



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO  
FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA



***“Reacción de Homoacoplamiento Oxidativo de  
Ácidos Fenilborónicos Catalizado por el Complejo  
4-Aminoantipirina-Pd(II)”.***

**TESIS**

Para obtener el título profesional de:

**QUÍMICO FARMACOBIOLOGO.**

Presenta:

**p.QFB. José Arturo Rincón Medina**

Asesor de Tesis

**Doctora en Ciencias (Química Orgánica). Claudia Araceli Contreras Celedón.**

**Morelia, Michoacán**

**Junio 2014**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

*El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis y Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la Doctora en Ciencias (Química Orgánica) Claudia Araceli Contreras Celedón.*

---



*Se agradece el apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la  
U.M.S.N.H. para la realización de éste proyecto.*



---

*Parte de éste trabajo fue presentado en:*



*La 10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica celebrada en la Ciudad de San Luis Potosí, San Luis Potosí del 5 al 9 de Mayo de 2014, bajo el nombre de: “Reacción de Homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos, catalizada por el complejo 4-AAP-Pd(II)”.*



*El 2º Congreso “Bio-in” llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán, del 26 al 28 de Junio de 2014, bajo el nombre de: “Acción catalítica del complejo 4-Aminoantipirina-Pd(II) en la Reacción de Homoacoplamiento tipo Suzuki”.*

---

---

## *Agradecimientos.*

*Gracias a Dios por haberme permitido culminar ésta etapa, por brindarme fortaleza y poner en mi camino a personas tan especiales sin las cuales no habría podido llegar a ser la persona eh llegado a ser.*

---

---

*A mis padres...*

*Daniel Rincón Méndez y Juanita Medina Ayala. No me alcanzan las palabras para agradecer todo lo que han hecho por mí, gracias por haber siempre cuidado de mi, por brindarme cariño, por proporcionarme todo lo que siempre eh necesitado. Gracias a su esfuerzo soy quien soy. Gracias a ambos por sus consejos por enseñarme que los logros solo se obtienen haciendo las cosas con dedicación, sacrificio y honestidad.*

*A mis hermanos Edgar y Erick, gracias acompañarme en éste camino, que aunque lleno de algunas dificultades, siempre lo continuaremos juntos y los tres llegaremos a ser grandes hombres de bien.*

---

---

### *A mi asesora de tesis...*

*La DC. Claudia Araceli Contreras Celedón, por haberme permitido formar parte de su equipo de trabajo y participar en sus proyectos de investigación, por despertar en mí la pasión por la química, gracias por sus elogios, sus regaños, sus consejos y por enseñarnos que pese las adversidades siempre hay que salir adelante y ver el lado positivo.*

*Al DC. Luis Chacón García, gracias por todos esos momentos de alegría en el laboratorio y reuniones, sin duda hicieron de mi estancia en el grupo de trabajo un momento muy ameno.*

*Al comité revisor de mi tesis: El DC. Luis Chacón García, MC. J. Agustín Guzmán Barriga, MC. Yolanda Valencia Barajas, a la MC. Sandra Gabriela Barbosa Muñoz y a la MC. Rosa María Trujillo Aguirre, gracias por tomarse un momento de su tiempo para la revisión de éste trabajo, por sus importantes aportaciones y compartir sus experiencias conmigo.*

*Quiero Agradecer al QFB. José Manuel Zaragoza Ríos y a la M.C. Concepción Armenta Salinas por la determinación de espectros de RMN, al MC. Juan Pablo García Merinos por la obtención de los espectros de IR y a la MC. Melissa Tapia Juárez por la obtención de espectros de UV-Vis.*

---

---

## *A mis Amigos...*

*Principalmente quiero agradecer a Adriana Cruz y a Pilar Morales, por su grandiosa amistad, por siempre brindarme apoyo, consejos y cariño, por estar siempre en los momentos que mas las eh necesitado y haber hecho de mi estancia en la facultad una de las etapas más especiales de mi vida, gracias por su sincera y verdadera amistad. Gracias por formar parte de mi vida.*

*A Darío Mendoza Rayo, por su valiosa amistad y por ser el mejor compañero de trabajo que eh tenido, gracias por los consejos y momentos de discusión, gracias por todos esos grandiosos momentos.*

*A Karla Franco, Nazvit Ayala y Manuel Vargas, por brindarme su valiosa amistad en los últimos años de la carrera, aunque fue poco el tiempo de convivencia, les estimo mucho.*

*A mis amigos de la facultad de QFB: Karina Tenorio, Anahí Trujillo, Verónica Barragán, Betzabeth López, Jessica Morales, Vanessa Delgado, Sergio Cornelio, Oscar Vázquez y Javier Vargas.*

*A Erika Sánchez y César Vega por su gran compañerismo y amistad en el laboratorio, gracias por esos buenos momentos.*

*A mis compañeros y amigos del Laboratorio: Ana, Melchor, David, Javier, Chava, Mario, Ana Lilia, Fátima, Melissa, Santiago y Abel.*

---



---

## *A mis profesores...*

*A la EHDL. Judith Esmeralda Prieto Sierra, por todos sus consejos, regaños, elogios y amistad, gracias por todo lo que ha hecho por mí, por los conocimientos que me ha compartido y por crear en mí el deseo de superarme siempre. También le agradezco mucho el material que me facilitó.*

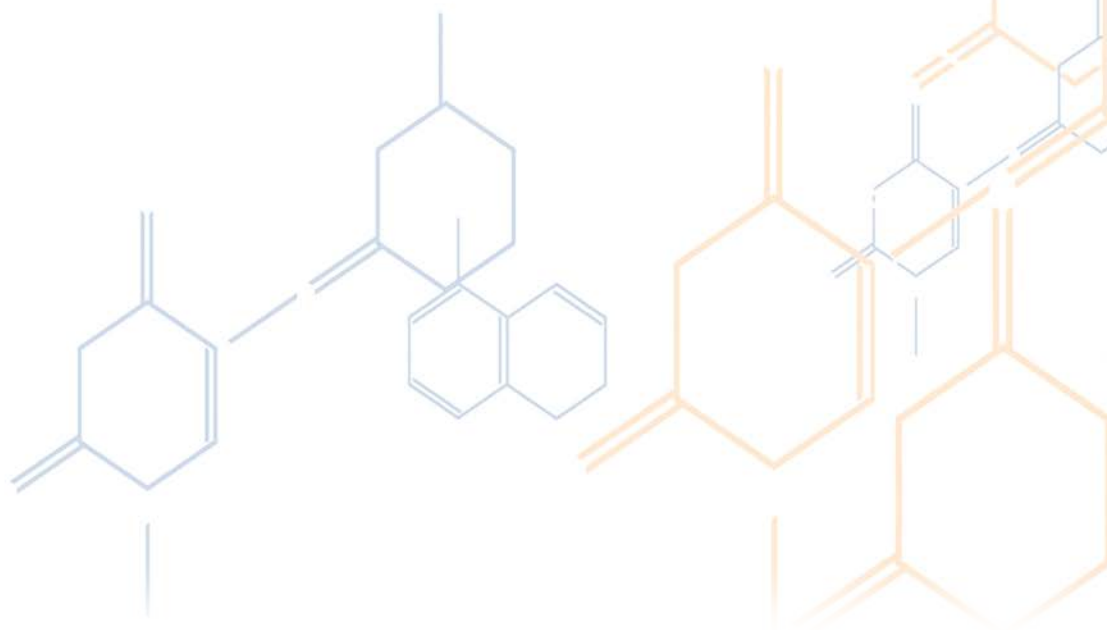
*A los QFB del Hospital de la Mujer de Morelia: Las químicas Chayito, Juanita y Judith y los químicos Jesús, Julio y Aldo, gracias por compartirme sus experiencias y conocimientos.*

*Finalmente quiero agradecer a la Profesora María Isabel Rodríguez Cazares por ser una maestra altamente dedicada y ayudarme a desarrollar mi pasión por el estudio.*

---

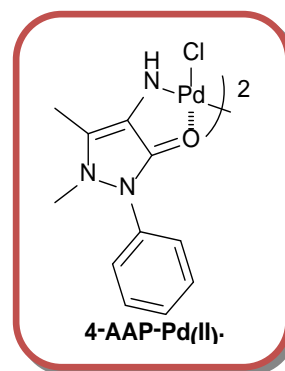
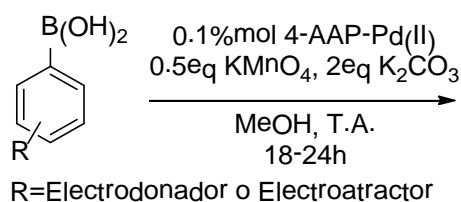
---

***“Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizada por el complejo 4-aminoantipirina-Pd (II)”.***



## RESUMEN

En ésta tesis se describe la síntesis e identificación de un nuevo precatalizador de paladio derivado de la 4-aminoantipirina. La actividad catalítica del complejo 4-aminoantipirina-Pd(II), fue probada en la reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos sustituidos tanto por grupos electrodonadores como electroattractores, obteniendo rendimientos que van de moderados a excelentes. Las reacciones fueron llevadas a cabo en presencia de 0.5eq de  $\text{KMnO}_4$  como agente oxidante, 2eq de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base y metanol como disolvente a temperatura ambiente por un tiempo aproximado de 18-24 horas y empleando cantidades del catalizador (0.1%mol) muy por debajo de la empleadas con anterioridad por otros autores. Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo una quimioselectividad significativamente alta ya que no se observaron subproductos de reacción. Adicionalmente se probaron las mismas condiciones de reacción sobre diferentes ácidos fenilborónicos para obtener productos asimétricos.

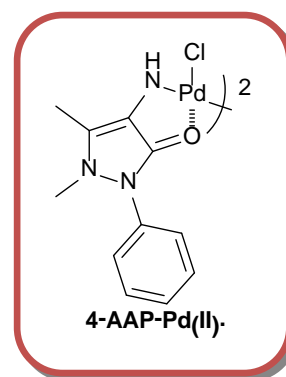
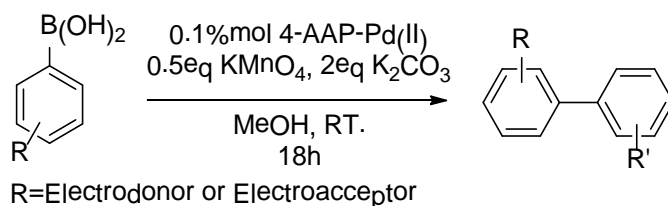


*Palabras clave: Homoacoplamiento oxidativo, ácidos fenilborónicos, catálisis por paladio*

## “Oxidative Homocoupling Reaction of Phenylboronic Acids Catalyzed by 4-Aminoantipyrene-Pd(II) Complex”

### ABSTRACT

In this thesis is described the synthesis and identification of a novel palladium precatalyst derived from 4-aminoantipyrene. 4-Aminoantipyrene-Pd(II) complex's catalytic activity was proved in the oxidative homocoupling of phenylboronic acids substituted by electrodonor or electroacceptor groups, getting moderate to excellent yields of reaction. The reaction was performed with 0.5eq of  $\text{KMnO}_4$  as oxidant agent, 2eq of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  as base and methanol as solvent at room temperature for a time of 18-24 hours and using little amounts of the catalyst (0.1%mol), even lower that the used by other authors. This reaction conditions shows high chemoselectivity because we did not observe byproducts of the reaction. In addition, under the same reaction conditions the coupling between phenylboronic acids to obtain unsymmetrical biaryls also were done.



*Keywords: Oxidative Homocoupling, phenylboronic acids, palladium catalysis*

## ÍNDICE GENERAL

### RESUMEN – ABSTRACT

Índice de esquemas	iii
Índice de figuras	iv
Índice de tablas	v
Abreviaturas	vii
Lista de moléculas	ix
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
2.1 Origen de la catálisis	6
2.2 Reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo (N,O,S,etc.)	8
2.2.1 Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura	12
2.2.2 Reacciones de homoacoplamiento	16
2.3 Compuestos biarílicos como importantes grupos estructurales	22
2.3.1 Compuestos biarílicos asimétricos	22
2.3.2 Compuestos biarílicos simétricos	25
2.4 Complejos de paladio como pre-catalizadores	30
2.5 La 4-aminoantipirina como nuevo ligando en complejos de paladio	33
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
3.1 Objetivo general	38
3.2 Objetivos particulares	38
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
b 4.1 Síntesis e identificación del complejo 4-AAP-Pd(II)	43
4.2 Estudio de las condiciones de reacción para el homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos.	48
4.3 Reacciones de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos sustituidos	58
4.4 Síntesis de biarilos asimétricos mediante reacción de	63

	homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos	
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>69</b>
6.1	Métodos generales	70
6.2	Síntesis del complejo 4-AAP-Pd(II)	71
6.3	Reacciones de homoacoplamiento oxidativo en presencia de 4-AAP-Pd(II).	72
6.4	Síntesis de bifenilos asimétricos por homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos en presencia de 4-AAP-Pd(II)	77
<b>7.</b>	<b>COLECCIÓN DE ESPECTROS</b>	<b>82</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b>	Homoacoplamiento de Glaser, Homoacoplamiento de Hay y Homoacoplamiento de Ullmann	<b>8</b>
<b>Esquema 2</b>	Reacción de acoplamiento de Kumada y Reacción de acoplamiento de Kochi	<b>9</b>
<b>Esquema 3</b>	Reactivos organometálicos como nucleófilos	<b>9</b>
<b>Esquema 4</b>	Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck	<b>10</b>
<b>Esquema 5</b>	Reacción de acoplamiento de Sonogashira	<b>10</b>
<b>Esquema 6</b>	Reacción de acoplamiento de Negishi	<b>11</b>
<b>Esquema 7</b>	Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura	<b>11</b>
<b>Esquema 8</b>	Acoplamiento de Suzuki-Miyaura	<b>14</b>
<b>Esquema 9</b>	Ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento	<b>16</b>
<b>Esquema 10</b>	Síntesis de oligómeros derivados de organoboroximas	<b>17</b>
<b>Esquema 11</b>	Mecanismo de reacción del homoacoplamiento oxidativo	<b>18</b>
<b>Esquema 12</b>	Mecanismo de formación de fenoles	<b>19</b>
<b>Esquema 13</b>	Reacción generalizada del homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos	<b>19</b>
<b>Esquema 14</b>	Catálisis con Pd(0), catálisis con Pd(II)	<b>30</b>
<b>Esquema 15</b>	Quimioselectividad de las especies de paladio	<b>31</b>
<b>Esquema 16</b>	Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por 4-AAP-Pd(II)	<b>36</b>
<b>Esquema 17</b>	Síntesis del complejo 4-AAP-Pd(II)	<b>43</b>
<b>Esquema 18</b>	Condiciones iniciales para la reacción de homoacoplamiento	<b>48</b>
<b>Esquema 19</b>	Optimización del agente oxidante	<b>49</b>
<b>Esquema 20</b>	Optimización de la base	<b>52</b>
<b>Esquema 21</b>	Optimización del disolvente	<b>54</b>
<b>Esquema 22</b>	Optimización de la concentración del catalizador	<b>55</b>

<b>Esquema 23</b>	Optimización de la temperatura.	<b>56</b>
<b>Esquema 24</b>	Reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenil borónicos sustituidos	<b>58</b>
<b>Esquema 25</b>	Síntesis de biarilos asimétricos mediante homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos	<b>64</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Ei-Ichi Negishi, Richard F. Heck, Akira Suzuki	<b>12</b>
<b>Figura 2</b>	Fármacos con estructuras biarílicas en su composición	<b>23</b>
<b>Figura 3</b>	Estructura molecular de la Vancomicina	<b>23</b>
<b>Figura 4</b>	Estructura de la Kniolona	<b>24</b>
<b>Figura 5</b>	Estructura del cristal líquido MHPBOC	<b>24</b>
<b>Figura 6</b>	Compuestos naturales biarílicos simétricos con actividad anticancerígena	<b>25</b>
<b>Figura 7</b>	Estructura del Gosipol, Sporangol y Nigersona	<b>26</b>
<b>Figura 8</b>	Estructura general de una poliimida	<b>26</b>
<b>Figura 9</b>	Ligandos biarílicos simétricos	<b>28</b>
<b>Figura 10</b>	Dendrímero emisor de luz azul	<b>29</b>
<b>Figura 11</b>	Ejemplos de paladaciclos	<b>32</b>
<b>Figura 12</b>	Estructura del paladaciclo de Herrmann	<b>33</b>
<b>Figura 13</b>	Estructura de la 4-aminoantipirina	<b>34</b>
<b>Figura 14</b>	Complejos metálicos derivados de 4-aminoantipirina	<b>35</b>
<b>Figura 15</b>	Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a) 4-AAP, b) 4-AAP-Pd(II)	<b>44</b>
<b>Figura 16</b>	Espectro de RMN- <sup>13</sup> C a) 4-AAP, b) 4-AAP-Pd(II)	<b>45</b>
<b>Figura 17</b>	Espectro de FT-IR a) 4-AAP, b) 4-AAP-Pd(II)	<b>46</b>
<b>Figura 18</b>	Espectro de UV-Vis a) 4-AAP, b) 4-AAP-Pd(II)	<b>47</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Reacciones de homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos descritas	<b>20</b>
<b>Tabla 2</b>	Metodologías comunes de Síntesis de ácidos fenilborónicos	<b>21</b>
<b>Tabla 3</b>	Desplazamientos en el espectro de RMN- <sup>1</sup> H de 4-AAP y 4-AAP-Pd(II)	<b>44</b>
<b>Tabla 4</b>	Desplazamientos en el espectro de RMN- <sup>13</sup> C de 4-AAP y 4-AAP-Pd(II)	<b>45</b>
<b>Tabla 5</b>	Desplazamientos en el espectro de FT-IR de 4-AAP y 4-AAP-Pd(II)	<b>46</b>
<b>Tabla 6</b>	Longitudes de absorción electrónica UV-Vis de 4-AAP y 4-AAP-Pd(II)	<b>47</b>
<b>Tabla 7</b>	Rendimientos de bifenilo obtenidos bajo condiciones iniciales en presencia de 4-AAP-Pd(II)	<b>49</b>
<b>Tabla 8</b>	Rendimientos de la reacción de homoacoplamiento bajo diferentes agentes oxidantes	<b>50</b>
<b>Tabla 9</b>	Optimización de la concentración de KMnO <sub>4</sub> y TEMPO en la reacción de homoacoplamiento	<b>51</b>
<b>Tabla 10</b>	Efecto de la base en la reacción de homoacoplamiento de PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>52</b>
<b>Tabla 11</b>	Determinación de la proporción de KMnO <sub>4</sub> y K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> en la reacción de homoacoplamiento	<b>53</b>
<b>Tabla 12</b>	Determinación del mejor disolvente en la reacción de homoacoplamiento	<b>54</b>
<b>Tabla 13</b>	Determinación de la concentración óptima de 4-AAP-Pd(II) en la reacción de homoacoplamiento	<b>55</b>
<b>Tabla 14</b>	Efecto de la temperatura en el rendimiento de la reacción de homoacoplamiento	<b>57</b>

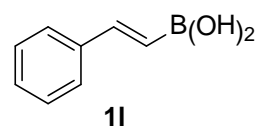
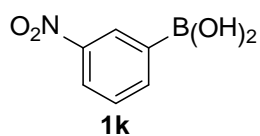
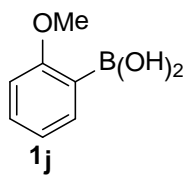
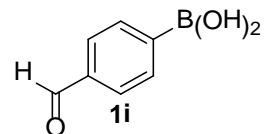
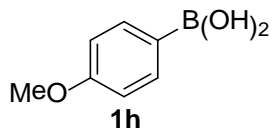
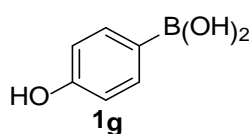
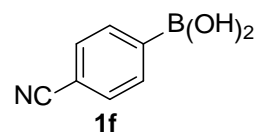
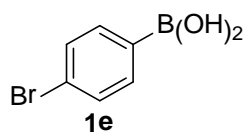
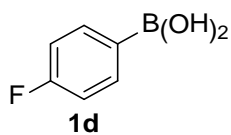
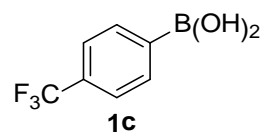
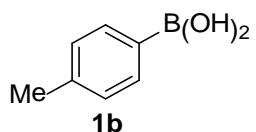
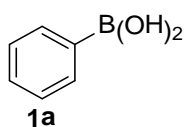
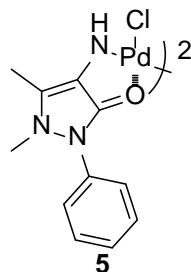
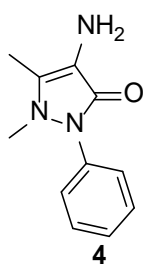
<b>Tabla 15</b>	Relación temperatura y concentración del oxidante	<b>57</b>
<b>Tabla 16</b>	Rendimientos en la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos por grupos electrodonadores	<b>60</b>
<b>Tabla 17</b>	Rendimientos en la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos por grupos electroattractores	<b>61</b>
<b>Tabla 18</b>	Rendimientos obtenidos en homoacoplamiento de ácidos borónicos no arílicos	<b>62</b>
<b>Tabla 19</b>	Síntesis de bifenilos asimétricos por homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos	<b>65</b>

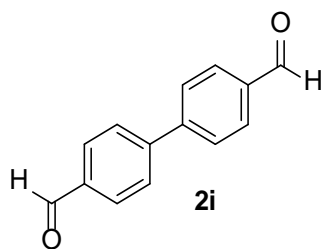
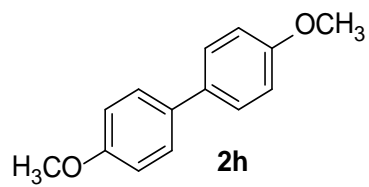
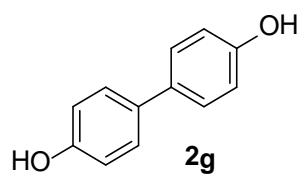
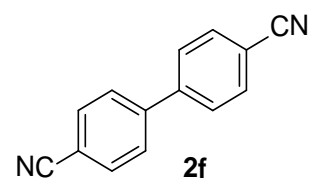
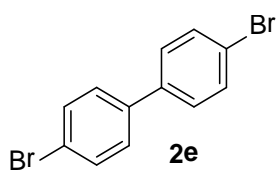
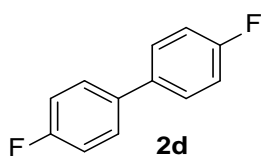
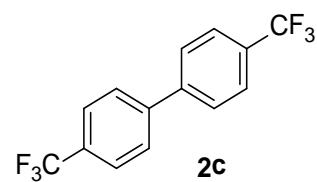
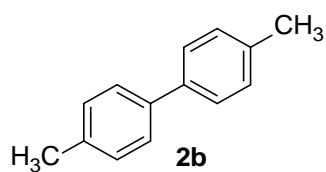
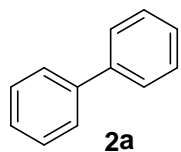
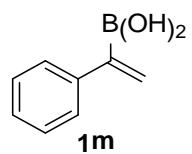
## ABREVIATURAS

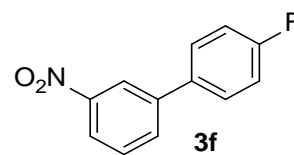
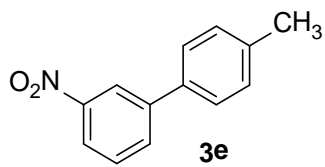
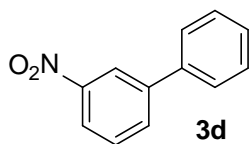
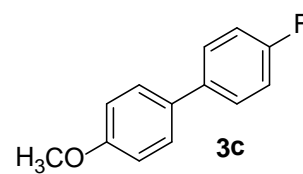
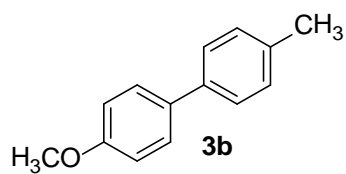
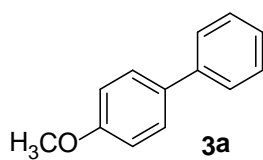
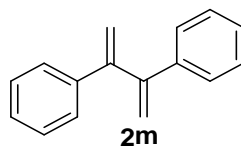
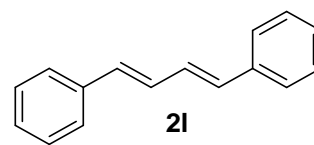
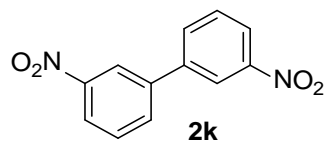
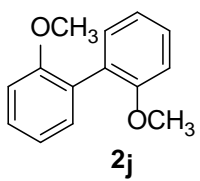
<b>4-AAP</b>	4-Aminoantipirina
<b>Ac</b>	Acetilo
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>anh.</b>	Anhidro
<b>Ar</b>	Arilo
<b>BMBX</b>	2,2'-Bimethyl-1,1'-Bixylene
<b>CCF</b>	Cromatografía en Capa Fina
<b>cat.</b>	Catalizador
<b>cm-1</b>	Ciclos por centímetro o centímetros recíprocos
<b>d</b>	señal doble o doblete
<b>dbm</b>	Dibenzoil metanato
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfóxido
<b>dba</b>	Dibenzildenacetona
<b>dppe</b>	1,2'-Bis-(bifenilfosfino) etano
<b>dppf</b>	1,1'-Bis-(bifenilfosfino) ferroceno
<b>eq</b>	Equivalente químico
<b>FT-IR</b>	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>%mol</b>	Por ciento molar
<b>m</b>	Señal múltiple o multiplete
<b>M</b>	Molar (concentración)
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	MegaHertz

<b>MHPOBC</b>	Éster 4-(4-(metilheptoxiacetiloxi)-1-fenilacetil),4'-Octiloxil-1,1'-bifenilcarboxílico
<b>mg</b>	Miligramos
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitros
<b>mmol</b>	Milimol
<b>Ms</b>	Mesilo
<b>nm</b>	Nanómetros
<b>np</b>	Nanopartículas
<b>PBDA</b>	2,2'-bis(3,4-dicarboxyphenoxy) 1,1'-biphenyl dianhydride.
<b>PEG</b>	Polietilenglicol
<b>R%</b>	Rendimiento porciento
<b>RMN H<sup>1</sup></b>	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
<b>RMN C<sup>13</sup></b>	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>s</b>	Señal simple o singulete
<b>T(h)</b>	Tiempo en horas
<b>T°C</b>	Temperatura en grados centígrados o Celsius
<b>T.A.</b>	Temperatura ambiente
<b>Ts</b>	Tosilo
<b>TEMPO</b>	Radical libre del 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMEDA</b>	Tetrametiletildiamida
<b>TOF</b>	Turnover Frequency (frecuencia de recambio)
<b>TON</b>	Turnover Number (número de recambio)
<b>UV-VIS</b>	Espectroscopia de Ultravioleta-Luz visible

## LISTA DE MOLÉCULAS





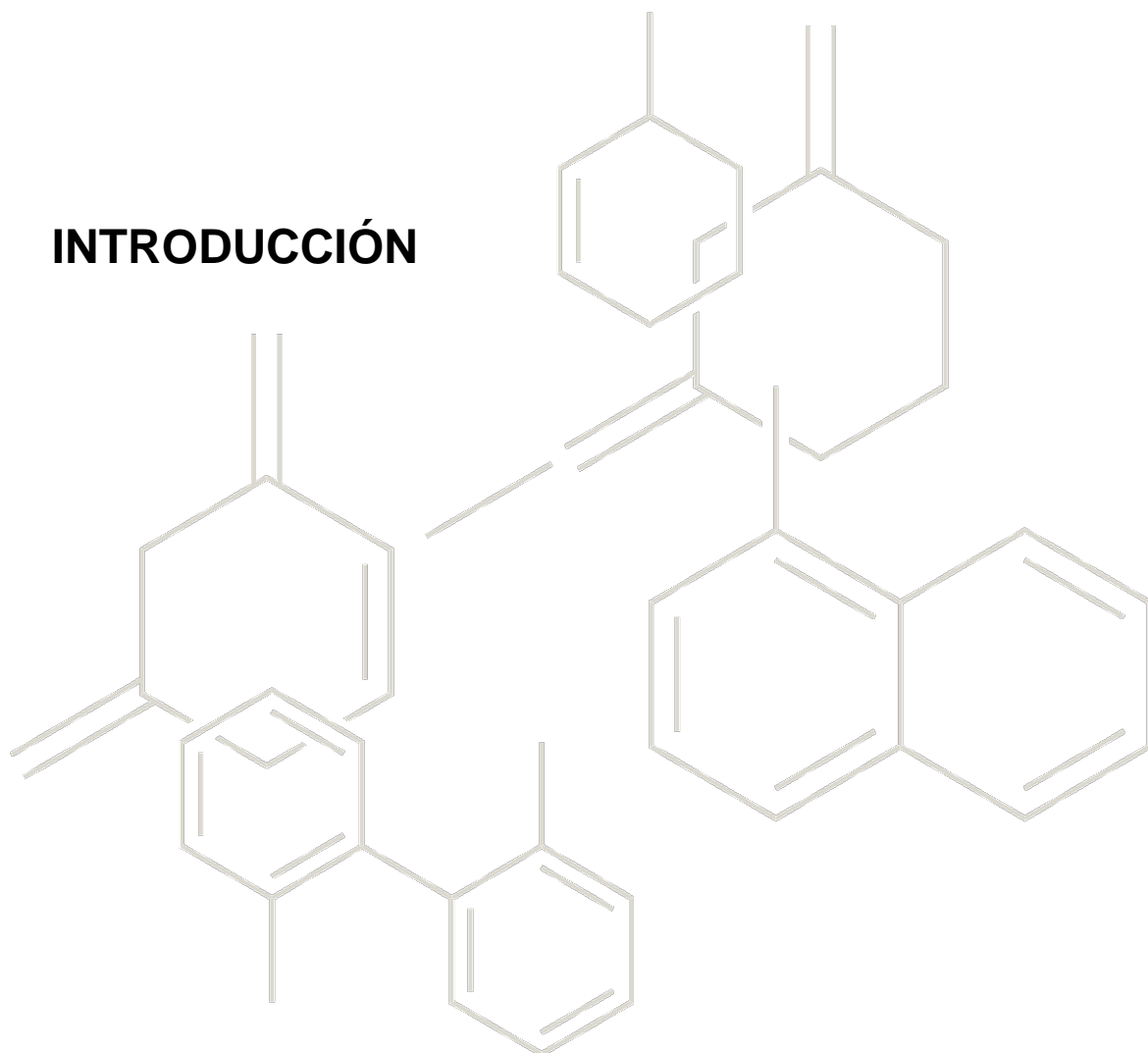


*"En los momentos de crisis, sólo la imaginación es más importante que el conocimiento"*

*Albert Einstein*



## 1. INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

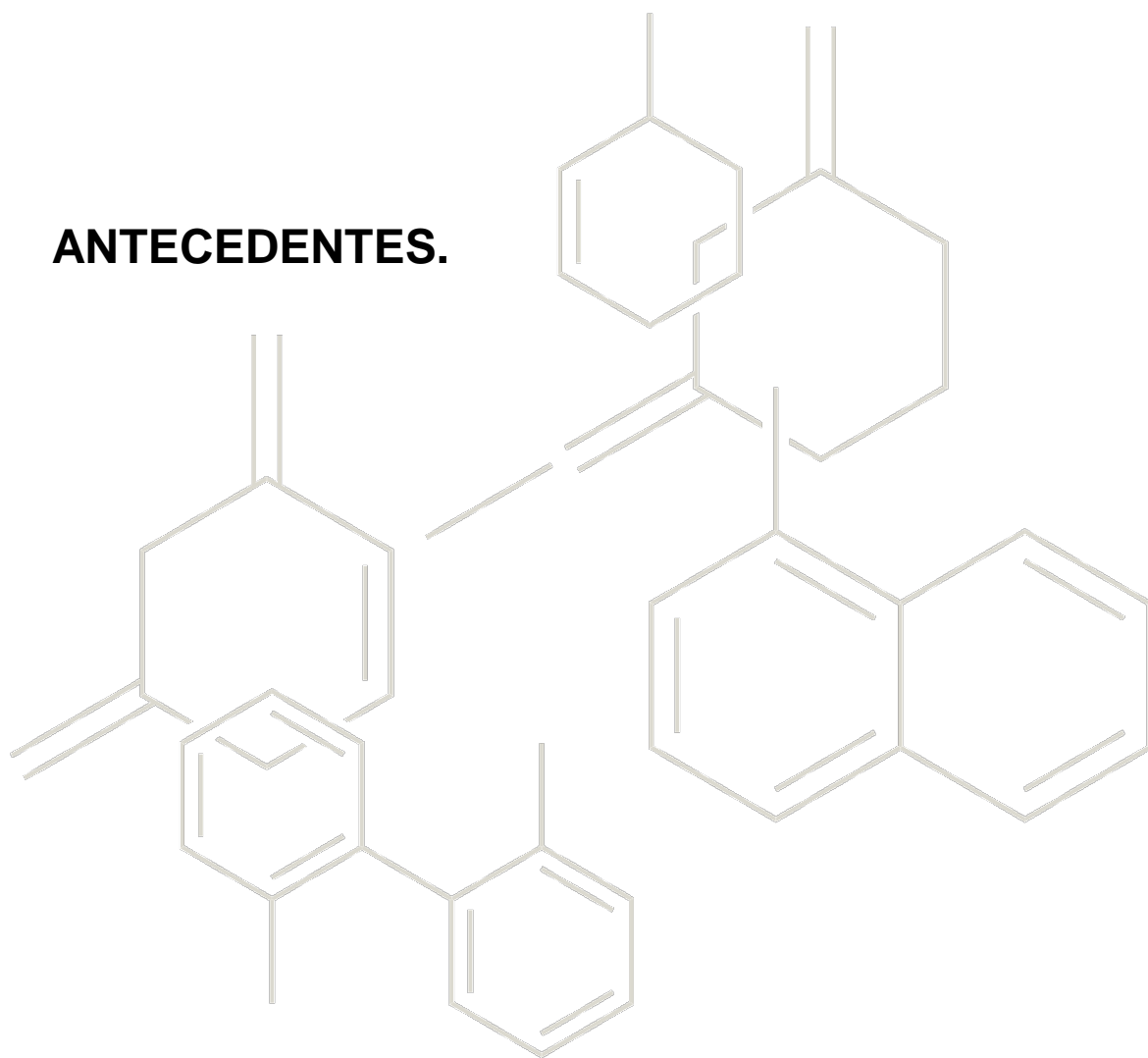
La catálisis mediada por metales de transición es una de las metodologías más empleadas por los químicos sintéticos modernos, siendo ésta una herramienta indispensable para la síntesis de compuestos de alto valor agregado como lo son fármacos y nuevos materiales. Los metales de transición y más aún el paladio, se han convertido en la piedra angular de las reacciones cuya finalidad es la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo (N, O, S, etc.) o también conocidas como reacciones de acoplamiento. En las últimas dos décadas, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de haluros de arilo con ácidos borónicos, se ha convertido en una de las metodologías más importantes y de mayor impacto ya que nos permite la formación de biarilos bajo condiciones de reacción suaves debido a que es poco sensible a la presencia de agua, tolerante a una gran variedad de grupos funcionales y donde los rendimientos obtenidos son realmente altos. Otra ventaja de dicha reacción, frente a otras metodologías para formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo (N, O, S, etc.), es el carácter ecológico que posee, ya que las sales obtenidas como subproductos en las reacciones con compuestos organoborados resultan ser no tóxicas.

