)		60	5	86	172	34	Ar
2	<b>XCVI</b> (1) <sup>a,b</sup>		rt	2	95	95	48	Ar
3	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-2</sup> )		110	24	97	10 <sup>4</sup>	404	aire
4	<b>2c</b> (NC, 10 <sup>-3</sup> )		110	24	72	7×10 <sup>4</sup>	3×10 <sup>3</sup>	aire

<sup>a</sup> CuI. <sup>b</sup> Amina como base.

En el caso en que se utilizan bromuros de arilo como sustrato de partida, los mejores catalizadores son los paladaciclos **I** y **2c** (Tabla 31, entradas 3 y 4), proporcionando los mejores resultados. Aunque el complejo de Herrmann **I** es el que presenta un mayor valor de TON (en atmósfera de Ar), el paladaciclo nitrogenado **2c** cataliza la reacción en tiempos mucho más cortos en aire y con mejores rendimientos, lo que se traduce en un valor más alto de TOF.

**Tabla 31.** Estudios Comparativos: Reacción de Sonogashira-Hagihara con ArBr.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd-P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> (3) <sup>a,b</sup>		rt	0'5	94	31	63	Ar
2	<b>LXXX</b> (0'1) <sup>c</sup>		90	48	54	540	11	Ar
3	<b>I</b> (PC, 0'01) <sup>c</sup>		90	24	80	8×10 <sup>3</sup>	333	Ar
4	<b>2c</b> (NC, 0'1)		110	1	96	960	960	aire

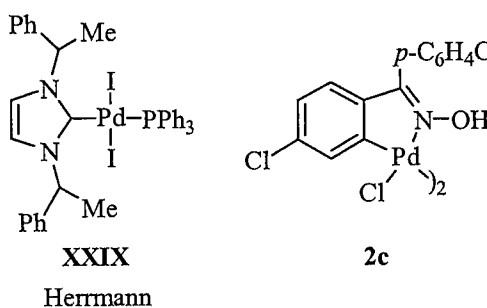
<sup>a</sup> CuI. <sup>b</sup> Amina como base. <sup>c</sup> Amina como disolvente.

### IV.7. Estudios Comparativos: Reacción de sila-Sonogashira

La reacción de sila-Sonogashira en la que se obtiene el alquino diarilado simétricamente sustituido a partir del yoduro de arilo y TMSA o BTMSA no ha sido muy estudiada a nivel de catalizador, es decir, prácticamente todos los ejemplos conocidos utilizan complejos simples de paladio como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  en grandes cantidades (5-10% molar) y  $\text{CuI}$  como cocatalizador. Por tanto, que el paladaciclo **2c** sea capaz de catalizar la reacción en cantidades de 0'25% molar en Pd es una clara muestra de que este tipo de catalizador es muy activo frente a los catalizadores tradicionales.

### IV.8. Estudios Comparativos: Reacción tipo Glaser

Desde que el homoacoplamiento de alquinos terminales con paladio catalítico fue puesto a punto por Rossi empleando como catalizador  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , no se ha estudiado la actividad de muchos complejos de paladio, cabe destacar el catalizador con ligando tipo carbeno *N*-heterocíclico **XXIX** y el paladaciclo derivado de oxima **2c** (Figura 53).



**Figura 53**

Observando la Tabla 32, se deduce que el complejo ciclotalado **2c** es el catalizador más eficiente en el acoplamiento de alquinos terminales por ser el que proporciona mayores valores de TON y TOF en menores tiempos de reacción, trabajando siempre en atmósfera no inerte (entrada 3). Al mismo tiempo permite llevar el acoplamiento con buen resultado a temperatura ambiente (manteniendo un valor alto de TON y TOF), en ausencia de oxidante.

