



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLAS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**“Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizada
por el complejo de 4-AAP-Pd(II).”**

TESIS

Para obtener el título profesional de

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta

Darío Mendoza Rayo

Asesor de Tesis

**Doctora en Ciencias (Química orgánica) Claudia Araceli Contreras
Celedón**

Morelia, Mich. Julio 2014.



IIQB-UMSNH

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica y Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría de la D.C. Claudia Araceli Contreras Celedón.

Se agradece el apoyo a la Coordinación de Investigación Científica de la UMSNH para la realización de este proyecto.



El presente trabajo fue presentado en la *10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica* que se celebró en la ciudad de San Luis Potosí, SLP., del 5 al 9 de mayo del 2014.

Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Dios, por haberme permitido culminar esta etapa de mi vida profesional y académica.

A mis padres...!

El Sr. J. Trinidad Mendoza Chamú y la Sra. Leobarda Rayo Allende, gracias por su gran apoyo, porque siempre han confiado en mí, por todo lo que me han dado, sobretodo mi carrera profesional, mil gracias por todos sus sabios consejos.

A mi familia..!

A mis hermanos por todo su apoyo moral, gracias por estar conmigo en esta etapa de mi vida.

A la casa del estudiante Nicolaita!

Por todo el apoyo que me brindó junto con la UMSNH durante mi formación académica.

A mi Asesora

D.C. Claudia A. Contreras Celedón, por compartir conmigo sus conocimientos en la realización de este trabajo de tesis, gracias por todo su gran apoyo.

A mis revisores de tesis

D.C Luis Chacón García, M.C. José Agustín Guzmán Barriga, M. C Sandra Gabriela Barboza Muñoz, M.C .Rosa María Trujillo Aguirre, M.C. Yolanda Valencia Barajas, gracias por su disponibilidad y sus aportaciones.

A mis amigos y compañeros

A mi amigo y colega J. Arturo Rincón. Por trabajar conmigo en el laboratorio y compartir esta experiencia como grandes Químicos.

Gracias por su apoyo durante mi formación como Q.F.B. Anahí T. Karina Jazmín, Karina Nava, Rebeca, Pilar, Adriana, Ana Silvia, Erika S. Santiago J, Alejandro V, Pedro, Melchor, Cesar y Rodolfo.

Índice

Lista de Abreviaturas	i
Índice de esquemas	ii
Índice de figuras	iii
Índice de tablas	iii
Índice de moléculas	iv
Abstract/ Resumen	1
1. Introducción	2
2. Antecedentes	4
2.1 El enlace C-C	4
2.2 Formación de enlaces C – C por medio de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio	4
2.3 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura	8
2.3.1 Mecanismo de reacción	11
2.3.2 Catalizadores organometálicos en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura	13
2.4 La 4-aminoantipirina como nuevo ligando en complejos de paladio	16
3. Objetivos	19
3.1 Objetivo general	19
3.2 Objetivos particulares	20
4. Resultados y Discusión	22
4.1 Síntesis del complejo de la 4-AAP(II)	22
4.2 Síntesis de biarilos	26
4.2.1 Efecto del disolvente	26
4.2.2 Efecto de la base	28

4.2.3	Determinación de la concentración de 2 como catalizador	30
4.2.4	Reacción de SM entre ArB(OH) ₂ y Ar-X sustituidos en presencia de 2	31
5.	Conclusiones	34
6.	Parte Experimental	35
6.1	Métodos generales	35
6.1.1	Síntesis del complejo de Pd(II) 2	36
6.1.1.1	Preparación del tetracloropaladato de litio (Li ₂ PdCl ₄)	36
6.1.1.2	Complejación de la 4-AAP con el Li ₂ PdCl ₄	36
6.1.2	Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura Procedimiento general	37
7.	Colección de Espectros	44

Lista de abreviaturas

cat	Catalizador
4-AAP-Pd(II)	Complejo de paladio de la 4-amino antipirina
J	Constante de acoplamiento
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Doblete
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
C-C	Enlace carbono-carbono
eq	Equivalente
°C	Grados Celsius
g	Gramo
Het	Heteroatomo
Hex	Hexano
hr.	Horas
IR	Infrarrojo
mmol	Milimol
M	Molaridad
RMN-¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN-¹H	Resonancia magnética nuclear de protón
s	Singulete
SM	Suzuki-Miyaura
TA	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
t	Triplete
UV	ultravioleta
Vis	Visible

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Tipos de enlace C-C	4
Esquema 2.	Proceso Wacker	5
Esquema 3.	Ciclo catalítico de la reacción de Heck	6
Esquema 4.	Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio	7
Esquema 5.	Reacción de acoplamiento de Suzuki-Mayara	8
Esquema 6.	Síntesis de ácidos fenilborónicos	9
Esquema 7.	Fármacos obtenidos mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Mayara	11
Esquema 8.	Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura	12
Esquema 9.	Complejos organometálicos coordinados a dobles enlaces y a fosfinas	13
Esquema 10.	Compuestos de coordinación derivados de PdCl ₂	14
Esquema 11.	Complejos con ligandos nitrogenados	14
Esquema 12.	Complejos ciclometalados de tiazol	15
Esquema 13.	Paladaciclos	15
Esquema 14.	La 4-aminoantipirina en la determinación de glucosa	17
Esquema 15.	Complejos derivados de la bases de Schiff con la 4-amino antipirina	18
Esquema 16.	Síntesis del complejo de la 4-amino antipirina de Pd(II) 2	22

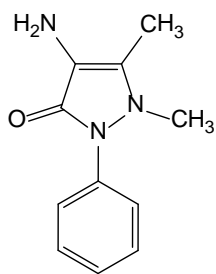
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	4-amino antipirina 1 y el metamizol	16
Figura 2.	Espectro de RMN- ¹ H a) 4-AAP 1 (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) 2 (azul)	23
Figura 3.	Espectro de RMN- ¹³ C a) 4-AAP 1 (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) 2 (azul)	24
Figura 4.	Espectro de FT-IR a) 4-AAP 1 (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) 2 (azul)	25
Figura 5.	Espectro de UV-Vis a) 4-AAP 1 (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) 2 (azul)	26

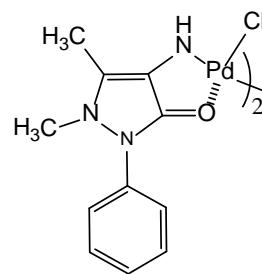
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Comparación de los espectros de RMN- ¹ H (CDCl ₃) de 1 y 2	22
Tabla 2.	Comparación de los espectros de RMN- ¹³ C (CDCl ₃) de 1 y 2	23
Tabla 3.	Comparación de los espectros de FT-IR de 1 y 2	24
Tabla 4.	Longitudes de absorción (nm) de 1 y 2	25
Tabla 5.	Efecto del disolvente	27
Tabla 6.	Efecto de la base	29
Tabla 7.	Determinación de la concentración óptima de 2	30
Tabla 8.	Reacción de diferentes haluros de arilo con ácidos arilborónicos sustituidos	32

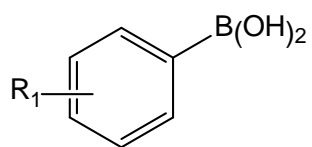
ÍNDICE DE MOLECULAS



1

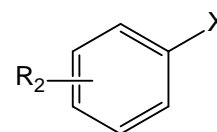


2



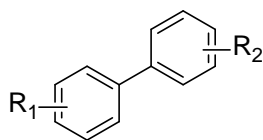
3

- 3a** $R_1 = \text{H}$
3b $R_1 = p\text{-Meo}$
3c $R_1 = p\text{-CF}_3$
3d $R_1 = m\text{-NO}_2$



4

- 4a** $R_2 = \text{H}$
4b $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$ $X = \text{I}$
4c $R_2 = \text{NO}_2$ $X = \text{Br}$
4d $R_2 = \text{OH}$ $X = \text{Br}$
4e $R_2 = \text{CHO}$ $X = \text{Br}$
4f $R_2 = \text{NH}_2$ $X = \text{Br}$



5

- 5aa** $R_1 = H$ $R_2 = H$
5ab $R_1 = H$ $R_2 = CH_2OH$
5ac $R_1 = H$ $R_2 = NO_2$
5ad $R_1 = H$ $R_2 = OH$
5ae $R_1 = H$ $R_2 = CHO$
5af $R_1 = H$ $R_2 = NH_2$
5ba $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = H$
5bb $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = CH_2OH$
5bc $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = NO_2$
5bd $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = OH$
5be $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = CHO$
5bf $R_1 = p\text{-MeO}$ $R_2 = NH_2$
5ca $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = H$
5cb $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = CH_2OH$
5cc $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = NO_2$
5cd $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = OH$
5ce $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = CHO$
5cf $R_1 = p\text{-CF}_3$ $R_2 = NH_2$
5da $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = H$
5db $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = CH_2OH$
5dc $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = NO_2$
5dd $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = OH$
5de $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = CHO$
5df $R_1 = m\text{-NO}_2$ $R_2 = NH_2$

Abstract

In this thesis the synthesis of a new Pd (II) complex, derived from 4-aminoantipyrine is described. A simple and efficient catalytic system, based on the complex of 4-AAP-Pd (II), is found to be highly active for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of aryl iodides and bromides with phenylboronic acids obtaining good yields, even at low catalyst concentrations, under mild reaction conditions. The cross-coupling may be performed in ethanol, using a low loading of 4-AAP-Pd (II) as precatalyst in the presence of aqueous 2 M K_2CO_3 as base.

Keywords: 4-aminoantipyrine, palladium (II) complex, cross-coupling

Resumen

En la presente tesis se describe la síntesis de un nuevo complejo de Pd(II), derivado de la 4-aminoantipirina. Un sistema catalítico simple y eficiente, basado en el complejo de 4-AAP-Pd (II), se encuentra que es altamente activo para las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de yoduros, bromuros de arilo con ácidos fenilborónicos, obteniendo buenos rendimientos de compuestos biarílicos incluso con cargas bajas de catalizador bajo condiciones de reacción suaves. El acoplamiento cruzado se puede realizar en etanol, usando una baja carga de 4-AAP-Pd (II) como precatalizador en presencia de K_2CO_3 acuoso 2 M como base.

Palabras clave: 4-aminoantipirina, complejo de paladio (II), acoplamiento cruzado.

1. Introducción

Las reacciones de acoplamiento C – C y C – Het (Het = N, S, O etc.) catalizadas por metales de transición forman parte de las metodologías más importantes de la química orgánica moderna, habiéndose convertido en herramientas indispensables para el químico orgánico sintético. Entre los métodos sintéticos más estudiados para la formación de enlaces C – C están las reacciones de acoplamiento cruzado, como son las reacciones de Heck,¹ Sonogashira,² Stille,³ Negishi⁴ y Suzuki-Miyaura,⁵ entre otras, donde se requiere de catalizadores metálicos, principalmente de Cu, Ni o Pd.

Debido al gran interés por sintetizar compuestos orgánicos con diferentes fines, por ejemplo, fármacos, materiales, industriales, etc., las reacciones de acoplamiento cruzado donde se favorece la formación de enlaces Csp^2-Csp^2 , Csp^2-Csp^3 y $Csp-Csp$, han sido una buena herramienta para acceder de forma sencilla a compuestos del tipo biarilos, estirenos, estilbenos y olefinas alquílicas.

Aunque hoy en día se han alcanzado grandes logros en el estudio de las reacciones de acoplamiento, sigue siendo de gran relevancia la investigación de nuevos sistemas catalíticos que resulten ser más eficientes, los cuales eviten el uso de ligandos, que permitan la formación de enlaces C – C bajo condiciones suaves a través de procesos ecológicamente amigables y que permitan el acoplamiento en sustratos desactivados o impedidos estéricamente.

¹ a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518-5526. b) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 427-436. c) Narayanan R. *Molecules* **2010**, *15*, 2124-2138. d) Balanta, A.; Godard, C.; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4973-4985.

² a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470. b) Slam, S. M.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Mondal, S.; Hossain, D. *Tet. Lett.*, **2010**, *51*(15), 2067-2070.

³ a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. b) Myung-Jong, J.; Dong-Hwan, L. *Angew. Chem.* **2010**, *122* (6), 1137-1140.

⁴ a) Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okudado, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 1821-1823 (b) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hou Hoi, K.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Ed. Int. Engl.*, **2012**, *51* (14), 3314-3332.

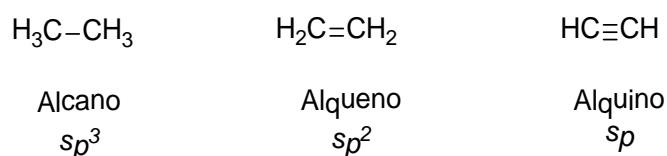
⁵ a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184.

En este trabajo de tesis, desarrollamos la síntesis del nuevo complejo de paladio de la 4-aminoantipirina [4-AAP-Pd(II)], el cual hasta ahora no se había utilizado como catalizador en la formación de enlaces y por lo tanto lo emplearemos como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre ácidos fenilborónicos y haluros de arilos sustituidos, empleando condiciones de reacción suaves, en ausencia de ligandos de fósforo, para sintetizar compuestos biarílicos.

2. Antecedentes

2.1 El enlace C-C

Debido a que el átomo de carbono es tetravalente, tiene la posibilidad de formar enlaces con diferentes elementos o consigo mismo, por ejemplo con hidrógeno y carbono dando lugar a los hidrocarburos, de los cuales pueden existir diferentes tipos dependiendo del tipo de cadena que se forme. Los enlaces carbono-carbono, son enlaces de tipo covalente, existiendo enlaces simples, que generalmente son los más comunes, pues se encuentra formado por dos electrones, siendo cada uno de uno de los dos átomos que participan en el enlace. Los enlaces simples son de tipo sigma (enlace σ), siendo éste el más fuerte de los enlaces covalentes, y se encuentran formados por un orbital híbrido de los átomos de carbono del enlace. Los átomos de carbono al enlazarse también pueden formar enlaces dobles (alquenos), formados por orbitales híbridos sp^2 y 2 orbitales p, en cambio los enlaces triples (alquinos), formados por un orbital híbrido sp y 2 orbitales p de cada uno de los átomos (Esquema 1).



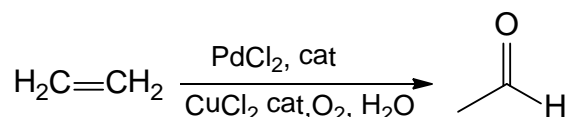
Esquema 1. Tipos de enlace C-C

2.2 Formación de enlaces C – C por medio de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio

De entre el amplio número de metales de transición capaces de llevar a cabo reacciones de acoplamiento, en los últimos años ha sido el paladio el más empleado, lo que se debe principalmente a la alta actividad catalítica de los complejos de paladio así como su especial selectividad, lo que han hecho del

paladio el metal de transición ideal para desarrollar dichos procesos. El papel desempeñado por el paladio en la catálisis y en la química orgánica contemporánea ha sido de una gran importancia, tan es así, que en 2010 fueron reconocidos los trabajos realizados por Richard Heck, Negishi y Suzuki al otorgárseles el Premio Nobel de Química.

Una de las primeras aplicaciones del paladio fue aproximadamente hace 55 años, cuando se utilizó en el proceso Wacker el cual consiste en la oxidación de olefinas a compuestos carbonílicos, proceso útil especialmente en la síntesis de acetaldehído a partir de etileno, catalizado por paladio (II).⁶ (Esquema 2).



Esquema 2. Proceso Wacker

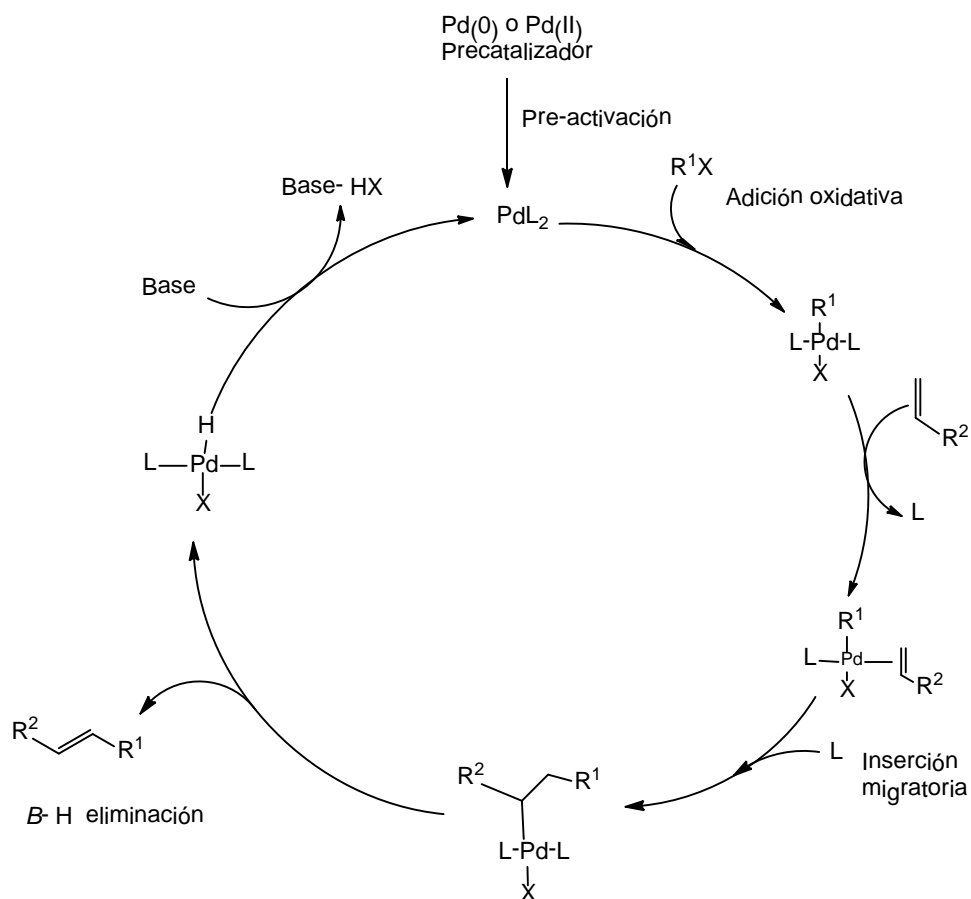
A finales de 1960, Richard Heck desarrolló diversas reacciones de acoplamiento de compuestos arilmercúricos en presencia de cantidades estequiométricas y catalíticas de paladio (II). Dichos trabajos fueron desarrollados y publicados en 7 artículos consecutivos, teniendo a Heck como único autor.⁷ Basándose en los resultados obtenidos de la reacción del acetato de fenilmercurio con tetrapaladato de litio en atmósfera de etileno obtuvo estireno con un rendimiento del 80%, lo que lo llevó a describir en 1972 un protocolo para la reacción de acoplamiento entre el yodobenceno con estireno, actualmente este procedimiento es conocido como la reacción de Heck (Esquema 3).⁸ Una reacción muy similar fue descrita en 1971 por Tsumoto Mizoroki.⁹

⁶ Jira, R. *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 9196

⁷ a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518 b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526
c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5531 d) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5535
e) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5538 f) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5542
g) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5546

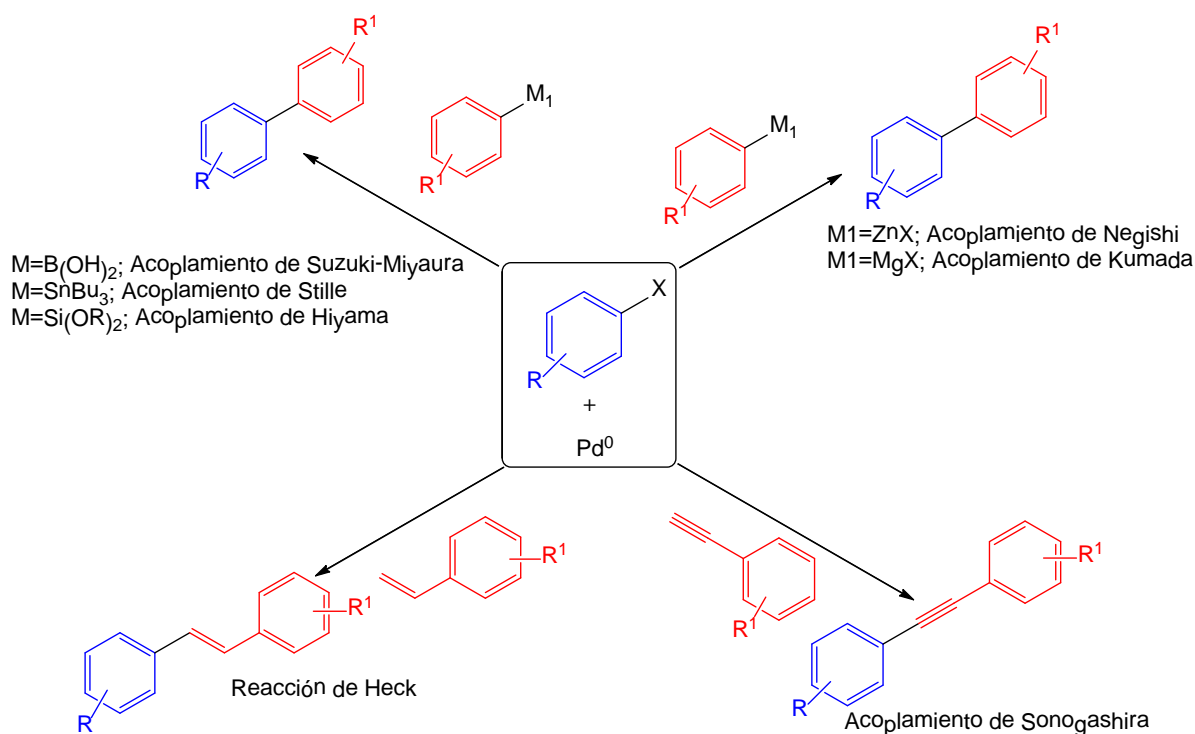
⁸ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320

⁹ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581 b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1505



Esquema 3. Ciclo catalítico de la reacción de Heck

Desde entonces, los protocolos de acoplamiento de haluros de arilo con olefinas se consideraron como la piedra angular del desarrollo y aplicación de la catálisis organometálica en la síntesis orgánica. De aquí que las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio fueron intensamente estudiadas en la década de 1970 (Esquema 4).



Esquema 4. Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio

Una de las reacciones de acoplamiento catalizada por paladio y en presencia de sales de cobre, es la reacción de Sonogashira donde un haluro de arilo reacciona con alquinos.¹⁰ Otra reacción de acoplamiento importante es la reacción de Negishi, desarrollada en 1977 y en la que participan derivados organozíncicos como nucleófilos. Este acoplamiento fue el primero que permitió sintetizar bifenilos no simétricamente sustituidos con buenos rendimientos.¹¹

Un acoplamiento también de gran importancia es la reacción de Stille, descrita en 1977, donde un organoestannano reacciona con un haluro de arilo para sintetizar biarilos.¹² Por otro lado la reacción de Hiyama, que consiste en el acoplamiento catalizado por paladio entre haluros de arilo o alqueno con compuestos sililados, surgió como respuesta a la toxicidad de los derivados de

¹⁰ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467

¹¹ a) Negishi, E.-I.; Kinng, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821 b) Negishi, E. -I.; Valnti, L. F.; Kobayashi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5223. c) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340. d) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Quian, M.; Wang, G. *Aldrichim. Acta*, **2005**, 38, 71 e) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233 f) Phapale, V. B.; Cárdenas, D. *J. Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1598.