Por otra parte, los biarilos son unidades estructurales importantes y objeto de estudio dentro de la química de productos naturales, metodologías sintéticas y en la química de materiales, ya que sus aplicaciones van desde fármacos, cristales líquidos, compuestos fluorescentes, polímeros, materiales conductivos, dendrímeros, etc., por lo que el desarrollo de nuevas metodologías que describan procedimientos simples para llevar a cabo la síntesis de biarilos resulta ser de gran importancia. Los procedimientos sintéticos para obtener compuestos biarílicos requieren de la presencia de algún catalizador metálico, donde principalmente se ha empleado al paladio para formar dichos catalizadores, sin embargo otros metales como el cobre, níquel, hierro y cobalto también han sido utilizados. Los complejos de Pd(II) empleados como precatalizadores en las

reacciones de acoplamiento han sido también objeto de diversos estudios, sintetizándose una gran variedad de nuevos ligandos que resultan ser más selectivos frente a una gran diversidad de condiciones de reacción, grupos funcionales, concentraciones, etc.

Por todo esto, en el presente trabajo de tesis describimos la síntesis de un nuevo complejo de Pd(II) con la 4-aminoantipirina, el 4-AAP-Pd(II) **5**, que se utilizará como pre-catalizador en la reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos **1a – 1m**. Describiendo así una de las pocas metodologías sintéticas para llevar a cabo dicha reacción de homoacoplamiento que involucran condiciones de reacciones simples, económicas y no tóxicas.

## 2. ANTECEDENTES.



## 2.1 Origen de la catálisis Reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.

La catálisis es un proceso químico que ha existido desde el origen del universo y ha formado parte de innumerables sucesos, entre ellos puede decirse que la vida fue originada debido a un proceso catalítico. En la Edad Media, cuando los alquimistas observaron que con la adición de determinado tipo de sustancias, los componentes de una mezcla se transformaban en otros muy diferentes, supusieron la existencia de una sustancia que pudiera transformar metales comunes, como el plomo, en otros preciosos como el oro, a esta sustancia la llamaron *Piedra Filosofal*<sup>1</sup>. Pasaron varios siglos hasta pasada la revolución industrial, cuando en realidad se comienza a entender la catálisis, siendo en 1836 cuando el padre de la química moderna, Jöns Jacob Berzelius, basado en los resultados obtenidos por Kirchhof, Mitscherlich y algunos otros, logra manifestar la primera definición de catálisis:

*"Se ha probado que algunas sustancias simples o compuestas, solubles o insolubles, tienen la propiedad de ejercer sobre otras sustancias un efecto muy diferente al de la afinidad química. A través de este efecto ellas producen descomposición en los elementos de esas sustancias y diferentes recombinaciones de esos elementos, de los cuales ellas permanecen separadas. Esta nueva fuerza desconocida hasta hoy es común a la naturaleza orgánica e inorgánica. Yo no creo que sea una fuerza completamente independiente de las afinidades electroquímicas, por el contrario, es una nueva manifestación de esa afinidad. Sin embargo, como no podemos ver su conexión y mutua dependencia es más conveniente dar a esta fuerza un nombre separado. Yo la llamaré "fuerza catalítica" y llamaré a la descomposición de sustancias por esta*

**fuerza, “catálisis”, de manera similar que a la descomposición de sustancias por la afinidad se le llama análisis”.**<sup>1</sup>

Por lo que se dedujo que aquella sustancia que promovía la catálisis sería llamada *catalizador*. Tras el descubrimiento de nuevos metales como el paladio (Pd), rodio (Rh), osmio (Os) y rutenio (Ru), y del nacimiento de la química orgánica como ciencia, comenzaron a realizarse numerosas investigaciones que demostraron la actividad catalítica de varios de éstos metales en diversas reacciones químicas. En año de 1913, Paul Sabatier escribió el primer libro sobre catálisis titulado “*La catalyse en Chimie Organique*”, en el cual se encontraban descritas algunas reacciones catalíticas entre las que describió la adsorción de hidrógeno por algunos metales de transición y su aplicación en la hidrogenación de grasas,<sup>2</sup> trabajo que lo llevó a compartir el Premio Nobel de Química en 1912, con Victor Grignard, creador de los conocidos reactivos de Grignard.

Finalmente en 1981, la IUPAC introduce la definición oficial de catalizador: “un catalizador es aquella sustancia que incrementa la velocidad de la reacción sin alterar la energía libre de Gibbs estándar de la misma; el proceso se denomina catálisis y la reacción en que está involucrado un catalizador se denomina reacción catalizada”.<sup>3</sup> De acuerdo a las definiciones citadas se intuye que el catalizador debe mantenerse inalterado durante la reacción, por lo que debería recuperarse y poder emplearse en otras reacciones, lo que resulta ser un tanto riguroso ya que el catalizador puede descomponerse en un proceso muy independiente a la reacción en que actúa y en la práctica, la recuperación del mismo es sumamente difícil, sobre todo debido a la cantidad realmente pequeña en que se emplea.

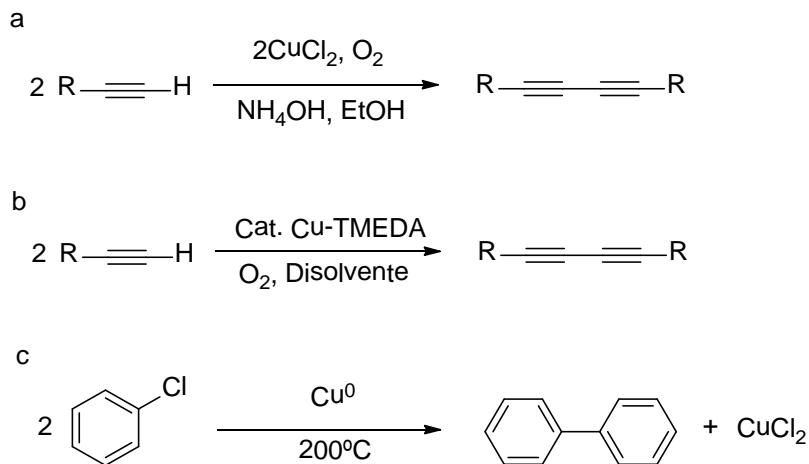
<sup>1</sup> a) Bard Lindström, L. J. A Brief Story Of Catalysis. *CATTech* , **2003**, 7(4), 130-138. b) Fuentes, S.; Díaz, G. Catalizadores, ¿La Piedra Filosofal del siglo XX? La ciencia para todos, **1997**, 9 – 11.

<sup>2</sup> Sabatier, P. En *Catalysis in Organic Chemistry* , **1922**, 342-604. Paul Sabatier, “The Method of Direct Hydrogenation by Catalysis”, **1966** ([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1912/sabatier-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1912/sabatier-lecture.html)).

<sup>3</sup> Compendium of Chemical Terminology. 2nd ed. (the "Gold Book"), Compilado por McNaught, A. D.; y Wilkinson, A. Blackwell Scientific Publications, Oxford. IUPAC, **1997**

## 2.2 Reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo (N, O, S, etc.)

La catálisis metálica se empezó a desarrollar en 1869 cuando el alemán Carl A. Glaser logró el homoacoplamiento del acetileno empleando CuCl, lo que dio lugar al primer acoplamiento C-C mediante la catálisis de metal.<sup>4</sup> A inicios del siglo XX, el alemán Fritz Ullmann continuó con los trabajos de Glaser y logró el homoacoplamiento del clorobenceno.<sup>5</sup> En 1962 Allan S. Hay, modificó la reacción de Glaser al introducir la TMEDA como un ligando para solubilizar al cobre, siendo éste uno de los primeros ligandos empleados en una reacción de acoplamiento.<sup>6</sup> (Esquema 1)



**Esquema 1.** a) Homoacoplamiento de Glaser, b) Homoacoplamiento de Hay, c) Homoacoplamiento de Ullmann.

Posteriormente en 1971, Kochi<sup>7</sup> y en 1972 Kumada<sup>8</sup> emplearon al níquel y al hierro respectivamente para estudiar el acoplamiento de los reactivos de Grignard. (Esquema 2)

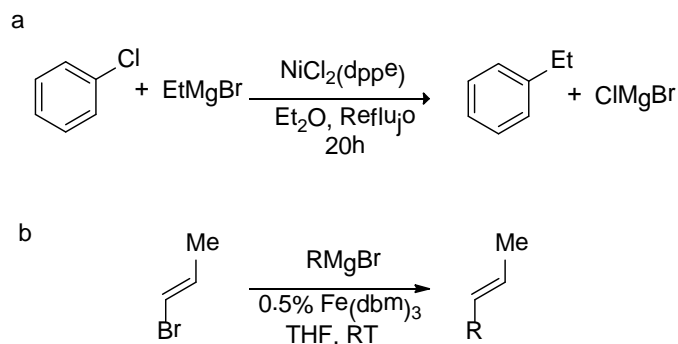
<sup>4</sup> Glaser, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422–424.

<sup>5</sup> Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174–2185.

<sup>6</sup> S. Hay, A. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27(9), 3320-3321

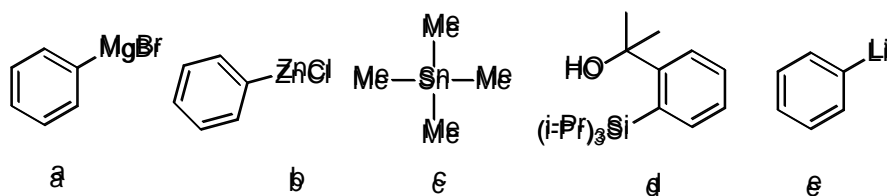
<sup>7</sup> a) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487. b) Tamura, M.; Kochi, J. K. *Synthesis*, **1971**, 303.

<sup>8</sup> a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374. b) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. **1972**, 94, 9268.



**Esquema 2.** a) Reacción de acoplamiento de Kochi, b) Reacción de acoplamiento de Kumada.

Otras reacciones que involucraron el uso de metales, aunque no como catalizadores, son las reacciones donde se emplean metales como potenciales especies nucleofílicas en la formación de enlaces C-C, de entre estos destacaron los magnesianos de Grignard,<sup>9</sup> los reactivos organocíncicos de Negishi,<sup>10</sup> los organostananos de Migita y Stille,<sup>11</sup> los organosilanos de Hiyama,<sup>12</sup> los alquenilcupratos de Normant,<sup>13</sup> y los organolíticos de Murahashi.<sup>14</sup> (Esquema 3)



**Esquema 3.** Reactivos organometálicos como nucleófilos. a) Organomagnesiano; b) Organozíncico; c) Organoestanano; d) Organosilano; e) Organolítico.

<sup>9</sup> Grignard V.; Moisan M.H. *Comp. Rend. Hebdom. des Sácnc.* **1900**, 1322-1325.

<sup>10</sup> Negishi E.; King A.O.; Okukado N., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821

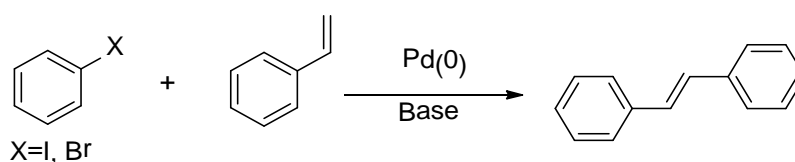
<sup>11</sup> a) Kosugi M.; Simizu Y.; Migita T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423; b) Milstein D.; Stille J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.

<sup>12</sup> a) Hatanaka Y.; Hiyama T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; b) Matsui K., Hiyama T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2403.

<sup>13</sup> Alexakis, N. J. A., Normant J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 959.

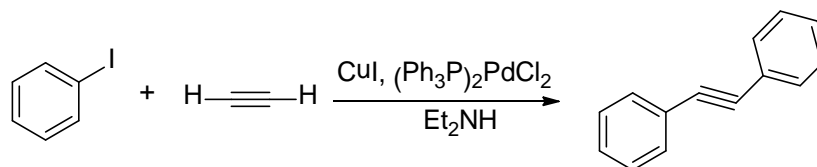


Aunque éstos compuestos organometálicos resultaron ser de gran utilidad en las reacciones de acoplamiento con otros metales como el zinc (Zn), cobre (Cu) o níquel (Ni), en 1968, Richard F. Heck, introdujo al paladio como el catalizador metálico más eficiente, relativamente económico, versátil y tolerante frente a una gran variedad de reactivos y sustituyentes en las materias primas.<sup>15</sup> Por lo que el paladio fue aplicado a las metodologías ya existentes, optimizándolas y convirtiendo a Heck en el padre de la catálisis con Paladio. A inicios de los 70's, Mizoroki y Heck describieron el acoplamiento, catalizado por paladio, entre una olefina y un haluro, dando origen a la reconocida reacción de Mizoroki-Heck (Esquema 4).<sup>16</sup>



**Esquema 4.** Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck

Otra reacción de gran importancia es la descrita por Kenkichi Sonogashira donde involucra el acoplamiento entre alquinos terminales con haluros o pseudohaluros olefínicos o aromáticos en presencia de un co-catalizador de cobre (Esquema 5).<sup>17</sup>



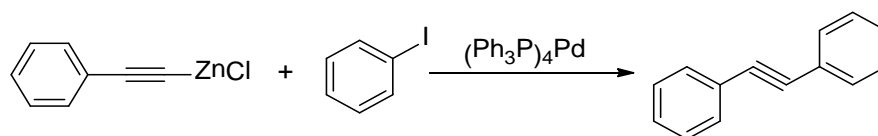
**Esquema 5.** Reacción de acoplamiento de Sonogashira

<sup>15</sup> 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*, 5538, e) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5542.

<sup>16</sup> a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581

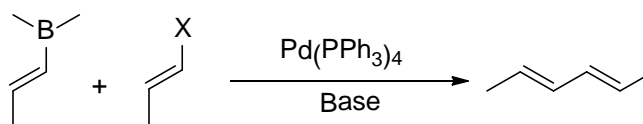
<sup>17</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 4467–4470.

Poco después, se describieron nuevas reacciones para la formación de enlaces C-C bajo catálisis de paladio, así, Ei-ichi Negishi describió el acoplamiento entre un haluro y un compuesto organozíncico (Esquema 6).<sup>18</sup>



**Esquema 6.** Reacción de acoplamiento de Negishi

Finalmente, en 1979 Akira Suzuki y Norio Miyaura describen el acoplamiento de un ácido arilborónico y un haluro en presencia de base, dando lugar a una de las reacciones más importantes y estudiadas dentro de la química orgánica contemporánea, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura (Esquema 7).<sup>19</sup>



**Esquema 7.** Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

De tal magnitud han sido los estudios y los avances en las reacciones de formación de enlaces C-C a través de procesos catalizados por paladio, que en 2010, la Real Academia Sueca de las Ciencias otorgó el premio Nobel de

<sup>18</sup> a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821; b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683-684; c) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J., Jr.; Silveira, A., Jr. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-36

<sup>19</sup> a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437 b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866.

Química a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus trabajos sobre las reacciones de acoplamiento.



**Figura 1.** a) Ei-ichi Negishi, b) Richard F. Heck, c) Akira Suzuki

### 2.2.1 Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

En 1972, Kumada y Tamao<sup>20</sup> y de forma independiente Corriu<sup>21</sup> reportaron la reacción de acoplamiento de reactivos de Grignard con haluros de alqueno o arilo utilizando como catalizador un complejo de níquel (II), tres años más tarde Murahashi<sup>22</sup> describió el primer acoplamiento con paladio de los reactivos de Grignard y un año después Negishi describió la misma reacción pero utilizando complejos organometálicos de aluminio,<sup>23</sup> zinc<sup>24</sup> y zirconio.<sup>25</sup>

<sup>20</sup> a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; b) Tamao, K.; Zembayashi, M.; Kiso, Y.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, C 91. c) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669.

<sup>21</sup> Corriu, R. J. P.; Mase, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

<sup>22</sup> Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C 39.

<sup>23</sup> a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596. b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.

<sup>24</sup> a) Negishi, E.; King, A.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. b) King, A.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. c) Negishi, E.; King, A.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.

<sup>25</sup> Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168.

Pese a que los compuestos organometálicos mencionados han resultado de gran utilidad en reacciones de acoplamiento con paladio, son realmente los compuestos organoborados, los que han tenido un alto impacto en las últimas décadas, principalmente debido a su estabilidad térmica, así como a que las reacciones en que se ven involucrados pueden llevarse a cabo en medios acuosos, en presencia de oxígeno, presentan una fácil manipulación y a que los subproductos obtenidos por empleo de compuestos organoborados en las diferentes condiciones de reacciones resultan ser inocuos. Sin embargo, una de las pocas limitaciones que tienen este tipo de compuestos, es el carácter electrofílico que presenta el boro, desventaja que es superada cuando se agrega una base al medio de reacción.<sup>26</sup>

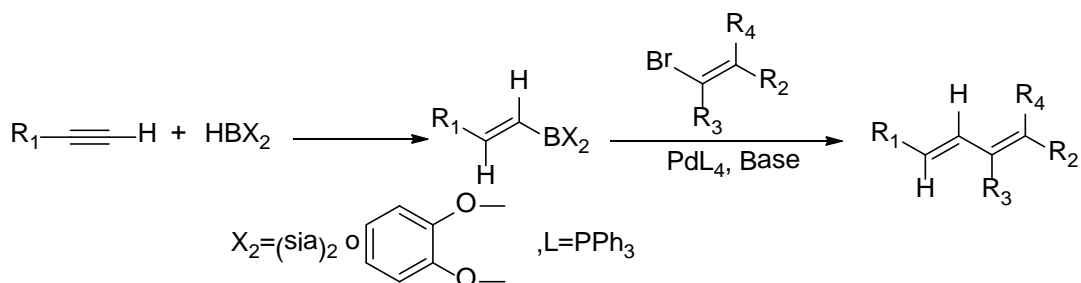
Entre los químicos pioneros en el estudio de los compuestos organoborados, se encuentra Herbert C. Brown quien describió una importante metodología para la síntesis de compuestos organoborados, la hidroborcación.<sup>27</sup> Akira Suzuki, inspirado por los trabajos de Brown, decidió solicitar un trabajo postdoctoral con él y años después Suzuki, creó su propio grupo de trabajo donde desarrolló una gran cantidad de investigaciones relacionadas con los compuestos organoborónicos.<sup>28</sup> Aunque los trabajos de Suzuki sobre compuestos organoborónicos se extendieron por más de 30 años, fue en 1979 cuando junto a Norio Miyaura y Kinji Yamada logró cambiar la química de dichos compuestos al llevar a cabo la primera reacción de acoplamiento de éstos compuestos organoborados con haluros de alqueno y alquino en presencia de un catalizador de Pd(0) y que hoy en día es conocida como “Reacción de Suzuki-Miyaura” o “Acoplamiento de Suzuki”. (Esquema 8).<sup>29</sup>

<sup>26</sup> a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178. b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749. c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, *46*, 848. d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 1043.

<sup>27</sup> a) Brown, H.C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *80*, 1504. b) Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *12*, 117.

<sup>28</sup> Suzuki, A. *Heterocycles*. **2010**, *80*(1), 15 – 43.

<sup>29</sup> a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437 b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866. c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.



**Esquema 8.-**Acoplamiento de Suzuki- Miyaura.

Tras la primera reacción de los compuestos organoborónicos se inició un gran número de investigaciones sobre ésta metodología, convirtiéndose en la reacción de acoplamiento más estudiada hasta la fecha.<sup>30</sup>

El mecanismo de reacción que sigue la reacción de acoplamiento también ha sido ampliamente estudiado, llegando a esclarecer el ciclo catalítico que se lleva a cabo en la reacción de Suzuki-Miyaura y que de forma general es el que muestra cualquier reacción de acoplamiento catalizada por paladio que involucre un compuesto organometálico y a un haluro. Dicho ciclo catalítico consta de tres etapas (Esquema 9):

- *Adición oxidativa:* Es la primera etapa del ciclo catalítico, consiste en la adición de la especie electrofílica (haluro) a la especie de Pd(0), esta etapa generalmente se acompaña de fosfinas u otros ligandos, ya que éstos permiten formar especies estables de Pd(II), las especies electrofílicas como arilos, alquénilos y/o alquínilos generalmente requieren fosfinas o ligandos

<sup>30</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 Synthesis via Boranes*, Vol 3, *Aldrichim. Acta*, 2003. e) Miyaura, N. *Top Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11. f) Suzuki, A., In *Handbook of Organopalladium Chemistry for organic Synthesis*, Negishi, E., de Meijere, A., Eds., Wiley-Interscience: New York, (2002); Vol. 1, Chapter III, p. 249. g) Miyaura, M., In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd. Ed., de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, (2004); Vol. 1, Chapter 2. h) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis*, **2004**, 2419. i) Alonso, F.; Beletskaya, I. P., Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047. j) Fihri, A.; Bouhrara, M.; Nekoueishahraki, B.; Basset, J.-M.; Polshettiwar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5181.

aromáticos (no muy densos en electrones).<sup>31</sup> La reactividad relativa de esta etapa decrece de acuerdo al siguiente orden I >OTf >Br >>Cl >>>OR (R=Ts, Ms, Ac, etc), es decir que mientras más fuerte sea el enlace C-X (X = grupo saliente) mayor dificultad se presentara durante ésta etapa.<sup>32</sup>

*Transmetalación:* Consiste en el intercambio boro-paladio. En un inicio se pensó que en esta etapa se favorecía la cuaternización del boro, lo que se lograba agregando una base a la reacción, sin embargo, los estudios realizados por Amatore, Jutand y Hartwig sugieren que bases como hidroxilo, alcoxi o acetato forman intermediarios de las mismas con especies de Pd(II), facilitando el proceso de transmetalación.<sup>33</sup>

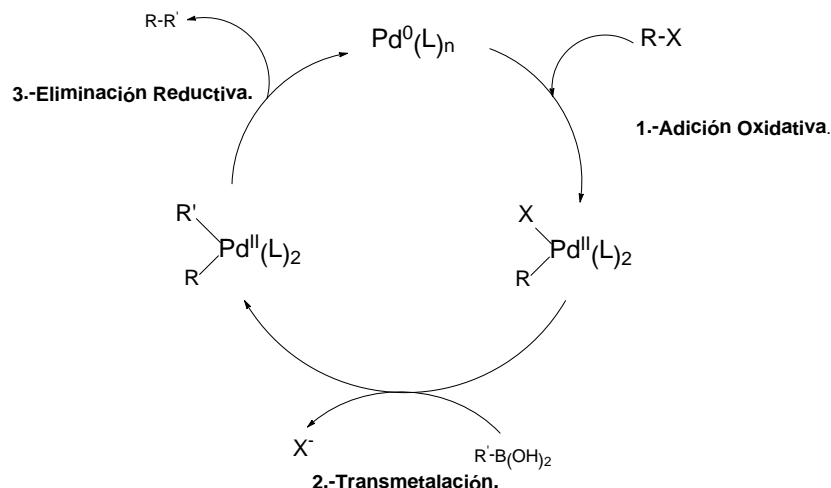
*Eliminación Reductiva:* Es la última etapa del ciclo catalítico, consiste en la formación del enlace C-C y la regeneración de la especie de Pd(0). Al igual que en un gran número de reacciones, en las de acoplamiento que involucran compuestos organoborónicos, existen reacciones competitivas no deseadas, de entre estas reacciones destacan el homoacoplamiento de los reactantes y la protodeboración del enlace C-B.<sup>34</sup>

<sup>31</sup> a) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic: New York, **1985**; b) Tamao, K. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G.; Eds. Pergamon: New York, **1991**, 3, 435. c) Hegedus, L. S. *Organometallics in Organic Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, **1994**, 383.

<sup>32</sup> Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749.

<sup>33</sup> 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, 2116-2119.

<sup>34</sup> a) Clapham, K. M.; Batasanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2155. b) Coudret, C.; Mazena, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5293.



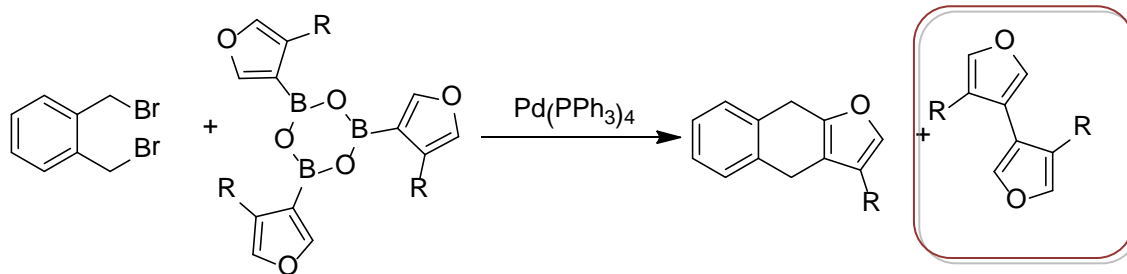
**Esquema 9.** Ciclo catalítico generalizado de las reacciones de acoplamiento.

## 2.2.2 Reacciones de homoacoplamiento

Aunque las reacciones de homoacoplamiento reductivo de electrófilos derivados de arenos (haluros, triflatos) catalizado por paladio son bien conocidas y han sido extensamente estudiadas durante mucho tiempo,<sup>35</sup> el homoacoplamiento de especies nucleofílicas o también conocido como homoacoplamiento oxidativo, no llamó la atención hasta que Song y Wong describieron la síntesis de compuestos oligoméricos a las organoboroximas, como resultado del acoplamiento de compuestos organoborados. De ésta manera Song logró sintetizar un oligómero derivado de furano que de otra manera resultaría muy difícil o imposible obtener (Esquema 10).<sup>36</sup>

<sup>35</sup> a) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469. b) Amatore, C.; Jutand, A.; Mottier, M. J. *Electroanal. Chem.* **1991**, *306*, 125-140; c) Jutand, A.; Mosleh, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 261-274.

<sup>36</sup> Song, Z. Z., Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3.



**Esquema 10.** Síntesis de oligómeros derivados de organoboroximas.

Poco después, Moreno-Mañas describió el primer homoacoplamiento de ácidos borónicos utilizando especies tanto de Pd(0) como de Pd(II) como catalizadores.<sup>37</sup> Posteriormente Koza utilizó Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Kabalka utilizó cloruro de sulfonilo como agentes oxidantes altamente eficientes.<sup>38</sup>

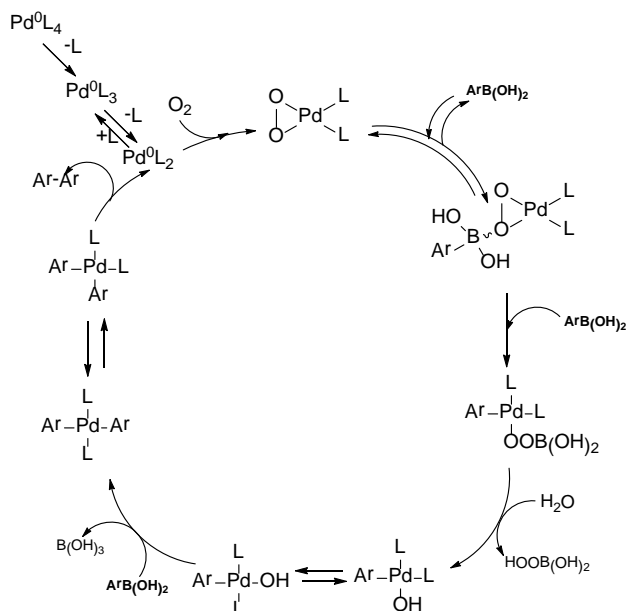
Adamo y Alatore propusieron uno de los primeros mecanismos de reacción para el homoacoplamiento oxidativo de compuestos organoborados. En éste mecanismo se involucró a un complejo peroxo-Pd, que no solo aumentó la velocidad de reacción, sino que favoreció la reoxidación del catalizador permitiendo el uso de concentraciones bajas del mismo (Esquema 11).<sup>39</sup>

<sup>37</sup> Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346-2351.

<sup>38</sup> a) Koza, D. J.; Carita, E.; *Synthesis* **2002**, 2183-2186 b) Kabalka, G. K.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3067-3068.

<sup>39</sup> Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6829-6836.



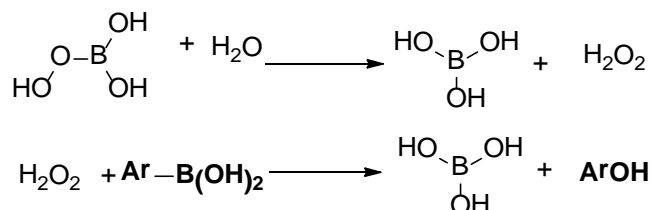


**Esquema 11.** Mecanismo de reacción de homoacoplamiento oxidativo.

Tal como se describe el mecanismo de reacción de homoacoplamiento, se requiere de la presencia de oxígeno molecular para que se complete el ciclo catalítico. El derivado fenólico es siempre el subproducto principal obtenido en el homoacoplamiento oxidativo de ácidos borónicos en presencia de  $\text{O}_2$ .<sup>40</sup> Los estudios sugieren que durante el ciclo catalítico se forman especies de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , las cuales reaccionan competitivamente con el ácido borónico para formar el correspondiente fenol (Esquema 12).<sup>41</sup>

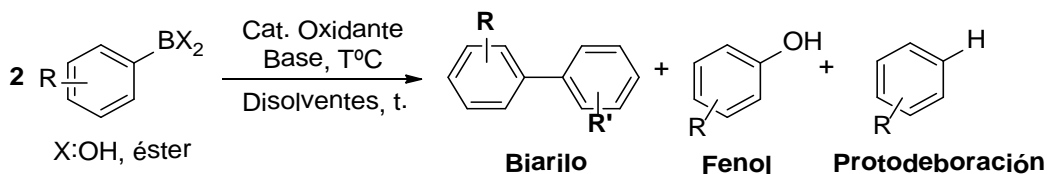
<sup>40</sup> Aramendia, M. A.; Lafont, M.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592-3594

<sup>41</sup> Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Activation of Molecular Oxygen by Metal Complexes. In Metal-catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: New York, **1981**; Chapter 4, pp 71-119



**Esquema 12.** Mecanismo de formación de fenoles.

De ésta manera en los últimos 10 años se han desarrollado diversas metodologías para la síntesis de biarilos por homoacoplamiento de ácidos fenil borónicos, utilizando paladio como catalizador y una gran variedad de condiciones tales como: sistemas homogéneos y heterogéneos, ausencia de bases, fosfinas o incluso el uso de metodologías poco usuales como lo son la irradiación por ondas de ultrasonido.



**Esquema 13.** Reacción generalizada de reacciones de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos.

De manera general uno de los principales objetivos en las reacciones de homoacoplamiento oxidativo es evitar la formación de subproductos de menor interés como la formación de derivados fenólicos y productos de protodeboronación. En la tabla 1 se describe de forma general los procedimientos más relevantes descritos recientemente en donde se han empleado diversos catalizadores de metales como el Ro, Ni, Cu, Cr, aunque es el paladio el que mejores resultados ha mostrado.

**Tabla 1.** Reacciones de Homoacoplamiento

Autor	Catalizador y concentración	Oxidante	Condiciones	Sustratos	Rend. %
George W. Kabalka <sup>42</sup>	3%mol PdCl <sub>2</sub>	<i>p-Tol-SO<sub>2</sub>Cl</i>	Agua, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , T. A.	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	56-97
Ayhan S. Demir <sup>43</sup>	5%mol Cu(OAc) <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	DMF, 100°C	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	35-86
Jincheng Mao <sup>44</sup>	3%mol Pd(OAc) <sub>2</sub>	Aire	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Acetona/Agua, T.A.	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	53-97
Armido Studera <sup>45</sup>	3%mol RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	TEMPO	Dioxano/Agua, 130°C	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	40-82
Alessandro Prastaro <sup>46</sup>	0.05%mol Pd <sub>np</sub>	Aire	Agua, Buffer pH = 8.9, Te-Dps, 100°C	Ar-B(OH) <sub>2</sub> Ar-BF <sub>3</sub> K	63-92 60-87
Nan Wu <sup>47</sup>	6%mol Pd(OAc) <sub>2</sub>	Aire	Agua, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 10°C	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	47-93
Babak Kaboudin <sup>48</sup>	1eq CuSO <sub>4</sub>	Aire	DMF, 50°C	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	47-88
Takanori Matsuda <sup>49</sup>	5%mol NaAuCl <sub>4</sub>	Aire	EtOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 50°C.	Ar-B(OH) <sub>2</sub> Ar-B(OR) <sub>2</sub> Ar-BF <sub>3</sub> K	11-79 61-82 44-64
Meiming Luo <sup>50</sup>	2%mol CuCl	Aire	MeOH, T.A.	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	43-93
Zhonggao Zhou <sup>51</sup>	0.01%mol Pd(OAc) <sub>2</sub>	Aire	EtOH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , T.A.	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	83-98

<sup>42</sup> Kabalka, G. W.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3067-3068

<sup>43</sup> Demir, A. S.; Reis O.; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10130-10134

<sup>44</sup> Xu, Z.; Mao J.; Zhang Y. *Catalysis Communications*, **2008**, 9, 97–100

<sup>45</sup> Voglera, T.; Studera, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1963–1967

<sup>46</sup> Prastaro A.; Ceci P.; Ciancone E.; Boffi A.; Fabrizi G.; Cacchi S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2550-2552.

<sup>47</sup> Wu, N.; Li, X.; Xu, X.; Wang, Y.; Xu, Y.; Chen, X. *Lett. in Org. Chem.* **2010**, 7, 11-14

<sup>48</sup> Kaboudin, B.; Haruki, T.; Yokomatsu, T. *Synthesis*, **2011**, 1, 91–96

<sup>49</sup> Matsuda, T.; Asai, T.; Shiose, S.; Kato, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4779-4781

<sup>50</sup> Cheng, G.; Luo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519–2523

<sup>51</sup> Zhou, Z.; Hu, Q.; Du, Z.; Xue, J.; Zhang, S.; Xie, Y. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **2012**, 42, 940–943.

