

**“Estudios computacionales en catálisis  
homogénea con metales de transición:  
Reacción de Stille, Activación de  
enlaces C-H y  $\beta$ -Eliminación”**



**E. Daiann Sosa Carrizo**

**2016**

# TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

## *Directora*

Dra. Sandra E. Martín

## *Comisión de Tesis*

Dr. Roberto A. Rossi

Dra. María R. Mazzieri

Dra. Silvia I. Lane

## *Evaluador Externo*

Dr. Domingo Mariano A. Vera



# ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	v
-------------------	---

RESUMEN .....	viii
---------------	------

## INTRODUCCION GENERAL

I INTRODUCCION GENERAL.....	3
I.1 Reacciones de Acoplamiento Catalizadas por Pd .....	3
I.1.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado: Sonohashira, Negishi, Stille, Suzuki e Hiyama.....	3
I.1.2 Reacciones de Acoplamiento de Heck.....	7
I.2 Mecanismo General de Reacciones de Acoplamiento .....	9
I.3 Reacciones de Activación de Enlace C–H .....	10
I.3.1 Acoplamiento Oxidativo.....	12
I.3.2 Acoplamiento Directo.....	13
I.4 Química Computacional en Catálisis Homogénea.....	14
I.5 Conceptos Básicos sobre Química Computacional.....	17
I.5.1 Teoría del Funcional de la Densidad .....	18
I.5.2 Funcionales B3LYP.....	20
I.5.3 Funcionales de Truhlar Mxy.....	21
I.5.4 Conjuntos de Funciones Base .....	22
I.5.5 Modelo de Continuo Polarizable: Efecto del Solvente .....	25
I.5.6 Orbitales Naturales de Enlace.....	26
I REFERENCIAS .....	27

## CAPÍTULO 1

1 INTRODUCCIÓN .....	35
1.2 Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Stille.....	35
1.3 Mecanismos de la Reacción de Stille.....	36
1.3.1 Adición Oxidativa.....	38
1.3.2 Transmetalación.....	40
1.3.3 Eliminación Reductiva.....	44
1.4 Reacciones de Stille para la Formación de Enlaces C-Het .....	45
2 DETALLES COMPUTACIONALES .....	47

3	OBJETIVO GENERAL .....	47
4	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	48
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	49
	5.1 Ciclo catalítico para la Reacción de Stille con Órganoheteroestannanos .....	49
	5.2 Adición Oxidativa de $L_nPd$ a Halogenuros de Arilo .....	51
	5.3 Transmetalación: Mecanismo Cíclico vs Abierto.....	51
	5.4 Eliminación Reductiva: Formación de enlaces C–Z .....	55
	5.5 Efecto del Halógeno en Reacciones de Stille con Heteroestannanos .....	57
	5.6 Efecto del Sustituyente sobre el Heteroátomo del Estannano .....	60
6	CONCLUSIONES .....	63
7	REFERENCIAS .....	66

## CAPÍTULO 2

1	INTRODUCCIÓN .....	77
	1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces $C_{sp^3}$ -Heteroátomo .....	77
	1.3 Electrófilos Alquílicos en Reacciones de Stille .....	80
	1.4 Nucleófilos Alquílicos en las Reacciones de Stille .....	81
	1.5 Síntesis de Compuestos Perfluorados. Formación de Enlaces C–Z .....	81
	1.6 Sustratos Perfluoroalquílicos como Electrófilos en Reacciones de Stille.....	83
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	85
3	OBJETIVO GENERAL .....	86
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	86
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	87
	5.1 Reacciones de Sustratos de tipo $R_fCH_2CH_2-I$ con Órganoheteroestannanos $n-Bu_3SnAsPh_2$ ...	87
	5.2 Formación en Enlaces $R_fCH_2CH_2-Z$ .....	89
	5.3 Estudio Computacional de la Transmetalación y $\beta$ -eliminación en la Reacción de Stille.....	93
	5.3.1 Transmetalación de $Me_3SnZPh_n$ con $C_3F_7CH_2CH_2-I$ .....	96
	5.3.2 $\beta$ -Eliminación de Hidrógeno.....	98
6	CONCLUSIONES .....	99
7	REFERENCIAS .....	100

## CAPÍTULO 3

1	INTRODUCCIÓN .....	107
	1.2 Reacciones de Activación de Enlace C–H.....	107
	1.3 Mecanismos de Activación de Enlace C–H para la Arilación Directa de Indoles.....	109



1.3.1	Mecanismo de Metallo-desprotonación concertada.....	111
1.3.2	Mecanismo tipo Heck .....	113
1.3.3	Mecanismo de Sustitución Electrofílica Aromática .....	116
1.3.4	Síntesis de Indoloquinolinonas Mediante Reacciones de Activación de Enlace C–H Catalizadas por Pd .....	117
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	120
3	OBJETIVO GENERAL .....	121
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	121
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	121
5.1	Adición Oxidativa .....	123
5.2	Mecanismo de Metallo-desprotonación Concertada.....	124
5.3	Mecanismo tipo-Heck.....	125
5.3.1	Mecanismo tipo Heck para arilación en C3.....	128
5.4	Mecanismo S <sub>E</sub> Ar para Arilación en C3 .....	128
6	CONCLUSIONES .....	132
7	REFERENCIAS.....	133

## CAPÍTULO 4

1	INTRODUCCIÓN .....	141
1.2	Reacciones de β-eliminación.....	141
1.3	Método “ <i>Activation Strain Model</i> ” .....	145
1.3.1	Aspectos Generales de la Metodología ASM .....	145
1.3.2	Diagramas ASM .....	147
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	149
2.1	Caracterización de Complejos .....	149
2.2	ASM en Reacciones Unimoleculares .....	150
3	OBJETIVO GENERAL .....	151
4	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	151
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	152
5.1	β-Eliminación en complejos de Ni .....	152
5.1.1	Perfiles de reacción general .....	152
5.1.2	Análisis ASM.....	156
5.2	Influencia en la β-eliminación de Metales del Grupo 10 (Ni, Pd, Pt).....	161
5.2.1	Perfiles de reacción para Pd y Pt.....	161
5.2.2	Análisis ASM: Efecto de metales del grupo 10 .....	164

6	CONCLUSIONES .....	167
7	REFERENCIAS .....	168

## **CAPÍTULO 5**

1	Conclusiones Generales .....	175
---	------------------------------	-----

## **CAPÍTULO 6**

1	Instrumental de análisis.....	179
2	Sección experimental Capítulo 2.....	180
2.1	Reactivos y solventes utilizados .....	180
2.2	Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -perfluoroalquilos derivados de As.....	180
2.3	Caracterización de los compuestos sintetizados.....	182

## ABREVIATURAS Y ACLARACIONES

AO: Adición Oxidativa

Ar: Arilo

ASM: Activation Strain Model

B: Base

BBN: biciclononano borano

*t*-Bu: *tert*-Butilo

Corrección vibracional del punto cero (ZPVE)

CG: Cromatografía Gaseosa

CMD: Concerted Metalation-Deprotonation (Metalo Desprotonación Concertada)

DFT: Density Functional Theory (Teoría del Funcional de la Densidad)

DMA: Dimetilacetamida

DMF: Dimetilformamida

dba: dibencilideneacetona

ec.: Ecuación

equiv.: Equivalente

EM: Espectrometría de Masas

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

HMPT: Hexametilfosforotriamida

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

L<sub>n</sub>: Ligando

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital

M: Metal

Me: Metilo

NBO: Natural Bond Orbital

NCMe: Acetonitrilo

Nu: Nucleófilo

OAc: Acetato

OTf: CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (trifluorometanosulfonato)

[Pd]: Catalizador de Paladio

P. f.: Punto de fusión

Ph: Fenilo

R<sub>f</sub>: Perfluoralquilo

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Stuttgart/Dresden (SDD)

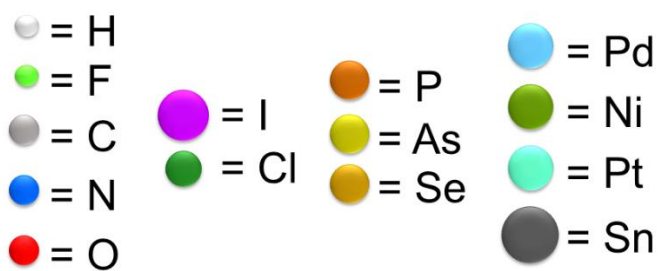
S<sub>E</sub>Ar: Sustitución Electrofílica Aromática

THF: Tetrahidrofurano

*Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC (Coordenada Intrínseca de Reacción)

*Polarizable Continuum Model*, PCM (Modelo del Continuo Polarizable)

Nomenclatura de las geometrías representadas en 3D presentadas en esta tesis:



## RESUMEN

---

En la presente Tesis se aborda el estudio de diversos sistemas catalíticos con metales de transición, como son las reacciones de Stille y la activación de enlace C–H desde un punto de vista mecanístico, empleando química computacional. Además, se realizó un novedoso estudio utilizando la metodología computacional emergente denominada “*Activations Strain Model*”, con la que se estudió la reacción de  $\beta$ -eliminación.

El Capítulo 1 del presente trabajo de Tesis trata del estudio computacional sobre el ciclo catalítico completo de la reacción de Stille con la participación de órganoheteroestannanos, donde se observaron notables diferencias dependiendo del heteroátomo que forma parte de estos estannanos.

En el Capítulo 2 se presentan los resultados de la síntesis de nuevos compuestos  $\beta$ -perfluoroalquílos con enlaces C-As y C-Se utilizando como herramienta sintética la reacción de Stille con órganoheteroestannanos. Conjuntamente, se presenta la racionalización de los resultados experimentales evaluando de manera computacional los mecanismos del proceso catalítico.

El Capítulo 3 se refiere al estudio computacional de los mecanismos de reacciones de activación de enlace C–H catalizadas por Pd. Concretamente, los estudios llevados a cabo corresponden a procesos para la obtención de heterociclos fusionados derivados del indol.

En el Capítulo 4 se ha utilizado la novedosa metodología denominada “*Activations Strain Model*”, donde se logró revelar el origen de la reactividad del inusual proceso de  $\beta$ -eliminación de Cl sin la previa disociación de ligando.

En el Capítulo 5 se informan en detalle los procedimientos experimentales más importantes relacionados al proceso de formación de los órganoheteroestannanos y compuestos  $\beta$ -perfluorados derivados de As y Se

Y finalmente, se exponen las Conclusiones Generales de este trabajo de Tesis donde se presentan las concusiones más relevantes de cada Capítulo.

## INTRODUCCION GENERAL

---

# Catálisis Homogénea con Metales de Transición y Química Computacional

I	INTRODUCCION GENERAL.....	3
I.1	Reacciones de Acoplamiento Catalizadas por Pd .....	3
I.1.1	Reacciones de Acoplamiento Cruzado: Sonohashira, Negishi, Stille, Suzuki e Hiyama .3	
I.1.2	Reacciones de Acoplamiento de Heck .....	7
I.2	Mecanismo General de Reacciones de Acoplamiento .....	9
I.3	Reacciones de Activación de Enlace C–H .....	10
I.3.1	Acoplamiento Oxidativo .....	12
I.3.2	Acoplamiento Directo .....	13
I.4	Química Computacional en Catálisis Homogénea .....	14
I.5	Conceptos Básicos sobre Química Computacional.....	17
I.5.1	Teoría del Funcional de la Densidad .....	18
I.5.2	Funcionales B3LYP .....	20
I.5.3	Funcionales de Truhlar Mxy .....	21
I.5.4	Conjuntos de Funciones Base.....	22
I.5.5	Modelo de Continuo Polarizable: Efecto del Solvente.....	25
I.5.6	Orbitales Naturales de Enlace .....	26
I	REFERENCIAS .....	27



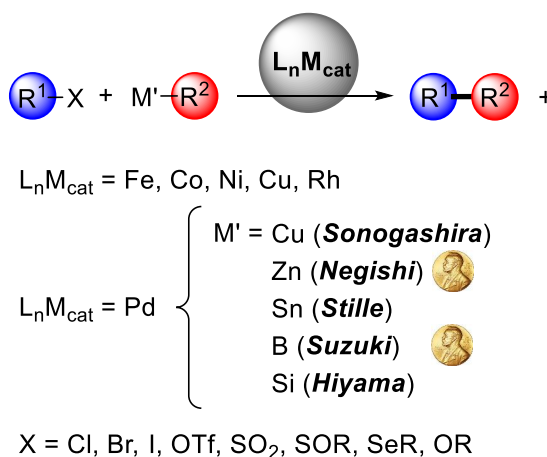


# I INTRODUCCION GENERAL

## I.1 Reacciones de Acoplamiento Catalizadas por Pd

### I.1.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado: Sonogashira, Negishi, Stille, Suzuki e Hiyama

Las reacciones de acoplamiento cruzado entre halogenuros de arilo ( $R^1-X$ ) y reactivos organometálicos ( $M'-R^2$ ) catalizadas por metales de transición ( $L_nM_{cat}$ ) constituyen una poderosa herramienta sintética para la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo (**Esquema I.1**).<sup>1,2</sup> La definición del concepto de reacción de acoplamiento cruzado se ha ido ampliando de forma paralela a su desarrollo.



**Esquema I.1:** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición. Entre paréntesis los nombres de las reacciones.

Entre los metales de transición empleados como catalizadores se destaca el Pd, ya que sus propiedades le proporcionan una gran versatilidad, convirtiéndolo en uno de los más utilizados en la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo a escala de laboratorio e industrial.<sup>3</sup> El hecho de que el Pd sea el metal de transición más empleado en las reacciones de acoplamiento cruzado tiene que ver esencialmente con dos características:<sup>4</sup>

- i) la alta tolerancia de este metal a diferentes grupos funcionales. Por ejemplo, reactivos que contienen heteroátomos (-OR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -PR<sub>2</sub>) y grupos carbonilo (-COR, -CO<sub>2</sub>R), pueden ser utilizados en presencia de Pd sin la necesidad de protegerlos previamente.
- ii) la disponibilidad comercial de pre-catalizadores de Pd, que facilita su uso en reacciones en las que participa como catalizador.

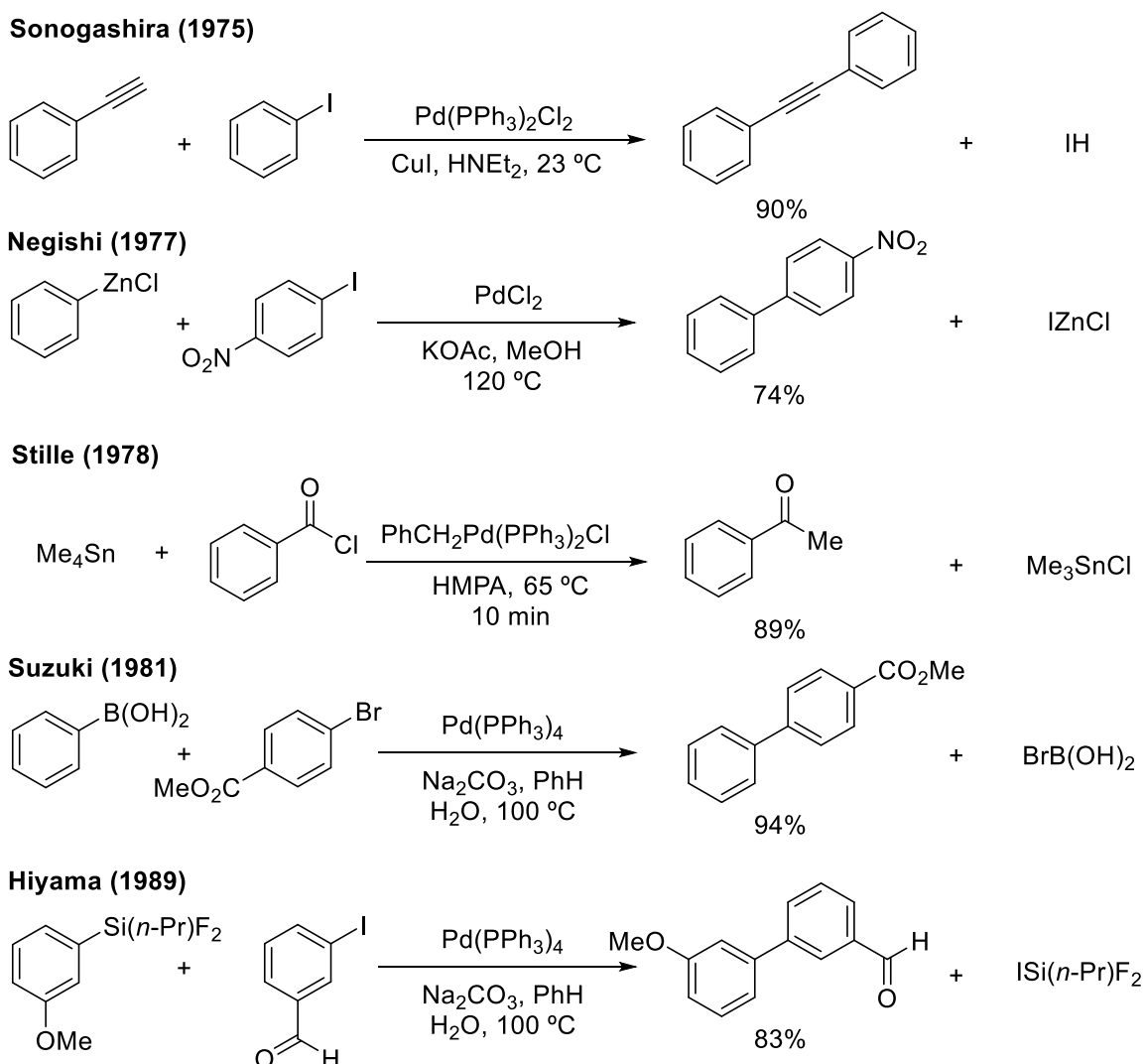
Una propiedad particular de los complejos organometálicos de Pd es su estabilidad. Esta es intermedia con respecto a los otros metales del Grupo 10 (Ni<Pd<Pt).<sup>3</sup> En otras palabras, el Ni forma complejos muy inestables, mientras que el Pt forma complejos muy estables que son poco reactivos. Por lo tanto, la estabilidad del Pd confiere a los complejos una reactividad moderada y esta cualidad le otorga una modulación adecuada para utilizarlo en reacciones de acoplamiento. Las características del Pd posibilitan la utilización de halogenuros no reactivos (R<sup>1</sup>-Cl). Además, actualmente los catalizadores de Pd proveen un grado de quimio y regioselectividad sin precedente alguno.<sup>3</sup>

Otro metal que ha tenido una participación destacable en las reacciones de acoplamiento cruzado es el Cu.<sup>5</sup> Sin embargo, los acoplamientos catalizados por Cu, como lo son las reacciones de Ullmann y Goldberg,<sup>6</sup> presentan como desventajas el uso de mayores cantidades catalíticas del metal de transición o la necesidad de condiciones de reacción fuertes.

Por otro lado, el uso de reactivos organometálicos (M'-R<sup>2</sup>) conteniendo distintos metales electropositivos, ha extendido significativamente el alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd. Los reactivos organometálicos cuando M' = Li,<sup>7</sup> Mg,<sup>8</sup> B,<sup>9</sup> Al,<sup>10</sup> Si,<sup>11</sup> Zn,<sup>12</sup> Zr<sup>13</sup> y Sn,<sup>14</sup> son nucleófilos comúnmente empleados para la

formación de enlaces C–C. En el **Esquema I.2** se muestran los hitos más relevantes en el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.

En el año 1975 K. Sonogashira y colaboradores observaron que los halogenuros de arilo reaccionan, en presencia Pd, con alquinos terminales para formar el producto de acoplamiento correspondiente. La reacción se llevó a cabo en presencia de amina una como base y sales de CuI (**Esquema I.2**).<sup>15</sup>



**Esquema I.2:** Primeros ejemplos de acoplamientos cruzados catalizados por Pd.

Negishi y colaboradores desarrollaron, en 1977, un proceso en el que participan derivados organozíncicos como nucleófilos.<sup>16,17</sup> Este acoplamiento cruzado resultó ser el primer

informe de síntesis de bifenilos asimétricamente sustituidos, con altos rendimientos (**Esquema I.2**).

La reacción de Stille es uno de los métodos más eficientes y útiles para formar enlaces C–C y C–Heteroátomo. Consiste en el proceso de acoplamiento cruzado de un compuesto organoestañado con electrófilos orgánicos en presencia de Pd como catalizador, y en algunos casos, con el agregado de aditivos, tales como sales de flúor, litio o cobre. Algunas de las ventajas más relevantes de este proceso pueden ser: condiciones suaves de reacción, diversidad de sustratos que pueden emplearse como electrófilos ( $R^1-X$ ), disponibilidad de grupos que pueden ser transferidos desde el estannano ( $Sn-R^2$ ), organoestannanos estables al aire y excelente compatibilidad con distintos grupos funcionales, entre otras. Estas virtudes de la reacción de Stille hacen que sea un método sintético robusto y versátil, para ser aplicado en cualquier estrategia sintética (**Esquema I.2**). Estos tipos de acoplamientos cruzados serán estudiados en profundidad en los Capítulos 1 y 2.

Sin lugar a dudas, la reacción de acoplamiento cruzado más estudiada es la reacción de Suzuki.<sup>18,19</sup> Esto se debe a la amplia disponibilidad de boranos comerciales y de electrófilos que pueden acoplarse con excelentes rendimientos (**Esquema I.2**). Existe un amplio rango de temperaturas a la cual se puede llevar a cabo. Además, en este tipo de procesos se puede utilizar tanto solventes orgánicos como acuosos. Hoy en día se considera, conjuntamente con la reacción de Stille, la metodología más general para la formación de enlaces C–C catalizada por Pd.<sup>20</sup>

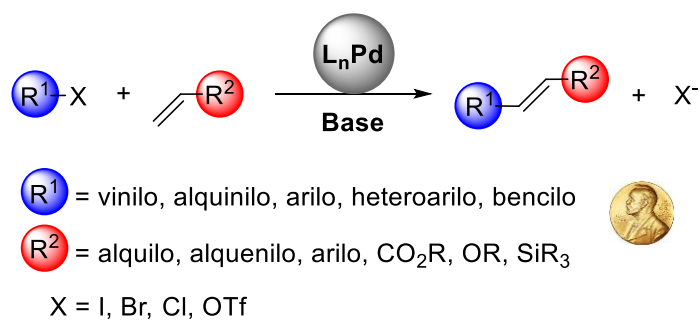
Años más tarde al desarrollo de la reacción de Suzuki-Miyaura (**1981**) se produjo el avance en el uso de reactivos organometálicos de Si en los acoplamiento cruzado desarrollado por Hiyama (**1989**).<sup>21,22</sup> En este proceso intervienen un halogenuro de arilo y un nucleófilo derivado de silicio (**Esquema I.2**). Un requerimiento particular de estas reacciones

es la presencia de iones  $F^-$  en el medio de reacción para la activación del compuesto sililado, lo cual lo hace más nucleofílico para reaccionar con el Pd. Se sabe que la baja reactividad de los compuestos sililados se debe a que el enlace C–Si está poco polarizado.

Si bien la utilización de reactivos organometálicos es extensa, en algunos casos éstos presentan dificultades, tanto en su preparación como en su manipulación. Asimismo, durante el acoplamiento cruzado pueden tener lugar reacciones secundarias, como el homoacoplamiento reductivo o la deshalogenación de halogenuros usados como electrófilos, actuando el reactivo organometálico como agente reductor. Es por esto, que resulta fundamental la correcta elección del metal a utilizar en el reactivo organometálico, con el fin de minimizar las posibles reacciones secundarias.

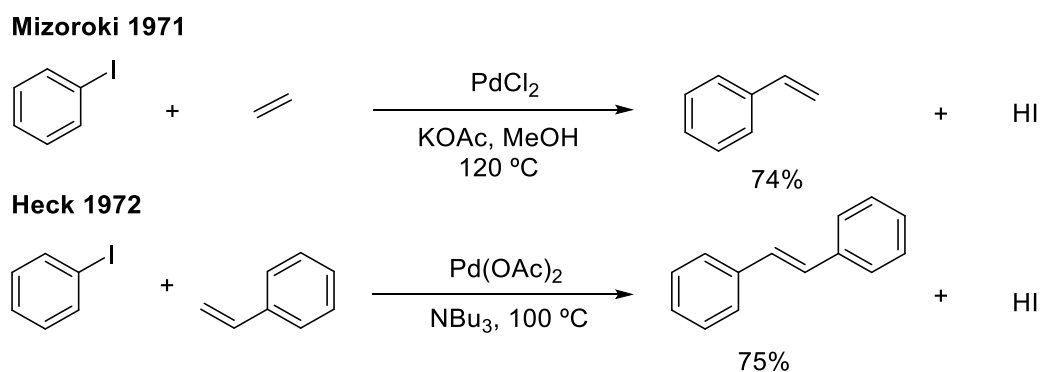
### I.1.2 Reacciones de Acoplamiento de Heck

Otro proceso de acoplamiento importante es la reacción de Heck.<sup>23</sup> En ésta participa un electrófilo  $R^1-X$  que se acopla con una olefina, con Pd como catalizador y en presencia de una base, proporcionando el alqueno correspondiente (**Esquema I.3**). La peculiaridad de esta reacción es que no es necesario el compuesto organometálico ( $M'-R^2$ ), por lo que formalmente puede considerarse como una reacción de activación de enlace C–H (Ver apartado I.3). Otra notable diferencia es que, en este proceso es necesaria una reacción de  $\beta$ -eliminación, como se verá en la descripción de los mecanismos más adelante.



**Esquema I.3:** Reacción general de Heck.

La reacción de Heck fue informada por primera vez 1971 por Mizoroki y colaboradores (**Esquema I.4**).<sup>24</sup> Posteriormente, Heck y colaboradores informa un proceso muy similar, aunque con algunas modificaciones en las condiciones de reacción.<sup>25</sup> Sin embargo, es Heck a quien se considera como pionero de este proceso, por su trabajo previo con derivados organomercuriales en lugar de halogenuros de arilo.<sup>26</sup>



**Esquema I.4:** Primeros ejemplos de la reacción de Heck-Mizoroki catalizada por Pd.

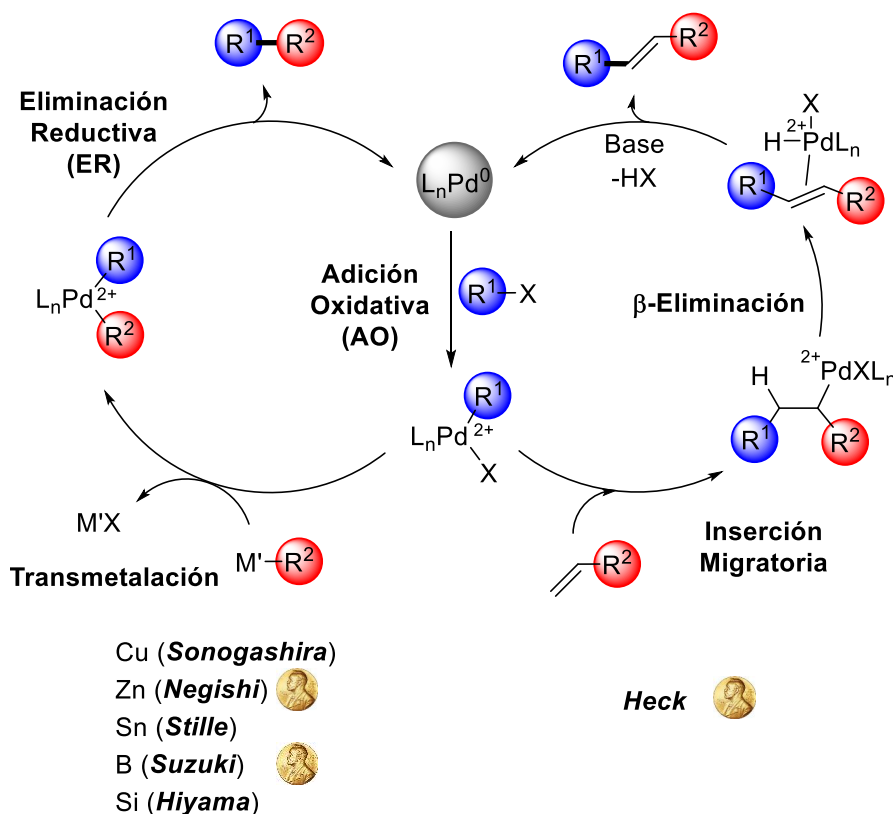
Debido a la relevancia de las reacciones de acoplamiento, en los últimos años existe un fuerte interés en la comunidad científica en generar nuevos conocimientos sobre esta importante área de la química organometálica. En este sentido, la gran implicancia que han tenido estas reacciones para la construcción de arquitecturas moleculares de alta complejidad, ha conseguido ganar el *Premio Nobel en Química 2010*, otorgado a Heck, Negishi y Suzuki.<sup>27,28</sup> Es importante mencionar que, si no hubiera sido por su prematuro fallecimiento (59 años) Stille<sup>29</sup> podría haber compartido el *Premio Nobel en Química 2010*. Esta mención genera un punto de referencia para estar al tanto dónde está situada esta química en el presente.

## I.2 Mecanismo General de Reacciones de Acoplamiento

El ciclo catalítico general de una reacción de acoplamiento involucra una secuencia de tres etapas fundamentales:

- 1) Adición Oxidativa (AO)
- 2) Transmetalación
- 3) Eliminación Reductiva (ER)

En el caso de la reacción de Heck, la etapa de Transmetalación no se encuentra presente y, en cambio, se produce una reacción de inserción migratoria y una reacción de  $\beta$ -eliminación (Esquema I.5).



Esquema I.5: Mecanismos generales de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd.

La AO y la ER son dos etapas que se observan frecuentemente en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, por lo que estos procesos, en comparación con la etapa de transmetalación, han sido ampliamente estudiados tanto por métodos computacionales como de manera experimental. La transmetalación combina las propiedades del metal de transición utilizado como catalizador, y las del metal empleado para obtener el compuesto organometálico (B, Sn, Zn, etc.). Esto hace a esta etapa es la más desconocida. No obstante, en los últimos años se han realizado numerosos avances gracias al estudio del mecanismo de la transmetalación en las reacciones de Suzuki-Miyaura (B),<sup>30</sup> Stille (Sn),<sup>31</sup> y Negishi (Zn).<sup>32</sup>

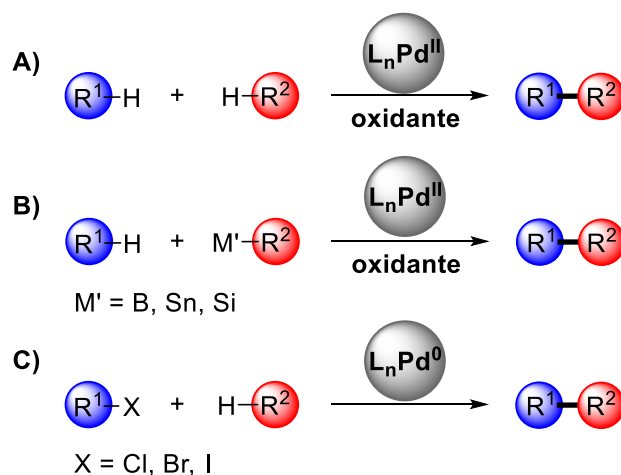
Conjuntamente con las tres etapas principales mencionadas anteriormente, en el ciclo catalítico pueden ocurrir reacciones de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno. Esta puede competir con la transmetalación en presencia de electrófilos alquílicos (Ver Capítulo 2 y 4) o bien, ser la etapa que forma los productos deseados con las olefinas, en las reacciones de Heck. Este particular proceso involucra la eliminación de un átomo de hidrógeno que se encuentra en un carbono en posición  $\beta$  con respecto al Pd en un complejo, lo que produce un hidruro de tipo H-Pd-X y el alqueno correspondiente. En los Capítulos 2 y 4 se profundizaran distintos aspectos sobre los procesos de  $\beta$ -eliminación.

### I.3 Reacciones de Activación de Enlace C-H

El desarrollo de las reacciones de acoplamiento siempre buscó la eficiencia y la extensión de los alcances de las mismas. Esto puede verse limitado por los reactivos organometálicos prefuncionalizados que son necesarios. En este sentido, la posibilidad de llevar a cabo las reacciones directamente sobre enlaces  $R^2-H$  posee dos importantes ventajas: *i*) reducción del número de etapas de reacción, necesarias para la síntesis del reactivo organometálico, y *ii*)



menor coste de los reactivos que se utilizan.<sup>33</sup> Este nuevo tipo de reacción catalizada por Pd se ha denominado *Activación de Enlace C–H*, y surgió en la última década como una nueva promesa en catálisis para la formación de enlace C–C y C-Heteroátomo (**Esquema I.6**).<sup>34</sup>



**Esquema I.6:** Tipos de activaciones de enlaces C–H catalizadas por Pd.

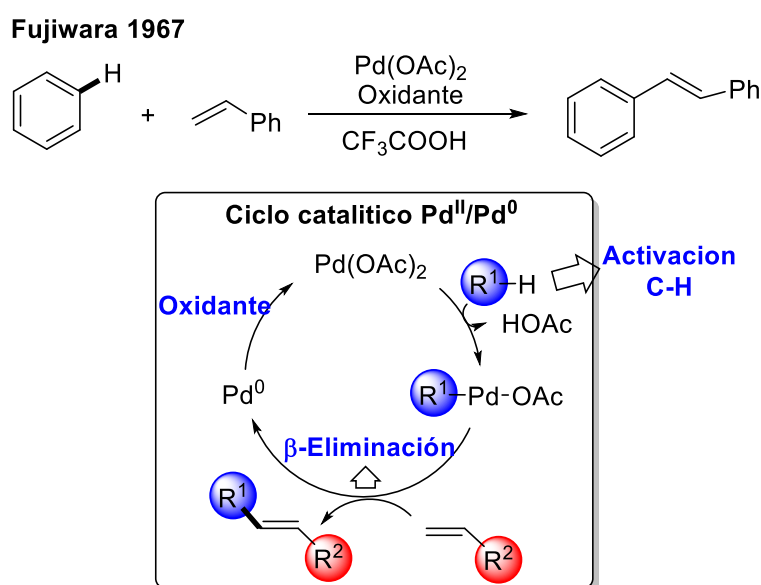
A diferencia de las reacciones de acoplamiento mencionadas anteriormente, entre un electrófilo  $\text{R}^1\text{-X}$  y un compuesto organometálico  $\text{M}'\text{-R}^2$ , el proceso de activación de enlace C–H se puede generar de distintas maneras dependiendo de los reactivos de partida:

*i)* Acoplamiento Oxidativo. En este caso, los acoplamientos pueden ser entre  $\text{R}^1\text{-H/R}^2\text{-H}$  ó  $\text{R}^1\text{-H/R}^2\text{-M}$  (A y B, **Esquema I.6**). Los primeros tienen la ventaja de no necesitar la preparación previa del reactivo organometálico; sin embargo, la selectividad para estos procesos suele ser un inconveniente.<sup>35</sup>

*ii)* Acoplamiento Directo. En este caso, el acoplamiento es entre  $\text{R}^1\text{-X/R}^2\text{-H}$  (C; **Esquema I.6**). Las grandes ventajas de este tipo de procesos son el empleo de halogenuros de arilo, la mayoría comerciales, y no requieren el empleo de oxidantes, debido a que la especie de Pd se regenera en el ciclo catalítico. Este tipo de acoplamientos serán descritos en el Capítulo 3 de esta Tesis.<sup>35</sup>

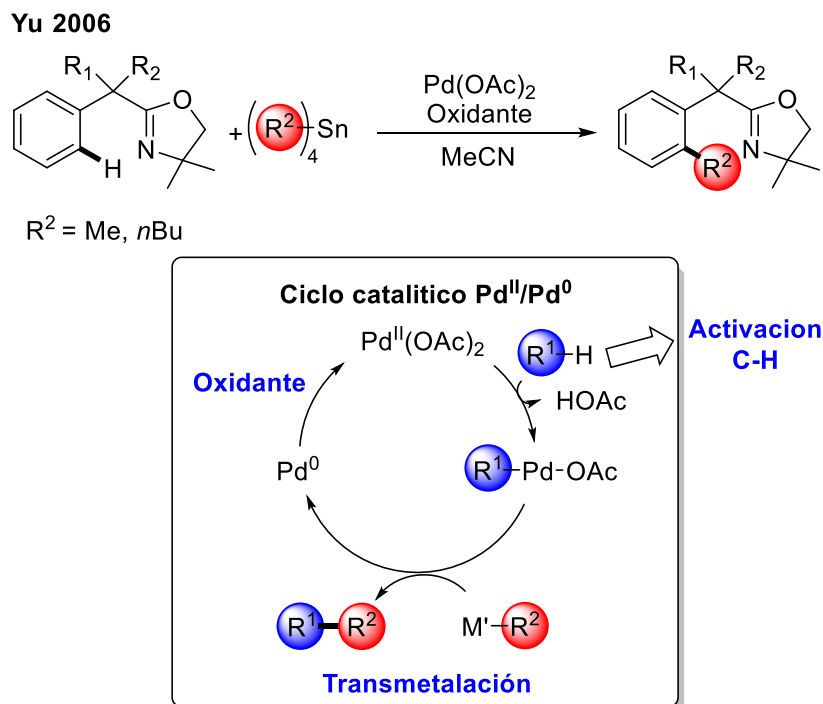
### I.3.1 Acoplamiento Oxidativo

Uno de los primeros ejemplos de acoplamiento oxidativo, donde participa  $R^1-H/R^2-H$  (A), es la activación del enlace C–H del benceno catalizada por  $Pd(OAc)_2$ . Las etapas involucradas en el mecanismo de esta reacción son: inserción del Pd al enlace C–H y  $\beta$ -eliminación de hidrógeno (**Esquema I.7**).<sup>36</sup> Este tipo de procesos posee dos grandes desventajas: *i*) un exceso del areno, y *ii*) la baja regioselectividad, debido a la posibilidad del acoplamiento con cualquier enlace C–H del benceno.



**Esquema I.7:** Activación oxidativa de enlace C–H. Catálisis  $Pd^{II}/Pd^0$  (A).

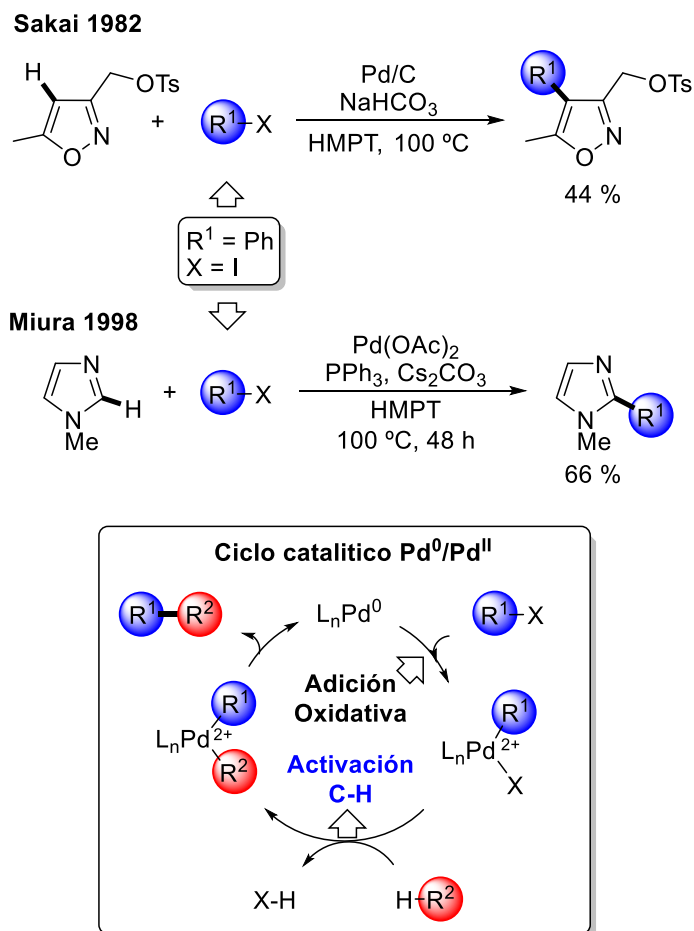
Yu y colaboradores<sup>37</sup> desarrollaron el primer proceso de acoplamiento entre  $R^1-H/R^2-M$ , en el cual participa un reactivo organometálico (**Esquema I.8**). En este estudio, llevaron a cabo una alquilación del enlace C–H del arilo, catalizada por  $Pd(OAc)_2$ , con un estannano alquílico, empleando  $Cu(OAc)_2$  como oxidante y benzoquinona. En este caso, una de las etapas en el mecanismo de la reacción es la transmetalación, debido a la presencia del reactivo organometálico  $R^2-M$  (**Esquema I.8**). En los procesos tipo B, se han empleado distintos reactivos organometálicos, como complejos de B y Si.<sup>38,39</sup>



**Esquema I.8:** Activación de enlace C–H con reactivos organoestañados (**B**).

### I.3.2 Acoplamiento Directo

El proceso de activación de enlace C–H de un acoplamiento directo entre  $R^1-X/R^2-H$  (**C**) tiene la particularidad de compartir la etapa de AO, del Pd<sup>0</sup> al electrófilo  $R^1-X$ , junto con los procesos de acoplamiento mencionados anteriormente (Apartados **I.1.1** y **I.1.2**). En los últimos tiempos, se ha recurrido a la AO como etapa inicial en procesos de activación de enlace C–H, mediante un acoplamiento directo. Los primeros ejemplos se establecieron utilizando heterociclos ricos en electrones (**Esquema I.9**).<sup>40</sup> Este tipo de reacciones de activación de enlace C–H se tratará en el Capítulo 3.