**Tabla 32.** Estudios Comparativos: Reacción tipo Glaser.

Entrada	Catalizador		T (°C)	t (h)	Rto	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )	Ar/aire
	(tipo, % molar Pd)							
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2'7) <sup>a</sup>		rt	18	87	16	0'9	Ar
2	<b>XXIX</b> (1) <sup>b</sup>		90	12	91	46	4	Ar
3	<b>2c</b> (NC, 0'05)		110	2	99	1000	500	aire
4	<b>2c</b> (NC, 0'05)		rt	6	92	920	153	aire

<sup>a</sup> En presencia de un oxidante. <sup>b</sup> Amina como disolvente

#### IV.9. Conclusiones de los Estudios Comparativos

Después de analizar todos los estudios comparativos descritos en este capítulo, se puede concluir que el paladaciclo derivado de la pxima de la 4,4'-diclorobenzofenona **2c**, es un catalizador muy activo en una amplia gama de reacciones (Heck, Suzuki, Stille, Ullmann, Sonogashira, sila-Sonogashira y Glaser), proporcionando en algunas de ellas los mejores valores de TON y TOF conocidos hasta el momento. Además, hay que destacar que en general los mejores resultados descritos para las reacciones de acoplamiento C-C estudiadas, son alcanzados por los sistemas paladacíclicos, de entre los cuales **2c** destaca por su simplicidad operacional, ya que es activo trabajando en atmósfera de aire y empleando reactivos y disolventes de grado comercialmente asequible.





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**CONCLUSIONES**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

a) Se han preparado y caracterizado diversos paladaciclós derivados de oximas alifáticas y aromáticas **2**.

b) Estos catalizadores presentan una alta estabilidad térmica y no son sensibles ni al aire ni a la humedad, lo que permite llevar a cabo las reacciones de acoplamiento C-C en atmósfera de aire y sin la necesidad de purificar los reactivos y disolventes.

c) Los paladaciclós derivados de oximas **2**, han resultado ser unos catalizadores muy eficientes para la reacción de Mizoroki-Heck de yoduros, bromuros y cloruros de arilo, tanto ricos como pobres en electrones, con distintas olefinas. Esta metodología ha resultado ser muy útil para la síntesis de cinamatos y estilbenos, sistemas muy interesantes en química fina y farmacéutica. Además, estos complejos han resultado ser muy activos, mostrando valores de TON y TOF muy elevados.

d) Los paladaciclós derivados de oximas **2**, se han revelado como catalizadores muy activos en las reacciones de Suzuki-Miyaura, Stille y Ullmann, en las que tiene lugar el acoplamiento  $C(sp^2)-C(sp^2)$  para la obtención de biarilos asimétricos y simétricos. Tanto en el caso de la reacción de Suzuki-Miyaura como en la de Stille, se pueden utilizar como sustratos de partida bromuros y cloruros de arilo, aunque los valores de TON, TOF y los tiempos de reacción fueron mejores para la reacción de Suzuki-Miyaura. En la reacción de Ullmann, los paladaciclós **2** han dado lugar a los mejores valores de TON y TOF conocidos hasta el momento para el homoacoplamiento de yoduros de arilo, sin la necesidad de utilizar un cooxidante.

e) Los paladaciclós derivados de oximas **2**, son catalizadores muy efectivos en la preparación de alquinos internos simétrica- y no simétricamente sustituidos, alquinos sililados y diinos mediante acoplamientos  $C(sp^2)-C(sp)$  (reacciones de Sonogashira-Hagihara y sila-Sonogashira-Hagihara) y  $C(sp)-C(sp)$  (reacción tipo Glaser). En la reacción de Sonogashira se lleva a cabo el acoplamiento de alquinos terminales tanto arílicos como alquílicos con yoduros y bromuros de arilo en ausencia de sales de Cu(I) y de aminas, obteniéndose unos altos valores de TON y TOF. En la reacción de sila-Sonogashira-Hagihara, ha sido posible controlar la quimioselectividad de la reacción en función del aditivo utilizado para sintetizar bien el alquino diarilado simétricamente sustituido o el alquino sililado. En la reacción de homoacoplamiento de alquinos terminales, se han obtenido los valores más altos de TON y TOF conocidos hasta el momento, incluso trabajando a temperatura ambiente y sin necesidad de un oxidante.