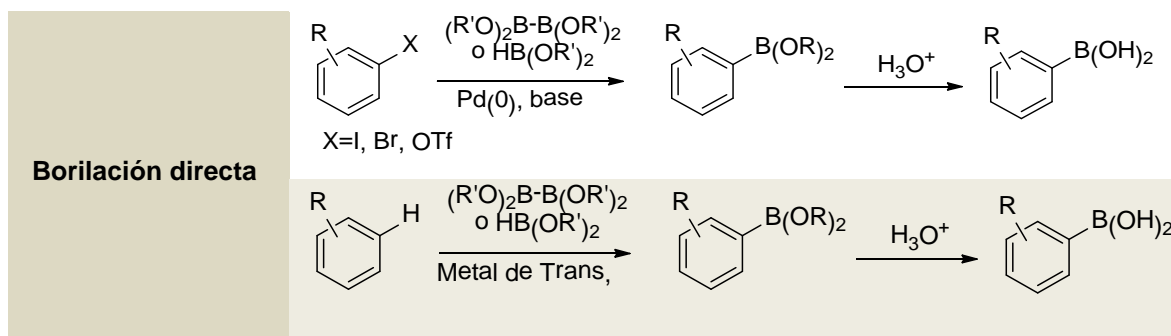
Así mismo el acoplamiento oxidativo de compuestos organoborónicos de similar densidad electrónica para la síntesis de biarilos asimétricos ha comenzado a estudiarse, sin embargo dicho estudio no arrojó resultados de importante relevancia.<sup>50</sup>

Como se ha ido describiendo a través de este apartado, el homoacoplamiento oxidativo de derivados organoborados es una metodología emergente de gran relevancia que, principalmente, permite sintetizar biarilos simétricos. Un importante punto a tomar en cuenta y que pone en manifiesto la mayor ventaja de ésta metodología, es la relativa facilidad que presenta la síntesis de los ácidos borónicos, pudiéndose obtener a partir de compuestos organometálicos, por hidroborcación directa mediada por grupos directores o por boronación de haluros, los cuales, como los cloruros, presentan cierta dificultad dentro de las reacciones de acoplamiento<sup>52</sup>. Un resumen generalizado de la síntesis de ácidos borónicos es descrito en la tabla 2.

**Tabla 2.** Metodologías comunes de síntesis de ácidos borónicos.

Método	Esquema
<b>Intercambio Metal-haluro</b>	<p>X=I, Br</p>
<b>Transmetalación</b>	<p>X=Si, Sn; R=Alquilo</p>
<b>Ortometalación</b>	<p>GD=Grupo director</p>

<sup>52</sup> Hall, D. G. (2006). Structure, Properties, and Preparation Of Boronic Acid. En D. G. Hall, *Boronic Acids*. 2006 . 28-34. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim, Alemania.



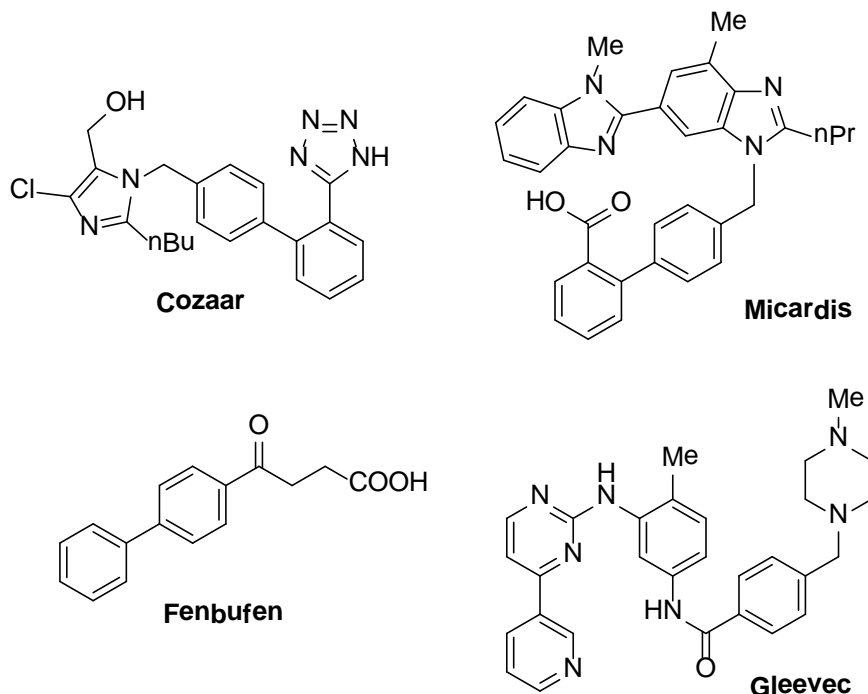
## 2.3 Compuestos biarílicos como importantes grupos estructurales

Los compuestos biarílicos, tanto simétricos como asimétricos son importantes grupos estructurales que forman parte de un gran cantidad de moléculas con alto valor agregado como los son fármacos, productos naturales, agroquímicos, dendrímeros, cristales líquidos y polímeros. Este tipo de compuestos han sido bien estudiado desde inicios del siglo pasado, siendo su síntesis uno de los principales objetivos de los químicos sintéticos de hoy en día. Este tipo de unidades estructurales pueden ser ampliamente divididos en dos grupos: Biarilos asimétricos y biarilos simétricos.

### 2.3.1 Biarilos asimétricos

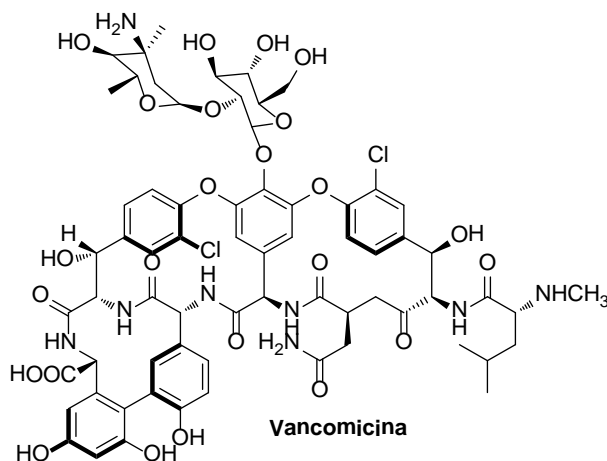
Los biarilos asimétricos son importantes unidades estructurales que conforman parte de una gran cantidad de moléculas, tanto de origen sintético como de origen natural, éste tipo de moléculas ha sido sintetizada desde el mismo nacimiento de las reacciones de acoplamiento y son principalmente las reacciones de Suzuki-Miyaura, Negishi y Hiyama, metodologías empleadas ampliamente en su síntesis. Los biarilos asimétricos forman parte de importantes fármacos como el Cozaar® y el Micardis®, antihipertensivos muy distribuidos en la actualidad; Fenbufen®

un antiinflamatorio no esteroideo utilizado en el tratamiento de la osteoartritis, o anticancerígenos como el Gleevec®. Figura 2



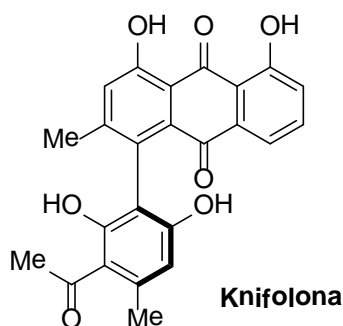
**Figura 2.** Fármacos con estructuras biarílicas asimétricas en su composición.

Dentro de la naturaleza también existen importantes moléculas con biarilos asimétricos en su estructura, una de éstas moléculas de gran importancia y que es producida naturalmente por la bacteria *Nocardia orientalis*, es el antibiótico vancomicina, Figura 3.



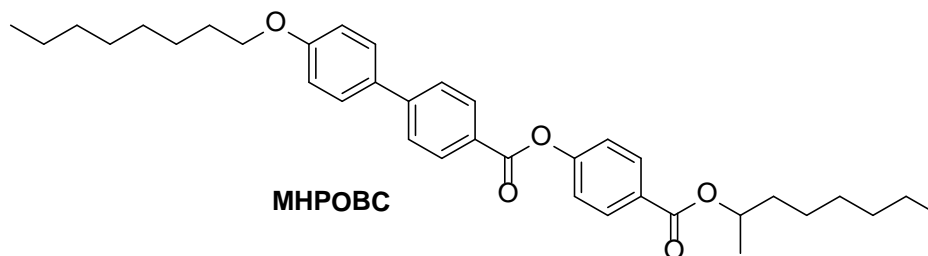
**Figura 3.** Estructura de la vancomicina

Otro producto natural, la knifolona antrona, aislada de *Knophia foliosa*, que presenta un potente efecto anti-protozoarios y que refleja baja citotoxicidad a células de mamíferos<sup>53</sup>, posee una estructura constituida principalmente por una estructura biarílica.(Figura 4)



**Figura 4.** Estructura de la knifolona

Asimismo, los compuestos biarílicos asimétricos forman parte de una gran cantidad de polímeros y cristales líquidos como el MHPOBC (Figura 5)

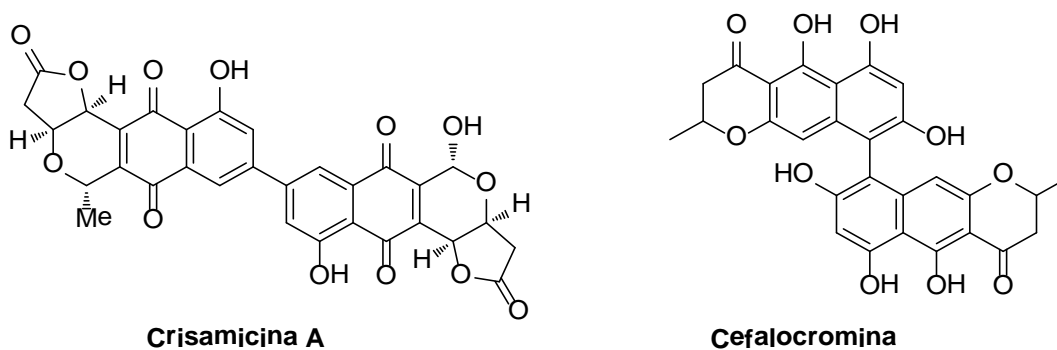


**Figura 5.** Estructura del cristal líquido MHPOBC.

<sup>53</sup> Habtemariam, S. *Food Chemistr.* **2007**, *102*, 1042-1047

### 2.3.2 Compuestos Biarílos simétricos

En contraste a sus homólogos simétricos, los biarilos simétricos aunque pueden sintetizarse mediante las metodologías de acoplamiento cruzado clásicas, no han sido muy bien estudiadas en lo que a su síntesis se refiere, siendo la metodología de Ullmann la más ampliamente utilizada para su síntesis. Las estructuras simétricas y más aun las biarílicas, toman importancia al observarse que gran parte de los compuestos obtenidos a partir de productos naturales presentan una considerable simetría, al observarse la actividad farmacológica de éstos compuestos y al no poderse obtener en cantidad suficiente para su comercialización, por lo que se han comenzado a desarrollar nuevas procedimientos para su síntesis en el laboratorio. De entre la gran gama de éstos compuestos podemos mencionar a la crisamicina A (*Micromonospora fusca*) y a la cefalocromina (*Cosmospora vilior*), productos de origen natural que presentan actividad anticancerígena<sup>54</sup>. Figura 6.



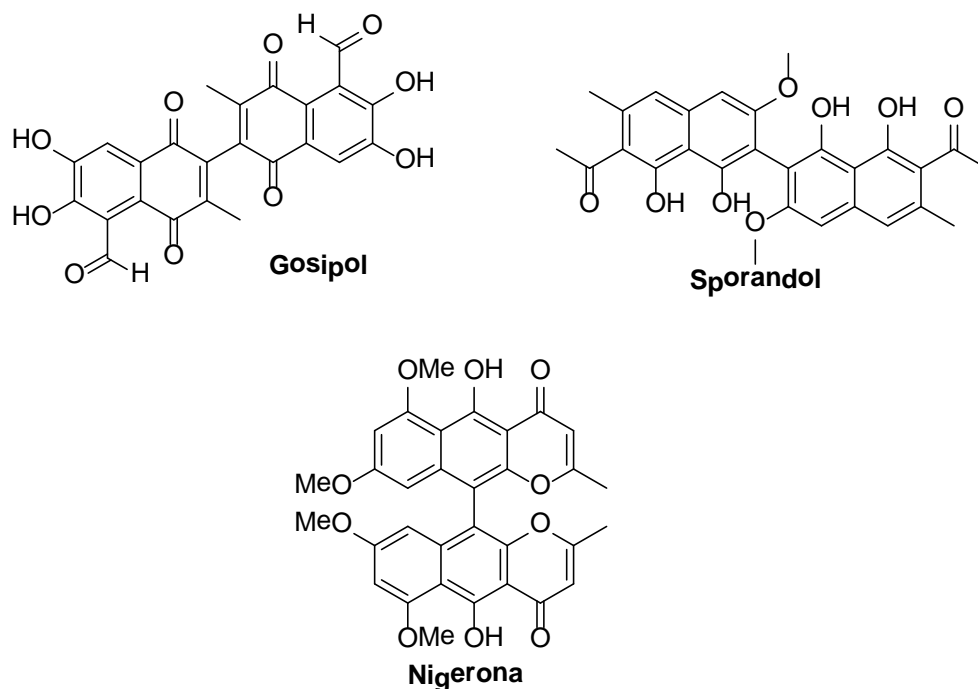
**Figura 6.** Compuestos naturales biarílicos con actividad anticancerígena.

<sup>54</sup>

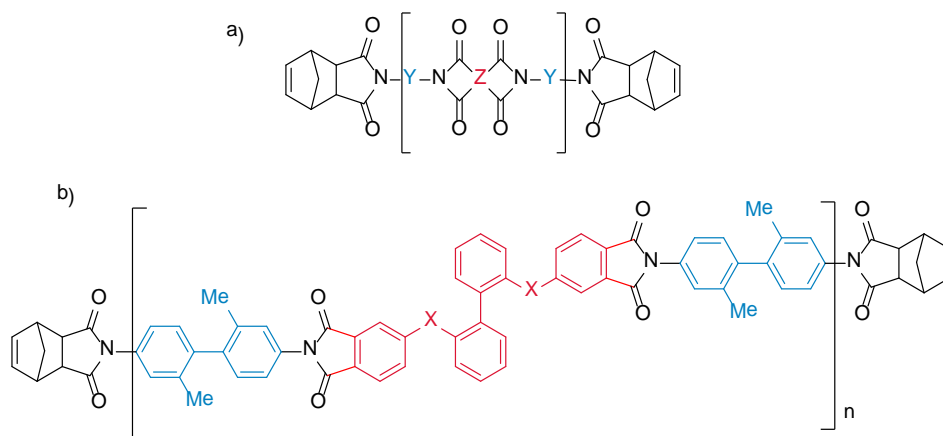
a) Fishcher, D. F.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926-5927; b) Hsiao, C.J.; Hsiao, G.; Chen, W.L.; Wang, S.W.; Chiang, C.P.; Liu, L.Y.; Guh, J.H.; Lee, T.H.; Chung, C.L. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 758-765.



Entre otros compuestos de origen natural existen el gospol, un polifenol obtenido de las semillas de algodón, al que se le han atribuido una gran diversidad de actividad biológica y medicinal, tales como inductor de la infertilidad en hombres, antimalárico, antifúngico, antitumoral y antiviral, sin embargo la actividad anticancerígena de sus derivados es la que más ha destacado en los últimos años<sup>55</sup>, siendo la síntesis vía reacción de Ullmann la utilizada con frecuencia<sup>56</sup>. De igual manera el sporandol, otro polifenol, producido por *Chrisosporium meridarium*, es una molécula con potencial actividad antiparasitaria<sup>57</sup> y la Nigerona otro producto natural simétrico con actividad antitumoral y antibacteriana.<sup>58</sup>



De igual forma que los biarilos asimétricos, los biarílicos simétricos también se encuentran presentes en la química de los polímeros, un ejemplo muy importante es su presencia en moléculas como las poliimidas, un tipo de polímero utilizado ampliamente en la industria aeroespacial, de los cuales muchos de sus derivados han sido sintetizados por la NASA.<sup>59</sup>

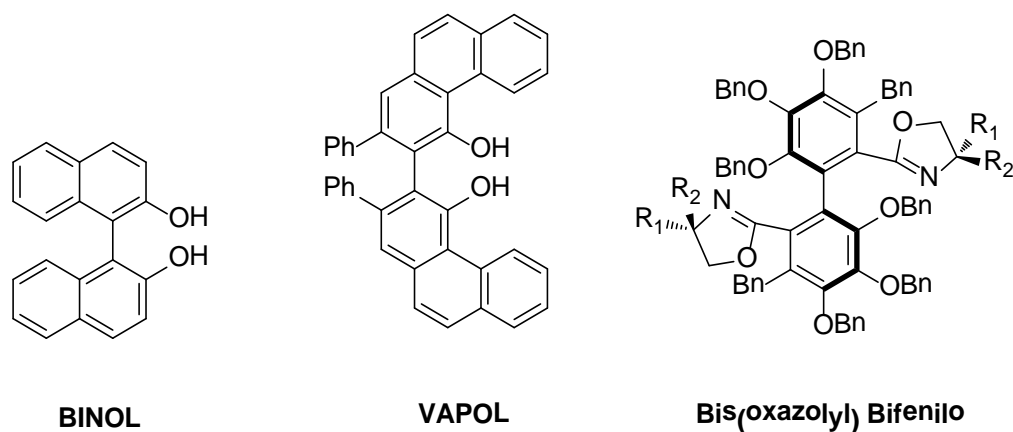


**Figura 8.** a) Estructura general de una poliimida, b) Ejemplo de poliimida, Z=PBDA, Y=BMBX

Por otra parte, también existen compuestos biarílicos empleados en la química sintética como ligandos de catalizadores, algunos muy conocidos como el BINOL y el VAPOL, aunque también existen otros con mayor complejidad, como los bis(oxazoly)l)bifenilos de Khanbabaee empleados como ligandos en catálisis de cobre(I) (Figura 9).<sup>60</sup>

<sup>59</sup> Ronald Eby, M. M. (2003). *Patente nº US6642348B2*. USA.

<sup>60</sup> Khanbabaee, K.; Basceken, S.; Flörke, U. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17(19), 2804-2812.



**Figura 9.-**Ligandos biarílicos simétricos.

Aunque existe una gran variedad de reacciones de acoplamiento con las que puede llevarse a cabo la síntesis de compuestos biarílicos simétricos, muchos de los compuestos antes mencionados no han sido sintetizados en el laboratorio, siendo el gosipol y la nigerona algunos de los pocos casos y limitándose a la reacción de Ullmann. Por estos motivos y dada su importancia en los últimos años se han desarrollado nuevas metodologías para síntesis de compuestos biarílicos de naturaleza simétrica, siendo las reacciones de homoacoplamiento oxidativo de las más prometedoras.

Así, combinando metodologías como las reacciones de acoplamiento cruzado y de homoacoplamiento se puede facilitar la síntesis de compuestos biarílicos de incluso grandes magnitudes como lo son los dendrímeros. Figura 10

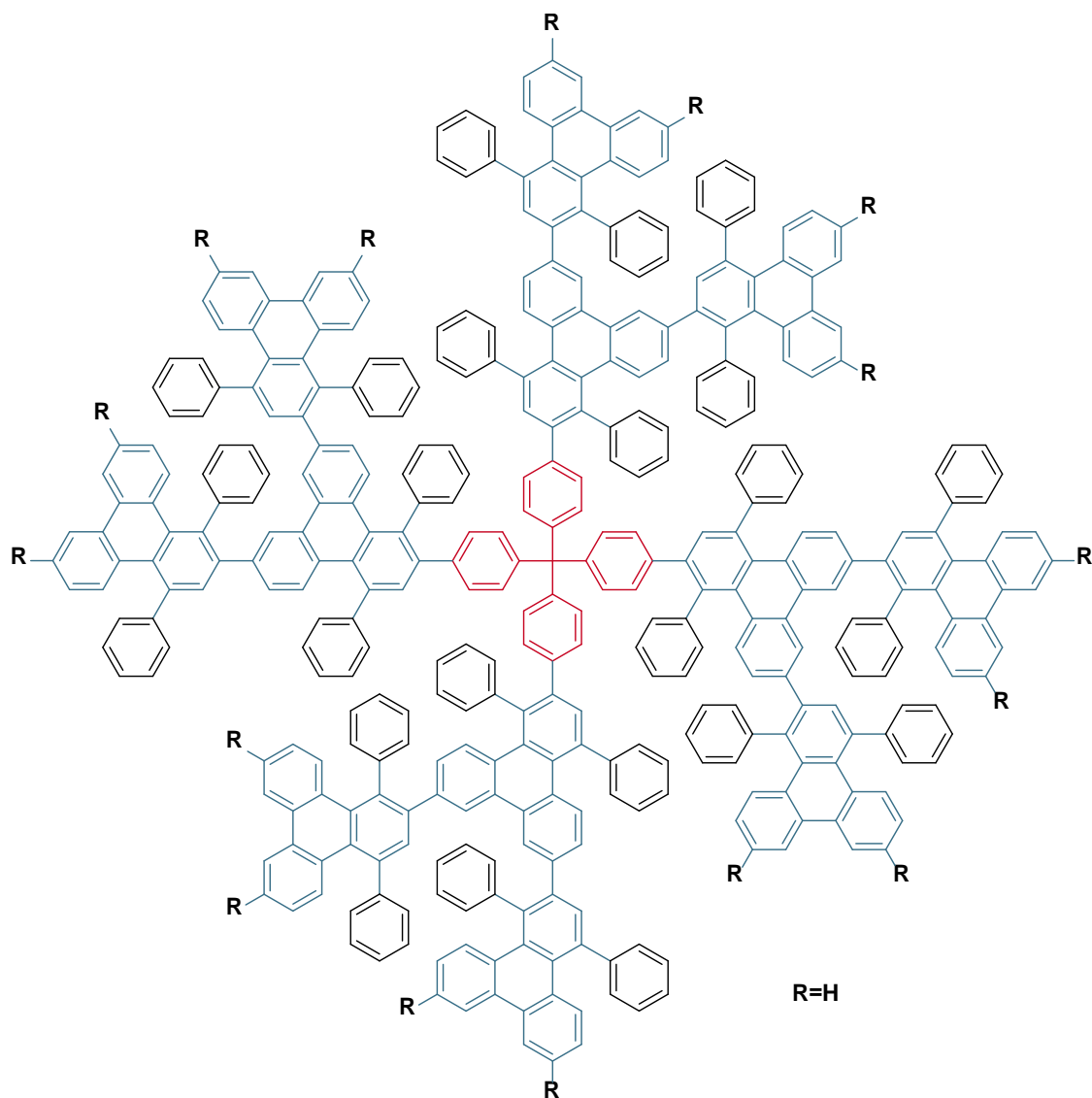
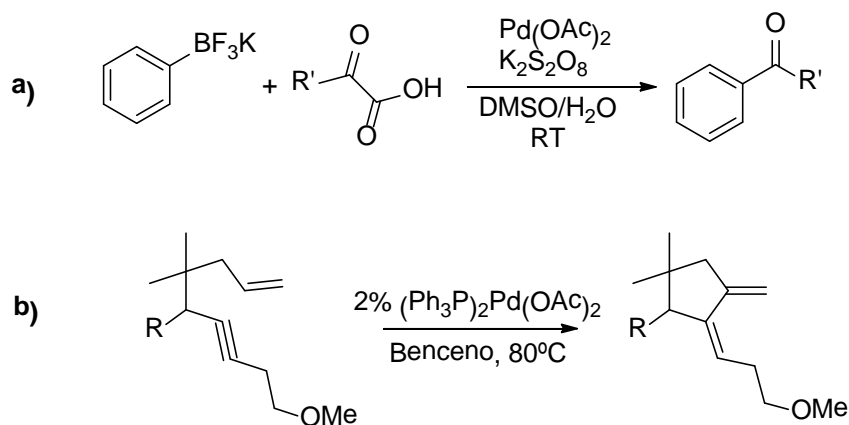


Figura 10. Dendrímero emisor de luz azul.<sup>61</sup>

<sup>61</sup> Qin, T.; Zhou, G.; Scheiber, H.; Bauer, R.E.; Baumgarten, M.; Anson, C.E.; List, E.J.W.; Mllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8292–8296

## 2.4 Complejos de paladio (II) como precatalizadores

El paladio, es uno de los metales más utilizados en la síntesis orgánica moderna, sin duda, debido a la eficiencia de sus complejos metálicos como catalizadores. La característica principal que hace posible el empleo eficiente de complejos de paladio como catalizadores es la facilidad que muestra el paladio por tener diferentes estados de oxidación, Pd(0) y Pd(II), por ejemplo, los catalizadores de Pd(0) resultan ser los más adecuados para las reacciones de acoplamiento, hidrogenación, hidrogenólisis y carbonilación,<sup>62</sup> mientras que el uso de catalizadores de Pd(II) se prefieren en reacciones tipo Wacker, oxidación alcohólica y cicloisomerización (Esquema 14).<sup>63</sup>



**Esquema 14.** a) Catálisis con Pd(0), b) Catálisis con Pd(II)

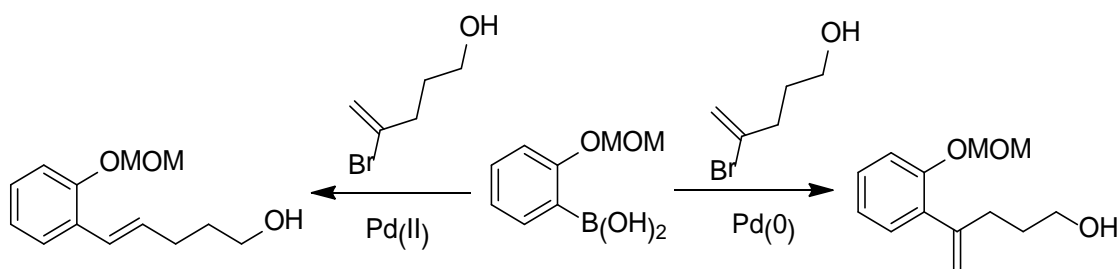
Tradicionalmente los compuestos de Pd(0) son obtenidos por reducción *in situ* de especies coordinadas de Pd(II) con alquenos, alcoholes, aminas, hidruros metálicos y fosfinas, a estos complejos se les denomina precatalizadores, ya que una de las propiedades de dichos

<sup>62</sup> a) Muzart, J. J. *J. Mol. Catal. Chem.* **2007**, 276, 62. b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644. c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2873. d) Negishi, E.-I.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979

<sup>63</sup> a) Negishi, E. I.; *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*; Wiley & Sons: New York, **2002**. b) Tsuji, J.; *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1995**. c) Tsuji, J.; *Palladium in Organic Synthesis*; Ed.; Springer: Berlin, **2005**

complejos de paladio es la de ser un acarreador del paladio, facilitando el paso de Pd(II) a Pd(0). Aunque el catalizador es regenerado durante el ciclo catalítico, tiene una desventaja ya que este catalizador regenerado presenta muy poca tolerancia al aire, agentes oxidantes y a la humedad, lo que limita su aplicación a sólo determinadas condiciones de reacción.<sup>64</sup>

En contraste, las reacciones catalizadas con complejos metálicos de Pd(II) no han sido muy estudiadas, notándose sólo algunos estudios en las últimas décadas.<sup>65</sup> Por otra parte, una de las ventajas de los complejos de Pd(II) es su alta estabilidad frente a condiciones de humedad y aire, no obstante tienen un problema principal que es la difícil reoxidación durante el ciclo catalítico, lo que dificulta su recuperación, en respuesta a ello se incorporó el uso de agentes oxidantes como co-catalizadores que facilitan el paso de Pd(0) a Pd(II), no obstante se observó que estos co-catalizadores pueden interferir con los reactantes, afectando el rendimiento y en algunos casos la quimio y estereoselectividad de las reacciones (Esquema 15).<sup>66</sup>



**Esquema 15.** Ejemplo de quimioselectividad de especies de Paladio

Tras el auge de las reacciones de acoplamiento, a finales de los 70's se inició la búsqueda de catalizadores cada vez más eficientes, que permitieron con

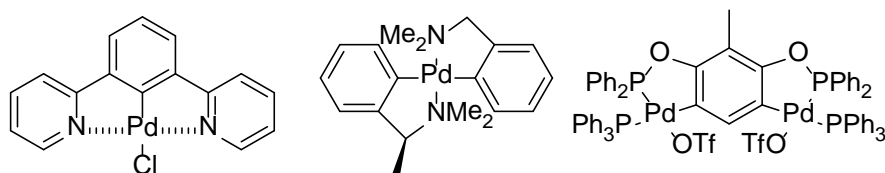
<sup>64</sup> a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, **1995**. b) Tsuji, J.; *Palladium in Organic Synthesis*; Ed.; Springer: Berlin, **2005**. c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, **2000**

<sup>65</sup> a) Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453.

<sup>66</sup> a) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400. b) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6612. c) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.*, **2009**, 3854. d) Contreras-Celedón, C. A.; Alonso Valdés, F. En escritura, **2014**.

una mayor facilidad el acoplamiento asimétrico, en un inicio, se utilizaron compuestos organofosforados como las fosfinas, de entre ellas la más fue la  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-Pd}(0)$ , complejo de paladio empleado originalmente en la reacción de Suzuki-Miyaura, también fueron probados algunos otros como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{Dppf})$ ,  $\text{Pd}(\text{Dba})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .<sup>67</sup>

Entre los primeros reportes relacionados a la síntesis de organocomplejos de paladio, se encuentran los trabajos llevados a cabo por Kleiman y Dubeck,<sup>68</sup> Molnar<sup>69</sup> y Onue quienes utilizaron derivados de azobenceno y aldoximas, bencilidenanilinas y cetoximas aromáticas respectivamente, en la síntesis de complejos metálicos libres de fósforo e introduciendo las bases de Schiff como potenciales grupos donadores de electrones, que resultaron no solo ser capaces de formar compuestos coordinados con metales, sino que bajo las condiciones adecuadas favorecían la metalación de átomos de carbono. La formación de enlaces C-Metal dieron el punto de partida para la primera generación de compuestos organometálicos de paladio actualmente conocidos como paladaciclos (Figura 11).<sup>70</sup>



**Figura 11.** Ejemplos de paladaciclos

Estos paladaciclos fueron caracterizados por primera vez en la década de 1960, sin embargo, tomaron mayor importancia en los 90's,

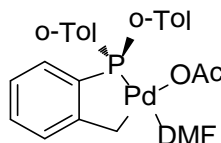
<sup>67</sup> a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437 b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866.

<sup>68</sup> Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544.

<sup>69</sup> Molnar, S. P.; Orchin, M. *J. Organometal. Chem.* **1969**, 16,196.

<sup>70</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) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823 d) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527.

cuando se demostró su actividad catalítica en reacciones de acoplamiento por Herrmann, quien sintetizó un paladaciclo que lleva su nombre (Figura 12).<sup>71</sup>



**Figura 12.** Estructura del paladaciclo de Herrmann

## 2.5 La 4-Aminoantipirina 4 como nuevo ligando en complejos de paladio

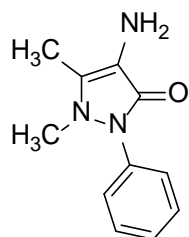
La antipirina o fenazona, es un derivado de pirazolona, sintetizado por primera vez en 1883 por Ludwing Knorr.<sup>72</sup> La fenazona logró captar la atención de la comunidad farmacéutica debido a la gran facilidad con que se obtenían derivados de ella, lo que dio origen a la producción de una gran número de nuevos compuestos, los cuales mostraron actividad antipirética como el metamizol, o la 4-aminoantipirina **4** o ampirina (Figura 4) que ha sido utilizada desde hace poco más de un siglo como agente en el análisis químico debido a que su reacción con fenoles presenta colores muy vistosos, convirtiendo a ésta molécula como el agente cromógeno preferido en una gran diversidad de reacciones para el diagnóstico clínico.<sup>73</sup>

<sup>71</sup> a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C. P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*(17), 1844; b) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem.* **1995**, *107*(17), 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*(17), 1848–1849

<sup>72</sup> Brune, K. "The early history of non-opioid analgesics". *Acute Pain* **1997**, 1: 33.

<sup>73</sup> a) Kaplan A. Glucose. *Clin Chem.* **1984**; 1032-1036. b) Trinder P. *Ann. Clin. Biochem.* **1969**, *6*, 24-33 c) Naito H.K.; Kaplan A. *Cholesterol. Clin. Chem.* **1984**, 1194-11206.;d) Meiattini F. *Clin. Chem.* **1978**, *24* (12): 2161-2165. e) Emerson, E. *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 417-428 f) Svobodová, D.; Fraenkl, M.; Gasparič, J. *Mikrochimica Acta*, **1971**, 381-390. g) Svobodová, M.; Fraenkl, J. Gasparič, J. *Mikrochimica Acta*, **1977**, 285-295





**4-aminoantipirina**

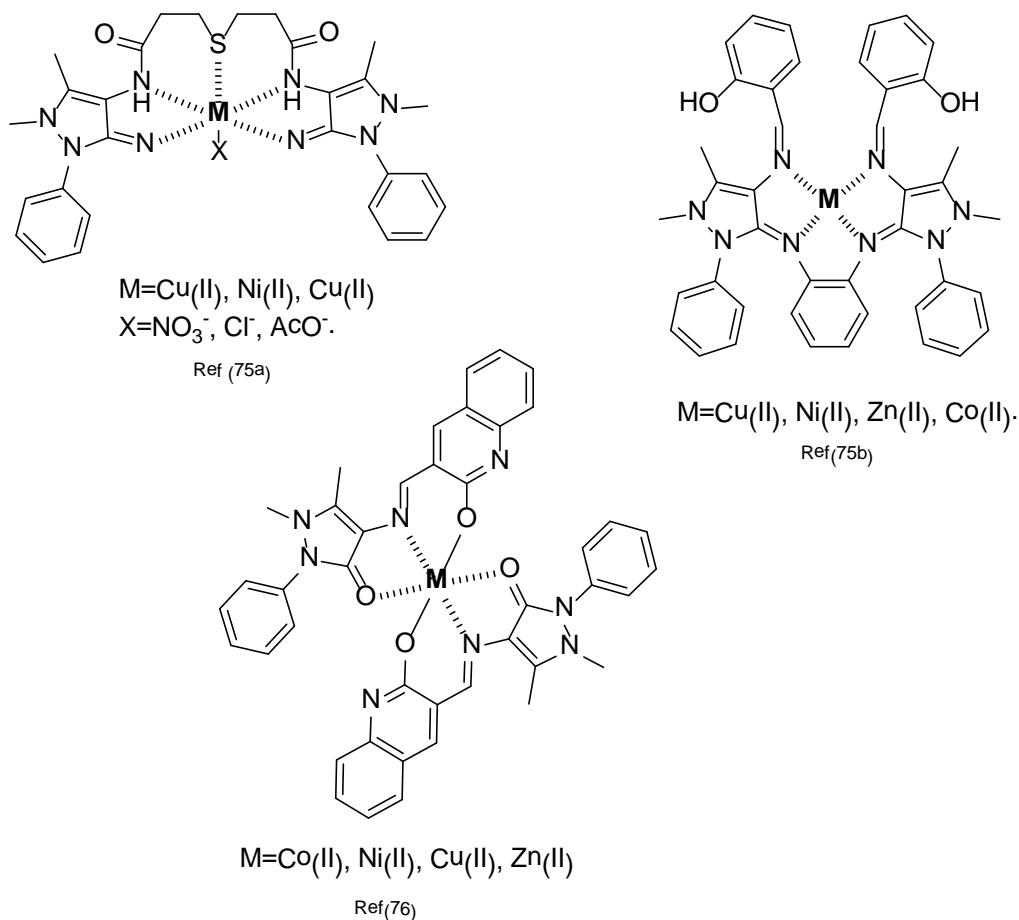
**Figura 13.** Estructura de la 4-aminoantipirina **4**

Más tarde, durante el último cuarto del siglo XX, se empezó a antipirina **4** y sus derivados en la formación de complejos con metales cobre, níquel, cromo, cobalto, platino, paladio, tierras raras y algunos otros,<sup>74</sup> observándose la potenciación de la actividad antimicrobiana<sup>75</sup> y anticonvulsiva.<sup>76</sup> (Figura 14).