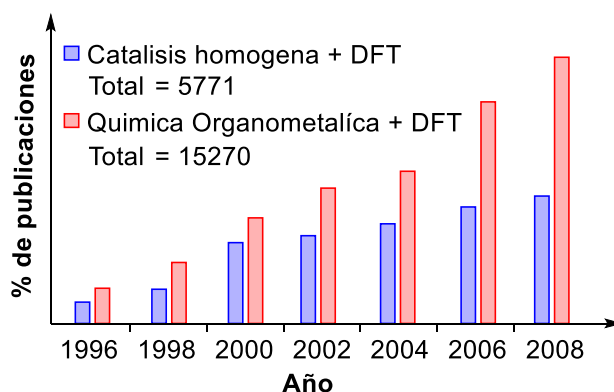


**Esquema I.9:** Acoplamiento directo de heterociclos ricos en electrones mediante catálisis Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup> (C). Sakai y colaboradores, **1982**;<sup>41</sup> y Miura y colaboradores, **1998**.<sup>42</sup>

## I.4 Química Computacional en Catálisis Homogénea

Los desarrollos en catálisis homogénea siempre tuvieron como principal objetivo la elaboración de catalizadores más eficientes. En este sentido, la química computacional jugó un rol crucial para la conquista de dicho objetivo.<sup>43</sup> Esto se debe a la posibilidad de analizar una reacción desde el punto de vista molecular o atómico. De este modo, la química computacional logró incorporar un gran poder predictivo, lo que proporcionó un diseño más racional de nuevos catalizadores más eficientes.

En los últimos años, la química computacional ayudó a concretar notables avances en el entendimiento preciso del origen de la reactividad en reacciones de catálisis homogénea. Esta química ha evolucionado de tal forma, que hoy en día es una de las herramientas comúnmente utilizadas para el estudio de mecanismos en catálisis homogénea, complementando los estudios experimentales, y en algunos casos prediciéndolos. Esto se debe principalmente al enorme desarrollo de la potencia de cálculo, que permite abordar sistemas más realistas para el químico experimental, el **Esquema I.10** muestra el aumento de publicaciones con el tiempo, en temas relacionados con la catálisis homogénea y estudios computacionales.<sup>44</sup>



**Esquema I.10:** Porcentaje de publicaciones correspondientes a los tópicos sobre catálisis homogénea y química organometalica relacionados con estudios computacionales.<sup>45</sup>

Desde el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado y de las de activación de enlaces C–H, ha existido un gran esfuerzo para entender con profundidad sus mecanismos. Es importante mencionar que existe una gran complejidad en los mecanismos, ya que cada etapa general comprende numerosas etapas particulares y, además, son muy sensibles a las condiciones de reacción empleadas. Por lo tanto, es importante lograr el entendimiento de los ciclos catalíticos para cada proceso en particular.<sup>46</sup> Normalmente, un estudio computacional de las reacciones de acoplamiento usa como estrategia calcular los ciclos catalíticos en su

totalidad, con todas las especies intervinientes, lo que se traduce en el análisis de un perfil de reacción particular.

En los estudios computacionales de catálisis homogénea, los modelos que se utilizan dependen de cuál es el problema específico que se pretende resolver y el grado de precisión que se quiere obtener en los resultados computados del perfil de reacción (Ciclo catalítico). Además, el tamaño de los sistemas suele ser un problema, para superar esto, los químicos computacionales emplean modelos aproximados, y luego contrastan estos resultados con los de un modelos más realistas, que posee un coste computacional mucho mayor. Es decir que las predicciones computacionales cualitativas de reactividades en sistemas catalíticos homogéneos, se debe tener un enfoque comparativo en relación. Por ejemplo, comparar las reactividades de dos catalizadores para la obtención de un mismo producto. Este punto de vista es mucho más confiable que los cálculos de un único sistema catalítico, que nos puede llevar a resultados incorrectos.

Si bien el desafío de entender los ciclos catalíticos se viene efectuando con los estudios experimentales de los mecanismos, en la química moderna, es indiscutible el aporte de la química computacional para comprender esencialmente los factores de la eficiencia de un proceso. Sin embargo, algunos retos en el estudio computacional de sistemas catalíticos homogéneos pueden ser:<sup>47</sup>

- a) Diversidad de intermediarios y pasos claves que dependen de las condiciones de reacción.
- b) Alternativas mecanísticas competitivas con pequeñas diferencias energéticas.
- c) Posibles confórmeros en los complejos con numerosos grados de libertad.

La química computacional viene superando estos inconvenientes con el gran avance del poder de cómputo y, de esta manera, logra conseguir nuevas concepciones de los mecanismos y proporcionar experimentos genuinamente racionales.

Antes de llevar a cabo cualquier estudio computacional, se debe tener muy presentes tanto las posibilidades como las limitaciones de los modelos y métodos a utilizar, ya que su aplicación incorrecta puede conducir a resultados completamente erróneos o poco prácticos. Sin embargo, cuando se emplean adecuadamente, constituyen una herramienta muy poderosa en el análisis e interpretación de resultados experimentales, e incluso brinda información sobre propiedades moleculares de las que no se dispone de mediciones empíricas. En el apartado siguiente se expone una breve revisión de algunos de los métodos cuánticos más empleados, algunos de los cuales han sido utilizados en esta Tesis.

## I.5 Conceptos Básicos sobre Química Computacional

Los estudios computacionales sobre sistemas organometálicos están sujetos a un compromiso entre exactitud y tiempo de cómputo. Aunque siempre se desea alcanzar la máxima precisión posible, la necesidad de obtener un entendimiento de los sistemas, en un plazo razonable, no siempre lo permite.<sup>48</sup> Por esta razón, seleccionar el nivel de teoría adecuado y evaluar la calidad de los resultados obtenidos, son dos de las tareas más complicadas al llevar a cabo un estudio computacional en sistemas organometálicos. La teoría que presenta un equilibrio apropiado para calcular sistemas de este tipo, en el cual participan complejos de gran tamaño con metales de transición, ha sido generalmente la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Esto se debe a que esta teoría tiene una relación adecuada entre rapidez de cómputo y exactitud en los resultados obtenidos (**Esquema I.10**).<sup>49,50</sup>

Los cálculos computacionales presentados en esta Tesis utilizan la teoría DFT. Por esta razón, se ha incluido en esta Introducción, un apartado dedicado a resumir los conceptos más relevantes de esta teoría.

### **I.5.1 Teoría del Funcional de la Densidad**

Los métodos que comprenden DFT<sup>51,52</sup> logran calcular las propiedades moleculares, utilizando los valores de densidad electrónica total de la molécula. Los estudios en estado sólido, utilizando métodos DFT, se han empleado con éxito, mientras que su aplicación al estudio de sistemas moleculares aislados es relativamente reciente.<sup>53</sup>

Debido al desarrollo de versiones cada vez más eficientes de métodos DFT, lo cual implica un menor coste computacional, esta es ampliamente utilizada para ejecutar cálculos en sistemas de gran tamaño.<sup>54</sup> Los métodos DFT tienen una gran ventaja con respecto a los métodos convencionales post-Hartree-Fock, ya que los primeros introducen la correlación electrónica en una función de onda monodeterminal.

Los fundamentos teóricos para el desarrollo del método DFT fueron generados, inicialmente, en 1964, por Hohenberg y Kohn,<sup>51</sup> quienes demostraron que la energía del estado fundamental no degenerado de un sistema, es función de su densidad electrónica ( $\rho$ ). Desafortunadamente, este funcional universal,  $E[\rho]$ , no se conoce, por lo que es fundamental conseguir una buena aproximación de su valor, que se aplicará posteriormente sobre la densidad electrónica. El teorema de Hohenberg y Kohn afirma que la energía del estado electrónico fundamental de un determinado sistema puede obtenerse si se conoce su densidad electrónica ( $\rho$ ).<sup>55</sup> Esto se expresa de la siguiente manera:

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{en}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (\text{I.1})$$



donde  $T[\rho]$  es la energía, y  $E_{en}[\rho]$  y  $E_{ee}[\rho]$  constituyen las interacciones núcleo-electrón y electrón-electrón, respectivamente.

Como se mencionó, este teorema no permite saber la forma exacta del funcional. Los denominados orbitales de Kohn-Sham permitieron la resolución de las ecuaciones, lo que conduce a un conjunto de funciones monoeléctricas.<sup>52</sup> En este exitoso desarrollo, la densidad electrónica ( $\rho$ ) se expresa como una sumatoria de orbitales moleculares ocupados:

$$\rho = \sum_i^N \langle \chi_i | \chi_i \rangle \quad (\text{I.2})$$

De esta manera, se obtiene un conjunto de ecuaciones monoeléctricas análogas a las de la metodología Hartree-Fock (HF) empleando un Hamiltoniano análogo, llamado comúnmente Hamiltoniano de Kohn-Sham:

$$h_{KS} | \chi_i = \varepsilon_i | \chi_i; \quad \forall i = 1, N \quad (\text{I.3})$$

Para un modelo de partículas no interaccionantes, el Hamiltoniano de Kohn-Sham se puede expresar como:

$$h_{KS}(r) = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v(r) + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) \quad (\text{I.4})$$

donde, el primer término expresa la energía cinética del sistema, y el segundo es el potencial externo debido a los núcleos; el tercero representa la interacción coulombica entre los electrones y el último es el llamado potencial de intercambio-correlación. Este último término debe incluir el efecto real de la correlación electrónica, el intercambio sobre la energía cinética y parte de la repulsión electrón-electrón. Este fundamento diferencia los métodos DFT con los Hartree-Fock, ya que se logra incorporar el potencial de intercambio-correlación a un coste computacional similar.

La incorporación del término de correlación e intercambio en los métodos DFT, condujo a distintas aproximaciones para su aplicación sobre sistemas químicos. Se han desarrollado una gran variedad de funcionales, y dependiendo de la aproximación que se realiza para calcular el término de correlación e intercambio pueden dividirse en distintas generaciones:

i) *Local Density Approximation* (LDA).<sup>56,57,58</sup>

ii) *Generalized Gradient Approximation* (GGA),<sup>58</sup> Funcionales que incluyen el gradiente de la densidad en la aproximación.

iii) meta-GGA,<sup>59</sup>

iv) hybrid-GGA, funcionales híbridos como los frecuentemente usados B3LYP,<sup>60</sup> PBE0,<sup>61</sup> Mxy.<sup>54</sup>

Los métodos DFT han alcanzado notables éxitos en la optimización de geometrías y en la descripción termoquímica de sistemas en su estado fundamental.<sup>49</sup> Los más utilizados en química orgánica es el funcional híbrido B3LYP. Sin embargo, existen algunos aspectos a mejorar, como las barreras de activación subestimadas y la baja precisión para calcular interacción de mediana distancia (2-5 Å) como las de *Van der Waals* o  $\pi$ - $\pi$  *stacking*. Los funcionales que mejoran algunos de estos aspectos son los desarrollados por Truhlar y colaboradores (Mxy).<sup>54</sup>

## I.5.2 Funcionales B3LYP

En esta Tesis, se ha empleado el funcional híbrido conocido como B3LYP y el funcional de Truhlar M06-L. El primero es una combinación de tres parámetros desarrollado por Becke para evaluar el intercambio<sup>62,63</sup> y el funcional desarrollado por Lee-Yang-Parr para evaluar la correlación electrónica.<sup>64</sup> El valor de energía para este queda definida por:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^B + (1 - c)E_c^{LDA} + cE_{cx}^{LYP} \quad (I.5)$$

donde  $a = 0,20$ ;  $b = 0,72$  y  $c = 0,81$ . Se conoce que este método constituye una mejora importante sobre los HF o post-HF en el cálculo de complejos de metales de transición.<sup>65</sup> De hecho, constituyen el método de elección cuando se estudian compuestos organometálicos.

En ciertos casos a los funcionales híbridos se han incluido las fuerzas de dispersión entre pares de átomos, tal como ha sido postulado por Grimme.<sup>66</sup> En algunos funcionales se reemplaza parte de la correlación electrónica no local, por mejores aproximaciones en un funcional gradiente de la densidad convencional. De esta manera, la energía estaría representada como:<sup>66</sup>

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (I.6)$$

donde,  $E_{KS-DFT}$  es la energía de Kohn-Sham, obtenida mediante el método SCF, mientras que  $E_{disp}$  es el término de corrección de la dispersión, compuesto de la siguiente manera:

$$E_{disp} = -s_6 \sum_{i=1}^{Nat-1} \sum_{j=i+1}^{Nat} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij}) \quad (I.7)$$

donde,  $s_6$  es un factor que depende del tipo funcional utilizado,  $N_{at}$  es el número de átomos en el sistema, el término  $C_6^{ij}$  es el coeficiente de dispersión por el conjunto de átomos  $ij$ , y  $R_{ij}$  es la distancia interatómica. Finalmente, la función de amortiguación,  $f_{dmp}$ , esta evita singularidades, para valores pequeños de  $R$ ,<sup>67</sup> y está definida como:

$$f_{dmp}(R) = \frac{1}{1+e^{-\alpha(R/R_0-1)}} \quad (I.8)$$

donde  $R_0$  es la suma de los radios atómicos de *Van der Waals*.

### I.5.3 Funcionales de Truhlar Mxy

Los funcionales denominados como M06, M06-2X, M06-HF y M06-L (Mxy) fueron desarrollados por Truhlar y Zhao,<sup>68</sup> donde el sufijo  $xy$  denota el año 20xy y M es por

Minnesota o meta. Se han desarrollado con el fin de estudiar la termoquímica y la cinética, las interacciones no-covalentes, los estados excitados y los compuestos de transición.<sup>54</sup>

Algunas de las familias de este tipo de funcionales son: M06 (27% HF), M06-2X (54% HF),<sup>68</sup> M06-HF (100% HF)<sup>69</sup> y M06-L (0% HF).<sup>70</sup> Los tres primeros son clasificados como funcionales híbridos meta-GGA, y entre paréntesis se encuentra el porcentaje de intercambio de tipo Hartree-Fock que utilizan. Por otro lado, el funcional M06-L es uno de tipo puro (0% HF), donde la energía híbrida de correlación de intercambio mecanocuántica se expresa como:

$$E_{XC}^{hyb} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad (I.9)$$

donde, X es el porcentaje de intercambio HF (Hartree-Fock) en el funcional híbrido,  $E_X^{HF}$  es la energía de intercambio no-local HF,  $E_X^{DFT}$  es la energía de intercambio local DFT y  $E_C^{DFT}$  es la energía de correlación local DFT.

#### I.5.4 Conjuntos de Funciones Base

Las funciones base se seleccionan antes de ejecutar cualquier cálculo computacional. Los orbitales moleculares se expresan como una combinación lineal de dichas funciones, por lo que su elección resulta fundamental para encontrar el balance adecuado entre coste computacional y precisión. Dada la imposibilidad de utilizar un conjunto infinito de funciones base, requerido para obtener la solución exacta en la descripción de los orbitales, en la práctica se utilizan conjuntos finitos de funciones base normalizadas. En el momento de seleccionarlas para describir los orbitales se deben tener en cuenta dos aspectos importantes: qué tipo y cuantas funciones seleccionar.<sup>71</sup>

### I.5.4.1 Tipos de conjuntos de base

El conjunto de bases más conocidas y utilizadas en los cálculos computacionales son: *i*) funciones tipo *Slater* STO (*Slater Type Orbital*),<sup>72</sup> y *ii*) funciones tipo *Gaussianas* GTO (*Gaussian Type Orbital*).<sup>73</sup> Ambas incluyen los armónicos esféricos para describir la función angular.

Los conjuntos de base mencionadas anteriormente fueron desarrolladas por Pople y colaboradores,<sup>74,75</sup> las cuales se especifican según la notación  $k-nlmG$ , esto denota el número de funciones gaussianas usadas para describir la capa interna ( $k$ ) y la capa de valencia electrónica ( $nml$ ). Por ejemplo, en la notación  $6-31G+(d)$  describe que cada orbital atómico de la capa interna está compuesto por una gaussiana contraída, que proviene de la combinación lineal de seis gaussianas primitivas (6). Los orbitales atómicos de la capa de valencia definidos por una gaussiana contraída, que resulta de la combinación lineal de tres gaussianas primitivas y una gaussiana primitiva no-contraída (31). El símbolo “+” refiere a la inclusión de una función difusa para los electrones que se encuentran lejos de los núcleos, y finalmente “ $d$ ” (ó también se puede encontrar como \*) es una función de polarización para describir las distorsiones de la nube electrónica sobre los orbitales d de los átomos pesados (del segundo período).

Existen dos posibilidades para construir bases mayores. Por un lado, se puede aumentar el número de funciones que se utilizan para representar los orbitales de las capas de valencia (conjuntos de base DZ, TZ, y “*split-valence*”). Por otro lado, el conjunto de funciones base se puede incrementar haciendo uso de funciones con un número cuántico “ $l$ ” superior al de los orbitales de valencia del átomo. En los conjuntos base Doble Zeta (DZ), Triple Zeta (TZ), se aumenta el tamaño de la base reemplazando cada función del conjunto mínimo por  $N$  funciones. En los conjuntos base de valencia desdoblada (*split valence*: def2-SVP y def2-TZVP), cada orbital atómico de valencia está descrito por  $N$  funciones base y cada orbital

interno por una única función base.<sup>76</sup> En otras palabras, el conjunto base “*split valence*” aumenta el tamaño de la base creando orbitales similares a los que se utilizan normalmente, pero con tamaño diferente. Por ejemplo, para el átomo de carbono se tiene 1s, 2s, 2p (x,y,z) y orbitales de igual simetría pero tamaño diferente: 2s, 2p(x,y,z).<sup>77,78</sup>

A continuación se describirá, en forma general, cada uno de los tipos de conjuntos de base:

i) funciones de tipo *Slater STO (Slater Type Orbital)*. Los orbitales de Slater están definidos por la siguiente ecuación:

$$\phi_{nml}^{STO} = N_{\zeta} r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_l^m \quad (\text{I.10})$$

donde  $N_{\zeta}$  es la constante de normalización,  $\zeta$  es un parámetro que se puede determinar variacionalmente,  $Y_l^m$  corresponde al armónico esférico,  $l$  y  $m$  son los números cuánticos del momento angular.

El inconveniente de este tipo de funciones, es que no permiten una resolución analítica y rápida de las integrales (segundo término en la ecuación I.4 ). Con respecto a los cálculos de estructura electrónica, las funciones de tipo Slater describen de manera eficiente las características cualitativas de los orbitales moleculares a cortas y largas distancias y, debido a esto, son necesarias menos funciones de Slater en la expansión de bases.

ii) Funciones *Gaussianas GTO (Gaussian Type Orbital)*. Los orbitales Gaussianos están definidos por:

$$\phi_{nml}^{GTO} = N_{\alpha} r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^m \quad (\text{I.11})$$

Tal como se observa en la ecuación I.11, la diferencia entre la descripción de orbitales de tipo Slater y Gaussianos está en el término exponencial, donde este último se encuentra elevado al cuadrado. Esta diferencia incorpora una ventaja significativa en las funciones de

tipo gaussianas. Es decir, la resolución analítica de las integrales de energía. Sin embargo, una desventaja es que se requiere un número mayor de funciones para describir correctamente los orbitales.

Esta limitación puede superarse con la utilización de Gaussianas contraídas, construidas como una combinación lineal de las GTO originales con distintos exponentes  $g_p^{GTO}$ , de forma que se aproximen a una función de tipo STO. Un ejemplo son las denominadas STO-3G (CGTO), las cuales se expresan como una combinación lineal de funciones gaussianas con distintos exponentes:

$$\phi_{nml}^{GTO} = \sum_{p=1}^L d_p g_p^{GTO} \quad (\text{I.12})$$

Los coeficientes  $d_p$  de esta combinación lineal se determinan para cálculos atómicos y sus valores se mantienen fijos en los cálculos moleculares. Es evidente que, mientras más funciones participen en la contracción, mejor será la representación de los orbitales.<sup>79</sup>

Los conjuntos de base utilizados en esta Tesis son de funciones tipo Gaussianas contraídas de la serie 6-31G: 6-31+G\* y 6-311+G\*,<sup>80,81</sup> las funciones bases de tipo def2-SVP (Doble Zeta de valencia con polarización) en los cálculos de optimización de geometría, y def2-TZVP (Triple Zeta de valencia con polarización) para cálculos puntuales de refinamiento del valor de energía.<sup>82,83</sup>

### **I.5.5 Modelo de Continuo Polarizable: Efecto del Solvente**

En el modelo de continuo polarizable (PCM), el solvente se incorpora como un campo dieléctrico continuo infinito, mientras que el soluto se sitúa en una cavidad molecular que se genera con esferas entrelazadas delimitadas alrededor de cada átomo del soluto.<sup>84</sup>

El potencial de reacción del solvente se define como el potencial de interacción para modelos continuos, donde el soluto se modela como un dipolo puntual polarizable, mientras

que la interacción electrostática entre un medio polarizable y un dipolo, se expresa en términos de un campo electrostático, el cual tiene su origen en la polarización del campo dieléctrico.<sup>85,86</sup>

### **I.5.6 Orbitales Naturales de Enlace**

Las interacciones dador-aceptor, cargas y órdenes de enlace se han calculado mediante el método NBO (*Natural Bond Orbital*). Estos estudios representan una interpretación de la estructura electrónica, en términos de las estructuras de Lewis. Los orbitales naturales de enlace son orbitales localizados en uno o dos centros que representan la función de onda de los orbitales. Concretamente, los NBO son un *set* localizado de orbitales ortonormales de máxima ocupación. Esto provee una descripción precisa de la función de onda de los orbitales, en términos del modelo de Lewis, que difiere bastante del correspondiente a orbitales moleculares canónicos, los cuales se encuentran deslocalizados en gran parte de la molécula.<sup>87,88</sup>

Algunos problemas químicos son convenientemente abordados mediante esta descripción simple, cualitativa y localizada de las propiedades electrónicas, la cual conduce a conclusiones preliminares, requiriendo para ello tiempos cortos de cálculo. Es por ello que, el estudio utilizando la metodología NBO es elegido para realizar análisis energéticos de pequeños segmentos de una molécula.

Un análisis NBO permite obtener orbitales localizados a partir de funciones de onda *ab-initio*, donde estos orbitales pueden ser identificados con los enlaces, pares de electrones libres y orbitales antienlazantes, informándonos el rol que cumple la interacción orbital molecular en el complejo, en especial la transferencia de carga, siendo la energía de interacción entre los orbitales dador-aceptor calculada con la siguiente ecuación:<sup>89</sup>



$$\Delta E_{\phi\phi}^{(2)} = -n_{\phi} \frac{\langle \phi^* | \hat{F} | \phi \rangle^2}{\epsilon_{\phi^*} - \epsilon_{\phi}} \quad (\text{I.13})$$

donde  $n_{\phi}$  es el número de ocupación del dador NBO,  $\hat{F}$  es el operador de Fock,  $\phi$  y  $\phi^*$  son los NBOs ocupado y vacío de energías  $\epsilon_{\phi}$  y  $\epsilon_{\phi^*}$ , respectivamente.

## I REFERENCIAS

1. (a) Negishi, E.; Liu, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Cap. 1, p. 1. (b) Negishi E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. (c) Nolan, S. P.; Navarro, O. En *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Hiyama, T., Ed.; Elsevier: Oxford, 2007: Vol. 11, Cap. 11.01. (d) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
2. (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (b) de Meijere, A., Diederich, F. (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004. (c) Hegedus, L. S. *Transition Metals In the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Book, 1994. (d) Miyaura, N.; Ed. *Topics in Current Chemistry: Cross-Coupling Reactions*, Springer, 2002, Vol. 219, p. 1.
3. Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Ed: Negishi, E. John Wiley and Sons, New York, 2002, Vol. 1, 17.
4. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons: New York, 1994.
5. Jabri, N.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959.
6. (a) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (b) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
7. Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.
8. Sekiya, A. Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349.
9. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

10. Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
11. Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, *1*, 542.
12. Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
13. Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168.
14. Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.
15. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.
16. Negishi, E.; King, A.O.; Okukado, N. *J. Org. Soc.* **1977**, *42*, 1821.
17. Negishi, E.; Van Horn, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3161.
18. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *20*, 3437. (b) Yamada, K.; Sugiminome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
19. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Miyaura, M. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E.; de Meijere, A., Eds. Wiley-Interscience: New York, 2002, Vol. 1, Chapter III, p 249. (c) Fihri, A.; Bouhrara, M.; Nekoueishahraki, B.; Basset, J.-M.; Polshettiwar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5181.
20. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
21. Y. Hatanaka, S. Fukushima and T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1711.
22. (a) Horn, K. A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317. (b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
23. Johansson Seechurn, C.; Deangelis, A.; Colacot, T. En *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series No. 21, Cambridge 2015, 1.
24. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jnp*, **1971**, *44*, 581.
25. Heck, R. F.; Nolley Jr. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
26. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.

27. (a) Wu, X. Anbarasan P.; Neumann, H.; Belller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047. (b) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. (c) Negishi, E. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.
28. Johansson Seechurn, C.; Kitching, M.; Colacot, T.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
29. Memoriales: (a) Hegedus, L. S. *Organometallics* **1990**, *9*, 3007. (b) Lenz, R. W. *Macromolecules* **1990**, *23*, 2417.
30. (a) Goosen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. (b) Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 39.
31. Ver Referencias números: 1, 6-8 del Capítulo 1 de esta Tesis.
32. (a) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (b) Fuentes, B.; García-Melchor, M.; Lledós, A.; Maseras, F.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8596. (c) García-Melchor, M.; Fuentes, B.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519.
33. Liu, C.; Zhang, H ; Shi, W ; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
34. (a) Sezen, B.; Sames, D. En *Handbook of C-H Transformations*; Ed: Dyker, G.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2005. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
35. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
36. Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
37. Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E. Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.
38. (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
39. (a) Zhou, H.; Xu, Y. H.; Chung, W.J.; Loh, T. P. *Angew. Chem. Int., Ed.* **2009**, *48*, 5355. (b) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202. (c) Liang, Z.; Yao, B.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3185.

40. Para revisiones recientes de arilación de heterociclos, ver: (a) Ackermann, L.; Althammer, A.; Fenner, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *121*, 207. (b) Roger, J.; Doucet, H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 169. (c) Mousseau, J. J.; Larive, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641.
41. Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. *Heterocycles* **1982**, *17*, 235.
42. Pivsa-Art, S.; Satoh, T. Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
43. Ziegler, T.; Autschbach, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2695.
44. Fey, N. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 296.
45. *ISI Web of Knowledge, Web Science v. 4.6.*
46. Maseras, F.; Lledós A. *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis*, Kluwer, Dordrecht, 2002.
47. Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Chem. Rev.* **2015**, *17*, 9532.
48. Brandenburg, J.; Grimme, S.; Atahan-Evrenk, S., Aspuru-Guzik, A., Eds.; Springer International Publishing: Berlin Heidelberg, Germany, 2014; Vol. 345, pp 1.
49. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757.
50. (a) Tshipis, A. C. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *272*, 1. (b) Simon, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 689. (c) Minenkov, Y.; Singstad, A.; Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5526. (d) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. *Science* **2008**, *321*, 792.
51. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, 2<sup>nd</sup> edition, 1989.
52. Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev.* **1964**, *140*, 1133.
53. Bertran Rusca, J.; Branchadekk Gallo, V.; Moreno Ferrer, M.; Sodupe Roure, M. *Química Cuántica. Fundamentos y aplicaciones computacionales.*; Síntesis: Madrid España, 2000.
54. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
55. Hohenber, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.

56. Kummel, S.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. B*, **2003**, *68*, 035103.
57. Della-Sala, F.; Gorling, A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 5718.
58. Antony, J.; Grimme, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 5287.
59. Proynov, E. L.; Sirois, S.; Salahub, D. R.; *Int. J. Quantum Chem*, **1998**, *64*, 427.
60. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
61. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* 5648.
62. Becke, A. D. *Phys. Rev. A*. **1988**, *38*, 3098.
63. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
64. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*. **1988**, *37*, 785.
65. Frenking, G.; Antes, I.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Jonas, V.; Neuhaus, A.; Otto, M.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Vyboishchikov, S. F. *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 8, Lipkowitz, K. B. y Boyd, D. B. Eds., VCH: New York, 1996, pág. 63.
66. Grimme, S. *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1787.
67. Jeziorski, B.; Szalewicz, K. En *Encyclopedia of Computational Chemistry* von Rague-Schleyer, P., Ed.; J. Wiley: New York, 1998, p. 1376, vol. 2.
68. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Theor. Chem. Account.* **2008**, *120*, 215.
69. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A*. **2006**, *110*, 13126.
70. Peverati, R.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 16187.
71. Davidson, E. R; Feller, D. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 681.
72. Slater, J. C. *Physical Rev.* **1930**, *36*, 57.
73. Boys, S. F. *Reviews of Modern Physics.* **1960**, *32*, 296.
74. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, Chichester; 1999.
75. Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *The Journal of Chemical Physics*, **1984**, *80*, 3265.

76. Franci, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
77. Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
78. McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.
79. Jensen, F. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 1.
80. Hehre, W.J.; Radom, L. Schleyer, P.V.R.; Pople, J.A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. John Wiley & Sons, 1986.
81. (a) Eichkorn, K.; Weigend, F.; Treutler O.; Ahlrichs, R. *Theor. Chem. Acc.* **1997**, *97*, 119. (b) Schafer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.
82. Schafer, A.; Horn H.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571.
83. Pantazis, D. A.; Chen, X. Y.; Landis, C. R.; Neese, F. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 908.
84. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
85. Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486.
86. Tomasi, J. Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
87. (a) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211. (b) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736.
88. Weinhold, F.; Landis, C. R.; Chem. Ed. *Research Practice in Europe*; 2001, *2*, 91.
89. Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.

## CAPÍTULO 1

---

# Estudio computacional de la reacción de Stille: Diferencias en reactividad de Organoheteroestannanos

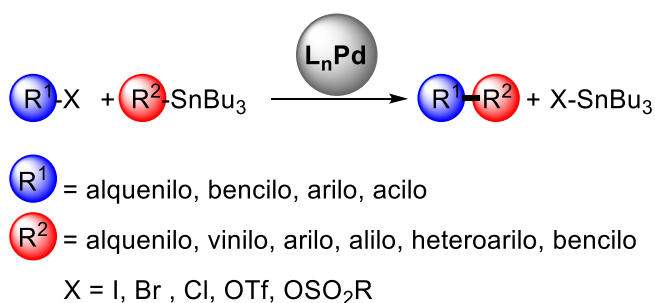
1	INTRODUCCIÓN .....	35
1.2	Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Stille .....	35
1.3	Mecanismos de la Reacción de Stille .....	36
1.3.1	Adición Oxidativa.....	38
1.3.2	Transmetalación.....	40
1.3.3	Eliminación Reductiva.....	44
1.4	Reacciones de Stille para la Formación de Enlaces C-Het.....	45
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	47
3	OBJETIVO GENERAL .....	47
4	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	48
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	49
5.1	Ciclo catalítico para la Reacción de Stille con Órganoheteroestannanos.....	49
5.2	Adición Oxidativa de $L_nPd$ a Halogenuros de Arilo .....	51
5.3	Transmetalación: Mecanismo Cíclico vs Abierto .....	51
5.4	Eliminación Reductiva: Formación de enlaces C-Z .....	55
5.5	Efecto del Halógeno en Reacciones de Stille con Heteroestannanos.....	57
5.6	Efecto del Sustituyente sobre el Heteroátomo del Estannano .....	60
6	CONCLUSIONES .....	63
7	REFERENCIAS .....	66

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.2 Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Stille

La reacción de acoplamiento cruzado de Stille es un importante y atractivo método sintético en química orgánica.<sup>1</sup> En esta reacción, participa un electrófilo y un organoestannano para producir el correspondiente producto de acoplamiento. Este método sintético es muy eficiente, incluso bajo condiciones suaves. Por esta razón, la reacción de Stille se ha convertido en una herramienta frecuentemente usada en la síntesis orgánica, para la obtención de fármacos,<sup>2</sup> productos naturales,<sup>3</sup> química de materiales y otros campos.<sup>4</sup>

Una representación esquemática de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille se muestra en el **Esquema 1.1**.



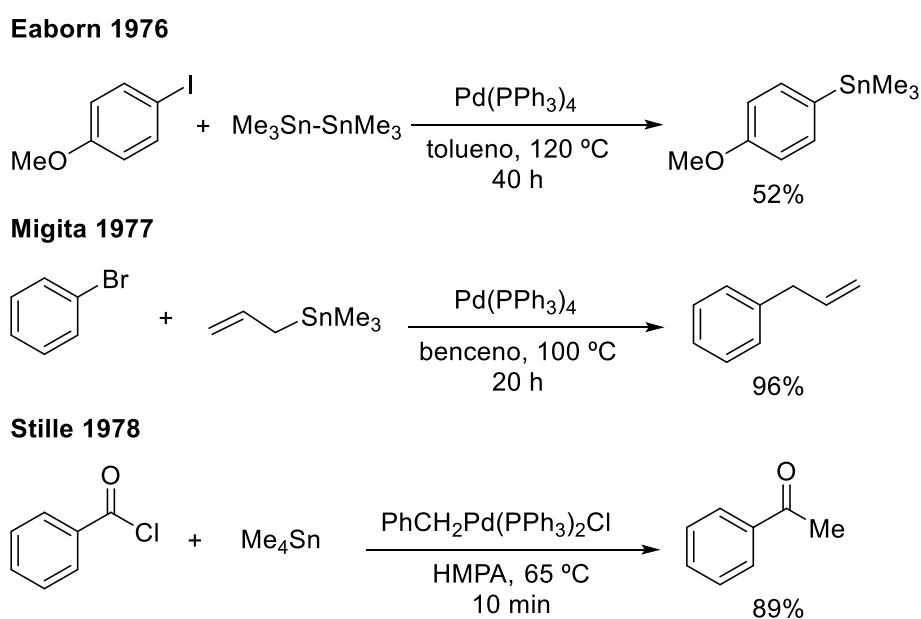
**Esquema 1.1:** Reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

Una de las características de las reacciones de Stille es la diversidad de sustratos  $\text{R}^1\text{-X}$  que pueden emplearse como electrófilos, como también la gran disponibilidad de grupos transferibles ( $\text{R}^2$ ) desde el estannano. Además, los sustituyentes *n*-Bu del estannano son grupos que presentan bajas velocidades de transferencia, por lo que se pueden considerar como grupos ‘no-transferibles’.<sup>5</sup>



La reacción de Stille es también un método eficaz para la construcción de enlaces C-heteroátomo (C-Het). Esto es debido a que el estaño es un metal capaz de formar enlaces con diversos heteroátomos como, por ejemplo, elementos de los grupos 14 (Si, Sn, Ge), 15 (N, P, As, Sb) y 16 (O, S, Se, Te) generando organoheteroestannanos del tipo  $R_3Sn-Het$ .

Previamente a la publicación seminal por parte de Milstein y Stille,<sup>6</sup> el primer ejemplo de acoplamiento de Stille fue publicado de manera independiente por los grupos de investigación de Eaborn<sup>7</sup> y Kosugi-Migita<sup>8</sup> (**Esquema 1.2**). No obstante, la reacción lleva el nombre de Stille, en honor a los excepcionales estudios sobre el mecanismo de las diferentes etapas involucradas en el ciclo catalítico, realizados por Stille, quien extendió esta metodología con fines sintéticos.



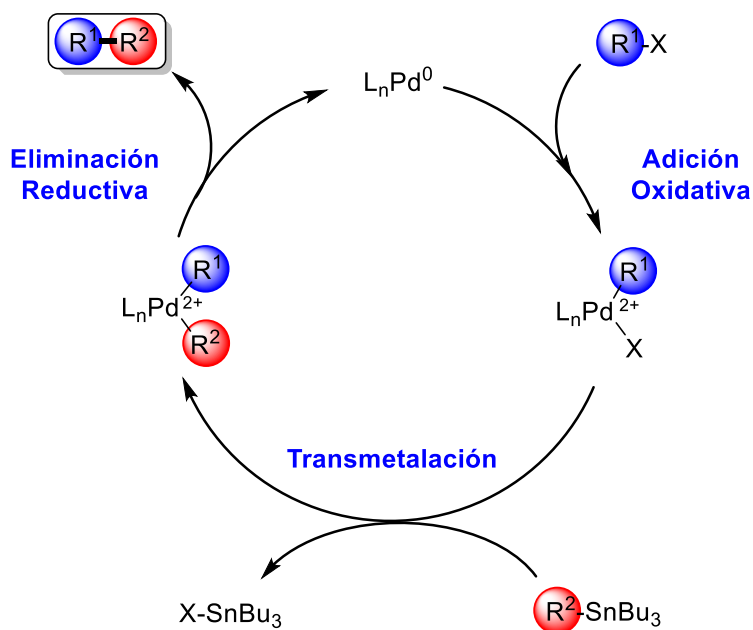
**Esquema 1.2:** Primeros estudios de acoplamiento cruzado con estannanos.

### 1.3 Mecanismos de la Reacción de Stille

Aunque el mecanismo de la reacción de Stille es probablemente uno de los más investigados,<sup>9</sup> aún hoy en día es objeto de continuos estudios.<sup>10,11</sup> Esto es debido, quizás, a la

amplia aplicación sintética y su complejo mecanismo, el cual presenta innumerables etapas de reacción. Como se mencionó anteriormente, esta reacción involucra el acoplamiento cruzado de organoestannanos ( $n\text{-Bu}_3\text{Sn-R}^2$ ) y electrófilos orgánicos ( $\text{R}^1\text{-X}$ ) para formar el producto de acoplamiento ( $\text{R}^1\text{-R}^2$ ). En general, se acepta que el ciclo catalítico de una reacción de acoplamiento cruzado de Stille implique una secuencia de tres etapas fundamentales (**Figura 1.1**):<sup>12</sup>

- (1) Adición Oxidativa (AO).
- (2) Transmetalación.
- (3) Eliminación Reductiva (ER).



**Figura 1.1:** Principales etapas involucradas en el ciclo catalítico general de reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

Las etapas representadas en el ciclo catalítico de la **Figura 1.1** implican procesos más complejos de los que se muestran. No obstante, está bien establecido que estas son las fundamentales del ciclo catalítico en el acoplamiento cruzado. Esto es así, debido a la

existencia de intermediarios de reacción que han podido ser aislados y caracterizados mediante análisis espectroscópicos<sup>13</sup> y diversos estudios computacionales.<sup>14,15</sup>

Si bien se han realizado numerosos estudios mecanísticos, tanto experimentales como computacionales, debido a la complejidad del mecanismo y la participación de diferentes tipos de complejos intermediarios en cada una de las etapas, las propuestas necesitan ser revisadas y perfeccionadas constantemente, para cada sistema en particular.<sup>1a,d</sup>

Como mencionamos anteriormente, el mecanismo será mucho más complejo de lo que se representa en la **Figura 1.1**. Por lo tanto, con el fin de poder profundizar en la complejidad de este fascinante mecanismo, a continuación se detalla cada una de las etapas fundamentales del ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

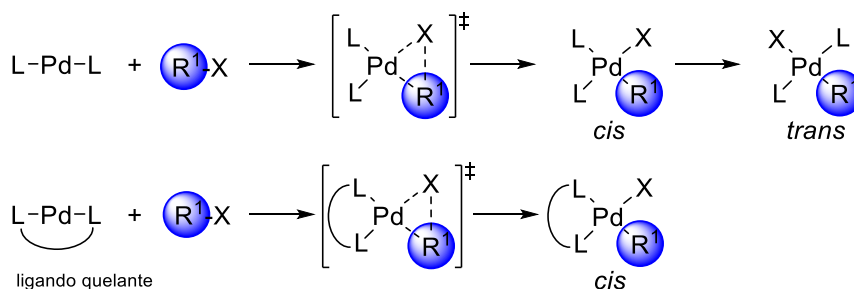
### 1.3.1 Adición Oxidativa

La AO a electrófilos orgánicos de  $L_nPd^0$  constituye, generalmente, el primer paso en las reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>16</sup> La especie catalíticamente activa, sería un complejo de Pd de 14 electrones como  $[L_2Pd]$  o bien de 12 electrones, como  $[LPd]$ , cuando se emplean ligandos voluminosos.<sup>11g,17</sup> Para este proceso, son necesarios metales de transición ricos en electrones y de carácter nucleofílico (como por ejemplo, el Pd coordinativamente insaturado y en bajo estado de oxidación).