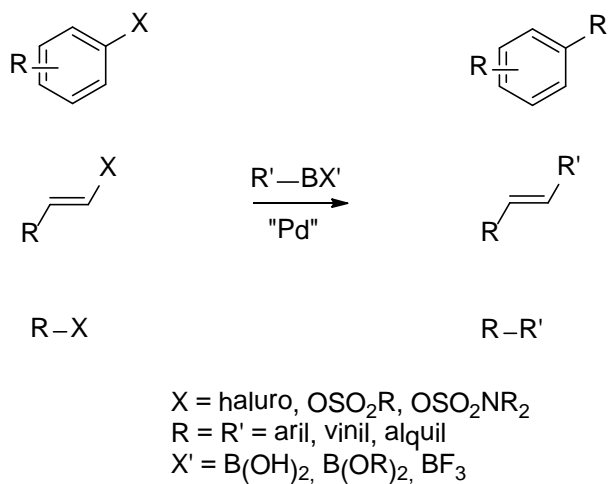
¹² a) Stille, J. K. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508 b) J. Wiley Ed., *The Stille Reaction*, Fraina, V.; Krishnamurty, V.; Scott, W. J. New York, **1998**

estaño empleados en la reacción de Stille. Este acoplamiento requiere de iones fluoruros o hidroxilo en el medio de reacción para la activación nucleofílica del reactivo sililado.¹³

De entre la gran variedad de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio cabe destacar la reacción de Corriu-Kumada-Tamao, donde tiene lugar el acoplamiento entre un reactivo de Grignard y haluros o triflatos de arilo o alquilo.¹⁴

2.3 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Similar a la reacción de acoplamiento cruzado de Negishi y Kumada, donde se requiere de un reactivo organometálico (organozíncico u organomagnésico) para disponer de un átomo de carbono nucleofílico, la reacción de Suzuki-Miyaura emplea un reactivo organoborado como nucleófilo (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

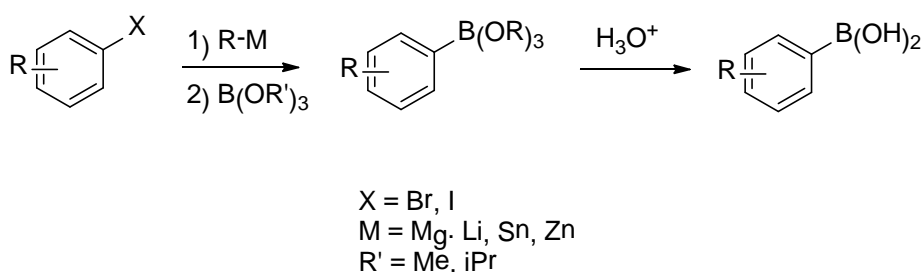
¹³ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268

¹⁴ a) Tamao, K.; Sumitani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374 b) Corriu, R. J. P.; Marse, J. P. *J. Chem. Commun.* **1972**, 144 c) Tamao, K., *In Comprehensive Organic Synthesis*. Trost, B. M. Ed.; Pergamon. Oxford, **1991**; Vol 3, p 485 d) Terao, J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545 e) Knappke, C. R. I.; von Wangelin, A. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948.

¹⁵ a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178 b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457 b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147 c) Kotha, S.; Lahiri, S.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9633 d) Brown, H. C.; Suzuki, A. *In Organic Synthesis via Boranes*, vol 3. *Aldrichim. Acta.* **2003** e) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11 f) Miyaura, M., *In Metal – Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd. Ed., Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; vol. 1 Chapter 2. g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P., Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047 h) Fihri, A.; Bouhrara, M.; Nekoueishahraki, B.; Basset, J. M.; Polshettiwar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5181.

La reacción de Suzuki-Miyaura, donde se produce transmetalación con derivados orgánicos de boro, es la reacción catalizada por paladio más estudiada debido a la amplia variedad de compuestos que pueden acoplarse con excelentes rendimientos y muy buena quimioselectividad, entre ellos los haluros arílicos, alquenílicos y alquílicos así como derivados fenólicos, como triflatos, carbonatos, carbamatos, sales de fosonio y sulfamatos, los cuales reaccionan fácilmente con boranos, ácidos borónicos, trifluoroboratos de potasio y ésteres borónicos.¹⁶ Además, la reacción de Suzuki-Miyaura se puede llevar a cabo bajo diversas condiciones y empleando diferentes disolventes tanto orgánicos como acuosos.

Los compuestos orgánicos de boro como los ácidos arilborónicos y los boratos son compuestos estables al aire y la humedad, toleran una gran cantidad de grupos funcionales y muestran solamente una baja toxicidad, además de que pueden ser fácilmente sintetizados a partir de la reacción de un reactivo organometálico, reactivo de Grignard o reactivo organometálico con un trialquilborato (Esquema 6).



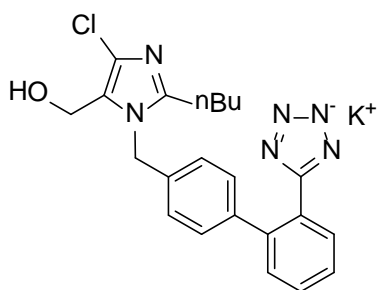
Esquema 6. Síntesis de ácidos fenilborónicos

Como ya se ha comentado, las reacciones de acoplamiento cruzado han sido y son empleadas en infinidad de aplicaciones sintéticas. Debido a que los compuestos biarílicos son estructuras presentes en productos naturales, farmacéuticos, agroquímicos y nuevos materiales electrónicos, no es de sorprender que la reacción de Suzuki-Miyaura no solamente tenga un interés

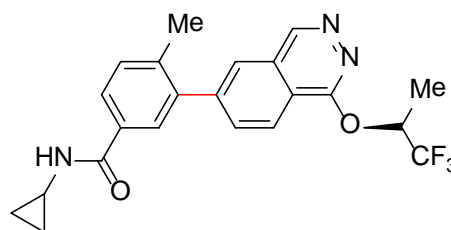
¹⁶ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, **95**, 2457. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, **576**, 147. c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, **58**, 9633.

académico sino, también resulta ser de importancia industrial para la producción de materias primas.

Además, la reacción de Suzuki-Miyaura ha formado parte de etapas claves en la síntesis de una gran variedad de productos naturales y de interés farmacéutico, como por ejemplo el vasoconstictor *Cozaar*[®] receptor antagonista de la angiotensina II.¹⁷ Otro ejemplo del uso de este acoplamiento en la síntesis de moléculas de interés es cuando se empleó en la síntesis de la *ftalazina* que es un inhibidor de la kinasa p38 MAP y se emplea en el tratamiento de la reuma, la artritis, la enfermedad de Crohn y la psoriasis,¹⁸ así también se ha empleado en la síntesis de un potente antitumoral, la (+)-*dinemicina A*,¹⁹ y en la síntesis de moléculas muy complejas como la *vancomicina*²⁰ el cual es un antibiótico glicopeptídico que es empleado como un medicamento de última elección, en casos cuando otros antibióticos no funcionan. Esta molécula tan compleja fue sintetizada por Nicolaou empleando la reacción de Suzuki-Miyaura como un paso importante y determinante para formar el enlace C-C de la unidad biarílica (Esquema 7).



Cozaar



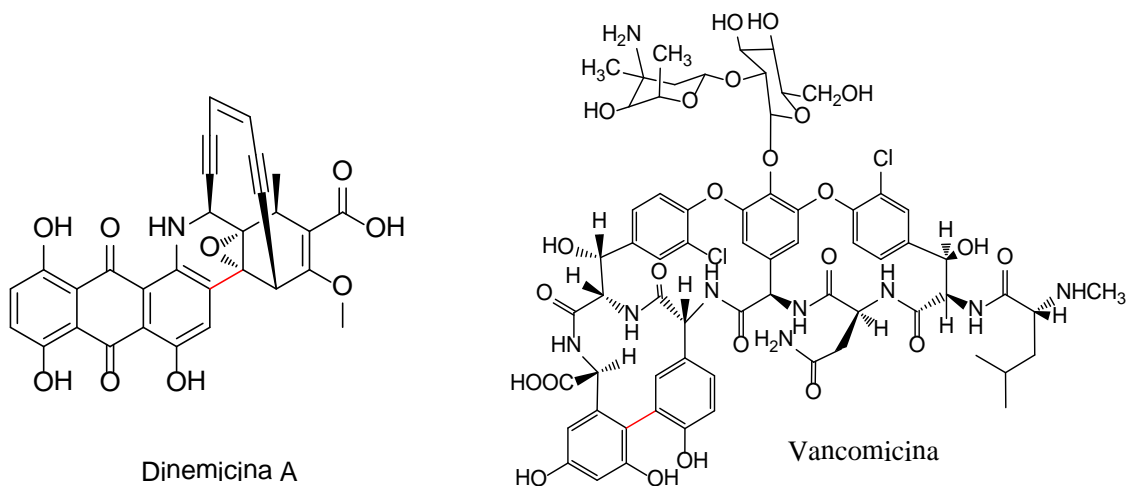
Ftalazina

¹⁷ Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391

¹⁸ Thiel, O. R.; Achmatowicz, M.; Bernard, C.; Wheeler, P.; Savarin C.; Correll T. L.; Kasparian, A.; Allgeier, A.; Bartberger M. D.; Tan, H.; Larsen R. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, *13*, 230.

¹⁹ Romero Arismendi, G. *Revista de Química*, **2012**, *24*, 17-21.

²⁰ Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; RübSam, F. *Chem. Commun.* **1997**, 1899



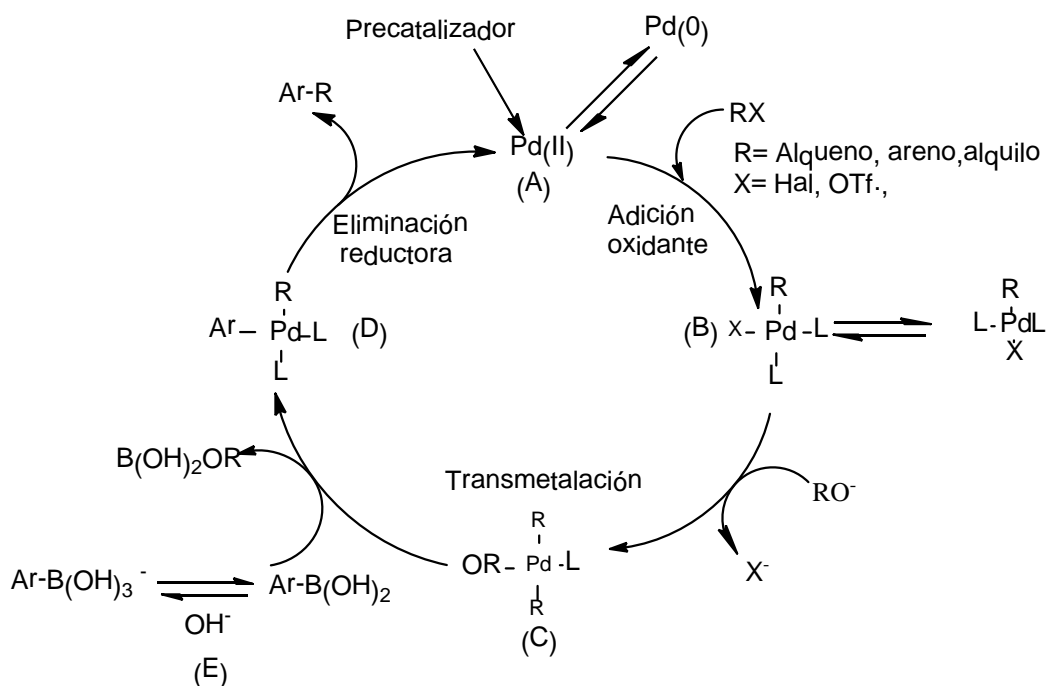
Esquema 7. Fármacos obtenidos mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Actualmente la reacción de Suzuki-Miyaura no sólo involucra acoplamientos de Csp^2-Csp^2 sino también Csp^2-Csp^3 y Csp^3-Csp^3 , lo que ha posibilitado la síntesis de un gran número de compuestos orgánicos, como olefinas y biarilos.

2.3.1 Mecanismo de reacción

El ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura tiene muchas similitudes descritas por otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, que también involucran un proceso de transmetalación con otros organometálicos. El ciclo catalítico que se muestra en el esquema 8 consta de tres pasos fundamentales:

1. La adición oxidante del electrófilo al catalizador de Pd(0), que generalmente se considera la etapa determinante de la velocidad de reacción.
2. La transmetalación entre el complejo de Pd(II) **C** y el organoborano
3. La eliminación reductora del complejo de Pd(II) **D** para dar el producto de acoplamiento con recuperación del catalizador.



Esquema 8. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura

Uno de los aspectos más importantes en la reacción de Suzuki-Miyaura radica en la necesidad de utilizar una base, que actúa activando el complejo de paladio (II) **B**, mediante su transformación en el correspondiente intermedio más reactivo **C**. Además, a la baja nucleofilia de los compuestos orgánicos de boro por el carácter covalente del enlace carbono-boro, la presencia de la base tradicionalmente se ha postulado que favorece el proceso de transmetalación mediante la formación del boronato **E**.²¹ Estudios recientes han confirmado la importancia de la base empleada y del medio de reacción en los procesos de transmetalación y eliminación reductora.²² Sin embargo, empleando bases débiles como carbonatos o fosfatos en condiciones acuosas, Hartwig ha confirmado que la reacción del complejo con el ácido borónico es la responsable principal del proceso de transmetalación y no la reacción del complejo **B** con el trihidroxiborato **E**, especie de baja reactividad.^{21b} Este aspecto ha sido demostrado por Amatore y Jutand, quienes por otro lado

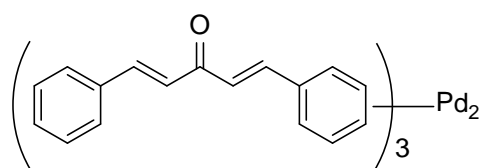
²¹ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Susuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

²² a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492 b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116

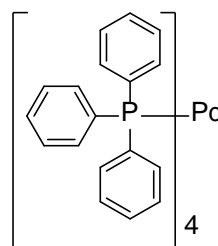
también han demostrado que la acelera el proceso de eliminación reductora en el complejo **D**.^{21a}

2.3.2 Catalizadores organometálicos en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

Entre los catalizadores más utilizados en las reacciones de acoplamiento cruzado, principalmente encontramos a los compuestos de Pd, Cu y Ni, siendo los más importantes los compuestos de Pd.²³ El Pd (0) tiende a formar complejos organometálicos coordinado a dobles enlaces como es el caso del Pd₂(dba)₃ tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0), o de coordinarse a fosfinas como en el caso de la (PPh₃)₄Pd tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0). (Esquema 9).



Tris(dibenzilidenacetona)dipaladio (0)

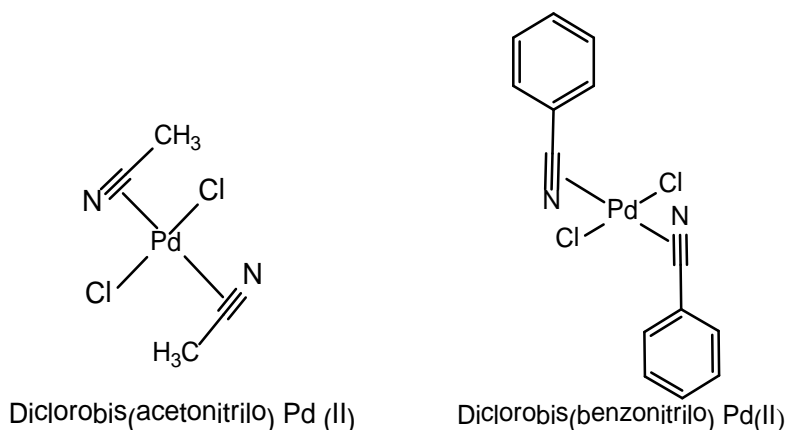


Tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0)

Esquema 9. Complejos organometálicos coordinados a dobles enlaces y a fosfinas

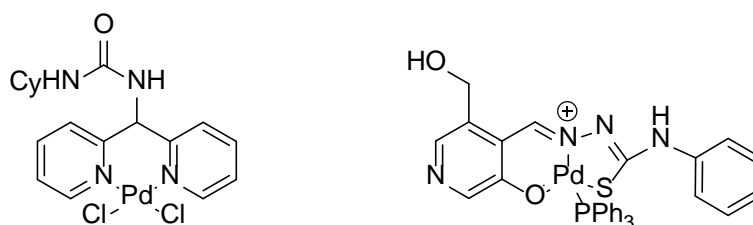
Entre los compuestos de paladio(II) más utilizados en procesos catalíticos se encuentran principalmente el Pd(OAc)₂, PdBr₂ y compuestos de coordinación derivados del PdCl₂, tales como el diclorobis(acetonitrilo) paladio (II) o el diclorobis(benzonitrilo) paladio (II) (Esquema 10).

²³ Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Bochmann, M.; Murillo, C In *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th edition, J. Wiley and sons, **1998**



Esquema 10. Compuestos de coordinación derivados de PdCl₂

Los complejos de paladio que soportan los ligandos nitrogenados neutros también han sido empleados de manera satisfactoria en reacciones de acoplamiento cruzado de electrófilos derivados de arilo, bencilo, alilo con ácidos alquil y arilborónicos. Ejemplos de estos complejos son la di(2-piridil)metanoamina y la tiosemicacabazona de pridoxal de pd(II) (Esquema 11).



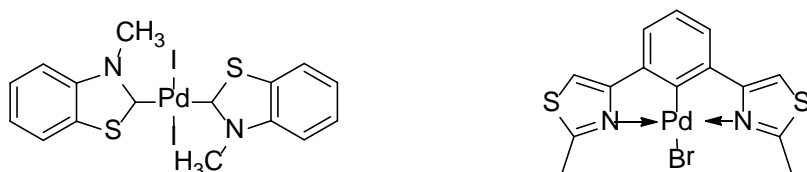
Esquema 11. Complejos con ligandos nitrogenados

De acuerdo a los estudios realizados los compuestos ciclometalados son, en realidad, precatalizadores, que en las condiciones de reacción generan especies intermedias de Pd(0), que son las activas catalíticamente.²⁴ Los complejos ciclometalados encuentran sus principales aplicaciones en las

²⁴

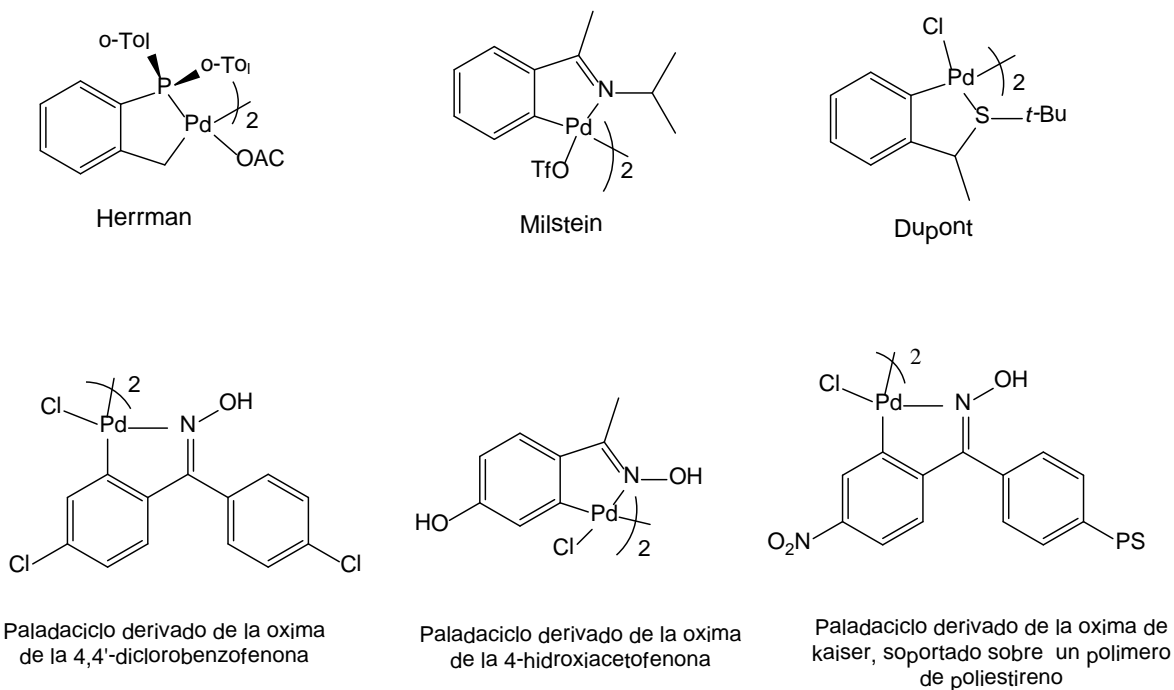
a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055 b) Farina, V. *Adv. Synth. Cat.* **2004**, 346, 1553 c) Navarro, O.; Marion, N.; Oonishi, Y.; Kelly III, R. A.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 685

reacciones de Heck,²⁵ Suzuki,²⁶ aunque también son activos en las reacciones de Sonogashira, Stille, Buchwald-Hartwig, entre otras.²⁷ (Esquema 12)



Esquema 12. Complejos ciclometalados de tiazol

Otro tipo de catalizadores de Pd muy activos en reacciones de acoplamiento C-C y C-Het en sistemas no activados son los paladaciclos²⁸ (Esquema 13).



Esquema 13. Paladaciclos

- ²⁵ Diez-Barra, E.; Guerra, J.; Hornillos, V.; Merino, S.; Tejeda, J. *Organometallics*, **2003**, 22, 4610
- ²⁶ a) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1540 b) Navarro, O.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16194 c) Gibson, S.; Foster, D. F.; Eastham, G. R.; Tooze, R. P.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.*, **2001**, 779
- ²⁷ a) Thakur, V. V.; Ramesh-Kumar, N. S. C.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2915 b) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1146 c) Bedford, R. B.; Betham, M.; Charmant, J. P. H.; Haddow, M. F.; Guy Orpen, A.; Pilarski, L. T. *Organometallics*, **2007**, 26, 6346.
- ²⁸ a) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles*, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, **2008** b) Blanta, A.; Godar, C.; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4937.

2.4 La 4-aminoantipirina como nuevo ligando en complejos de paladio

La 4-AAP es un compuesto orgánico, derivado del pirazol, el cual ha tenido diferentes aplicaciones, siendo una de las más importantes la utilización de uno de sus derivados, el metanosulfonato de la 4-aminoantipirina, conocido con el nombre comercial de metamizol. Este compuesto se ha empleado como un fármaco analgésico, antipirético y antiespasmódico. Aunque dicho fármaco resultó ser muy efectivo para algunos padecimientos, se registraron efectos adversos que ponen en riesgo la salud ya que puede desarrollar la agranulocitosis, una enfermedad grave y en algunos casos puede llegar a ser mortal, por lo tanto en muchos países se requiere de receta médica para poder adquirirlo y en otros países está fuera del mercado²⁹.

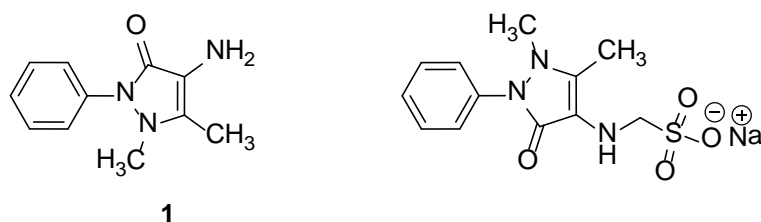
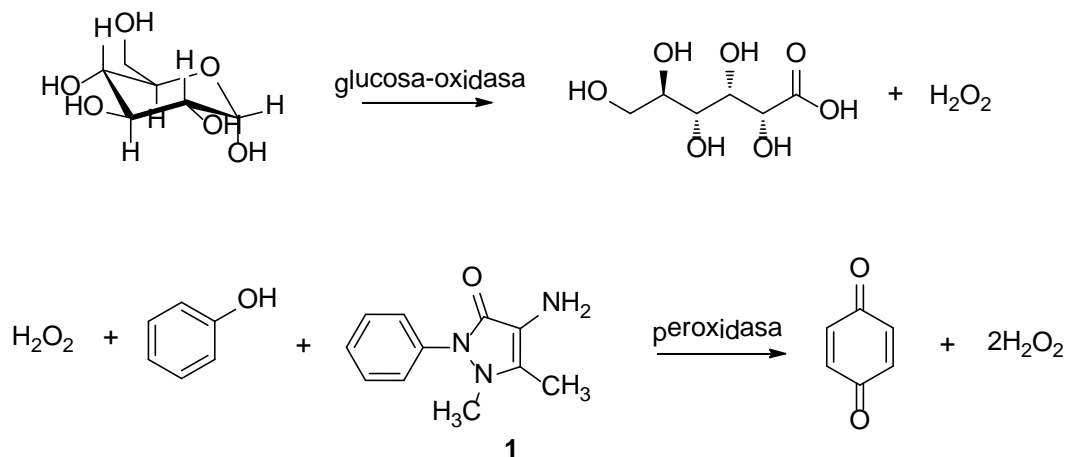


Figura 1. 4-amino antipirina 1 y el metamizol

Otra de las aplicaciones importantes que se le ha dado a la 4-aminoantipirina es en la determinación de glucosa. En este caso, la enzima glucosa-oxidasa lleva a cabo la oxidación de la glucosa originando ácido glucónico y H_2O_2 . El H_2O_2 liberado reacciona con un cromógeno (fenol/4-aminoantipirina) por la reacción de Trinder³⁰, para generar una quinona que absorbe entre 492 y 550 nm, por lo que la intensidad de color de la solución producida es directamente proporcional a la concentración de glucosa. (Esquema 14).

²⁹ a) Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., & Laporte, J. R. *European journal of clinical pharmacology*, **2005** 60(11), 821-829

³⁰ a) Trinder P. *Ann Clin Biochem.* **1969**; 6: 24.