<sup>74</sup> G. Shankar, R.R. Premkumar, S.K. Ramalingam. *Polyhedron*. **1986**, 5(4), 991–994

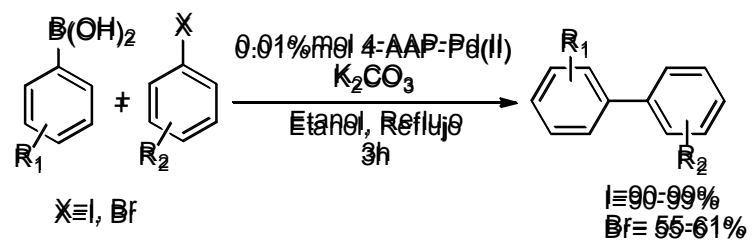
<sup>75</sup> a) Chandra I, S.; Jain, D.; Sharman, A.K.; Sharma, P. *Molecules* **2009**, 14, 174-190.; b) Raman, N.; Thalamuthu, S.; Dhavethu-Raja, J.; Neelakandan, M.A.; Banerjee S. *J. Chil. Chem. Soc.* **2008**, 53, 1450-1454.

<sup>76</sup> Kurdekar, G.S.; Sathisha, M.P.; Budagumpi, S.; Kulkarni, N.V.; Revankar, V.K. *Medicinal Chemistry Research*. **2012**, 21(9), 2273-2279.



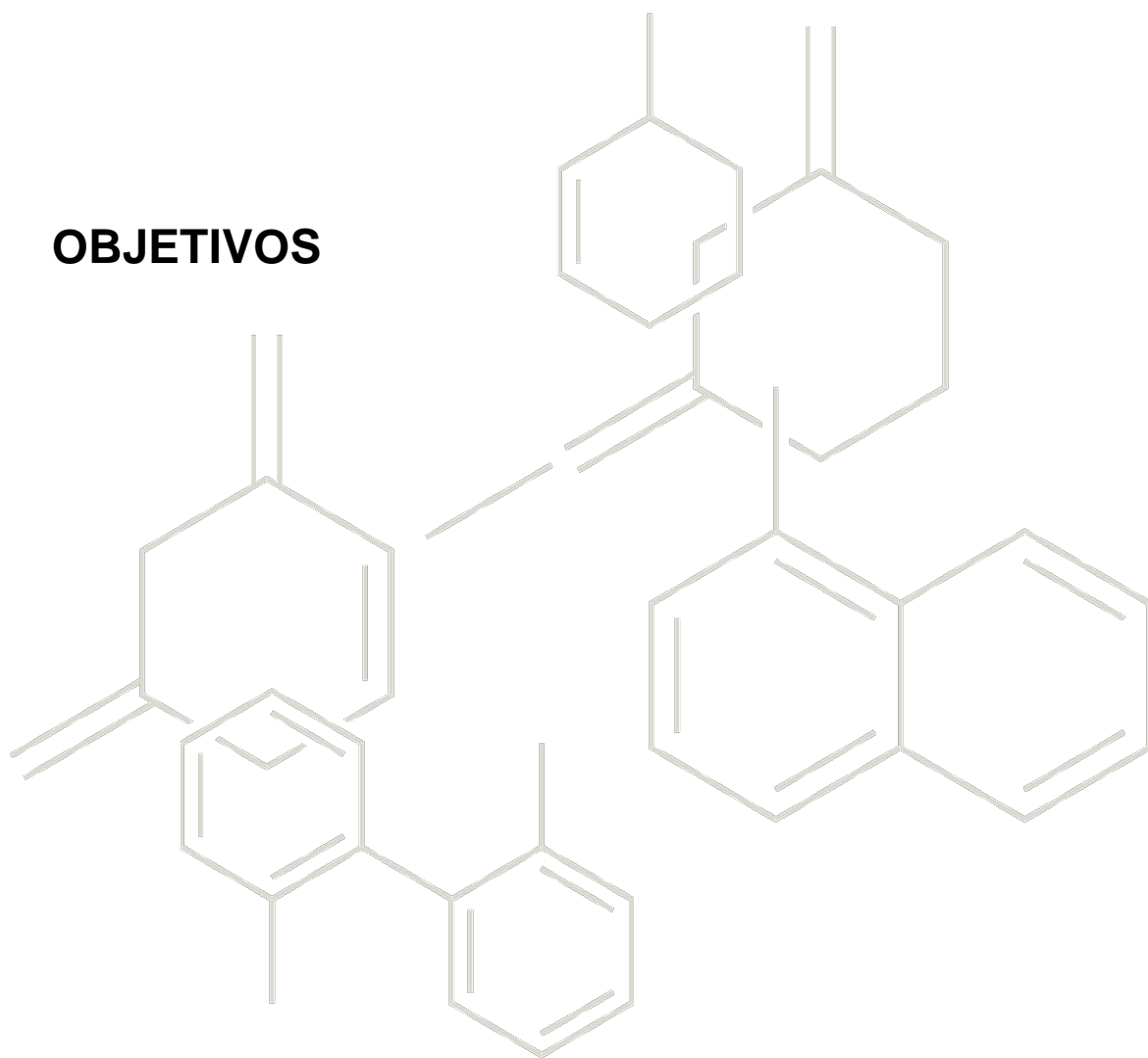
**Figura 14.** Complejos metálicos derivados de 4-aminoantipirina **4**.

Pese a esto, la actividad catalítica de los compuestos metálicos derivados de la antipirina no había sido investigada hasta la fecha. En nuestro grupo de investigación, recientemente se describió por primera vez la actividad catalítica del complejo de paladio (II) con la 4-aminoantipirina **4**, 4-AAP-Pd(II) **5**, en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre ácidos fenilborónicos y haluros de arilo, obteniendo rendimientos que van de buenos a excelentes.<sup>77</sup>



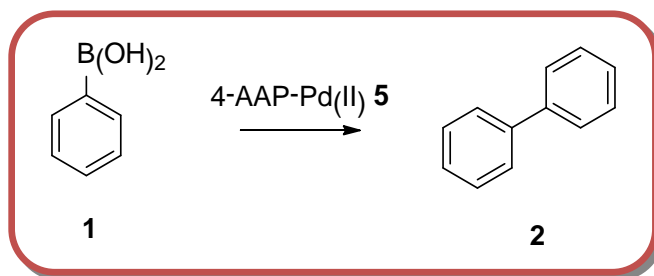
**Esquema 16.** Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por 4-AAP-Pd(II) 5

### 3. OBJETIVOS



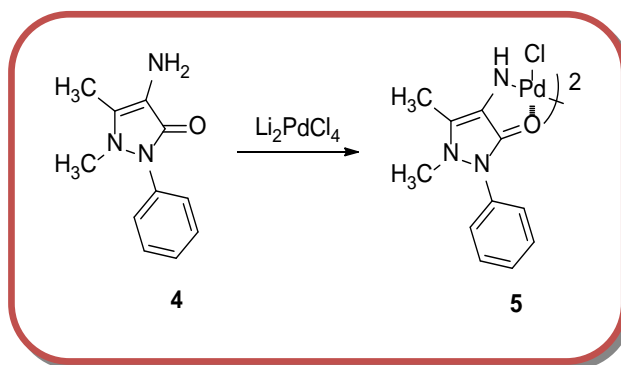
### 3.1 Objetivo general

El objetivo general es encontrar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos **1** en presencia del nuevo complejo precatalizador de paladio (II) con la 4-aminoantipirina, 4-AAP-Pd(II) **5** y obtener así compuestos bifenilo **2**.



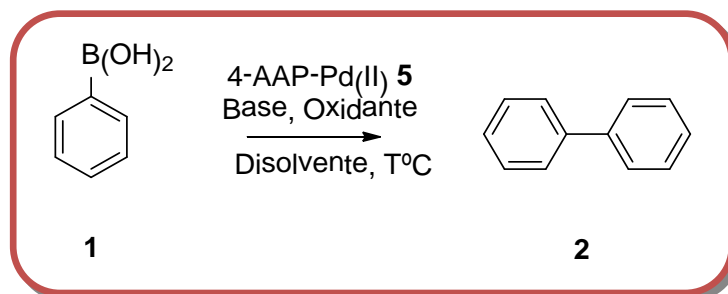
### 3.2 Objetivos particulares

- Llevar a cabo la síntesis e identificación del un nuevo pre-catalizador de paladio (II) **5**, utilizando la 4-aminoantipirina **4** como precursor.

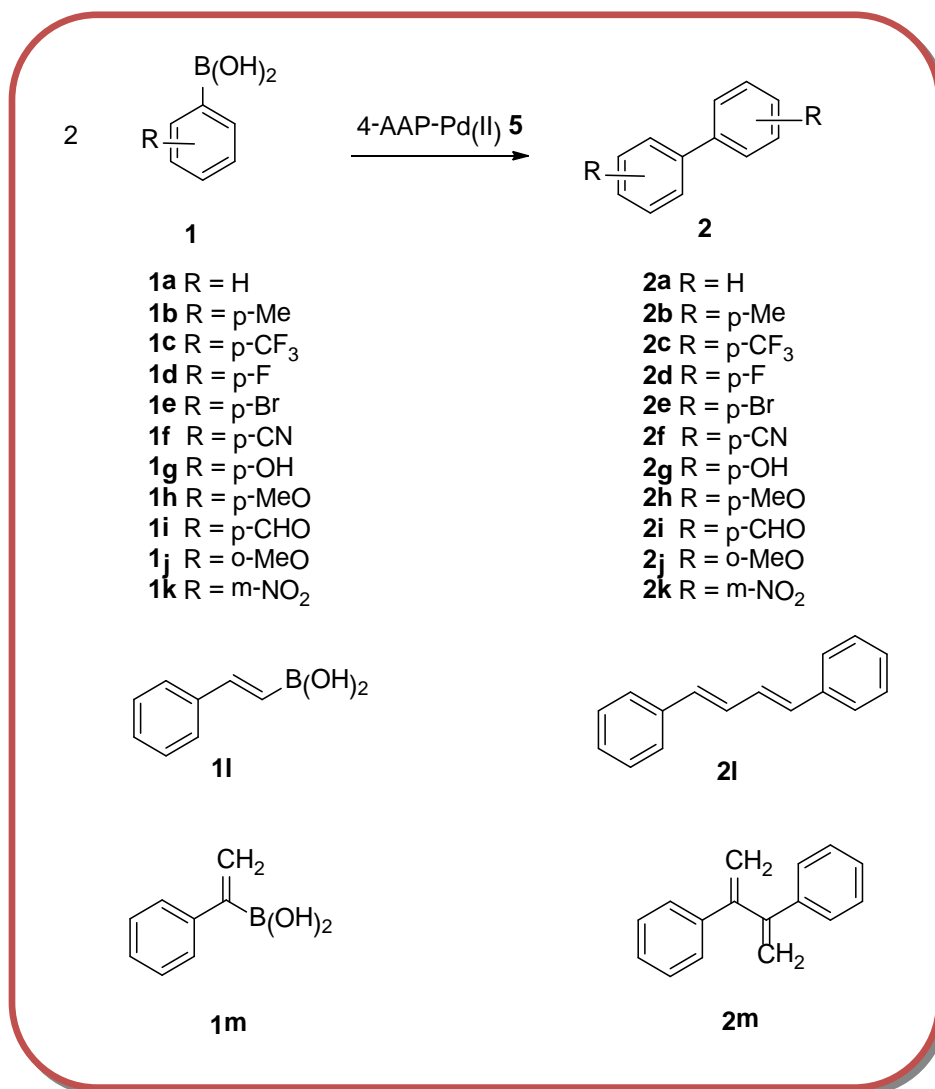


- Estudiar la reacción de homoacoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico **1** en presencia del pre-catalizador 4-AAP-Pd(II) **5** para determinar su actividad catalítica teniendo en cuenta las siguientes variables de reacción:

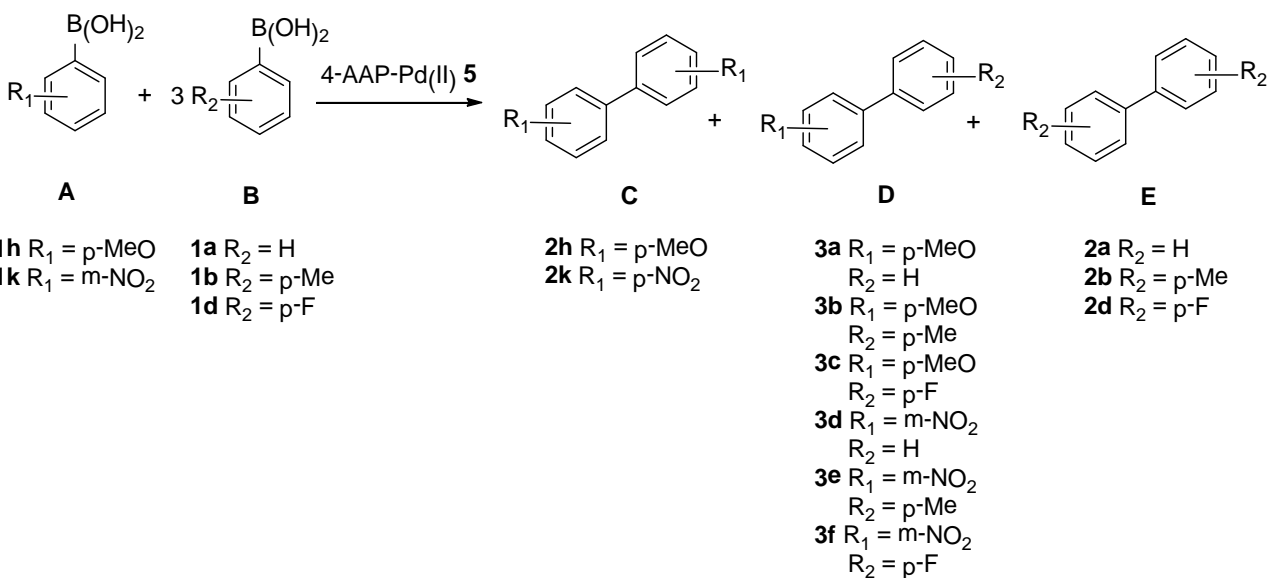
- Optimización del agente oxidante
- Optimización de la base
- Optimización del disolvente
- Optimización de la concentración de catalizador
- Optimización de la temperatura



- Bajo las condiciones de reacción óptimas, llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores.

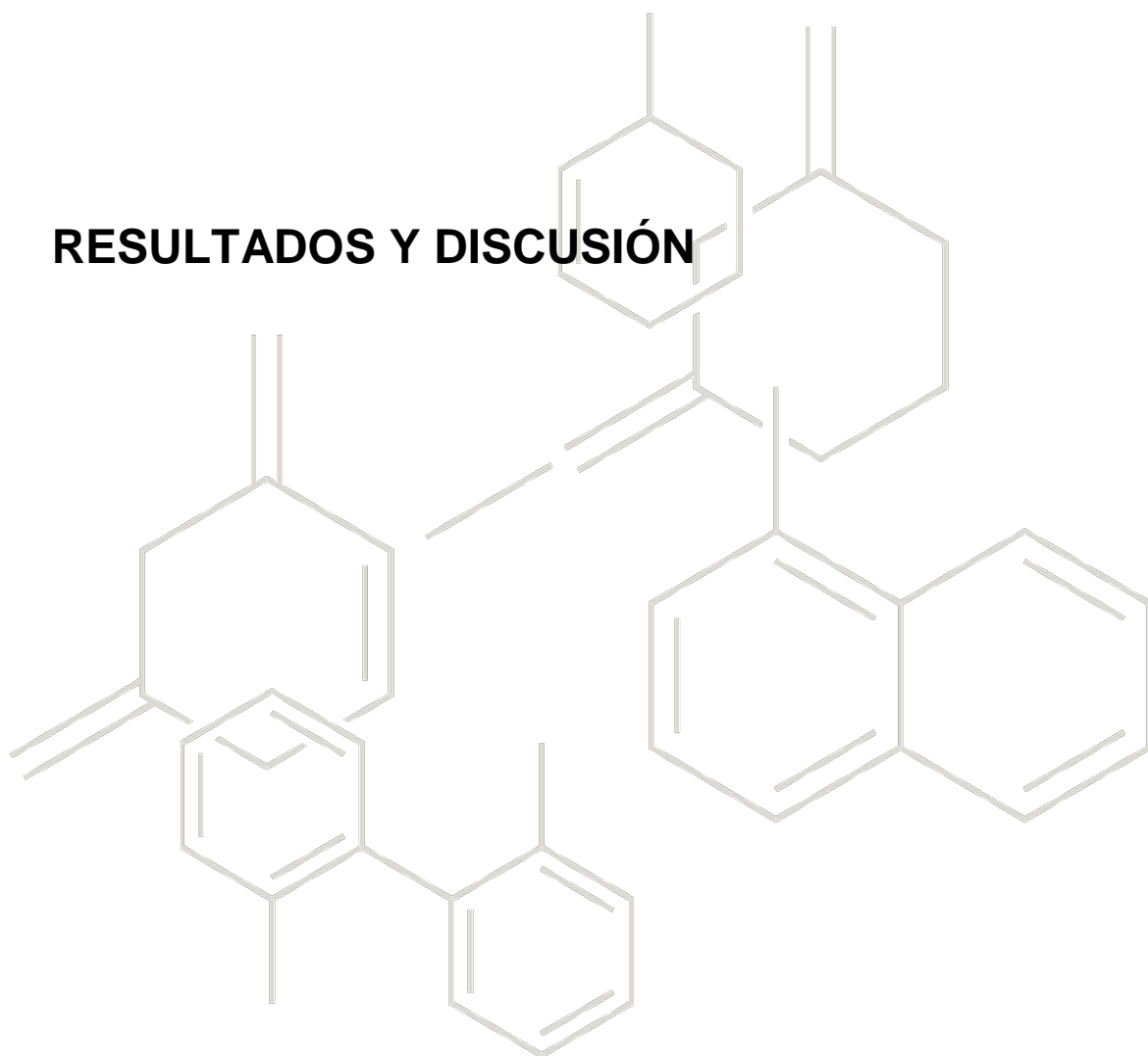


-Bajo las condiciones de reacción optimizadas, llevar a cabo la síntesis de bifenilos asimétricos mediante la reacción de homoacoplamiento oxidativo.





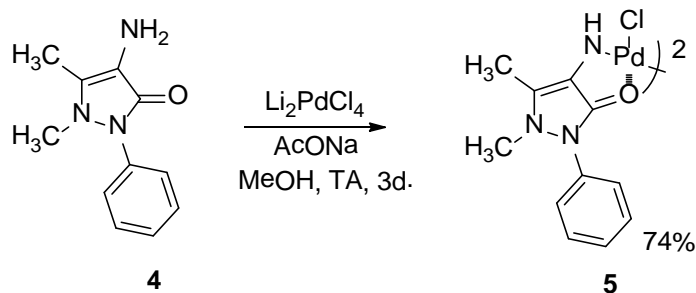
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Síntesis e identificación del complejo 4-AAP-Pd(II) Estudio de las condiciones de reacción para el homoacoplamiento.

El complejo de paladio (II) con la 4-aminoantipirina **4**, 4-AAP-Pd(II) **5** fue sintetizando a través del procedimiento llamado ciclometalación, donde se utilizó el  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  como agente paladante bajo condiciones básicas de reacción (Esquema 17).<sup>78</sup> El rendimiento que se obtuvo del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** bajo estas condiciones fue del 74%.



**Esquema 17.** Síntesis del complejo 4AAP-Pd(II) **5**

La identificación del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** se hizo a través de diferentes técnicas espectroscópicas. En el análisis de los espectros de  $\text{RMN}^1\text{H}$  del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** se observaron ligeros desplazamientos de las señales con respecto a la 4-AAP **4**, los cuales se muestran en la tabla 3 y en la figura 15.

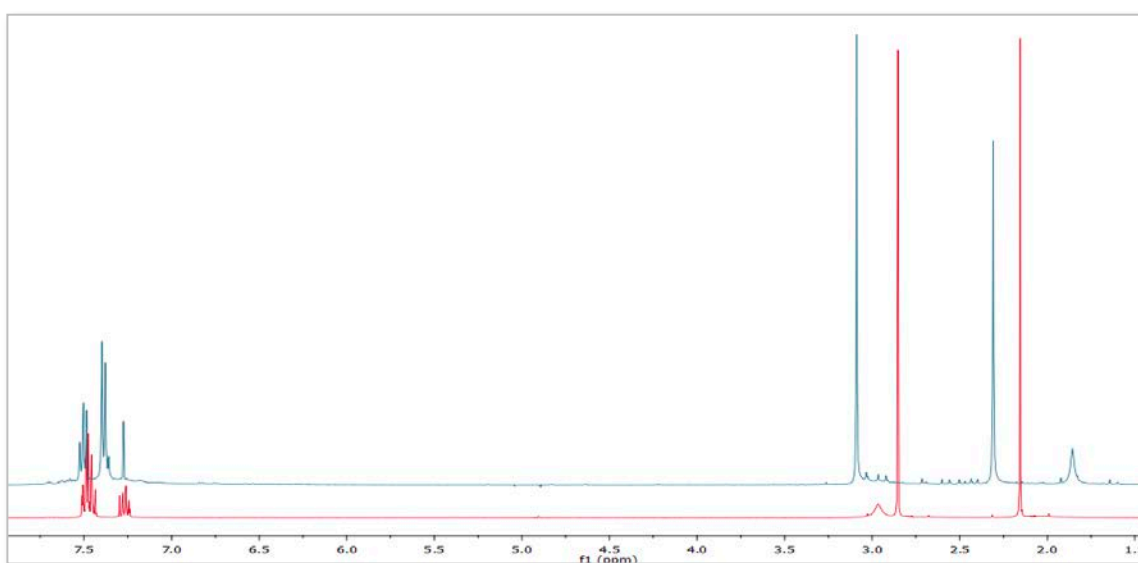
<sup>78</sup>

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

**Tabla 3.** Comparación de los espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 4-AAP **4** y 4-AAP-Pd(II) **5**

	C-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H-Aromáticos
4-AAP <b>4</b>	2.84	2.15	2.95	7.20 - 7.28 7.40 - 7.50
4-AAP-Pd(II) <b>5</b>	3.09	2.31	1.88	7.33 - 7.42 7.44 - 7.55

Valores expresados en ppm

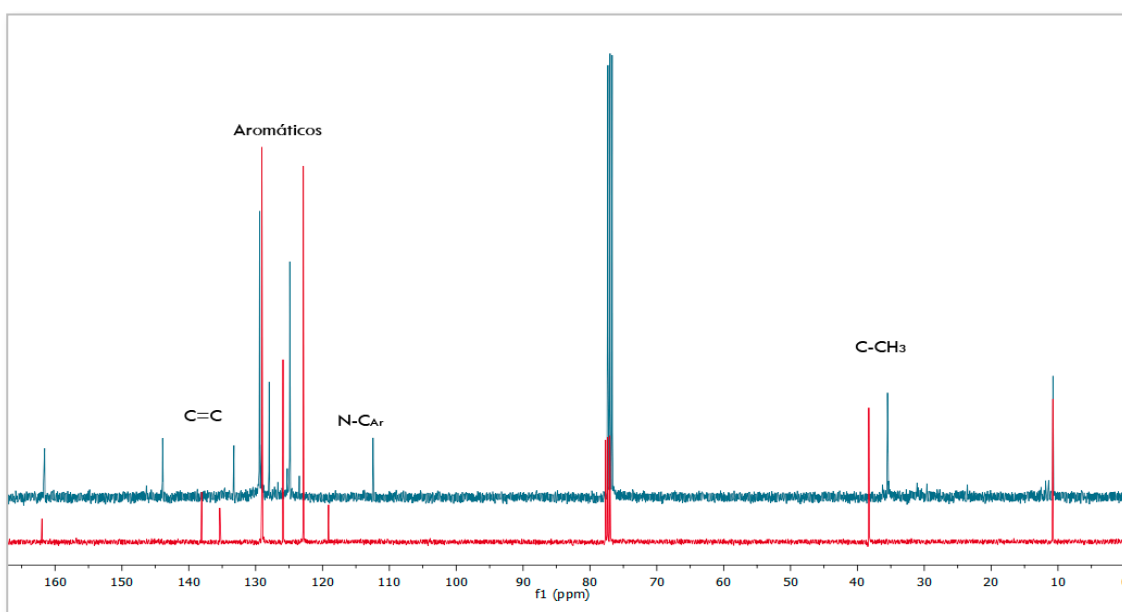

**Figura 15.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a) 4-AAP **4** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **5** (azul)

También en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observaron desplazamientos en las señales del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** en comparación con la 4-AAP **4**, observándose un desplazamiento mayor sólo en la señal perteneciente al doble enlace del anillo de la pirazolona y al grupo CH<sub>3</sub> 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 4 y los espectros de RMN-<sup>13</sup>C se muestran en la figura 16.

**Tabla 4.** Comparación de los espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 4-AAP **4** y 4-AAP-Pd(II) **5**

	C-CH <sub>3</sub>	C=C	N-C <sub>Ar</sub>	Aromáticos
4-AAP <b>4</b>	37.78	135.25	118.91	122.7
		137.96		125.75
				128.93
4-AAP-Pd(II) <b>5</b>	36.5	133.25	112.44	128.89
		143.91		127.96
				129.40

Valores expresados en ppm.


**Figura 16.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C a) 4-AAP **4** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **5** (azul)

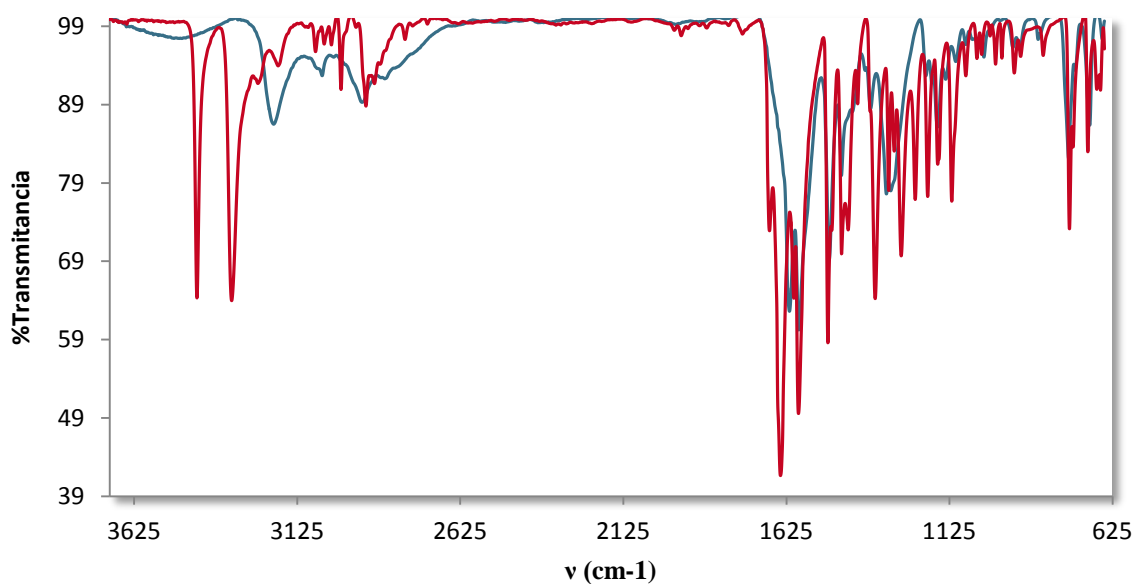
En el análisis del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** por medio de la espectroscopía de infrarrojo también se observaron diferencias significativas cuando se compararon los espectros del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** con el de la 4-AAP **4**. La principal modificación se observa en la señal de dos crestas (3326 y 3432 cm<sup>-1</sup>) que presenta el estiramiento simétrico y asimétrico del grupo NH<sub>2</sub> y que se modifica a una sola cresta de gran anchura (3478 cm<sup>-1</sup>), 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 17.

**Tabla 5.** Comparación de señales en el espectro de FT-IR de 4-AAP **4** y 4-AAP-Pd(II) **5**

	C-H <sub>Ar</sub>	NH <sub>2</sub>	C=O	C=C	N-CH <sub>3</sub>
4-AAP <b>4</b>	2914	3326 3432	1643	1587	3246
4-AAP-Pd(II) <b>5</b>	2926	3478	1616	1586	-

Valores expresados en cm<sup>-1</sup>



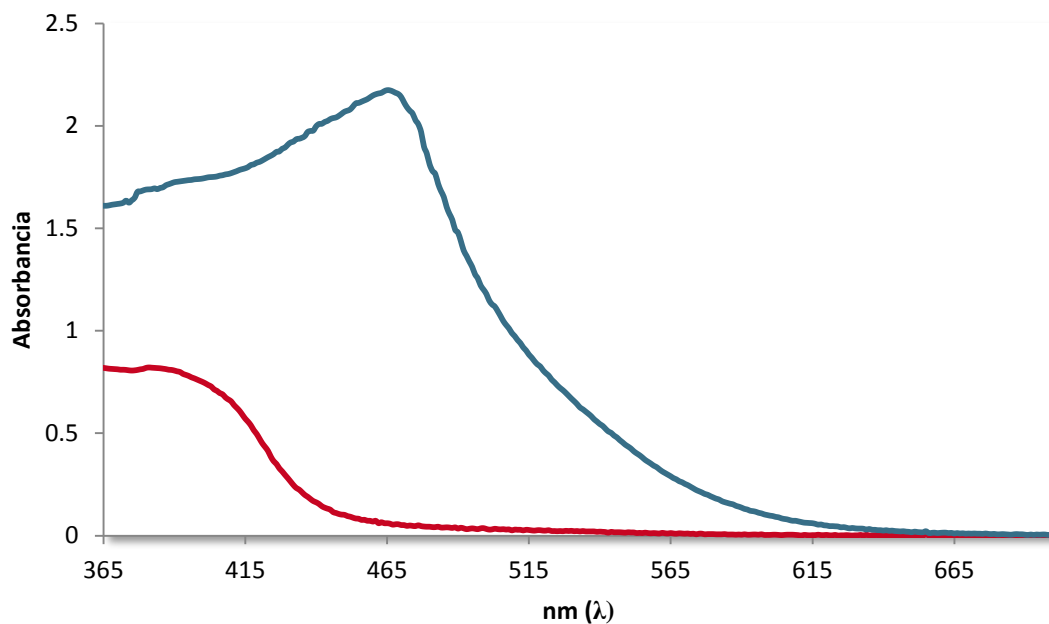
**Figura 17.** Espectro de FT-IR a) 4-AAP **4** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **5** (azul)

En el análisis del espectro de UV-Vis, nuevamente se hizo la comparación de los espectros de la 4-AAP **4** y del complejo 4-AAP-Pd(II) **5**. En este caso se observó una gran diferencia entre los puntos de máxima absorción de ambas moléculas. Las longitudes de absorción se muestran en la tabla 4 y los espectros pueden observarse en la figura 18.

**Tabla 6.** Absorción electrónica de 4-AAP y 4-AAP-Pd(II) en el UV-VIS.

$\lambda^{\text{Max}}$	
4-AAP <b>4</b>	381
4-AAP-Pd(II) <b>5</b>	465

Valores expresados en nm

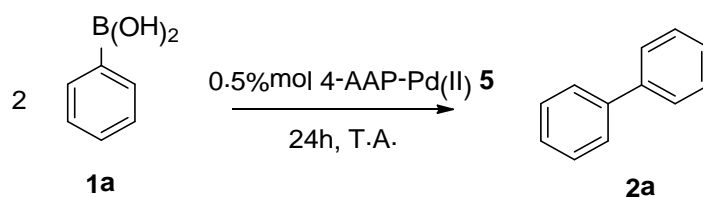


**Figura 18.** Espectro de UV-Vis a) 4-AAP **4** (rojo), b) 4-AAP-Pd(II) **5** (azul)

Una vez sintetizado e identificado el catalizador se procedió a observar la actividad catalítica del mismo sobre reacciones de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenil borónicos para la síntesis de biarilos simétricos.

#### 4.2 Estudio de la reacción de homoacoplamiento del ácido fenil borónicos

Lo primero que estudiamos fue la capacidad del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** para catalizar la reacción de homoacoplamiento del ácido fenilborónico **1a**, por lo que utilizamos dicho complejo en condiciones de reacción ya descritas para el homoacoplamiento del ácido fenilborónico **1a**.



**Esquema 18.** Condiciones iniciales de reacción.

Ensayo	Condiciones
A	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2M, EtOH:benceno (1:1)
B	Et <sub>3</sub> N, DMF
C	AcONa 2M, MeOH:tolueno (1:3)
D	NaOH 2M, CHCl <sub>3</sub>

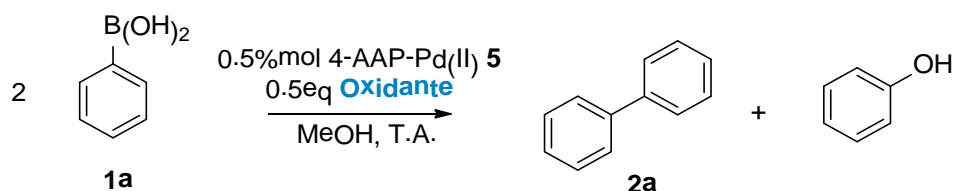
Estos ensayos se hicieron utilizando 50 mg del PhB(OH)<sub>2</sub> **1a** bajo las condiciones A, B, C y D descritas en el esquema anterior. Como se puede observar en la tabla 7, los rendimientos obtenidos fueron bajos a excepción de las condiciones C donde la reacción de homoacoplamiento

se hizo a temperatura ambiente por 24 horas en presencia de 0.5%mol de 4-AAP-Pd(II) **5**, AcONa como base y en una mezcla 1:3 de metanol y tolueno en donde el rendimiento obtenido fue ligeramente mayor (18%).