Esta etapa inicial del ciclo catalítico, implica la ruptura del enlace covalente del electrófilo  $R^1-X$  y la inserción del Pd en el enlace  $C-X$ .<sup>18,19,20</sup> Como resultado, se forman dos nuevos enlaces sobre el metal ( $Pd-R^1$  y  $Pd-X$ ) lo que conlleva la oxidación formal del mismo.<sup>21</sup>

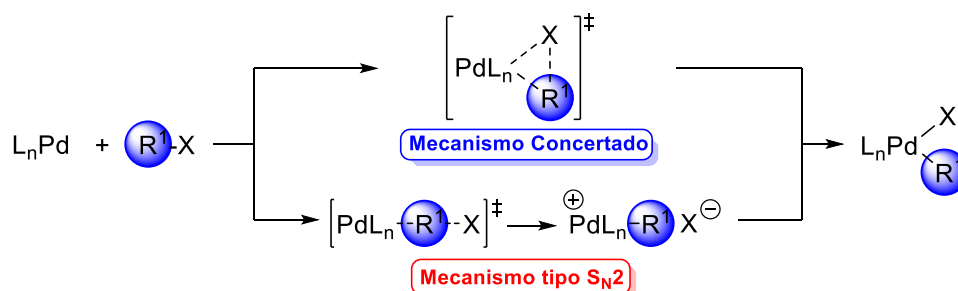
La AO de un halogenuro orgánico al complejo  $PdL_2$  produce un complejo *cis*- $[R^1PdXL_2]$ . Sin embargo, estas especies son muy inestables y han sido difíciles de caracterizar,<sup>22</sup> por lo que se postula que isomerizan rápidamente, para generar el correspondiente complejo *trans*-

[R<sup>1</sup>PdXL<sub>2</sub>] (**Esquema 1.3**). Esta rápida isomerización se puede atribuir al efecto *trans* de los ligandos en este tipo de complejos.<sup>1a</sup> Por otro lado, en el caso de ligandos quelantes (por ejemplo difosfinas), el producto termodinámico de la AO es el complejo *cis*.



**Esquema 1.3:** Formación de los complejos *cis* o *trans* a través de la Adición Oxidativa.

Para la AO se han propuestos dos tipos de mecanismos: uno concertado<sup>23,24</sup> y otro de tipo S<sub>N</sub>2<sup>25,26</sup> (**Esquema 1.4**). En el primer caso, se forman simultáneamente los enlaces Pd-C y Pd-X en el estado de transición, con retención de la configuración en el carbono estereogénico, cuando el electrófilo es quiral. En cambio, el mecanismo tipo S<sub>N</sub>2 es un proceso asociativo bimolecular, el cual ocurre en dos etapas: (1) en el primer paso, el carbono es atacado por el metal y, el grupo saliente X<sup>-</sup> se descoordina, dando lugar a una especie catiónica (**Esquema 1.4**) y (2) ambas especies cargadas se combinan para dar lugar al producto de AO. En este mecanismo, en el caso que participe un carbono estereogénico, se invierte su configuración.



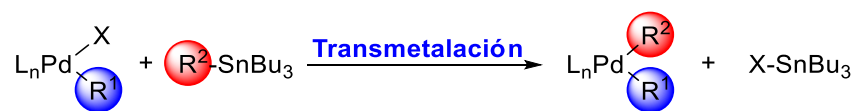
**Esquema 1.4:** Mecanismos propuestos para la reacción de Adición Oxidativa.

El mecanismo de la AO de halogenuros de arilo a complejos de tipo  $\text{Pd}(\text{PR}_3)_2$  depende, en gran medida, del volumen estérico de la fosfina que se utiliza como ligando.<sup>27</sup> Por ejemplo, complejos con ligandos fosfinas muy voluminosas ( $\text{L} = \text{P}(t\text{-Bu})_3$ ) siguen un mecanismo tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  en la AO.<sup>28</sup> Por otro lado, con grupos menos voluminosos en los ligandos utilizados ( $\text{L} = \text{PCy}_3$ ), el mecanismo es de tipo concertado.<sup>29</sup>

Las propiedades electrónicas del electrófilo así como la naturaleza del grupo X tienen una gran influencia en la etapa de AO. Está demostrado, que la velocidad relativa de la AO a un electrófilo de tipo  $\text{R}^1\text{-X}$  decrece en el siguiente orden:  $\text{X} = \text{I} \gg \text{Br} > \text{OTf} \gg \text{Cl}$ .<sup>30</sup> La AO se facilita con una mayor densidad electrónica sobre el Pd, de manera que los ligandos  $\sigma$ -dadores facilitan esta etapa. Generalmente, los cloruros de arilo reaccionan más lentamente que los bromuros de arilo en el de acoplamiento cruzado, debido a su baja reactividad en la etapa AO.<sup>31</sup>

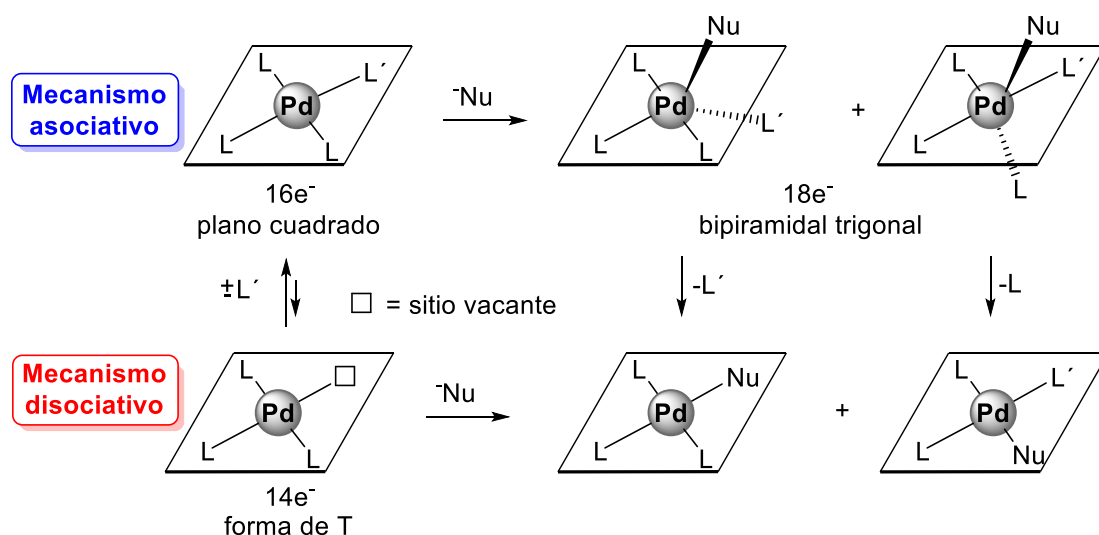
### 1.3.2 Transmetalación

La segunda etapa tras la AO, es la de transmetalación, proceso que implica la sustitución del ligando X en el complejo de  $\text{L}_n\text{Pd}^{\text{II}}$ , por el sustituyente a transferir desde el Sn.<sup>32</sup> Por lo tanto, en esta etapa de reacción el grupo orgánico  $\text{R}^2$ , del  $\text{Bu}_3\text{Sn-R}^2$ , es transferido al Pd por sustitución del grupo X (**Esquema 1.5**).



**Esquema 1.5:** Representación general de la reacción de transmetalación en la reacción de Stille.

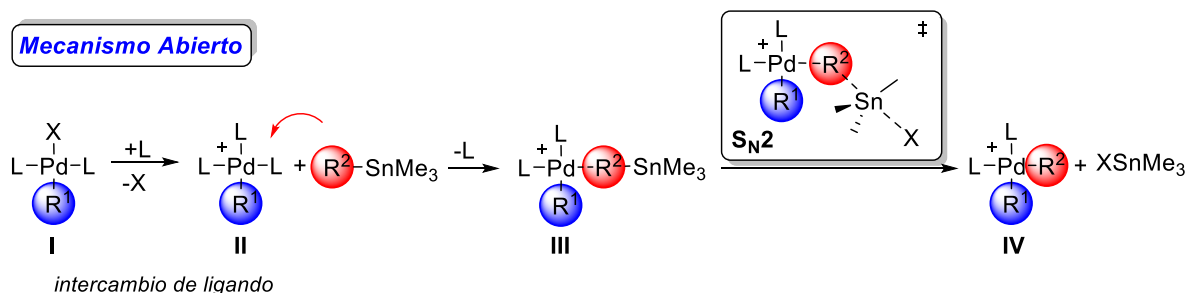
Los complejos que participan en esta etapa son, por lo general, especies tetracoordinadas de 16 electrones, con geometría plano cuadrada. Inicialmente, la sustitución del ligando se concebía por dos mecanismos posibles: asociativo y disociativo (**Esquema 1.6**).<sup>33</sup>



**Esquema 1.6:** Posibles mecanismos de reacción para la transmetalación.

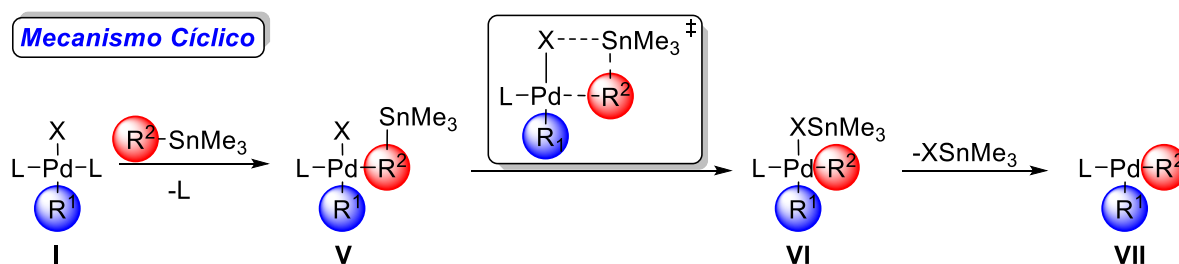
El mecanismo asociativo se origina con la coordinación directa del nuevo ligando ( $\text{Nu}^-$ ) en el complejo plano cuadrado de  $16 e^-$ , produciendo un intermediario de  $18 e^-$  que posee una geometría bipirámide trigonal. Por otro lado, el mecanismo disociativo tiene lugar a través de un intermediario tricoordinado de  $14 e^-$  con una conformación de tipo “T”, el cual se forma tras la pérdida de un ligando y posterior coordinación del  $\text{Nu}^-$ . Sin embargo, ambos mecanismos para la transmetalación eran incongruentes con los resultados experimentales observados.

Estudios recientes revelaron una interacción directa entre el Sn y el complejo formado durante la AO, y sugieren que la transmetalación puede llevarse a cabo por dos mecanismos distintos, los cuales se denominan Abierto y Cíclico.<sup>34,35</sup> Para el primero, es necesario el reemplazo de X por un ligando neutro en el intermediario **I** para llegar al intermediario catiónico **II** (ej:  $\text{PPh}_3$ ); seguidamente, ocurre la sustitución de L por el estannano para formar el intermediario **III**, y finalmente, una sustitución de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  del halógeno sobre el Sn, a través de un estado de transición abierto, para llegar al complejo **IV** (**Esquema 1.7**).<sup>36</sup>



**Esquema 1.7:** Etapas del Mecanismo Abierto en la transmetalación de la reacción de Stille.

Por otro lado, el Mecanismo Cíclico implica un estado de transición de cuatro miembros, el cual se forma tras la sustitución de un ligando en el intermediario **I** por el estannano (Esquema 1.8). Este tipo de mecanismo estaría favorecido para ligandos poco coordinantes que favorecen la liberación del mismo, y en solventes no polares como tolueno.<sup>34b,37</sup>



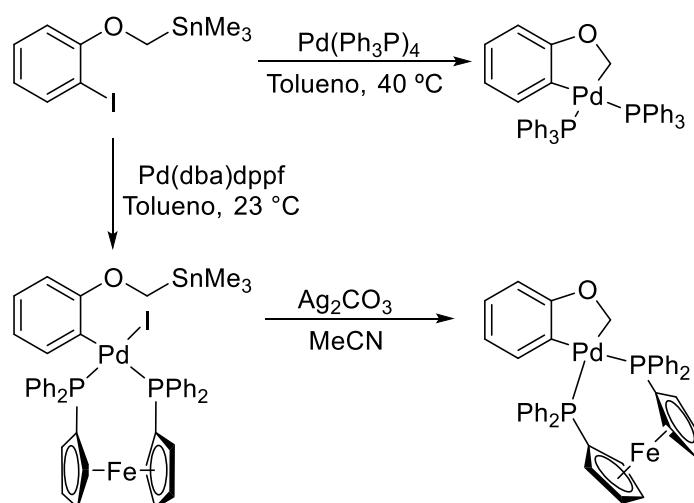
**Esquema 1.8:** Etapas del Mecanismo Cíclico en la transmetalación en la reacción de Stille.

Los pasos para el mecanismo cíclico implican, por lo tanto, el intercambio de ligando en el complejo **I** por el grupo **R<sup>2</sup>** del estannano, generándose la especie **V** (Esquema 1.8). Una vez formado el intermediario **V**, se lleva a cabo el paso que corresponde formalmente a la transmetalación. En éste se forma el intermediario **VI**, a través de un estado de transición cíclico, en el cual se rompe el enlace Sn-C y se forma el nuevo enlace Sn-X. Finalmente, el intermediario evoluciona fácilmente al complejo **VII** por la liberación de XSnMe<sub>3</sub>.

Es importante mencionar que, la etapa de transmetalación es la más desconocida en el ciclo catalítico, ya que depende de un gran número de factores, tales como la naturaleza de

los compuestos organometálicos y las condiciones de reacción. Además, el aislamiento y caracterización de los intermediarios claves no es algo sencillo de lograr.<sup>38</sup>

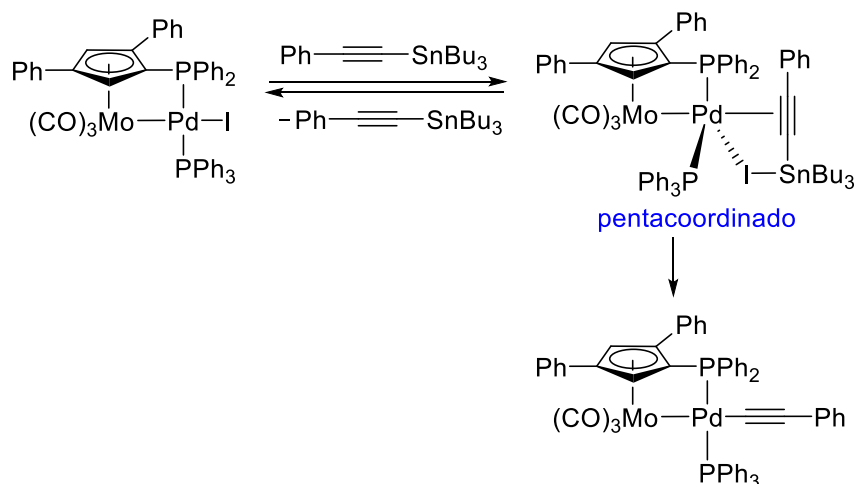
Existen pocos ejemplos donde se ha conseguido aislar y caracterizar los intermediarios del paso de transmetalación. Uno de los estudios más relevantes fue llevado a cabo por Echavarren y colaboradores<sup>39</sup> (**Esquema 1.9**) quienes estudiaron el paso de transmetalación intramolecular del 2-yodo-fenoximetil-trimetilestannano. En este proceso particular, las especies formadas tras la AO y posterior transmetalación son estables y pueden caracterizarse, ya que la eliminación reductiva final no puede ocurrir debido a la alta tensión de anillo que se formaría en el heterociclo.



**Esquema 1.9:** Intermediarios aislados para la tapa de Transmetalación.

Por otro lado, Lo Sterzo y colaboradores<sup>40</sup> lograron detectar espectroscópicamente un complejo pentacoordinado de Pd, a partir del complejo iodado, en el cual se produce la transmetalación con alquínil estannanos (**Esquema 1.10**). Este proceso muestra un intermedio modelo de una transmetalación que puede transcurrir a través de un estado de transición cíclico.



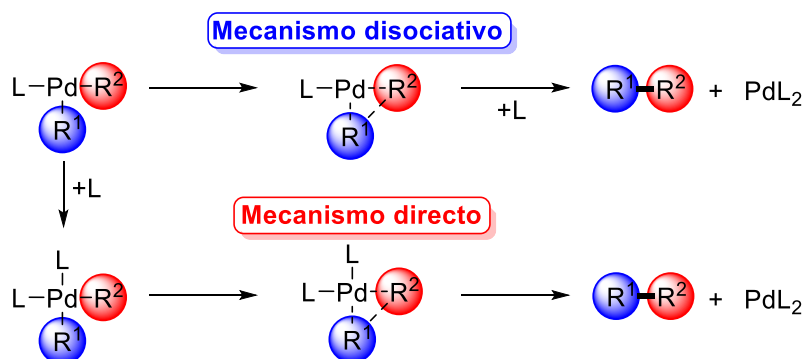


**Esquema 1.10:** Intermediarios claves para la transmetalación, reportado por Lo Sterzo y colaboradores.<sup>40</sup>

### 1.3.3 Eliminación Reductiva

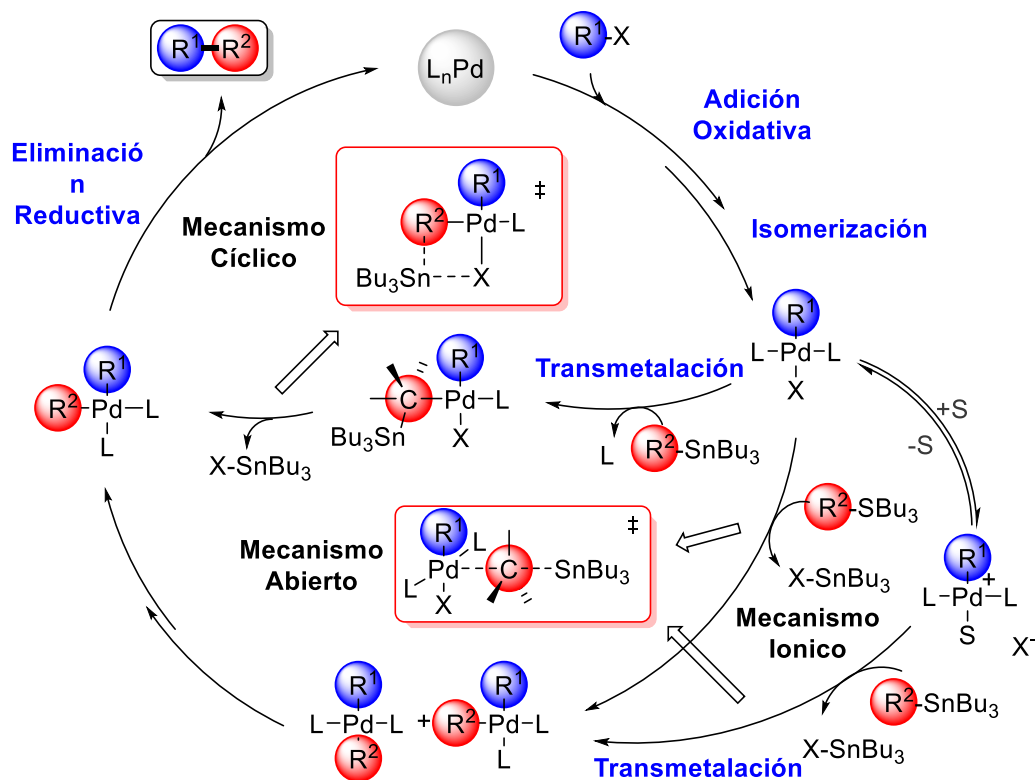
La última etapa del ciclo catalítico es la eliminación reductiva y, comparada con los pasos de AO y transmetalación esta es la menos estudiada.<sup>41</sup> En esta etapa, se forma el producto de acoplamiento, con la consecuente regeneración de Pd<sup>0</sup>.

Está bien establecido que los grupos a ser eliminados deben ocupar una posición *cis* en el complejo de Pd<sup>II</sup>.<sup>42</sup> La eliminación reductiva, a partir de complejos plano-cuadrados, se produce a través de un estado de transición tetracoordinado, mediante un *mecanismo directo*, o desde un estado de transición tricoordinado, siguiendo un *mecanismo disociativo* (**Esquema 1.11**).<sup>43,44</sup>



**Esquema 1.11:** Mecanismos propuestos para la reacción de eliminación reductiva.

En definitiva, el mecanismo más completo aceptado actualmente, es el que se representa en el **Esquema 1.12**,<sup>1d</sup> donde se incluyen todas las diferentes alternativas postuladas.



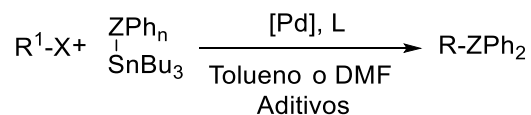
**Esquema 1.12:** Ciclo catalítico detallado de la reacción de Stille.

#### 1.4 Reacciones de Stille para la Formación de Enlaces C-Het

Es interesante destacar que la reacción de Stille no está limitada únicamente a la formación de nuevos enlaces C-C. De hecho, también se han empleado como nucleófilos estannanos que contienen heteroátomos para la formación de enlaces C-N, C-P, C-Se, C-S y C-Sn.<sup>45</sup>

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado una estrategia sintética versátil de tipo “one-pot” vía la reacción de acoplamiento catalizada por  $L_nPd$  con organoheteroestannanos del tipo  $n-Bu_3SnZPh_2$  ( $Z = P, Se$ ) en una reacción (**Esquema 1.13**).<sup>46</sup> De acuerdo con esta metodología, se ha descrito por primera vez la formación de enlaces C-As, mediante la reacción catalizada por Pd de diferentes electrófilos

con estannanos de arsina del tipo  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$  (**A**).<sup>46b,47</sup> Además, esta herramienta ha sido de gran ayuda en la síntesis de triarilarsinas y ligandos arsinas funcionalizados.<sup>47b,48</sup>



$\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{R}_f; \text{X} = \text{I}, \text{OTf}$

$n = 2 \text{ Z} = \text{As (A)}, \text{P (B)}, \text{Sb (C)}; n = 1 \text{ Z} = \text{Se (D)}$

**Esquema 1.13:** Reacción de Stille con órganoheteroestannanos utilizada por el grupo de trabajo.

Las dos reacciones, tanto la arsinación como la fosfinación, catalizadas por Pd, pueden llevarse a cabo con altos rendimientos utilizando una amplia variedad de ioduros de arilo, incluyendo aquellos estéricamente impedidos y sustituidos con diferentes grupos funcionales. Sin embargo, bajo numerosas condiciones de reacción probadas, no fue posible lograr transformaciones similares que involucren bromuros y cloruros de arilo, incluyendo aquellos halogenuros útiles en la formación de enlaces C–C.

A pesar de la amplia cantidad de estudios sobre el mecanismo de la reacción de Stille en la formación de enlace C–C, el efecto de órganoheteroestannanos en el ciclo catalítico no se ha considerado hasta ahora. En este sentido este estudio es imprescindible para entender el rol de estos particulares estannanos y de este modo diseñar racionalmente procesos más eficientes y ampliar los alcances de estos estannanos. Teniendo en cuenta los resultados previos obtenidos por el grupo de trabajo (**Esquema 1.13**), en este Capítulo informaremos sobre el efecto de órganoheteroestannanos en la reacción de Stille mediante estudios computacionales.

## 2 DETALLES COMPUTACIONALES

Todos los cálculos efectuados en este trabajo fueron llevados a cabo utilizando el programa GAUSSIAN 09.<sup>49</sup> Los reactantes, estados de transición y productos fueron optimizados con el funcional B3LYP-D<sup>50,51</sup> junto con las funciones de base 6-31+G(d), para describir a los átomos de C, H, P y Cl y el pseudopotencial de core efectivo Stuttgart/Dresden (SDD)<sup>52</sup> para describir los átomos de Pd, Sn y I. Las energías de los perfiles de reacción estudiados fueron calculadas como energías electrónicas, más la corrección vibracional del punto cero (ZPVE) y como energías libres relativas (G) con corrección de la dispersión.

Los reactantes y productos se han caracterizado mediante el cálculo de frecuencias,<sup>53</sup> encontrando que todos poseen Hessianas positivas, mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas y estando el autovector correspondiente asociado al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada (comprobado mediante el cálculo con el método *Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC).<sup>54</sup> El efecto del solvente se tuvo en cuenta mediante el método *Polarizable Continuum Model*, PCM.<sup>55</sup> Los índices de Wiberg fueron calculados usando el método *Natural Bond Orbital* (NBO).<sup>56</sup>

## 3 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de esta parte del trabajo de Tesis estuvo centrado en el estudio de las reacciones de Stille con órganoheteroestannanos desde el punto de vista de los mecanismos de reacción. Se propuso estudiar exhaustivamente el ciclo catalítico completo de la reacción de acoplamiento de Stille mediante cálculos teóricos empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT). De este modo, se analizaron energética y estructuralmente los complejos de Pd en el sistema catalítico, y los efectos electrónicos y estéricos de los heteroestannanos

derivados de fósforo y arsénico con el objetivo principal de entender la influencia de estas especies en el ciclo catalítico.

#### **4 OBJETIVO ESPECÍFICO**

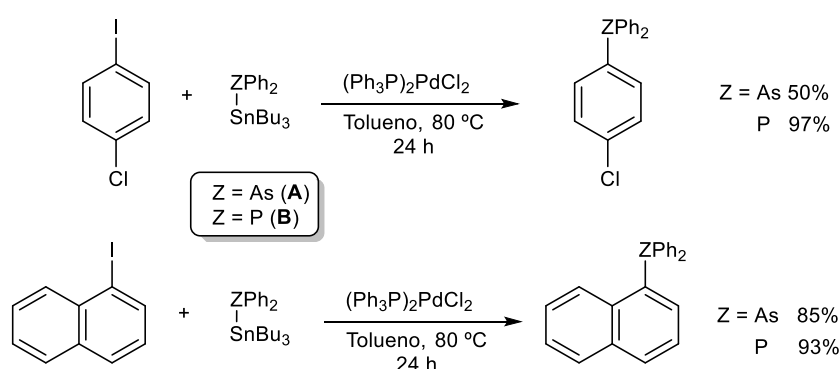
El objetivo específico consistió en estudiar la reactividad de sistemas catalíticos que permiten la formación de enlaces C–Het. Para ello se estudió el ciclo catalítico de la reacción de Stille con organoheteroestannanos del tipo  $\text{Me}_3\text{SnZR}_2$  ( $\text{Me}_3\text{SnZR}_2$ ,  $Z = \text{As, P}$ ;  $R = \text{Ph, Me}$ ), empleados como modelos y halogenuros de arilos (PhI y PhCl).

Para la consecución de este objetivo específico se abordará el estudio a través de los siguientes pasos:

- Estudio del ciclo catalítico completo evaluando las etapas de: AO, Transmetalación y Eliminación Reductiva.
- Análisis del efecto del halógeno (I y Cl), presente en el electrófilo, en las etapas de AO y transmetalación
- Efecto en el ciclo catalítico de los sustituyentes alquílicos en el heteroátomo del heteroestannano, evaluando la viabilidad experimental del proceso.

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo el análisis del ciclo catalítico de la reacción de Stille, se considerarán los resultados experimentales obtenidos con los órganoheteroestannanos  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$  (**A**) y  $n\text{-Bu}_3\text{SnPPh}_2$  (**B**) y diferentes electrófilos, catalizadas por  $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2]$ . Se observó que, en las mismas condiciones de reacción, el acoplamiento con el estannano de fósforo es más favorable que su análogo de arsénico (**Esquema 1.14**).<sup>46a,47</sup>



**Esquema 1.14:** Resultados obtenidos por el grupo de trabajo utilizando la reacción de Stille.<sup>46a,47</sup>

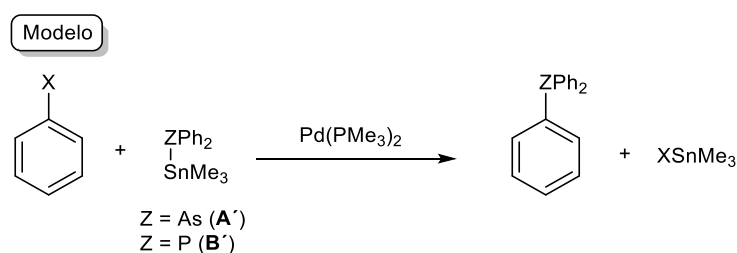
Para concretar el objetivo y tener un conocimiento más claro sobre la diferencia de reactividad de los órganoheteroestannanos **A** y **B**, se llevaron a cabo cálculos computacionales del ciclo catalítico completo, utilizando DFT al nivel PCM(tolueno)-B3LYP-D3/6-311+G(d)&SDD//B3LYP/6-31+G(d)&SDD.

### 5.1 Ciclo catalítico para la Reacción de Stille con Órganoheteroestannanos

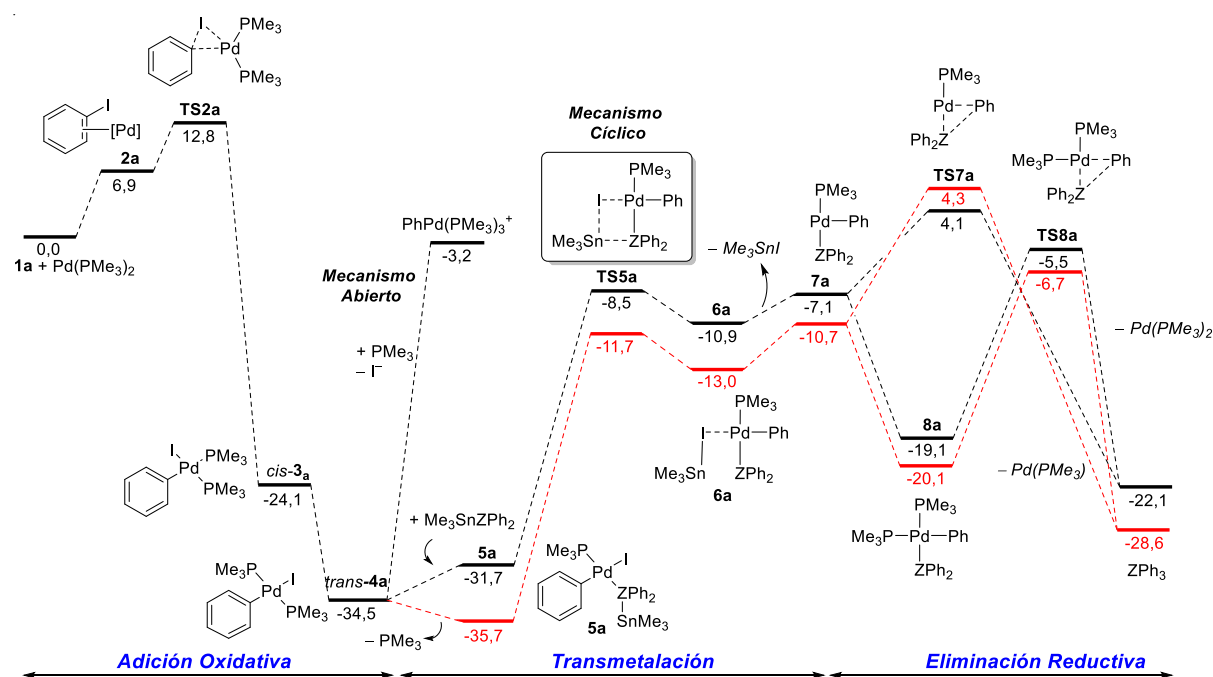
En la **Figura 1.2** se muestra el perfil de reacción calculado para el de acoplamiento cruzado con iodobenceno (**1a**) y los heteroestannanos modelos  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$  (**A'**) y  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$  (**B'**). Los grupos  $n$ -butilos de los estannanos **A** y **B** fueron remplazados por sustituyentes metilos para disminuir costos computacionales, en presencia del catalizador modelo  $\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2$

(frecuentemente usado para simular ciclos catalíticos de este tipo, **Esquema 1.15**).<sup>1f,g;57</sup>

Además, se tuvo en cuenta el efecto del solvente utilizado experimentalmente (tolueno).



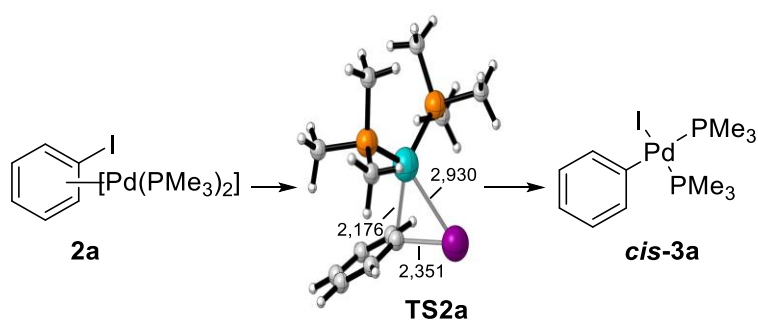
**Esquema 1.15:** Modelo utilizado para calcular el ciclo catalítico de la reacción de Stille.



**Figura 1.2:** Coordenada de reacción computada para el ciclo catalítico completo de la reacción de Stille de PhI (**1a**) y Me<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (**A'**, línea negra) y Me<sub>3</sub>SnPPh<sub>2</sub> (**B'**, línea roja) a 298.15 K catalizada por Pd(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Las energías relativas libres en kcal mol<sup>-1</sup>. Se utilizó el nivel PCM(tolueno)-B3LYP-D3/6-311+G\*&SDD//B3LYP/6-31+G\*&SDD.

## 5.2 Adición Oxidativa de $L_nPd$ a Halogenuros de Arilo

Para comenzar nuestro análisis, primero evaluaremos la AO del  $Pd(PMe_3)_2$  al iodobenceno (**1a**). En correlación con otros estudios,<sup>57,58</sup> en el sistema planteado se forma inicialmente un aducto del tipo  $[(Me_3)_2Pd(\pi-PhI)]$  (**2a**, **Figura 1.2**), donde la interacción entre el centro metálico y el electrófilo se da a través del anillo aromático. Luego, este complejo- $\pi$  se transforma en el intermedio *cis*-**3a**, en un proceso altamente exergónico ( $\Delta G_{R,298} = -24,1$  kcal/mol). Los cálculos indican que el proceso ocurre de manera concertada a través del estado de transición **TS2a**.<sup>59</sup> En un análisis más profundo de las geometrías, podemos observar que en el estado de transición se forman simultáneamente los enlaces Pd-C y Pd-X (**Esquema 1.16**). El perfil energético computado muestra una barrera de activación global de  $\Delta G_{298}^\ddagger = 12,8$  kcal/mol. Posteriormente a la AO, el complejo *cis*-**3a** se isomeriza rápidamente para llegar al complejo *trans*-**4a**. Se observa que el complejo *trans*-**4a** es más estable que el complejo *cis*-**3a** en 10,4 kcal/mol.<sup>60</sup>



**Esquema 1.16:** Intermediarios claves para la AO.

## 5.3 Transmetalación: Mecanismo Cíclico vs Abierto

El análisis de la etapa de transmetalación se realizó a partir del complejo formado tras la AO (*trans*-**4a**). Como se mencionó anteriormente, en este proceso se pueden plantear dos



mecanismos alternativos considerando la evidencia experimental y computacional previa:<sup>1a,d</sup>

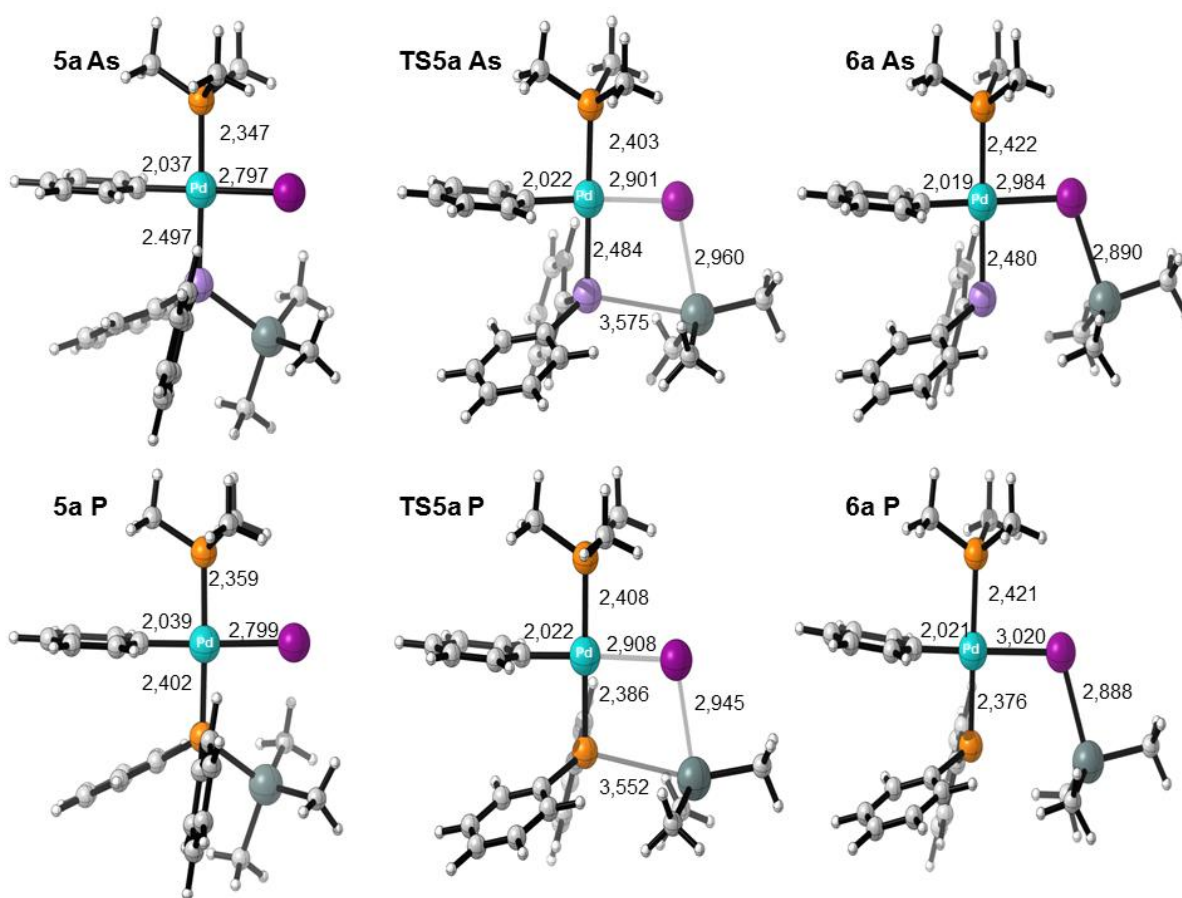
(i) *Mecanismo Abierto*, donde primero se reemplazaría el ligando X (en nuestro caso X = I) por un ligando neutro (ej: PPh<sub>3</sub>), después ocurriría la coordinación del estannano y finalmente tendría lugar una sustitución de tipo S<sub>N</sub>2 (**Esquema 1.7**). (ii) *Mecanismo Cíclico*, el cual implicaría un estado de transición de cuatro centros, tras la sustitución de un L por el estannano (**Esquema 1.8**). Como se mencionó anteriormente, el mecanismo cíclico estaría favorecido para ligandos poco coordinantes, que facilitan su liberación y también en solventes no polares, como tolueno (solvente utilizado experimentalmente).<sup>34</sup>

Nuestros cálculos revelan que el primer paso para un posible Mecanismo Abierto, donde se reemplaza el ligando X = I por L = PMe<sub>3</sub>, para formar el complejo catiónico PhPd(PMe<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup> es un proceso altamente endergónico ( $\Delta G_{R,298} = +31.3$  kcal/mol, **Figura 1.2**). Estos resultados sugieren que el Mecanismo Abierto no es competitivo en estas condiciones de reacción (grupo saliente I<sup>-</sup> y tolueno como solvente). Considerando esta evidencia teórica en relación al Mecanismo Abierto, el análisis de la etapa de transmetalación estará enfocado sobre el Mecanismo Cíclico.

El proceso, en un Mecanismo Cíclico, se inicia con la sustitución de un ligando PMe<sub>3</sub> por el estannano Me<sub>3</sub>SnZPh<sub>2</sub> (interacción previa del Pd con el estannano), para llegar al complejo **5a** (**Figura 1.2**). Esta etapa ocurriría mediante un mecanismo disociativo, análogo a otros procesos de transmetalación.<sup>54b</sup> El intercambio de ligando PMe<sub>3</sub>/Me<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> es un proceso endergónico, mientras que el intercambio PMe<sub>3</sub>/Me<sub>3</sub>SnPPh<sub>2</sub> es levemente exergónico. Esto se debe a la capacidad relativa  $\sigma$ -donor de los heteroestannanos como ligandos (Me<sub>3</sub>SnPPh<sub>2</sub> > Me<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>). Nuestros cálculos confirman lo dicho anteriormente, mostrando que el par de electrones no enlazantes, correspondiente al orbital HOMO del Me<sub>3</sub>SnZPh<sub>2</sub>, está más

estabilizado para  $Z = \text{As}$  (-5,72 eV) que para  $Z = \text{P}$  (-5,62 eV), lo que supone una interacción HOMO-LUMO más favorable entre el  $\text{Pd}^{\text{II}}$  y el  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$ .

Nuestro estudio señala que el segundo paso para la transmetalación tendría lugar desde el complejo **5a**, a través del estado de transición cíclico de cuatro miembros **TS5a**, en el cual se forma el enlace Sn-I y se rompen los enlaces Sn-Z y Pd-I de manera simultánea (**Figura 1.3**).



**Figura 1.3:** Intermediarios involucrados en la reacción de transmetalación ( $X = \text{I}$ ). Todas las estructuras están completamente optimizadas al nivel B3LYP/6-31+G(d)&SDD. Las distancias de enlace están informadas en angstroms.