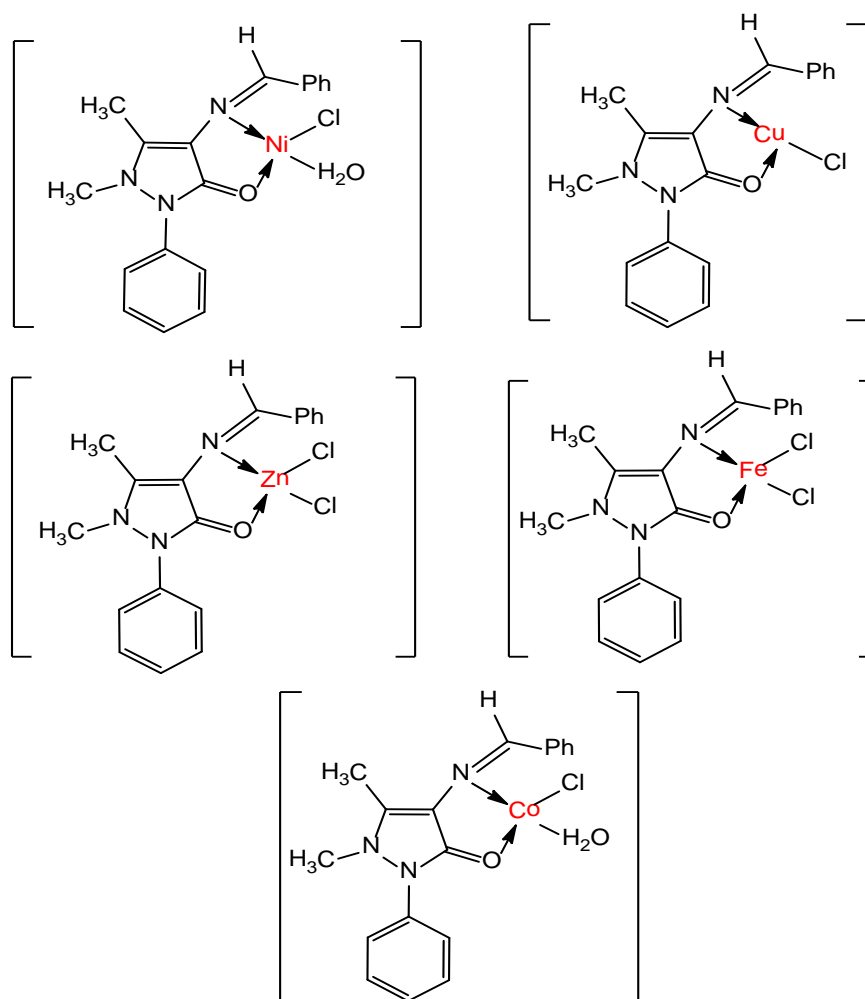
Esquema 14. La 4-aminoantipirina en la determinación de glucosa

Por otro lado, los complejos de 4-aminoantipirina y algunos derivados y sus complejos metálicos han resultado ser compuestos de interés por sus propiedades como antiinflamatorios, analgésicos, antivirales, antipiréticos, antirreumáticos y por mostrar actividades antimicrobianas.³¹ Algunos de estos derivados se han formado a través de la reacción de la 4-AAP con aldehídos para formar así las bases de Schiff y posteriormente formar diversos complejos metálicos, por ejemplo con Mn(II), Co(II), Ni(II) Cu(II), Zn (II) Fe(II) y Pd(II).^{32, 33}

³¹ a) Costa, D.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Lima, J. L.; Fernandes, E. *Free Radical Biol. Med.* **2006**, *40*, 632-640. b) Burdulene, D.; Palaima, A.; Stumbryavichyute, Z.; Talaikite, Z. & Shimkyavichiene, *Pharmaceutical chemistry journal*, 1999, *4*, 191-193.

³² El-Saied, F. A.; Aly, M. M.; Anwar, A. A. *Transition Met. Chem.*, **1993**, *18*, 588-590

³³ Elemike E.E.; Oviawe A.P.; Otuokere, I. E. *Research Journal Chemical Sciences*, **2011**, *1*, 6-11

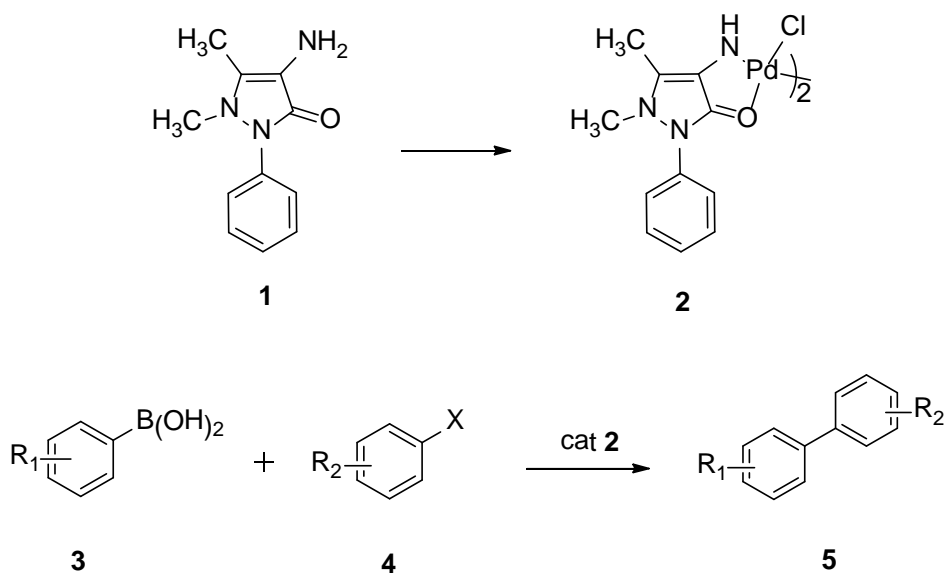


Esquema 15. Complejos derivados de la bases de schiff con la 4-amino antipirina.

3. OBJETIVOS

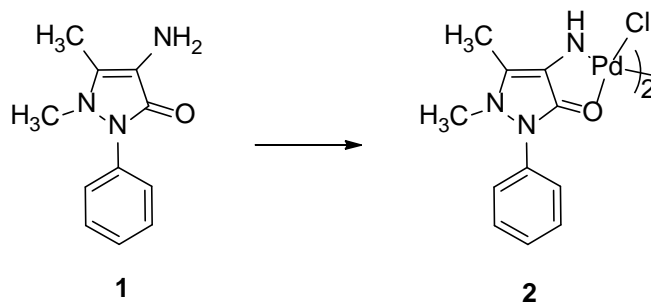
3.1 Objetivo General:

Llevar a cabo la síntesis y caracterización espectroscópica de un nuevo complejo de la 4-aminoantipirina con paladio (II) **2** y evaluar su actividad catalítica en la reacción de acoplamiento de Suzuki Miyaura empleando ácidos fenilborónicos **3** y haluros de arilo **4** como sustratos para formar bifenilos sustituidos **5**.

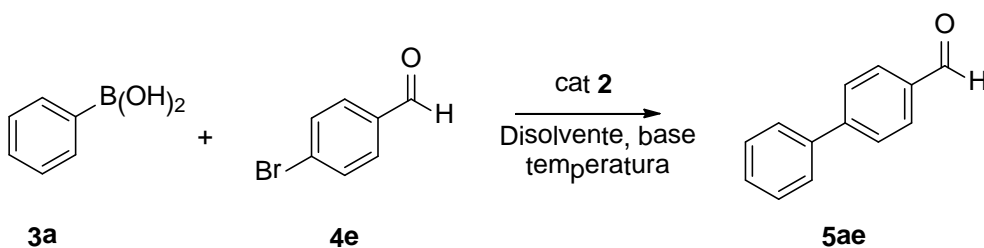


3.2 Objetivos Particulares

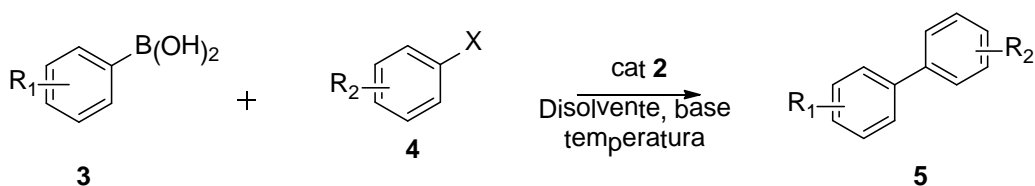
1. Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente el complejo de la 4-aminoantipirina con paladio (II) **2** a partir de la 4-aminoantipirina **1**.



2. Describir el potencial catalítico del complejo de paladio de la 4-aminoantipirina **2** en las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, empleando como sustratos modelo al ácido fenilborónico **3a** y 4-bromo benzaldehído **4e** y evaluar el efecto de las bases, disolventes a temperatura de reflujo en la formación del bifenilo sustituido **5ae**.



3. Evaluar el potencial de la reacción con diferentes ácidos fenilborónicos **3a** – **3d** y haluros de arilo **4a** – **4f** sustituidos que contengan grupos electrodonadores o electroattractores, en presencia del nuevo complejo **2** para así formar bifenilos sustituidos **5aa** – **5df**.



3a R₁ = H
3b R₁ = *p*-MeO
3c R₁ = *p*-CF₃
3d R₁ = *m*-NO₂

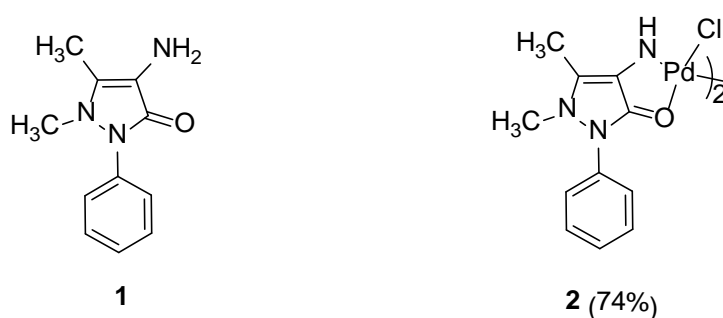
4a R₂ = H X = I
4b R₂ = CH₂OH X = I
4c R₂ = NO₂ X = Br
4d R₂ = OH X = Br
4e R₂ = CHO X = Br
4f R₂ = NH₂ X = Br

5aa R₁ = H R₂ = H
5ab R₁ = H R₂ = CH₂OH
5ac R₁ = H R₂ = NO₂
5ad R₁ = H R₂ = OH
5ae R₁ = H R₂ = CHO
5af R₁ = H R₂ = NH₂
5ba R₁ = *p*-MeO R₂ = H
5bb R₁ = *p*-MeO R₂ = CH₂OH
5bc R₁ = *p*-MeO R₂ = NO₂
5bd R₁ = *p*-MeO R₂ = OH
5be R₁ = *p*-MeO R₂ = CHO
5bf R₁ = *p*-MeO R₂ = NH₂
5ca R₁ = *p*-CF₃ R₂ = H
5cb R₁ = *p*-CF₃ R₂ = CH₂OH
5cc R₁ = *p*-CF₃ R₂ = NO₂
5cd R₁ = *p*-CF₃ R₂ = OH
5ce R₁ = *p*-CF₃ R₂ = CHO
5cf R₁ = *p*-CF₃ R₂ = NH₂
5da R₁ = *m*-NO₂ R₂ = H
5db R₁ = *m*-NO₂ R₂ = CH₂OH
5dc R₁ = *m*-NO₂ R₂ = NO₂
5dd R₁ = *m*-NO₂ R₂ = OH
5de R₁ = *m*-NO₂ R₂ = CHO
5df R₁ = *m*-NO₂ R₂ = NH₂

4. Resultados y Discusión

4.1 Síntesis del complejo de 4-AAP-Pd(II)

El complejo de paladio (II) de la 4-aminoantipirina, 4-AAP-Pd(II) **2** fue sintetizado a través de ciclometalación de la 4-aminoantipirina **1**, donde se utilizó al Li_2PdCl_4 como agente paladante bajo condiciones básicas de reacción (Esquema 19).³⁴ El rendimiento que se obtuvo del complejo 4-AAP-Pd(II) **2** bajo estas condiciones fue del 74%.



Esquema 16. Síntesis del complejo de la 4-amino antipirina de Pd(II) **2**.

Una vez aislado y purificado el complejo **2**, se llevó a cabo su identificación a través de diferentes técnicas espectroscópicas. En el caso del análisis por RMN-¹H, se utilizó CDCl_3 como disolvente y se observaron ligeros desplazamientos de las señales con respecto a la 4-AAP **1**. Los desplazamientos químicos se muestran en la tabla 1 y en la figura 2.

Tabla 1. Comparación de los espectros de RMN-¹H (CDCl_3) de **1** y **2**

	C-CH₃	N-CH₃	NH₂	H-Aromáticos
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
4-AAP	2.84	2.15	2.95	7.2-7.28; 7.4-7.5
4-AAP-Pd(II)	3.09	2.31	1.88	7.33-7.42; 7.44-7.55

³⁴ Onoue, H.; Minami, K.; Nakagawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3480-3485.

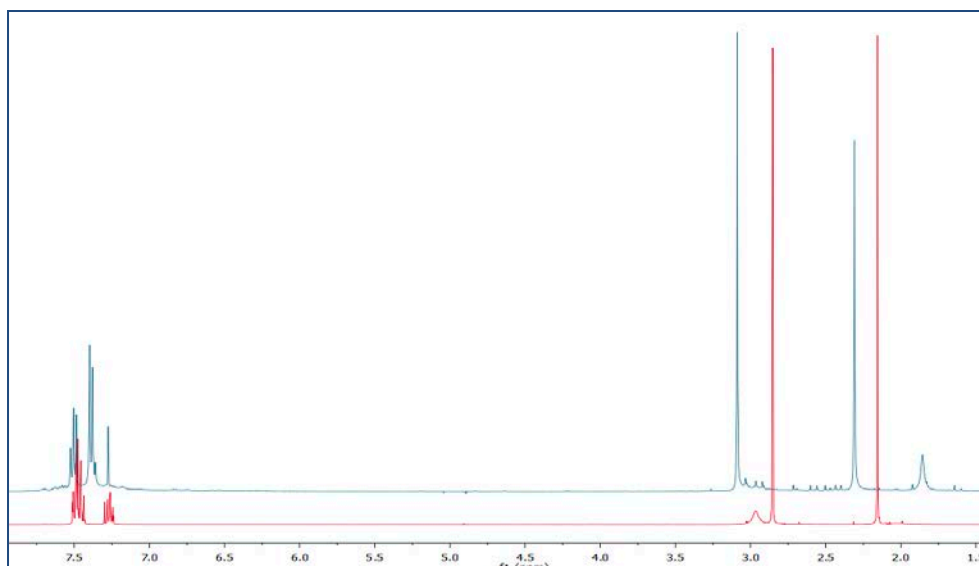


Figura 2. Espectro de RMN-¹H a) 4-AAP **1** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **2** (azul)

Para el caso del espectro de RMN-¹³C también se observaron desplazamientos en las señales del complejo **2** en comparación con **1**, observándose un desplazamiento mayor sólo en la señal perteneciente al doble enlace del anillo de la pirazolona y al grupo CH₃ del mismo doble enlace, lo que nos indicó la formación del enlace Pd-N y el efecto que éste enlace ejerce sobre el anillo de la pirazolona. Estos desplazamientos se detallan en la tabla 2 y los espectros de RMN-¹³C se muestran en la figura 3.

Tabla 2. . Comparación de los espectros de RMN-¹³C (CDCl₃) de **1** y **2**

	C-CH₃ δ (ppm)	C=C δ (ppm)	N-C_{Ar} δ (ppm)	C-Ar δ (ppm)
4-AAP 1	37.78	135.25 137.96	118.91	122.7, 125.75, 128.93
4-AAP-Pd(II) 2	36.5	133.25 143.91	112.44	128.89, 127.96, 129.40

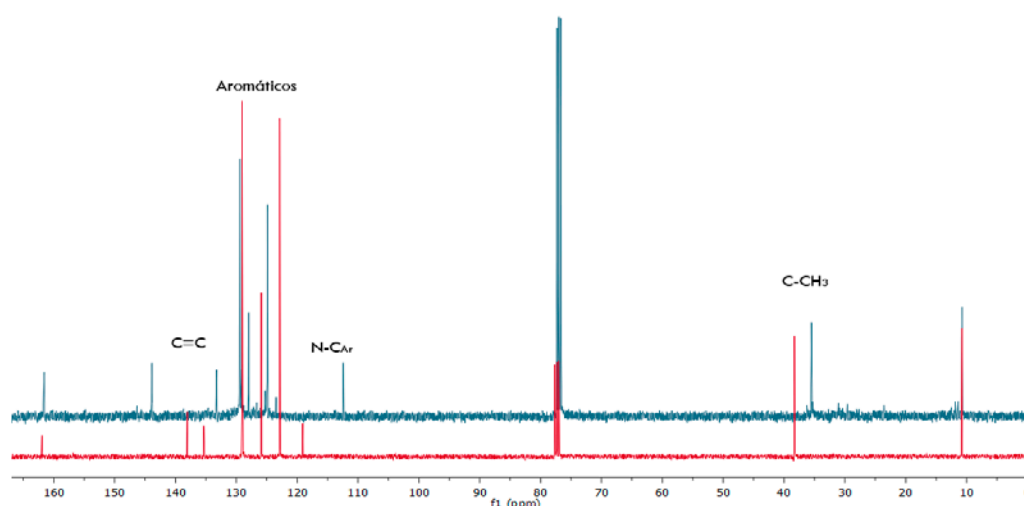


Figura 3. Espectro de RMN-¹³C a) 4-AAP **1** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **2** (azul)

En el análisis del complejo **2** por medio de la espectroscopía infrarroja también se observaron diferencias significativas cuando se compararon los espectros con el de la 4-AAP **1**. La principal modificación se observa en la señal de dos crestas (3325 y 3432 cm^{-1}) que presenta el estiramiento simétrico y asimétrico del grupo NH_2 y que se modifica a una sola cresta de gran anchura a 3476 cm^{-1} , por otra parte, la señal correspondiente al carbonilo se ve afectada ligeramente. Los desplazamientos y modificaciones en las señales de FT-IR se muestran en la tabla 3 y los espectros se pueden ver en la figura 4.

Tabla 3. Comparación de los espectros de FT-IR de **1** y **2**

	C-H_{Ar} cm⁻¹	NH₂ cm⁻¹	C=O cm⁻¹	N-CH₃ cm⁻¹
4-AAP 1	2914	3325 3432	1643	3246
4-AAP-Pd(II) 2	2926	3476	1616	-

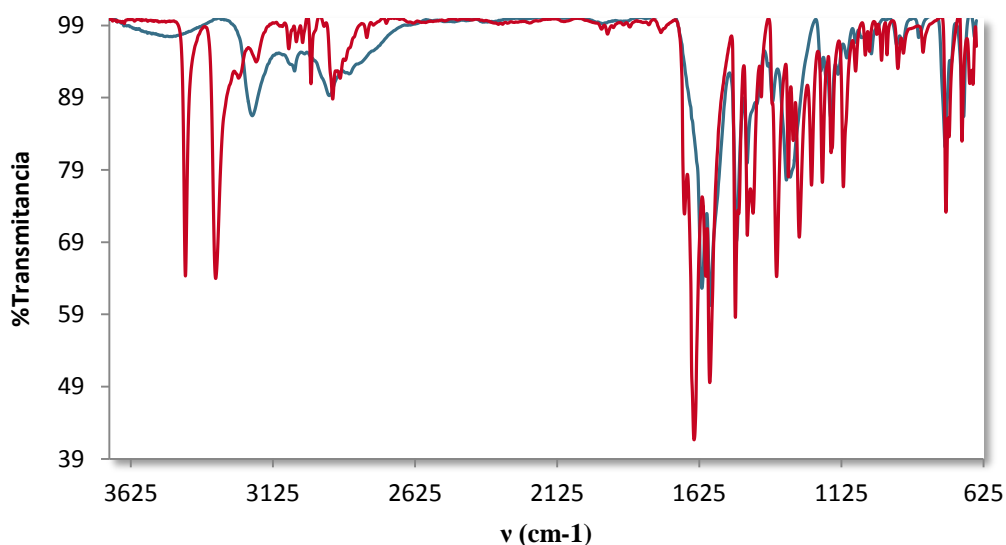


Figura 4. Espectro de FT-IR a) 4-AAP **1** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **2** (azul)

En el análisis del espectro de UV-Vis, nuevamente se hizo la comparación de los espectros de **1** y del complejo **2**. En este caso se observó una gran diferencia entre los puntos de máxima absorción de ambas moléculas. Se utilizó Acetonitrilo como disolvente grado HPLC en una concentración de $1.5625 \times 10^{-3} \text{ M}$. Las longitudes de absorción se muestran en la tabla 4 y los espectros pueden observarse en la figura 5.

Tabla 4. Longitudes de absorción (nm) de **1** y **2**

	λ^{Max} nm
4-AAP 1	381
4-AAP-Pd(II) 2	465

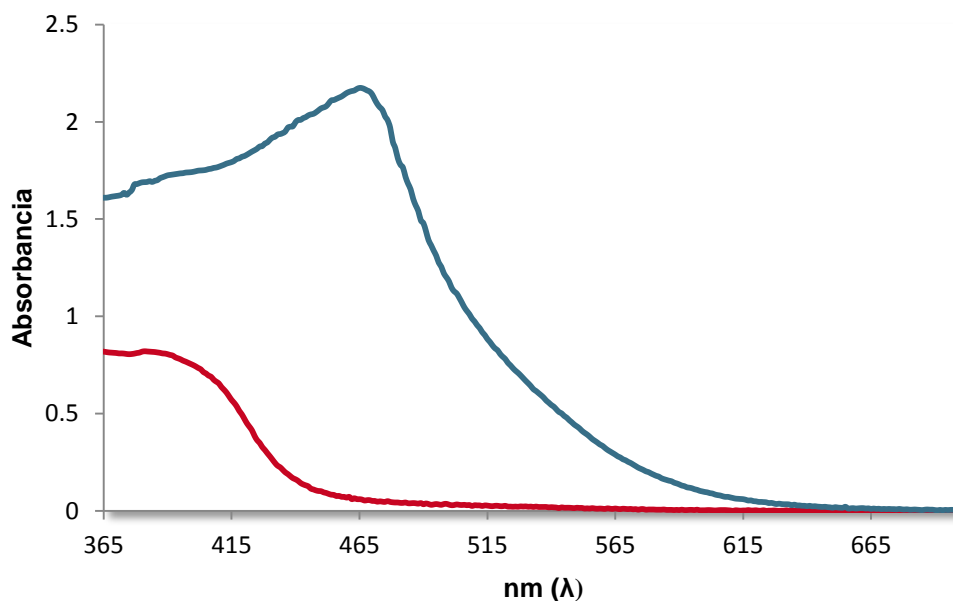
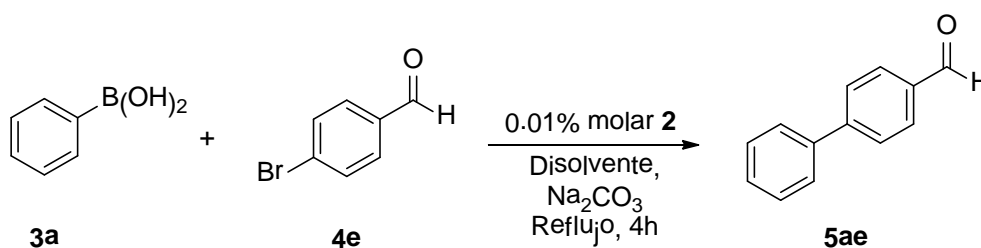


Figura 5. Espectro de UV-Vis a) 4-AAP **1** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **2** (azul)

Una vez sintetizado y analizado espectroscópicamente el complejo **2**, se intentó cristalizarlo para poder obtener así por medio de la cristalografía de rayos-X la distribución espacial de sus átomos, sin embargo hasta hoy no nos ha sido posible obtener cristales para ser analizados por esta técnica.

4.2 Síntesis de biarilos

4.2.1 Efecto del disolvente



Inicialmente, para examinar la eficiencia del complejo **2** en la reacción de acoplamiento de SM, se eligieron al 4-bromobenzaldehído **4e** y ácido fenilborónico **3a** como sustratos modelo. Para esto, se llevaron a cabo experimentos empleando disolventes tanto próticos como apróticos en

presencia de 0.01mmol% del complejo **2**. Los resultados obtenidos en estas determinaciones se muestran en la tabla 1, donde se observa que la reacción procede en ambos tipos de disolventes tanto próticos como apróticos aunque resulta notoria la diferencia en rendimientos en la obtención del bifenilo **5ae**, estos resultados pueden verse en la tabla 5.