f) Se ha demostrado que los paladaciclós son verdaderamente precatalizadores que actúan como fuente de Pd(0) en forma de nanopartículas, que son las especies ciertamente activas en las reacciones de acoplamiento C-C.

g) Se ha comparado la actividad catalítica de los complejos **2**, con los catalizadores de paladio más empleados hoy en día en reacciones de acoplamiento C-C, lo que ha mostrado la gran versatilidad y efectividad de estos sistemas.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

**BIOGRAFÍA**



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

Nací en Cox (Alicante), lugar donde resido actualmente, el día 10 de marzo de 1977.

Realicé los estudios de E.G.B. en el colegio “Virgen del Carmen” en Cox y los de B.U.P. en el I.B. “Gabriel Miró” de Orihuela.

Entre los cursos 1995/96 y 1998/99 realicé los estudios correspondientes a la licenciatura de Química en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, por los que recibí el Premio Extraordinario de Licenciatura de la Universidad de Alicante en enero de 2000.

En Julio de 1999 me incorporé al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Alicante, donde realicé mi Tesis de Licenciatura, que defendí en Octubre de 2000 y por la que obtuve la calificación de sobresaliente y recibí el premio San Alberto Magno otorgado por la sección local de la Real Sociedad Española de Química. Tras finalizar los cursos de doctorado presenté la memoria para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados, superando en Julio de 2001 la Suficiencia Investigadora con la calificación de sobresaliente.

Desde entonces hasta la actualidad he estado preparando mi Tesis Doctoral, cuyos resultados se recogen en la presente memoria.

Durante el curso académico 1998/99 disfruté de una Beca de Colaboración a la Investigación en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante (concedida por el Ministerio de Educación y Cultura). Entre los meses de Octubre y Diciembre de 1999 fui profesora asociada a tiempo parcial (6 h). Desde enero de 2000 disfruto de una Beca Predoctoral de FPI concedida por la Oficina de Ciència i Tecnologia de la Generalitat Valenciana.



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante





Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

ÍNDICE



Universitat d'Alacant  
Universidad de Alicante

PRÓLOGO .....	I
RESUMEN/SUMMARY.....	V
INTRODUCCIÓN.....	1
<b>CAPÍTULO I: “Alquenilación de Haluros de Arilo: Reacción de Heck” .....</b>	<b>11</b>
I.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....	13
I.1.1. Introducción.....	13
I.1.2. Mecanismo .....	13
I.1.3. Aplicaciones .....	19
I.1.4. Catalizadores de Paladio en la Reacción de Heck.....	21
I.1.4.1. Catalizadores de Pd en Ausencia de Ligandos Auxiliares .....	22
I.1.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados.....	23
I.1.4.3. Complejos de Pd-Ligandos tipo Carbeno <i>N</i> -Heterocíclicos.....	31
I.1.4.4. Paladaciclos.....	34
I.1.4.4.1. Paladaciclos Fosforados.....	36
I.1.4.4.2. Paladaciclos Azufrados.....	39
I.1.4.4.3. Paladaciclos Oxigenados.....	41
I.1.4.4.4. Paladaciclos Nitrogenados .....	42
I.2. OBJETIVOS.....	47
I.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
I.3.1. Síntesis de los Paladaciclos Derivados de Oximas <b>2</b> .....	49
I.3.2. Reacción de Haluros de Arilo con Olefinas Catalizada por <b>2</b> .....	52
I.3.2.1. Optimización de las Condiciones de Reacción y Estudio de la Estabilidad de los Catalizadores <b>2</b> .....	52
I.3.2.2. Reacción de Heck Catalizada por <b>2</b> : Estudio del Haluro de Arilo.....	58
I.3.2.3. Reacción de Heck Catalizada por <b>2</b> : Estudio de la Olefina.....	63
I.3.3. Reacción de Anulación de Alquinos Internos Catalizada por los Paladaciclos <b>2</b> .....	70
I.4. PARTE EXPERIMENTAL .....	73
I.4.1. General .....	73
I.4.1.1. Instrumentación.....	73
I.4.1.2. Cromatografía.....	74
I.4.2. Preparación de las Oximas <b>1a-g</b> .....	75
I.4.3. Preparación del tetracloropaladato de litio (Li <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub> ) .....	76
I.4.4. Preparación de los Paladaciclos <b>2</b> .....	77
I.4.4.1. Síntesis de los Paladaciclos <b>2a-f</b> .....	77
I.4.4.2. Síntesis del paladaciclo de la 1-(3-acetilfenil)etanona ( <b>2g</b> ) .....	78
I.4.5. Preparación de las Oximas Deuteradas <b>3a-g</b> .....	78
I.4.6. Procedimiento General para la Reacción de Heck .....	80