Resulta interesante remarcar que las barreras de activación computadas para  $Z = \text{As}$  y  $\text{P}$  son similares ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,2$  kcal/mol y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 24,0$  kcal/mol, respectivamente). A pesar de

esto, globalmente, la transmetalación que involucra al heteroestannano  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$  es energéticamente más favorable que para su análogo  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$ , lo que está de acuerdo con las observaciones experimentales.<sup>46,47</sup> Asimismo, podríamos inferir que las diferencias energéticas encontradas están directamente correlacionados con la fuerza del enlace Sn–Z, el cual se rompe durante el proceso:  $5\mathbf{a} \rightarrow \text{TS}5\mathbf{a} \rightarrow 7\mathbf{a}$ . Para corroborar esta hipótesis, se calcularon los correspondientes índices de enlace de Wiberg, los cuales confirman que el enlace Sn–P es más débil que el enlace Sn–As en el intermediario  $5\mathbf{a}$  (WBI de 0,65 y 0,69 para Z = P y Z = As, respectivamente, **Figura 1.3**).

Además, en una exploración más profunda de las geometrías de los estados de transición **TS5a** (**Figura 1.3**) se observó que el enlace Sn···I está más fragmentado para el proceso donde participa Z = P (distancia de enlace Sn···I de 2,945 y 2,960 Å, para **TS5a-P** y **TS5a-As**, respectivamente), lo que sugiere una interacción más fuerte y estabilizante en **TS5a-P**. En consecuencia, las fuerzas de los enlaces Sn–Z y las interacciones del enlace Sn–I en el estado de transición cíclico contribuirían a la mayor reactividad observada en los heteroestannanos derivados de fósforo. Por último, las grandes barreras de activación computadas, así como la elevada endergonicidad para los dos pasos en la transmetalación, explicarían las altas temperaturas requeridas experimentalmente (80 °C) para llevar a cabo la reacción.

Teniendo en cuenta los resultados descritos se llega a la conclusión de que existirá una influencia significativa del heteroestannano en la etapa clave de transmetalación a través de un estado de transición cíclico, estando el proceso globalmente favorecido para derivado de fósforo.

### 5.4 Eliminación Reductiva: Formación de enlaces C–Z

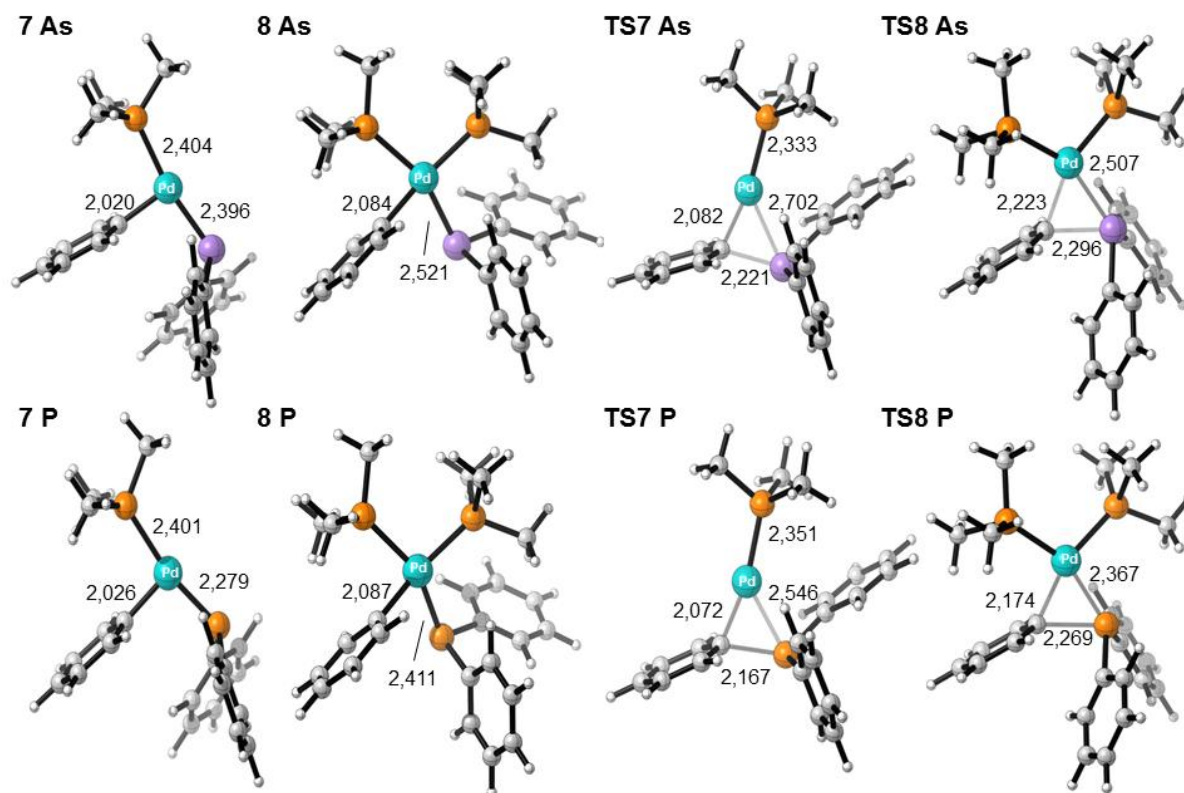
En la eliminación reductiva se forma el producto de acoplamiento, a partir del complejo de Pd<sup>II</sup>, y se regenera el Pd<sup>0</sup>. Para que este proceso se lleve a cabo, luego de haberse formado el intermedio **6a**, es necesaria la liberación de Me<sub>3</sub>SnI para poder formar el complejo **7a** (**Figura 1.2**). A partir de este último complejo, y a través de un estado de transición de tres centros en forma de T, se forman los productos de acoplamiento (AsPh<sub>3</sub> o PPh<sub>3</sub>, **Figura 1.2**).

En el proceso de eliminación reductiva, el estado de oxidación del Pd se reduce en dos unidades y el estado de transición correspondiente involucra la formación del nuevo enlace Z–C y la ruptura de los Pd–Z y Pd–C (**Figura 1.4**). Como se observa en las distancias de enlace Z–C y Pd–Z, en todos los casos son menores cuando Z = P comparadas con Z = As.

Con respecto a los posibles mecanismos que pueden tener lugar en la eliminación reductiva (**Esquema 1.11**), si bien, uno se puede producir a partir del intermediario **7a**, el mismo posee una vacante de coordinación, y puede coordinarse a un nuevo ligando fosfina, generando el complejo saturado tetracoordinado **8a**, el cual también puede participar en un procesos de eliminación reductiva.<sup>61</sup>

Las barreras de activación para la eliminación reductiva son más altas cuando Z = P ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 15,0$  kcal/mol) que cuando Z = As ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 11,2$  kcal/mol) para especies tricoordinadas que involucran los **TS7As-P**. Estas tendencias energéticas pueden ser atribuidas nuevamente a la fuerza de enlace Pd–Z del intermediario **7a**. Esta hipótesis se puede confirmar con los cálculos de orden de enlace Wiberg, que indican que el enlace Pd–P en el intermediario **7a-P** es más fuerte que el enlace Pd–As en **7a-As** (WIB = 0,83 y 0,79 respectivamente. **Figura 1.4**). A pesar de esto, el proceso para la formación del derivado de P

(**7a-P**) está claramente favorecido termodinámicamente, en comparación con su análogo de As (**7a-As**,  $\Delta\Delta G_{R,298} = +2,9$  kcal/mol).



**Figura 1.4:** Intermediarios involucrados en la etapa de eliminación reductiva. Todas las estructuras están completamente optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G(d)&SDD. Distancias de enlace informadas en angstroms.

La coordinación del nuevo ligando  $\text{PMe}_3$  al intermediario **7a** es un proceso altamente exergónico ( $\Delta G_{R,298} = -12,0$  kcal/mol y  $\Delta G_{R,298} = -9,4$  kcal/mol para  $Z = \text{As}$  y  $Z = \text{P}$ , respectivamente), donde las barreras de activación obtenidas para la eliminación reductiva para estos intermediarios fueron  $\Delta G_{298}^\ddagger = 13,6$  kcal/mol para  $Z = \text{As}$  y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 13,4$  kcal/mol para  $Z = \text{P}$  (a través de los estados de transición **TS8a-As** y **TS8a-P**). Estas tendencias energéticas son similares comparadas para los procesos que involucran a **TS7a-As** y **TS7a-P**. Con estos resultados podemos concluir que las dos alternativas mecanísticas (directa o

disociativa) para la eliminación reductiva compiten en la formación de los productos de acoplamiento.

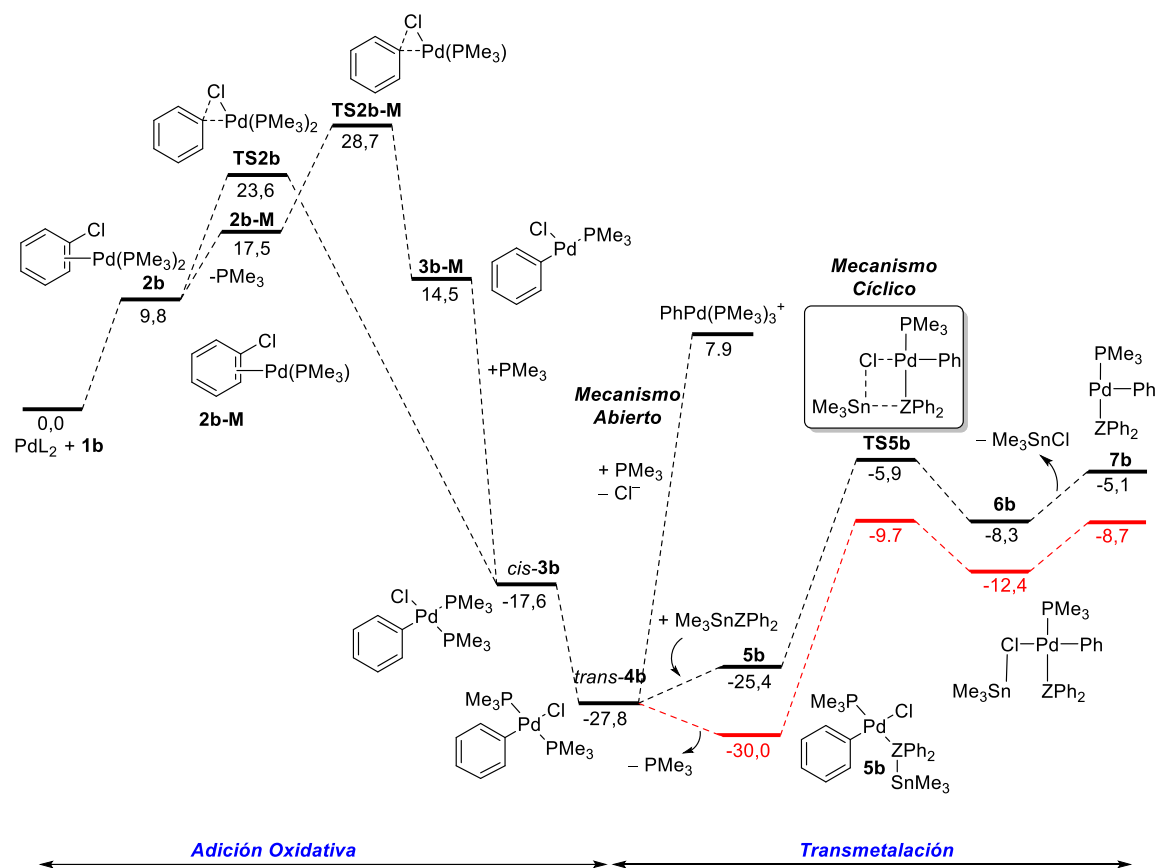
La eliminación reductiva con órganoheteroestannanos resulta ser menos exergónica que en los procesos generales de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C–C.<sup>62</sup> Asimismo, esta etapa debería compensar el paso previo tan endergónico de la transmetalación, transformándose en la fuerza directora del ciclo catalítico. Este resultado debería tenerse en cuenta a la hora de diseñar nuevos procesos de síntesis, ya que puede ser un inconveniente para procesos catalíticos encaminados a la formación de nuevos enlaces C–Het.

### 5.5 Efecto del Halógeno en Reacciones de Stille con Heteroestannanos

Una vez establecido el perfil de reacción para el ciclo catalítico completo de la reacción de Stille con la participación de órganoheteroestannanos, el siguiente paso fue evaluar el efecto del halógeno en el sustrato de partida, con el fin de entender la reactividad del clorobenceno en estos procesos (**Figura 1.5**). Experimentalmente, se ha comprobado que este sustrato no reacciona, en diferentes condiciones con los órganoheteroestannanos (**Esquema 1.14**).<sup>47,48</sup>

Los resultados obtenidos al estudiar el perfil de la reacción del acoplamiento cruzado de clorobenceno (**1b**) con los heteroestannanos  $\text{Me}_3\text{SnZPh}_2$  ( $Z = \text{As}$  y  $\text{P}$ ) se muestran en la **Figura 1.5**. Estos resultados revelaron que la etapa de transmetalación nuevamente ocurre a través de un Mecanismo Cíclico ya que el correspondiente Mecanismo Abierto resultó ser un proceso energéticamente desfavorable. Esto se debe a que el intercambio de ligando  $\text{Cl}^-$  por  $\text{PMe}_3$  es altamente endergónico ( $\Delta G_{R,298} = +35,7$  kcal/mol, **Figura 1.6**). Por otro lado, se observó nuevamente que, el Mecanismo Cíclico está favorecido energéticamente a lo largo de todo el perfil cuando  $Z = \text{P}$ .

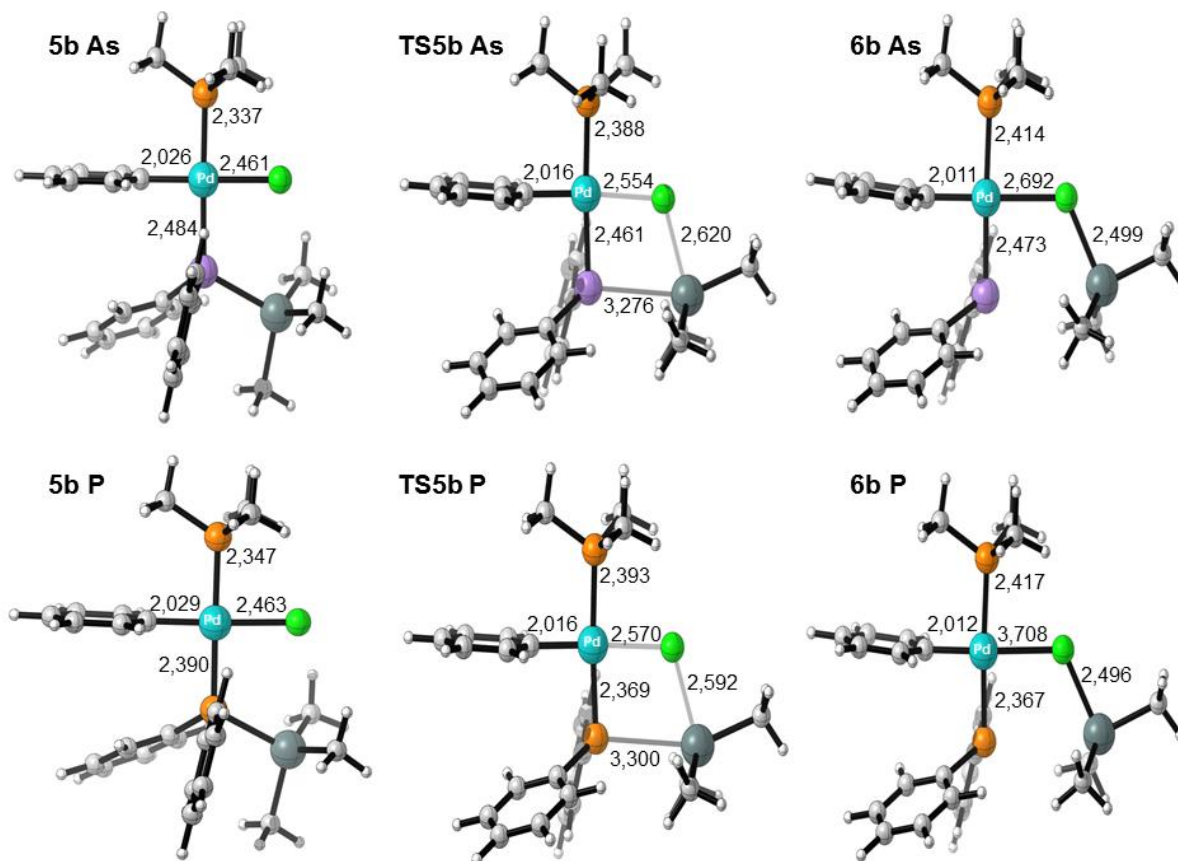
Se puede concluir que, el factor principal que controla el proceso de transmetalación es la fuerza relativa de enlace Sn–Z, siendo la contribución de los enlaces C–X mucho menos importante.



**Figura 1.5:** Coordenada de reacción computada para las etapas de AO y transmetalación del ciclo catalítico de la reacción de Stille con PhCl (**1b**) y  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$  (**A'**, línea negra) y  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$  (**B'**, línea roja) a 298.15K catalizada por  $\text{Pd(PMe}_3)_2$ . Las energías libres están en kcal/mol. Se utilizó el nivel PCM(tolueno)-B3LYP-D3/6-311+G\*&SDD//B3LYP/6-31+G\*&SDD.

Asimismo, el efecto del halógeno se puede inferir de los parámetros estructurales de los estados de transición correspondientes, resumidos en la **Figura 1.6**. Así, mientras que los enlaces Sn–Cl están casi formados, los enlaces Sn–Z están elongados, lo que implica que cuando X = Cl los estados de transición son de tipo tardíos. Al evaluar el costo energético para la etapa de transmetalación  $\mathbf{5b} \rightarrow \text{TS5b} \rightarrow \mathbf{7b}$ , resultó interesante que las barreras

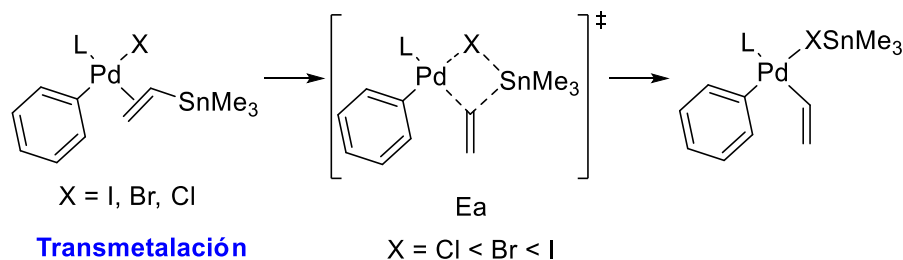
computadas para esta transformación ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 19,5$  kcal/mol para  $Z = P$ ; y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 20,3$  kcal/mol para  $Z = As$ ) son ligeramente más bajas que las observadas para los **TS5a** (**Figura 1.2**), donde  $X = I$  ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,2$  kcal/mol para  $Z = P$  y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 24,0$  kcal/mol, para  $Z = As$ ).



**Figura 1.6:** Intermediarios involucrados en la reacción de transmetalación ( $X = Cl$ ). Todas las estructuras están completamente optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G(d)&SDD. Distancias de enlace informadas en angstroms.

Los resultados expuestos anteriormente están de acuerdo con estudios computacionales previos, sobre el efecto del átomo de halógeno en la etapa de transmetalación, que involucra a vinilestannanos como nucleófilos (**Esquema 1.17**).<sup>63</sup> De hecho, se observó que la transmetalación de vinil-SnMe<sub>3</sub> con halogenuros de arilo sigue el orden de reactividad:  $I < Br < Cl$ . Esta tendencia reactiva se atribuyó a la fuerza de los enlaces Pd-X, la cual crece en el orden  $X = I < Br < Cl$ .<sup>63</sup>





**Esquema 1.17:** Tendencia en la reactividad de la transmetalación con vinil-SnMe<sub>3</sub>.

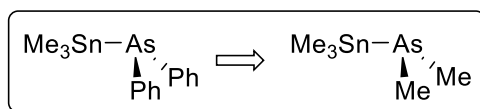
Los resultados presentados hasta ahora no explican las causas de la falta de reactividad del 1-cloro-4-idobenceno para formar el producto de acoplamiento correspondiente, lo que sugiere que el paso clave del proceso es la etapa previa de AO. De hecho, la barrera de activación para la AO de PdL<sub>2</sub> a PhCl (**1b**) a través del estado de transición **TS2b** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,6$  kcal/mol) es considerablemente más alta que la calculada para PhI ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 12,8$  kcal/mol, **Figura 1.2**). Estos resultados están de acuerdo con reportes previos, donde la reactividad depende exclusivamente de la fuerza de enlace C–X.<sup>64</sup>

Las especies de Pd monoligadas son consideradas también catalíticamente activas para llevar a cabo la reacción de AO y, en particular, para clorobenceno.<sup>1a,65</sup> Los resultados obtenidos que involucra PdL (complejo- $\pi$  **2b-M**, **Figura 1.5**) a través del estado de transición **TS2b** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 28,7$  kcal/mol) indican nuevamente una alta barrera de activación. Por lo tanto, podemos concluir que la falta de reactividad de cloruros de arilo en la reacción de Stille, con la participación de organoheteroestannanos, tiene su origen en la etapa inicial de AO y no durante la etapa de transmetalación.

## 5.6 Efecto del Sustituyente sobre el Heteroátomo del Estannano

Para completar el estudio sobre la influencia de heteroestannanos en la reacción de Stille, se evaluó el efecto de sustituyentes alquílicos unidos directamente al heteroátomo en el

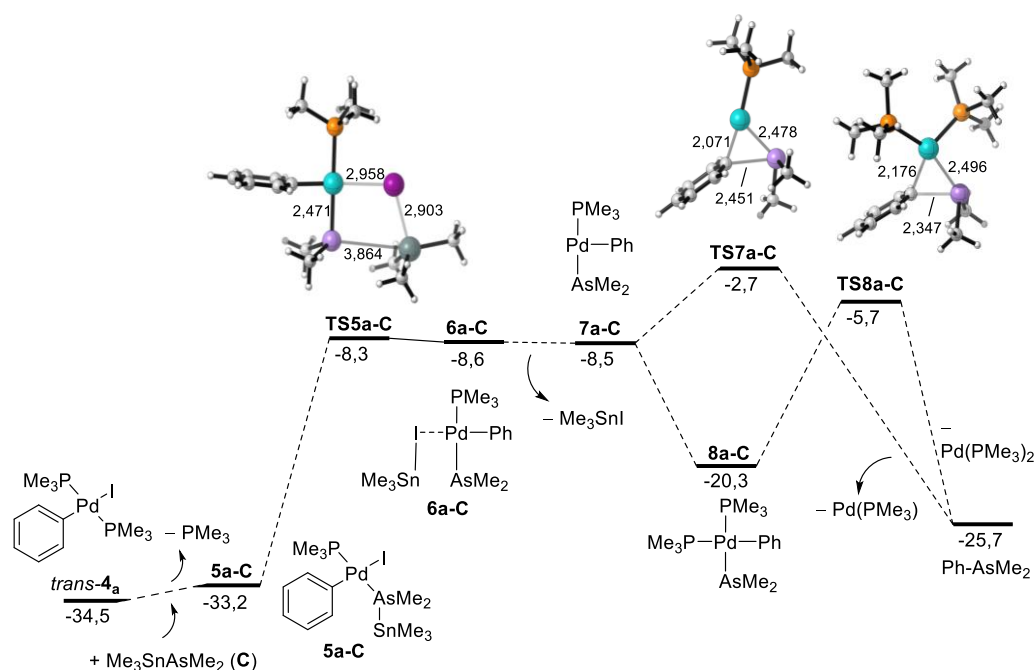
estannano, para analizar la viabilidad de este proceso mediante la química computacional (**Esquema 1.18**).



**Esquema 1.18:** Modificación de sustituyente en el heteroestannano de arsénico.

El correspondiente perfil de la reacción de Stille con PhI (**1a**) y  $\text{Me}_3\text{SnAsMe}_2$  catalizada por  $\text{Pd}(\text{PM}_3)_2$  se representa en la **Figura 1.7**. En él se encuentra la etapa de intercambio de ligando, la transmetalación y la eliminación reductiva, partiendo del complejo *trans-4a*, formado luego de la AO.

Podemos observar en la **Figura 1.7** que el intercambio de ligando  $\text{PMe}_3/\text{Me}_3\text{SnAsMe}_2$ , a partir del complejo *trans-4a*, es ligeramente endergónico ( $\Delta G_{R,298} = +1,3$  kcal/mol). La barrera de activación para la etapa de transmetalación, a través del estado de transición **TS5a-C** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 24,9$  kcal/mol) es ligeramente más alta que la observada para el proceso con sustituyentes fenilos (**TS5a-As**,  $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,2$  kcal/mol). A partir de estos resultados podemos inferir que esta tendencia en la reactividad observada es debido a la fuerza de enlace  $\text{Sn-Z}$  en el intermediario **5a-C** comparada con la de **5a-As** (orden de enlace Wiberg: 0,73 y 0,69 respectivamente).



**Figura 1.7:** Coordenada de reacción computada para la etapa de transmetalación y eliminación reductiva de la reacción de Stille con PhI (**1a**) y  $\text{Me}_3\text{SnAsMe}_2$  a 298.15K catalizada por  $\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2$ . Las energías libres están kcal/mol. Se utilizó el nivel PCM(tolueno)-B3LYP-D3/6-311+G\*&SDD//B3LYP/6-31+G\*&SDD.

La etapa de transmetalación genera el complejo **6a-C**, el cual, mediante la liberación de  $\text{Me}_3\text{SnI}$ , evoluciona fácilmente para formar el intermedio **7a-C**, desde donde ocurre la etapa final de eliminación reductiva. Nuestros cálculos indican que la eliminación reductiva con sustituyentes metilos es un proceso exergónico ( $\Delta G_{R,298} = -17,2$  kcal/mol). Además, la barrera de activación, para el proceso que involucra a especies tricoordinadas con sustituyentes metilos (**TS7a-C**,  $\Delta G_{298}^\ddagger = 5,8$  kcal/mol) es menor que la observada para el proceso con sustituyentes fenilo **TS7a-As** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 11,2$  kcal/mol).

Realizando una inspección más profunda de las geometrías de los estados de transición (**Figura 1.5** y **Figura 1.7**), observamos que, para el sistema con sustituyentes metilos, el estado de transición es más temprano en comparación con el estado de transición con sustituyentes fenilos. Esto se hace evidente al comparar las distancias de enlace  $\text{Pd}\cdots\text{As}$  y

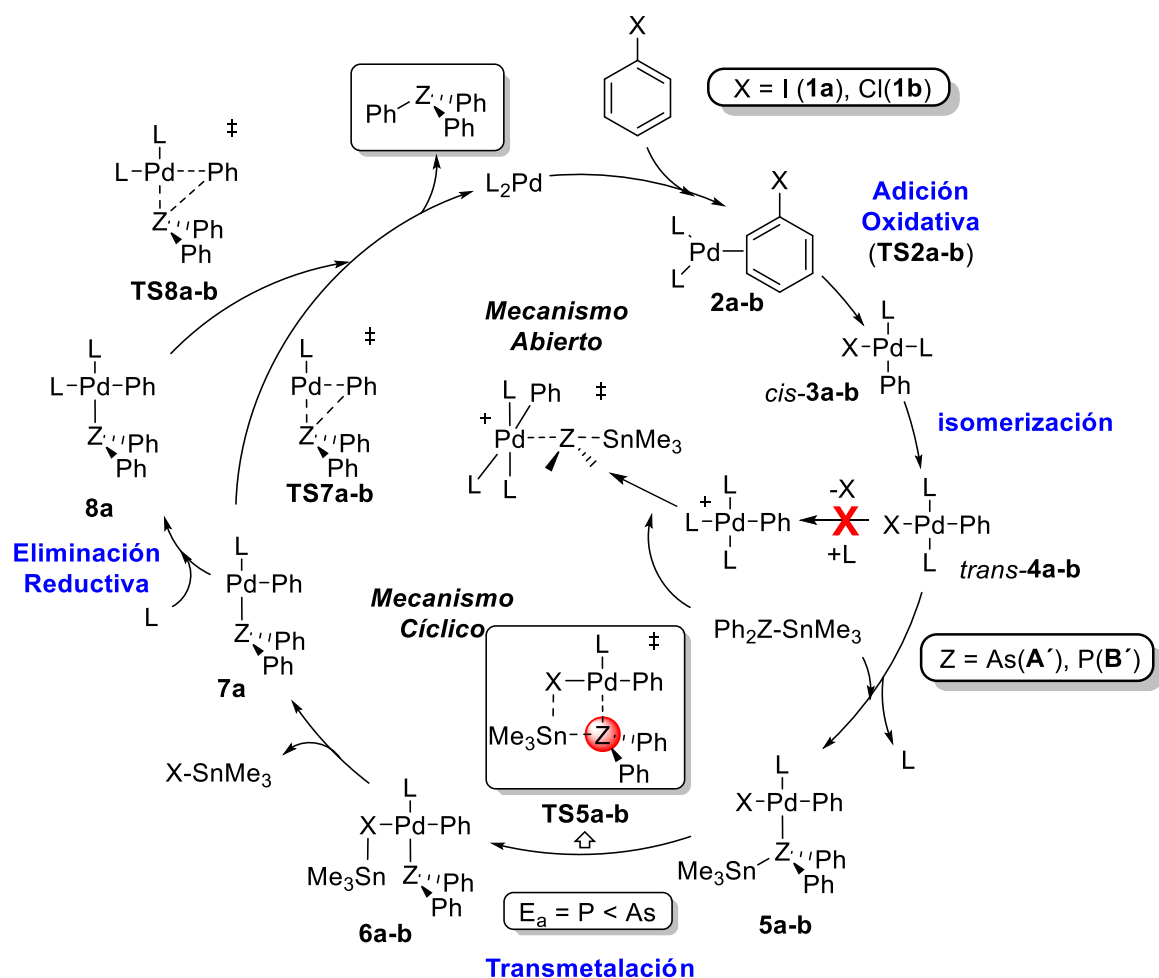
Pd...C, las cuales son claramente más cortas en los **TS7a-C** (Pd...As; 2,478 Å y Pd...C; 2,071 Å) que en los **TS7a-As** (Pd...As; 2,702 Å y Pd...C; 2,082 Å).

Finalmente, se evaluó la posibilidad de la coordinación de otro ligando al intermedio **7a-C** para formar **8a-C**, donde la eliminación reductiva se lleva a cabo a través de especies tetracoordinadas. Esta ruta mecanística está en competencia con el proceso que involucra especies tricoordinadas debido a que la incorporación de un nuevo ligando a la esfera de coordinación de **7a-C** es un proceso exergónico ( $\Delta G_{R,298} = -11,8$  kcal/mol) y posee una baja barrera de activación (**TS8a-C**,  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 14,6$  kcal/mol).

Por lo tanto, con el análisis del efecto del sustituyente en el heteroátomo se puede concluir que, reemplazar los grupos fenilos por alquílos en heteroestannanos de tipo  $\text{Me}_3\text{SnAsR}_2$ , no modifica de manera significativa las barreras de activación en la etapa de transmetalación. Por otra parte, la eliminación reductiva se ve favorecida. Es decir que, nuestros cálculos predicen que este proceso podría llevarse a cabo experimentalmente.

## 6 CONCLUSIONES

En este estudio computacional sobre la reacción de acoplamiento cruzado de Stille con organoheteroestannanos se logró explicar los factores que gobiernan su ciclo catalítico, y en este sentido, fue posible proponer un mecanismo global, con todos los intermediarios involucrados (**Figura 1.8**).



**Figura 1.8:** Ciclo catalítico postulado para la reacción de acoplamiento cruzado de Stille entre  $\text{PhX}$  ( $\text{X} = \text{I, Cl}$ ) y los heteroestannanos  $\text{A}'$  y  $\text{B}'$ .

A partir de este estudio, se consiguió un entendimiento teórico de los resultados experimentales sobre la participación de organoheteroestannanos en la reacción de Stille, obteniéndose las siguientes conclusiones:

- El sistema que involucra halogenuros de arilo ( $\text{PhI}$  y  $\text{PhCl}$ ) y los heteroestannanos ( $\text{Me}_3\text{SnZR}_2$ ,  $\text{Z} = \text{As, P}$ ;  $\text{R} = \text{Ph, Me}$ ) procede de acuerdo a los pasos típicos del mecanismo de la reacción Stille: AO, transmetalación y eliminación reductiva.

- La transmetalación ocurre vía un Mecanismo Cíclico, debido a que la etapa de intercambio de ligando fosfina por halógeno, necesaria para que se lleve a cabo un Mecanismo Abierto, es altamente endergónica ( $\Delta G_{R,298} \approx 30-35$  kcal/mol).
- La barrera de activación global para la etapa de transmetalación que involucra el heteroestannano  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$  es siempre energéticamente más favorable en comparación con la del heteroestannano  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$ . Estos resultados tienen una fuerte correlación con las observaciones experimentales. Además, se puede atribuir la mayor reactividad de los heteroestannanos de fósforo a la fuerza relativa de enlace Sn–Z, el cual se rompe en la etapa de transmetalación.
- El origen de la falta de reactividad del cloruro de arilo en la reacción de Stille con heteroestannanos, se encuentra en la etapa de AO, ya que las siguientes no poseen diferencias significativas en comparación con las del yoduro de arilo.
- El estudio del efecto de cambio de sustituyente fenilo por grupos alquílicos en el heteroátomo, reveló que este proceso puede ser factible experimentalmente.
- Los resultados obtenidos aportan información relevante para desarrollos futuros de procesos más eficientes en la reacción de Stille, considerando los detalles aportados en relación a los mecanismos con órganoheteroestannanos.

Los resultados más relevantes discutidos en este Capítulo han sido presentados en la siguiente publicación:

“Computational Study on the C–Heteroatom Bond Formation via Stille Cross-Coupling Reaction: Differences between Organoheterostannanes  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$  vs  $\text{Me}_3\text{SnPPh}_2$ ”

E. Daiann Sosa Carrizo, Israel Fernández, and Sandra E. Martín

*Organometallics* **2015**, *34*, 159.

## 7 REFERENCIAS

1. Para revisiones de la reacción de Stille ver: (a) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (b) Pascual, S.; Echavarren, A. M. In *Tin Chemistry*; Davies, A. G., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 2008; pp 579. (c) Pengand, Y.; Li, W.-D. *Z. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6703. (d) Cordovilla C, Bartolomé C; Martínez-Ilarduya J; Espinet P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040.
2. (a) Lord, A.-M.; Mahon, M. F.; Lloyd, M. D.; Threadgill, M. D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 868. (b) Amans, D.; Bellosta, V.; Cossy, J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4761. (c) Uchil, V.; Seo, B.; Nair, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8577.
3. Recientes aplicaciones en síntesis total de productos naturales: (a) Masters, K.-S.; Flynn, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1290. (b) Tang, B.; Bray, C. D.; Pattenden, G.; Rogers, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2492. (c) Candy, M.; Audran, G.; Bienayme, H.; Bressy, C.; Pons, J.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1354. (d) Amans, D.; Bareille, L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7665. (e) Sofiyev, V.; Navarro, G.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 149.
4. (a) Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1493. (b) Song, C.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1472. (c) Qi, T.; Liu, Y.; Qiu, W.; Zhang, H.; Gao, X.; Liu, Y.; Lu, K.; Du, C.; Yu, G.; Zhu, D. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1131. (d) Gau, J.; Li, L.; Meng, Q.; Li, R.; Jiang, H.; Li, H.; Hu, W. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1421.
5. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille Reaction*; Paquette, L. A., Ed.; Organic Reactions; John Wiley & Sons: New York, 1997; Vol. 50.
6. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
7. Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55.
8. (a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
9. Capítulos de libros relacionados con la reacciones de Stille: (a) Farina, V., Krishnamurthy, V., Scott, W. K.; Wiley: New York, 2004. (b) Handbook of

- Functionalized Organometallics; Knochel, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (c) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (d) Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications; Davies, A. G., Gielen, M., Pannell, K. H., Tiekink, E. R. T., Eds.; Wiley: Chichester, 2008. (e) Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis. A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysts; Morokuma, K., Musaev, D. G., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (f) Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective; Crawley, M. L., Trost, B. M., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, 2012. (g) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More; de Meijere, A., Bräse, S., Oestreich, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2014. (h) Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions; Evano, G., Blanchard, N., Eds.; Wiley: NJ, 2014.
10. Actuales revisiones de la reacción de Stille: (a) Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1493. (b) Heravi, M. M.; Hashemi, E.; Azimian, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7.
  11. Reportes seleccionados con información relevante sobre la reacción de Stille: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. (b) Barge, A.; Tagliapietra, S.; Tei, L.; Cintas, P.; Cravotto, G. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1588. (c) Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692. (d) Albéniz, A. C.; Carrera, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2347. (e) Swift, E. C.; Jarvo, E. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5799. (f) Bonney, K. J.; Schoenebeck, F. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6609. (g) Sperger T.; Sanhueza I. A.; Kalvet I.; and Schoenebeck F; *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *115*, 9532.
  12. Amatore, C.; Jutand, A. *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. 3, p. 943.
  13. (a) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
  14. García-Melchor, M.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A. Theoretical Evaluation of Phosphine Effects in Cross-Coupling Reactions. In *Phosphorus Compounds*; Peruzzini, M., Gonsalvi, L., Eds.; Springer: Netherlands, 2011; Vol. 37, pp 57.



15. García-Melchor, M.; Solans-Monfort, X.; Ujaque, G. C–C Bond Formation. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II*; Poeppelmeier, J. R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2013; Vol. 9, pp 767.
16. (a) Zapf, A.; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5552. (b) para acoplamiento de cloruros de sulfonilo ver: Dubbaka, S. R.; Vogel, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15292.
17. (a) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C41-C45. (b) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366. (c) Vikse, K.; Naka, T.; McIndoe, J. S.; Besora, M.; Maseras, F. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 3604.
18. (a) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (b) Crisp, G.T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427; (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; (d) de Meijere, A.; Meyer, F.E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379.
19. Beeby, A.; Bettington, S.; Fairlamb, I.J.S.; Goeta, A.E.; Kapdi, A.R. Thompson, A.L. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 600.
20. (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 2004; (b) Diederich, F.; Stang, P.J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
21. Sundermann, A.; Martin, J.M.L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703.
22. (a) Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.* **1987**, 751. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954.
23. Evidencia experimental sobre el mecanismo concertado en AO: (a) Amatore C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (b) Amatore C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
24. Evidencia computacional sobre el mecanismo concertado en AO: (a) Lam, K. C.; Marder T. B.; Lin, Z. *Organometallics*, **2007**, *26*, 758. (b) Kozuch, S.; Amatore, C.; Jutand A.; Shaik, S. *Organometallics*, **2005**, *24*, 2319. (c) Fazaeli, R.; Ariaifard, A.; Jamshidi, S.; Tabatabaie E. S.; Pishro, K. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3984.
25. Evidencia experimental sobre el mecanismo de tipo S<sub>N</sub>2 en AO: (a) Fitton, P.; Johnson M. P.; McKeon, J. E. *Chem. Commun.* **1968**, *6*. (b) Hills, I. D. Netherton M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749. (c) Kirchhoff J. H.; Netherton,

- M. R.; Hills I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. (d) Netherton M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910.
26. Estudios computacionales sobre mecanismos de tipo S<sub>N</sub>2 en AO: (a) Mollar, C.; Besora, M. Maseras, F. Asensio G.; Medio-Simón, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13390. (b) Schoenebeck F.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496. (c) Gourlaouen, C.; Ujaque, G.; Lledos, A. Medio-Simon, M.; Asensio G.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049. (d) Bickelhaupt F. M.; Ziegler, T. *Organometallics*, **1995**, *14*, 2288.
27. (a) Old, D. W.; Wolfe J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. (b) Littke A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
28. (a) Stambuli, J. P.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346. (b) Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.
29. Galardon, E.; Radeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760.
30. Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
31. Grushin, V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.
32. Casares, J. A.; Espinet, J. A.; Salas, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4843.
33. (a) Cross, R. Ligand substitution reactions of square-planar molecules, The Royal Society of Chemistry, London, 1985. (b) Cross, R. *Adv. Inorg. Chem.* **1989**, *34*, 219. (c) Romeo, R. *Comments Inorg. Chem.* **1990**, *11*, 21.
34. Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Ilarduya, J. M. *Chem. Commun.* **2001**, 339.
35. (a) Álvarez, R.; Faza, O. N.; Lopez, C. S.; de Lera, A. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35. (b) Nova A.; Ujaque G.; Maseras F.; Lledós A.; Espinet P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571. (c) Álvarez, R.; Pérez, M.; Faza, O. N.; de Lera, A. R. *Organometallics* **2008**, *27*, 3378.
36. (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. (b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771.