**Tabla 7.** Rendimientos obtenidos bajo condiciones iniciales en presencia de 4-AAP-Pd(II) **5**

Entrada	Condiciones	Rendimiento
1	A	4
2	B	7
3	C	18
4	D	3

Tomando en cuenta estos resultados y notando la importancia que representa la adición de un agente oxidante al medio de reacción, se procedió llevar a cabo la optimización de la condiciones de reacción C empleando diferentes agentes oxidantes. En los primeros ensayos que realizamos bajo estas condiciones, observamos que la presencia de AcONa como base era responsable de rendimientos muy bajos, por lo que decidimos hacer un ensayo en ausencia de esta base, observando un aumento considerable en los rendimientos, por lo que la determinación del mejor agente oxidante se hizo en ausencia de base.



**Esquema 19.** Optimización del agente oxidante



Al analizar el crudo de reacción de cada uno de los ensayos para determinar el mejor agente oxidante, observamos la presencia de bifenilo todos ellos, sin embargo fue en el ensayo donde se empleó al  $\text{KMnO}_4$  (entrada 4) donde se obtuvo el mejor rendimiento, así como en el caso del TEMPO (entrada 7) donde el rendimiento fue moderado. Los agentes oxidantes y los resultados obtenidos en estos ensayos se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Rendimientos de la reacción de homoacoplamiento bajo diferentes agentes oxidantes

Entrada	Oxidante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	36	17(2)*
2	$\text{H}_2\text{O}_2$	24	33(4)*
3	Aire	36	37
4	<b><math>\text{KMnO}_4</math></b>	<b>24</b>	<b>65</b>
5	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	24	39
6	$\text{NaClO}_3$	24	19
7	<b>TEMPO</b>	<b>24</b>	<b>46</b>
8	$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl}$	36	7

\*(%) Fenol aislado.

Una vez determinado al  $\text{KMnO}_4$  y al TEMPO como los mejores agentes oxidantes para la reacción de homoacoplamiento del  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  **1a**, decidimos llevar a cabo la determinación de la concentración adecuada de dicho oxidante requerida en la formación del bifenilo **2a**. En estos ensayos se utilizaron 50 mg del  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  **1a**, 0.5%mol de 4-AAP-Pd(II) **5**, en metanol durante un tiempo de 18 a 24 horas de reacción a temperatura ambiente. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9.** Optimización de la concentración de  $\text{KMnO}_4$  y TEMPO en la reacción de homoacoplamiento

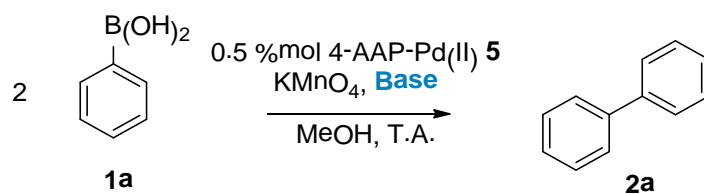
Entrada	[Oxidante]	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	
			$\text{KMnO}_4$	TEMPO
1	0.5	24	65	46
2	1.0	18	78	57
3	2.0	18	86	69
4	3.0	15	88	74
5	4.0	18	91	83*

\*24h de reacción

Con estos resultados pudimos observar claramente que la concentración del agente oxidante es importante en la obtención de buenos rendimientos en la formación del bifenilo **2a**. Adicionalmente, estos resultados nos mostraron que el empleo de  $\text{KMnO}_4$  como agente oxidante resultó ser mejor que el TEMPO en la reacción de homoacoplamiento en presencia de nuestro catalizador 4-AAP-Pd(II) **5**.

Siguiendo con el desarrollo de nuestros objetivos y debido a los numerosos reportes que describen la necesidad de llevar a cabo las reacciones de homoacoplamiento de compuestos organoborados bajo una catálisis metálica en presencia de una base para que se pueda dar efectivamente el proceso de

transmetalación,<sup>79</sup> decidimos estudiar el efecto de diferentes bases en la formación del bifenilo bajo las condiciones de reacción ya optimizadas anteriormente (tabla 10).



**Esquema 20.** Optimización de la base

**Tabla 10.** Efecto de la base en la reacción de homoacoplamiento de  $\text{PhB(OH)}_2$  **1a**

Entada	Base 2eq	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>1</b>	NaOH	16	27(3)
<b>2</b>	<i>t</i> -BuONa	18	34
<b>3</b>	$\alpha$ -Naftóxido Na	36	18
<b>4</b>	$\text{K}_3\text{PO}_4$	18	69
<b>5</b>	$\text{Et}_3\text{N}$	24	31
<b>6</b>	DBU	48	0
<b>7</b>	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	24	71
<b>8</b>	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>24</b>	<b>86</b>

Tras observar los resultados obtenidos del estudio del efecto de la base, y como se había previsto, la presencia de la mayoría de las bases afectó severamente el rendimiento de la reacción, no obstante esto no fue observado en

<sup>79</sup> a) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541-1544; b) Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett.* **2006**, 1027-1030; c) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 14-19.

el caso del  $K_2CO_3$  (entrada 8), por éste motivo, y tomando en cuenta la sensibilidad que presentan algunos grupos funcionales al  $KMnO_4$ , se decidió llevar a cabo un estudio para determinar la mínima cantidad del oxidante en presencia de dos equivalentes químicos de  $K_2CO_3$ . Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 11.

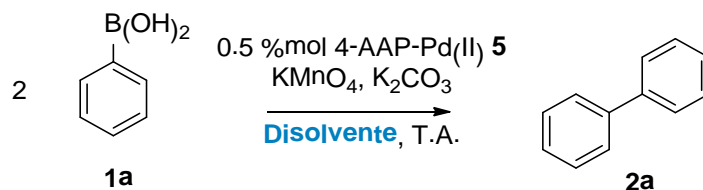
**Tabla 11.** Determinación de la proporción de  $KMnO_4$  y  $K_2CO_3$  en la reacción de homoacoplamiento.

Entrada	$[KMnO_4]$	$[K_2CO_3]$	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	4.0	2.0	18	86
2	2.0	2.0	18	93
3	1.0	2.0	18	93
4	<b>0.5</b>	<b>2.0</b>	<b>18</b>	<b>95</b>
5	0.25	2.0	24	68
6	0	2.0	24	57
7	0.5	3.0	18	84

Tras analizar los datos observados logramos determinar que la presencia del  $K_2CO_3$  favorecía la reacción y nos permitió disminuir considerablemente la concentración de  $KMnO_4$  hasta 0.5 eq. (entrada 4) y de ésta manera evitar la oxidación de grupos sensibles a estas condiciones.

Los siguientes ensayos que se hicieron fueron para determinar el mejor disolvente para llevar a cabo la formación del bifenilo **2a**. Para esto se emplearon disolventes de diferente polaridad, así como algunas mezclas acuosas de ellos ya que es bien conocido que muchas de las reacciones propias de los ácidos borónicos se favorecen en sistemas acuosos. Los ensayos se llevaron a cabo empleando 50 mg de  $PhB(OH)_2$  **1a** en presencia de 0.5eq de  $KMnO_4$  0.25M, 2eq

de  $K_2CO_3$  3M y en agitación a temperatura ambiente durante varias horas. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 8.



**Esquema 21.** Optimización del disolvente.

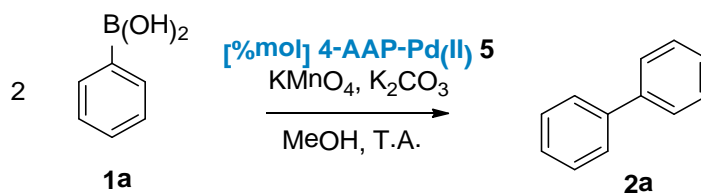
**Tabla 12.** Determinación del mejor disolvente en la reacción de homoacoplamiento.

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	Agua	36	31
2	Etanol/Agua (1:1)	18	66
3	Metanol/Agua(1:1)	18	74
4	<b>Metanol</b>	<b>18</b>	<b>95</b>
5	<i>n</i> -Butanol	20	67
6	DMSO	24	56
7	Acetona	36	58
8	PEG <sub>600</sub>	18	25
9	THF	24	51

De acuerdo a los resultados obtenidos en la búsqueda del mejor disolvente para llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento de  $\text{PhB(OH)}_2$  **1a** en presencia de 4-AAP-Pd(II) **5** resultó ser el metanol, aunque los rendimientos con otros alcoholes también fueron buenos o moderados. En el caso de los sistemas acuosos observamos que los

rendimientos obtenidos no eran mejores a los que se obtenían sólo con el alcohol correspondiente. Por lo que decidimos seguir con la optimización de las condiciones de reacción de homoacoplamiento utilizando únicamente metanol como disolvente.

Lo siguiente por analizar fue la concentración óptima del complejo metálico 4-AAP-Pd(II) **5** en la reacción de homoacoplamiento del PhB(OH)<sub>2</sub> **1a** bajo las condiciones de reacción ya optimizadas. Para esto empleamos nuevamente 50 mg del PhB(OH)<sub>2</sub>, **1a**, 0.5eq de KMnO<sub>4</sub> 0.25M, 2eq de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3M, metanol como disolvente manteniendo una agitación a temperatura ambiente durante varias horas. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 13.



**Esquema 22.** Optimización de la concentración de catalizador

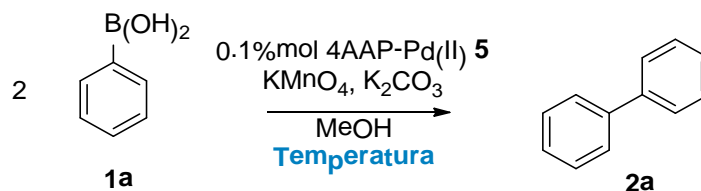
**Tabla 13.** Determinación de la concentración óptima de 4-AAP-Pd(II) en la reacción de homoacoplamiento

Entrada	4-AAP-Pd(II) %mol	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	TON	TOF
1	0	96	trazas	-	-
2	0.00001	85	25	2519716	29644
3	0.0001	62	71	715600	11542
4	0.001	50	88	88694	1774
5	0.01	24	91	9172	382
6	0.05	20	94	1895	95
7	<b>0.1</b>	<b>18</b>	<b>95</b>	<b>957</b>	<b>53</b>

8	0.5	18	95	192	11
9	1.0	12	95	96	8
10	2.0	8	94	47	6

Para determinar la concentración óptima de 4-AAP-Pd(II) **5** como catalizador en la reacción de homoacoplamiento del ácido fenilborónico **1a**, se hicieron ensayos con concentraciones diferentes del complejo metálico, observándose en estos ensayos que el rendimiento en la formación de bifenilo **2a** en presencia de concentraciones bajas de 4-AAP-Pd(II) **5** (entradas 3 y 4) es moderado, mientras que cuando se utilizan concentraciones superiores a 0.1%mol del complejo de paladio (II) **5** (entrada 7) es muy bueno; sin embargo cuando se utiliza una concentración superior al 1.0%mol el rendimiento se mantiene constante solamente favoreciendo la disminución del tiempo de reacción a sólo 12 horas y 8 horas en el caso de 2.0%mol. Los valores de TON y TOF fueron calculados obteniéndose valores muy por encima de los reportados para otros catalizadores de paladio en esta reacción de homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos.

Finalmente, el último parámetro por definir fue la temperatura de reacción, para esto realizamos ensayos a 0°C, temperatura ambiente, 50°C y 80°C y al igual que en los ensayos anteriores, llevamos a cabo la reacción con 50 mg del PhB(OH)<sub>2</sub> **1a**, 0.5eq de KMnO<sub>4</sub> 0.25M, 2eq de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3M y metanol como disolvente durante varias horas. Los resultados de estos ensayos se muestran en la tabla 14.



**Esquema 23.** Optimización de la temperatura**Tabla 14.** Efecto de la temperatura en el rendimiento de la reacción de homoacoplamiento

Entrada	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	0	56	88
2	T.A.	18	95
3	50	10	90
4	80	6	79

Los datos obtenidos demostraron que a bajas temperaturas se obtienen buenos resultados aunque el tiempo empleado es muy elevado, por otra parte, con el aumento de la temperatura los rendimientos se ven afectados, sin embargo a 50°C no se observó un efecto muy significativo, por lo que se realizaron algunas pruebas para observar el efecto de la concentración del oxidante, respecto a 50°C, los resultados de éstos experimentos se observan en la tabla 15.

**Tabla 15.** Relación temperatura y concentración del oxidante.

Entrada	Temperatura °C	[KMnO <sub>4</sub> ] eq	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	50	0.5	10	90
2		0.25	18	78
3		0	18	62

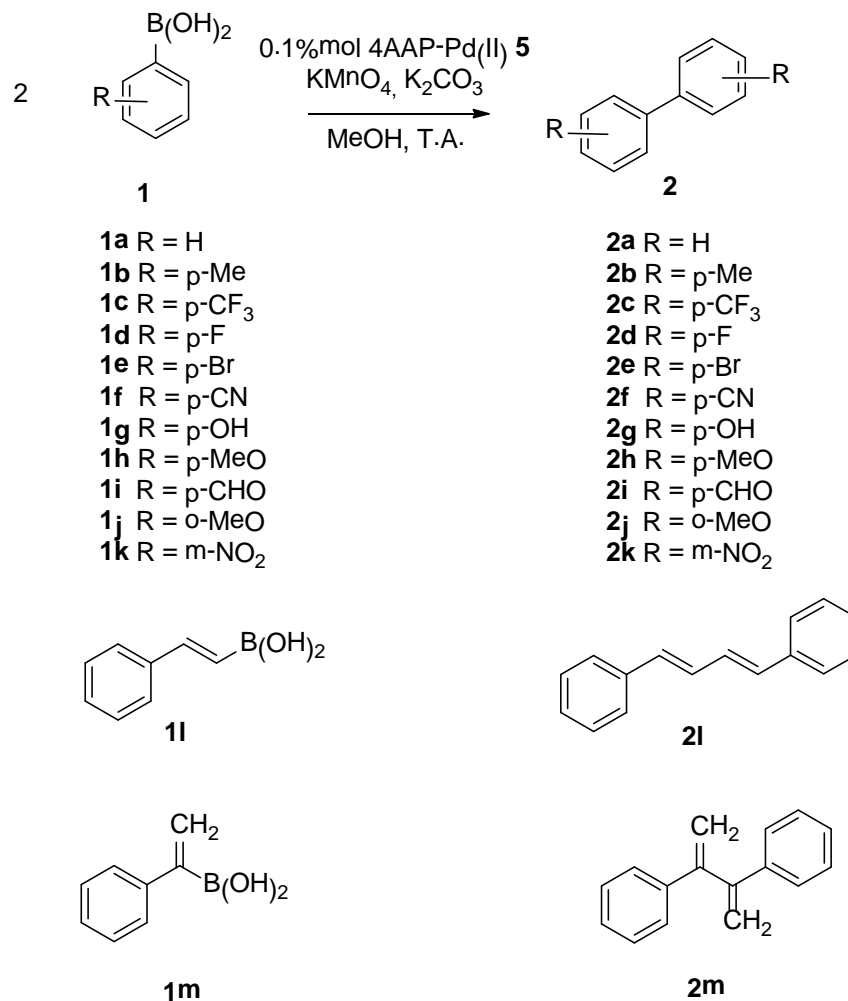
Con los resultados obtenidos de logramos finalmente determinar que la presencia de oxidante es absolutamente necesaria en el sistema utilizando como



mínima cantidad empleada 0.5eq y aunque elevar la temperatura a 50°C disminuye el tiempo de reacción casi a la mitad, ésta disminuye el rendimiento, por lo que se elige la temperatura ambiente como la óptima para llevar a cabo el homoacoplamiento.

Con la optimización de estas variables de reacción pudimos establecer las mejores condiciones de reacción para que la actividad del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** como catalizador en la reacción de homoacoplamiento del ácido fenilborónico **1a** fuera totalmente eficiente, mostrando que con cantidades pequeñas del mismo se obtuvieron excelentes rendimientos de bifenilo **2a**.

#### **4.3 Estudio de la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos.**



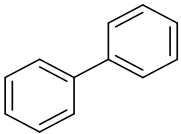
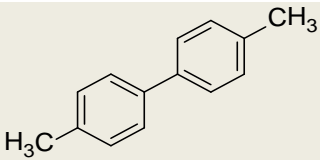
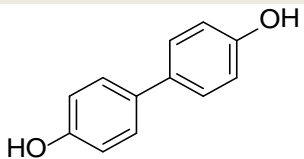
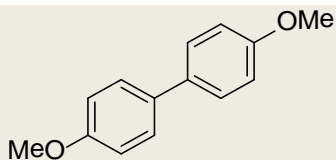
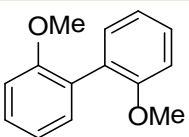
**Esquema 24.** Esquema general reacción de homoacoplamiento en ácidos fenilborónicos sustituidos.

Para cumplir con el último de los objetivos propuestos en la realización de este trabajo de tesis, se llevó a cabo el estudio de la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos **1b** – **1m** sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores bajo las condiciones de reacción ya optimizadas para el ácido fenilborónico **1a**.

Al igual que en los ensayos anteriores, se utilizaron 50 mg del ácido fenilborónico **1** correspondiente 0.1%mol de 4-AAP-Pd(II) **5**, 0.5eq KMnO<sub>4</sub> 0.25M, 2eq de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3M, metanol como disolvente y a temperatura ambiente durante

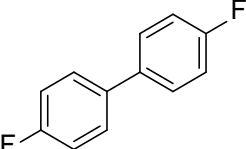
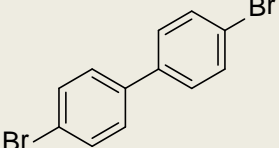
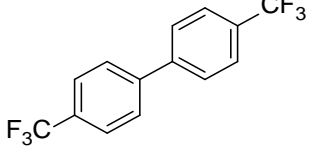
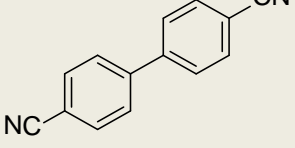
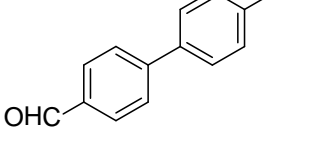
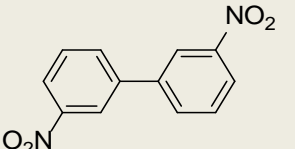
varias horas. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 16 y 17.

**Tabla 16.** Rendimientos en la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos con grupos electrodonadores

Entrada	ArB(OH) <sub>2</sub>	Producto	Tiempo (h)	R (%)
1	H-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>1a</b> 	<b>2a</b> 18	95
2	p-CH <sub>3</sub> -PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>1b</b> 	<b>2b</b> 20	93
3 <sup>a</sup>	p-OH-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>1g</b> 	<b>2g</b> 24	68
4	p-CH <sub>3</sub> O-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>1h</b> 	<b>2h</b> 18	89
5	o-CH <sub>3</sub> O-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>1j</b> 	<b>2j</b> 24	71

<sup>a</sup> Reacción llevada a cabo en ausencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

**Tabla 17.** Rendimientos en la reacción de homoacoplamiento oxidativo en ácidos fenilborónicos sustituidos por grupos electroattractores

Entrada	$ArB(OH)_2$	Producto	Tiempo (h)	R (%)
1	$p\text{-F-PhB(OH)}_2$	<b>1d</b>  <b>2d</b>	18	91
2	$p\text{-Br-PhB(OH)}_2$	<b>1e</b>  <b>2e</b>	24	80
3	$p\text{-CF}_3\text{-PhB(OH)}_2$	<b>1c</b>  <b>2c</b>	20	86
4	$p\text{-CN-PhB(OH)}_2$	<b>1f</b>  <b>2f</b>	18	98
5 <sup>b</sup>	$p\text{-CHO-PhB(OH)}_2$	<b>1i</b>  <b>2i</b>	24	80
6	$m\text{-NO}_2\text{-PhB(OH)}_2$	<b>1k</b>  <b>2k</b>	18	97

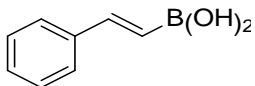
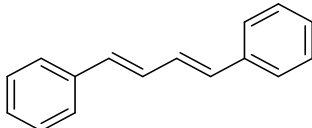
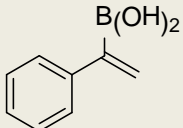
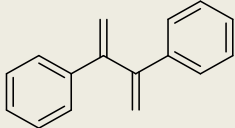
<sup>b</sup> Reacción llevada a cabo en ausencia de  $KMnO_4$ .

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que en la reacción de homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos **1** sustituidos por grupos electrodonadores fuertes, como el grupo OH (entrada 3, tabla 16) los rendimientos se ven afectados, contrario a los observados cuando un grupo electroattractor está presente, el cual, mientras más fuerte sea se observan mejores rendimientos. De igual manera se observó una disminución en los rendimientos en la formación de bifenilos que presentan cierto impedimento estérico como presencia de grupos sustituyentes en *orto* (posición 2), como es en el caso de la entrada 5 de la tabla 16. Independientemente del sustituyente que el ácido fenilborónico **1** posea, los rendimientos obtenidos fueron mayoritariamente muy buenos.

Cabe mencionar que algunas reacciones se llevaron a cabo en ausencia de agente oxidante (entrada 5, tabla 17) puesto, que aunque se disminuyó severamente la cantidad del mismo, algunos grupos funcionales como el aldehído pudieran verse afectados debido al medio oxidante de la reacción.

Debido a los resultados ya expuestos se decidió llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento oxidativo bajo las mismas condiciones descritas sobre ácidos borónicos no arílicos **1l** y **1m**, observándose los resultados de la tabla 18.

**Tabla 18.** Rendimientos obtenidos en homoacoplamiento de ácidos borónicos no arílicos.

Entrada	R-B(OH) <sub>2</sub>	Producto	Tiempo (h)	R (%)
1	 <b>1l</b>	 <b>2l</b>	15	98
2	 <b>1m</b>	 <b>2m</b>	24	73

Los resultados obtenidos reflejan que la reacción de homoacoplamiento de ácidos borónicos no solo se ve limitada a sus derivados arílicos, sino que también puede llevarse a cabo sobre ácidos borónicos alifáticos. Al igual que en las pruebas antes realizadas se observan rendimientos muy buenos, disminuyéndose en el caso de derivados con cierto impedimento como fue en el caso de la entrada 2 de la tabla 18.

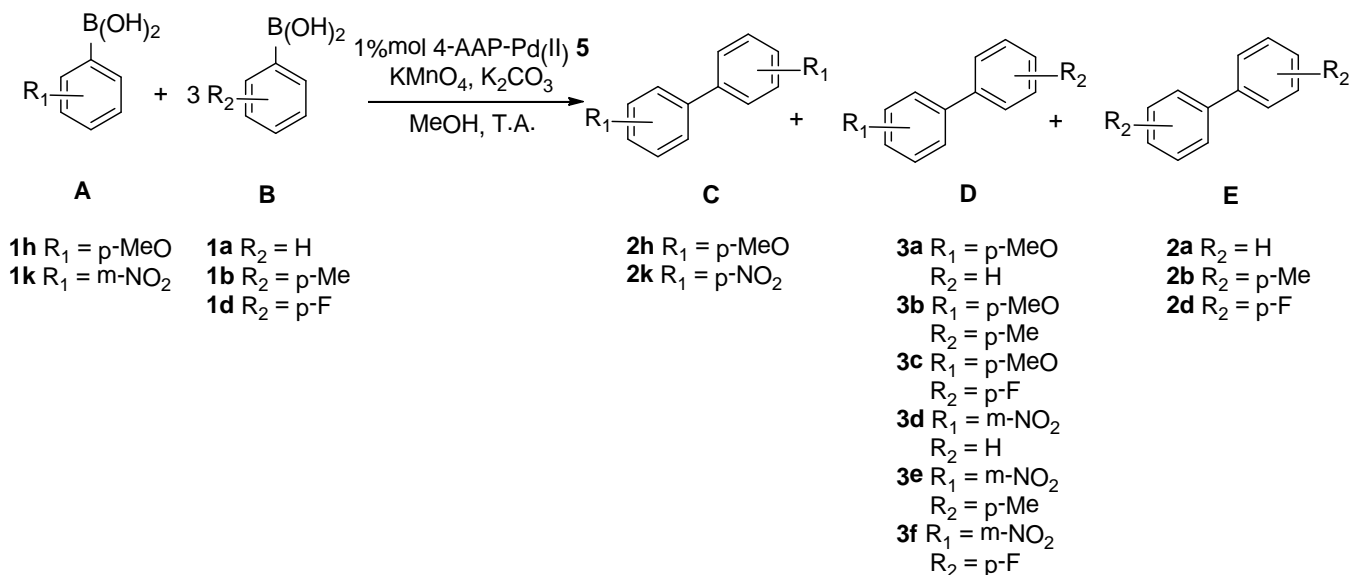
#### 4.4 Síntesis de bifenilos asimétricos por homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos

Como fue descrito en la sección 2.3, la síntesis de bifenilos asimétricos es un objetivo constante en la química sintética moderna, y tomando en cuenta los resultados publicados por Meiming Luo<sup>80</sup> sobre la síntesis de bifenilos asimétricos a partir de ácidos borónicos, se decidió observar el efecto quimioselectivo que pudiese presentarse en la reacción de homoacoplamiento utilizando las condiciones de reacción obtenidas anteriormente. Para estas pruebas fueron elegidos el ácido p-metoxi fenilborónico **1h** (electrodonador fuerte) y el ácido m-nitro fenilborónico **1k** (electroatractor fuerte), los cuales fueron puestos a reaccionar con otros ácidos fenilborónicos (**1a**, **1b** y **1d**).

En estas pruebas se utilizaron cantidades equimolares de cada ácido borónico, 0.5 eq. de  $\text{KMnO}_4$  0.25M, 2eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  3M, 0.1%mol de 4-AAP-Pd(II) en metanol a temperatura ambiente durante varias horas. Esperando la formación de 3 productos posibles, **C**: Homoacoplamiento del ácido fenilborónico "A"; **D**: Producto asimétrico del homoacoplamiento; **E**: Homoacoplamiento del ácido fenilborónico "B", tal como se describe en el esquema 25. El rendimiento de cada uno de los productos fue calculado, obteniendo los resultados de la tabla 19.

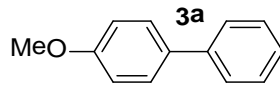
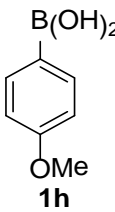
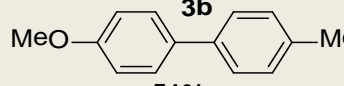
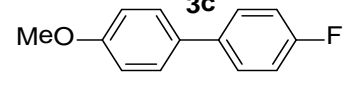
<sup>80</sup> Cheng, G.; Luo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519–2523

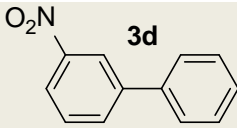
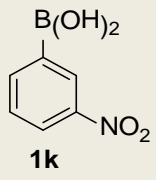
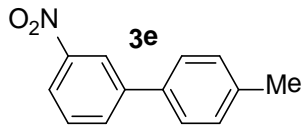
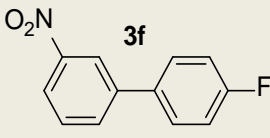
Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



**Esquema 25.** Síntesis de biarilos asimétricos mediante homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos.

**Tabla 19.** Síntesis de bifenilos asimétricos mediante homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos.

Entrada	A	B	C	D	E	T(h)
1		H-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2h</b> 24%	 <b>3a</b> 54%	<b>2a</b> 19%	20
2	 <b>1h</b>	p-CH <sub>3</sub> -PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2h</b> 21%	 <b>3b</b> 51%	<b>2b</b> 20%	20
3		4-F-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2h</b> 40%	 <b>3c</b> 38%	<b>2d</b> 18%	20

4		H-PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2k</b> 27%	 <b>3d</b> 40%	<b>2a</b> 28	24
5	 <b>1k</b>	p-CH <sub>3</sub> - PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2k</b> 35%	 <b>3e</b> 34%	<b>2b</b> 28%	20
6		4-F- PhB(OH) <sub>2</sub>	<b>2k</b> 36%	 <b>3f</b> 41%	<b>2d</b> 19%	24

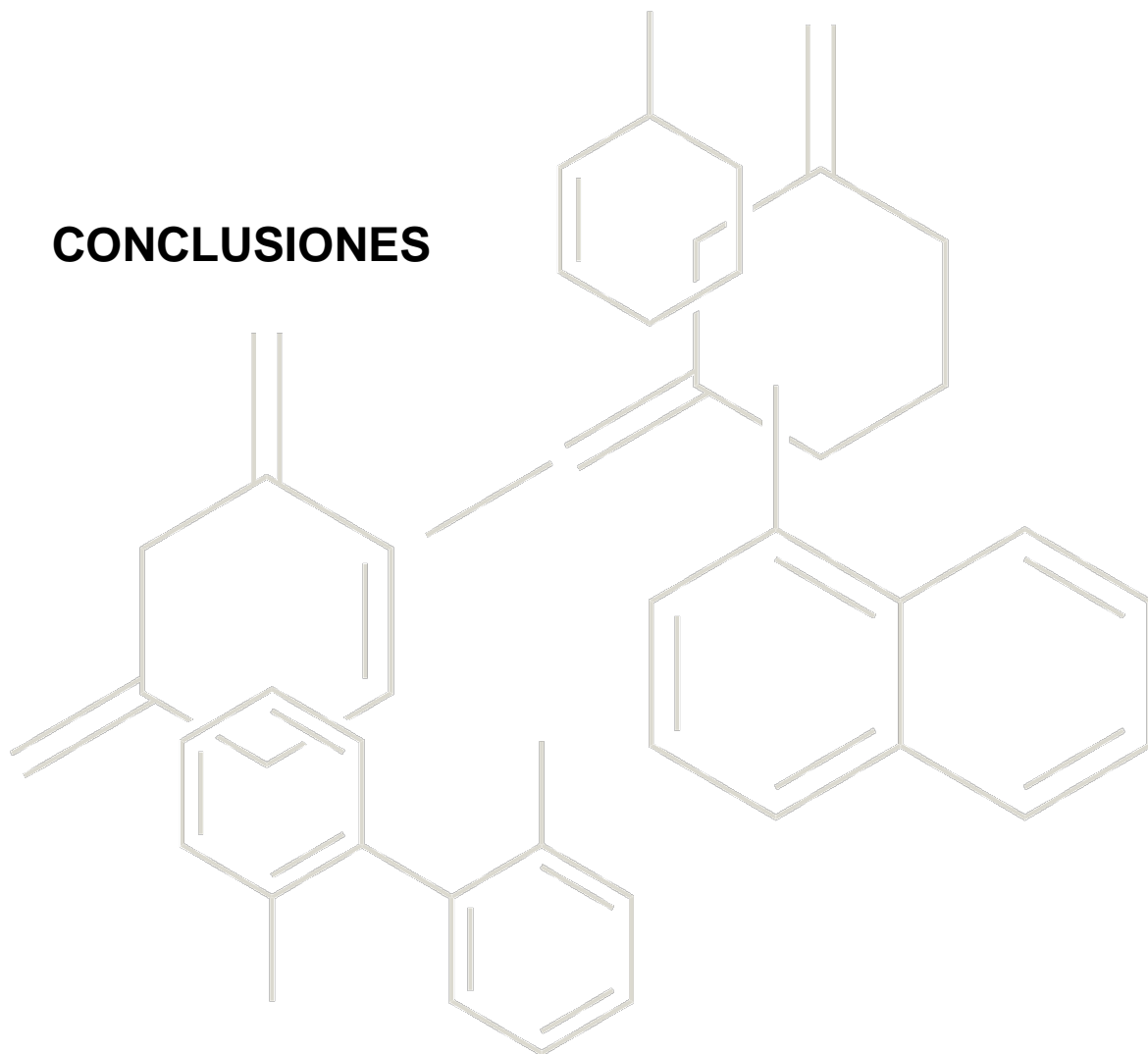
Los resultados de estas pruebas sugieren que el homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos para la síntesis de biarilos simétricos es posible pudiendo ser una alternativa para la síntesis de dichos compuestos. Cuando un ácido fenilborónico fuertemente electrodonador como lo es el ácido p-metoxi fenilborónico, es puesto a reaccionar con grupos tanto electrodonadores como electroattractores, el producto asimétrico se ve favorecido, obteniéndose rendimientos de alrededor del 50%, exceptuando la entrada 3 en la que el rendimiento se vio afectado, esto quizá al efecto electroattractor del flúor. Por otro lado, cuando se realizaron las mismas reacciones, pero en presencia de un ácido fenilborónico fuertemente electroattractor como lo es el ácido m-Nitro fenilborónico, se observó una disminución en los rendimientos del producto asimétrico, siendo estos de alrededor del 30-40% y obteniéndose casi en igual proporción el producto simétrico del homoacoplamiento **2k**.

Todos los estudios realizados tanto en la optimización de las condiciones de reacción para llevar a cabo el homoacoplamiento del ácido fenilborónico **1** como en el estudio del efecto de los sustituyentes en el ácido fenilborónico **1b** – **1m**, son totalmente novedosos cuando dicha reacción se hace a través de una



catálisis metálica empleando al complejo 4-AAP-Pd(II) **5** como catalizador. Estos resultados abren una nueva línea de estudio en nuestro grupo de investigación ya que como se mencionó en los antecedentes de esta tesis, la actividad catalítica de derivados metálicos de la 4-AAP **4** hasta ahora no habían sido evaluados.