Tabla 5. Efecto del disolvente ^a

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	MeOH	3	75
2	EtOH	4	83
3	EtOH ^c	22	76
4	EtOH/H ₂ O (1:1)	3	69
5	EtOH/H ₂ O (1:1) ^c	22	57
6	H ₂ O	4	47
7	THF	8	29
8	DMF ^d	3	37
9	Tolueno ^d	3	36
10	Benceno	8	67
11	PEG 600 ^d	4	30
12	PEG 600/H ₂ O (1:1.5) ^d	4	33

^a Condiciones de reacción : **4e** (0.27 mmol), **3a** (0.40 mmol), 4-AAP-Pd(II) **2** 0.01 mmol%, 2M Na₂CO₃ (0.67 mmol) y disolvente (2 ml) a reflujo

^b Rendimiento aislado

^c La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente

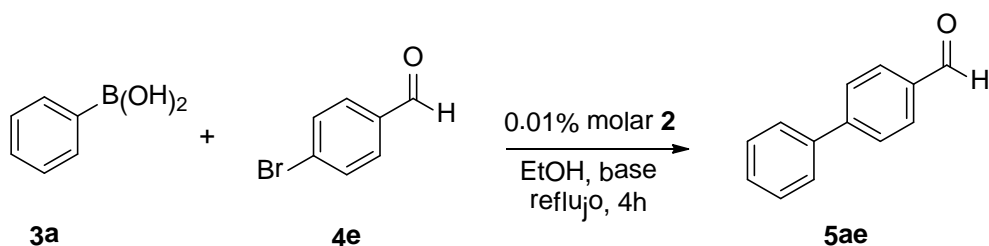
^d La reacción se llevó a cabo a 80°C

Entre los diferentes disolventes que se probaron para llevar a cabo la reacción de acoplamiento de SM, se observó que los disolventes polares tales como metanol y etanol, resultaron ser los más eficaces (Tabla 5 entradas 1, 2, 3). Sin embargo, en el caso del etanol (tabla 5, entrada 2) el rendimiento es relativamente alto cuando la reacción se calienta a reflujo durante 4 h, sin embargo, cuando esta reacción se hace a temperatura ambiente, se alcanza un rendimiento alto sólo después de 24 horas de reacción, por lo tanto, a

temperatura ambiente condujo a tiempos de reacción más largos, pero no se observó una influencia muy significativa en los rendimientos de la reacción.

Por otra parte, cuando las reacciones se llevaron a cabo en EtOH/H₂O a temperatura ambiente o a 80°C (Tabla 5, entradas 4 y 5) se obtuvieron sólo rendimientos moderados de producto.

4.2.2 Efecto de la base



La presencia de una base en la reacción de acoplamiento de SM resulta ser indispensable, aunque su intervención en el mecanismo de reacción aún no ha quedado clara. De acuerdo al planteamiento de nuestros objetivos, empleamos al 4-bromobenzaldehído **4e** y al ácido fenilborónico **3a** como sustratos para llevar a cabo la determinación de la base más adecuada, teniendo definido que el disolvente a emplearse sería EtOH y que el mejor rendimiento en este disolvente se había observado cuando la reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo. Las bases empleadas y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Efecto de la base^a

Entrada	Base	Rendimiento (%) ^b
1	-	-
2	Na ₂ CO ₃	83
3	K ₂ CO ₃	89
4	NaOAc	59
5	NaOH	17
6	K ₃ PO ₄	68

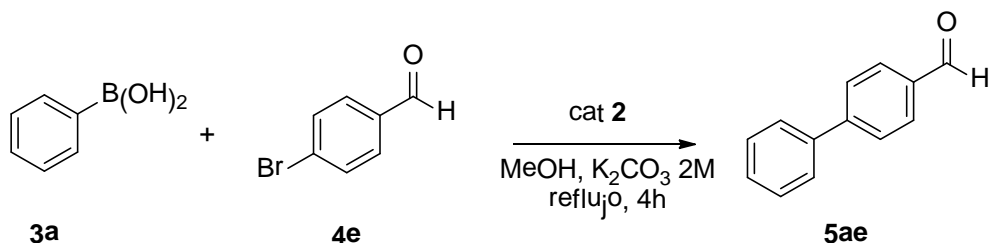
^a Condiciones de reacción : **4e** (0,27 mmoles), **3a** (0.40 mmoles), 4-AAP-Pd(II) **2** 0.01 % mmoles, Base 2M (0,67 mmoles), etanol (2 ml), 4 h, reflujo.

^b Rendimiento aislado

En nuestro sistema de reacción, nos queda claro que la presencia de una base resulta ser necesaria para poder llevar a cabo el acoplamiento entre un ácido fenilborónico y un haluro de arilo, ya que en ausencia de base no observamos producto de reacción, aún después de mantener la mezcla de reacción por varias horas a diferentes temperaturas. Sin embargo, cuando empleamos NaOH solamente se observó un bajo rendimiento del 17% y cuando se emplearon bases como NaOAc y K₃PO₄, observamos rendimientos moderados en la reacción de acoplamiento (tabla 6 entradas 4 y 6). Los mejores rendimientos los obtuvimos cuando se emplearon bases como el K₂CO₃ y Na₂CO₃ (tabla 6 entrada 2 y 3).

De esta manera pudimos comprobar que la presencia de la base resulta ser esencial para que se lleve a cabo este acoplamiento. De acuerdo a nuestros resultados nos queda claro que en presencia de **2** como catalizador, K₂CO₃ 2M como base y el uso de etanol como el mejor disolvente se obtienen los mejores rendimientos de la reacción de acoplamiento entre el ácido fenilborónico **3a** y un bromuro de arilo **4e**.

4.2.3 Determinación de la concentración de **2** como catalizador



Para concluir con el segundo objetivo particular de este trabajo, llevamos a cabo diferentes experimentos para determinar la concentración óptima del catalizador **2**, empleando las condiciones de reacción que hasta ahora hemos determinado. Dichos experimentos consistieron en llevar a cabo la reacción de acoplamiento bajo diferentes concentraciones del catalizador **2**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Determinación de la concentración óptima de **2**.^a

Entrada	2 (mol% de Pd)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b
1	0.001	4	46
2	0.001 ^c	22	88
3	0.01	4	89
4	0.01 ^c	22	88
5	0.1	4	82
6	0.1 ^c	22	71

^a Condiciones de reacción : **4e** (0,27 mmoles), **3a** (0.40 mmoles), K₂CO₃ 2M (0,67 mmoles), etanol (2 ml), reflujo.

^b Rendimiento aislado

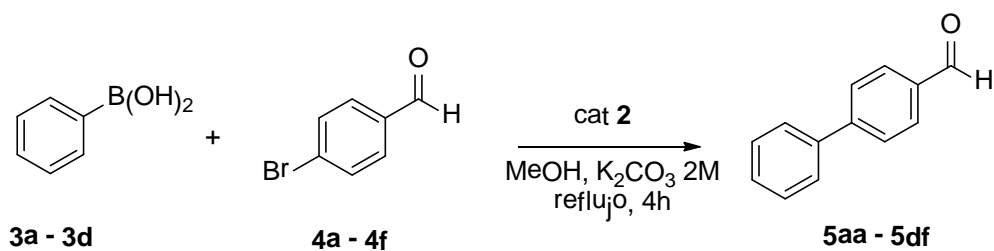
^c La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente

En los experimentos para determinar la concentración de **2** como catalizador en la reacción de acoplamiento de SM, observamos que cuando se tiene una disminución de la cantidad de catalizador a 0.001% en moles, sólo se llega a obtener un 46% de rendimiento en el producto de acoplamiento cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo durante 4 horas, sin embargo este rendimiento aumenta cuando la reacción se hace a temperatura ambiente por 22 horas, alcanzando un 88% de rendimiento (tabla 7 entradas 1 y 2). Cuando la reacción se lleva a cabo con una concentración de 0.01% en moles del catalizador **2** se observaron rendimientos altos en ambos casos, aun cuando la reacción se llevó bajo condiciones de reflujo y temperatura ambiente (tabla 7 entradas 3, 4). Para el caso de los experimentos cuando se empleó 0.1% de **2** se esperaba encontrar rendimientos altos en poco tiempo de reacción, sin embargo esto no sucedió, los rendimientos altos se alcanzaron después de 4 horas en la reacción a reflujo y rendimientos moderados después de 22 horas en la reacción a temperatura ambiente (tabla 7 entradas 5, 6). Por lo que decidimos utilizar 0.01% en moles de **2** como precatalizador en la reacción de acoplamiento de SM.

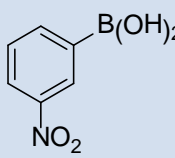
Por tanto, las condiciones de reacción óptimas para emplear a 4-AAP-Pd(II) **2** como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado de SM para formar el biarilo **5ae** empleando al 4-Br-benzaldehído **4e** y al ácido fenilborónico **3a**, resultaron ser una concentración 0.01% mol del complejo de [4-AAP-Pd(II)], 2.2 eq K₂CO₃ 2M, empleando etanol como disolvente a reflujo durante 4 horas (Tabla 7, entrada 3).

4.2.4 Reacción de SM entre ArB(OH)₂ y Ar-X sustituidos en presencia de **2**.

De acuerdo a las condiciones de reacción optimizadas, se llevó a cabo el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre diversos bromuros y yoduros de arilo **4a** – **4f** con ácidos fenilborónicos sustituidos **3a** – **3d** en presencia del nuevo complejo de paladio de la 4-AAP, el catalizador **2** (tabla 8). En general los rendimientos de reacción fueron muy buenos y comparables con los obtenidos cuando se emplean otro tipo de catalizadores de paladio.


Tabla 8. Reacción de diferentes haluros de arilo con ácidos arilborónicos sustituidos^a

Entrada	Ar-B(OH) ₂	Haluro de arilo	Producto	Rto. (%)	
1	 3a	Ph-I	4a	5aa	93
2		2-I-Ph-CH ₂ -OH	4b	5ab	95
3		4-NO ₂ -Ph-Br	4c	5ac	86
4		2-Br-Ph-OH	4d	5ad	84
5		4-Br-Ph-CHO	4e	5ae	89
6		4-Br-Ph-NH ₂	4f	5af	84
7		Ph-I 3a	4a	5ba	90
8	 3b	2-I-Ph-CH ₂ -OH	4b	5ba	89
9		4-NO ₂ -Ph-Br	4c	5bc	83
10		2-Br-Ph-OH	4d	5bd	72
11		4-Br-Ph-CHO	4e	5be	90
12		4-Br-Ph-NH ₂	4f	5bf	61
13	 3c	Ph-I	4a	5ca	99
14		2-I-Ph-CH ₂ -OH	4b	5cb	99
15		4-NO ₂ -Ph-Br	4c	5cc	92
16		2-Br-Ph-OH	4d	5cd	70
17		4-Br-Ph-CHO	4e	5ce	86

18	 3d	4-Br-Ph-NH ₂	4f	5cf	71
19		Ph-I	4a	5da	99
20		2-I-Ph-CH ₂ -OH	4b	5db	99
21		4-NO ₂ -Ph-Br	4c	5dc	61
22		2-Br-Ph-OH	4d	5dd	69
23		4-Br-Ph-CHO	4e	5de	80
24		4-Br-Ph-NH ₂	4f	5df	72

Los resultados anteriores indican que, usando este protocolo, la reacción de yoduros de arilo procedió sin problemas para producir los compuestos de bifenilo deseados con rendimientos altos o excelentes en algunos casos (tabla 8 entradas 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20). Además, las reacciones de los bromuros de arilo con ácidos fenilborónicos procedieron bien y condujeron a la formación de los bifenilos correspondientes, con rendimientos que van de moderados a altos (tabla 8 entradas 3-6, 9-12, 15-18 y 21-24). Nuestro sistema catalítico, empleando el complejo 4-AAP-Pd(II) **2**, fue tolerante tanto a grupos donadores como atractores de electrones, incluso fue posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento en presencia de grupos hidroxilo y amino libres, sin tener que llevar a cabo ningún procedimiento de protección adicional (Tabla 8 entradas 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24).

5. Conclusiones

Llevamos a cabo la síntesis, caracterización espectroscópica y determinación de la actividad catalítica del nuevo complejo de paladio (II) de la 4-aminoantipirina **2**, resultando ser un compuesto organometálico de fácil manejo, ya que es estable al aire y humedad, además de ser de fácil accesibilidad sintética.

Su empleo como catalizador muestra que es altamente eficiente, aún cuando la reacción procede con bajas cargas del complejo **2**, en las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre yoduros y bromuros de arilo con ácidos fenilborónicos sustituidos, teniendo en cuenta que no requiere de la presencia de ligandos adicionales para poder llevar a cabo la reacción de acoplamiento.

La presencia de grupos donadores y atractores de electrones como sustituyentes, tanto en los haluros de arilo como en los ácidos borónicos, no tienen influencia significativa sobre la actividad catalítica del complejo 4-AAP-Pd(II) **2**, incluso es posible hacer la reacción de acoplamiento en sustratos con grupos NH₂ y OH sin proteger, obteniendo rendimientos buenos.

6. Parte experimental

6.1 Métodos Generales

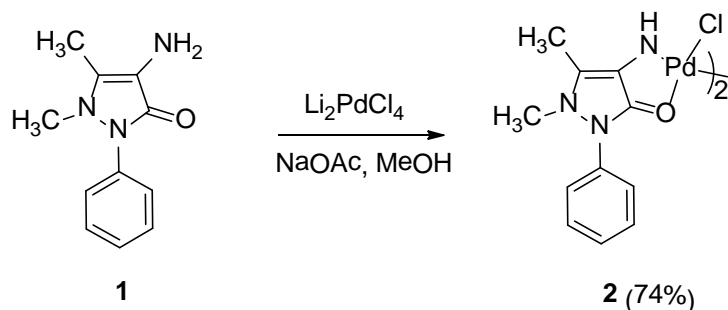
Las reacciones se llevaron a cabo según la temperatura descrita en cada caso. Los disolventes empleados no fueron destilados antes de su uso. Las materias primas empleadas fueron adquiridas de la casa Aldrich.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice E. Merck 230 – 400 mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F–254) utilizando radiación ultravioleta (254 nm) y en disolución de ácido fosfórico o vapores de yodo. El porcentaje de rendimiento en cada reacción se obtuvo después de purificar el crudo en cromatografía en columna. Los puntos de fusión se determinaron mediante la utilización del equipo de Fisher-Jones y no han sido corregidos.

Los espectros de RNM-¹H y RMN-¹³C se realizaron en aparatos Varian 200 y Mercury 400. El CDCl₃ deuterado fue el disolvente empleado en la obtención de estos espectros, también se tomó como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón. En cada caso se utilizaron las siguientes abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

El análisis espectroscópico FT-IR de la 4-AAP y del complejo 4-AAP - Pd(II) **2** se llevó a cabo en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10, empleando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). El análisis de absorción electrónica UV-Vis se llevó a cabo en un espectrofotómetro Jenway 6507, utilizando una celda de cuarzo para el proceso y acetonitrilo de pureza HPLC como disolvente.

6.1.1 Síntesis del complejo 4-AAP-Pd(II) 2



6.1.1.1 Preparación del tetracloropaladato de litio (Li_2PdCl_4)

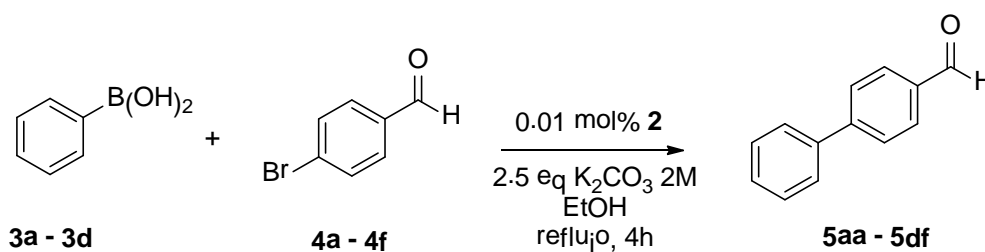
En un matraz seco, bajo atmósfera inerte y con agitación magnética se preparó una disolución 0.5M de tetracloropaladato de litio a partir de la reacción de 100 mg, (0.564mmol, 1eq) de cloruro de paladio (II), los cuales fueron suspendidos en 1.13 mL de metanol anhidro, a esta disolución se le agregaron 1.123 mmol (2 eq) de LiCl seco. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 15 horas, hasta que se obtiene una disolución homogénea. Esta disolución se utilizó posteriormente para preparar el complejo de 4-AAP Pd(II) 2.

6.1.1.2 Complejación de la 4-AAP con el Li_2PdCl_4

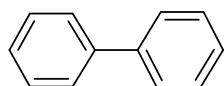
A la solución obtenida de Li_2PdCl_4 (0.564 mmol) se le adicionaron 0.115 g (1 eq) de 4-aminoantipirina **1** previamente disuelta en 2mL de metanol, formándose una suspensión anaranjado claro, enseguida y bajo agitación se agregaron 0.46 g (1eq) de NaOAc. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y en ausencia de luz por 3 días. Pasado este tiempo de reacción, se agregaron 4 mL de agua destilada para precipitar el complejo, el precipitado se filtró y lavó con 10 mL de agua destilada y posteriormente con 10 mL de éter etílico y 10 mL de hexano, obteniéndose un sólido café oscuro, el cual se secó en estufa a 50°C por 40 minutos; enseguida el sólido obtenido se disolvió en 80 mL de CHCl_3 y se filtró nuevamente, la solución se llevó a

ebullición (60°C) y concentró hasta 40 mL para enseguida agregar 50 mL de hexano frío, observándose la formación de cristales de aspecto opaco y de color anaranjado oscuro (ladrillo). La mezcla se dejó reposar 2 horas y nuevamente fue filtrada y secada en la estufa a 50°C por 30 minutos, obteniéndose 87mg de un sólido anaranjado claro (74% de rendimiento).

6.1.2 Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Procedimiento general



En un matraz seco se disolvieron 50 mg (1 eq) del haluro de arilo **4a** en 1 mL de etanol, a esta disolución se le adicionaron 2.5 eq de K_2CO_3 2M, 1.5 eq del ácido fenilborónico **3a** y 0.01mol% de 4-AAP-Pd(II) **2**. La mezcla de reacción permaneció en agitación por 4 horas y a reflujo. La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se disolvió en Et_2O , se lavó con agua (2X 2mL), se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y evaporó a sequedad. El producto de reacción se purificó por CC eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt 90:10.

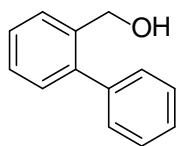


bifenilo **5aa**

Sólido blanco, pf = 69°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 2H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.18, 128.71, 127.21, 127.1

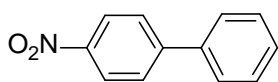


[1,1'-bifenil]-2-yl-metanol
5ab

Aceite amarillo

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 7H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.75 (d, $J = 29.5$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.96, 130.01, 129.07, 128.21, 127.83, 127.60, 127.20, 63.08

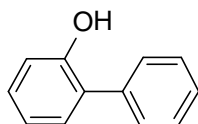


4-nitro-1,1'-bifenilo
5ac

Sólido amarillo, pf=106-109°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.48 – 7.98 (m, 2H), 7.86 – 7.67 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.35 (m, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 138.72, 129.12, 128.88, 127.76, 127.34

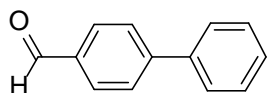


[1,1'-bifenil]-2-ol
5ad

Cristales blancos escamosos , pf = 52 - 53°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 5.22 (s, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.38, 137.06, 130.21, 129.10, 127.81, 120.79, 115.78

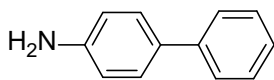


[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído
5ae

Sólido amarillo, pf = 54°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.06 (s, 1H), 8.17 – 7.88 (m, 2H), 7.82 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 192.04, 139.66, 135.12, 130.24, 128.98, 127.65, 127.33

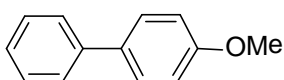


[1,1'-bifenil]-4-amina
5af

Sólido amarillo, pf = 48° C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 4H), 7.33 – 7.15 (m, 1H), 6.82 – 6.56 (m, 2H), 3.70 (s, 2H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 145.78, 141.10, 128.61, 127.95, 126.34, 115.33

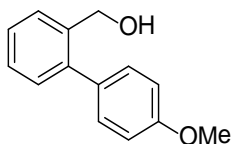


4-metoxi-1,1'-bifenilo
5ba

Sólido blanco, pf = 78°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 7.01 – 6.83 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.08, 140.78, 128.68, 128.11, 126.70, 126.62, 55.31

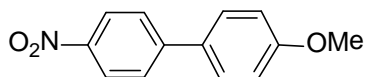


(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)-metanol
5bb

Sólido blanco, pf = 79°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 11.5, 5.3, 3.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.71 (s, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.82, 140.94, 130.17, 128.41, 127.63, 127.37, 63.23, 55.26

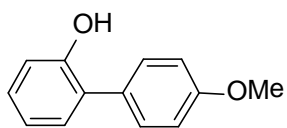


4-metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenilo
5bc

Cristales amarillos, pf = 105 - 106°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.34 – 8.21 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 147.15, 131.00, 128.53, 127.02, 124.10, 114.55, 55.39

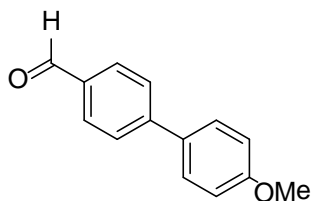


4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol
5bd

Miel viscosa ligeramente amarilla

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 6.88 (m, 4H), 5.27 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.23, 152.45, 130.22, 128.74, 120.72, 115.61, 114.63, 55.32

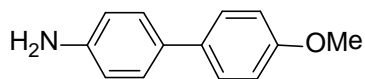


4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-
4-carbaldehído
5be

Sólido blanco, pf = 99 - 100°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.05 – 6.89 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191.86, 160.04, 146.72, 130.27, 128.45, 127.00, 114.41, 55.35

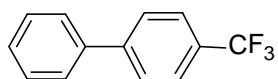


4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina
5bf

Sólido ligeramente amarillo, pf = 143 - 144°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.34, 145.24, 131.95, 127.54, 115.37, 114.04, 55.29

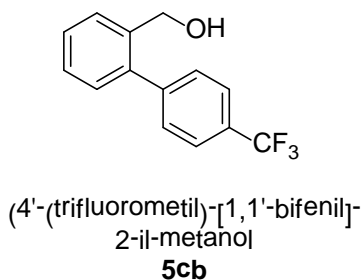


4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo
5ca

Sólido blanco, pf = 60°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 4H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.29 (m, 3H)

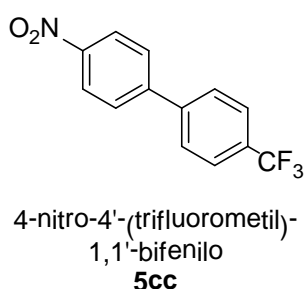
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.73, 128.95, 128.15, 127.39, 127.25, 125.69



Miel amarilla

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.75 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.41 (dtd, $J = 19.3$, 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J = 33.3$ Hz, 1H)

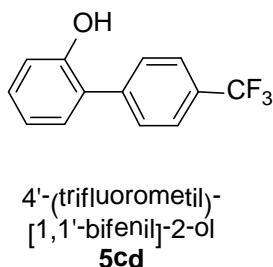
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 144.27, 139.98, 137.75, 129.88, 129.52, 128.74, 128.38, 127.91, 125.15, 125.11, 62.90.



Sólido blanco, pf = 108 - 109°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43 – 8.24 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)

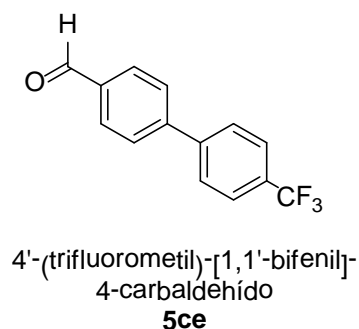
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 128.11, 127.76, 126.10, 126.06, 125.86, 124.24



Sólido blanco, pf = 105 - 106°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 13.3$, 7.4 Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H)

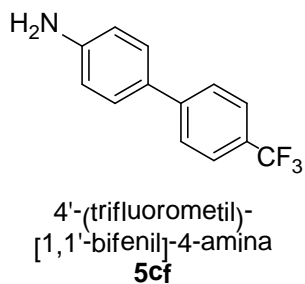
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.27, 141.10, 130.39, 129.76, 129.51, 125.81, 121.24, 116.19



Sólido ligeramente amarillo, pf = 70°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.09 (s, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 6H)

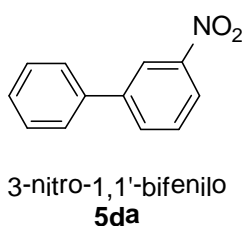
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191.73, 145.53, 135.80, 130.35, 127.90, 127.69, 125.95, 125.91



Sólido amarillo, pf = 140 - 144°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.59 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 3.80 (s, 2H).