37. Amatore, C.; Bahsoun, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ntepe A. N.; Ricard, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4212.
38. (a) Tamao, K.; Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Miyaura, N. Ed.; Springer-Verlag Berlín Heidelberg, 2002; Cap. 1, p. 5. (b) Aliprantis, A.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (c) Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K. *Chem. Commun.* **2004**, 192.
39. (a) Cárdenas, D. J.; Mateo, C.; Echavarren, A. M.; *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2529; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2445. (b) Mateo, C.; Cárdenas, D. J.; Fernández-Rivas C.; Echavarren, A. M.; *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1596.
40. Ricci, A.; Angelucci, A.; Bassetti, M.; Lo Sterzo, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1060.
41. Ananikov, V. P.; Musaev D. G.; Morokuma, K.; in *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysis*, ed. Korokuma and D. G. Musaev, WILEY-VCH GmbH & Co KGaA, Weinheim, 2008, pp. 131.
42. Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* 1989, *8*, 180.
43. Sajith, P. K.; Suresh, C. H. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8085
44. Ananikov, V. P.; Musaev D. G.; Morokuma, K. *Organometallics*, **2005**, *24*, 715
45. Para algunos ejemplos de la formación de enlaces C–N, ver: (a) Kim, Y. O.; Yu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1696. (b) Koza, D. J.; Nsiah, Y. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5025. (c) Paul, F.; Hartwing, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969. Para C–Se ver: (d) Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *Org. Chem.* **2005**, *2*, 147. (e) Nishiyama, Y.; Kawamatsu, H.; Funato, S.; Tokunaga, K.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3599. (f) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregodov, A. S.; Petrovskii, P. V. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *605*, 96. (g) Wallner, O. A.; Szabó, K. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9215. Para C–P ver: (h) Tunney, S. E.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 748. Para C–S, C–Si, y C–Sn ver: (i) Rossi, R. A.; Martín, S. E. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 575.

46. (a) Martín, S.E.; Bonaterra M.; Rossi, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 223. (b) Bonaterra, M.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. *Organometallics*. **2009**, *28*, 933. (c) Lanteri, M. N.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425.
47. (a) Bonaterra, M.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2731. (b) Uberman, P. M.; Lanteri, M. N.; Martín, S. E. *Organometallics*. **2009**, *28*, 6927.
48. (a) Uberman, P. M.; Parajón Puenzo, S. C.; Lanteri, M. N.; Martín, S. E. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9229. (b) Uberman, P. M.; Mino R. Caira, Martín, S. E. *Organometallics*. **2013**, *32*, 3220.
49. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
50. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 7859. (c) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
51. (a) Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787. (b) Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H.; *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104
52. (a) Dunning Jr, T. H.; Hay, P. J. in *Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer III, Vol. 3; Plenum, New York, 1976. (b) T. Leininger, A. Nicklass, H. Stoll, M. Dolg, and P. Schwerdtfeger, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1052.

53. McIver, J. W.; Komornicki, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625
54. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
55. (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. (c) Chipman, D. M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 5558.
56. (a) Foster, J. P.; Weinhold, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211; (b) Reed, A. E.; Weinhold, F.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736; (c) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735; (d) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
57. (a) Besora, M.; Gourlaouen, C.; Yates, B.; Maseras, F. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11089. (b) McMullin, C. L.; Fey, N.; Harvey, J. N. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 13545.
58. (a) Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. (b) Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809. (c) McMullin, C. L.; Jover, J.; Harvey, J. N.; Fey, N. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833.
59. Para más información sobre mecanismos de reacción concertados vs S<sub>N</sub>2, ver: Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4953.
60. Energías similares se han computado para adiciones oxidativas. Ver: (a) Braga A.C. A.; Ujaque G, Maseras F; *Organometallics* **2006**, *25*, 3647. (b) Fernández, I.; Solé, D.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1592.
61. Pérez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; García-Melchor, M.; Pérez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Ujaque G.; de Lera, A. R.; Álvarez, R.; Maseras, F.; Espinet P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650.
62. (a) Álvarez, R.; Faza, O. N.; de Lera, A. R.; Cárdenas, D.J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 887. (b) Ariafard, A.; Yates, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13981.
63. Ariafard, A.; Lin, Z Fairlamb. I, *Organometallics* **2006**, *25*, 5788.
64. (a) van Zeist, W.-J.; Bickelhaupt, F. M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3028. (b) Fernández, I.; Wolters, L. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2140.

65. (a) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 366. (b) Barrios-Landeros, F.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6944. (c) Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183. (d) Li, Z.; Fu, Y.; Guo, Q.- X.; Liu, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 4043. (e) Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* **2006**, *25*, 2066.



## CAPÍTULO 2

---

# Formación de enlaces $C_{sp^3}$ -Heteroátomo vía la reacción de Stille: Síntesis de $\beta$ -fluoroalquil arsinas y seleniuros

1	INTRODUCCIÓN .....	77
1.2	Reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces $C_{sp^3}$ -Heteroátomo.....	77
1.3	Electrófilos Alquílicos en Reacciones de Stille .....	80
1.4	Nucleófilos Alquílicos en las Reacciones de Stille.....	81
1.5	Síntesis de Compuestos Perfluorados. Formación de Enlaces C-Z.....	81
1.6	Sustratos Perfluoroalquílicos como Electrófilos en Reacciones de Stille.....	83
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	85
3	OBJETIVO GENERAL .....	86
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	86
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	87
5.1	Reacciones de Sustratos de tipo $R_fCH_2CH_2-I$ con Órganoheteroestannanos $n-Bu_3SnAsPh_2$	87
5.2	Formación en Enlaces $R_fCH_2CH_2-Z$ .....	89
5.3	Estudio Computacional de la Transmetalación y $\beta$ -eliminación en la Reacción de Stille .....	93
5.3.1	Transmetalación de $Me_3SnZPh_n$ con $C_3F_7CH_2CH_2-I$ .....	96
5.3.2	$\beta$ -Eliminación de Hidrógeno.....	98
6	CONCLUSIONES .....	99
7	REFERENCIAS .....	100

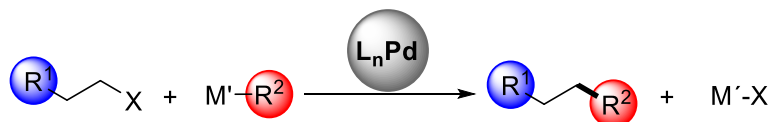




# 1 INTRODUCCIÓN

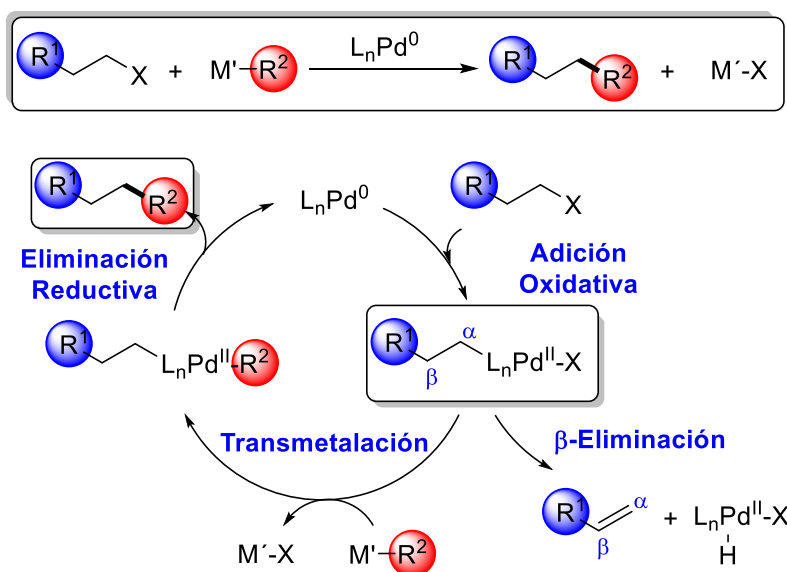
## 1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-Heteroátomo

Como se mencionó en el Capítulo 1, las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por metales de transición se desarrollaron hasta convertirse en una poderosa y selectiva herramienta para la síntesis de compuestos orgánicos.<sup>1</sup> En este contexto, se llevaron a cabo importantes avances cuando se usaron electrófilos arilos y alquénulos (C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-X), como así también, para sustratos alquílicos activados (alílicos, bencílicos, y α-halocarbonilos). Sin embargo, los ejemplos de las reacciones de acoplamientos cruzados con electrófilos alquílicos no activados que contienen hidrógenos en la posición β (RC<sub>β</sub>H<sub>2</sub>C<sub>α</sub>H<sub>2</sub>-X, R = alquilo) eran muy escasos (**Esquema 2.1**).<sup>2</sup>



**Esquema 2.1:** Reacción de Stille catalizada por Pd con la participación de un electrófilo alquílico.

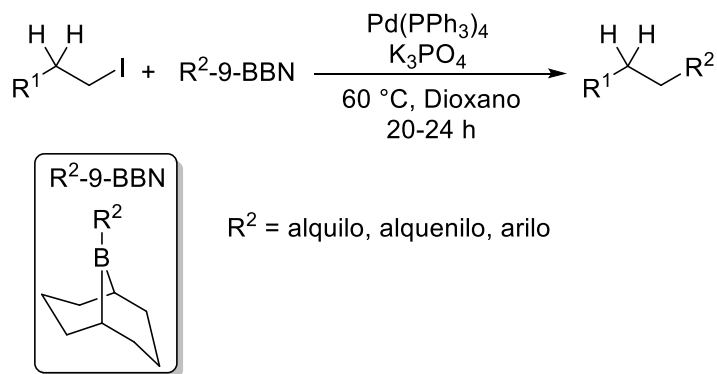
El limitado desarrollo en la utilización de electrófilos alquílicos se debe a que en los acoplamientos cruzados donde participan pueden presentar inconvenientes en el ciclo catalítico (**Esquema 2.2**).<sup>3</sup> En el intermediario alquil-Pd, formado tras de la AO puede ocurrir la reacción de β-eliminación intramolecular de hidrógeno, mediante la cual se forma el alqueno correspondiente (este tipo de procesos serán estudiados en el Capítulo 4).



**Esquema 2.2:** Ciclo catalítico general para la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por Pd con la participación de un electrófilo alquílico.

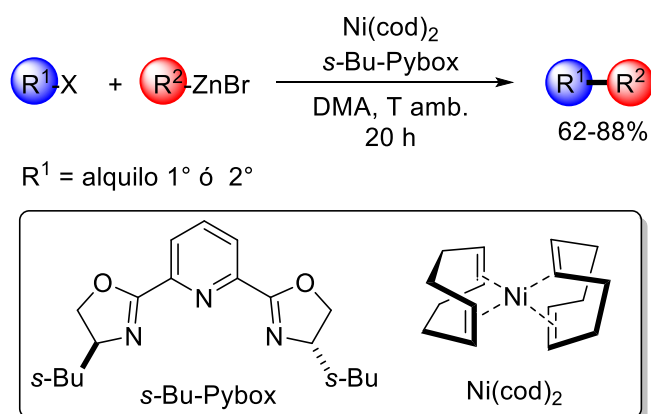
Esta reacción alternativa puede ser mucho más rápida que la etapa de transmetalación, que es intermolecular, y que conduce al producto de acoplamiento deseado (**Esquema 2.2**). Durante años, estos inconvenientes fueron discutidos y profundizados en investigaciones llevadas a cabo sobre reacciones de acoplamientos cruzados, con electrófilos alquílicos catalizadas por Pd o Ni. Algunos de dichos estudios revelaron que estos potenciales problemas podrían ser superados.<sup>4,5</sup>

Los primeros ejemplos de acoplamientos cruzados, catalizados por Pd o Ni con electrófilos alquílicos no activados que contienen hidrógenos en la posición  $\beta$ , fueron desarrollados por Suzuki y colaboradores (**Esquema 2.3**).<sup>6</sup> En sus estudios se demostró que el  $Pd(PPh_3)_4$  catalizaba el acoplamiento de yoduros de alquilos primarios con reactivos como los biciclononano boranos ( $R^2$ -9-BBN,  $R^1$  = alquilo, alquenilo, arilo) (**Esquema 2.3**).



**Esquema 2.3:** Primer trabajo de acoplamiento cruzado con la participación de electrófilos con hidrógenos en la posición  $\beta$ .<sup>6</sup>

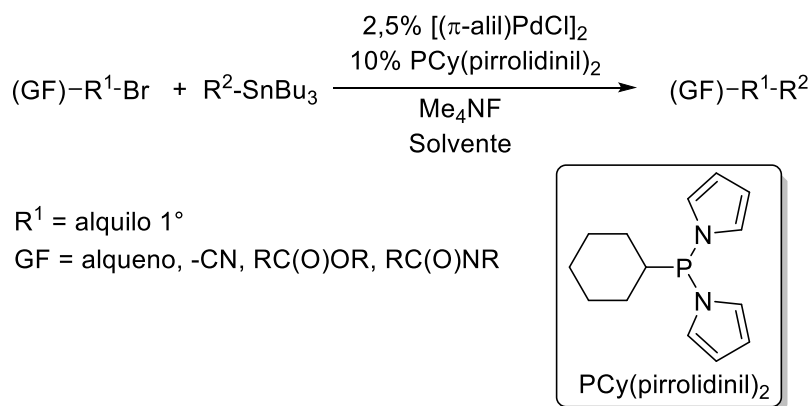
Asimismo, se ha logrado incorporar el empleo de electrófilos alquílicos secundarios. Se ha informado que complejos de  $\text{Ni}(\text{cod})_2/(\text{s-Bu-Pybox})$ , en cantidades catalíticas asistieron el acoplamiento cruzado de una variedad de ioduros y bromuros de alquilo, tanto primarios como secundarios, con haluros de alquilzinc, obteniéndose rendimientos que van de moderados a buenos (**Esquema 2.4**).<sup>7</sup> Además, Fu y colaboradores sugirieron que el ligando bidentado *s*-Bu-Pybox podría desfavorecer la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, debido a se requiere un sitio vacante de coordinación en el intermediario alquilníquel (este concepto será discutido en detalle en el Capítulo 4).



**Esquema 2.4:** Acoplamiento cruzado con alquilzinc y haloalquilo primarios y secundarios.

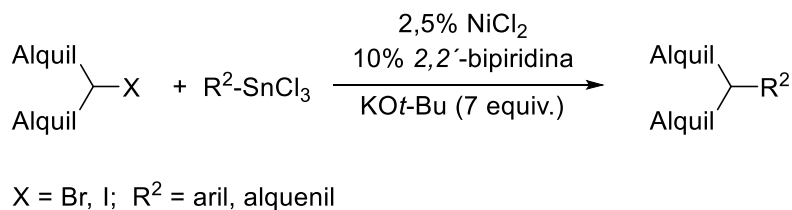
### 1.3 Electrófilos Alquílicos en Reacciones de Stille

Particularmente, en las reacciones de Stille se han utilizado electrófilos alquílicos de tipo C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-X. En este sentido, Fu y colaboradores<sup>8</sup> realizaron un importante aporte demostrando que el sistema catalítico Pd/PCy(pirrolidinil)<sub>2</sub> permitiría llevar a cabo acoplamientos cruzados de una gran variedad de bromuros de alquil funcionalizados con alquenal y arilestannanos (**Esquema 2.5**). Además, en este trabajo lograron determinar que la etapa clave del ciclo catalítico es la transmetalación, debido a que fue necesario el empleo de Me<sub>4</sub>NF como aditivo. Estas sales fluoradas facilitan algunas reacciones de Stille, posiblemente formando especies más reactivas e hipervalentes de Sn.<sup>9</sup>



**Esquema 2.5:** Reacciones de Stille con electrófilos alquílicos C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-X.<sup>8</sup>

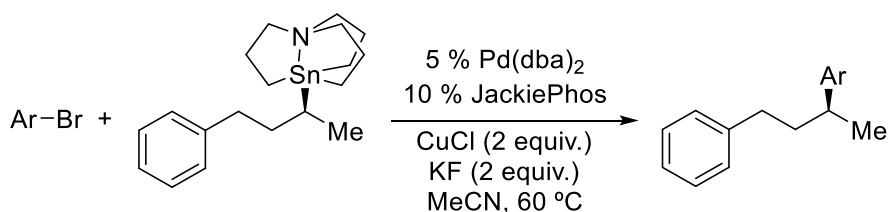
Otro importante ejemplo en el cual participan sustratos alquílicos en la reacción de Stille es el informado por Fu y colaboradores (**Esquema 2.6**).<sup>10</sup> En su estudio utilizó NiCl<sub>2</sub> como catalizador y empleó una gran variedad de sustratos alquílicos.



**Esquema 2.6:** Reacciones de Stille con electrófilos alquílicos C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-X.

#### 1.4 Nucleófilos Alquílicos en las Reacciones de Stille

Recientemente, Biscoe y colaboradores<sup>11</sup> impulsaron la novedosa idea para la formación de enlaces C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-C<sub>sp</sub><sup>2</sup> mediante la reacción de Stille, utilizando estannanos que contienen un grupo transferible alquílico (**Esquema 2.7**). Este proceso constituye el primer método general de las reacciones acoplamiento cruzado de Stille en el cual participan reactivos alquilestañados secundarios.



**Esquema 2.7:** Reacciones de Stille de estannanos con grupos transferibles alquílicos con bromo arenos.

#### 1.5 Síntesis de Compuestos Perfluorados. Formación de Enlaces C-Z

Los compuestos organofluorados son reconocidos por presentar reactividades y selectividades importantes, en reacciones catalizadas por metales de transición. Este tipo de compuestos también atrajeron una enorme atención en los últimos años por sus aplicaciones tanto en biología, como en la ciencia de los materiales.<sup>12</sup> Entre los compuestos organofluorados, aquellos que contienen cadenas perfluoradas (R<sub>F</sub>) han tenido cada vez más

relevancia. Por lo que, se hizo necesario la búsqueda y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para la incorporación de estos grupos particulares.<sup>13</sup>

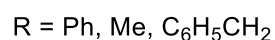
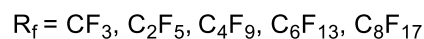
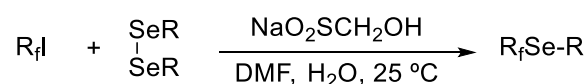
Se han informado diversos métodos sintéticos de perfluoroalquilación para la obtención de compuestos organofluorados. La mayoría de estos métodos implican el uso de reactivos perfluoroalquilmetálicos  $M-R_f$  ( $M = Cu, Zn, Mg, Li$ ). Un gran inconveniente de la utilización de estos sistemas es la gran inestabilidad de los reactivos fluorados nucleofílicos, necesarios para llevar a cabo este tipo de procesos.<sup>14</sup> Además, es importante mencionar que, casi todos los métodos sintéticos que involucran el uso de reactivos fluorados organolíticos u organomagnesianos, son eficientes para la incorporación de cadenas perfluoroalquílicas de solo uno o dos átomos de carbono fluorado ( $R_f = CF_3, C_2F_5$ ).<sup>15</sup> En los últimos años, se han buscado metodologías de perfluoroalquilación en las que el reactivo fluorado se emplee preferentemente como electrófilo.<sup>16</sup>

Los compuestos perfluorados que contienen enlaces  $P-R_f$  y  $As-R_f$  son particularmente interesantes, debido a su potencial aplicación como ligandos en catálisis.<sup>17</sup> En los últimos años, las fosfinas y arsinas que contienen sustituyentes perfluoroalquílicos recibieron cada vez más atención dentro de la química organometálica.<sup>18</sup> Sin embargo, son muy escasas las rutas sintéticas para la formación de enlaces  $P-R_f$ , y aún más escasos son los antecedentes existentes para la formación de enlaces  $As-R_f$ . No obstante, existen algunos informes sobre la obtención de tris-perfluoroalquilarsinas,<sup>19</sup> y fosfinas ( $Z(R_f)_3$ ,  $Z = As, P$ ;  $R_f = C_nF_{2n+1}$ ).<sup>20,21</sup>

Por otro lado, la introducción de grupos trifluormetilio ( $-SCF_3$ ) es importante en la química farmacéutica y la química fina, debido a que esta funcionalidad incrementa la lipofilidad y modifica las propiedades electrónicas de diversas moléculas biológicamente activas.<sup>22</sup> Además, es conocido que el grupo trifluormetilselenio ( $-SeCF_3$ ) posee efectos

similares a los grupos  $-\text{SCF}_3$ ,<sup>23</sup> por lo tanto, es muy importante el desarrollo de nuevos enfoques para la síntesis de perfluoralquilseleniuros.

Existen pocos métodos que permitieron obtener perfluoralquilseleniuros, y por lo general tuvieron como desventaja que pueden introducir un solo grupo  $-\text{CF}_3$ .<sup>22,24</sup> Una excepción a este tipo de procesos fue el informado por Wakselma y colaboradores (**Esquema 2.8**).<sup>25</sup> Quienes lograron sintetizar una variedad de compuestos con enlaces  $\text{Se}-\text{R}_f$  utilizando diseleniuros. Estos reaccionan con iodo perfluoroalquilo en DMF como solvente, obteniendo los productos deseados, donde las cadenas perfluoradas poseen largos que van entre  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_8$ , con rendimientos entre 28-80 % (**Esquema 2.8**).

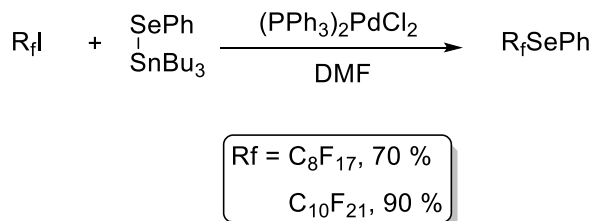


**Esquema 2.8:** Formación de enlaces  $\text{Se}-\text{R}_f$  utilizando diseleniuros.

## 1.6 Sustratos Perfluoroalquílicos como Electrófilos en Reacciones de Stille

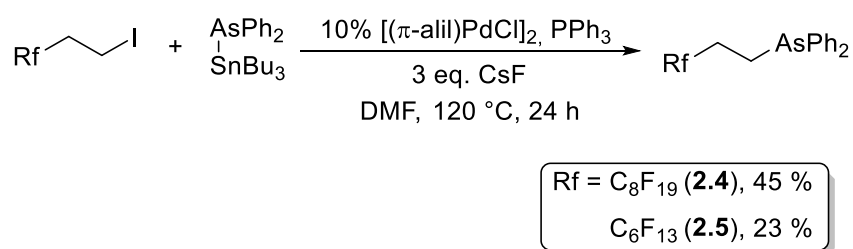
Como se mencionó en el **Apartado 1.4** del Capítulo 1, nuestro grupo de trabajo extendió la metodología de formación de enlaces  $\text{C}-\text{Het}$ , utilizando de manera particular la reacción de Stille, donde se incorporó la participación de órganoheteroestannanos. Un ejemplo singular es la utilización de ioduros de perfluoroalquilo ( $\text{R}_f\text{I}$ ;  $\text{R}_f = \text{C}_8\text{F}_{17}$  y  $\text{C}_{10}\text{F}_{21}$ ) como electrófilos en el acoplamiento cruzado, catalizado por Pd, con el órganoheteroestannano  $n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ . En este estudio se obtuvieron compuestos perfluoralquilseleniuros con rendimientos que van de buenos a excelentes (**Esquema 2.9**).<sup>26</sup>





**Esquema 2.9:** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh y sustratos del tipo R<sub>f</sub>-I.<sup>26</sup>

Además de los notables resultados mostrados anteriormente, también se llevó a cabo la evaluación preliminar de la reactividad en sustratos β-perfluoroalquílicos, de tipo R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (R<sub>f</sub> = C<sub>6</sub>F<sub>13</sub> y C<sub>8</sub>F<sub>19</sub>) en reacciones de Stille con estannanos de arsina *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (**Esquema 2.10**).<sup>27</sup>



**Esquema 2.10:** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> y sustratos del tipo R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I.

En el estudio de Lanteri y colaboradores<sup>27</sup> se realizó una evaluación sistemática y exhaustiva de las condiciones de reacción para la preparación de nuevas arsinas fluoradas (R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-AsPh<sub>2</sub>), logrando obtener con buenos rendimientos dos nuevos compuestos β-perfluoroalquílicos (**2.4** y **2.5**). De este modo, se logró un desarrollo pionero, en lo que respecta a la formación de enlaces C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-Het, utilizando la reacción de Stille con la participación de sustratos β-perfluoroalquílicos.

Teniendo en cuenta los resultados previos obtenidos por el grupo de trabajo (**Esquema 2.10**), en este Capítulo informaremos sobre la expansión del alcance de la metodología sintética de la reacción de Stille. Asimismo, se estudiará computacionalmente la influencia de las cadenas perfluoradas y órganoheteroestannanos en las etapas claves del ciclo catalítico.

## 2 DETALLES COMPUTACIONALES

Todos los cálculos efectuados que se describen en este Capítulo, fueron llevados a cabo utilizando el programa GAUSSIAN 09.<sup>28</sup> Los reactantes, estados de transición y productos fueron optimizados con el funcional B3LYP,<sup>29</sup> junto con las funciones de base 6-31+G(d) para describir a los átomos de C, H, F, P y As y el pseudopotencial de core efectivo Stuttgart/Dresden (SDD)<sup>30</sup> para describir los átomos de Pd, Sn y I. Las energías de los perfiles de reacción estudiados fueron calculadas como energías electrónicas más la corrección vibracional del punto cero (ZPVE) y como energías libres relativas (G).

Los reactantes y productos se han caracterizado mediante el cálculo de frecuencias,<sup>31</sup> encontrando que todos poseen Hessianas positivas, mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, estando el autovector correspondiente asociado al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada (comprobado mediante el cálculo del método *Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC).<sup>32</sup> El efecto del solvente se tuvo en cuenta mediante el modelo *Polarizable Continuum Model*, PCM.<sup>33</sup> Para ello, se realizó un cálculo de tipo *single-point* a partir de las geometrías optimizadas en fase gaseosa, a nivel PCM-B3LYP con el conjunto de bases 6-311+G(d)&SDD.

### 3 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de esta parte de trabajo de Tesis está centrado en el estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado de diferentes sustratos β-perfluoroalquílicos con órganoheteroestannanos, mediante la reacción de Stille.

### 4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

El objetivo específico consistió en evaluar y extender la reactividad de sustratos alquílicos de tipo R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por Pd con órganoheteroestannanos, con el fin de generar la formación de nuevos enlaces As-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>f</sub> y Se-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>f</sub>.

La consecución de este objetivo específico se logró a través de los siguientes pasos:

- Estudios de las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille entre *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> con los sustratos alquílicos: C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I, C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I y C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I.
- Análisis de la reactividad de distintos órganoheteroestannanos, tales como *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh y *n*-Bu<sub>3</sub>SnSbPh<sub>2</sub>, en la reacción de Stille, con diferentes ioduros β-perfluoroalquílicos.
- Estudio computacional de las etapas claves del ciclo catalítico: Transmetalación y β-eliminación de hidrógeno.

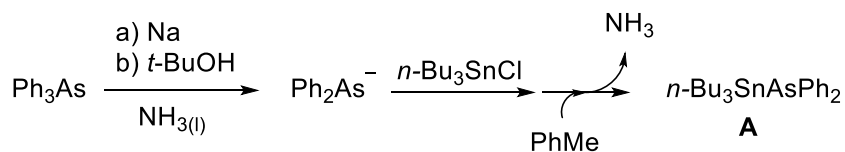
## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Reacciones de Sustratos de tipo $R_fCH_2CH_2-I$ con Órganoheteroestannanos $n-Bu_3SnAsPh_2$

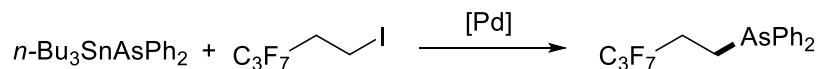
Con el fin de extender la metodología con sustratos  $\beta$ -perfluoroalquilos con diferentes tamaños de cadenas, se llevó a cabo la reacción de Stille con el sustrato  $C_3F_7CH_2CH_2-I$ , completando, de este modo, la serie ya estudiada previamente en el grupo de trabajo (**Esquema 2.10**). Las condiciones de reacción que se emplearon, se corresponden con las ya optimizadas anteriormente  $[(\pi\text{-alil})PdCl]_2/PPh_3/CsF$ , en DMF, a 120 °C.

El procedimiento general empleado para la síntesis del heteroestannano  $n-Bu_3SnAsPh_2$ , y su posterior empleo en reacciones de Stille con  $\beta$ -perfluoroalquilos, se detalla en el **Esquema 2.11**. Esta metodología se ha descrito en el Capítulo 1 (Sección 1.4).<sup>34,35,36</sup> El estannano derivado de arsénico,  $n-Bu_3SnAsPh_2$ , se sintetizó a partir de  $AsPh_3$  como agente de arsinación inicial. Para llevar a cabo este proceso, primero se generó el anión  $Ph_2As^-$  en amoníaco líquido, mediante la reacción de  $AsPh_3$  y sodio metálico, utilizando  $t-BuOH$  para neutralizar la especie aniónica  $Ph^-$ . Posteriormente, se adicionó el  $n-Bu_3SnCl$ , luego se dejó evaporar el amoníaco, y se agregó el solvente ( $PhMe$ ). La reacción de acoplamiento cruzado, catalizado por Pd, se llevó a cabo con entre  $n-Bu_3SnAsPh_2$  y el electrófilo  $C_3F_7CH_2CH_2-I$  en presencia de un catalizador de Pd para obtener como producto de acoplamiento  $C_3F_7CH_2CH_2-AsPh_2$  (**2.6**). Todo el procedimiento se realizó mediante una reacción de tipo *one-pot*, en dos etapas.

Formación del órganoheteroestannano

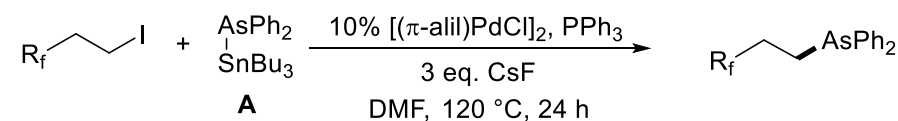


Reacción de Stille

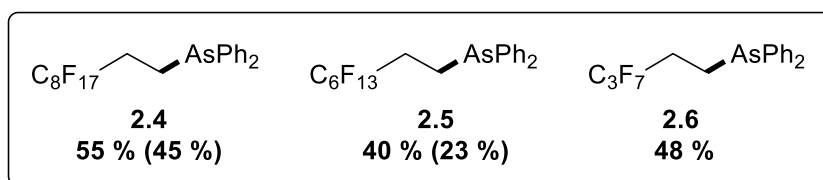


**Esquema 2.11:** Procedimiento para la síntesis del heteroestannano *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>, y su posterior empleo en reacciones de Stille con el sustrato β-perfluoroalquílicos.

En las condiciones previamente mencionadas, se obtuvo exitosamente la formación del nuevo compuesto β-perfluoroalquilo (**2.6**) con un rendimiento moderado (48 %, **Esquema 2.12**). A modo de comparación, en el **Esquema 2.12** se encuentran informados entre paréntesis los antecedentes previos obtenidos con ioduros β-perfluoroalquílicos (**2.1** y **2.2**).



R<sub>f</sub> = C<sub>8</sub>F<sub>17</sub> (**2.1**), C<sub>6</sub>F<sub>13</sub> (**2.2**), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (**2.3**)



**Esquema 2.12:** Síntesis de β-perfluoroalquilos derivados de arsénico.

Como puede observarse en el **Esquema 2.12**, se ha logrado optimizar el método de purificación, logrando alcanzar mejores rendimientos de los productos aislados (**2.4** y **2.5**). Además, es importante destacar, que en todos los casos la conversión del sustrato fue completa, indicando que la etapa de AO se produciría sin inconvenientes en este sistema catalítico. Los subproductos que se han observado son el alqueno terminal (C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>CH=CH<sub>2</sub>)

proveniente de la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, y el sustrato reducido  $C_3F_7CH_2CH_3$ , el cual provendría de la reducción del sustrato **2.3**.

Con estos resultados, y a pesar de los rendimientos moderados, se logró extender los alcances de la utilización de sustratos alquílicos con diferentes tamaños de cadenas fluoradas en la reacción de Stille con la utilización del órganoheteroestannano derivado de As. Además, los resultados mostraron que el largo de la cadena de los electrófilos alquílicos perfluorados no afecta su reactividad.

## 5.2 Formación en Enlaces $R_fCH_2CH_2-Z$

Asimismo, se exploró la reacción catalizada por Pd con la participación de otros órganoheteroestannanos, como  $n-Bu_3SnSePh$  (**B**) y  $n-Bu_3SnSbPh_2$  (**C**). Para esto, se empleó la misma metodología *one-pot* previamente utilizada para las reacciones de arsinación. En este caso, partiendo de  $Ph_2Se_2$  o  $Ph_3Sb$  para la preparación de los estannanos  $n-Bu_3SnSePh$  y  $n-Bu_3SnSbPh_2$ , respectivamente (**Esquema 2.11**).

Para comenzar el análisis de la reacción de acoplamiento cruzado del electrófilo  $C_8F_{19}CH_2CH_2-I$  con el órganoheteroestannanos  $n-Bu_3SnSePh$  catalizado por Pd se evaluaron distintos solventes y catalizadores, buscando optimizar las condiciones de reacción. En la **Tabla 2.1** se exponen los resultados más relevantes.

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos anteriormente para el acoplamiento cruzado catalizado por Pd con el estannano  $n-Bu_3SnAsPh_2$  y los electrófilos ioduro de alquilo fluorados  $R_fCH_2CH_2-I$  (**Esquema 2.12**), se decidió evaluar las mismas condiciones de reacción para el órganoheteroestannano  $n-Bu_3SnSePh$ . De este modo, se obtuvo, con excelente rendimiento, el producto de acoplamiento **2.7** (Exp. 1, Tabla 2.1).

**Tabla 2.1:** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh y C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (**2.1**).<sup>[a]</sup>

Exp.	Solvente	Catalizador	(%) <sup>[b]</sup>
1	DMF	[( $\pi$ -alil)PdCl] <sub>2</sub>	90
2		(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	74
3	PhMe	[( $\pi$ -alil)PdCl] <sub>2</sub>	< 5
4		(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> PdCl <sub>2</sub>	< 5

[a] Condiciones de reacción: El anión PhSe<sup>-</sup> fue generado en amoníaco líquido (300 mL) a partir de Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (0,5 mmol) y Na metálico (2 mmol). Posteriormente, se agregó *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl (1 mmol). La reacción de acoplamiento cruzado fue llevada a cabo con C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (**2.1**) (0,7 mmol), catalizador de Pd (10 mol%, 0,07 mmol), ligando (Pd:L 1:4, 0,28 mmol), CsF (3 eq.; 2,1 mmol), durante 24 h a 120 °C con DMF y a reflujo con tolueno como solvente. El procedimiento completo se realizó bajo atmósfera de nitrógeno. [b] Determinado por CG (Método de Estándar Interno). Los porcentajes representan el promedio de al menos dos reacciones.

Otro punto de referencia, fue el trabajo de Bonaterra y colaboradores<sup>26</sup> mencionado en la introducción. En él se utilizaron organoheteroestannanos derivados de Se y el empleo de ioduros de perfluoroalquilo R<sub>f</sub>I (R<sub>f</sub> = C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>F<sub>21</sub>) como electrófilos, y se obtuvieron muy buenos rendimientos, utilizando (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> como fuente de Pd (**Esquema 2.9**). Debido a esto, se seleccionaron estas condiciones de reacción con el fin de evaluar la reactividad de los  $\beta$ -perfluoroalquilos, como sustratos y *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh, como estannano, y utilizando (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> como fuente de Pd (Exp. 2, Tabla 2.1). Nuevamente, se obtuvo un alto rendimiento del producto de acoplamiento **2.7**. Sin embargo, este catalizador resultó ser menos eficiente que el [( $\pi$ -alil)PdCl]<sub>2</sub> previamente utilizado.

Alternativamente, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado del *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh con el sustrato **2.1**, bajo las mismas condiciones de reacción, pero se cambió el solvente por tolueno (PhMe) (Exp. 3, Tabla 2.1). En forma sorprendente, este solvente bajó drásticamente

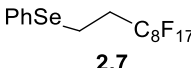
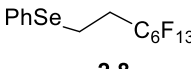
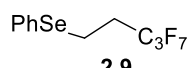
el rendimiento del producto de acoplamiento. La diferencia de reactividad podría deberse a la mayor polaridad de la DMF, comparada con la que posee el tolueno. Es decir que, el sistema catalítico podría estar favorecido en solventes polares, donde podrían estabilizarse algunas especies catalíticamente activas. Seguidamente, en un intento por mejorar las condiciones con la incorporación  $\text{Pd PhMe}$  como solvente de reacción, se utilizó  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  como fuente de Pd. En este caso, nuevamente, el rendimiento de la reacción fue muy bajo (5%, **Tabla 2.1**, Exp 4). Podemos concluir que, sin importar la fuente de paladio que se utilice, el sistema posee una fuerte influencia con la naturaleza del solvente que se utiliza. En nuestro caso, un solvente polar aumenta los rendimientos del producto.

Considerando los resultados expuestos anteriormente, se puede concluir que, se logró obtener un nuevo compuesto  $\beta$ -perfluoroalquilo derivado de Se con excelente rendimiento. Seleccionando, como punto de partida estas condiciones de reacciones ( $[(\pi\text{-alil})\text{PdCl}]_2$  es la fuente de Pd y DMF el solvente), se llevaron a cabo estudios complementarios con otros sustratos alquílicos  $\text{R}_f\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-I}$ , los cuales poseen distinto largo de cadenas ( $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-I}$  y  $\text{C}_3\text{F}_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-I}$ ) (**Tabla 2.2**).

Nuevos compuestos de tipo  $\text{Se-CH}_2\text{CH}_2\text{R}_f$  (**2.7-2.9**) se obtuvieron, con excelentes rendimientos (90-99%), utilizando las condiciones de reacción optimizadas. Además, a partir de los resultados expuestos en la **Tabla 2.2**, se puede observar que no existe dependencia alguna entre los rendimientos del producto de acoplamiento y el largo de la cadena fluorada, como sí se ha observado en otros ejemplos en literatura.<sup>37</sup> Se puede concluir que el espaciador  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  aleja de tal manera a los átomos de flúor, que no influye, en la reactividad de los diferentes sustratos fluorados en la reacción de Stille. Es importante mencionar que, estos nuevos compuestos sintetizados, con excelentes rendimientos, son una nueva familia de  $\beta$ -perfluoroalquilseleniuros.



**Tabla 2.2:** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh con sustratos R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (**2.1-2.3**).<sup>[a]</sup>

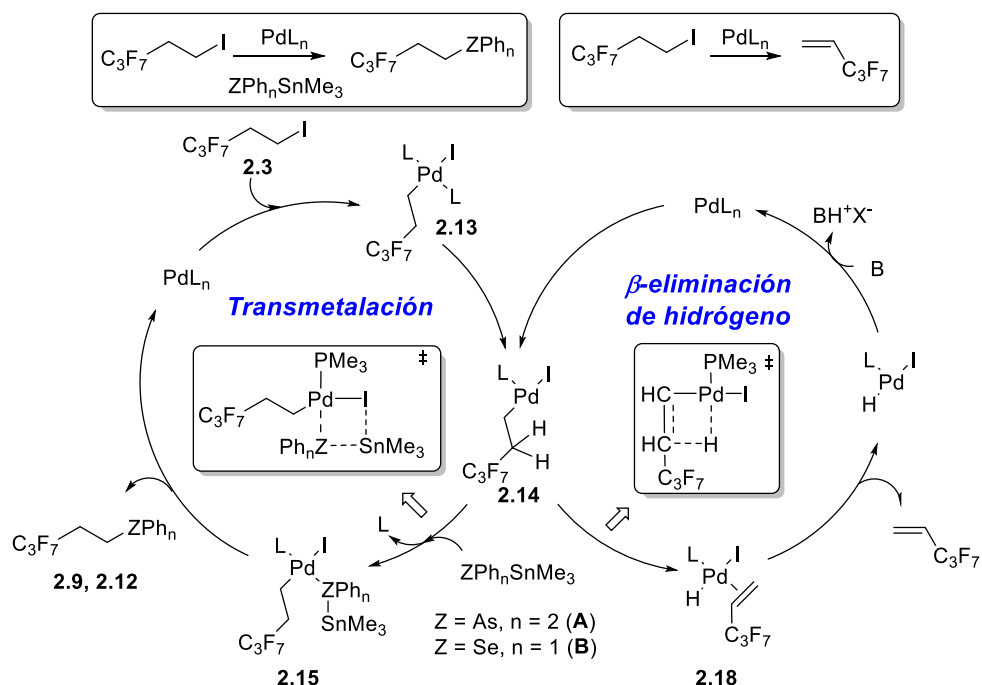
Exp.	R <sub>f</sub>	Producto	(%) <sup>[b]</sup>
1	C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>	 <b>2.7</b>	90
2	C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	 <b>2.8</b>	99
3	C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	 <b>2.9</b>	97

[a] Condiciones de reacción: El anión PhSe<sup>-</sup> fue generado en amoníaco líquido (300 mL) a partir de Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (0,5 mmol) y sodio metálico (2 mmol). Posteriormente, se agregó *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl (1 mmol). La reacción de acoplamiento cruzado fue llevada a cabo con R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (**2.1-2.3**) (0,7 mmol), catalizador de Pd (10 mol%, 0,07 mmol), ligando (Pd:L 1:4, 0,28 mmol), CsF (3 eq.; 2,1 mmol), durante 24 h a 120 °C con DMF como solvente. El procedimiento completo se realizó bajo atmósfera de nitrógeno. [b] Determinado por CG (Método de Estándar Interno). Los porcentajes representan el promedio de al menos dos reacciones.