## 5. CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

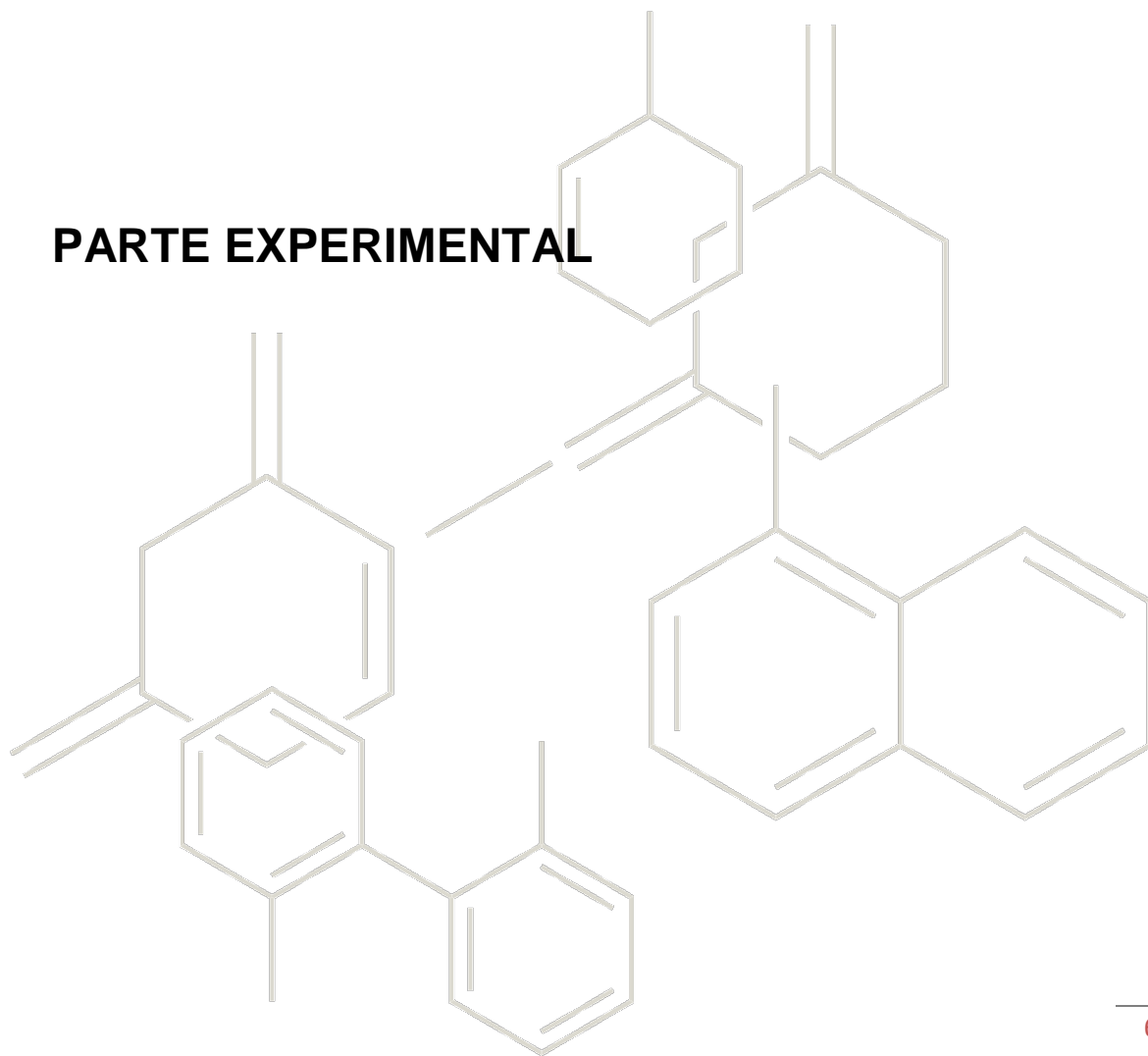
Se cumplieron todos los objetivos propuestos en la realización de este trabajo de tesis, llegando a sintetizar un nuevo complejo de la 4-AAP con paladio (II) **5** al cual, además de identificarlo espectroscópicamente, se determinó su capacidad para actuar como catalizador en la reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos.

Asimismo, se logró evidenciar el carácter oxidativo de la reacción de homoacoplamiento de ácidos fenilborónicos al agregarse un agente oxidante como el  $\text{KMnO}_4$ , mismo que pudo agregarse en pequeñas cantidades en presencia de una base como el  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y de igual manera permitiendo el uso de pequeñas cantidades del precatalizador, siendo éstas por mucho muy inferiores a las descritas en otras metodologías.

Finalmente, las condiciones de reacción, bajo las cuales cargas pequeñas del complejo 4-AAP-Pd(II) **5** puede actuar como catalizador en la formación de bifenilos simétricos obteniéndolos con rendimientos que van de buenos a excelentes, resultaron ser suaves, económicas, de carácter sustentable y además de selectivas ya que no se observó la formación de subproductos, lo que evitó la etapa de purificación exhaustiva de los productos.

Asimismo se logró observar la tendencia a la formación de biarilos asimétricos al poner a reaccionar bajo el mismo sistema dos ácidos fenilborónicos diferentes, siendo la especie asimétrica el producto mayoritario en la mayoría de los casos.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL



## 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. Los ácidos fenilborónicos empleados en el desarrollo de este trabajo fueron adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich®.

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 vapores de yodo como revelador. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo a través de una percolación utilizando gel de sílice E. Merck 230 – 400 mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El porcentaje de rendimiento descrito en cada reacción se obtuvo después de la percolación del crudo de reacción. Los puntos de fusión de los productos fueron determinados utilizando el método de Fischer-Jhons.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono se realizaron en aparatos Varian 200 y Mercury 400. El cloroformo deuterado fue el disolvente empleado en la obtención de estos espectros, excepto se indique lo contrario, y 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 de Infrarrojo (IR) de la 4-AAP y del complejo 4-AAP-Pd(II) se llevaron 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 y a una concentración  $1.5625 \times 10^{-3}$  M.

## 6.2 Síntesis del complejo 4-AAP-Pd(II) 5

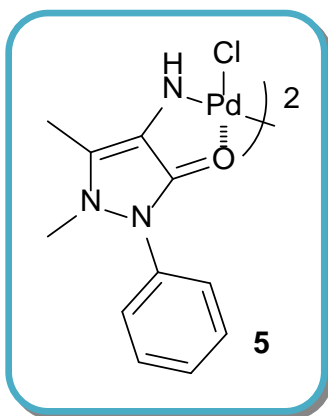
### *Preparación de $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$*

Una solución de tetracloropaladato de litio 0.5M fue preparada a partir de cloruro de paladio (II) (0.565mmol, 100mg) y 2 eq. de cloruro de litio (1.13mmol, 48mg), utilizando metanol anhidro como disolvente bajo atmósfera de Argón, dejándose bajo agitación hasta observar completa disolución homogénea (15 h). Se obtuvo una solución rojiza que posteriormente será empleada en la síntesis del complejo.

### *Reacción de complejación de la 4-AAP con el $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$*

A la solución obtenida de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  (0.57mmol, 1.13mL) se agrega 1eq. De 4-aminoantipirina **4** (0.567mmol, 115mg) previamente disuelta en 2mL de metanol y se mantiene bajo agitación, formándose una suspensión anaranjada, enseguida 1 eq. de AcONa anhidro (0.565mmol, 46mg) fue agregado a la reacción y ésta se mantuvo bajo agitación y ausencia de luz durante tres días. Terminado el tiempo se obtuvo una solución café oscura la cual fue vertida en un tubo de centrifugación y fue agregada agua destilada (2x1mL de solución) para la precipitación del complejo, la precipitación se mantuvo por 10 minutos y el tubo fue centrifugado a 3500rpm/3min, el sobrenadante rojizo obtenido fue decantado y el sólido fue lavado dos veces (3500rpm/3min) con 5mL de agua destilada, se eliminó el exceso de agua y el sólido obtenido fue secado mediante vacío y calor (50°C), obteniendo un sólido café, el cual fue disuelto en 80mL de  $\text{CHCl}_3$  y filtrado, la solución ámbar obtenida se calentó hasta ebullición y se concentró hasta 40mL, enseguida 50mL de hexano frío fueron agregados, formándose

inmediatamente un sólido de color anaranjado oscuro y de aspecto opaco, la mezcla se dejó en reposo por dos horas y enseguida se traspasó a un tubo de centrifugación el cual fue centrifugado a 1000rpm/1min, se decanta el sobrenadante y el sólido obtenido se secó 20 minutos a 50°C, obteniéndose 143mg de un sólido anaranjado claro (74% de rendimiento).

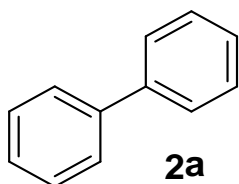


*4-Aminoantipirina-Paladio (II) 5*. Sólido anaranjado claro; P.M. 688.2 g/mol;  $R_f$ : 0.48 (3:1:1 Hexano:MeOH:CCl<sub>4</sub>); Punto de fusión 213-215 °C;  $\delta_H$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.55-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33(m, 3H), 3.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.86(s, 1H).;  $\delta_C$  (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) 161.6, 143.9, 133.25, 129.4, 127.98, 124.9, 112.4, 35.5, 10.75; IR (cm<sup>-1</sup>) 3478, 3197, 3063, 3078, 3048, 3029, 3001, 1616, 1587, 1494, 1456, 1367, 1318, 1305, 1137, 1042, 1031, 1019, 853, 695, 657.; UV-VIS  $\lambda^{max}$  (nm) 465.

### 6.3 Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos en presencia de 4-AAP-Pd(II).

En un matraz para reacción se agregaron 50mg (2eq, 0.41mmol) de PhB(OH)<sub>2</sub> **1** el cual fue disuelto en 1mL de metanol, y bajo agitación fueron añadidos 0.27mL (2eq, 0.82mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3M, se mantuvo en agitación por 1 minuto y 1mL de una solución 0.1%mol de 4-AAP-Pd(II) **5** en

metanol, formándose una solución anaranjado claro que rápidamente se aclara para después oscurecerse, enseguida y lentamente se agregaron 0.82mL (0.5eq, 0.21mmol) de  $\text{KMnO}_4$  0.25M, formándose una solución morado oscuro la cual lentamente se aclara, formándose un precipitado de color café claro. La reacción se monitoreo por CCF a una elución 7:3 (Hexano:AcOEt) y se observó el completo consumo de la materia prima **1** después de 18 horas de reacción. Una vez terminado el tiempo de reacción la reacción fue extraída con 2mL de metanol y la mezcla acuosa fue colocada en un tubo de ensaye para ser centrifugado a 2000rpm/1min, para la rápida eliminación del  $\text{MnO}_2$  formado, el sobrenadante es decantado y filtrado sobre Celite®, la solución amarillo claro fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. El disolvente fue evaporado y el crudo resultante fue purificado por CC a elución de hexano, obteniéndose 30 mg de 1,1'-bifenilo (95%) **2a**.



1,1'-Bifenilo (**2a**). PM: 154.2 g/mol.

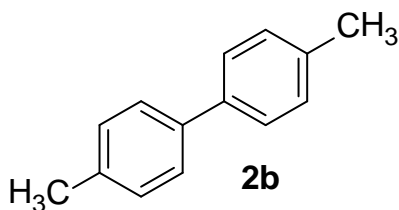
Cristales blancos, 95% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.68 (Hexano).

Punto de fusión: 68-71°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.72-7.60 (m, 4H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.4 (td,  $J=7.1$ , 1.2Hz, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  (ppm) 141.18, 128.71, 127.12.



4,4'-Dimetil-1,1'-Bifenilo (**2b**). P.M.:182.3 g/mol

Cristales blancos, 93% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.59, (Hexano).

Punto de fusión: 118-120°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.52 (d,  $J=8.0$  Hz, 4H), 7.27 (dd,  $J=7.8$ , 0.6 Hz, 4H),



2.42 (s, 6H)

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138.2, 136.5, 129.4, 126.7, 21.06

*4,4'*-Di(Trifluorometil)-1,1'-Bifenilo (**2c**). P.M.: 290.2 g/mol.

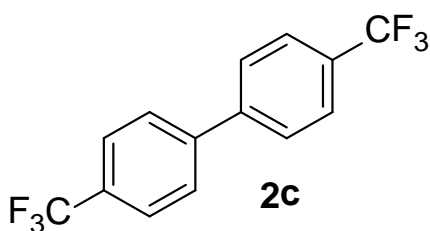
Cristales blancos, 86% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.74, (Hexano).

Punto de fusión: 84-87°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.72 (q, *J*=8.5 Hz, 8H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 143.23, 130.43, 127.63, 125.96, 125.93, 125.89, 122.75.



*4,4'*-Difluoro-1,1'-Bifenilo **2d**. P.M.:190.2 g/mol.

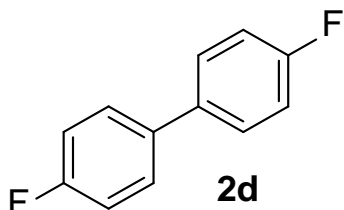
Cristales blancos, 91% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.53, (Hexano).

Punto de fusión: 88-90°C.

RMN-<sup>1</sup>H 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.51-7.45 (m, 4H), 7.15-7.07 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.6, 161.1, 136.3, 128.58, 128.50, 115.7, 115.54.



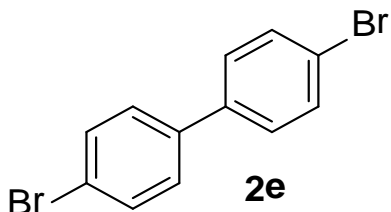
*4,4'*-Dibromo-1,1'-Bifenilo (**2e**). P.M.:298.0g/mol.

Sólido blanco, 80% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.69, (Hexano).

Punto de fusión: 155-157°C.

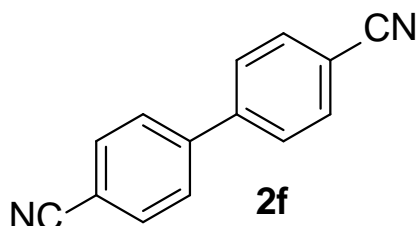
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 7.62–7.50



(m, 4H), 7.46–7.34 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 138.88, 131.99, 128.49, 121.92.

*4,4'-Dicarbonitril-1,1'-Bifenilo* (**2f**). P.M: 204.2 g/mol.



Sólido blanco, 98% de rendimiento.

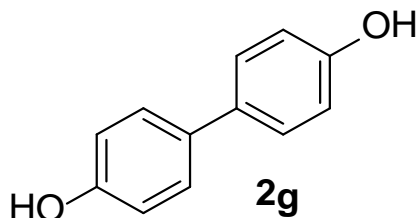
R<sub>f</sub>: 0.51 (7:3, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 218-220°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.81-7.77 (m, 4H), 7.72-7.68 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 143.49, 132.86, 127.91, 118.38, 112.38.

*4,4'-Dihidroxi-1,1'-Bifenilo* (**2g**) P.M.:186.2 g/mol.



Cristales beige, 68% de rendimiento.

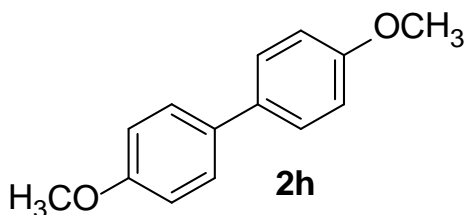
R<sub>f</sub>: 0.32, (7:3, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 279-281°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ (ppm), 9.75 (s, 2H), 7.68-7.54 (m, 4H), 7.12-6.93 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ (ppm), 157.30, 132.28, 127.63, 116.05.

*4,4'-Dimetoxi-1,1'-Bifenilo* **2h**. P.M.: 214.3 g/mol



Cristales blancos, 89% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.51, (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 170-173°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.51-7.44 (m, 4H), 7.00-6.91(m, 4H), 3.84 (s, 6H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158.6, 133.4, 128.6, 114.1, 55.3.

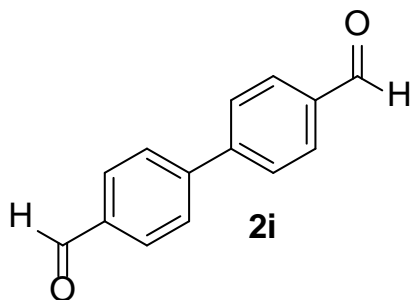
*4,4'-Diformil-1,1'-Bifenilo (2i)*. P.M.: 210.2 g/mol.  
Cristales blancos, 80% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.34, (7:3, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 155-157°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.09 (s, 2H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.83-7.78 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 191.71, 145.51, 135.92, 130.33, 127.99.



*2,2'-Dimetoxi-1,1'-Bifenil (2j)*. P.M.: 214.3 g/mol.

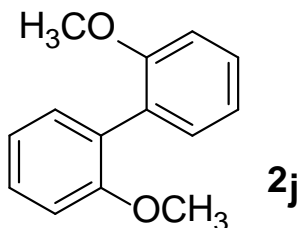
Sólido blanco, 71% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.69 (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 153-155°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.33(ddd, *J*=8.2, 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.0 (ddd, *J*=9.3, 7.9, 0.9, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 156.98, 131.42, 128.57, 127.75, 120.31, 111.05, 55.66.



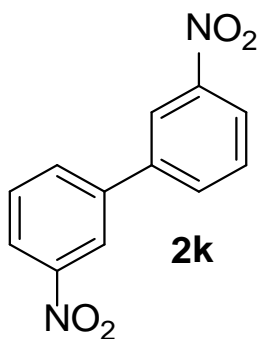
*3,3'-Dinitro-1,1'-Bifenilo (2k)*. P.M.: 244.2 g/mol.

Cristales amarillo claro, 97% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.55 (7:3, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 202-204°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.5 (dd, *J*=3.0, 1.1 Hz, 2H), 8.31 (ddd, *J*=8.2, 2.2, 1.0 Hz, 2H), 7.98 (ddd, *J*=7.8, 1.8, 1.0 Hz, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H).



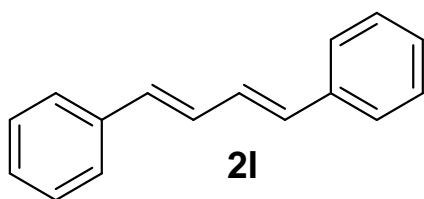
RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) 140.31, 133.04, 130.27, 123.28, 122.09.

*Trans*-1,4-Dibenzil-1,3-butadieno (**2l**). P.M.: 206.3 g/mol.

Cristales incoloros, 98% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.83, (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 149-151°C.



RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.0-6.9 (m, 4H), 6.72-6.62 (m, 2H).

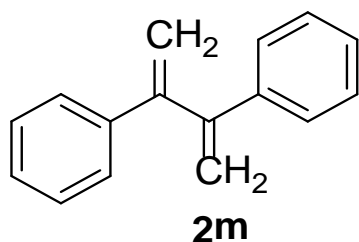
RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137.3, 132.7, 129.2, 128.6, 127.5, 126.3.

*Trans*-2,3-Dibenzil-1,3-Butadieno (**2m**). P.M.: 206.3 g/mol.

Cristales incoloros, 73% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.66, (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 41-43°C.



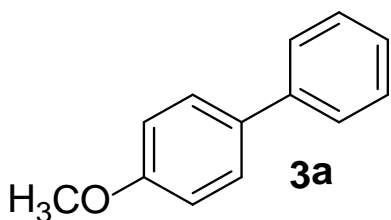
RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.41-7.36 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 6H), 5.54 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 5.31 (d, *J*=1.5 Hz, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 149.7, 140.1, 128.1, 127.4, 116.3.

#### 6.4 Síntesis de bifenilos asimétricos por homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos en presencia de 4-AAP-Pd(II)

En un matraz para reacción fue agregada una mezcla equimolar del PhB(OH)<sub>2</sub> **1a** (0.21mmol, 25mg) y p-MeOPhB(OH)<sub>2</sub> **2h** (0.21mmol, 32mg), y son

disueltos en 1mL de metanol, una vez disueltos fueron añadidos 2 eq de  $K_2CO_3$  3M (0.82mmol, 113mg) y se dejaron en agitación por 1 minuto, enseguida fue adicionado 2mL de una solución 0.1%mol de 4-AAP-Pd(II) **5**, la solución se tornó oscura y enseguida se agregaron 0.5 eq de  $KMnO_4$  0.25M (0.21mmol, 32mg) formándose una solución morado oscuro, que lentamente forma un precipitado color café claro. . La reacción se monitoreo por CCF a una elución 7:3 (Hexano:AcOEt) y se observó el completo consumo de la materias primas después de 20 horas de reacción. Una vez terminado el tiempo de reacción la reacción fue extraída con 2mL de metanol y la mezcla acuosa fue colocada en un tubo de ensaye para ser centrifugado a 2000rpm/1min, para la rápida eliminación del  $MnO_2$  formado, el sobrenadante es decantado y filtrado sobre Celite®, la solución amarillo claro fue secada con  $Na_2SO_4$  anh. El disolvente fue evaporado y el crudo resultante fue purificado por CC a elución de hexano, obteniéndose 3.6 mg de 1,1'-bifenilo (24%) **2a**; 10.7mg de 4-Metoxi-1,1'-Bifenilo (54%) **3a**; 4.6mg de 4,4'-Dimetoxi-1,1'-Bifenilo (19%) **2h**.



*4-Metoxi-1,1'-Bifenilo (3a)*. P.M.: 184.2 g/mol.

Cristales blancos, 54% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.68 (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 83-85°C;

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.57-7.48 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 159.09, 140.78, 133.73, 128.68, 128.12, 126.70, 126.62, 114.16, 55.31.

*4-Metoxi-4'-metil-1,1'-Bifenilo (3b)*. P.M.: 198.3 g/mol.

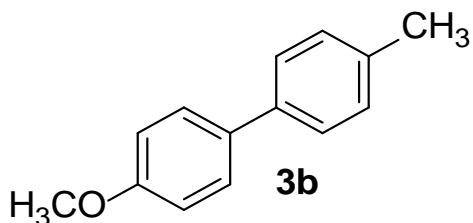
Cristales blancos, 51 % de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.76 (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 103-105°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 75.5-74.1 (m, 4H), 7.23 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.99-6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 158.87, 137.92, 136.31, 133.70, 129.40, 127.91, 126.54, 114.11, 55.30, 21.03.



*4-Metoxi-4'-fluoro-1,1'-Bifenilo (3c)*. P.M.: 202.2g/mol

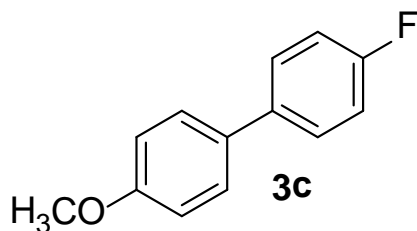
Cristales blancos, 38% de rendimiento.

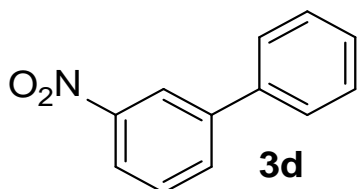
R<sub>f</sub>: 0.7 (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 86-88°C;

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.53-7.52 (m, 4H), 7.10 (dd, *J*=9.7, 7.8 Hz, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163.27, 160.83, 159.07, 136.91, 132.80, 128.14, 128.0, 115.6, 115.39, 114.21, 55.32.





**3-Nitro-1,1'-Bifenilo (3d).** P.M.: 199.2 g/mol.

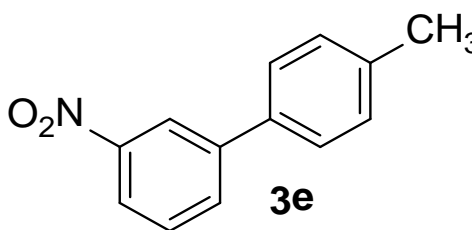
Cristales amarillo claro, 40% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.45 (9:1, Hexano/AcOEt).

Punto de fusión: 47-49°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.44 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, *J*= 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J*= 7.7, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J*= 11.2, 7.1, 4.8 Hz, 3H), 7.54–7.38 (m, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 148.66, 142.80, 138.59, 132.99, 129.66, 129.11, 128.49, 127.10, 121.97, 121.89.



**3'-Nitro-4'-Metil-1,1'-Bifenilo (3e).** P.M.:

213.2g/mol

Cristales amarillo claro, 34% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.57 (9:1, Hexano/AcOEt)

Punto de fusión:68-70°C

RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.44 (t, *J*= 1.9 Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J*= 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J*= 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 3H), 7.30 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 148.66, 142.74, 138.52, 135.70, 132.75, 129.82, 129.59, 126.91, 121.67, 21.12.

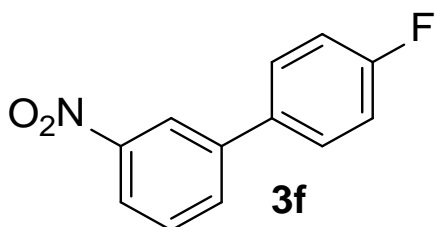
*3'-Nitro-4'-Fluoro-1,1'-Bifenilo* (**3f**). P.M.:

213.2g/mol

Cristales amarillo claro, 41% de rendimiento.

R<sub>f</sub>: 0.43 (90:10, Hexano/AcOEt)

Punto de fusión: 84-86°C.



RMN-<sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 8.43 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.16 (ddd, *J*= 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.62–7.48 (m, 3H), 7.29 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

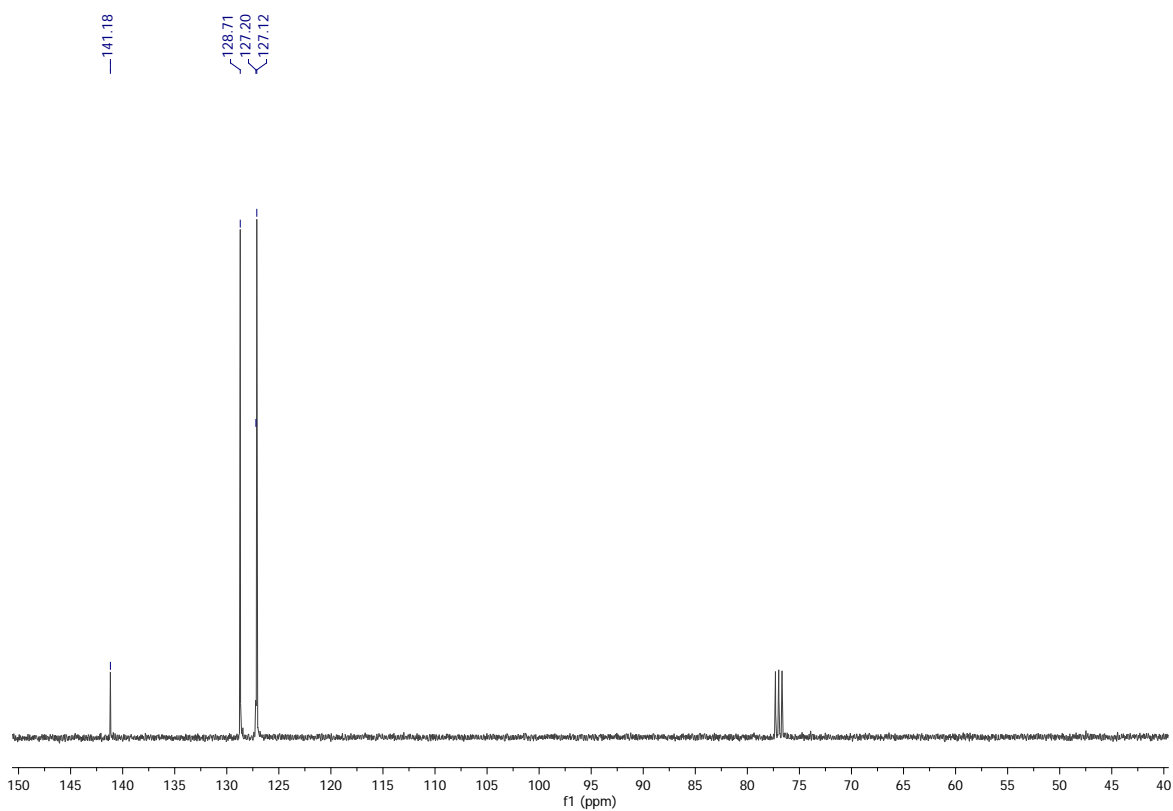
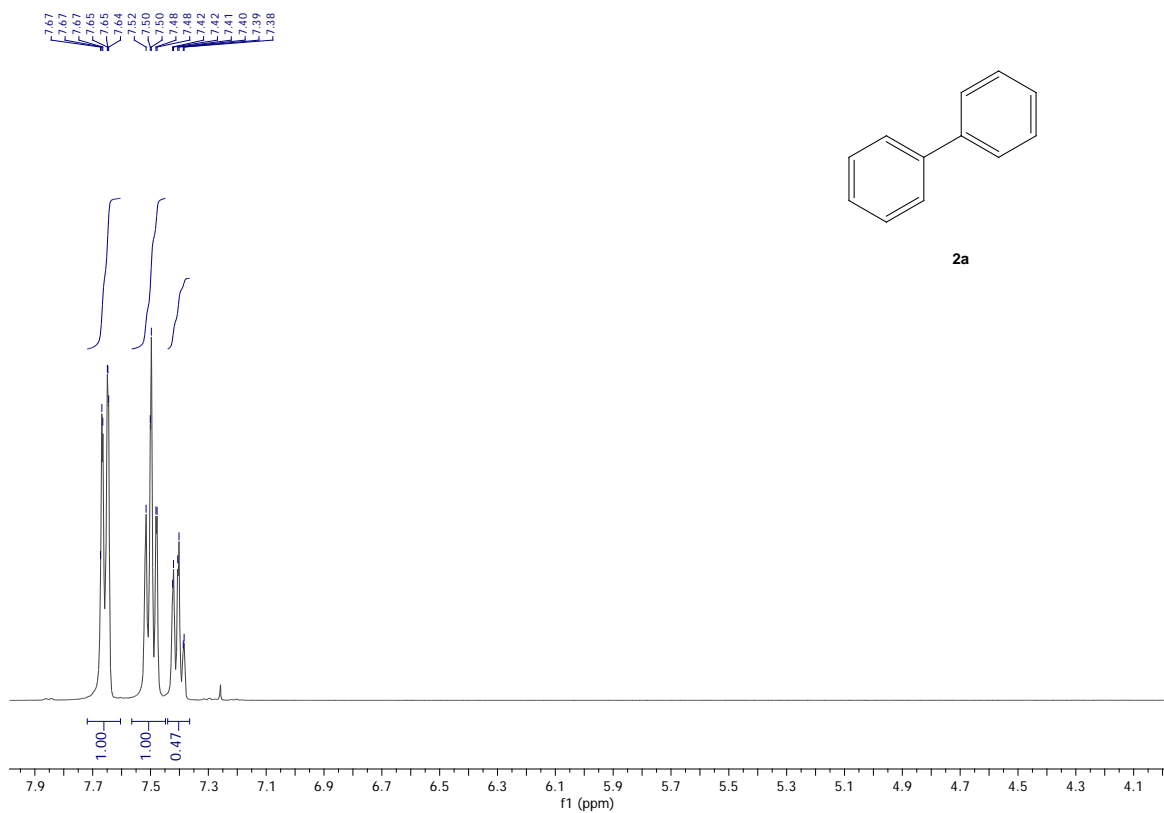
RMN-<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm), 164.24, 161.80, 148.64, 141.77, 134.72, 132.82, 132.72, 129.75, 128.79, 121.98, 121.72, 116.21, 115.99.