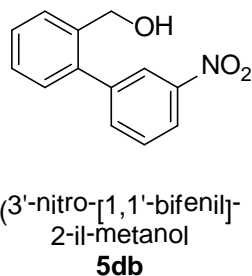
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.65 (s), 144.54 (s), 129.74 (s), 128.15 (s), 126.36 (s), 125.55 (d, $J = 3.8$ Hz), 115.34 (s).



Sólido amarillo , pf =57-58°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.46 (dd, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H), 8.20 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 7.7, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.53 – 7.39 (m, 3H)

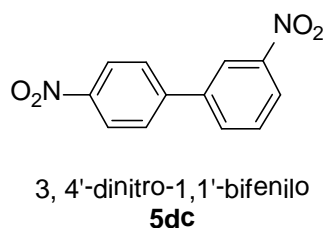
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.82, 138.61, 133.01, 129.67, 129.12, 128.50, 127.12, 121.99



Miel viscosa amarilla.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.33 – 8.18 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.97 (s, 1H)

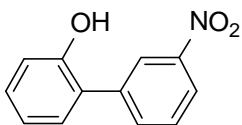
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.22, 137.68, 129.95, 129.12, 129.03, 128.73, 128.13, 124.05, 122.19, 62.86.



Cristales amarillos , pf =184-187°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.41 – 8.26 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)

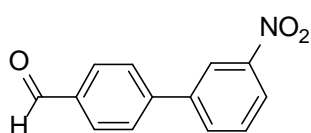
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.40, 133.20, 130.25, 128.08, 124.43, 123.54, 122.27



3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-ol
5dd

Sólido amarillo pf = 85-89°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.44 (dd, $J = 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.22 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.38 – 7.20 (m, 3H), 7.05 (tt, $J = 23.9, 11.9$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 7.9, 1.1, 0.4$ Hz, 1H).

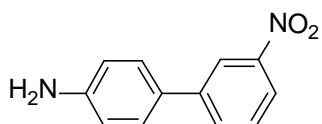


3'-nitro-[1,1'-bifenil]-
4-carbaldehído
5de

Sólido ligeramente amarillo, pf = 112-115°C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.10 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 19.2, 8.0$ Hz, 3H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 – 7.64 (m, 1H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 191.62, 148.74, 144.33, 141.35, 133.19, 130.47, 130.04, 127.81, 123.09, 122.19



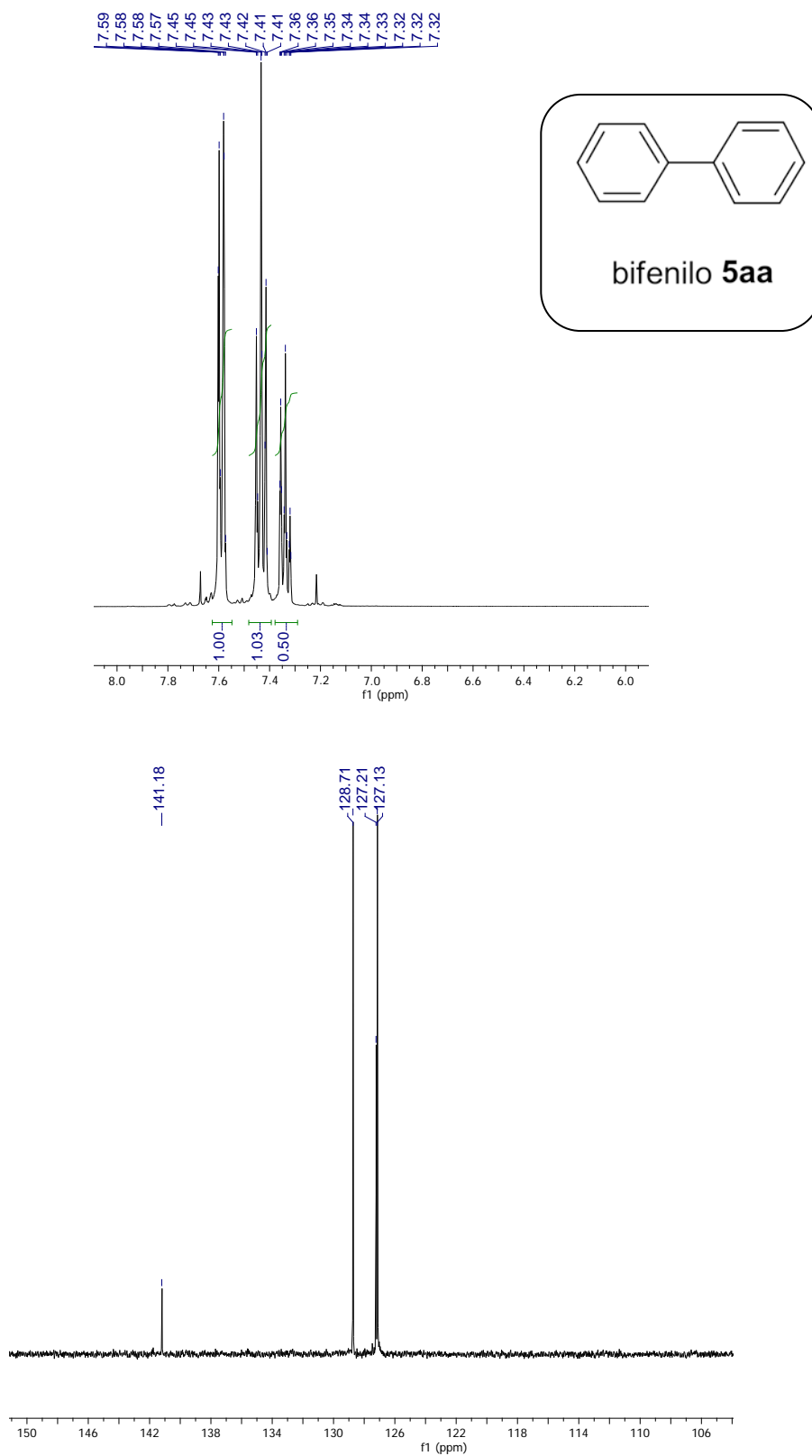
3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-amina
5df

Cristales naranjas, pf = 124-126°C

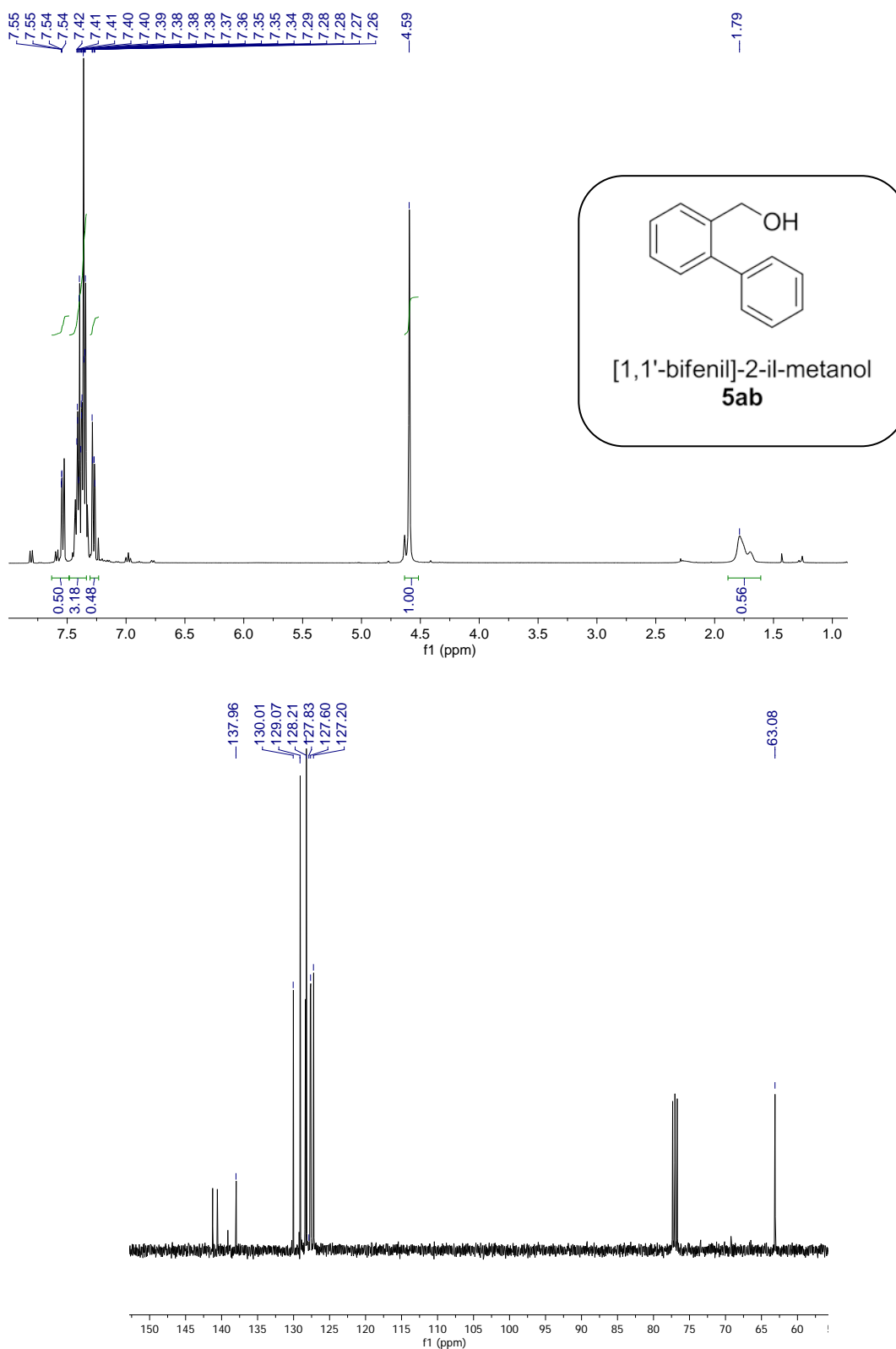
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.39 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 6.85 – 6.69 (m, 2H), 3.85 (s, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 146.95 (s), 132.06 (s), 129.49 (s), 128.07 (s), 122.51 – 122.13 (m), 120.88 (d, $J = 6.1$ Hz), 115.41 (s).

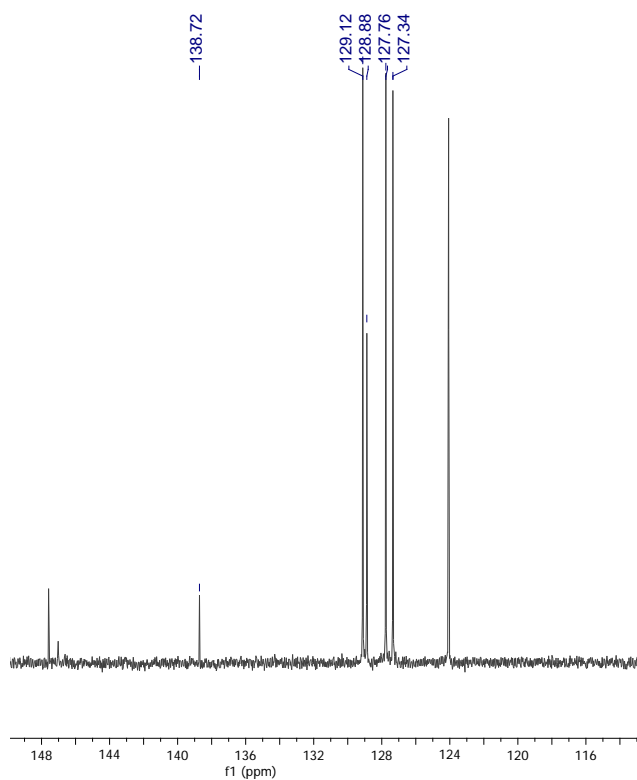
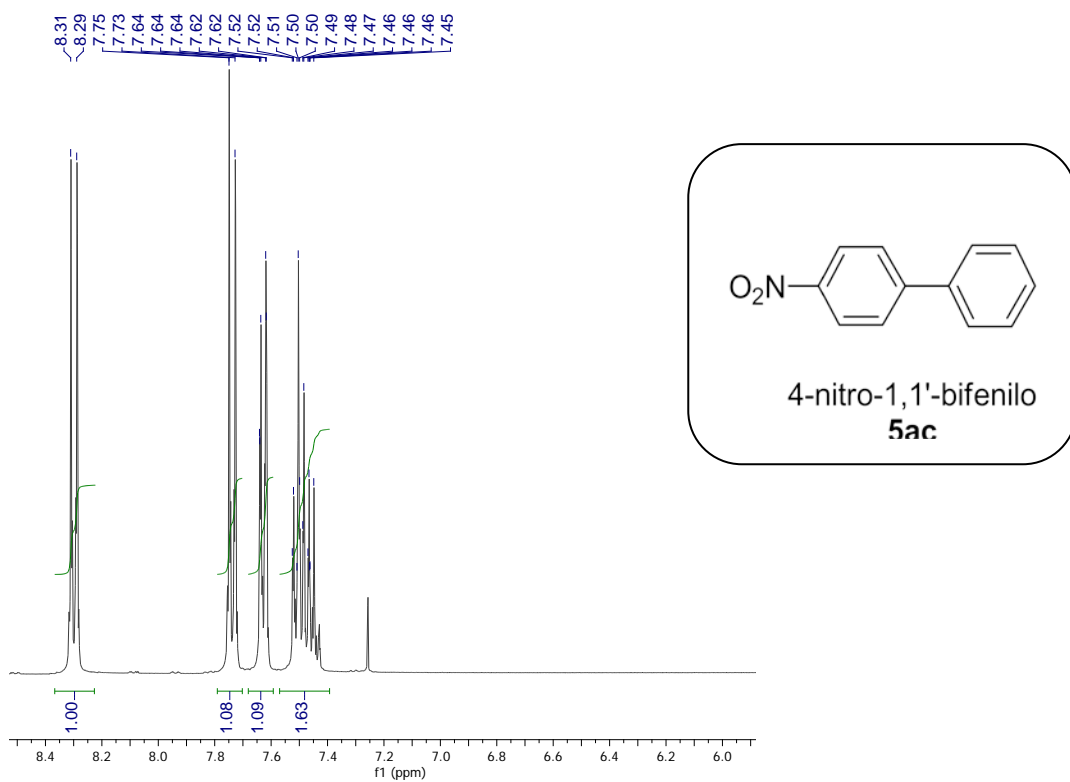
7. Colección de espectros



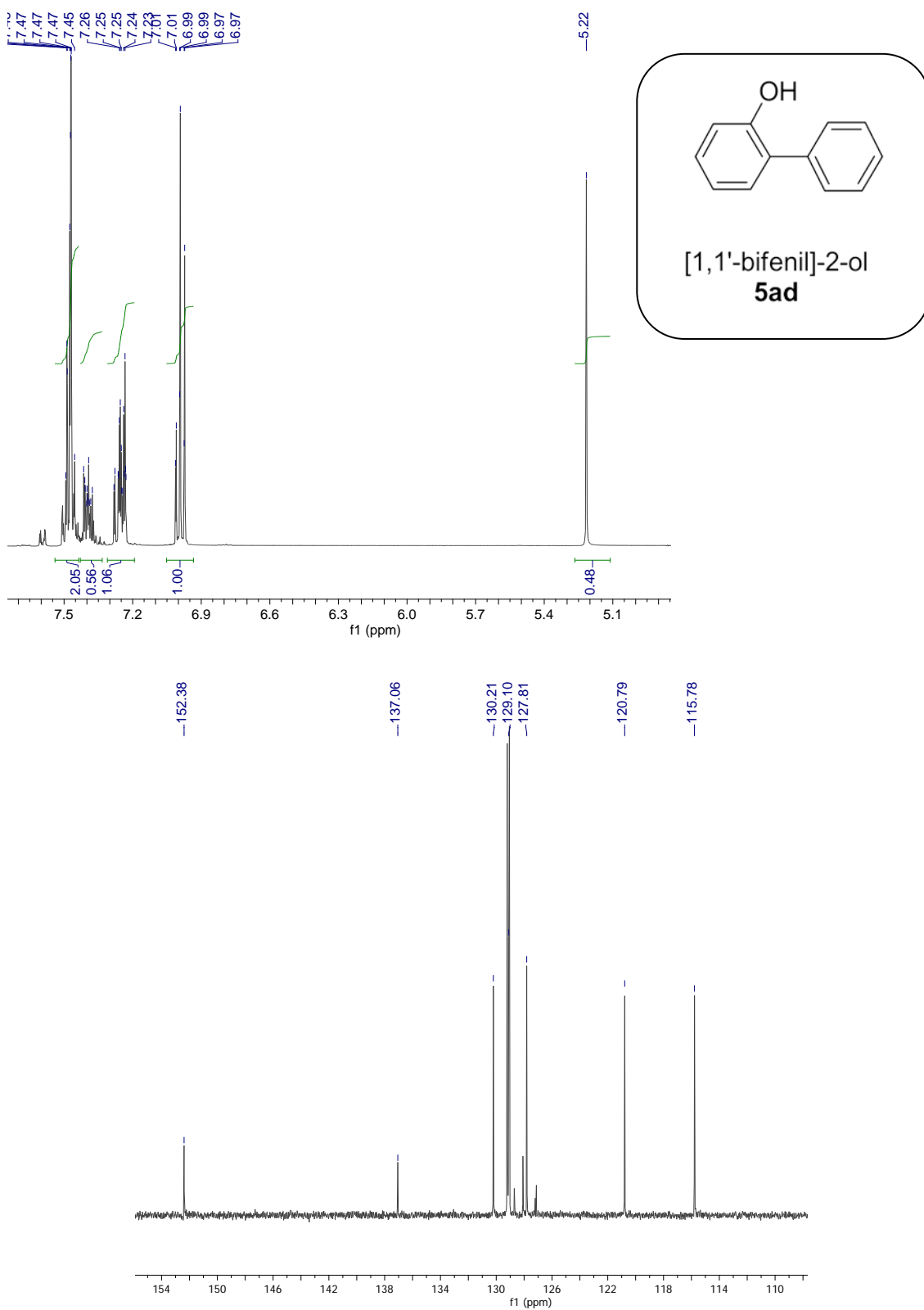
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 400 MHz) y RMN- ^{13}C (101 MHz) de 1,1'-bifenilo **5aa**



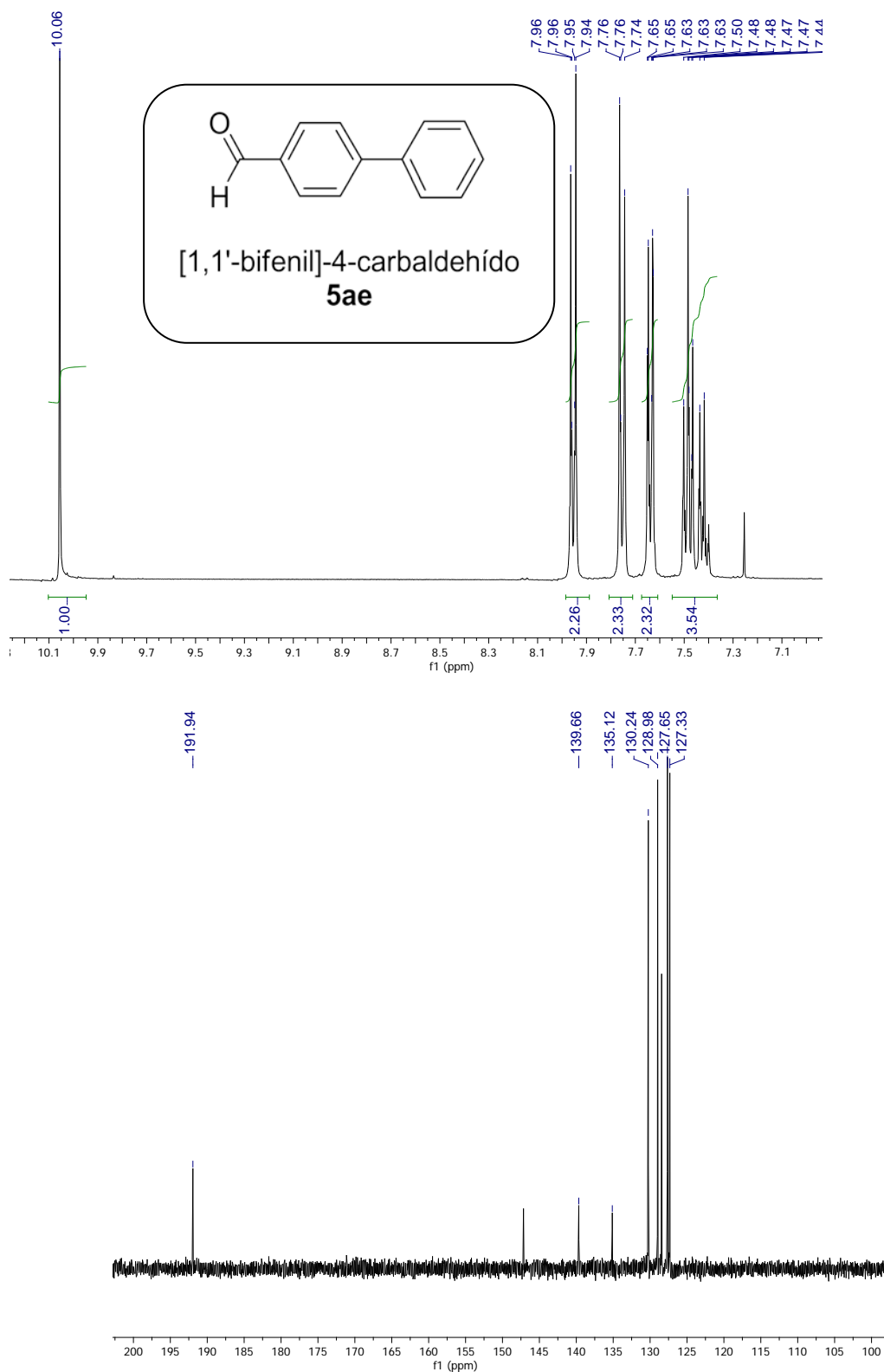
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 400 MHz) y RMN- ^{13}C (101 MHz) de [1,1'-bifenil]-2-yl-metanol **5ab**.