I.4.6.1. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Yoduros de Arilo y Olefinas.....	80
I.4.6.2. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Bromuros de Arilo y Olefinas .....	80
I.4.6.3. Procedimiento General para la Reacción de Heck entre Cloruros de Arilo y Olefinas .....	81
I.4.6.4. Procedimiento General para la Reacción de Anulación de Alquinos .....	85
<b>CAPÍTULO II: “Síntesis de Biarilos mediante Acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)” .....</b>	<b>87</b>
<b>II.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....</b>	<b>89</b>
II.1.1. Reacción de Suzuki-Miyaura .....	89
II.1.1.1. Introducción .....	89
II.1.1.2. Mecanismo .....	90
II.1.1.3. Aplicaciones.....	93
II.1.1.4. Catalizadores de Paladio en la Reacción de Suzuki.....	95
II.1.1.4.1. Catalizadores de Pd en Ausencia de Ligandos Auxiliares.....	95
II.1.1.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados .....	96
II.1.1.4.3. Complejos de Pd-Ligandos tipo Carbeno <i>N</i> -Heterocíclicos.....	101
II.1.1.4.4. Paladaciclos .....	102
II.1.1.4.4.1. Paladaciclos Fosforados .....	102
II.1.1.4.4.2. Paladaciclos Azufrados .....	105
II.1.1.4.4.3. Paladaciclos Oxigenados.....	106
II.1.1.4.4.4. Paladaciclos Nitrogenados.....	107
II.1.2. Reacción de Stille.....	108
II.1.2.1. Introducción .....	108
II.1.2.2. Mecanismo .....	109
II.1.2.3. Aplicaciones.....	111
II.1.2.4. Catalizadores.....	112
II.1.2.4.1. Complejos de Pd en Ausencia de Ligandos Auxiliares .....	112
II.1.2.4.2. Complejos de Pd-Ligandos Fosforados .....	113
II.1.2.4.3. Complejos de Pd- Ligandos tipo Carbeno <i>N</i> -Heterocíclicos.....	114
II.1.2.4.4. Paladaciclos .....	115
II.1.3. Reacción de Ullmann .....	117
II.1.3.1. Introducción .....	117
II.1.3.2. Mecanismo y Catalizadores .....	118
II.1.3.3. Aplicaciones.....	124
<b>II.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>125</b>
<b>II.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>127</b>
II.3.1. Reacción de Suzuki-Miyaura .....	127