## 7. COLECCIÓN DE ESPECTROS

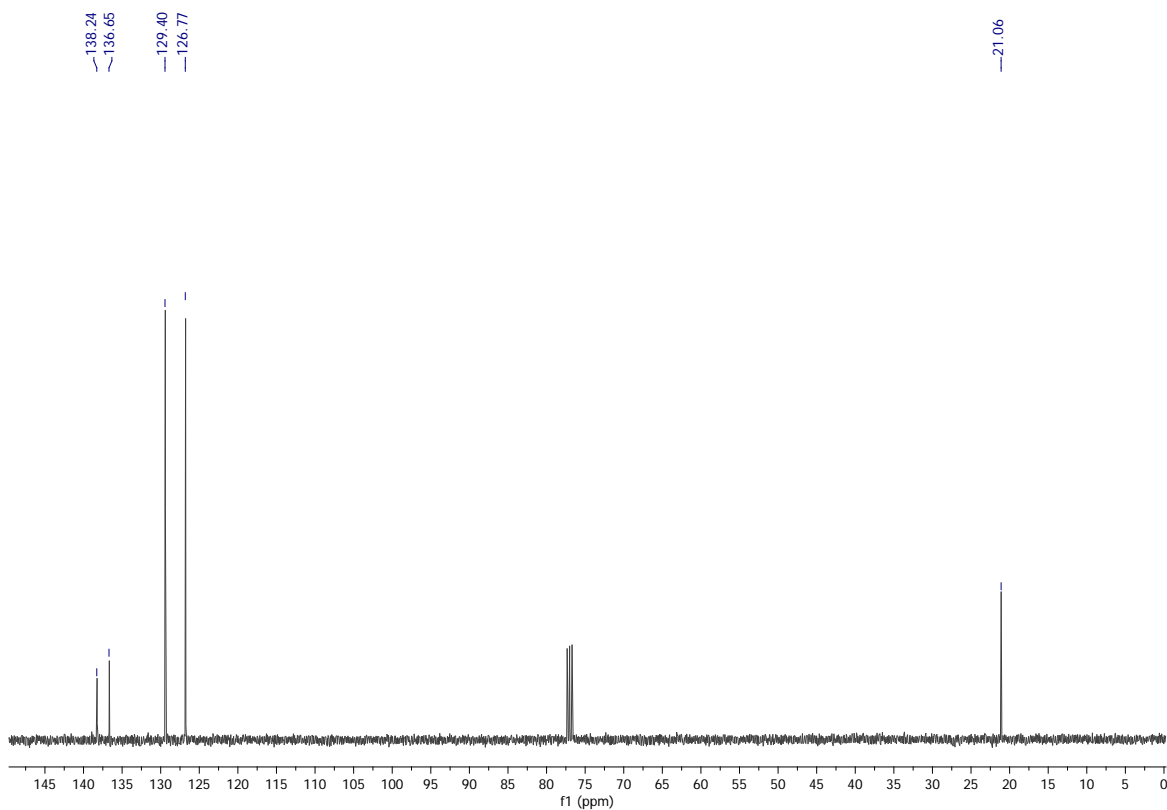


# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)

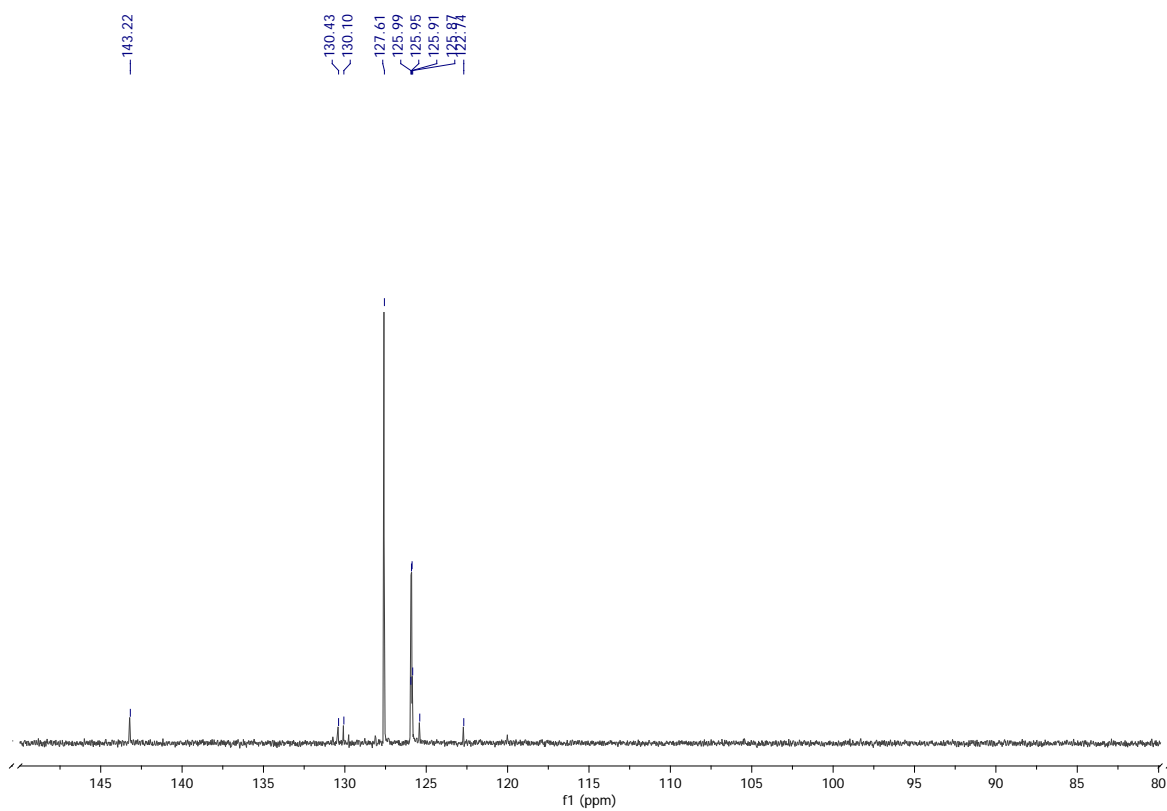
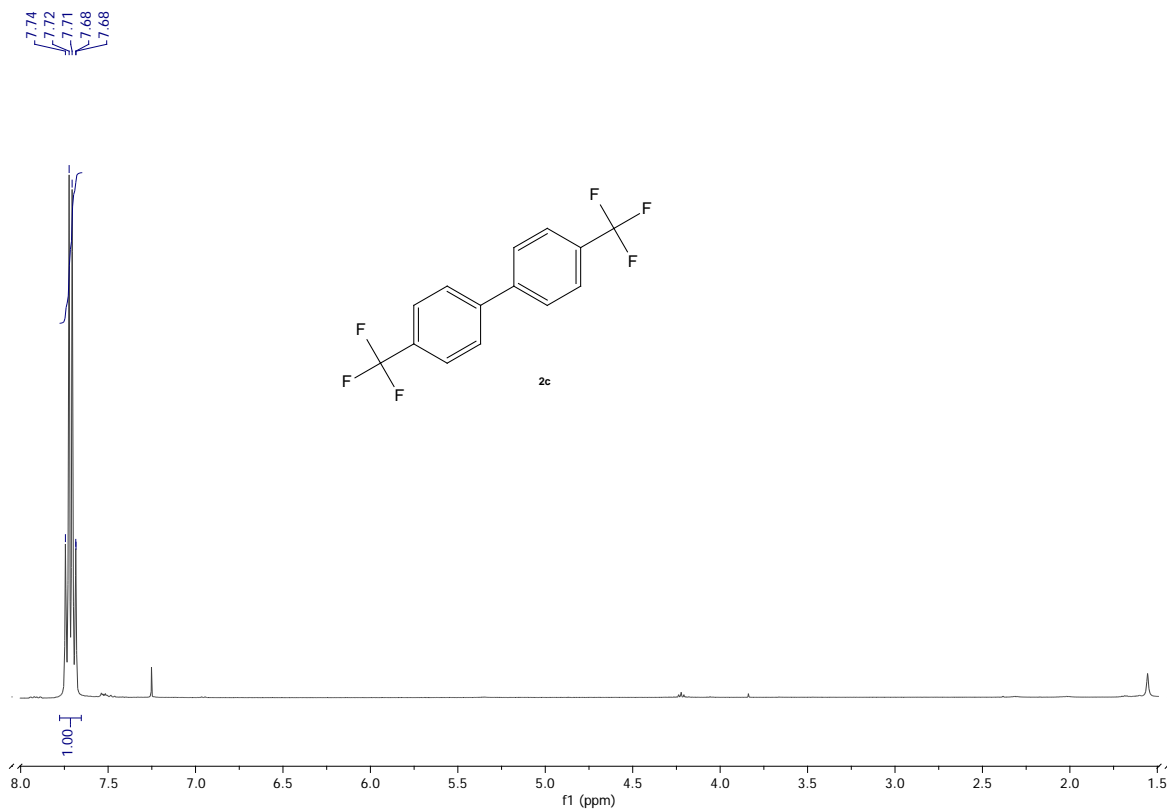


Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 1,1'-Bifenilo

Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)

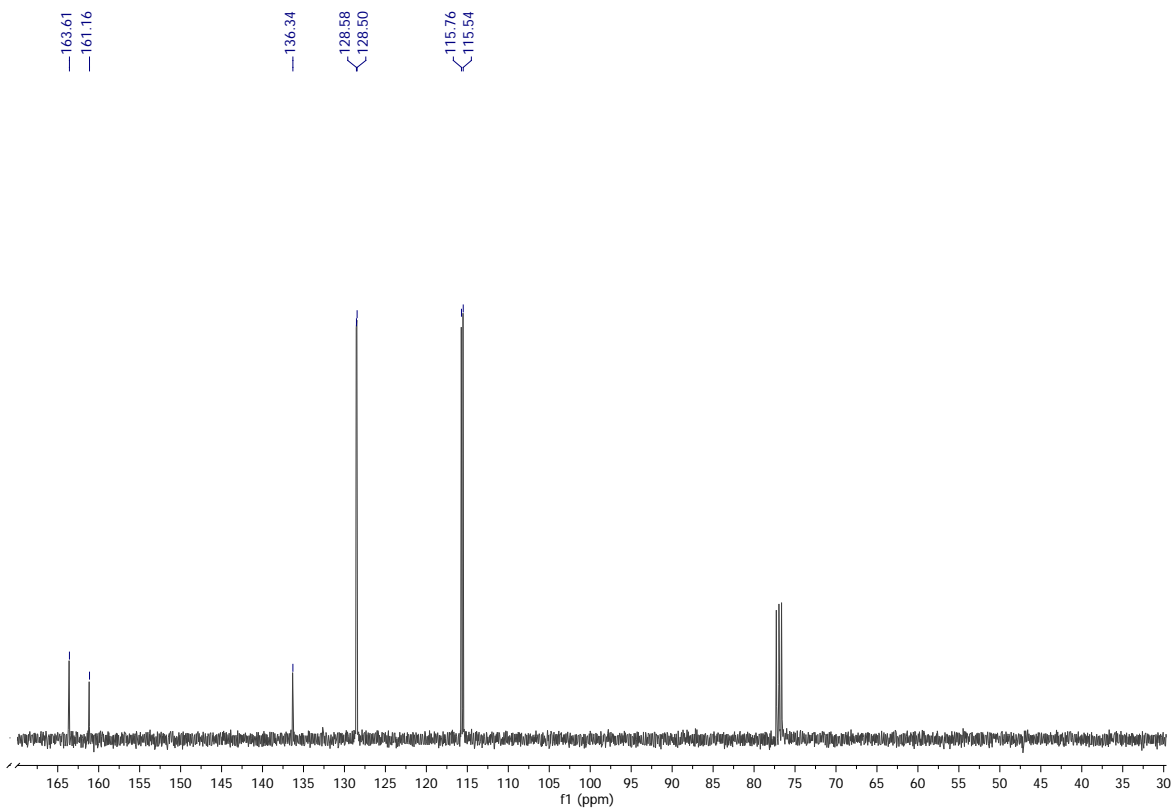
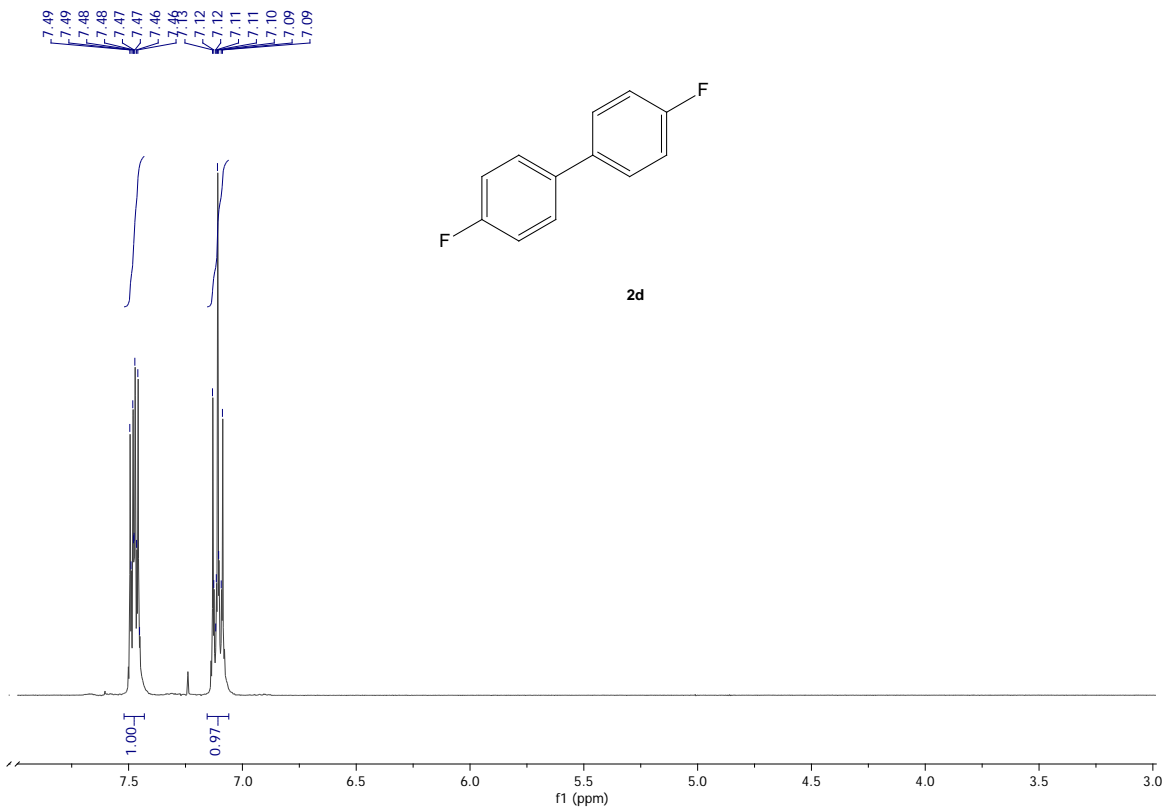


Espectro  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz) de 4,4'-Dimetil-1,1'-Bifenilo



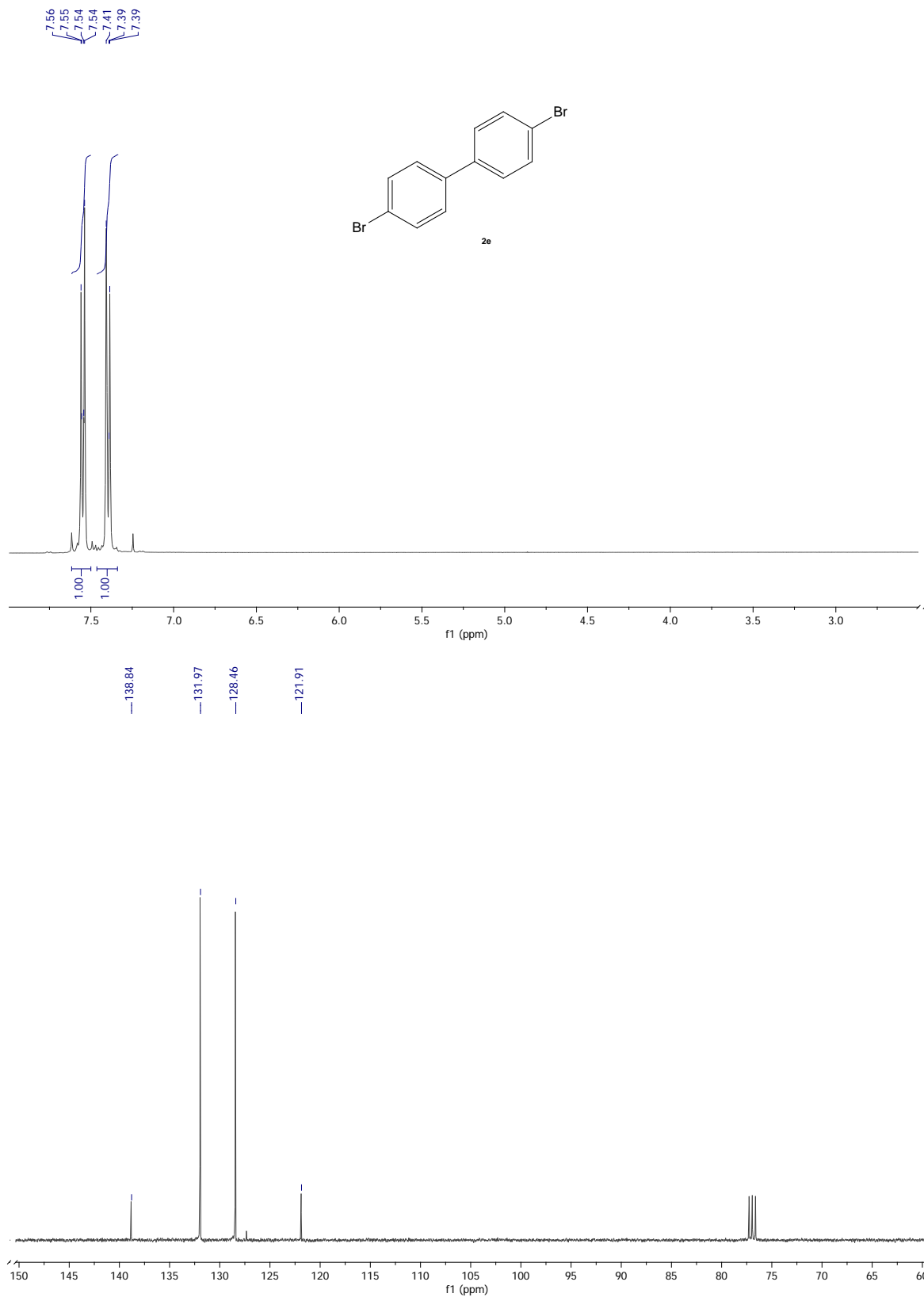
Espectro  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) y  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz) de 4,4'-Di(Trifluorometil)-1,1'-Bifenilo

Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



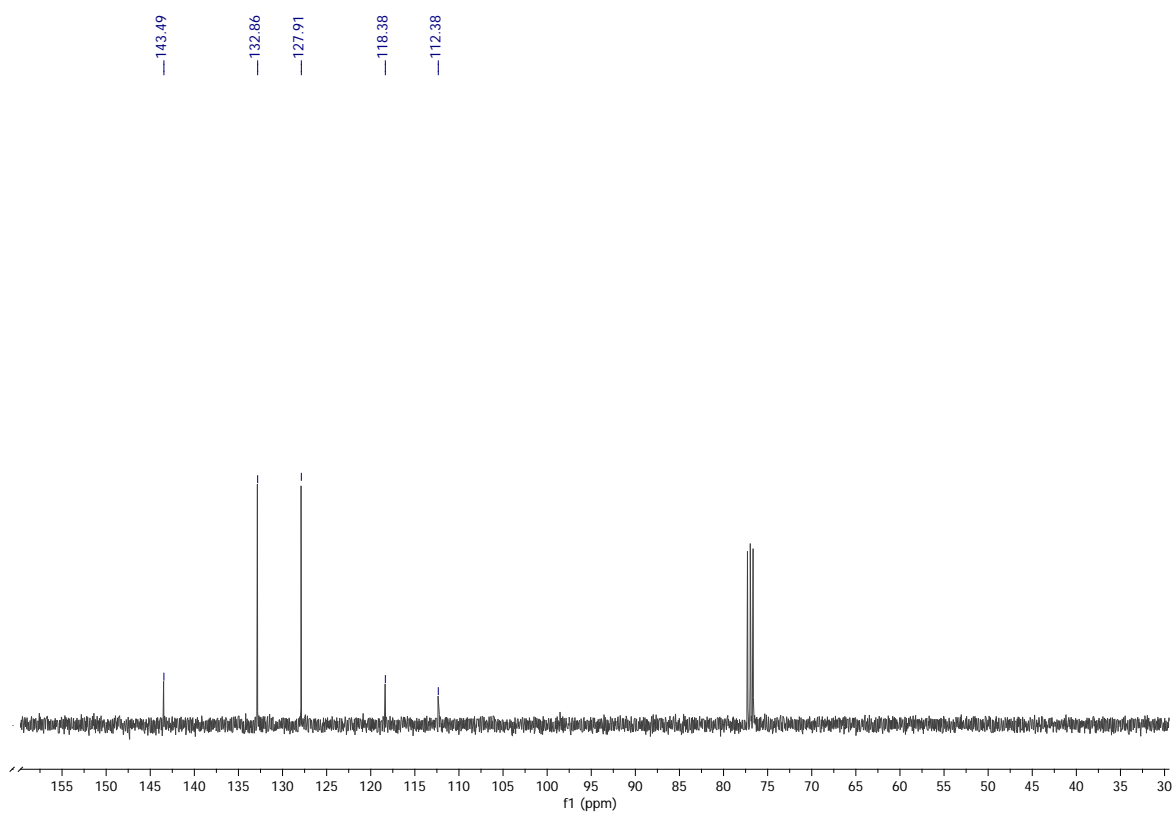
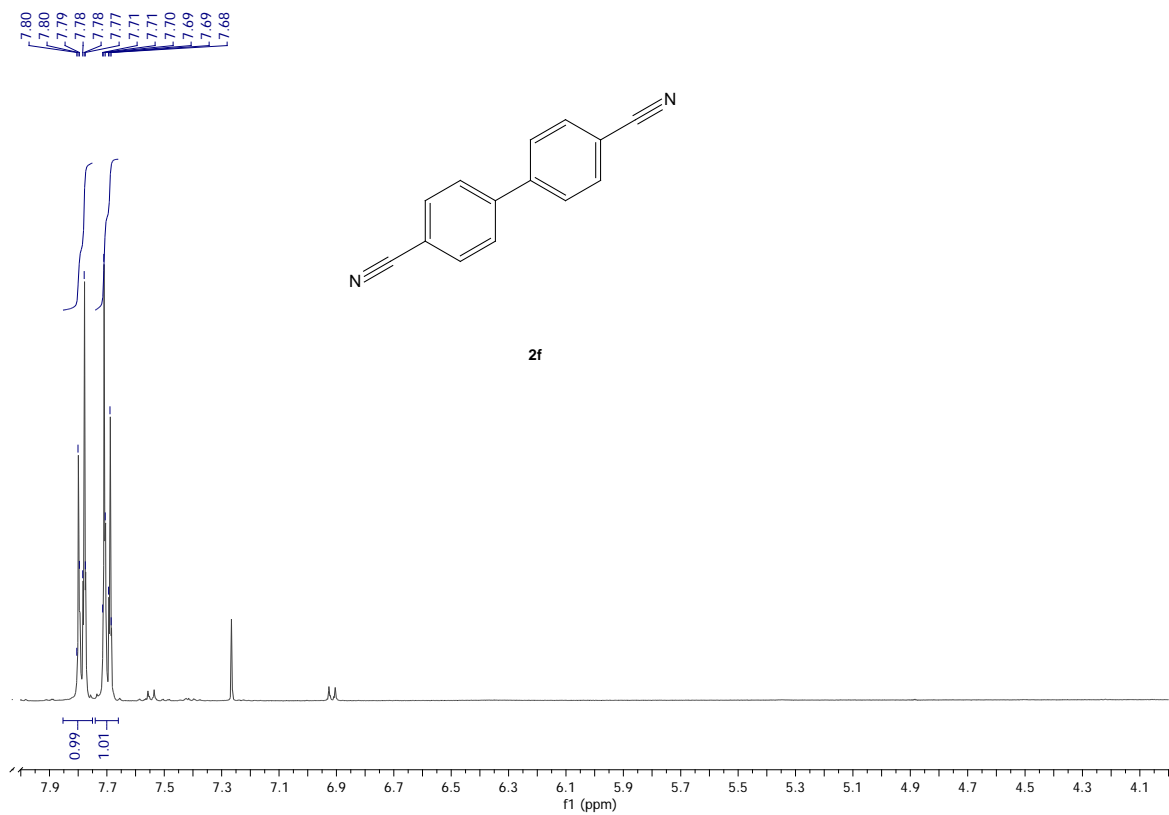
Espectro  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) y  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz) de 4,4'-Difluoro-1,1'-Bifenilo

Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)

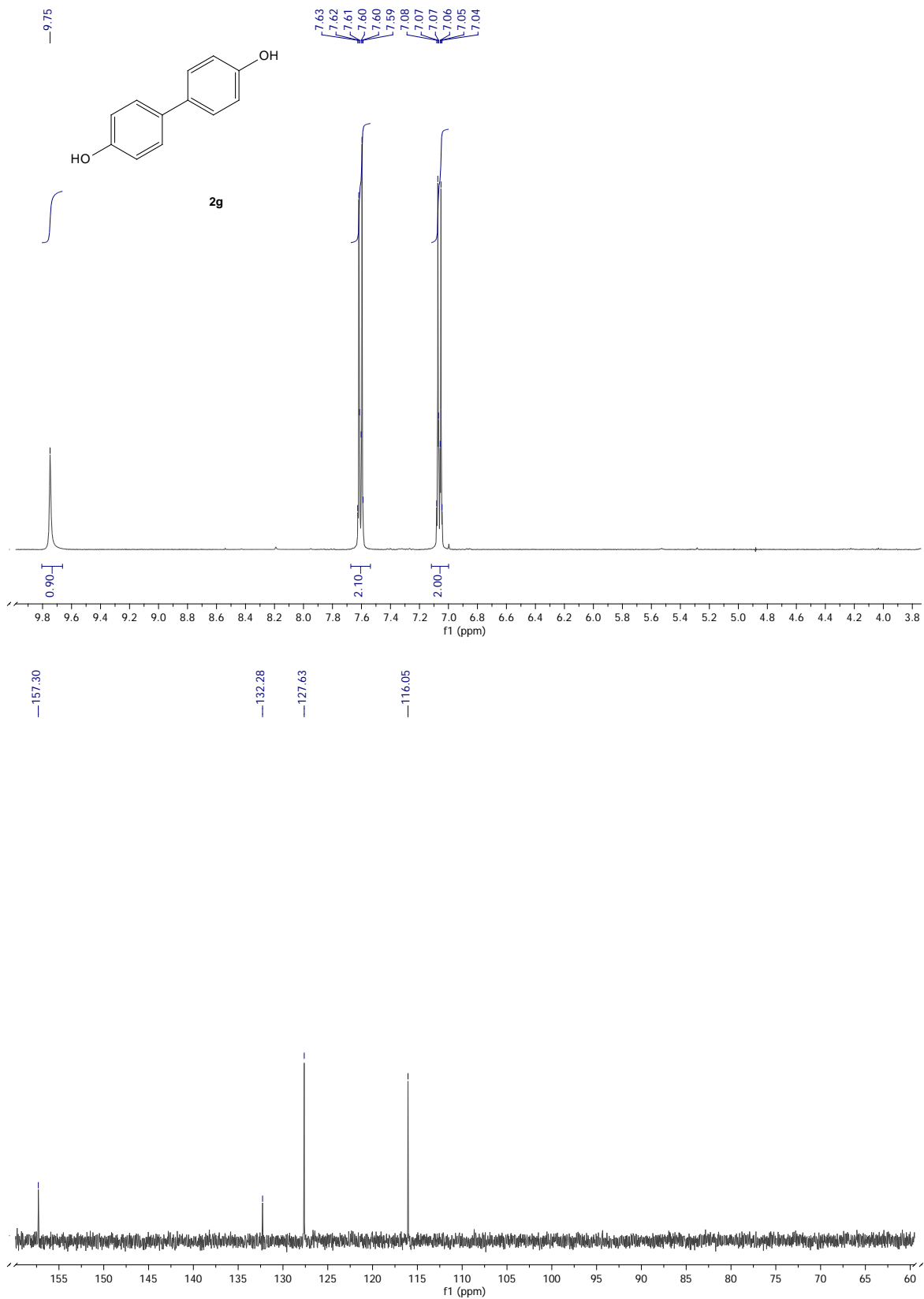


Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4,4'-Dibromo-1,1'-Bifenilo

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



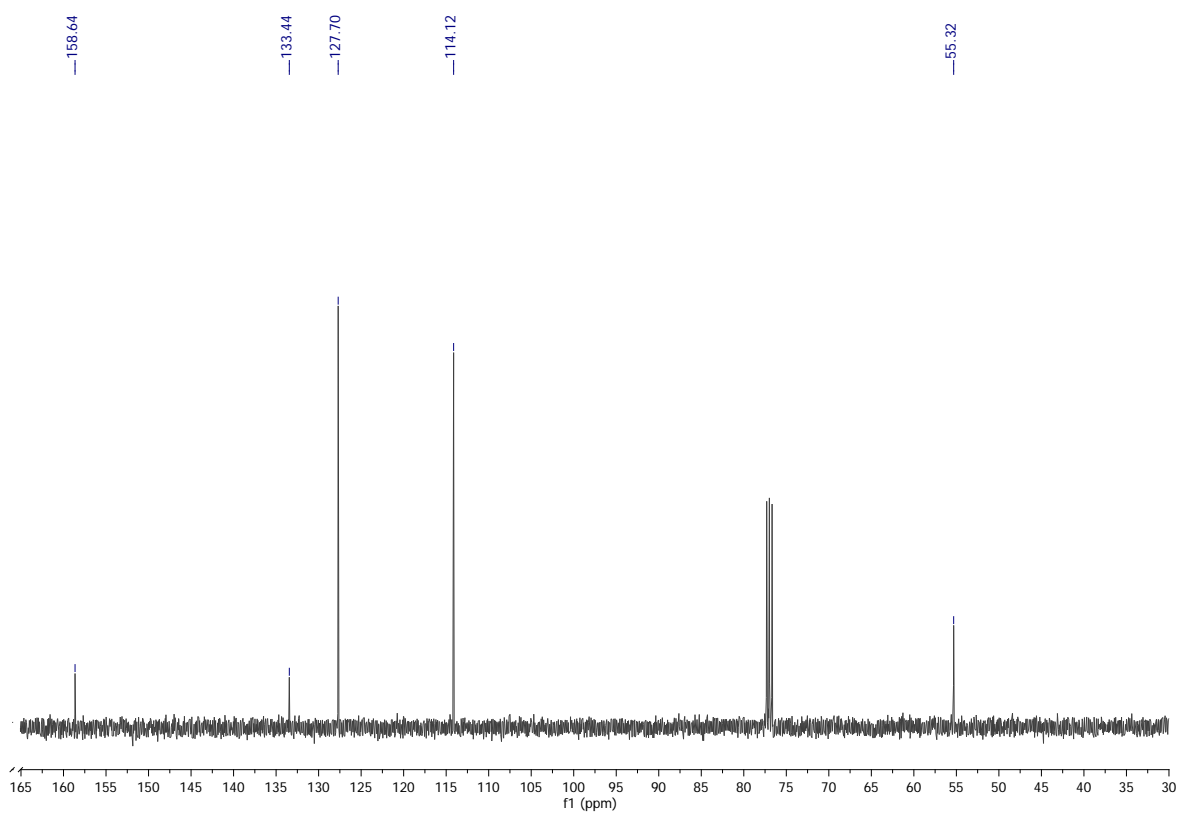
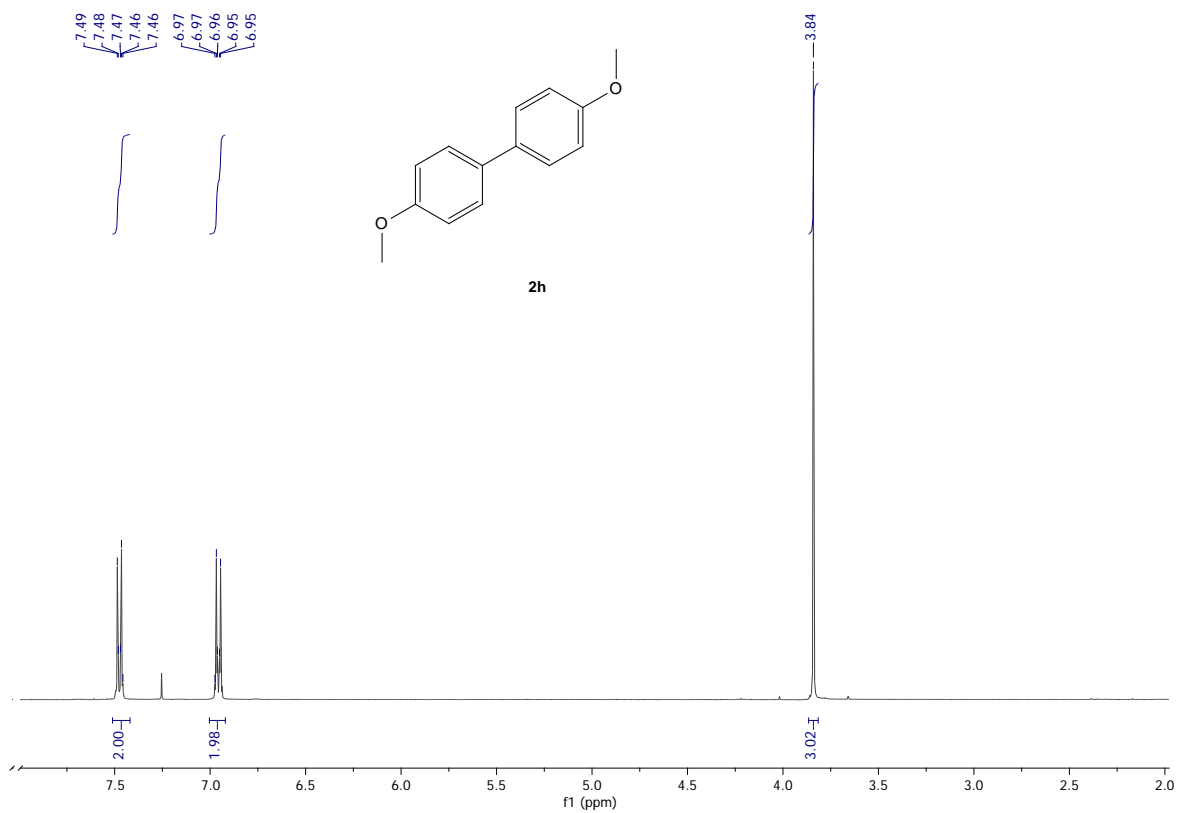
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4,4'-Dicarbonitril-1,1'-Bifenilo



Espectro  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMF-d}_7$ , 400MHz) y  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz) de 4,4'-Dihidroxi-1,1'-Bifenilo



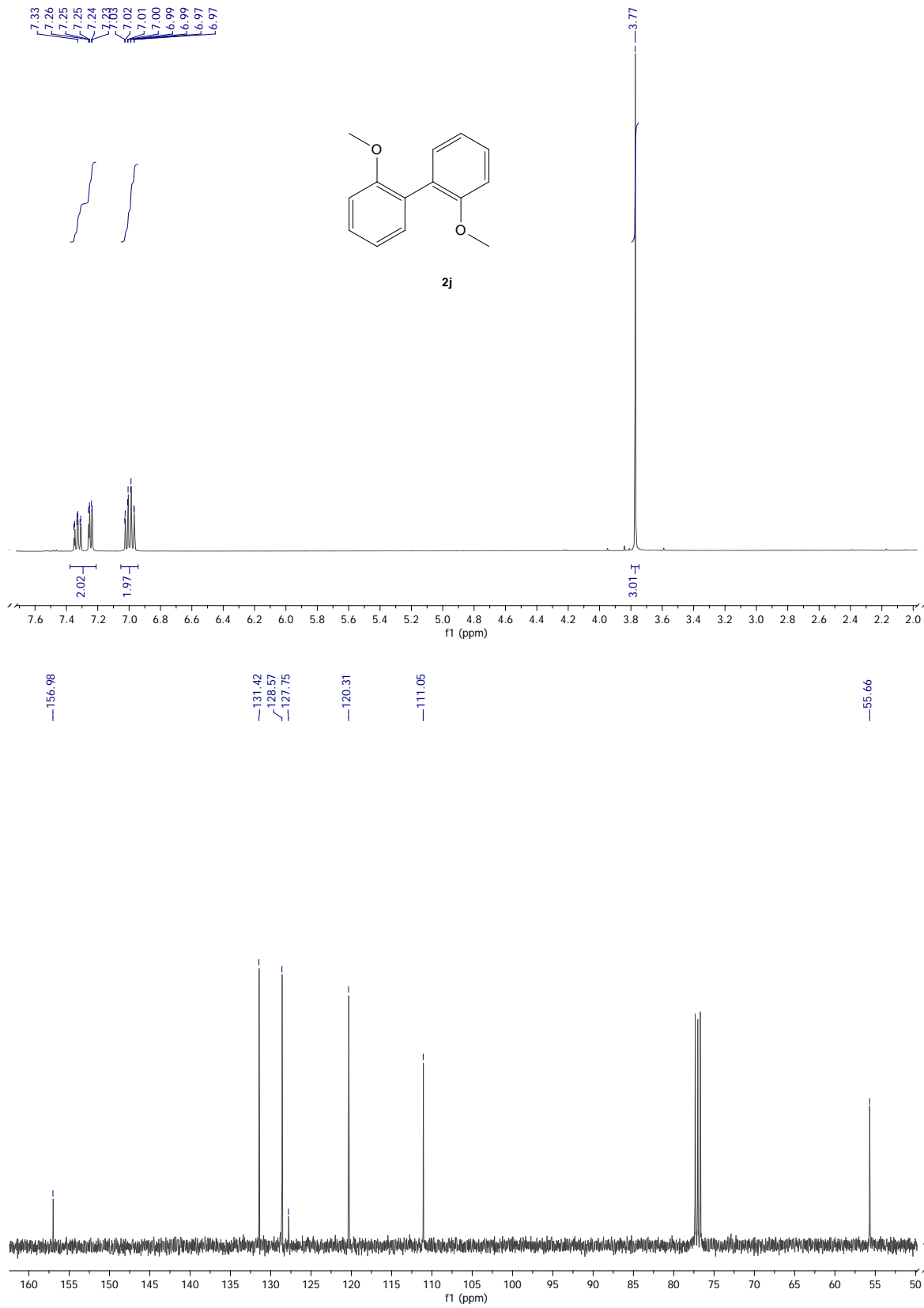
Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4,4'-Dimetoxi-1,1'-Bifenilo.