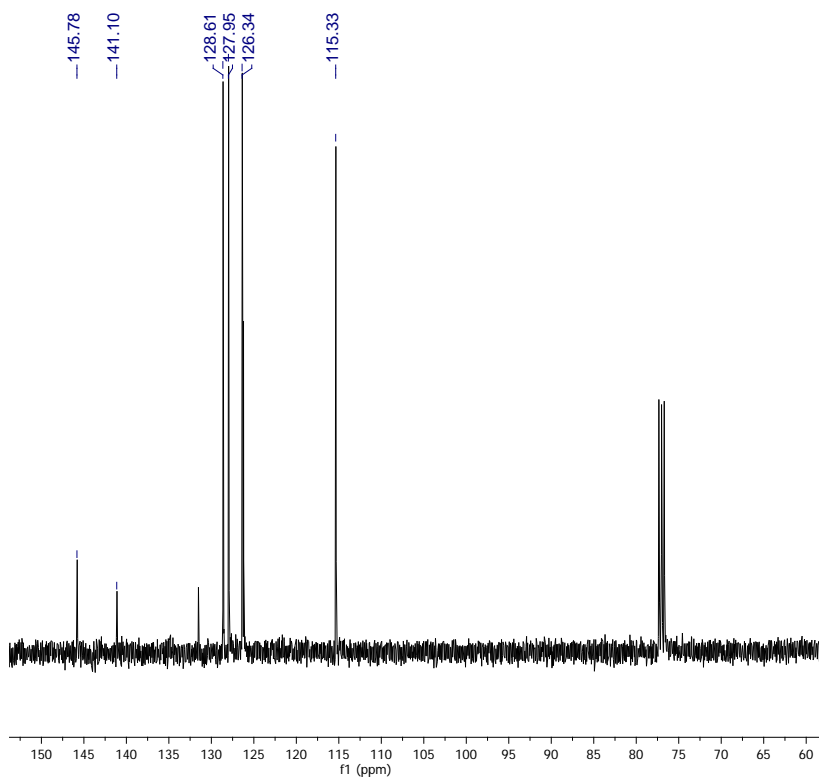
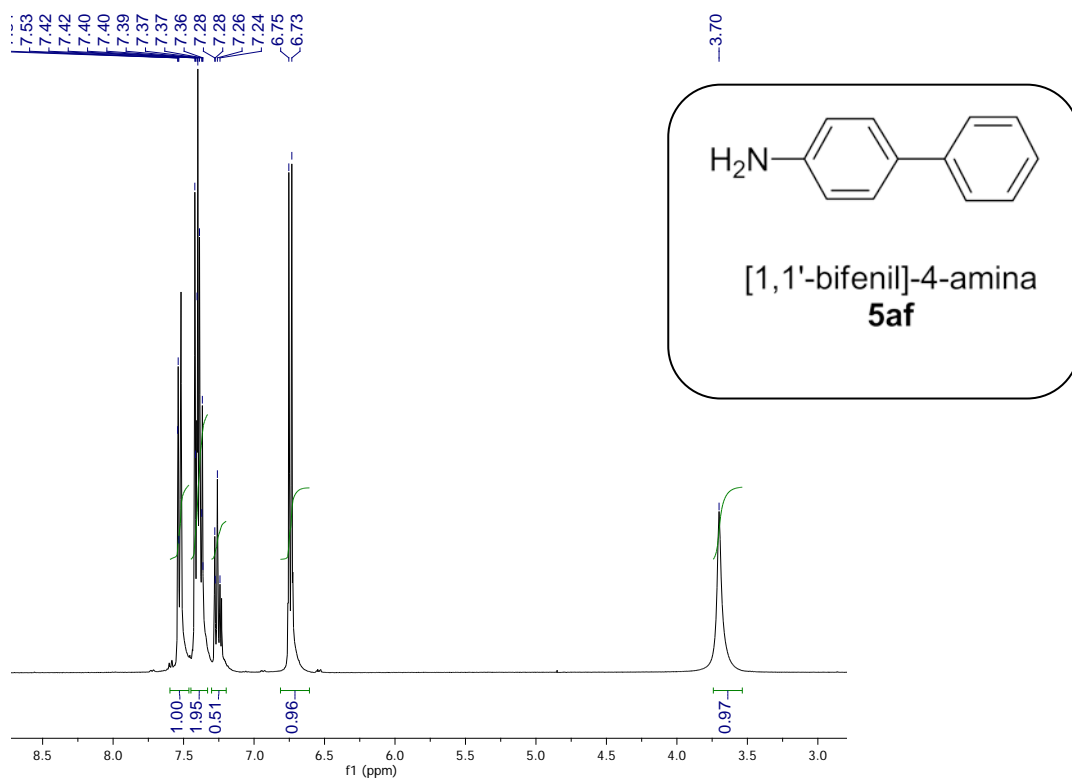
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4-nitro 1,1'-bifenilo **5ac**



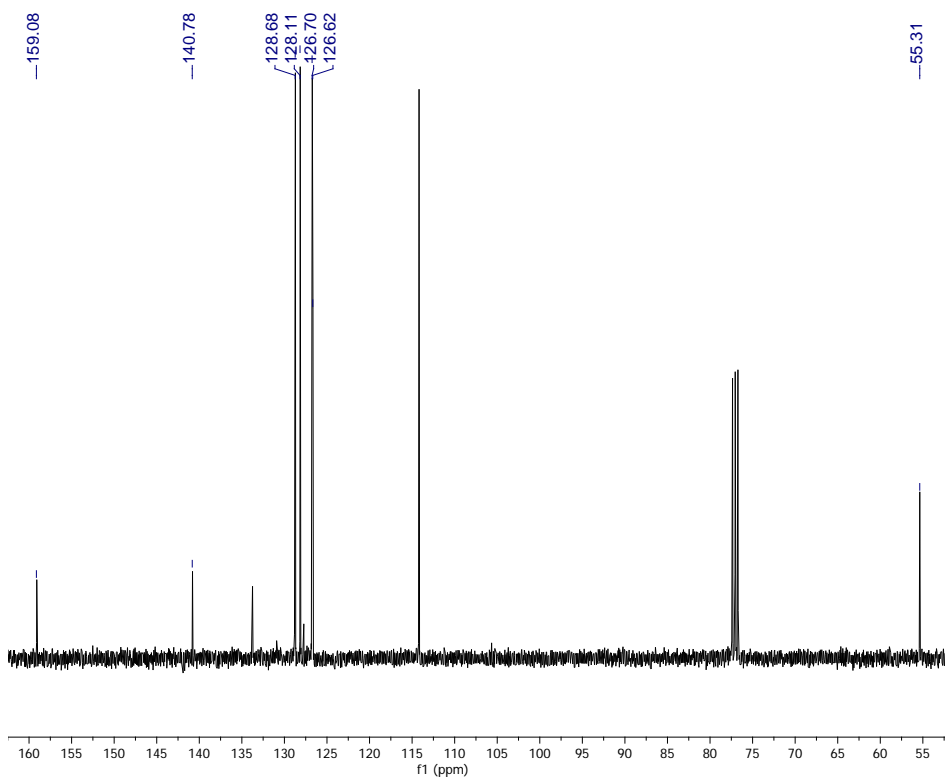
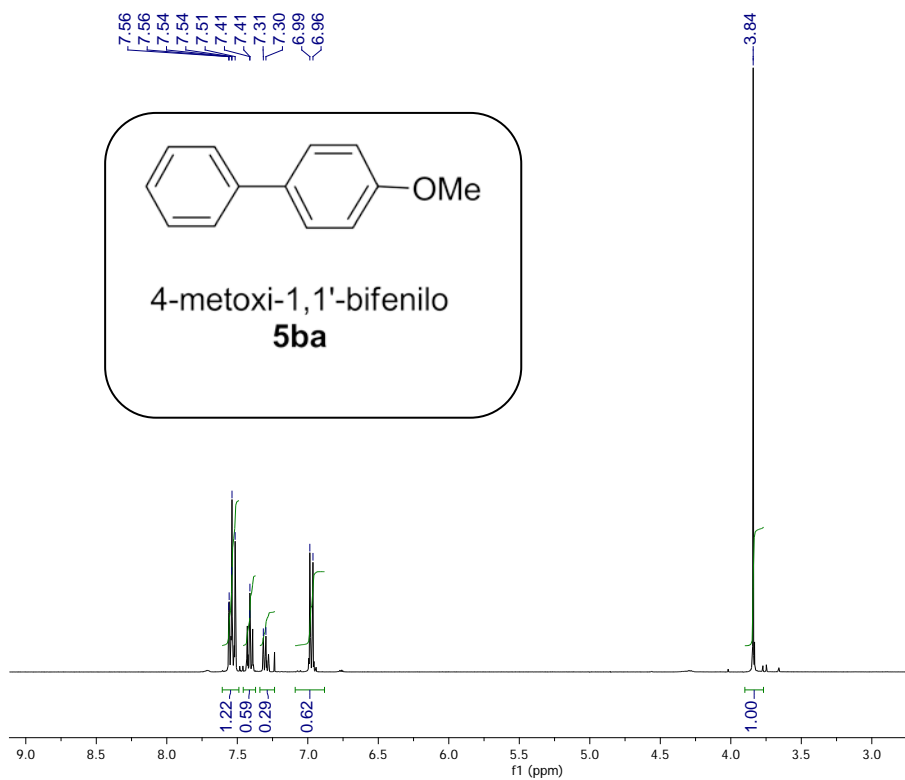
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 400 MHz) y RMN- ^{13}C (101 MHz) del [1,1'-bifenil]-2-ol **5ad**



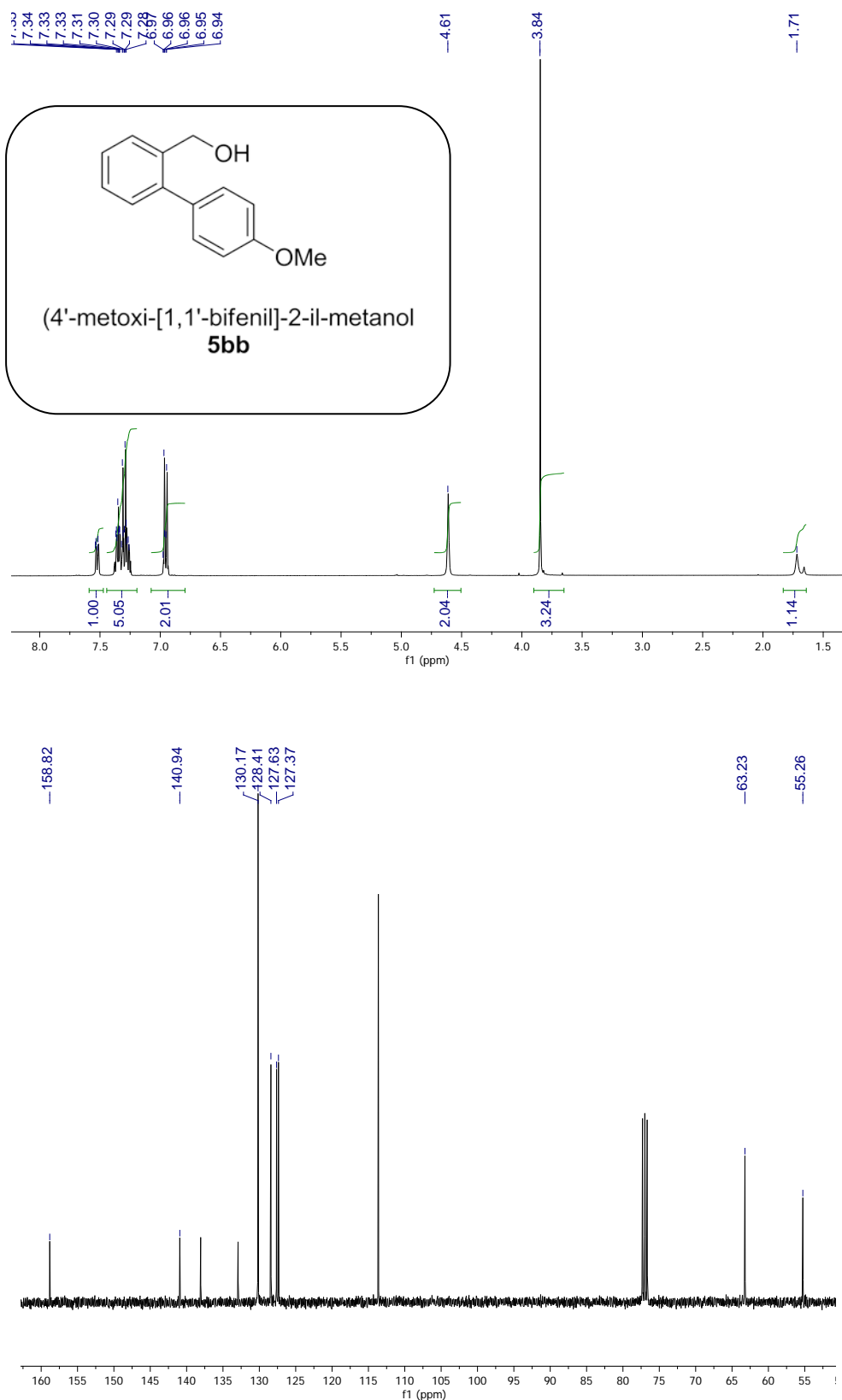
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de [1,1'-bifenil]-4-carbaldehído **5ae**.



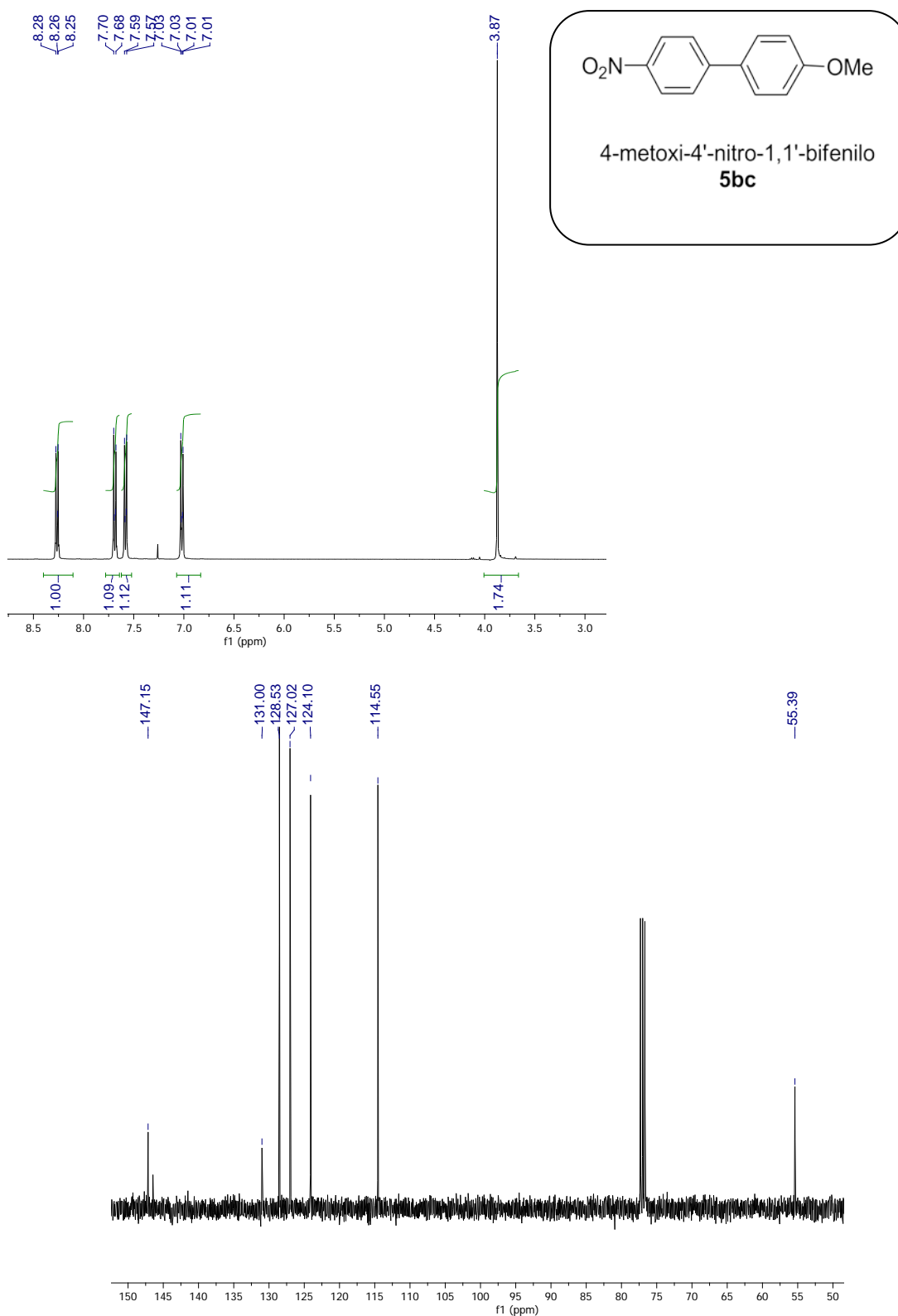
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de [1,1'-bifenil]-4-amina **5af**.



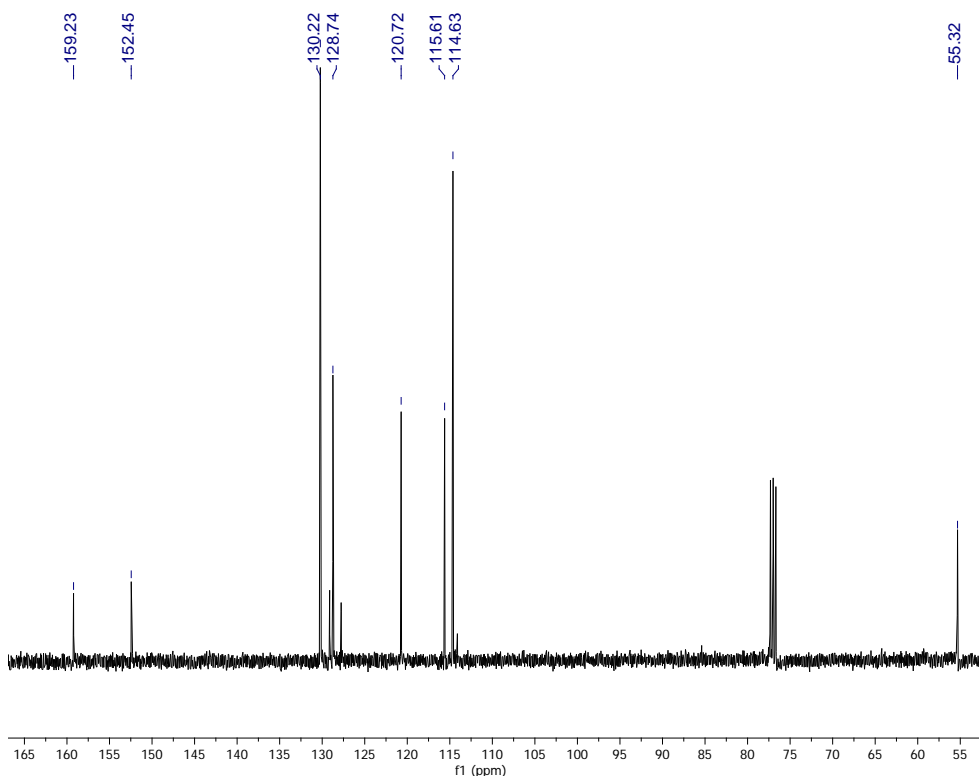
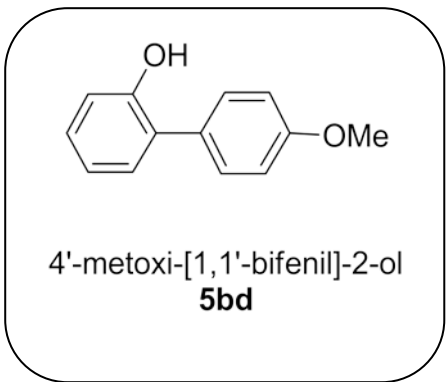
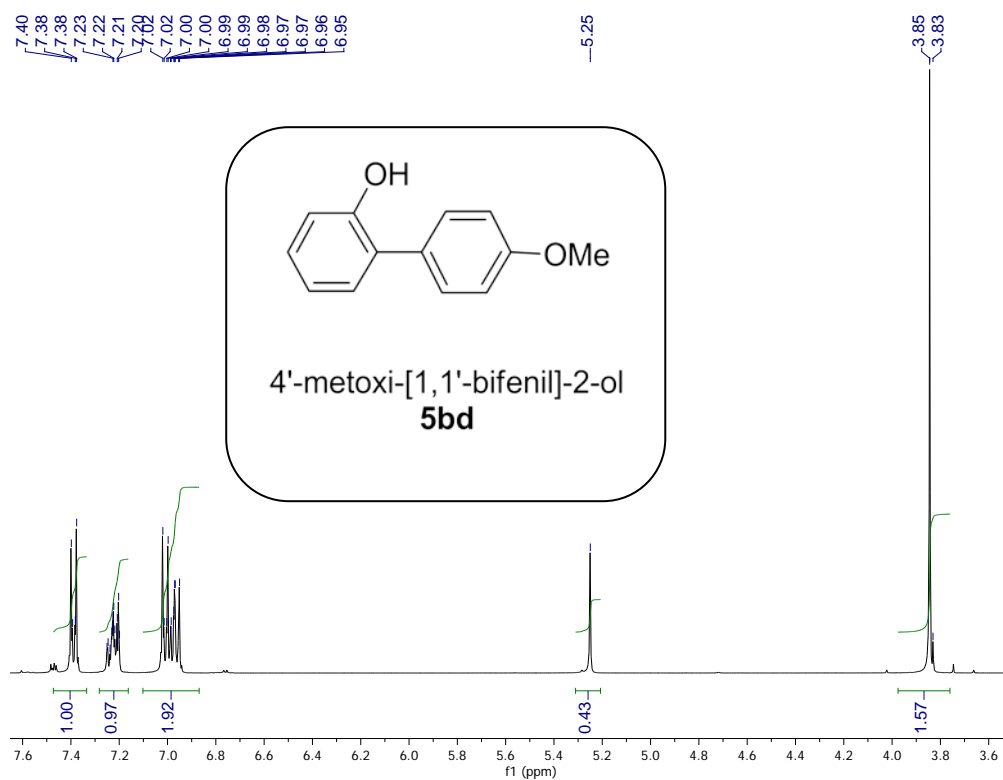
Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 400 MHz) y RMN- ^{13}C (101 MHz) de 4-Metoxi-1,1'-bifenilo **5ba**.



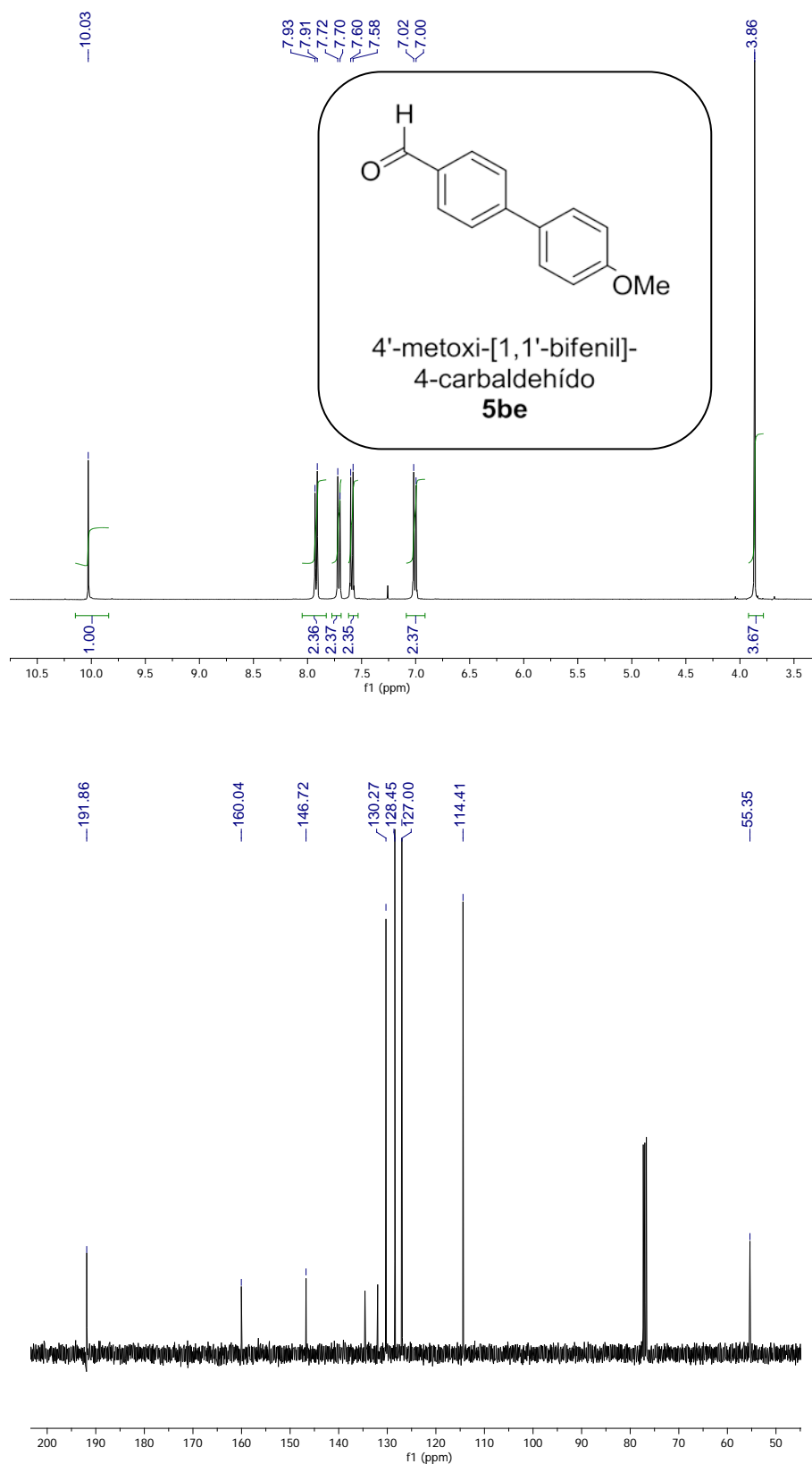
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il-metanol **5bb**.