Para completar el estudio sobre la reactividad de sustratos β-perfluoroalquílicos con diferentes organoheteroestannanos, se evaluó la reactividad del *n*-Bu<sub>3</sub>SnSbPh<sub>2</sub>, haciéndolo reaccionar con sustratos del tipo R<sub>f</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I. Si bien se detectó el producto de acoplamiento, por intermedio de CG-Masa, luego de finalizada la reacción, éste descompone rápidamente y no se logró purificarlo o cuantificarlo. En conclusión, se observa que el estannano de antimonio *n*-Bu<sub>3</sub>SnSbPh<sub>2</sub> reacciona con los electrófilos β-perfluoroalquílicos bajo las mismas condiciones utilizadas para el estannano *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>.

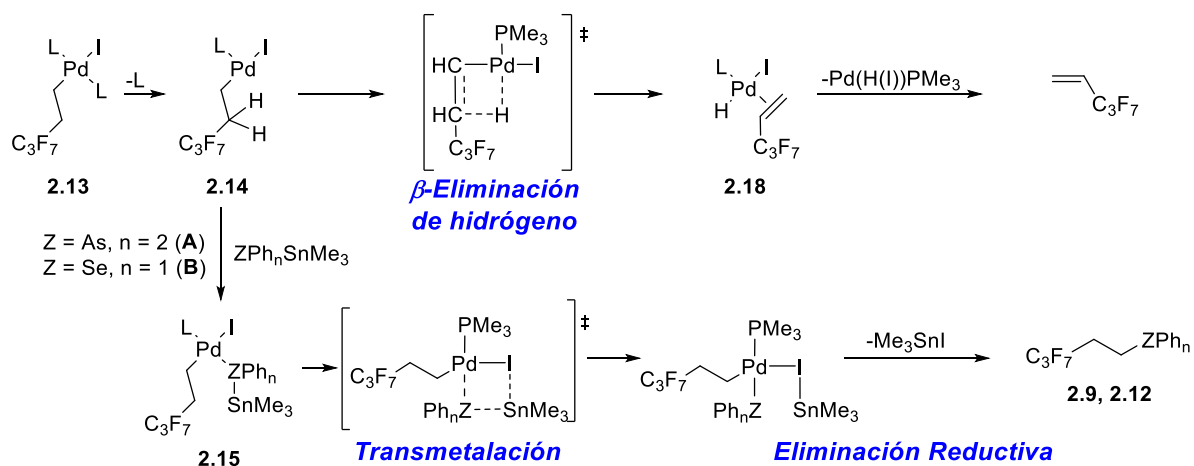
### 5.3 Estudio Computacional de la Transmetalación y $\beta$ -eliminación en la Reacción de Stille

En los resultados expuestos anteriormente, existe una notable diferencia de reactividad entre los sustratos  $\beta$ -perfluoroalquílicos y los órganoheteroestannanos  $n$ -Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (40-55%) y  $n$ -Bu<sub>3</sub>SnSePh (90-99%), donde se evidencia que derivados de Se son más eficientes que los de As. Además, se observó que, el tamaño de la cadena fluorada no influye en la reactividad de los sustratos en la reacción de acoplamiento. Estos fenómenos podrían encontrar su explicación en la etapa clave de transmetalación, la cual podría estar en competencia con la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.<sup>3</sup> Los detalles del ciclo catalítico de las reacciones de Stille fueron expuestos en el Capítulo 1. En este caso en particular, el complejo de alquil-Pd **2.14**, que se forma luego de la AO, posee hidrógenos en la posición  $\beta$  con respecto al metal, lo que posibilita la reacción de  $\beta$ -eliminación (**Esquema 2.13**).



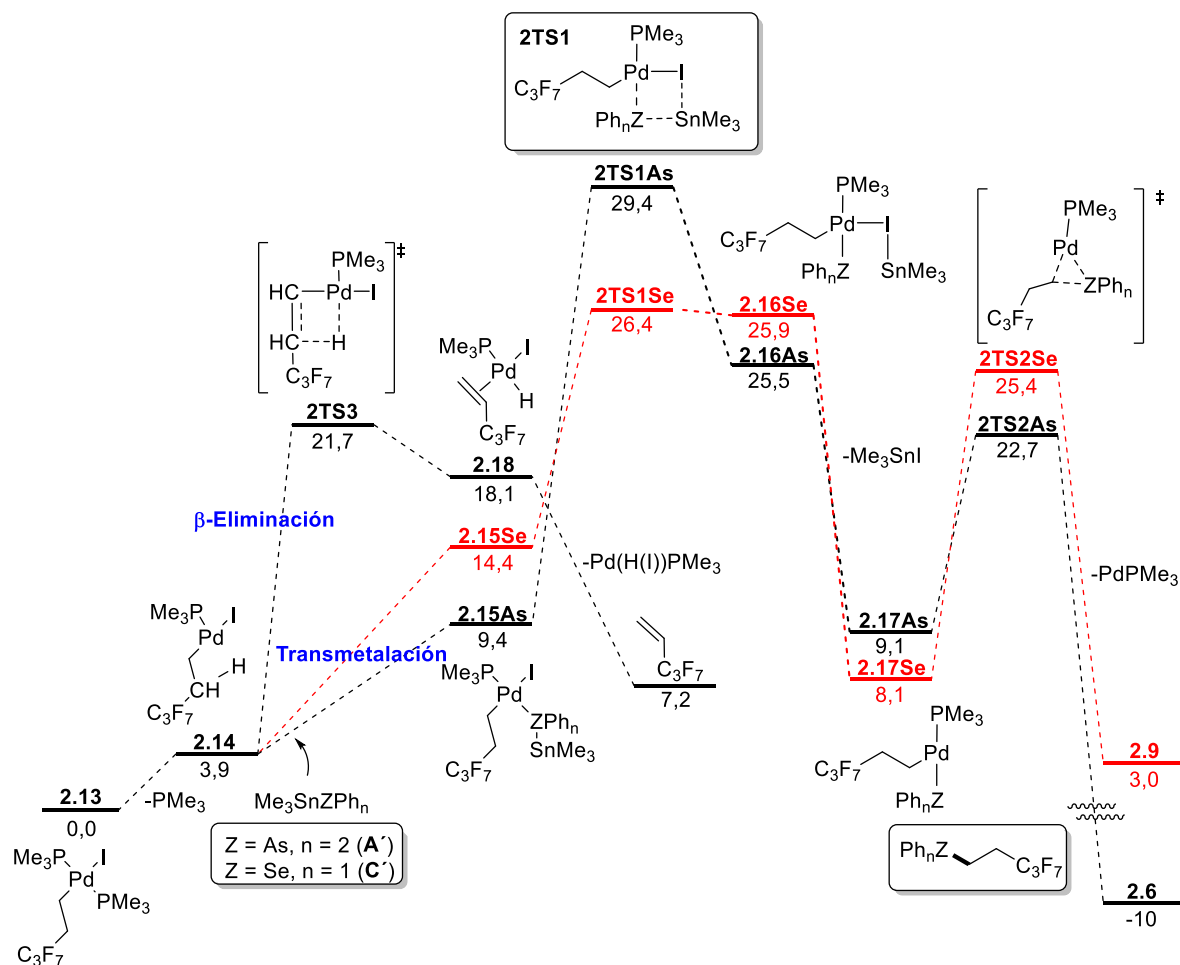
**Esquema 2.13:** Mecanismos para la reacción de Stille con sustratos  $\beta$ -perfluoroalquílicos. Competencia entre las etapas de transmetalación y  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.

Se llevaron a cabo calculos computacionales para profundizar en el mecanismo de la reacción de órganoheteroestannano con los electrófilos de tipo Rf-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I, (**Esquema 2.14**, DFT al nivel PCM(DMF)-B3LYP/6-311+G(d)&SDD//B3LYP/6-31+G(d)&SDD).



**Esquema 2.14:** Reacciones computadas para la etapa clave de transmetalación y β-eliminación de hidrógeno al nivel PCM(DMF)-B3LYP/6-311+G(d)&SDD//B3LYP/6-31+G(d)&SDD. Donde L = PMe<sub>3</sub>.

En la **Figura 2.1** se muestra el perfil de reacción calculado para el acoplamiento cruzado entre C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-I (**2.1**) y los órganoheteroestannanos modelos Me<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (**A'**) and Me<sub>3</sub>SePPh (**C'**), los grupos *n*-butilos fueron remplazados por metilos, en presencia del catalizador modelo Pd(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Las energías mostradas en el perfil de reacción son energías libres (Δ*G*<sub>298</sub>, a 298.15 K), obtenidas teniendo en cuenta el efecto del solvente utilizado experimentalmente (DMF). Se han evaluado las etapas de transmetalación para los distintos órganoheteroestannanos y la reacción de β-eliminación de hidrógeno a partir del intermediario **2.13**, el cual se forma luego de la AO.

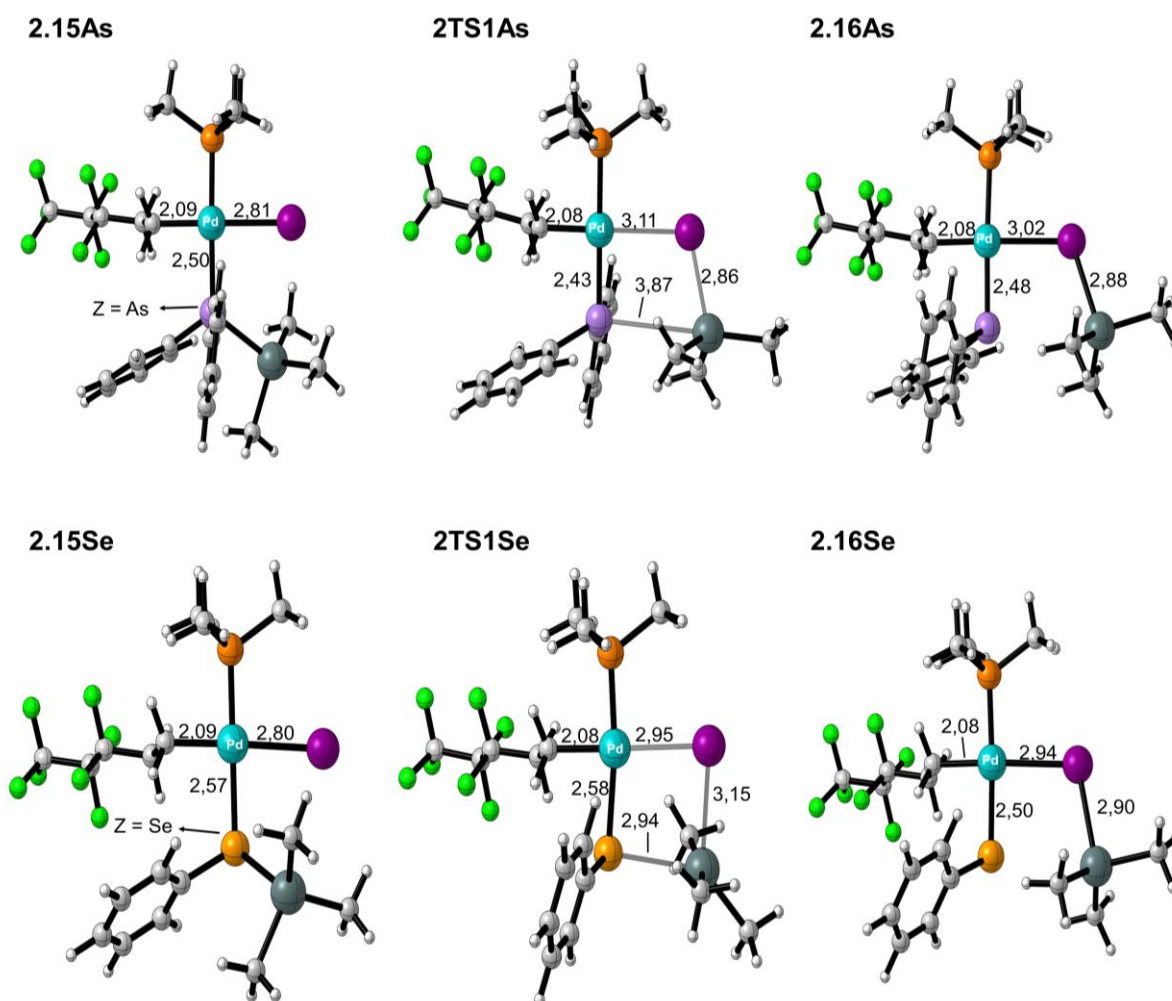


**Figura 2.1:** Coordenada de reacción computada para las etapas de transmetalación y eliminación reductiva de la reacción de Stille con **2.1** y  $\text{Me}_3\text{SnAsPh}_2$  (A', línea negra) y  $\text{Me}_3\text{SePPh}$  (C', línea roja) a 298.15K catalizada por  $\text{Pd}(\text{PM}_3)_2$ . Las energías libres están en  $\text{kcal mol}^{-1}$ . Se utilizó el nivel PCM(DMF)-B3LYP/6-311+G\*&SDD//B3LYP/6-31+G\*&SDD.

El análisis comienza con el intermediario **2.13** (Figura 2.1), donde se produce la descoordinación de un ligando generándose **2.14**, en un proceso exergónico ( $\Delta G_{298} = +3,9$  kcal/mol). A partir de este intermediario se podría llevar a cabo los proceso de transmetalación. Asimismo, debido a que, en este caso en particular, el **2.14** posee hidrógenos en  $\beta$ , este puede sufrir una reacción de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, formando el alqueno correspondiente. A continuación se discutirán los resultados de las dos vías alternativas del ciclo catalítico.

### 5.3.1 Transmetalación de $Me_3SnZPh_n$ con $C_3F_7CH_2CH_2-I$

El primer paso de la etapa de transmetalación, es la coordinación de organoheteroestannano ( $A'$  o  $B'$ ) al intermediario **2.14**, lo cual forma los intermediarios **2.15As-Se** (Figura 2.1). El proceso global de intercambio de ligando  $PMe_3/Me_3SnZPh_n$  es endergónico, para los dos organoheteroestannanos ( $\Delta G_{298} = +9,4$  kcal/mol para **2.15As** y  $\Delta G_{298} = +14,4$  kcal/mol para **2.15Se**).



**Figura 2.2:** Intermediarios involucrados en la reacción de transmetalación. Todas las estructuras están completamente optimizadas al nivel B3LYP/6-31+G(d)&SDD. Las distancias de enlace están informadas en angstroms.

Los resultados indican que el segundo paso para la transmetalación tiene lugar desde el intermediario **2.15**, a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros **2TTS1**, en el cual se forma el enlace Sn–I y se rompen los enlaces Sn–Z (Z = As y Se) y Pd–I de manera simultánea (**Figura 2.2**). En las geometrías de los estados de transición **2TTS1** se pueden observar notables diferencias. Las distancias de los enlaces Sn–Z y Pd–I son mucho más cortas cuando Z = Se (2.94 Å para Sn–Z y 2.95 Å Pd–I) comparadas con las correspondientes cuando Z = As (3.87 Å para Sn–Z y 3.11 Å Pd–I).

La barrera de activación calculada para el órganoheteroestannanos Me<sub>3</sub>SnSePh es considerablemente menor comparada con la del Me<sub>3</sub>AsPPh<sub>2</sub> ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 12,0$  kcal/mol para Z = Se y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 20,0$  kcal/mol para Z = As). Estos valores indican que, la etapa clave de transmetalación está claramente favorecida para el órganoheteroestannano derivado del Se. Estos resultados están de acuerdo con los experimentales, obtenidos para este tipo de estannanos. Por lo tanto, se podría deducir que uno de los factores que hace más reactivo al *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh es la baja barrera de activación para la etapa clave de transmetalación.

La eliminación reductiva es la última etapa del ciclo catalítico, en la cual se forma el nuevo enlace C–Z. Para que este proceso se lleve a cabo, luego de la formación de los intermediarios **2.16As** y **2.16Se**, es necesaria la liberación del Me<sub>3</sub>SnI que forma los correspondientes intermediarios **2.17As** y **2.17Se** (**Esquema 2.14**). Finalmente, la eliminación reductiva se produce a través de los estados de transición **2TTS2As** y **2TTS2Se**, formando los productos de acoplamiento **2.6** ó **2.9** (**Figura 2.1**). Comparando las barreras de activación para la eliminación reductiva de los dos órganoheteroestannanos, se observa que son más altas cuando Z = Se ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 17,3$  kcal/mol) que cuando Z = As ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 13,6$  kcal/mol) para los complejos tricoordinados que involucran los **2TTS2As** y **2TTS2Se**. A pesar

de esto, el proceso para el estannano derivado de Se (**2.17Se**) está favorecido termodinámicamente, en comparación con su análogo de As ( $\Delta\Delta G_{R,298} = +7,0$  kcal/mol).

### 5.3.2 $\beta$ -Eliminación de Hidrógeno

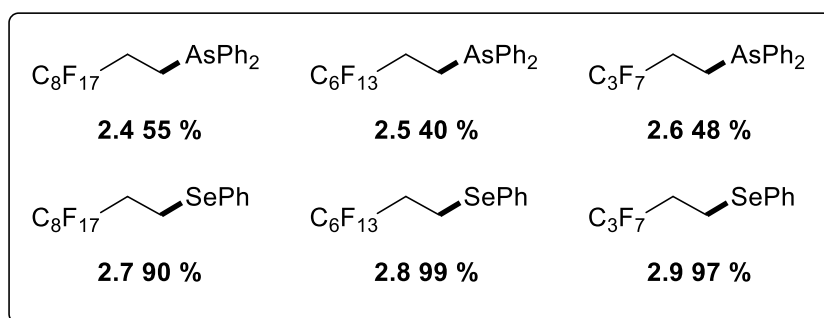
El proceso de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno se produce a partir del intermediario **2.14**, a través del estado de transición **2TS3** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 21,7$  kcal/mol) donde se forma el intermediario **2.18**. Se puede observar en la **Figura 2.2** que los valores de la barrera de activación del proceso de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 21,7$  kcal/mol) es más alta, comparada con la que poseen los de transmetalación para los organoheteroestannanos ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 29,1$  kcal/mol para As y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 26,4$  kcal/mol para Se). Si bien la barrera de activación no es tan baja como para otros procesos de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno,<sup>38</sup> este podría ser un factor que reduce la eficiencia del acoplamiento cruzado con el estannano de As. Si comparamos las barreras de activación del proceso de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno con las de la transmetalación para el organoheteroestannano de As, podemos observar que el proceso global para primera reacción está favorecido energéticamente en 7,4 kcal/mol con respecto al procesos global de transmetalación. Es decir que la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno podría estar influyendo en el proceso de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-As. Estos resultados reforzarían la conclusión de la menor reactividad de los organoheteroestannanos derivados de As con sustratos  $\beta$ -perfluoroalquílicos, observada experimentalmente.

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que el proceso de acoplamiento de sustratos  $\beta$ -perfluoroalquílicos con organoheteroestannanos para la formación de enlaces C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-Het, está claramente gobernado por la etapa de transmetalación, donde está más favorecida para el estannano Me<sub>3</sub>SePPh en comparación con Me<sub>3</sub>AsPPh<sub>2</sub>.

## 6 CONCLUSIONES

En este estudio se logró un importante avance en lo que se refiere a la utilización de sustratos alquílicos en reacciones de Stille de acoplamiento cruzado catalizadas por  $L_nPd$ . Este método es el primer ejemplo de la formación de enlaces  $C_{sp^3}-Z$  ( $Z = As$  y  $Se$ ) con la utilización de diferentes sustratos  $\beta$ -perluoroalquílicos, en reacciones de Stille.

Se obtuvieron nuevos compuestos de tipo  $(R_1CH_2CH_2-Z)$ , con rendimientos de buenos a excelentes. De este modo, se logró extender los alcances de las reacciones de Stille con organoheteroestannanos.



El estudio computacional sobre las etapas del ciclo catalítico en la reacción de acoplamiento cruzado de sustratos  $\beta$ -perluoroalquílicos con organoheteroestannanos, permitió entender los factores que gobiernan el sistema experimental. Los resultados indican que la etapa de transmetalación tiene barreras de activación más bajas para el estannano de Se que para el de As, lo cual está de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos. La etapa de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno podría competir con la de transmetalación y sería un factor importante en la eficiencia del acoplamiento cruzado.

Los resultados más relevantes discutidos en este Capítulo se encuentran en redacción para ser publicados:



“Synthesis of Fluoroalkyl Arsines and Selenides Compounds through C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-Heteroatom Bond Formation by Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.”

E. Daiann Sosa Carrizo, Mario Lanteri, Israel Fernández, and Sandra E. Martín

## 7 REFERENCIAS

1. Para revisiones de la reacción de Stille ver: (a) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. (b) Pascual, S.; Echavarren, A. M. In *Tin Chemistry*; Davies, A. G., Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 2008; pp 579. (c) Pengand, Y.; Li, W.-D. *Z. Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6703. (d) Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040.
2. (a) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 384. (b) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018. (c) Luh, T. -Y.; Wong, K.-T.; Leung, M. K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187.
3. Frisch A. C.; Beller M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
4. Acoplamiento con compuestos organoboranos: (a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099. (b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945. (c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910. (d) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. (e) Arentsen, K.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Herring, A. P.; Hitchcock, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511. Acoplamiento con compuestos organomagnesianos y organolíticos: (f) Frisch, A. C.; Shaikh, N.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056. (g) Frisch, A. C.; Rataboul, F.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 403. (h) Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 890. (i) Yang, L.- M.; Huang, L.-F.; Luh, T.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461. Acoplamiento con compuestos organozinc: (j) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527. Acoplamiento con compuestos organoestannanos: (k) Menzel, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3718. (l) Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079. Acoplamiento de compuestos organosilanos: (

- m) Lee, J.-Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5616. Reacciones de Sonogashira: (n) Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642. Acoplamiento con compuestos organocirconio: (ñ) Wiskur, S. L.; Korte, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 82.
5. Reacciones catalizadas por Cu: (a) Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* **1971**, 303. (b) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205. (c) Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5646. (d) Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Gossage, R. A.; Cahiez, G.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 61. (e) Para referencias adicionales, ver también: Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, *41*, 135. Reacciones catalizadas por Fe: (f) Brinker, U. H.; Kçnig, L. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882. (g) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686. (h) Nagano, T. Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297. (i) Martin, R.; Fsrstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955. Procesos catalizados por Co: (j) Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137.
6. Ishiyama, T; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.
7. Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.
8. Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5079.
9. (a) Vedejs, E.; Haight, A. R.; Moss, W. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556. (b) Brown, J. M.; Pearson, M.; Jastrzebski, J. T. B. H.; van Koten, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1440. (c) Martinez, A. G.; Barcina, J. O.; Cerezo, A. de F.; Subramanian, L. R. *Synlett* **1994**, 1047. (d) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. (e) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242.
10. Powell, D. A.; Maki, Gregory, T.; Fu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 510.
11. Li, L.; Wang, C.-Y.; Huang, R.; Biscoe, M. R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 607.
12. (a) *Organofluorine Chemistry*; K. Uneyama, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, England, 2006. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214. (c) *Fluoroorganic Chemistry*; P. Kirsch, Modern Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004. (d) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119. (e) Mikami, K.; Itoh,

- Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1. (f) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 475. (g) Fish, R.H. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1677. (h) Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641. (i) Smart, B. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 5.
13. Banger, K. K.; Brisdon, A. K.; Herbert, C. J.; Ghaba, H. A.; Tidmarsh, I. S. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1117.
14. (a) Ernst, M. F.; Roddick, D.M. *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1624. (b) Banger, K. K.; Brisdon, A. K.; Gupta, A. *Chem. Commun.* **1997**, 139. (c) Peters, R. G. Bennett, B. L.; Schnabel, R. C.; Roddick, D. M. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5962. (d) Banger, K. K.; Banham, R. P.; Brisdon, A.K.; Cross, W. I.; Damant, G.; Parsons, S.; Pritchard, R. G.; Sousa-Pedrares, A. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 427.
15. Burton, D. J.; Yang, Z-Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
16. Murphy, P. M.; Baldwin, C. S.; Buck, R. C. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *138*, 3.
17. (a) Butikofer, J. L.; Hoerter, J. M.; Peters, R. G.; Roddick, D. M. *Organometallics* **2004**, *23*, 400; (b) Palcic, J. D.; Baughman, R. G.; Golynskiy, M. V. Frawley, S. B.; Peters, R.G.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 534; (c) Palcic, J. D.; Baughman, R. G.; Peters, R. G. *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 521.
18. (a) Schnabel, R. C.; Roddick, D. M. *Organometallics* **1996**, *15*, 3550. (b) Houlis, J. F.; Roddick, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11020. (c) White, S.; Bennett, B. L.; Roddick, D. M. *Organometallics* **1999**, *18*, 2536. (d) Butikofer, J. L.; Hoerter, J. M.; Peters, R. G.; Roddick, D. M. *Organometallics* **2004**, *23*, 400. (e) Adams, J. J.; Lau, A.; Arulsamy N.; Roddick, D. M. *Organometallics* **2011**, *30*, 689. (f) Thapaliya, B.; Debnath, S.; Arulsamy, N.; Roddick, D. M. *Organometallics* **2015**, *34*, 4018.
19. Naumann, D.; Nowicki, G.; Sassen, K.-J. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1997**, *623*, 1183.
20. (a) Emeléus, H. J.; Smith, J. D. J. *Chem. Soc.* **1959**, 375. (b) Krause, L. J.; Morrison, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2995. (c) Mahmood, T.; Shreeve, J. M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3128. (d) Ganja, E. A.; Morrison, J. A. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 33. (e) Kampa, J. J.; Nail, J. W.; Lagow, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1241. (f) Görg, M.; Rösenthaler, G.-V.; Kolomeitsev, A. A. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *79*, 103. (g) Mikhaylov, D. Y.; Gryaznova, T. V.; Dudkina, Y. B.; Polyancev, F. M.; Latypov, S. K.; Sinyashin, O. G.; Budnikova, Y. H. *J.*

- Fluorine Chem.* **2013**, *153*, 1 78. (h) Choate, M. M.; Baughman, R. G.; Phelps, J. E.; Peters R. G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 956.
21. (a) Murphy-Jolly, M. B.; Lewis, L. C.; Caffyn, A. J. M. *Chem. Commun.* **2005**, 4479. (b) Brisdon, A. K.; Herbert, C. J. *Chem. Commun.* **2009**, *43*, 6658. (c) Sato, Y.; Kawaguchia, S-I; Ogawa A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10385.
22. Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6865.
23. Billard, T.; Large, S.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 65.
24. Voloshchuk, V. G.; Boiko, V. N.; Yagupolskii, L. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *13*, 1866.
25. Magnier, E.; Vit, E.; Wakselman, C. *Synlett* **2001**, *8*, 1260.
26. Bonaterra, M.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3511.
27. Lanteri, M. (2010). *Síntesis de Nuevos Ligandos Arsinas y Fosfinas Perfluorados*. (Tesis Doctoral). Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
28. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

29. (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 7859. (c) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
30. (a) Dunning Jr, T. H.; Hay, P. J. in *Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer III, Vol. 3; Plenum, New York, 1976. (b) Leininger, T.; Nicklass, A. Stoll, H.; Dolg, M.; Schwerdtfeger, P. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1052.
31. McIver, J. W.; Komornicki, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625
32. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
33. (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev* **2005**, *105*, 2999. (c) Chipman, D. M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 5558.
34. (a) Martín, S. E.; Bonaterra M.; Rossi, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 223. (b) Bonaterra, M.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. *Organometallics*. **2009**, *28*, 933. (c) Lanteri, M. N.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425.
35. (a) Bonaterra, M.; Martín, S. E.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2731. (b) Uberman, P. M.; Lanteri, M. N.; Martín, S. E. *Organometallics*. **2009**, *28*, 6927.
36. (a) Uberman, P. M.; Parajón Puenzo, S. C.; Lanteri, M. N.; Martín, S. E. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9229. (b) Uberman, P. M.; Mino R. Caira, Martín, S. E. *Organometallics*. **2013**, *32*, 3220.
37. Shimizu, R.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6891.
38. (a) Pearson, R. G. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 4. (b) Gellman, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *33*, 19. (c) Bryndza, H. E.; Wilson, T. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163. Ver también: Cross, R. J. *Transition Metal-Carbon Bond Cleavage through Beta-Hydrogen Elimination*, vol. 2, Wiley, New York, 1985.

## CAPÍTULO 3

---

# Mecanismos de activación de enlace C–H en reacciones catalizadas por Pd: Síntesis de indoloquinolinonas

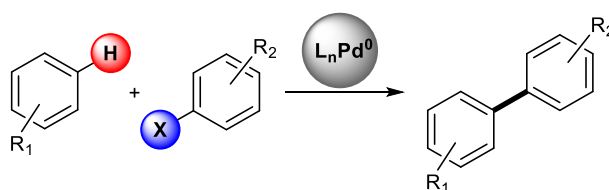
1	INTRODUCCIÓN .....	107
1.2	Reacciones de Activación de Enlace C–H .....	107
1.3	Mecanismos de Activación de Enlace C–H para la Arilación Directa de Indoles .....	109
1.3.1	Mecanismo de Metalo-desprotonacion concertada .....	111
1.3.2	Mecanismo tipo Heck.....	113
1.3.3	Mecanismo de Sustitución Electrofílica Aromática .....	116
1.3.4	Síntesis de Indoloquinolinonas Mediante Reacciones de Activación de Enlace C–H Catalizadas por Pd.....	117
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	120
3	OBJETIVO GENERAL.....	121
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	121
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	121
5.1	Adición Oxidativa .....	123
5.2	Mecanismo de Metalo-desprotonación Concertada .....	124
5.3	Mecanismo tipo-Heck .....	125
5.3.1	Mecanismo tipo Heck para arilación en C3 .....	128
5.4	Mecanismo S <sub>E</sub> Ar para Arilación en C3.....	128
6	CONCLUSIONES .....	132
7	REFERENCIAS.....	133



# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.2 Reacciones de Activación de Enlace C–H

En las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, como las que se mencionaron en la Introducción General, se requiere la síntesis previa del reactivo organometálico. En muchos casos, estos precursores no son comerciales y deben ser obtenidos mediante varios pasos de síntesis. Recientemente, como una alternativa atractiva a las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, se han desarrollado las de arilación directa, que involucran un halogenuros de arilo y un areno sin funcionalizar (**Esquema 3.1**). Estas tienen lugar mediante la estrategia sintética de activación del enlace C–H catalizada por metales, sin la necesidad de emplear el reactivo organometálico.<sup>1</sup>



**Esquema 3.1:** Representación general de una reacción de activación de enlace C–H catalizada por Pd de arilación directa.

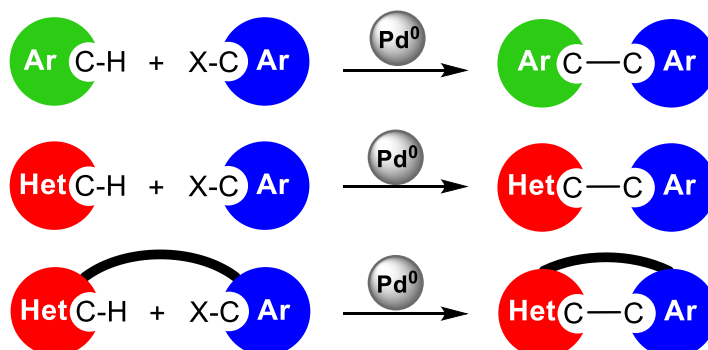
Desde el punto de vista de la química organometálica, el término “activación de enlace C–H” hace referencia a la formación de un complejo, donde el enlace C–H interactúa directamente con un metal, generando un intermediario con una unión C–Metal, de alta reactividad, a partir del cual se origina un nuevo enlace C–C o C–Heteroátomo.

La activación de los enlaces C–H constituye todo un desafío en la síntesis orgánica, ya que poseen muy baja reactividad. Sin embargo, el empleo de catálisis con metales de transición hace posible convertir enlaces C–H en especies más reactivas, que pueden transformarse en nuevos grupos funcionales.<sup>2</sup>



Las reacciones de activación de enlace C–H no sólo son una alternativa a las de acoplamiento, sino que también permiten plantear nuevas alternativas en el diseño racional de estrategias sintéticas, para la obtención de productos de interés. Este tipo de proceso se ha convertido en una poderosa herramienta, particularmente importante para la síntesis de heteroareños.<sup>3</sup> Si bien varios metales de transición, en sus estados de oxidación más bajos pueden llevar a cabo este tipo de reacciones, los más utilizados y ampliamente estudiados son los complejos de Rh y Ru, como así también los complejos de Pd.<sup>4</sup>

Dentro de las reacciones de arilación de activación de enlace C–H, catalizadas por Pd, existen dos alternativas posibles: arilación oxidativa o arilación directa. Además, pueden ser acoplamientos arilo/arilo o arilo/heteroareños, y pueden ocurrir de manera inter o intramolecular.<sup>4b</sup> En este Capítulo de Tesis se describen estudios mecanísticos de la arilación directa (**Esquema 3.2**).

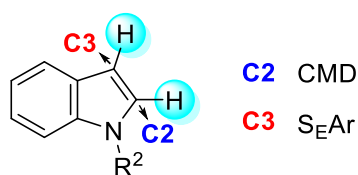


**Esquema 3.2:** Tipos de arilación directa mediante activación de enlace C–H.

Las arilaciones directas de heteroareños, a través de activación de enlace C–H, han surgido como una importante herramienta para la síntesis de arquitecturas moleculares complejas, como son algunos agroquímicos, productos naturales, polímeros y compuestos farmacéuticos. Empleando este tipo de reacciones, se han funcionalizado exitosamente enlaces C–H de diversos ciclos como imidazoles, pirazoles, furanos, tiofenos, índoles y

pirroles, entre otros.<sup>5</sup> Particularmente, en lo que respecta a heteroarenos ricos en electrones como, por ejemplo, el núcleo del indol, las reacciones de arilación directa, mediante la activación de enlace C–H catalizadas por Pd, son una alternativa muy elegante y apropiada para la sustitución regioselectiva y eficiente.<sup>3a,b</sup>

Las estructuras de los núcleos del indol están dentro de los compuestos que poseen actividad biológica y también forman parte de productos naturales (**Esquema 3.3**). Existen ciertas diferencias en dicha actividad, dependiendo de la sustitución que poseen estos núcleos. En particular, a los indoles sustituidos tanto en **C2** como en **C3**, se les atribuye actividad antitumoral, antimicrobiana, antibacteriana y antiinflamatoria.<sup>6</sup> Por lo tanto, existe un gran interés por sintetizar y funcionalizar este tipo de núcleos, lo cual ha estimulado el desarrollo de numerosos protocolos de síntesis.<sup>7</sup> Sin embargo, predecir su regioselectividad especialmente, en reacciones de arilación directa, a través de una activación de enlace C–H, es todo un desafío.<sup>8</sup> La selectividad en sobre los **C2** ó **C3** puede ser controlada variando las condiciones de reacción y en literatura existe un mayor número de ejemplos de arilaciones en la posición **C2** (**Esquema 3.3**).<sup>9</sup>



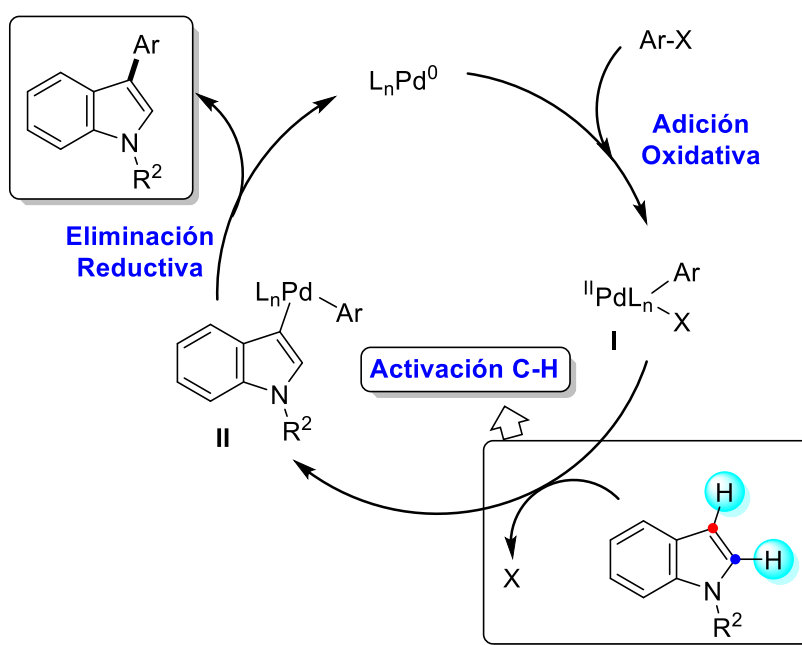
**Esquema 3.3:** Núcleo de indol, posiciones que pueden ser activadas **C2/C3**. CMD = Metalación-Desprotonación Concertada (Concerted Metalation-Desprotonation).

### 1.3 Mecanismos de Activación de Enlace C–H para la Arilación Directa de Indoles

El ciclo catalítico de las arilaciones directas de índoles se inicia con la especie  $L_nPd^0$ . La primera etapa del mecanismo corresponde a la Adición Oxidativa (AO) y consiste en el

ataque del  $L_nPd^0$  al enlace C–X del electrófilo, formándose el complejo  $Ar-L_nPd^{II}-X$  (**I**, **Esquema 3.4**). En una segunda etapa, tiene lugar la activación del enlace C–H propiamente dicha sobre el núcleo del heteroareno. Finalmente, ocurre la Eliminación Reductiva, mediante la cual se forma el producto de arilación deseado. Para heterociclos ricos en electrones, la activación del enlace C–H puede llevarse a cabo principalmente a través de tres mecanismos posibles (**Esquema 3.4**):

- 1) Metalación-Desprotonación Concertada (CMD).
- 2) Mecanismo tipo Heck.
- 3) Sustitución Electrofílica Aromática ( $S_{EAr}$ ).



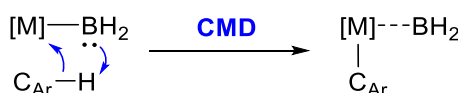
**Esquema 3.4:** Principales pasos involucrados en el ciclo catalítico general de reacción activación de enlace C–H de una arilación directa a un núcleo de indol.

Las arilaciones más frecuentes en el **C2** pueden justificarse mediante un mecanismo de tipo CMD y, por lo general está de acuerdo con la posición más ácida para este tipo de núcleos.<sup>9</sup> Por otro lado, la arilación en la posición **C3** puede ser explicada con la participación de un mecanismo de tipo  $S_{EAr}$ , debido a que es la posición más nucleofílica

del indol.<sup>10</sup> Asimismo, dentro de este mecanismo, en algunos casos se propone una migración **C3-C2** del Pd cuando se observan productos de arilación en el **C2**.<sup>11</sup> Sin embargo, en otras reacciones, la selectividad sobre **C2** ó **C3** en indoles no puede ser racionalizada ni por uno mecanismo CMD ni por uno de S<sub>E</sub>Ar. Por lo tanto, es importante llevar a cabo estudios mecanísticos para predecir la selectividad en cada caso particular.

### 1.3.1 Mecanismo de Metallo-desprotonacion concertada

El mecanismo de Metallo-Desprotonacion Concertada (Concerted Metalation-Desprotonation, CMD) es también conocido como “Internal Electrophilic Substitution” (IES)<sup>12</sup> o como “Ambiphilic Metal-Ligand Activation” (AMLA).<sup>13</sup> Esencialmente, consiste en la ruptura de un enlace C–H asistida por un metal y una base, de manera concertada (**Esquema 3.5**).<sup>14</sup>



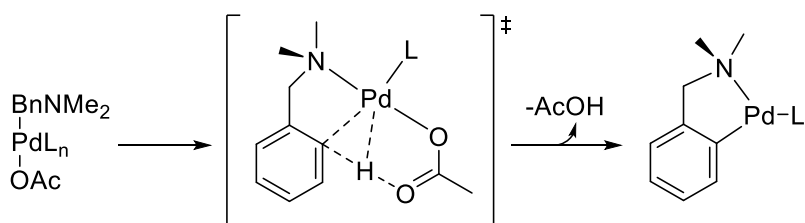
**Esquema 3.5:** Funcionalización del enlace C–H promovida por un metal y una base.

Como puede observarse en el **Esquema 3.5** el mecanismo CMD requiere la asistencia de una base, siendo las más empleadas las inorgánicas como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, AgOAc, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o algunas orgánicas, como el pivalato de cesio.