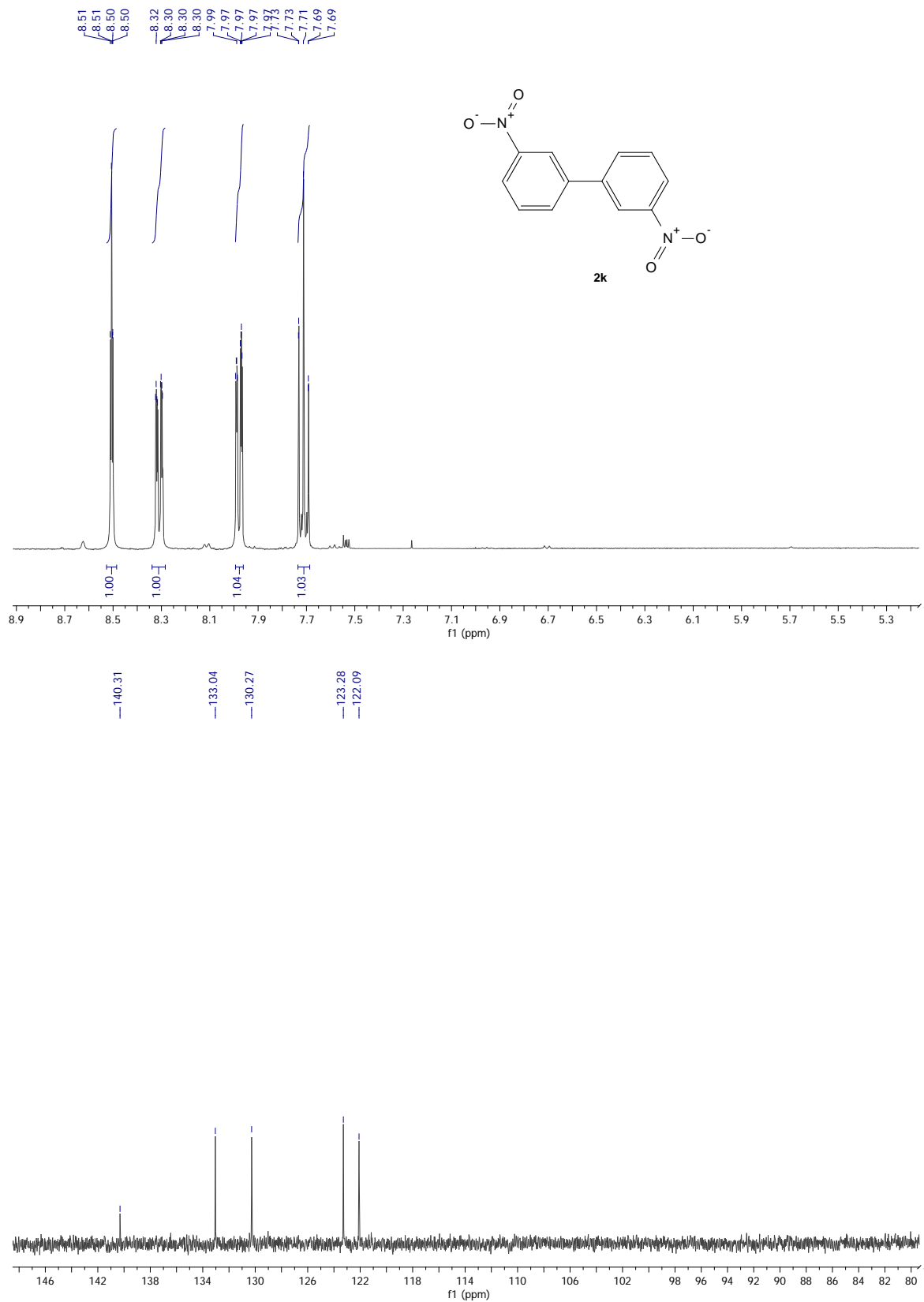


Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



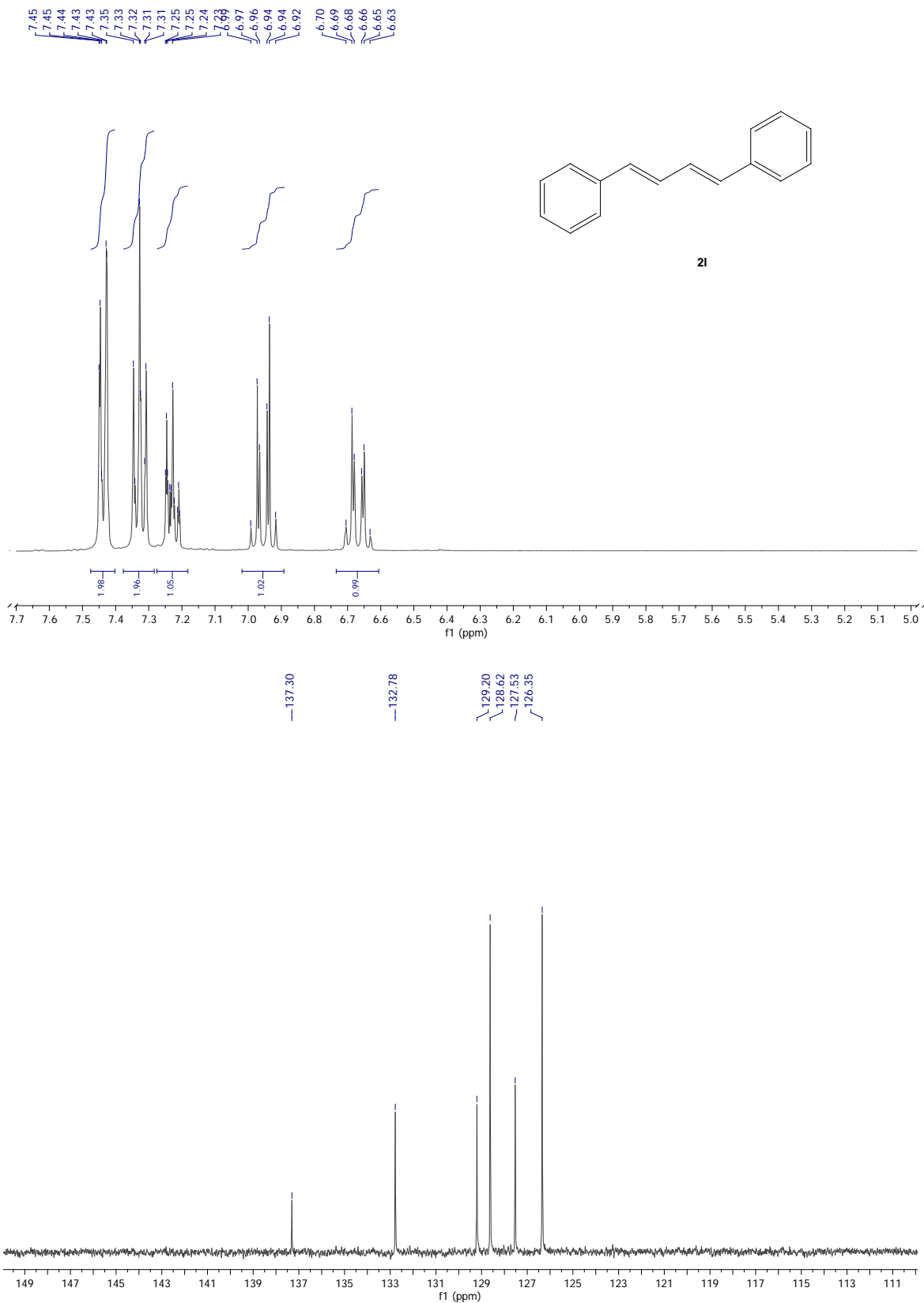
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 2,2'-Dimetoxi-1,1'-Bifenilo.

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



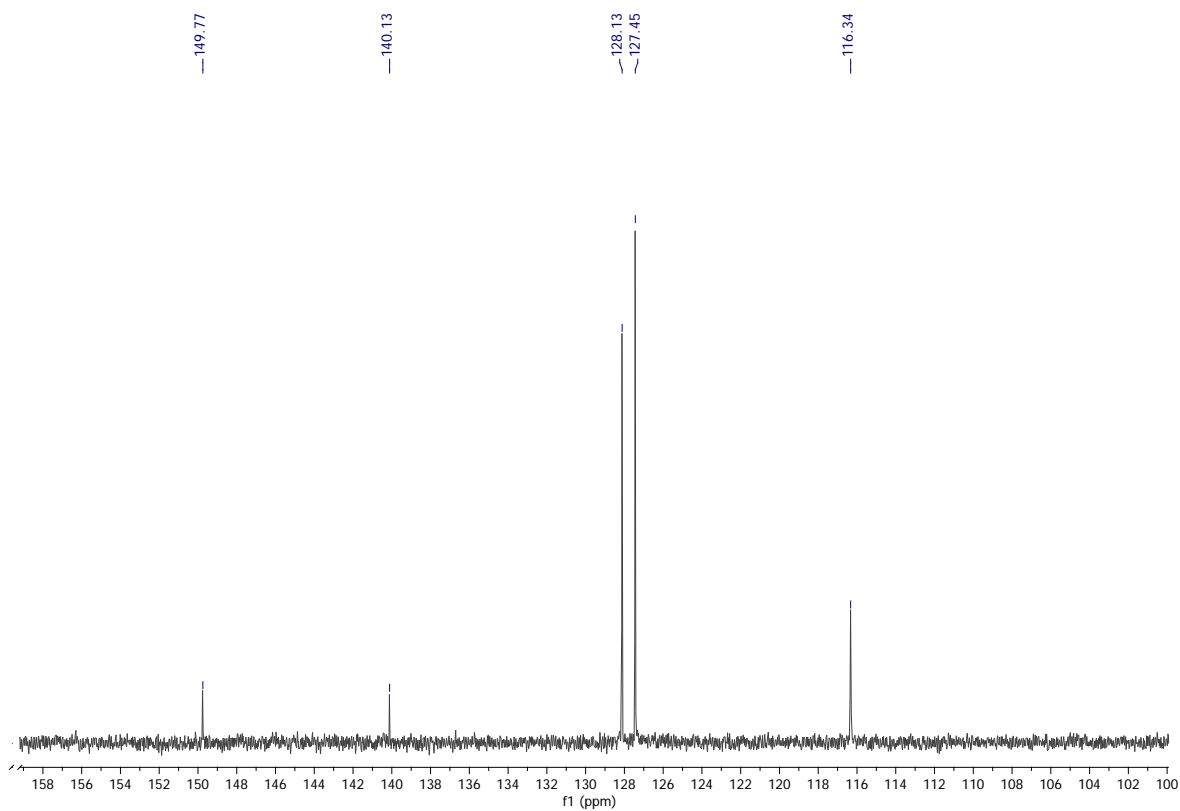
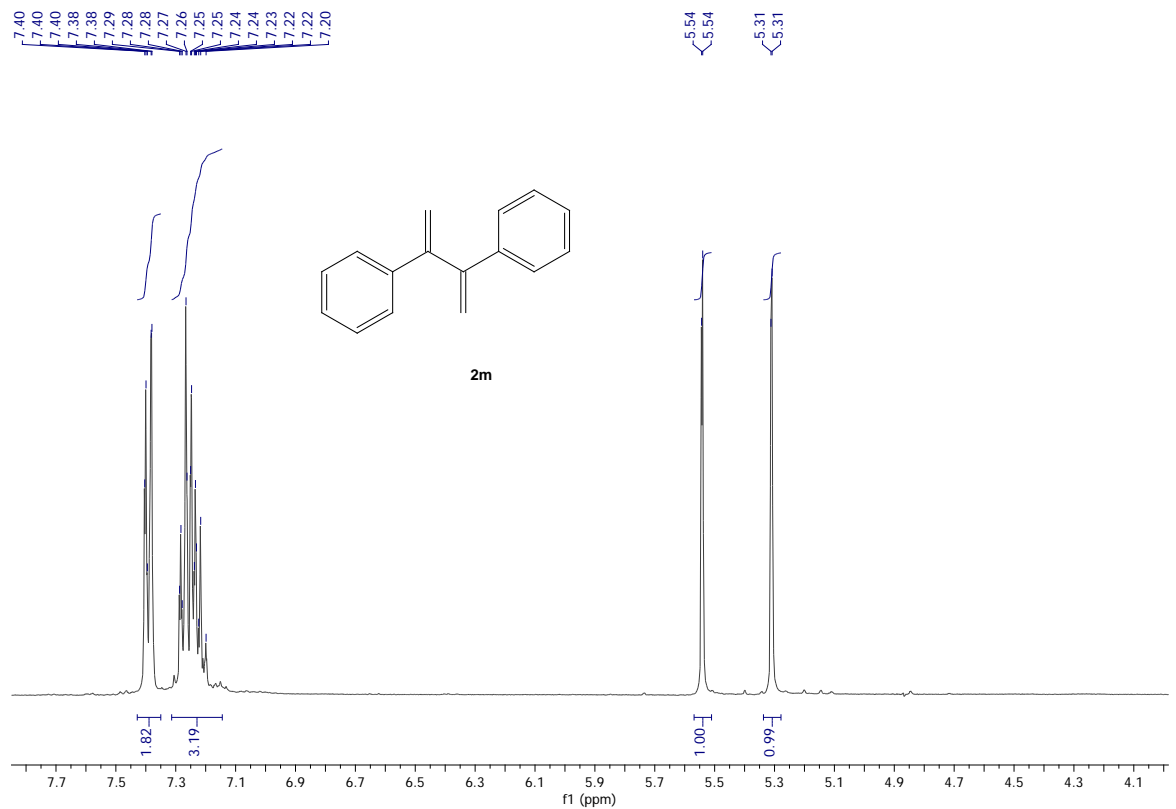
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 3,3'-Dinitro-1,1'-Bifenilo

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



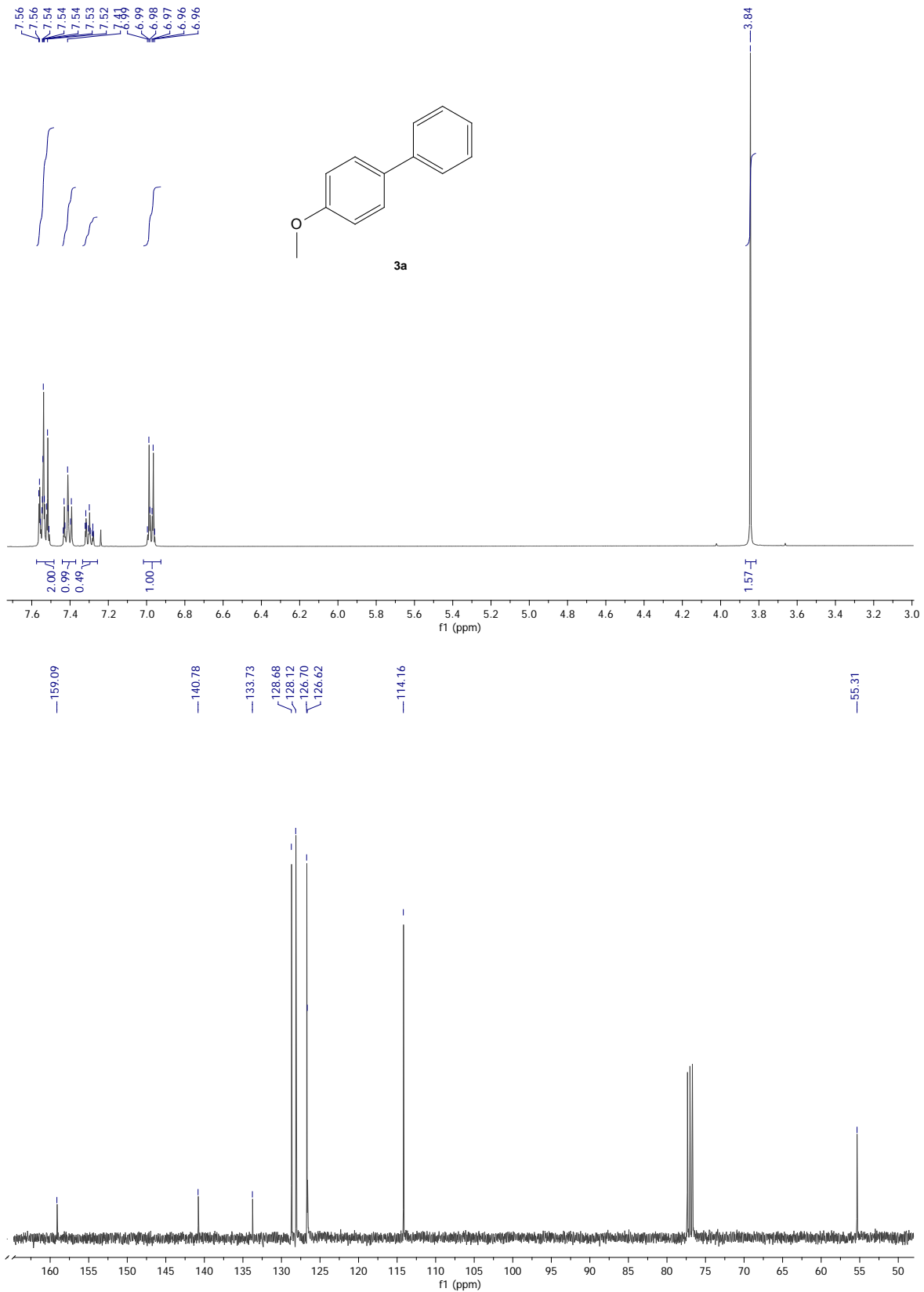
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de Trans-1,4-Dibenzil-1,3-Butadieno

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



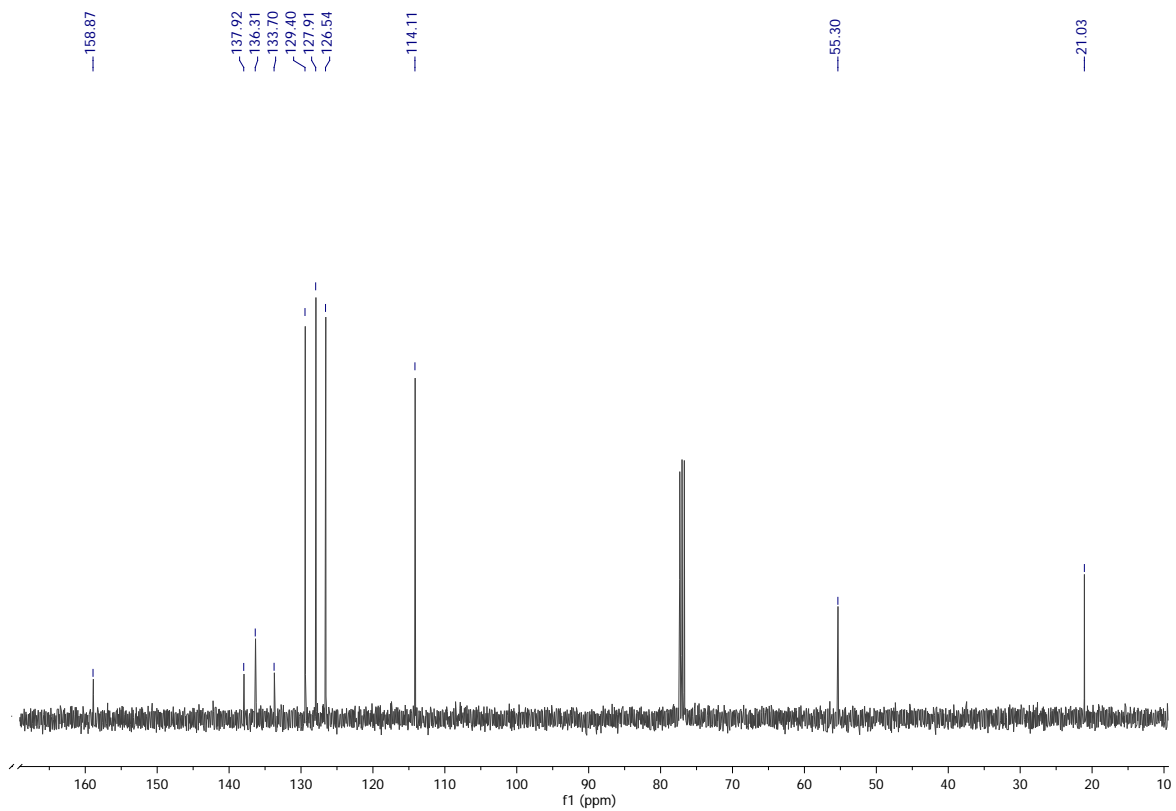
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de Trans-2,3-Dibenzil-1,3-Butadieno

Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4-Metoxi-1,1'-Bifenilo.

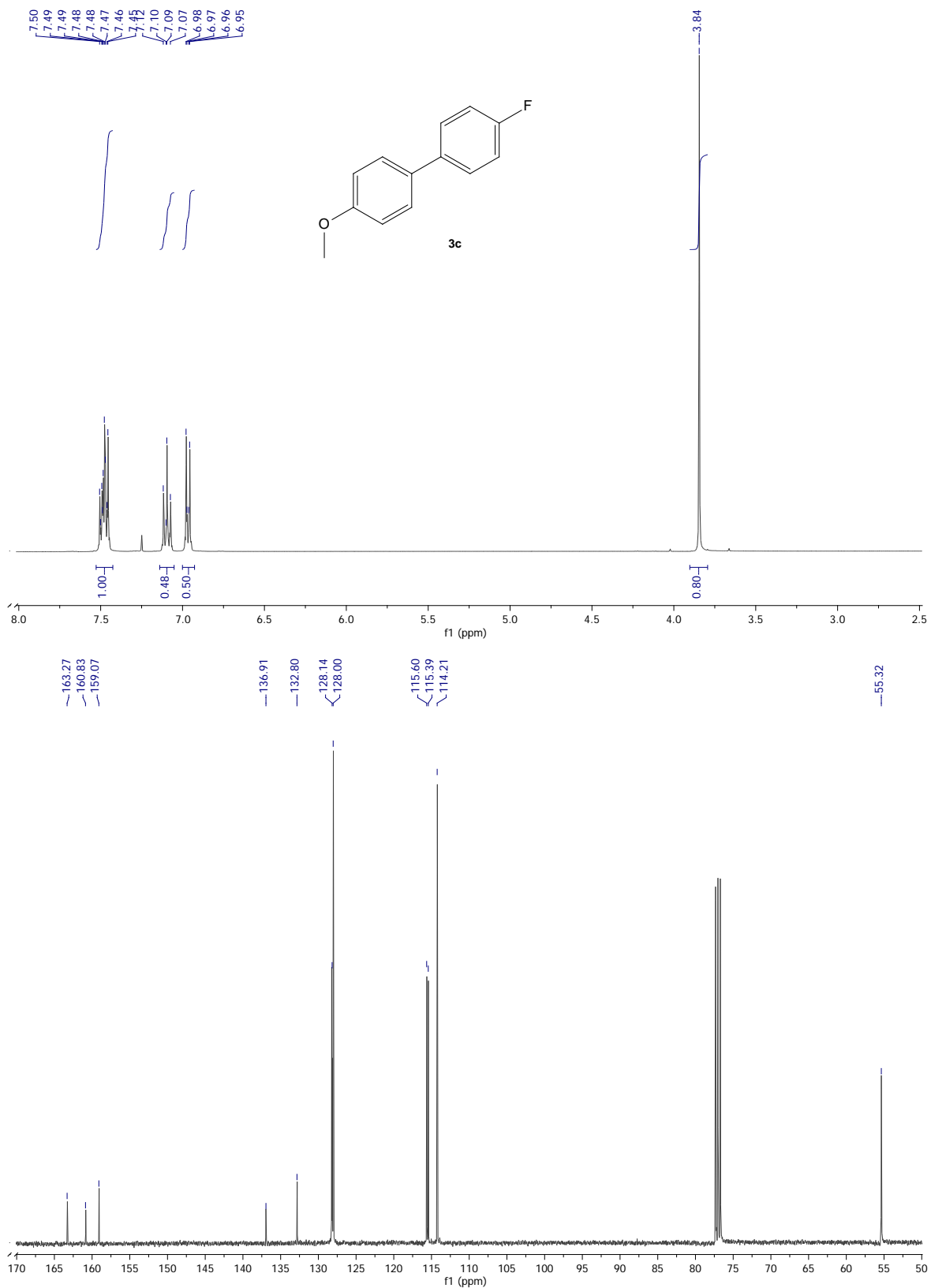
Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4-Metoxi-4'-Metil-1,1'-Bifenilo.

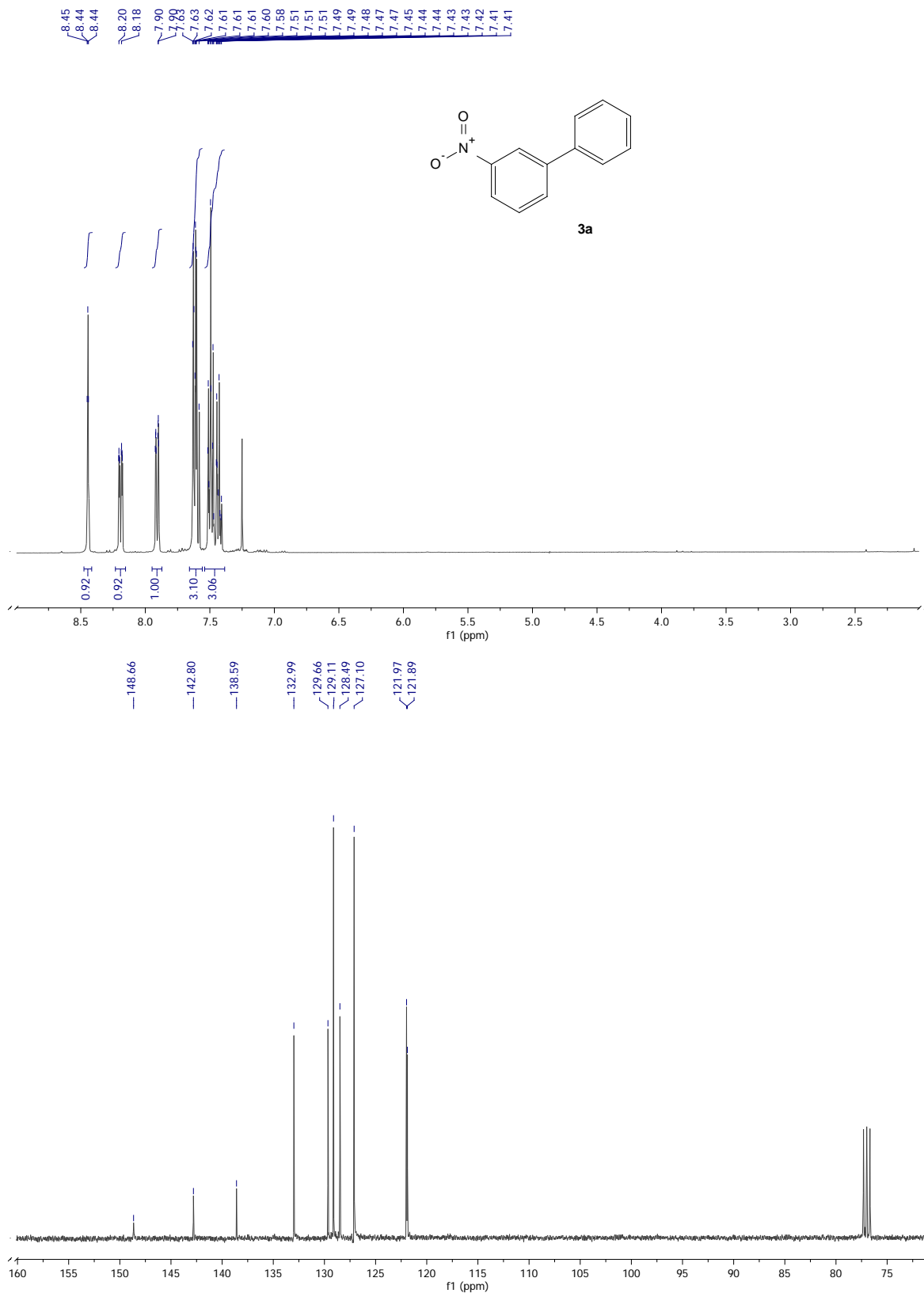


Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



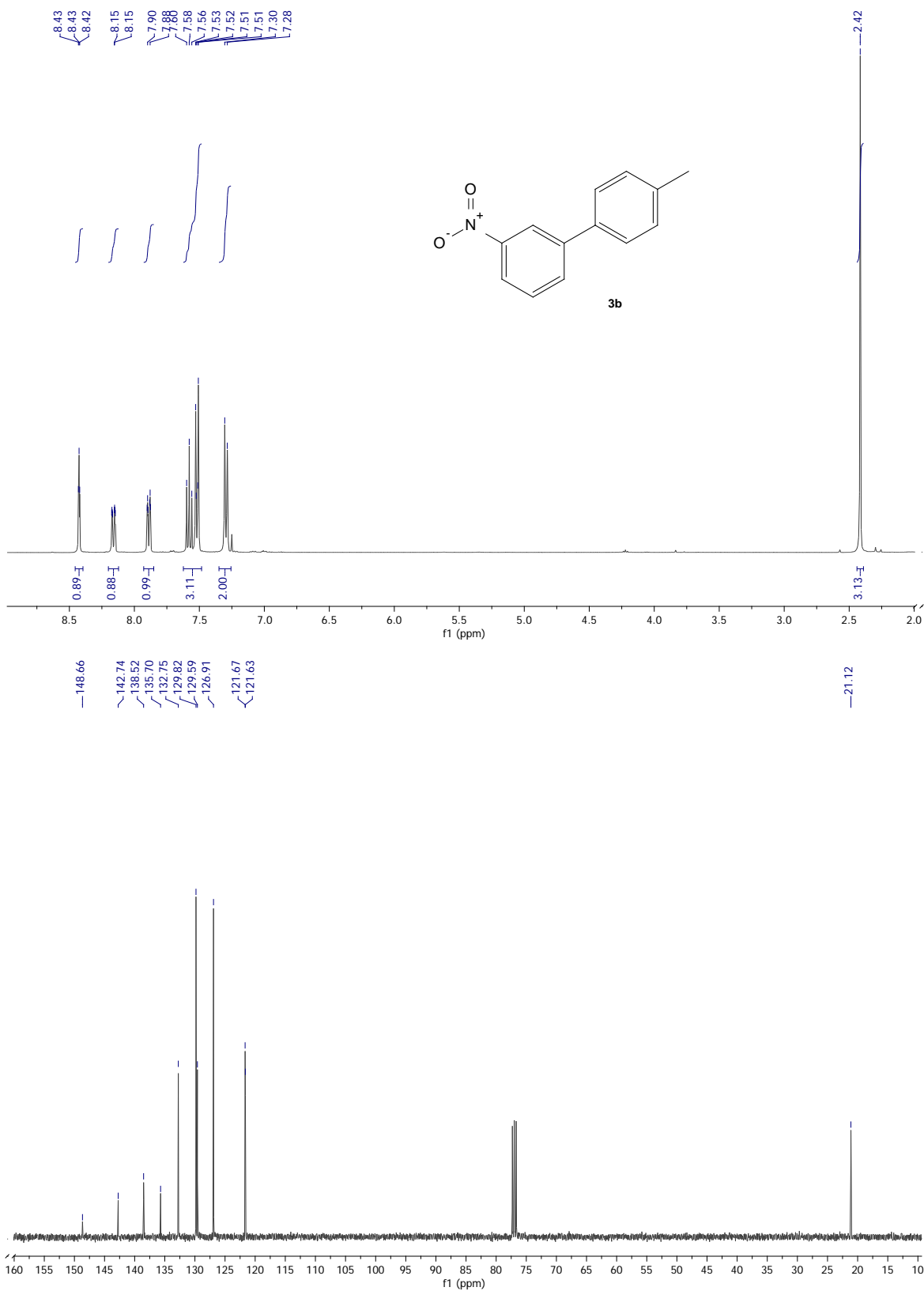
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 4-Metoxi-4'-Fluoro-1,1'-Bifenilo.

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



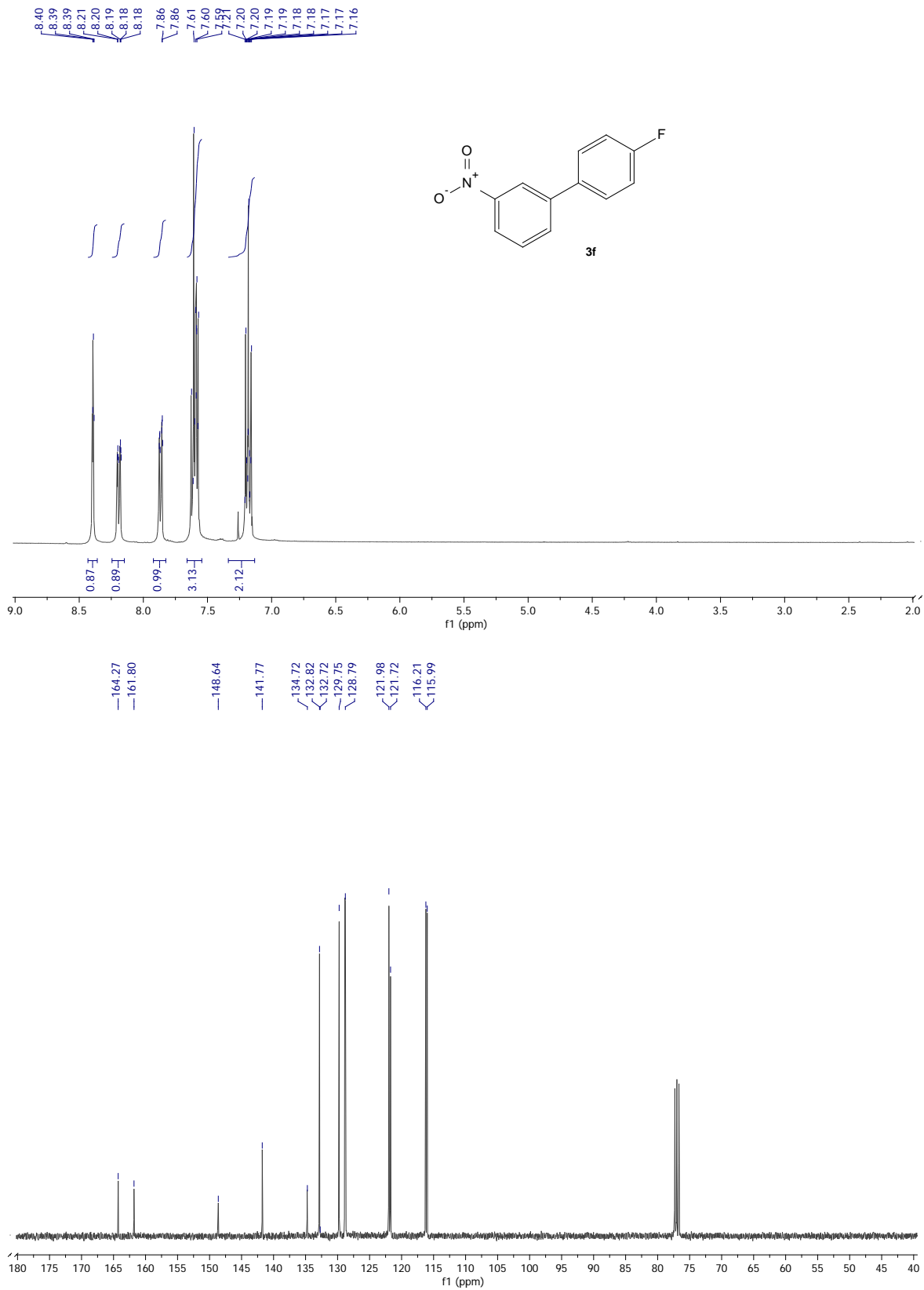
Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 3-Nitro-1,1'-Bifenilo.

Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 3-Nitro-4'-Metil-1,1'-Bifenilo.

# Reacción de homoacoplamiento oxidativo de ácidos fenilborónicos catalizado por 4-AAP-Pd(II)



Espectro <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) y <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz) de 3-Nitro-4'-Fluoro-1,1'-Bifenilo.