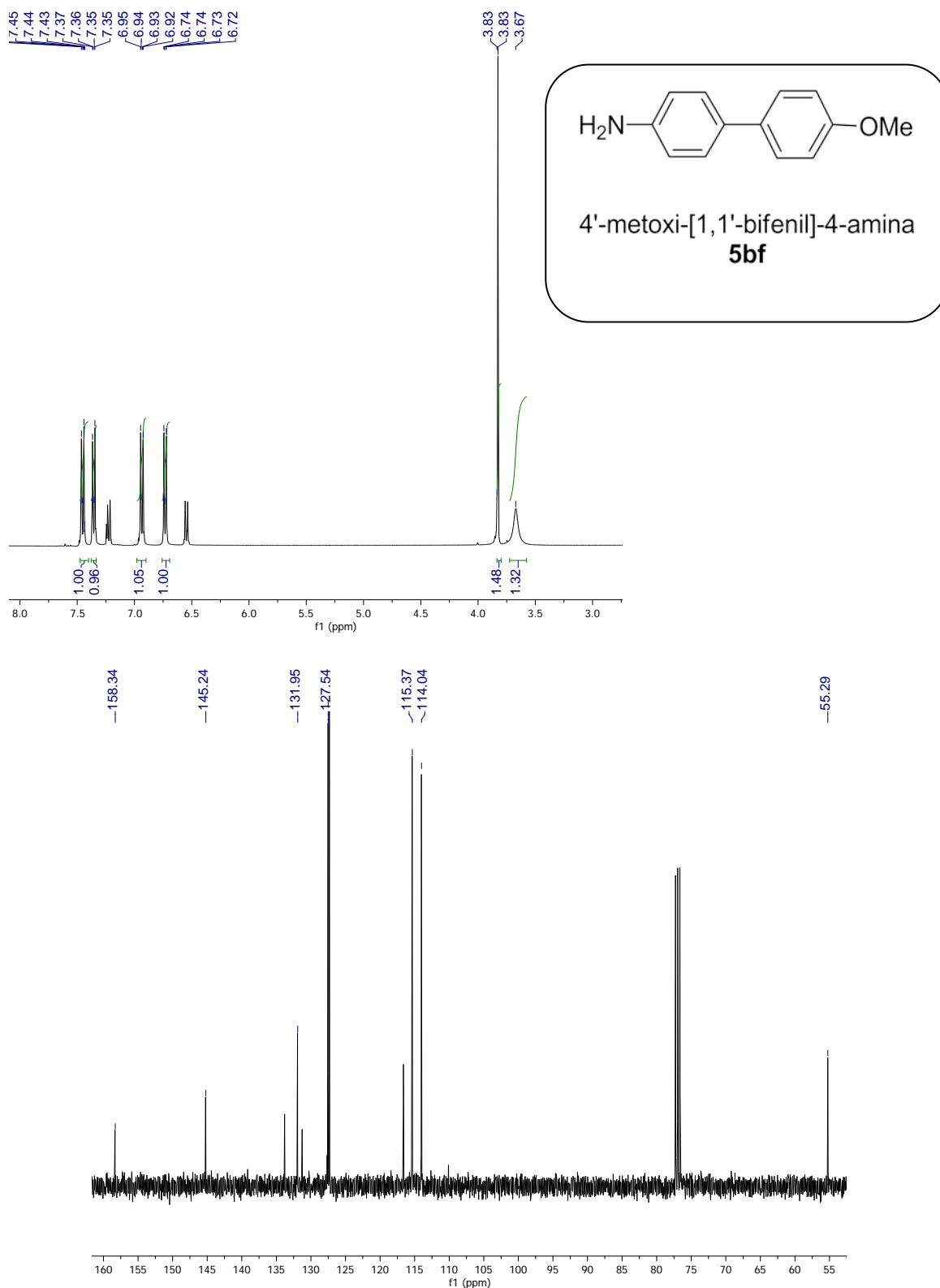
Espectro de RMN- ¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) 4-metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenilo **5bc**.



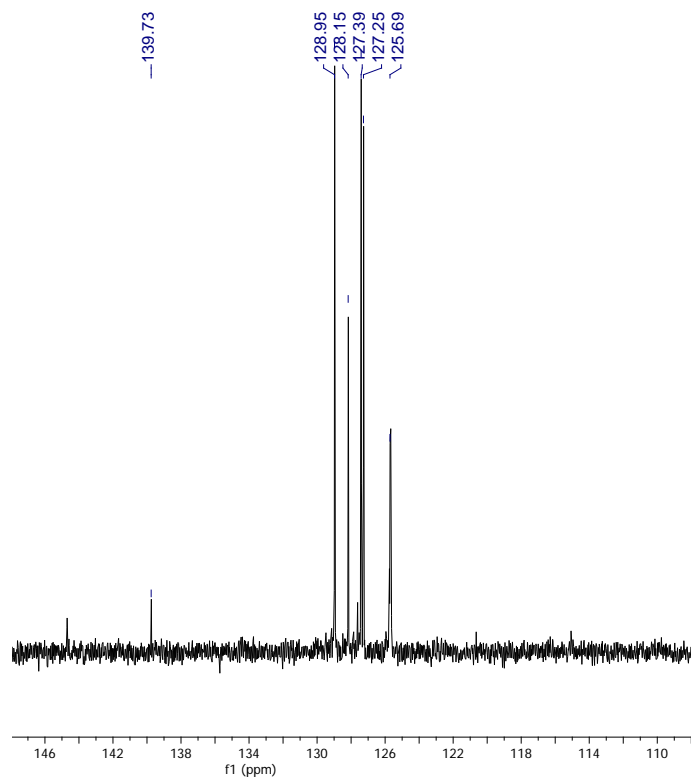
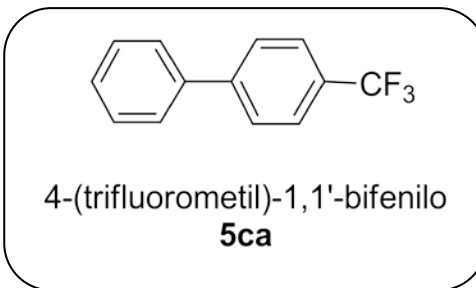
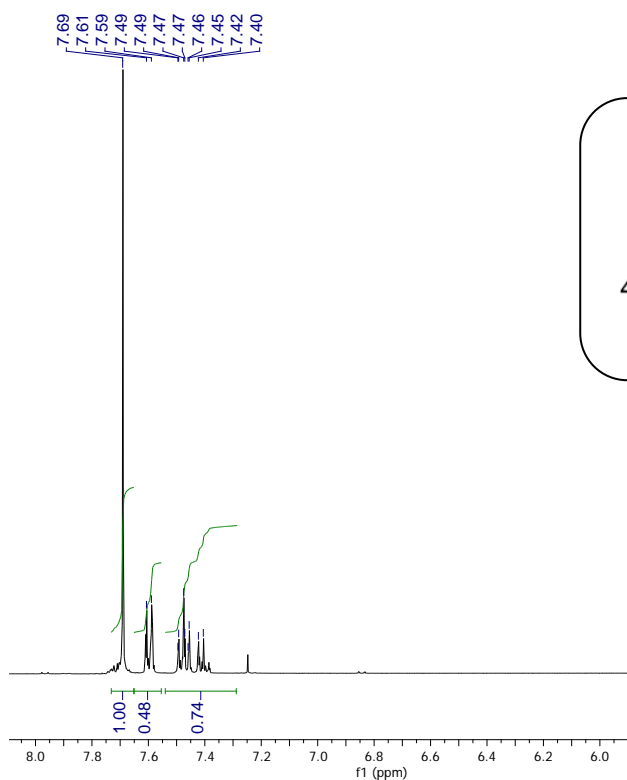
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol **5bd**



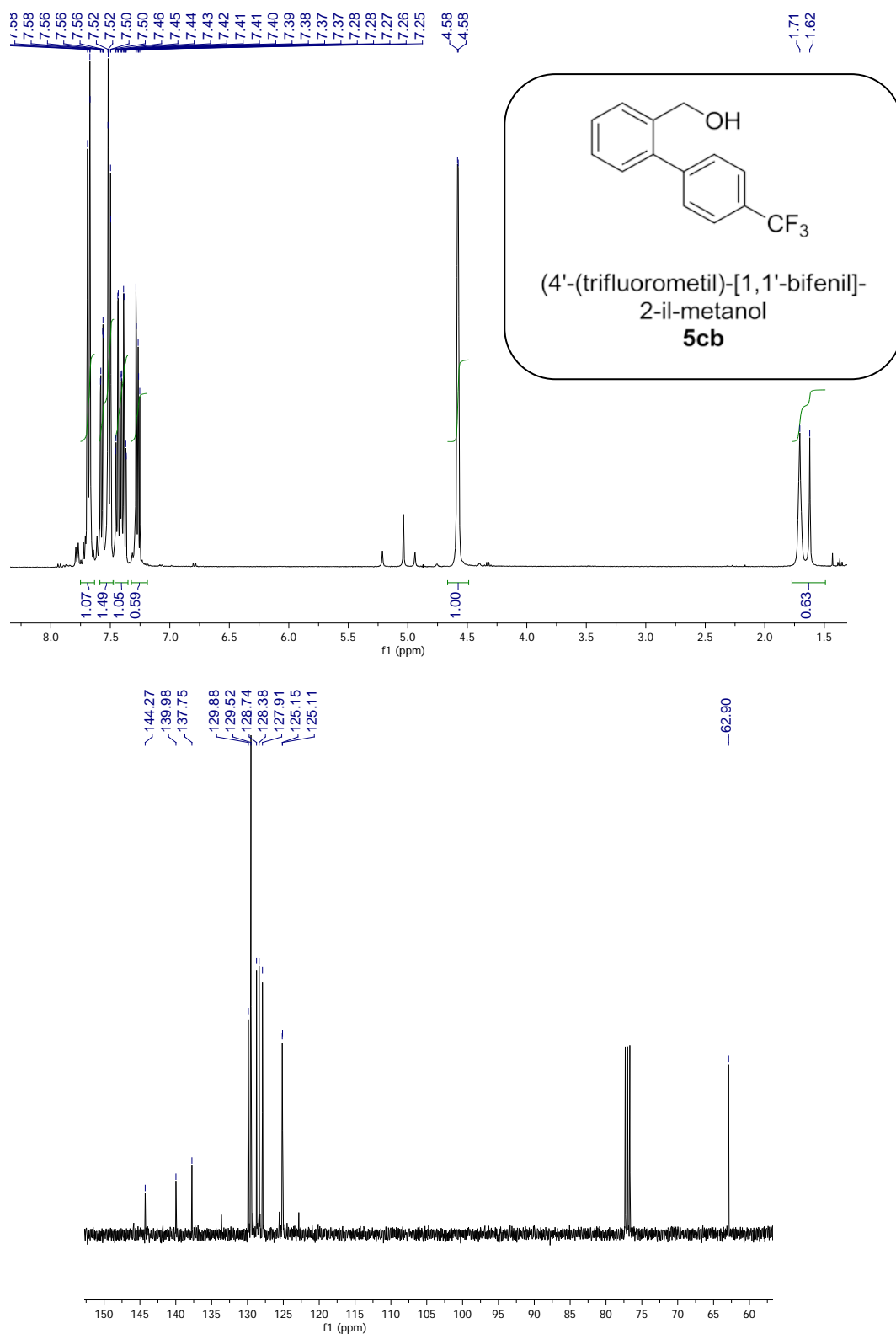
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído **5be**



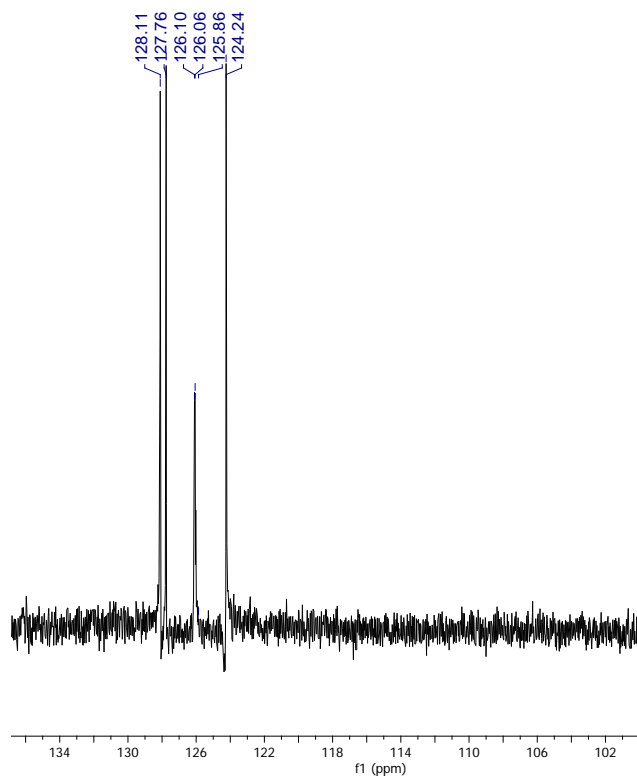
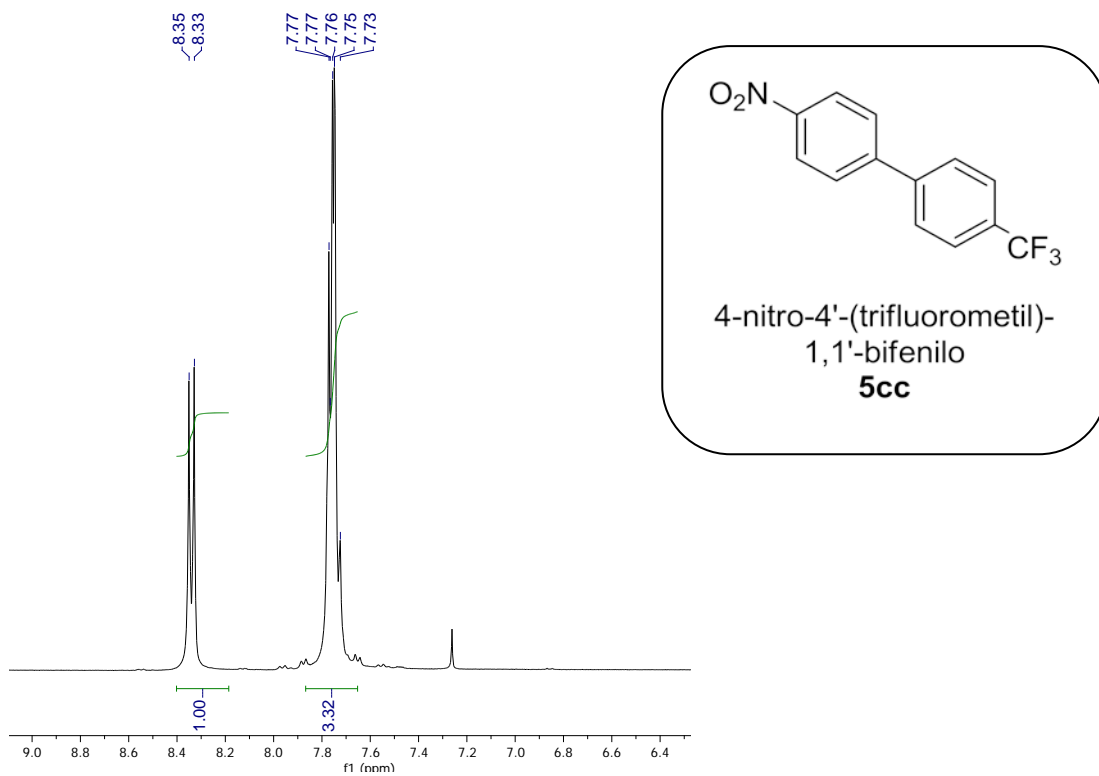
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina **5bf**



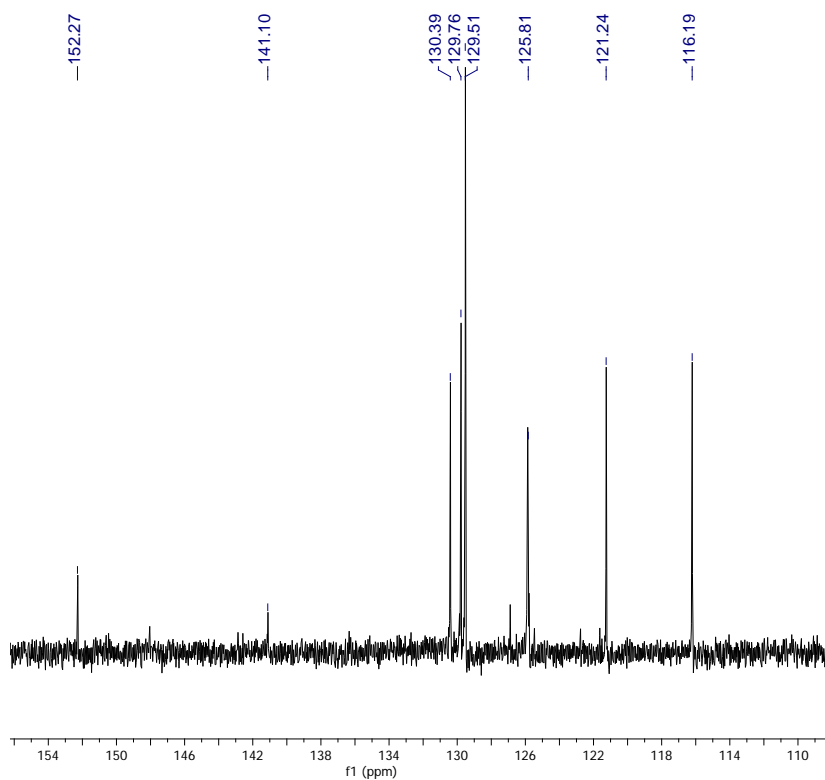
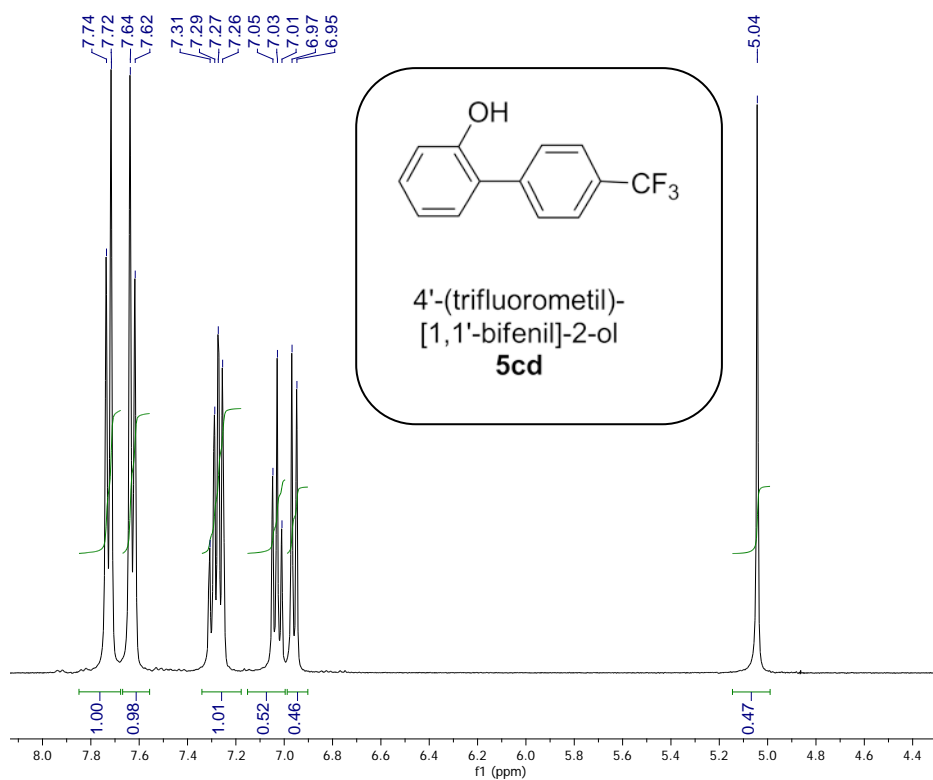
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4-(trifluorometil) 1,1'-bifenilo **5ca**



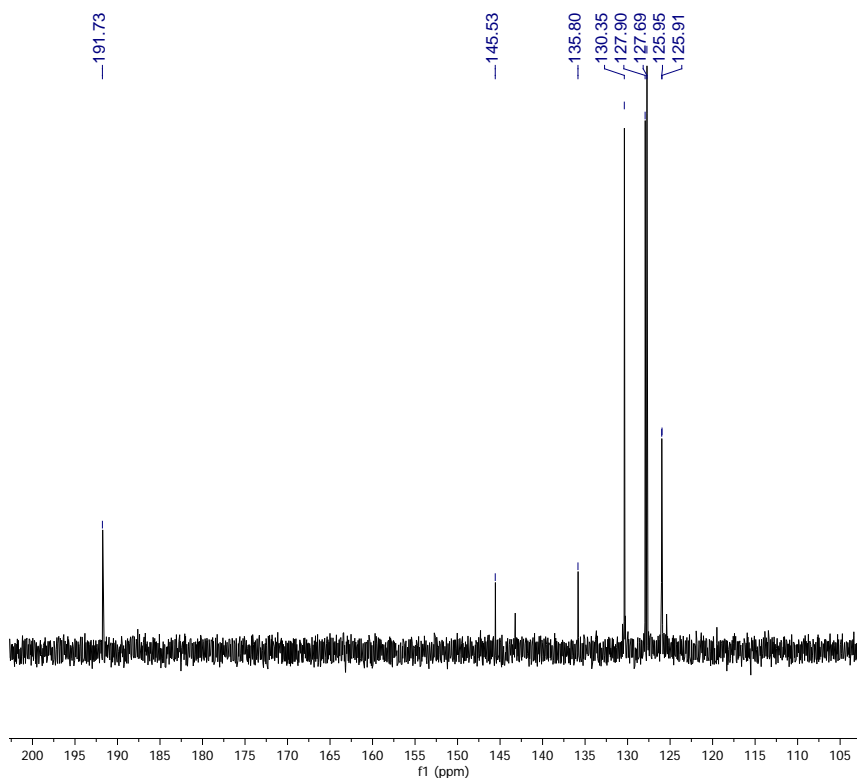
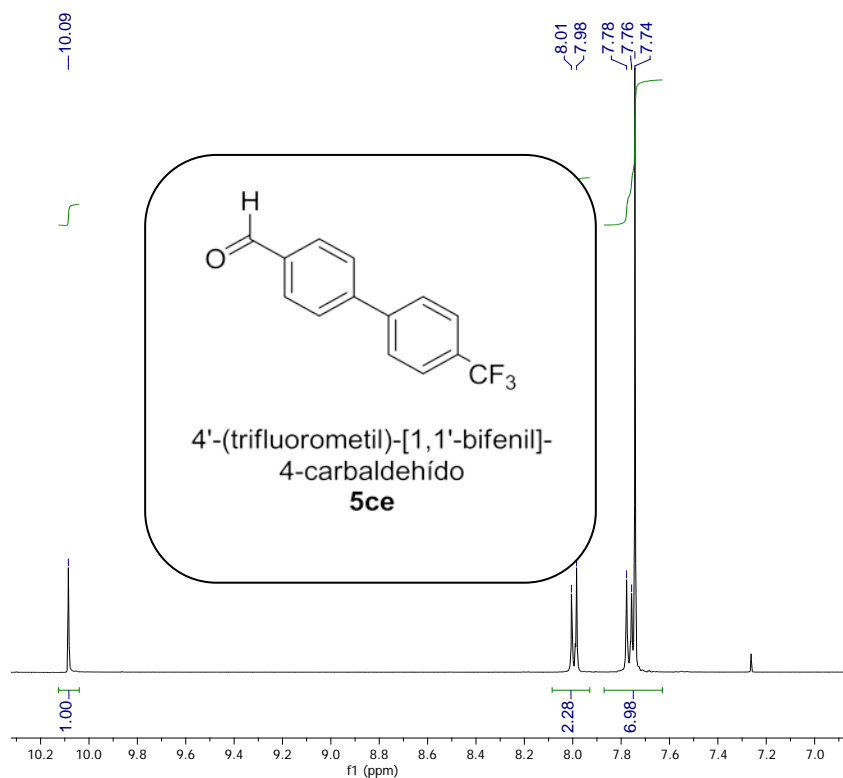
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il metanol **5cb**.