El primer informe de un mecanismo CMD fue propuesto por Winstein y Traylor<sup>15</sup> para la acetólisis de difenilmercurio en ácido acético. Los pasos necesarios para este mecanismo consisten en: *i*) adición oxidativa, *ii*) intercambio de ligando (–X/Base), *iii*) abstracción de protón intramolecular asistida por base, *iv*) y finalmente la Eliminación Reductiva.<sup>16</sup> Inicialmente, el mecanismo CMD se propuso para explicar las reacciones de activación del enlace C–H en arenos deficientes de electrones. Sin embargo, estudios computacionales

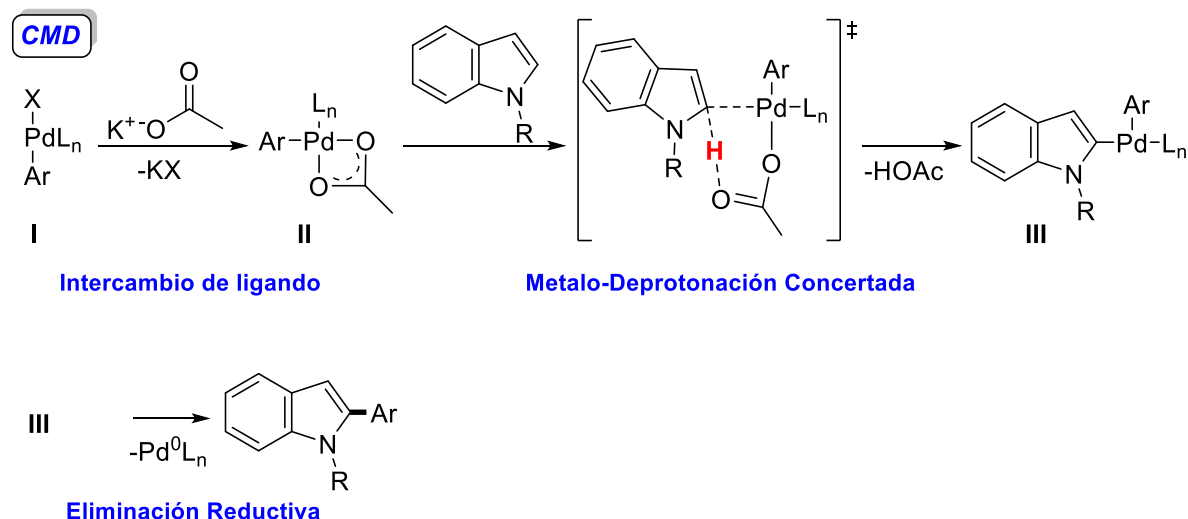
empleando el método DFT, demostraron que también puede ser postulado para una gran variedad de heteroareños ricos en electrones.<sup>17</sup>

Los pioneros en incorporar detalles al mecanismo CMD fueron Ryabov y colaboradores.<sup>18,19</sup> Ellos evaluaron la *orto* paladación de *N,N*-dimetilbencilamina (DMBA–H) (**Esquema 3.6**). Los estudios cinéticos sobre los intermediarios formados revelaron que el proceso es de primer orden, ( $\Delta S^\ddagger = -60 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ). Esto es consistente con un proceso concertado, donde el hidrógeno es abstraído por el acetato coordinado al Pd, y simultáneamente se forma el enlace C–Pd.



**Esquema 3.6:** Mecanismo CMD para la activación del enlace C–H de DMBA-H.<sup>18,19</sup>

En el **Esquema 3.7** se muestra el proceso general de un mecanismo CMD, con la asistencia de base (KOAc), luego de haberse producido la reacción de AO en el núcleo de indol, donde se forma el intermediario **I**. A partir de **I** se forma el intermediario **II**, mediante un intercambio del ligando X con la base presente en el medio de reacción ( $^-OAc$ ). Posteriormente, el acetato que se encuentra en la esfera de coordinación del Pd, abstrae el hidrógeno del enlace **C2**–H del indol, que es la más favorecida como se mencionó anteriormente, mientras que simultáneamente se forma el enlace C–Pd. Esta etapa del mecanismo es la propiamente denominada Metalo-Desprotonación Concertada. Finalmente, se produce la reacción de Eliminación Reductiva, formándose el nuevo enlace C–C en el heteroareño.<sup>17</sup>

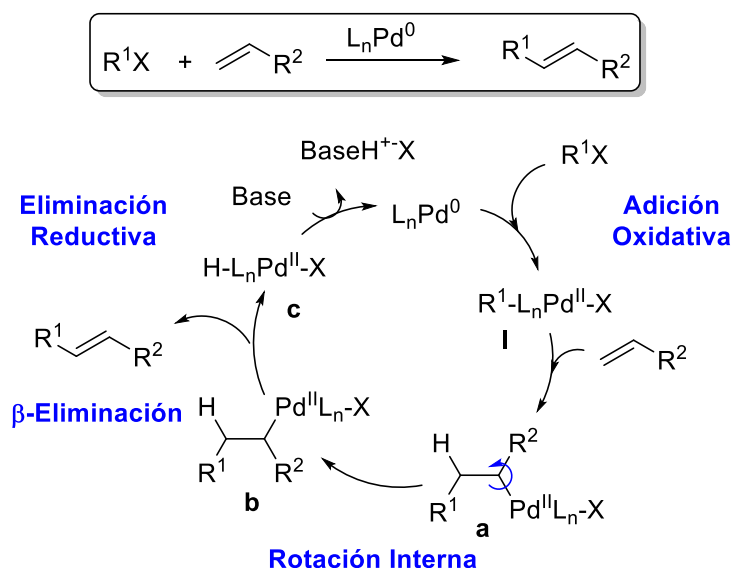


**Esquema 3.7:** Etapas del mecanismo CMD luego de la AO con indoles.

Si bien existen ciertos grupos de heteroarenos donde la selectividad en la arilación directa exhibe una correlación directa con la acidez del protón a sustituir, esto no siempre se cumple. Por esta razón, se deben evaluar continuamente este tipo procesos para cada heterociclo en particular.

### 1.3.2 Mecanismo tipo Heck

La reacción de Heck, también conocida como reacción de Mizoroki-Heck, es normalmente definida como un acoplamiento entre un halogenuro de arilo y una olefina.<sup>20</sup> El mecanismo convencional de la reacción de Heck usualmente involucra cuatro pasos, los cuales son (**Esquema 3.8**): AO, rotación interna de enlace para adquirir una conformación *syn*-coplanar,  $\beta$ -eliminación y finalmente, la Eliminación Reductiva.



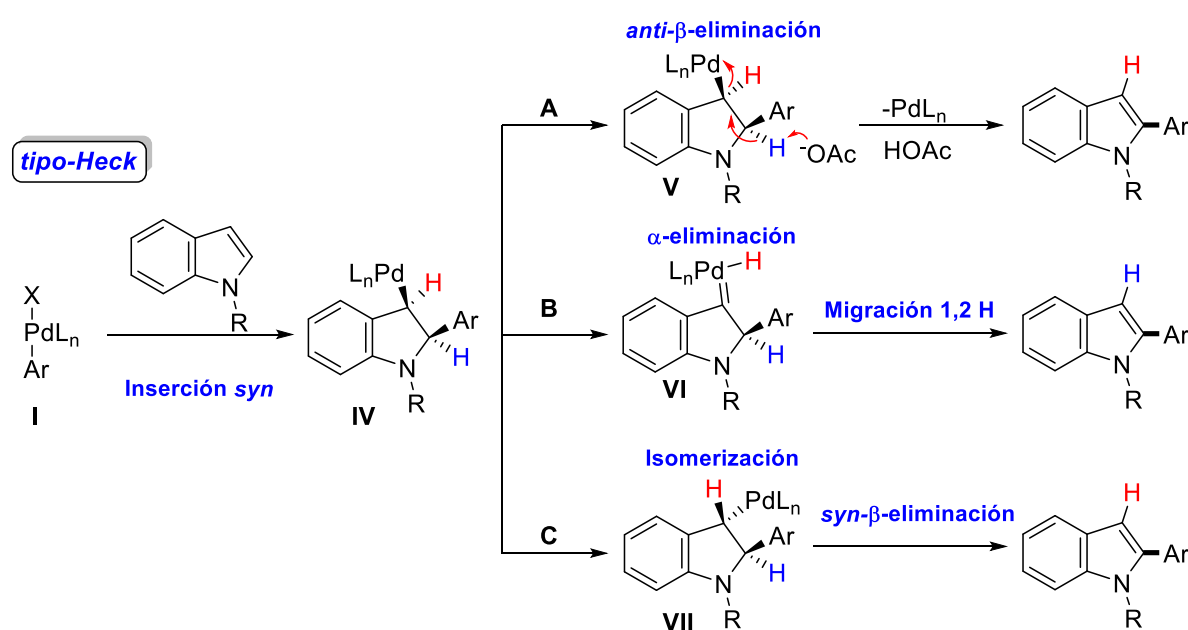
**Esquema 3.8:** Reacción de Heck y mecanismo convencional.

Mediante la AO se forma el intermediario **I**, sobre el cual ocurre la inserción *syn* a la olefina para formar el intermediario **a**. Una vez formado, se requiere una rotación alrededor del enlace C–C para lograr la conformación *syn*-coplanar, así puede ocurrir la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno. Finalmente, tiene lugar la Eliminación Reductiva, mediante la cual se regenera el catalizador de Pd<sup>0</sup> que ingresa nuevamente al ciclo catalítico.<sup>21</sup>

En una reacción de Heck convencional, la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno se produce con una geometría *syn*-coplanar con respecto al Pd. Sin embargo, en el caso de olefinas cíclicas o heterociclos se han propuesto otras alternativas, donde no es necesaria una conformación *syn*-coplanar para la etapa de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.<sup>22,23</sup> Existen escasos informes en literatura que proporcionan estudios mecanísticos teóricos o experimentales que hagan referencia al mecanismo tipo Heck para la activación de enlace C–H de heteroarenos.<sup>4a,24</sup>

Para heteroarenos, como el indol, el mecanismo de tipo Heck tendría lugar a partir del intermediario **I**, formado por la AO al halogenuro de arilo (**Esquema 3.9**). Primero, el Ar–Pd–X (**I**) se inserta al doble enlace del indol y forma el intermediario **IV** (**Esquema 3.9**),

siendo ésta en algunos casos, la etapa clave del mecanismo. A continuación, en una reacción de Heck convencional, ocurriría una *syn*- $\beta$ -eliminación del Pd y el hidrógeno, formando un complejo Pd–H. No obstante, debido al arreglo *anti* entre el Pd y el hidrógeno, la  $\beta$ -eliminación convencional no puede llevarse a cabo, en este tipo de heteroareños. Por esta razón, para explicar la eliminación que lleva al producto final, se han propuesto tres mecanismos a saber (**Esquema 3.9**): **A**) *anti*- $\beta$ -eliminación,<sup>25,26</sup> **B**)  $\alpha$ -eliminación y migración 1,2 de hidrógeno,<sup>27</sup> y **C**) isomerización y *syn*- $\beta$ -eliminación.<sup>28</sup>



**Esquema 3.9:** Mecanismos posibles de tipo Heck para heteroareños.

En el mecanismo **A**, la base abstrae el hidrógeno directamente del complejo formado, luego de la inserción *syn* y el Pd<sup>II</sup> es reducido a Pd<sup>0</sup>. Se sabe que este proceso es uno de los más favorables con heteroareños ricos en electrones.<sup>24a</sup>

En el mecanismo **B**, se produce una  $\alpha$ -eliminación de hidrógeno, la cual genera un intermediario de tipo carbenoide de Pd (**VI**). Posteriormente, el hidrógeno en la posición  $\beta$  con respecto al Pd migra a la posición  $\alpha$  y al mismo tiempo se genera el producto final.

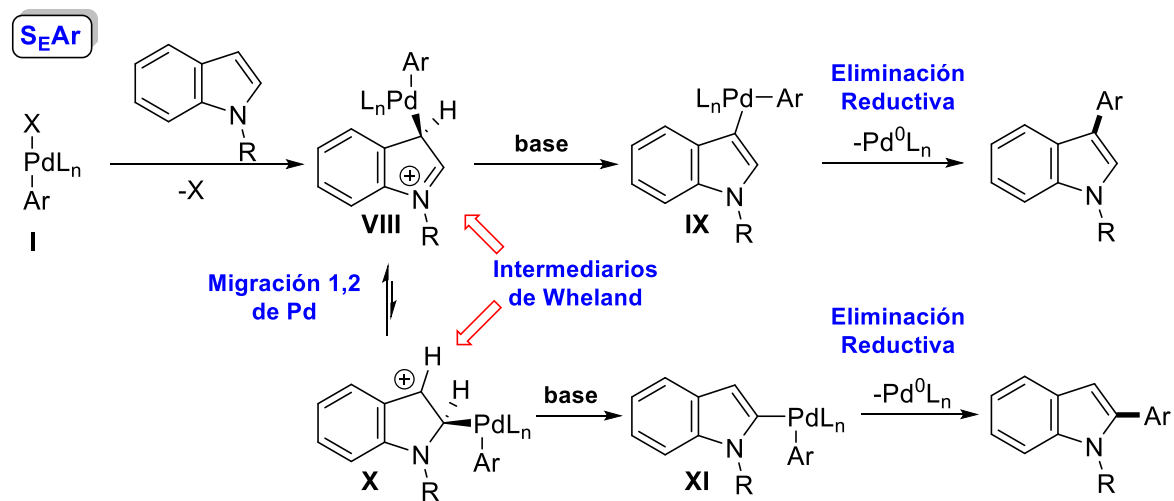


En el mecanismo **C**, el hidrógeno en la posición  $\beta$  con respecto al Pd isomeriza a la posición *cis*, generando el intermediario **VII** y, finalmente tiene lugar una *syn*- $\beta$ -eliminación.

Como se mencionó anteriormente, se conoce que el mecanismo **A** es el proceso más favorable para heteroareños ricos en electrones. Por lo tanto, en el presente trabajo se tendrá en cuenta este mecanismo para la eliminación de hidrógeno.

### 1.3.3 Mecanismo de Sustitución Electrofílica Aromática

Para la reacción de activación de enlaces C–H con heteroareños, el mecanismo que más atención ha recibido es el de tipo Sustitución Electrofílica Aromática ( $S_{EAr}$ , **Esquema 3.10**). Este fue propuesto por primera vez por Sames y colaboradores,<sup>11</sup> para explicar la arilación en la posición **C2** de indoles. Donde esta involucrada la migración del  $L_nPd$  de **C3** a **C2**.<sup>29</sup>



**Esquema 3.10:** Intermediarios claves del mecanismo  $S_{EAr}$ .

Luego de la AO se forma el complejo  $Ar-Pd-X$  (I), y éste ataca la posición más nucleofílica del heteroareño (**C3**) mediante una adición electrofílica,<sup>30</sup> dando lugar a un intermediario tipo Wheland, como ocurre en la  $S_{EAr}$  convencional (**Esquema 3.10, VIII**).

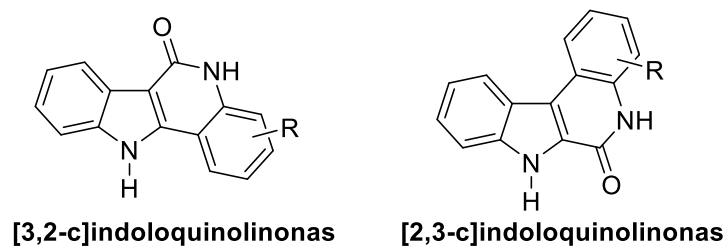
El complejo de Pd se une covalentemente al **C3** del indol, produciendo la pérdida de aromaticidad del sistema  $\pi$  del areno y generando una carga positiva en el anillo. A partir del intermediario **VIII**, la base puede abstraer un hidrógeno del **C3** para formar el intermediario **IX**. Este proceso finaliza con la reacción de Eliminación Reductiva, que produce la arilación en la posición **C3** del indol, generando el producto favorable.

Para explicar la arilación en **C2**, alternativamente se puede llevar a cabo una migración 1,2 de Pd para formar el intermediario **X**, y la rearomatización que conduce al complejo **XI**, el cual posee el Pd en **C2**. Finalmente, a partir de este intermediario, ocurre la Eliminación Reductiva, la cual genera como producto final el compuesto de arilación en la posición **C2** del indol.

Es importante mencionar que, aunque se han descrito ejemplos en los que se proponen las distintas alternativas mecanísticas, el proceso por el cual procede una reacción de activación de enlace C–H depende de varios factores, tales como del sustrato, del catalizador, del ligando, de la base y del solvente utilizado. Por lo tanto, es importante conocer los posibles mecanismos para cada sistema en particular.

#### **1.3.4 Síntesis de Indoloquinolinonas Mediante Reacciones de Activación de Enlace C–H Catalizadas por Pd**

Existe un alto interés en el desarrollo de metodologías sintéticas para la obtención de indoloquinolinonas (**Esquema 3.11**) y esto se debe a que estos compuestos forman parte de muchos productos naturales bioactivos, con una marcada actividad citotóxica frente a diferentes tipos de células cancerígenas.<sup>31</sup>



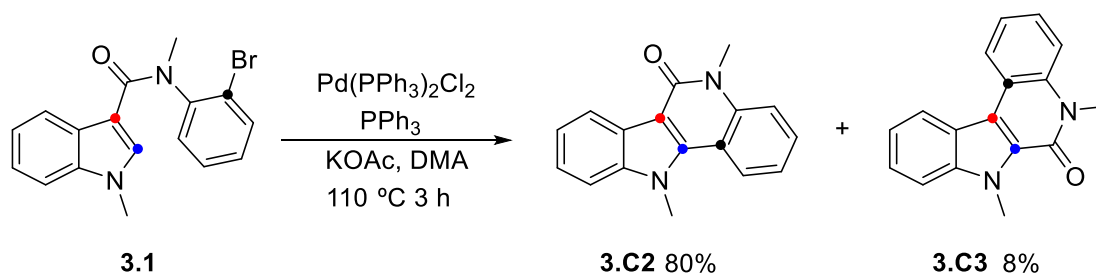
**Esquema 3.11:** Núcleos de indoloquinolinonas (heterociclos fusionados derivados del núcleo del indol).

Actualmente, se conocen numerosas metodologías sintéticas que permiten obtener indoloquinolinonas.<sup>32</sup> Sin embargo, muchas de ellas encuentran limitaciones en cuanto a los grupos protectores y sustituyentes empleados. En algunos casos, las condiciones de reacción utilizadas involucran condiciones drásticas de reacción o prolongados tiempos. Otras metodologías parten de sustratos complejos, que requieren de numerosos pasos de reacción.

La herramienta sintética que constituyen las reacciones de activación de enlace C–H de arilación directa, surge como una alternativa para la obtención de indoloquinolinonas de manera eficiente. Se han informado algunas síntesis de indoloquinolinonas que recurren a la activación C–H intramoleculares.<sup>32e,d</sup> Sin embargo, la mayor parte de estas metodologías sintéticas emplean derivados iodados y en algunos casos altas cantidades de Pd (5-10 mol%). A su vez, la mayoría de los trabajos de activación C–H para la formación de indoloquinolinonas se han focalizado en la optimización sintética y carecen de estudios mecanísticos.

En nuestro grupo de trabajo, se llevó a cabo la síntesis de diferentes indoloquinolinonas, utilizando como herramienta sintética reacciones de activación de enlace C–H, mediante arilación directa catalizadas por Pd (**Esquema 3.12**).<sup>33</sup> De este modo, se logró desarrollar un sistema catalítico eficiente y selectivo para el cierre intramolecular, obteniéndose de este

modo diferentes núcleos de indoloquinolinas de bromoindolocarboxamidas con excelentes rendimientos.



**Esquema 3.12:** Síntesis de indoloquinolinas mediante activación de enlace C–H de **3.1**, lo cual genera el producto denominado **3.C2** (Producto de arilación directa en **C2**) y un subproducto **3.C3** (Producto de arilación directa en **C3**).

Las mejores condiciones obtenidas para la reacción de *N*-metil-carboxamida **3.1**, se obtuvieron utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$  como catalizador,  $\text{PPh}_3$  como ligando,  $\text{KOAc}$  como base,  $\text{DMA}$  (Dimetilacetamida) como solvente, durante 3 h a  $110\text{ }^\circ\text{C}$ . El producto de interés, **3.C2** se formó con muy buen rendimiento (80 %, **Esquema 3.12**). Es interesante señalar que se identificó un subproducto en una proporción minoritaria **3.C3**, el cual no había sido descrito anteriormente en estas transformaciones.

A pesar de los informes sobre los mecanismos de activación de enlace C–H, la utilización del sustrato **3.1** para la formación indoloquinolinonas no se ha considerado hasta ahora en ningún estudio computacional. Este es imprescindible para entender los mecanismos que gobiernan el sistema, y de este modo, explicar las reactividades observadas experimentalmente, con el fin de diseñar racionalmente procesos más eficientes y ampliar los alcances de esta particular herramienta sintética.

Teniendo en cuenta los resultados previos obtenidos por el grupo de trabajo, en este Capítulo de Tesis informaremos sobre el primer estudio computacional de los ciclos

catalíticos del proceso de activación de enlace C–H de **3.1**, para la obtención de bromoindolocarboxamidas.

## 2 DETALLES COMPUTACIONALES

Todos los cálculos efectuados en este Capítulo fueron llevados a cabo utilizando el programa GAUSSIAN 09.<sup>34</sup> Los reactantes, estados de transición y productos fueron optimizados con el funcional híbrido M06-L,<sup>35</sup> junto con las funciones de base def2-SVP<sup>36</sup> para describir todos los átomos presentes. Las energías de los perfiles de reacción estudiados fueron calculadas como energías electrónicas más la corrección vibracional del punto cero (ZPVE) y como energías libres relativas (G).

Los reactantes y productos se han caracterizados mediante el cálculo de frecuencias,<sup>37</sup> encontrando que todos los reactivos intermediarios y productos poseen Hessianas positivas, mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, estando el autovector correspondiente asociado al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada (comprobado mediante el cálculo del método *Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC).<sup>38</sup> El efecto del solvente se tuvo en cuenta mediante el modelo *Polarizable Continuum Model*, PCM.<sup>39</sup> Para ello se realizó un cálculo de tipo *single-point* a partir de las geometrías optimizadas en fase gaseosa a nivel PCM-M06-L con el conjunto de bases def2-TZVP.<sup>36</sup> Este nivel de cómputo es denotado como PCM(solvente)-M06-L/def2-TZVP//M06-L/def2-SVP (*N,N* dimetilacetamida como solvente).

### 3 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de esta parte del trabajo de Tesis es lograr una comprensión detallada de las reacciones de activación de enlace C–H, catalizadas por complejos de Pd desde el punto de vista de los mecanismos de reacción. En esta etapa se propuso estudiar exhaustivamente los ciclos catalíticos del proceso que involucra la activación de enlace C–H de *N*-metilcarboxamidas (**3.1**) mediante simulación computacional, empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT).

### 4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

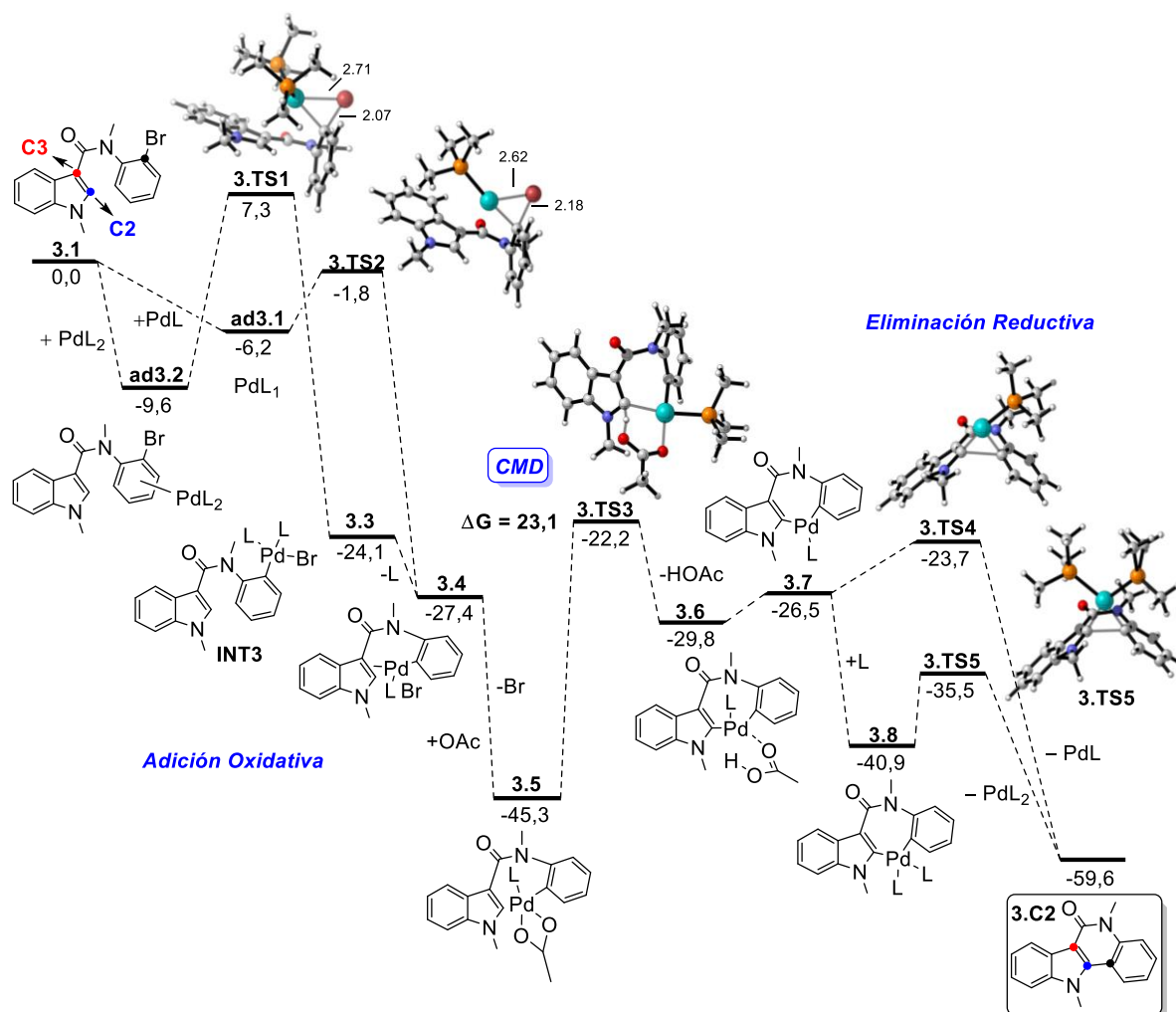
El objetivo específico consiste en estudiar los posibles ciclos catalíticos de la reacción de arilación directa intramolecular de *N*-(2-bromofenil)-*N*,1-dimetilindol-3-carboxamida (**3.1**) catalizada por Pd, mediante la cual se obtuvo 5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-*c*]quinolin-6-ona (**3.C2**), y del producto minoritario 5,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-indolo[2,3-*c*]quinolin-6-ona (**3.C3**). De este modo, se analizaron energética y estructuralmente los intermediarios relevantes en los sistemas catalíticos, con el objetivo principal de profundizar en los mecanismos de reacción, y poder explicar las reactividades observadas experimentalmente.

### 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo el análisis del ciclo catalítico de la reacción de activación de enlace C–H se consideraron los resultados experimentales obtenidos en la reacción de la *N*-metilcarboxamida **3.1** (Esquema 3.12).<sup>33</sup>

Para concretar el objetivo propuesto, se evaluaron computacionalmente las principales alternativas mecanísticas utilizando DFT al nivel de teoría PCM-M06-L/def-TZVP//M06-

L/def2-SVP. El modelo seleccionado involucra el sustrato **3.1**, Pd(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como catalizador y DMA como solvente (**Figura 3.1**).



**Figura 3.1:** Coordenada de reacción computada para la reacción de **3.1**, catalizado por Pd(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y asistido por acetato (Mecanismos CMD). Las energías relativas (en kcal mol<sup>-1</sup>) incluyen la corrección vibracional del punto cero (ZPVE). Se utilizó el nivel PCM(DMA)-M06-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP.

En este estudio computacional se tuvieron en cuenta los principales mecanismos mencionados anteriormente, que son: i) Metalodesprotonación concertada (CMD), ii) tipo-Heck, y iii) S<sub>E</sub>Ar. Estos serán discutidos en profundidad, evaluando todas las rutas posibles en cada uno.

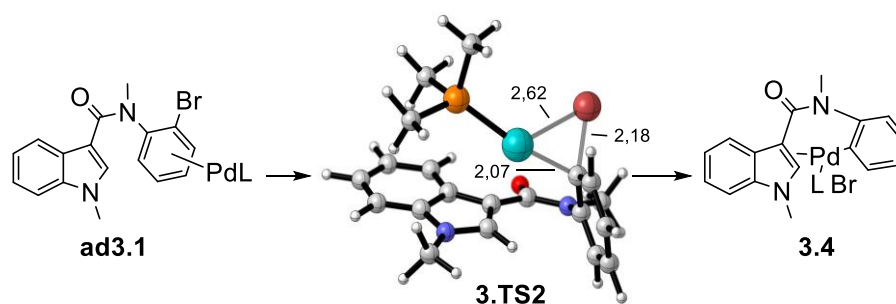
## 5.1 Adición Oxidativa

En la **Figura 3.1** se puede observar el perfil completo del ciclo catalítico computado para la reacción de activación de enlace C–H de la *N*-metil-carboxamida **3.1**, catalizada por Pd, que tiene lugar mediante un mecanismo de CMD.

El primer paso es la AO, etapa inicial en todos los mecanismos postulados. Cuando esta reacción se lleva a cabo se forma un aducto del tipo  $[(\text{PMe}_3)_n\text{Pd}(\pi\text{-PhI})]$  (**ad3.1**,  $\text{PdL}_1$  y **ad3.2**  $\text{PdL}_2$ ). Los datos computados indican que el proceso ocurre de manera concertada, a través de los estados de transición **3.TS1-2**.

En el perfil de la **Figura 3.1** podemos observar que la AO está favorecida, tanto cinética como termodinámicamente, para especies que involucran al Pd monoligado como en **ad3.1**. Estos resultados están de acuerdo con cálculos informados previamente en la literatura ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 4,4 \text{ kcal mol}^{-1}$  **3.TS2** y  $\Delta G_{298}^\ddagger = 16,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ , **3.TS1**).<sup>40</sup>

En un análisis más profundo se puede observar que, en el estado de transición, se forman simultáneamente los enlaces Pd–C y Pd–X (**Figura 3.1**) y, de esta manera se llega a los intermediarios **3.3** ó **3.4**, dependiendo del número de coordinación del Pd.



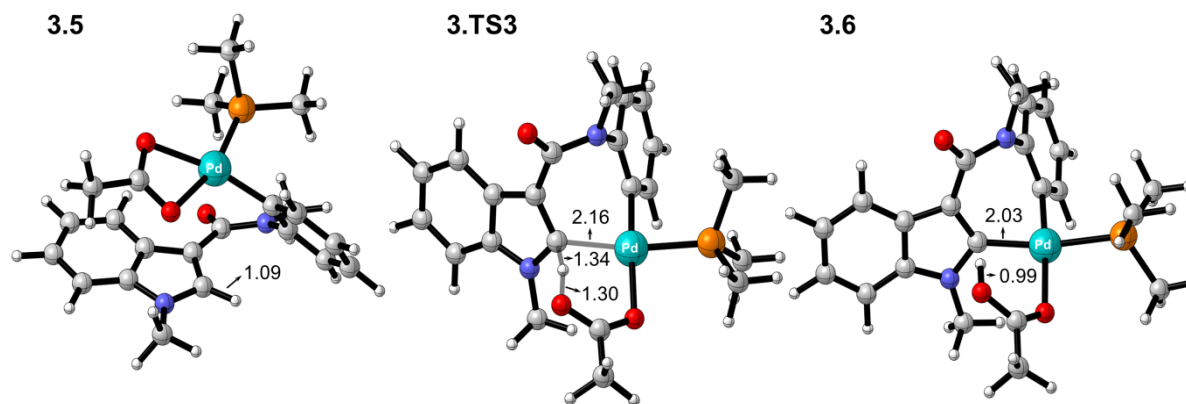
**Esquema 3.13:** Intermediarios claves para la AO con especies monoligadas de Pd.



## 5.2 Mecanismo de Metalo-desprotonación Concertada

A partir del intermediario **3.4**, obtenido luego de la AO, tiene lugar un de intercambio de ligando, mediante un proceso exergónico ( $\Delta G_{R,298} = -17,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) que forma el intermediario **3.5** (**Figura 3.1**). Tras analizar las geometrías del complejo **3.5** (**Esquema 3.14**), se observa que la distancia Pd–H (3.71 Å) no presenta interacción agóstica Pd–H–C, la que normalmente se postula cuando tienen lugar un mecanismo de tipo CMD.<sup>41</sup>

Seguidamente al paso de intercambio de ligando, el intermediario **3.5** se transforma en el **3.6**, a través de un estado de transición de tipo CMD, tal como lo demuestran los cálculos (**3.TS3**,  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 23,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). En éste se forma de manera simultánea, el enlace Pd–C2 sobre el núcleo del indol, mientras el hidrógeno es abstraído por el ligando acetato que se encuentra unido al Pd (**Esquema 3.14**).



**Esquema 3.14:** Intermediarios claves para la etapa CMD.

Se conoce que el proceso de CMD puede llevarse a cabo de manera intermolecular. Sin embargo, suele estar desfavorecido en comparación con el intramolecular.<sup>42</sup> Además, se han informado resultados similares a los obtenidos, donde el acetato o formiato asiste al proceso de activación del enlace C–H, de forma concertada en reacciones catalizadas por  $L_nPd$ .<sup>43</sup> Por

otro lado, el alto valor de la barrera de activación en la etapa de Metal-desprotonación está de acuerdo con las altas temperaturas requeridas experimentalmente (110 °C).

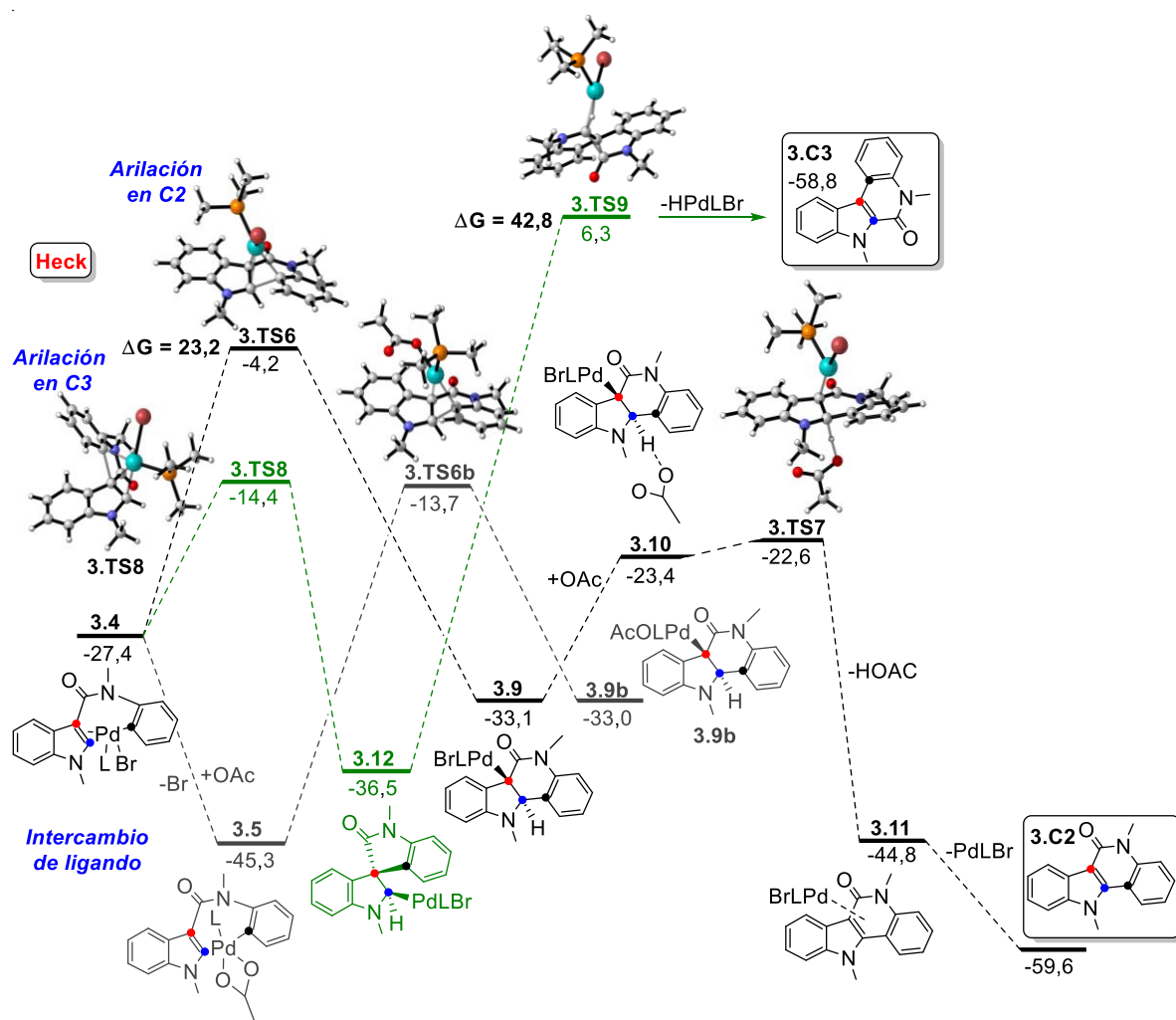
La última etapa del ciclo catalítico es la Eliminación Reductiva. En esta reacción es necesaria la descoordinación del ligando HOAc en el intermediario **3.6** para formar el intermediario **3.7** ( $\Delta G_{R,298} = +3,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Como se mencionó en el Capítulo 1, la Eliminación Reductiva puede llevarse a cabo de forma directa, a través del estado de transición de tres centros **3.TS4** ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 2,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) o de forma indirecta, mediante la incorporación de un nuevo ligando a la esfera de coordinación del Pd. En el mecanismo indirecto, se coordina un nuevo ligando a **3.7**, para formar el complejo **3.8**, y posteriormente a través del estado de transición **3.TS5** ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 5.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) se genera el producto de ciclación **3.C2**. A partir de estos resultados, se puede concluir que en la reacción de Eliminación Reductiva, está favorecida la vía directa para la formación de los productos de ciclación, considerando que esta vía posee menores barreras de activación.

Teniendo en cuenta los resultados expuestos, se puede concluir que, en la reacción de activación de enlace C–H del sustrato **3.1**, catalizada por Pd, el estado de transición clave del ciclo catalítico global se encuentra en la etapa de CMD (**3.3.TS3**), con una barrera de activación de  $23,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**Figura 3.1**).

### 5.3 Mecanismo tipo-Heck

Una ruta alternativa para el ciclo catalítico de la arilación intramolecular mediante activación de enlace C–H para la formación del producto **3.C2**, puede ser un mecanismo de tipo-Heck. Las diferencias entre la arilación directa a través de un mecanismo de tipo Heck y un mecanismo CMD, se encuentra a partir del intermediario **3.4** (**Figura 3.2**).

En la **Figura 3.2** se puede observar que la inserción del Pd al enlace doble del indol, en el **C2** a partir del complejo **3.4**, se lleva a cabo a través del estado de transición **3.TS6** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,2$  kcal mol<sup>-1</sup>) formando, de esta manera, el intermediario **3.9**. En éste el hidrógeno en la posición **C2** se encuentra en posición *anti* con respecto al PdL y la *syn*- $\beta$ -eliminación de hidrógeno no puede llevarse a cabo. Por lo tanto, se plantea una *anti*- $\beta$ -eliminación con la asistencia de base. En un proceso, inicialmente se forma el intermediario **3.10**, el cual presenta un enlace puente hidrogeno entre el oxígeno del acetato y el hidrógeno en el **C2** del indol (H $\cdots$ O 1,71 Å), esta interacción facilita la disociación del enlace **C2**–H.



**Figura 3.2:** Coordenada de reacción computada para la reacción de **3.1**, catalizada por Pd(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Mecanismos tipo Heck). Las energías relativas (en kcal mol<sup>-1</sup>) incluyen la corrección vibracional del punto cero (ZPVE). Se utilizó el nivel PCM(DMA)-M06-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP.

A partir **3.10** se produce la *anti*- $\beta$ -eliminación de hidrógeno, la cual es través del estado de transición **3.TS7** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 10,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), donde se rompe el enlace **C2**-H (1,16 Å en **3.10** y 1,28 Å en **3.TS7**) y se forma el enlace O-H (1,71 Å en **3.10** y 1,38 Å en **3.TS7**). Además, en este proceso el  $L_nPd^{2+}$  se reduce a  $L_nPd^0$ , observándose una elongación del enlace **C2**-Pd al formarse el intermediario **3.11** (2,20 Å en **3.10** y 2,36 Å en **3.TS7**). Finalmente, luego de la descoordinación del Pd se obtiene el producto **3.C2**.

En base a los resultados computacionales obtenidos, se logró determinar que el paso clave para la formación de **3.C2** mediante el mecanismo de tipo Heck es el paso de inserción *syn* del Pd al enlace doble del intermediario **3.4** en el **C3**. Esto está en correlación con informes previos encontrados en la literatura, para el mecanismo de Heck en reacciones con heteroarenos.<sup>44</sup>

La barrera de activación para el proceso clave en el mecanismo tipo-Heck ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) es similar a la que se encontró para el CMD ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 23,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Por lo tanto, los cálculos indican que estos dos procesos podrían estar compitiendo en para la formación del producto **3.C2**.

Por otro lado, en el intermediario **3.5**, el cual se forma por el intercambio de ligando a partir del **3.4**, también se puede llevar a cabo la inserción *syn*. Este proceso conduce a la formación de **3.9b**, a través del estado de transición **3.TS6b** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 31,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , **Figura 3.2**, línea gris). Tras analizar el perfil obtenido para la vía alternativa, se observa que este proceso ésta desfavorecido, tanto cinética como termodinámicamente, en comparación con el de inserción en el intermediario **3.4**. Por lo tanto, este proceso no está en competencia para un mecanismo de tipo Heck y se descarta en nuestro sistema.