II.3.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción y Estudio de la Estabilidad de los Catalizadores 2 .....	127
II.3.1.2. Reacción de Suzuki-Miyaura: Bromuros de Arilo.....	129
II.3.1.3. Reacción de Suzuki-Miyaura: Cloruros de Arilo.....	132
II.3.2. Reacción de Stille.....	139
II.3.3. Reacción de Ullmann .....	141
<b>II.4. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>143</b>
II.4.1. General .....	143
II.4.2. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura.....	143
II.4.2.1. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Bromuros de Arilo y Ácido Bencenoborónico .....	143
II.4.2.2. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura empleando Cantidades de Pd inferiores a 10 <sup>-3</sup> % molar .....	143
II.4.2.3. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki a Temperatura Ambiente .....	143
II.4.2.4. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Arilo y Ácidos Arenoborónicos .....	144
II.4.2.5. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Bencilo y Ácido Bencenoborónico .....	144
II.4.2.6. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki-Miyaura entre Cloruros de Alilo y Ácido Bencenoborónico .....	144
II.4.3. Procedimiento General para la Reacción de Stille .....	147
II.4.3.1. Procedimiento General para el Estudio del Catalizador .....	147
II.4.3.2. Procedimiento General para la Reacción de Stille de Bromuros y Cloruros de Arilo .....	148
II.4.4. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann.....	148
II.4.4.1. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann de Yoduros de Arilo usando Hidroquinona como aditivo.....	148
II.4.3.2. Procedimiento General para la Reacción de Ullmann de Yoduros de Arilo usando una Amina Terciaria como Base .....	148
<b>CAPÍTULO III: “Acoplamientos C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) y C(sp)-C(sp)” .....</b>	<b>151</b>
<b>III.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....</b>	<b>153</b>
III.1.1. Reacción de Sonogashira-Hagihara .....	153
III.1.1.1. Introducción.....	153
III.1.1.2. Mecanismo.....	155
III.1.1.3. Aplicaciones .....	156
III.1.1.4. Catalizadores .....	157
III.1.2. Reacción de sila-Sonogashira .....	162
III.1.2.1. Introducción.....	162
III.1.2.2. Aplicaciones .....	162
III.1.2.3. Catalizadores y Condiciones de Reacción.....	164
III.1.3. Acoplamiento C(sp)-C(sp): Reacción tipo Glaser .....	165
III.1.3.1. Introducción.....	165

III.1.3.2. Mecanismo.....	167
III.1.3.3. Aplicaciones .....	169
III.1.3.4. Catalizadores y Condiciones de Reacción.....	170
III.2. OBJETIVOS .....	173
III.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	175
III.3.1. Reacción de Sonogashira-Hagihara .....	175
III.3.1.1. Optimización de las Condiciones de Reacción.....	175
III.3.1.2. Reacción de Sonogashira-Hagihara: Yoduros de Arilo.....	179
III.3.1.3. Reacción de Sonogashira-Hagihara: Bromuros de Arilo.....	180
III.3.2. Reacción de sila-Sonogashira-Hagihara .....	184
III.3.3. Acoplamiento C(sp)-C(sp): Reacción tipo Glaser .....	187
III.4. PARTE EXPERIMENTAL .....	191
III.4.1. General.....	191
III.4.2. Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira.....	191
III.4.2.1. Procedimiento General para la Reacción de Sonogashira entre Yoduros y Bromuros Arílicos con 1-Alquinos.....	191
III.4.2.2. Procedimiento General para la Reacción de sila- Sonogashira a partir de Yoduros y Bromuros Arílicos para Sintetizar Alquinos Internos .....	196
III.4.2.3. Procedimiento General para la Reacción de sila- Sonogashira a partir de Yoduros y Bromuros Arílicos para Sintetizar Alquinos Sililados .....	198
III.4.3. Procedimiento General para la Reacción de Homoacoplamiento de Alquinos Terminales.....	198
<b>CAPÍTULO IV: “Estudios Comparativos” .....</b>	<b>201</b>
IV.1. Introducción.....	203
IV.2. Estudios Comparativos: Reacción de Mizoroki-Heck.....	204
IV.3. Estudios Comparativos: Reacción de Suzuki-Miyaura.....	208
IV.4. Estudios Comparativos: Reacción de Stille .....	211
IV.5. Estudios Comparativos: Reacción de Ullmann.....	213
IV.6. Estudios Comparativos: Reacción de Sonogashira-Hagihara .....	215
IV.7. Estudios Comparativos: Reacción de sila-Sonogashira .....	217
IV.8. Estudios Comparativos: Reacción tipo Glaser.....	217
IV.9. Conclusiones de los Estudios Comparativos .....	218
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>219</b>
<b>BIOGRAFÍA.....</b>	<b>223</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>227</b>