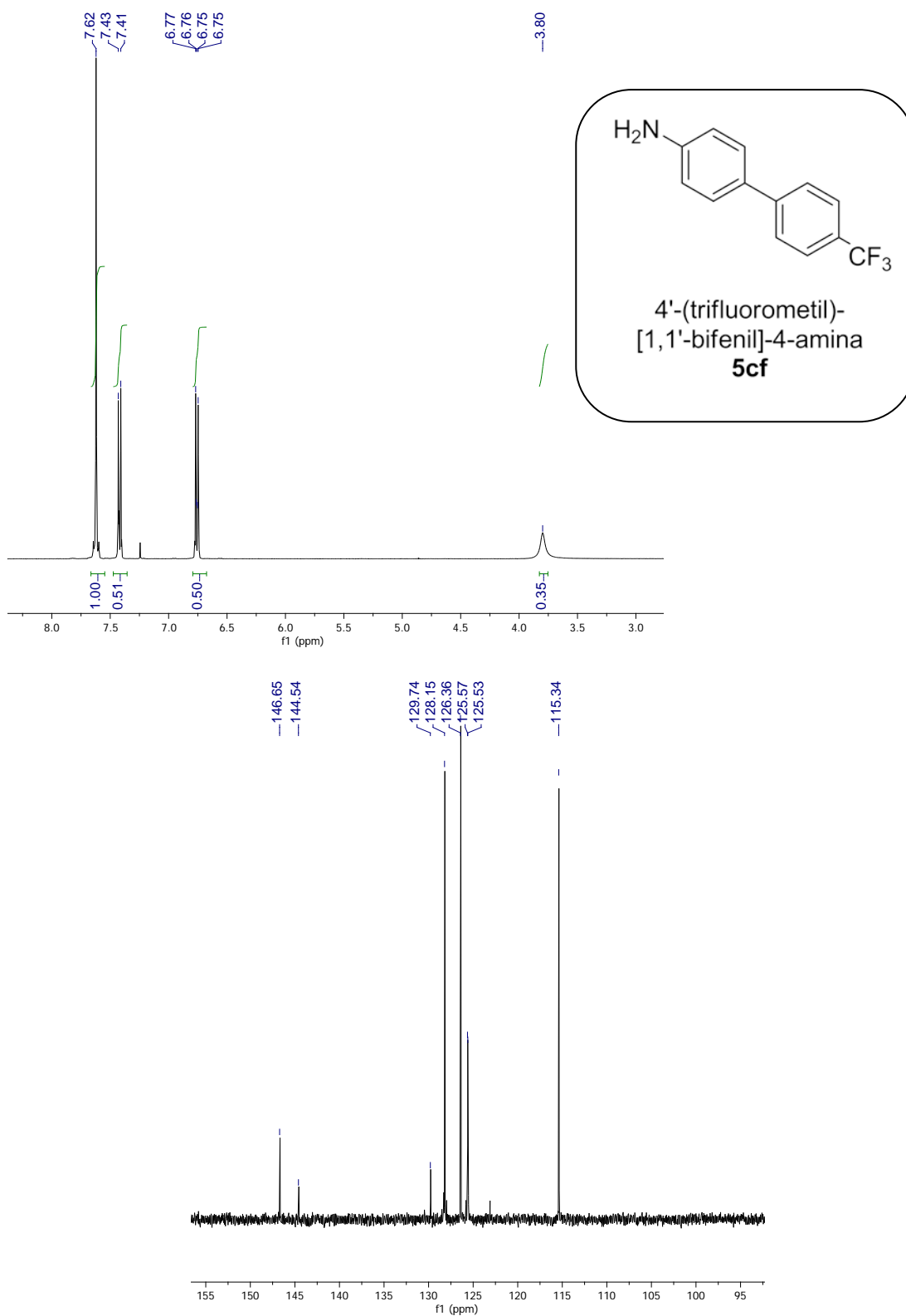
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4-nitro- 4'-(trifluorometil)-1,1' bifenilo **5cc**.



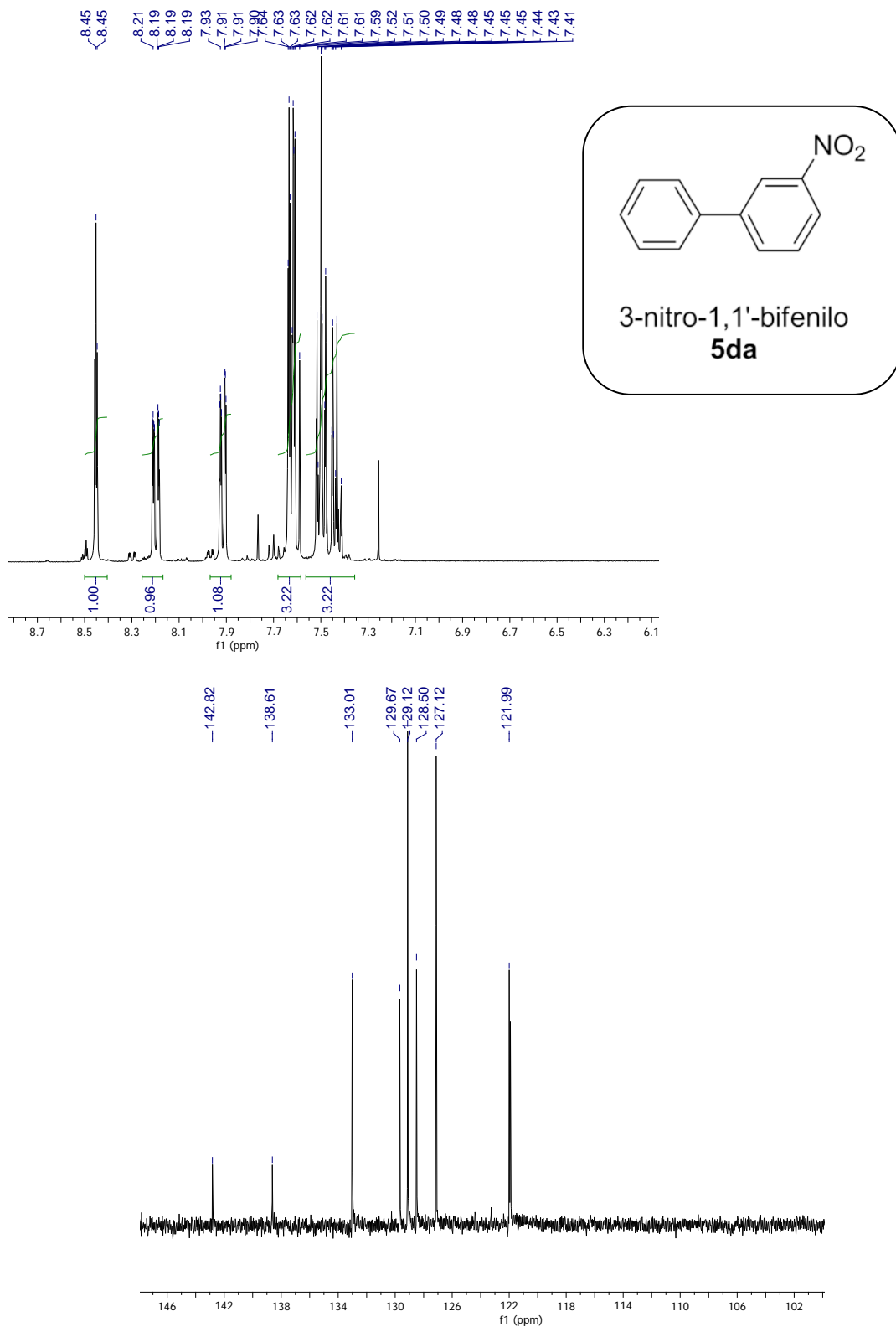
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol **5cd**.



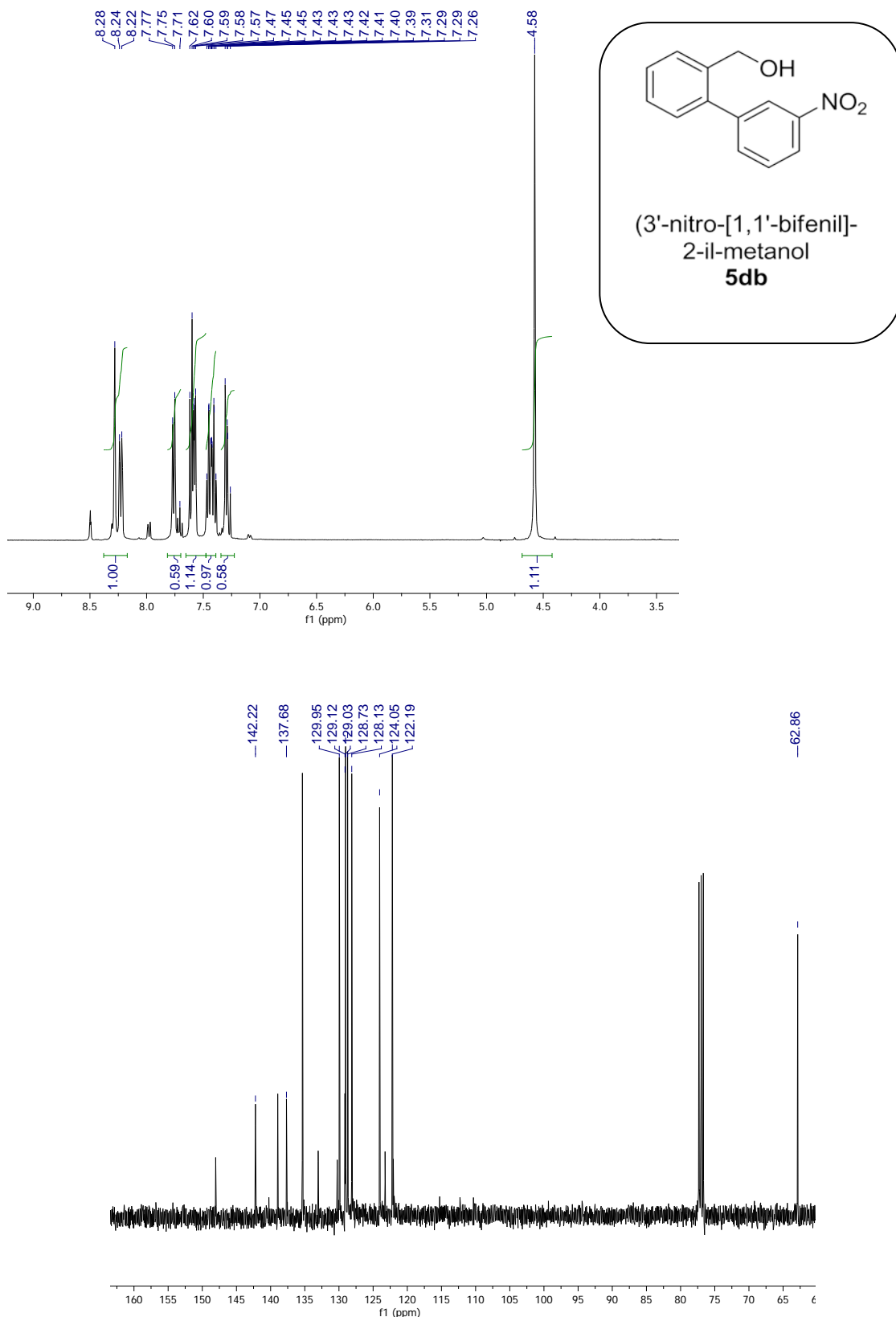
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído **5ce**.



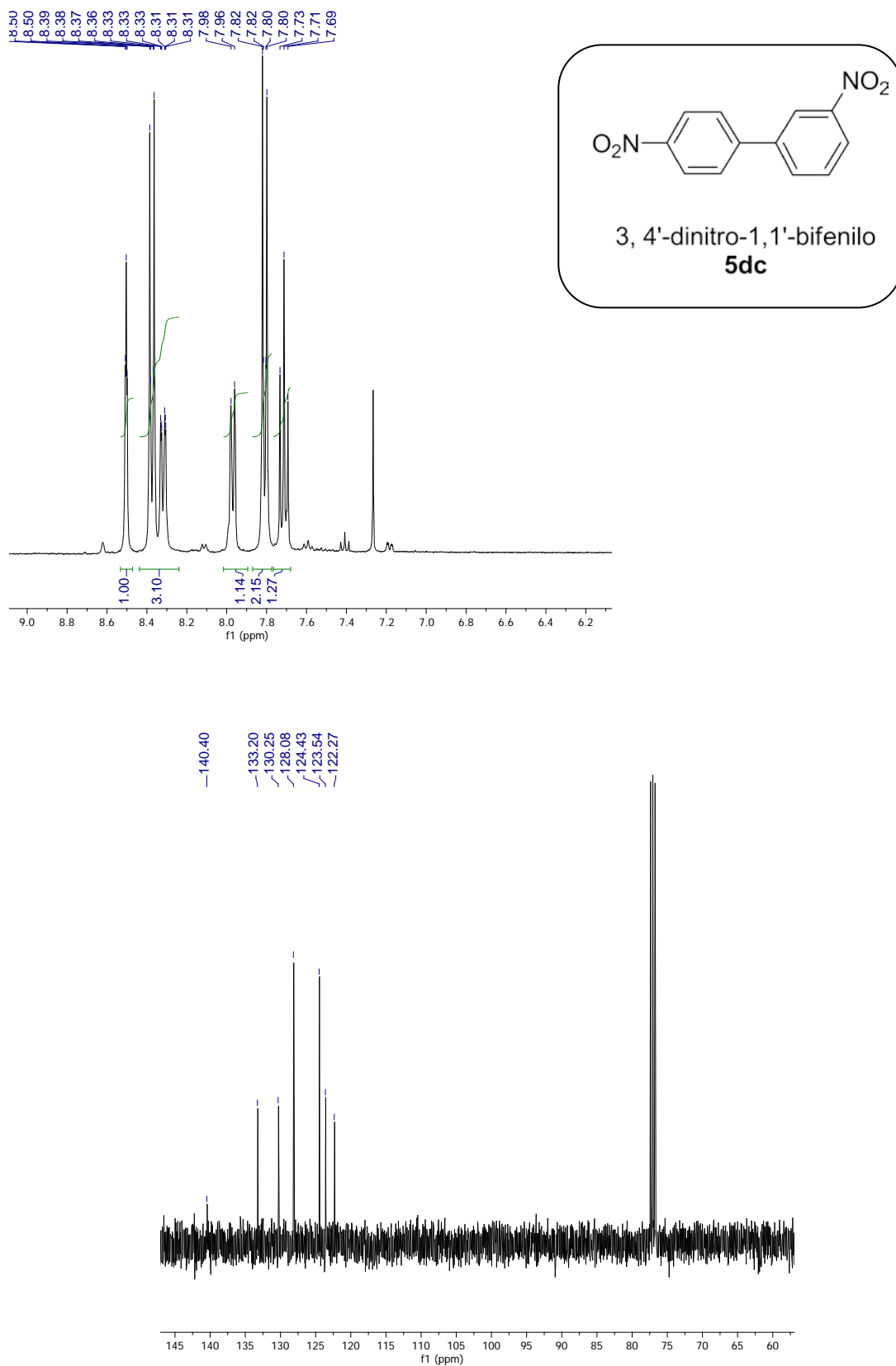
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 4'-(trifluorometil)-[1,1'- bifenil]-4-amina **5cf**.



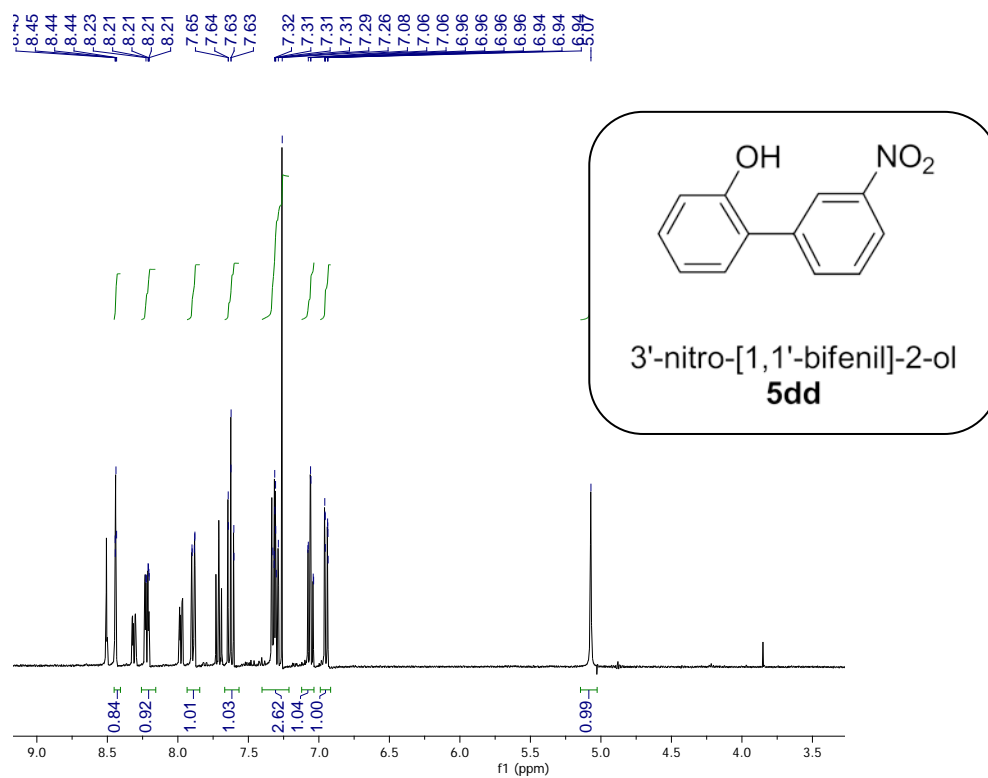
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 3-nitro-1,1'-bifenilo **5da**.



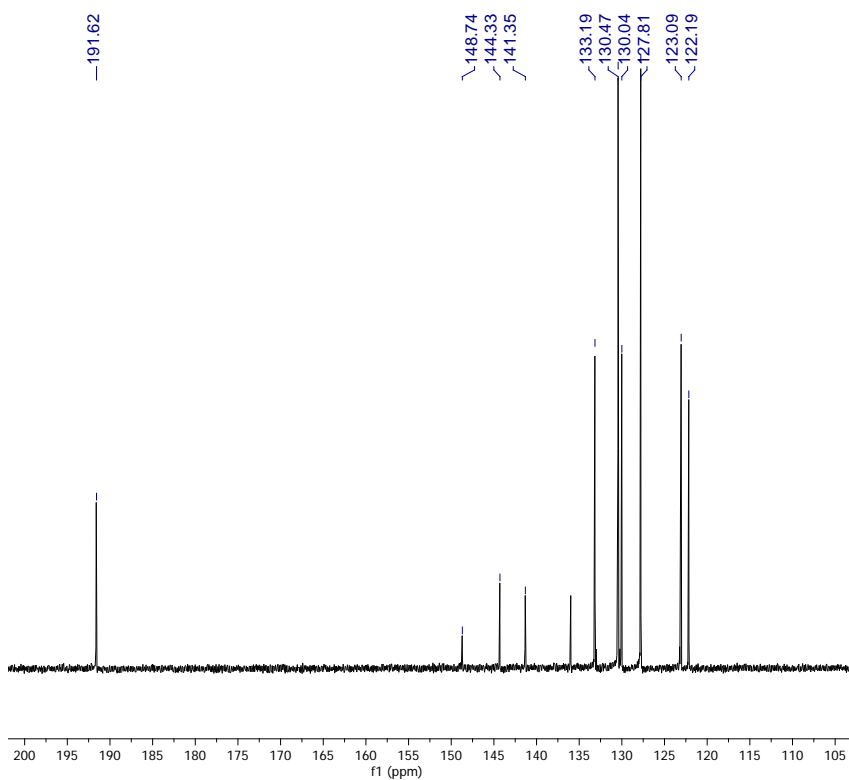
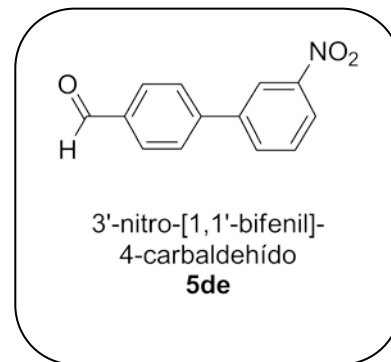
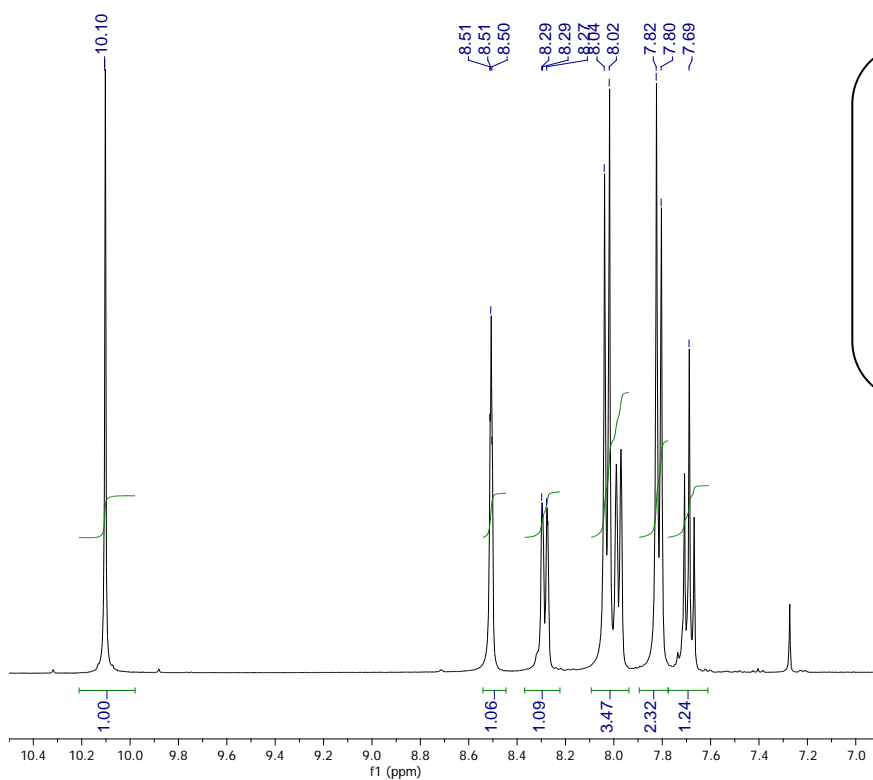
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il-metanol **5db**.



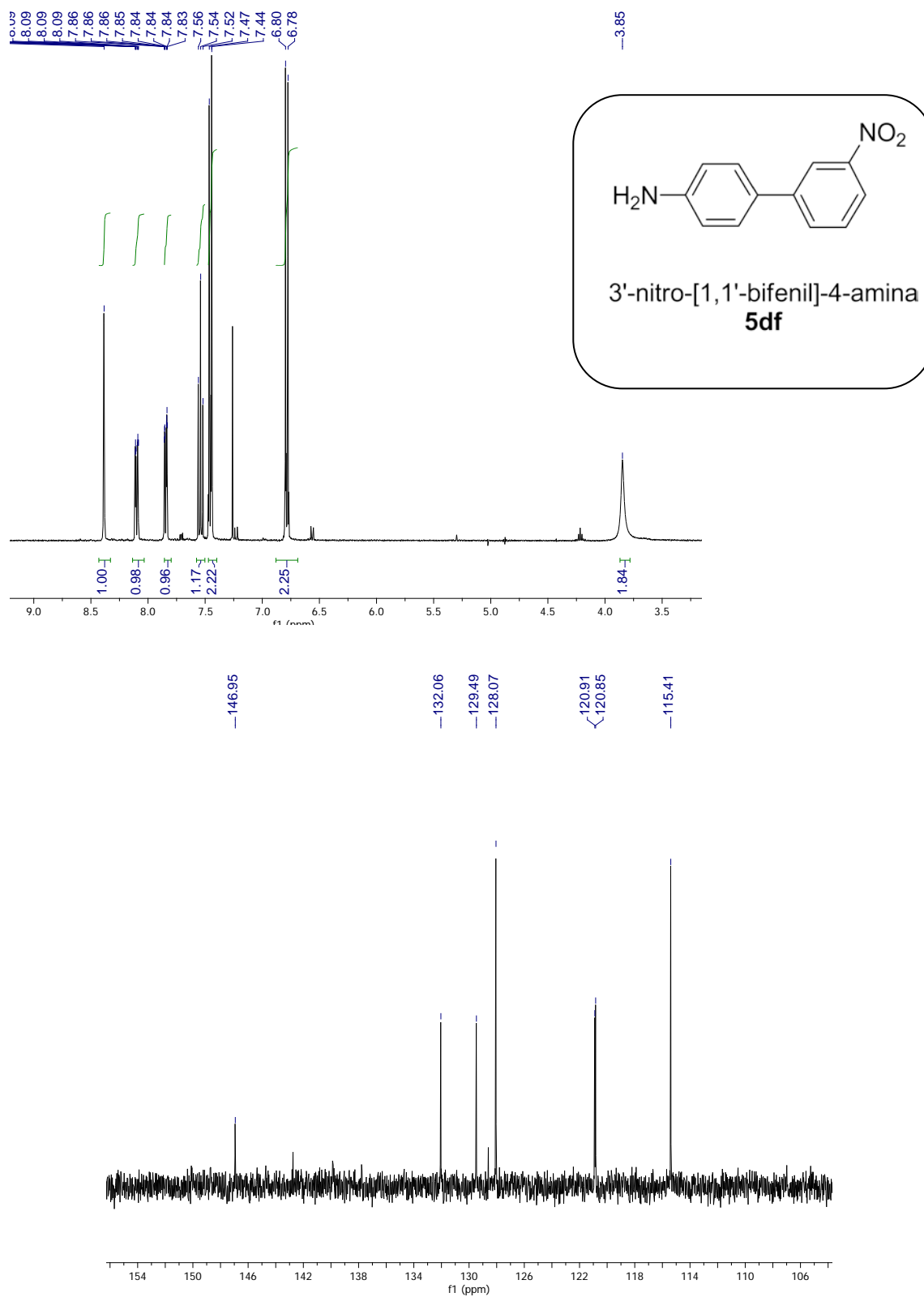
Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 3,4'-dinitro-1,1'-bifenilo **5dc**.



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) de 3'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-ol **5dd**.



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 3'-nitro-[1,1'bifenil]-4- carbaldehído **5de**.



Espectro de RMN-¹H (CDCl₃ 400 MHz) y RMN-¹³C (101 MHz) de 3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4- amina **5df**.