### 5.3.1 Mecanismo tipo Heck para arilación en C3

En los resultados expuestos anteriormente hemos logrado explicar los mecanismos que podrían estar implicados en la formación del producto **3.C2**. Estos son: un ciclo catalítico CMD y uno tipo Heck. Por otro lado, en lo que respecta a la formación del producto minoritario **3.C3**, una alternativa mecanística para su formación puede ser un mecanismo de tipo-Heck (**Figura 3.2**, línea verde).

En el perfil computado para la formación del producto **3.C3** (**Figura 3.2**, línea verde) se observó que la inserción del Pd al **C2** en el intermediario **3.4**, a través del estado de transición **3.TS8** ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 13,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), condujo a la formación del intermediario espiránico **3.12** ( $\Delta G_{R,298} = -9,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Los cálculos revelan, sorprendentemente, que éste evoluciona de manera concertada a través de una  $\alpha$ -eliminación de hidrógeno, y la migración 1,2 del grupo carbonilo a través de **3.TS9** ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 42,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), formándose el producto **3.C3** con la liberación de HPdLBr. Este resultado está de acuerdo con informes previos, que involucran la formación de productos de reordenamiento causados por intermediarios de tipo espiránico.<sup>45</sup>

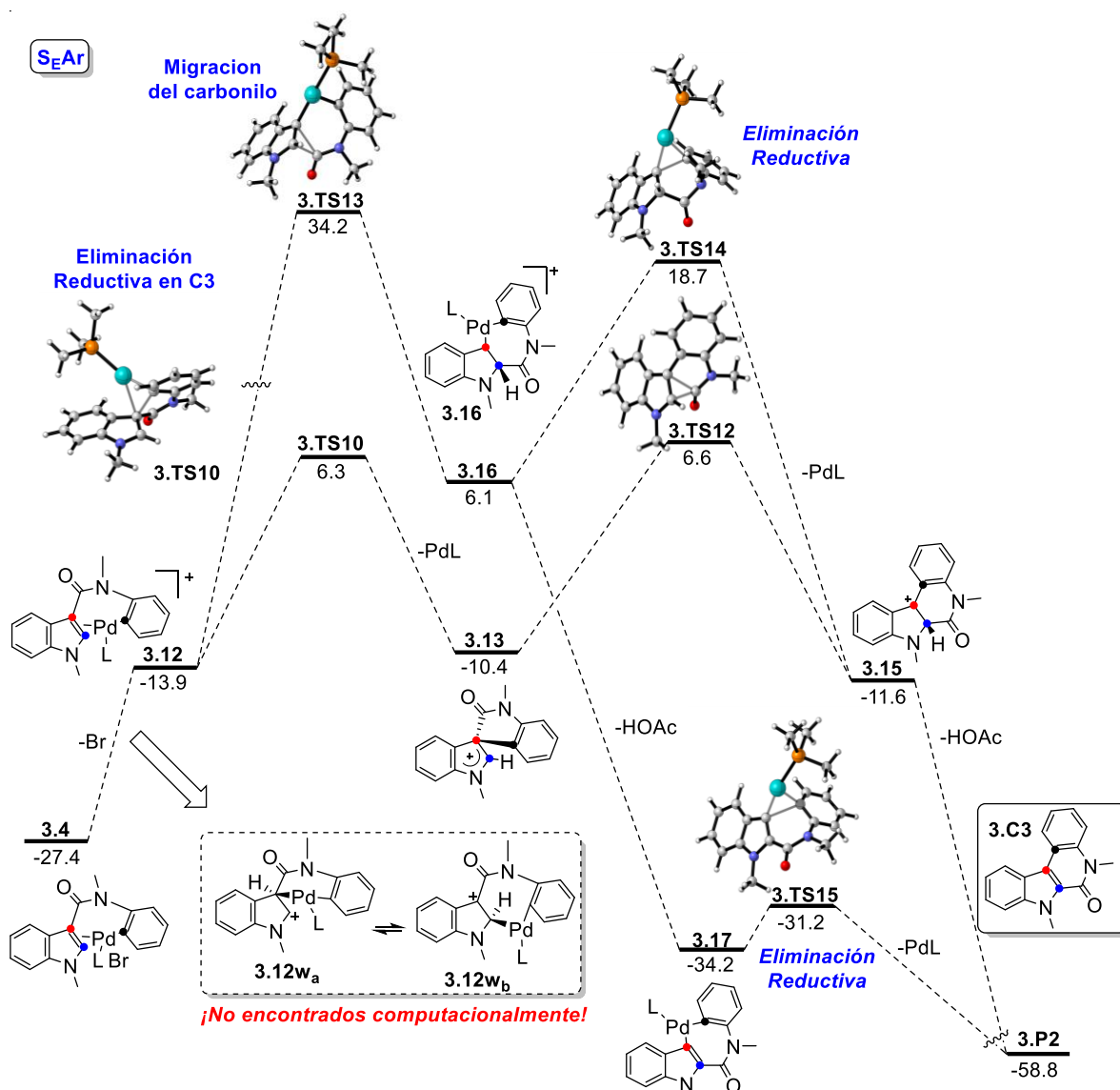
Con los resultados presentados para el mecanismo de tipo Heck, en relación a la obtención del producto **3.C3**, se puede concluir que el paso clave del ciclo catalítico es la migración 1,2 del grupo carbonilo, con la  $\alpha$ -eliminación simultánea de hidrógeno. Este proceso tiene altas barreras de activación ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 42,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), lo cual está totalmente de acuerdo con el porcentaje minoritario del producto **3.C3** observado en los resultados experimentales (**Esquema 3.12**).

### 5.4 Mecanismo S<sub>E</sub>Ar para Arilación en C3

En la **Figura 3.3** se muestra el perfil computado para el ciclo catalítico, que conduce a la formación del producto minoritario **3.C3**, a través de un mecanismo de S<sub>E</sub>Ar. Como se

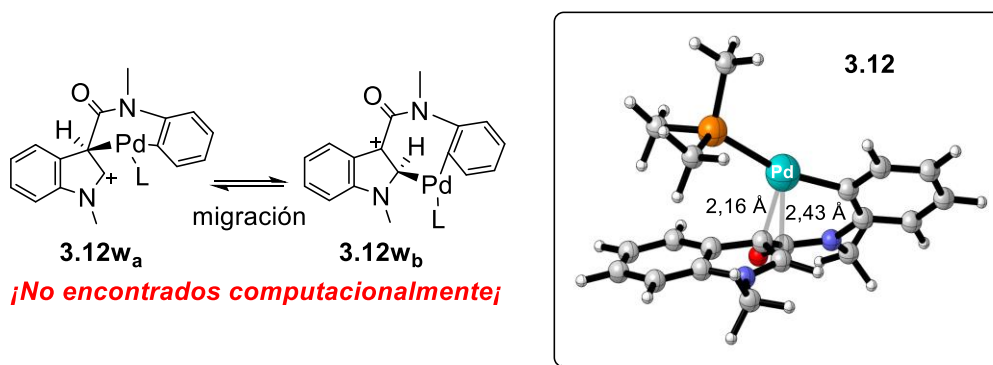
mencionó anteriormente, éste fue propuesto para racionalizar la reactividad de indoles en la posición **C2**. En este apartado, evaluaremos la posibilidad de la participación de dicho mecanismo en la formación del producto minoritario **3.C3**.

El primer paso del mecanismo de  $S_EAr$  involucra la formación de los intermediarios de Wheland (**3.12w<sub>a-b</sub>**, **Figura 3.3**). Esto se produce mediante la adición electrofílica del Pd al **C3** (posición más electrofílica del indol) en el intermediario **3.4**.



**Figura 3.3:** Coordenada de reacción computada para la reacción de **3.1**, catalizado por  $Pd(PMe_3)_2$  (Mecanismos tipo  $S_EAr$ ). Las energías relativas (en  $kcal\ mol^{-1}$ ) incluyen la corrección vibracional del punto cero (ZPVE). Se utilizó el nivel PCM(DMA)-M06-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP.

En el sistema bajo estudio no fue posible caracterizar computacionalmente los intermediarios de Wheland **3.12w<sub>a-b</sub>**. Desafortunadamente, sólo se pudo caracterizar el **3.12**, observando que las optimizaciones de las geometrías de **3.12w<sub>a-b</sub>** convergen en el **3.12** (**Esquema 3.15**). Las características geométricas del éste, muestran una interacción  $\eta^2 \pi$  y no un enlace con el  $C_{sp^3}$  provoca la pérdida de la aromaticidad del anillo. Por lo tanto, no puede postularse un mecanismo  $S_EAr$  sin la presencia de estos intermediarios claves. Es importante destacar que, en algunos informes se descarta el mecanismo  $S_EAr$  al no poder caracterizar este tipo de intermediarios (**3.12w<sub>a-b</sub>**).<sup>24b,46</sup> Sin embargo, en este caso se evaluará la participación de especies catiónicas para la formación del producto minoritario **3.C3**.



**Esquema 3.15:** Intermediarios claves para el mecanismos  $S_EAr$ .

A partir del complejo **3.4**, por la pérdida del ligando  $^-Br$ , se forma la especie catiónica **3.12**, que es un intermediario de tipo  $\eta^2 \pi$ .<sup>47</sup> Los cálculos indicaron que este proceso es altamente endergónico ( $\Delta G_{R,298} = +13,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Seguidamente, se evaluó la posibilidad de la Eliminación Reductiva en **C3** en el intermediario **3.12**, a través del estado de transición **3.TS10**. Este proceso forma el intermediario espiránico catiónico **3.13**, a partir de este, se produce una migración de C3–C2 del acilo, a través del estado de transición **3.TS12** ( $\Delta G_{298}^\ddagger = 17,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) formándose el **3.15**. Finalmente, mediante una desprotonación

asistida por la base el **3.15** genera el producto **3.C3**. La barrera de activación para el proceso global **3.4**  $\rightarrow$  **3.TS12** es de  $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 34,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Por lo tanto, este proceso está energéticamente desfavorecido para la formación el producto **3.C3**.

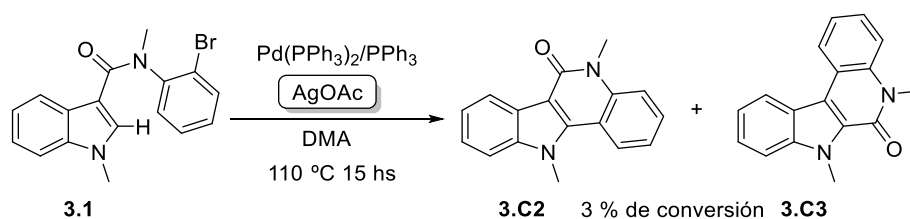
Alternativamente, surge la posibilidad de una migración del grupo carbonilo a partir del intermediario catiónico **3.12**, para formar el **3.16**, a través del estado de transición **3TS.13**. Este proceso se encuentra muy desfavorecido energéticamente debido a la barrera alta de activación para el proceso global **3.4**  $\rightarrow$  **3.TS13** ( $\Delta G_{298}^{\ddagger} = 61,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Además, a partir del intermediario **3.16**, se podrían postular dos posibilidades para llegar a **3.C3**. La primera es una Eliminación Reductiva a través del estado de transición **3.TS14** formando **3.15**, que finalmente mediante una desprotonación forma **3.C3**.

Como segunda alternativa el intermediario **3.16** puede desprotonarse en un proceso altamente exergónico para formar el intermediario **3.17**, el cual finalmente, mediante una Eliminación Reductiva forma **3.C3**.

Con los resultados expuestos anteriormente, podemos concluir que, el mecanismo en el cual participan especies catiónicas tiene un primer paso endergónico (**3.4**  $\rightarrow$  **3.12**,  $\Delta G_{R,298} = +13.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Además, los procesos subsecuentes poseen barreras altas de activación. Esto señala que un proceso que involucra especies catiónicas, podría estar prohibido en nuestro sistema experimental.

Estos resultados han generado evidencia teórica para poder descartar el mecanismo  $S_{EAr}$  para la formación de **3.C3**. A partir de esto, y con el fin de fortalecer la hipótesis de que no participa dicho mecanismo, se desprende, la propuesta de evaluar experimentalmente el efecto de AgOAc para la formación de **3.C3** (**Esquema 3.16**). Se conoce que el efecto de sales de Ag favorece la eficiencia catalítica en arilaciones directas sobre enlaces C–H, cuando está involucrado un mecanismos del tipo  $S_{EAr}$ .<sup>48</sup>





**Esquema 3.16:** Evaluación experimentalmente del efecto de AgOAc en la formación de **3.C3**.

En la reacción estudiada se observó que, al incorporar AgOAc, no se formó el producto de arilación, lo cual indicaría que no está participando un mecanismo  $S_{\text{EAr}}$ . Esto está de acuerdo con lo observado en trabajos previos encontrados en la literatura.<sup>49</sup> Por lo tanto, estos resultados experimentales, conjuntamente con toda la evidencia computacional generada, refuerzan aún más nuestra hipótesis de descartar un mecanismo de  $S_{\text{EAr}}$  en la formación de **3.C3**.

## 6 CONCLUSIONES

En el estudio computacional presentado en este Capítulo, se proporcionó evidencia teórica sobre los mecanismos de la reacción de activación de enlace C–H catalizadas por Pd, para la formación de indoloquinolinonas. Se consideraron diversas alternativas mecanísticas, que pueden estar gobernando el sistema experimental considerado.

Con respecto al mecanismo CMD, se logró conocer que la formación del producto **3.C2** puede llevarse a cabo mediante un ciclo catalítico en el que tiene lugar este tipo de mecanismo, donde la etapa clave es la Metalo-desprotonación asistida por acetato.

Se evaluó el mecanismo de tipo Heck, donde el paso clave es la inserción *syn* al C2 (**3.TS6**). Este proceso tiene una barrera de activación global similar a la que posee el mecanismo de CMD. Por lo tanto, ambos mecanismos se encontrarían igualmente

favorecidos y estarían en competencia para la formación del producto **3.C2**. No se ha logrado descartar ninguna de estas posibilidades.

La formación del producto minoritario **3.C3**, puede llevarse a cabo mediante un mecanismo tipo Heck. En este caso, el paso clave para la formación de **3.C3** es la migración de C3 a C2 del C=O y la  $\alpha$ -eliminación de hidrógeno, y no la inserción *syn* del Pd al enlace doble del indol.

No fue posible caracterizar computacionalmente los intermediarios de Wheland que participan en un mecanismo S<sub>E</sub>Ar. No obstante, se evaluaron los pasos subsiguientes con la participación de especies catiónicas. Se observó que las etapas se encuentran desfavorecidos energéticamente con respecto a los mecanismos CMD y de tipo Heck para la formación de **3.C3**. Esto está de acuerdo con los resultados experimentales sugeridos, donde se evaluó la participación de sales de Ag, llegando a la conclusión de que esta vía estaría prohibida para la formación de **3.C3**.

Los resultados más relevantes discutidos en este Capítulo se encuentran en redacción para ser publicados:

“Mechanistic study of Pd-Catalyzed C–H Activation/Arilation of indole derivatives”

E. D. Sosa Carrizo, G. Quinteros, P. Uberman, I. Fernández and S. E. Martín.

## 7 REFERENCIAS

1. (a) Dyker, G. (Ed.). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany 2005. (b) Chen, X.; Engle, K.; Wang, D.-H., Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (c) Shilov A. E.; Shulpin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879. (d) Labinger. J. A.; Bercaw, J. E. *Nature*, **2002**, *417*, 507. (e) Godula K.; Sames, D. *Science*, **2006**, *312*, 67.

2. (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (b) Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212. (c) Sun, C. L.; Li, B. J.; Shi, Z. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 677. (d) McMurray, L. O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. (e) Yeung, C. S.; Dong, V. M.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (f) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780. (g) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J. Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068; (h) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
3. (a) Beck, E.; Gaunt, M. *Top Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85. (b) Seregin, I.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. (c) Mei, T. S.; Kou, L.; Ma, S.; Engle, K.; Yu, J.-Q. *Synthesis* **2012**, *44*, 1778.
4. (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
5. (a) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 17. (b) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673. (c) Roger, J.; Gottumukkala, A.; Doucet, H. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 20.
6. (a) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C.; Verma, A.; Choi, E. *Molecules* **2013**, *18*, 6620. (b) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 491.
7. (a) Platon, M.; Amardeil, R.; Djakovitch, L.; Hierso, J-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929. (b) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 215.
8. Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.
9. Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A.; Itami, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
10. Lane, B.; Brown, M.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
11. (a) Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467 (b) Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911.
12. Oxgaard, J.; Tenn, W. J.; Nielsen, R. J.; Periana, R. A.; Goddard, W. A., *Organometallics* **2007**, *26*, 1565.
13. Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5887.

14. Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.
15. Winstein, S.; Traylor, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3747.
16. (a) Garcia-Cuadrado, D.; Braga A. A. C.; Maseras F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. (b) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras F.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6021.
17. Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153.
18. Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.
19. Kurzeev, S. A.; Kazankov, G. M.; Ryabov, A. D. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *340*, 192.
20. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
21. Jutand, A. *The Mizoroki-Heck Reaction*; Ed: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, 2009, 1.
22. (a) Steinmetz, M.; Ueda, K.; Grimme, S.; Yamaguchi, J.; Kirchberg, S.; Itami, K.; Studer, A. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1256. (b) Kirchberg, S.; Tani, S.; Ueda, K.; Yamaguchi, J.; Studer A.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2387. (c) Tanaka, D.; Myers, A.G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433.
23. Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.
24. (a) Tang, S-Y.; Zhang, J.; Fu, Y. *Comp. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31. (b) Tang, S. Y.; Guo, Q. X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
25. Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
26. (a) McClure, M. S.; Glover, B.; McSorley, E.; Millar, A.; Osterhout, M. H.; Roschangar, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677. (b) Maeda, K.; Farrington, E. J.; Galardon, E.; John, B. D.; Brown, J. M.; *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 104. (c) Takacs, J. M.; Lawson, E. C.; Clement, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5956. (d) Andersson, P. G.; Schab, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 1. (e) Deeth, R. J.; Smith, A. H.; K. K.; Brown, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229.
27. (a) Kuznetsov, V. F.; Abdur-Rashid, K.; Lough, A. J.; Gusev, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14388. (b) Busacca, C. A.; Swestock, J.; Johnson, R. E.; Bailey, T. R.; Musza, L. Rodger, C. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7553.

28. Hennessy E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.
- 29 (a) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A.W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159. (b) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333. (c) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.
30. Jackson, A. H.; Lynch, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1987**, *2*, 1215.
31. (a) Xiao, Z.; Waters, N.; Woodard, C.; Li, Z.; Lia, P-K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2875. (b) Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q-T.; Bernard, P.; Talapatra, S.; Kozielski, F.; Galmarini, C.; Joseph, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5916. (c) Parrino, B.; Carbone, A.; Muscarella, M.; Spanò, V.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Salvador, A.; Vedaldi, D.; Cirrincione, G.; Diana, P. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9495.
32. (a) Zhang, X.; Zhang-Negrerie, D.; Deng, J.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12750. (b) Lu, S.; Zhang, W.; Pan, J.; Zhang, J. *Synthesis* **2008**, *50*, 1517. (c) Shi, Z. J.; Ren, Y. W.; Li, B.; Lu, S. C.; Zhang, W. *Chem. Com.* **2010**, *46*, 3973. Síntesis de iondoloquinolinas mediante reacciones de C-H activación intramolecular: (d) Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasnaoui, A.; Mérour, J.-Y. *Synthesis* **2000**, 549. (e) Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis* **2006**, 2404.
33. Quinteros, G. (2016). *Síntesis y aplicación de ligandos arsina. Estudios de sistemas catalíticos de Pd y Au.* (Tesis Doctoral). Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
34. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi,

- R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
35. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
36. Weigend, F.; Alhrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.
37. McIver, J. W.; Komornicki, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.
38. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
39. (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999. (c) Chipman, D. M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 5558.
40. (a) Goossen, L. J.; Koley, D. H.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. (b) McMullin, C. L.; Jover, J.; Harvey, J. N.; Fey, N. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833.
41. Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
42. Garcia-Cuadrado, D.; de Mendoza P.; Braga, A. A. C.; Maseras F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.
43. Biswas, B.; Sugimoto, M.; Sakaki, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 3895.
44. (a) Zhang, S.-L.; Shang, Y. Fu, R.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638. (b) Henriksen, S. T.; Norrby, P. O.; Kaukoranta, P.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414. (c) Hu, C. H.; Lee, H. M. Lee, M. T. *Organometallics* **2007**, *26*, 1317. (d) Cui, X.; Li, Z.; Tao, C.-Z.; Xu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2467.
45. (a) Wu, K. J.; Dai, L. X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3772. (b) Broggini G.; Barbera V.; Beccalli E. M.; Borsini E.; Galli S.; Lanza G.; Zecchia. G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 159.
46. Sun, H. Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R. Campeau, L. C. Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.

47. Olah, G. A.; Yu, S. H.; Parker, D. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1983.
48. Lebrasseur N.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926.
49. Zhu Y.-S., Shi B.; Fang R.; Jing X. W. H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5773.

## CAPÍTULO 4\*

---

# Reacciones de $\beta$ -eliminación en complejos de Ni, Pd y Pt. Un estudio a partir del método “*Activation Strain Model*”

1	INTRODUCCIÓN .....	141
1.2	Reacciones de $\beta$ -eliminación.....	141
1.3	Método “ <i>Activation Strain Model</i> ” .....	145
1.3.1	Aspectos Generales de la Metodología ASM.....	145
1.3.2	Diagramas ASM .....	147
2	DETALLES COMPUTACIONALES .....	149
2.1	Caracterización de Complejos.....	149
2.2	ASM en Reacciones Unimoleculares .....	150
3	OBJETIVO GENERAL .....	151
4	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	151
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	152
5.1	$\beta$ -Eliminación en complejos de Ni .....	152
5.1.1	Perfiles de reacción general.....	152
5.1.2	Análisis ASM .....	156
5.2	Influencia en la $\beta$ -eliminación de Metales del Grupo 10 (Ni, Pd, Pt) .....	161
5.2.1	Perfiles de reacción para Pd y Pt .....	161
5.2.2	Análisis ASM: Efecto de metales del grupo 10.....	164
6	CONCLUSIONES .....	167
7	REFERENCIAS .....	168

---

\*Este trabajo fue realizado bajo la dirección del Dr. Israel Fernández en la Universidad Complutense de Madrid, España.



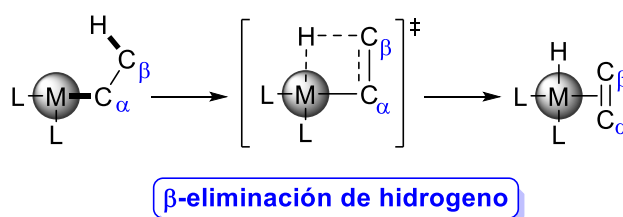


# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.2 Reacciones de $\beta$ -eliminación

Las reacciones de  $\beta$ -eliminación constituyen un proceso fundamental en la química organometálica.<sup>1</sup> Entre ellas, la reacción de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno es uno de los tipos más frecuentes. Particularmente, este proceso ocurre en complejos metal-alquilo y conduce a la formación de un nuevo enlace  $\pi$  C=C y un enlace  $\sigma$  M-H.<sup>2</sup> Las condiciones necesarias para que se lleve a cabo una reacción de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno son (**Esquema 4.1**):

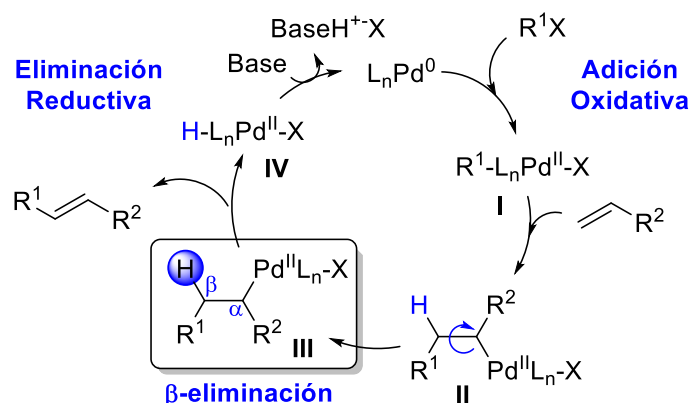
- i) un sitio vacante de coordinación en el metal, necesario para la coordinación del  $\beta$ -hidrógeno que se elimina;
- ii) un átomo de hidrógeno enlazado a un átomo en posición  $\beta$  con respecto al metal;
- iii) una conformación de tipo *syn*-coplanar entre el enlace del metal y el carbono en la posición  $\alpha$  al metal (M-C $_{\alpha}$ ) y el enlace entre el carbono en posición  $\beta$  y el átomo de hidrógeno (C $_{\beta}$ -H).



**Esquema 4.1:** Reacción de  $\beta$ -eliminación general de hidrógeno.

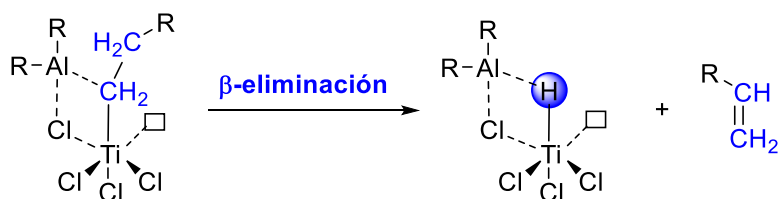
Las reacciones de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno están presentes en el mecanismo de la poderosa herramienta sintética conocida como reacción de Heck.<sup>3</sup> Esta herramienta es una de las metodologías sintéticas más utilizadas para la formación de enlaces C $_{sp^2}$ -C $_{sp^2}$ , y es una de las reacciones catalizadas por Pd más empleadas en la industria de la química fina y de la obtención de productos farmacéuticos.<sup>4</sup> En el mecanismo de la reacción de Heck, la  $\beta$ -

eliminación de hidrógeno ocurre tras la Adición Oxidativa (AO) inicial (**Esquema 4.2**), en la cual se forma el complejo **I**, y después de la inserción *syn* a la olefina, que origina al complejo **II**. Una vez formado el éste, se requiere una rotación alrededor del enlace C–C para lograr la conformación *syn*-coplanar, adecuada para que se pueda llevarse a cabo la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno. El proceso termina con la etapa de eliminación reductiva, que genera el nuevo enlace C–C en el producto final.<sup>5</sup>



**Esquema 4.2:** Mecanismo de la reacción de Heck donde participa la reacción de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.

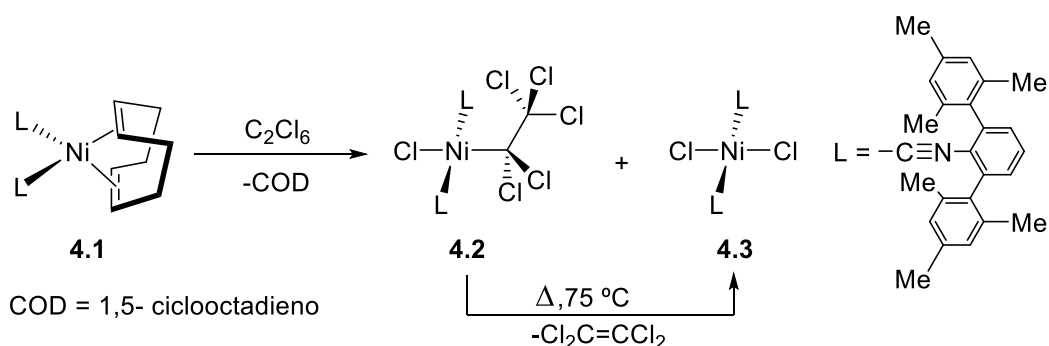
Por otro lado, la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno constituye una de las etapas de terminación en la formación de poliolefinas catalizada por metales de transición. En este caso, el centro metálico del catalizador abstrae un átomo de hidrógeno del carbono  $\beta$  de la cadena del polímero en crecimiento, formando un enlace M–H y produciendo una cadena polimérica que termina con una insaturación (Ver **Esquema 4.3**).<sup>6</sup>



**Esquema 4.3:** Etapa de terminación de cadena polimérica con catalizadores de tipo Ziegler-Natta.

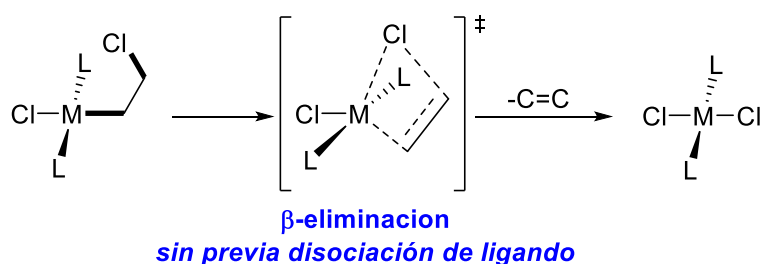
Es importante mencionar que las reacciones de  $\beta$ -eliminación no son exclusivas para el átomo de hidrógeno. De hecho, es conocido que los ligandos cloruros en posición  $\beta$  con respecto al metal pueden también sufrir este tipo de transformaciones.<sup>7</sup> Este particular proceso, rápido e irreversible, ha sido identificado como el principal modo de desactivación del catalizador en la polimerización de poliolefinas, debido a que evita la inserción de un nuevo monómero de olefina en el proceso.<sup>8</sup> Aunque para este tipo de procesos se sugieren mecanismos donde es necesario un sitio vacante en el metal, hasta el momento no se han podido aislar o caracterizar espectroscópicamente complejos de Cl-alkilo, donde participen metales del grupo 10. De hecho, sólo se han podido aislar unos pocos complejos, pero ninguno de ellos es relevante para entender el proceso de polimerización de olefinas.<sup>9</sup>

Es interesante señalar que, recientemente, Figueroa y colaboradores informaron el aislamiento y caracterización de un inusual complejo  $\beta$ -cloro alquilo de Ni.<sup>10</sup> Los autores hicieron reaccionar el complejo **4.1** con un equivalente de hexacloroetano, en *n*-pentano como solvente a temperatura ambiente, obteniendo como productos el complejo **4.2** y el compuesto de la  $\beta$ -eliminación de cloro **4.3**, en una relación 4:1 (**Esquema 4.4**). Por otro lado, cuando el complejo **4.2** se trata a temperaturas mayores (75 °C), se transforma completamente en el complejo **4.3**.



**Esquema 4.4:** Reacción de  $\beta$ -eliminación de cloro sin previa disociación de ligando, informado por Figueroa y colaboradores.<sup>10</sup>

Los estudios cinéticos, que se llevaron a cabo sobre la descomposición del complejo **4.2** al complejo **4.3**, revelaron sorprendentemente que el proceso global es de primer orden, con un valor entrópico negativo ( $\Delta S^\ddagger = -16 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ). Este resultado es consistente con un proceso que ocurre a través de una  $\beta$ -eliminación intramolecular, sin la necesidad de una disociación previa de un ligando para generar una vacante de coordinación. Por lo tanto, concluyen que la  $\beta$ -eliminación de Cl, en el complejo de Ni **4.2**, ocurre a través de un proceso concertado, donde los enlaces  $M-C_\alpha$  y  $C_\beta-Cl$  están alineados en una conformación de tipo *syn*-coplanar, y donde el centro metálico *no requiere un sitio vacante de coordinación* (**Esquema 4.5**), como normalmente ocurre en otros sistemas de polimerización o en los procesos de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno.



**Esquema 4.5:** Mecanismo para  $\beta$ -eliminación de Cl a través de una eliminación en posición apical.

A pesar de estos estudios cinéticos, cabe mencionar que el conocimiento sobre los factores físicos que controlan las barreras de activación y la influencia del metal de transición en este inusual proceso, es ciertamente inexistente. Dicha investigación sería de gran utilidad para evaluar la posibilidad de reacciones de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno sin necesidad de generar un sitio vacante previo de coordinación. Por esta razón, en este Capítulo, se presentarán los resultados de las tendencias relativas de los procesos de  $\beta$ -eliminación tanto de H, como de Cl en complejos del grupo 10, similares a **4.2**, utilizando la novedosa metodología denominada “*Activation Strain Model*”.

### 1.3 Método “*Activation Strain Model*”

#### 1.3.1 Aspectos Generales de la Metodología ASM

Mediante la utilización de ASM se puede lograr entender la reactividad química y, además, se puede explicar el origen de las barreras de activación de un determinado proceso en función de las propiedades físicas de los reactivos de partida.<sup>11</sup> A esta metodología también se la conoce como “*Distortion/Interaction Model*”.<sup>12</sup> Su utilización permite cuantificar las interacciones y deformaciones necesarias, en los reactivos de partida, para alcanzar el estado de transición correspondiente. Así, esta metodología se ha aplicado con éxito en diferentes reacciones fundamentales en química orgánica, a saber: reacciones pericíclicas, de sustitución y eliminación,<sup>13,14</sup> así como en procesos enmarcados dentro de la química organometálica (reacciones de AO y activación de enlaces).<sup>15</sup>

El punto de partida para el análisis ASM es tener en cuenta que dos reactantes separados se acercan desde el infinito y luego empiezan a interactuar. La superficie de energía potencial  $\Delta E(\zeta)$  de un mecanismo se descompone a lo largo de toda la coordenada de reacción en dos términos principales (ec.4.1); *i*) energía de distorsión, denotada como  $\Delta E_{strain}(\zeta)$ , la cual se encuentra asociada a la deformación de los reactantes individuales, con respecto a sus geometrías en el equilibrio, y *ii*) energía de interacción, denominada  $\Delta E_{int}(\zeta)$ , la cual involucra las interacciones necesarias para que los reactantes deformados interactúen.

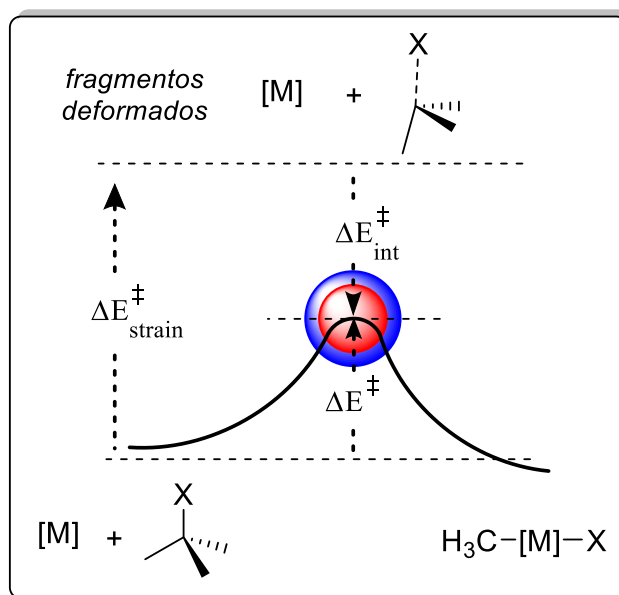
$$\Delta E(\zeta) = \Delta E_{strain}(\zeta) + \Delta E_{int}(\zeta) \quad (4.1)$$

El término de distorsión  $\Delta E_{strain}(\zeta)$  está asociado a la rigidez de los reactantes y al grado de reorganización que deben sufrir los mismos para reaccionar. Por lo tanto, estas deformaciones geométricas son características y diferentes para cada mecanismo de reacción considerado. En general, este término es positivo, es decir que es un factor

desestabilizante a lo largo de la coordenada de reacción. Por otro lado, el término de interacción entre los reactantes deformados denominado  $\Delta E_{int}(\zeta)$  depende de la estructura electrónica y la orientación relativa que tienen los reactantes cuando se acercan el uno al otro. Este término suele ser negativo, por definición estabilizante, y contrarresta el término de deformación.

La relación entre  $\Delta E_{strain}(\zeta)$  y  $\Delta E_{int}(\zeta)$  determina en qué punto energético de la coordenada de reacción ( $\zeta$ ) surgen las barreras de activación. Es decir, en el estado de transición, la energía de activación de una reacción  $\Delta E^\ddagger = \Delta E(\zeta^{TS})$  está constituida por la energía de deformación  $\Delta E_{strain}^\ddagger = \Delta E_{strain}(\zeta^{TS})$ , más la energía de interacción  $\Delta E_{int}^\ddagger = \Delta E_{int}(\zeta^{TS})$  (ec. 4.2, **Figura 4.1**).

$$\Delta E^\ddagger = \Delta E_{strain}^\ddagger + \Delta E_{int}^\ddagger \quad (4.2)$$



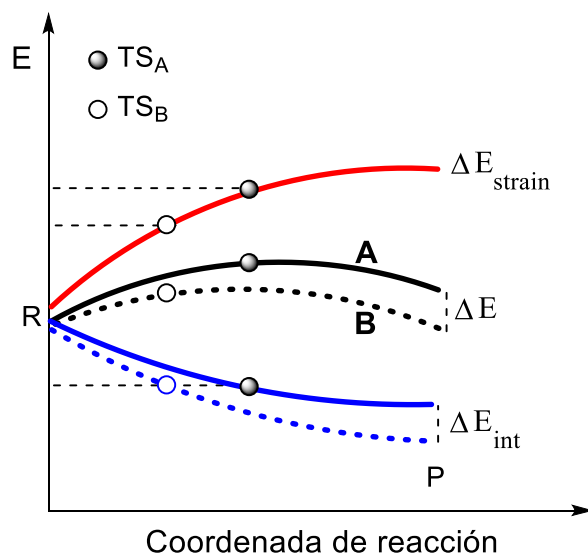
**Figura 4.1:** Ilustración de “*Activation Strain Model*” en la inserción de un complejo metálico a un enlace C–X.

Por lo tanto, el modelo permite comprender, cuantitativamente las tendencias energéticas de distintos estados de transición a lo largo de la coordenada de reacción y entender cómo la

contribución de cada término modifica la altura (y posición) de las barreras energéticas en las reacciones.

### 1.3.2 Diagramas ASM

El diagrama de ASM es un gráfico que muestra el avance de las distintas contribuciones de  $\Delta E_{strain}(\zeta)$  y  $\Delta E_{int}(\zeta)$  en la superficie de energía potencial, para un determinado proceso, a lo largo de toda la coordenada de reacción. A modo de ejemplo, se ilustran los diagramas de ASM de dos reacciones generales (A y B) en la **Figura 4.2**.



**Figura 4.2:** Ilustración de un diagrama de ASM para una reacción arbitraria **A** (curvas sólidas) y **B** (curvas punteadas), ambas reacciones poseen una energía de distorsión ( $\Delta E_{strain}$ , líneas rojas) idéntica a lo largo de la coordenada. La energía de interacción (líneas azules) es más estabilizante para la reacción **B**.

En la **Figura 4.2** está claro que la reacción modelo **B** tiene una menor barrera de activación, y además el correspondiente estado de transición es más próximo a los reactantes. Si solamente se analizan las energías en los estados de transición, se podría concluir que la reacción **B** tiene una menor energía de activación, debido al menor factor de distorsión ( $\Delta E_{strain}$ ). Es decir, la barrera es inferior solamente debido a una menor rigidez



de los reactivos que participan en la reacción **B** en comparación con la reacción **A** porque además, la energía de interacción ( $\Delta E_{int}$ ) en la posición de los estados de transición en ambos casos es idéntica. Sin embargo, si se considera la evolución de ambos procesos a lo largo de toda la coordenada de reacción y no sólo los valores en la posición de los estados de transición, nos daremos cuenta de que esta interpretación es incorrecta.

De hecho, si analizamos la coordenada completa del diagrama de ASM podemos observar que en la reacción **B** el término de interacción  $\Delta E_{int}$  es claramente más estabilizante que en la reacción **A** a lo largo de toda la coordenada de reacción. Esto indica que el término que gobierna el proceso es  $\Delta E_{int}$  y no  $\Delta E_{strain}$ . Por tanto, para todo análisis ASM es imprescindible considerar toda la coordenada de reacción, y no únicamente los estados de transición correspondientes.

El análisis de ASM produce resultados claros y simples para entender las tendencias energéticas en las barreras de activación. Sin embargo, se debe ser muy cuidadoso a la hora de seleccionar la coordenada de reacción a estudiar, ya que esto puede llevar a falsas conclusiones. Existen algunos criterios para la elección de una buena coordenada:

- i) debe estar íntimamente relacionada a la reacción que se quiere estudiar, por ejemplo el enlace C–X en una reacción  $S_N2$ ;
- ii) la coordenada a elegir debe comprender una gran amplitud de correlación con el autovalor negativo obtenido en el análisis vibracional en los estados de transición, el cual corresponde al movimiento del camino de reacción;
- iii) y tener una fuerte reciprocidad con el cálculo de IRC durante gran parte del camino de reacción, antes y después de los estados de transición.

El análisis de ASM lo largo de todo este Capítulo de Tesis se llevará a cabo teniendo en cuenta todos los puntos mencionados anteriormente.

## 2 DETALLES COMPUTACIONALES

### 2.1 Caracterización de Complejos

Todos los cálculos efectuados y que se detallan en este Capítulo fueron llevados a cabo utilizando el programa GAUSSIAN 09.<sup>16</sup> Los reactantes, estados de transición y productos fueron optimizados con el funcional híbrido M06-L,<sup>17</sup> junto con las funciones de base def2-SVP<sup>18</sup> para describir todos los átomos presentes. Las energías de los perfiles de reacción estudiados fueron calculadas como energías electrónicas más la corrección vibracional del punto cero (ZPVE) y como energías libres relativas (G).

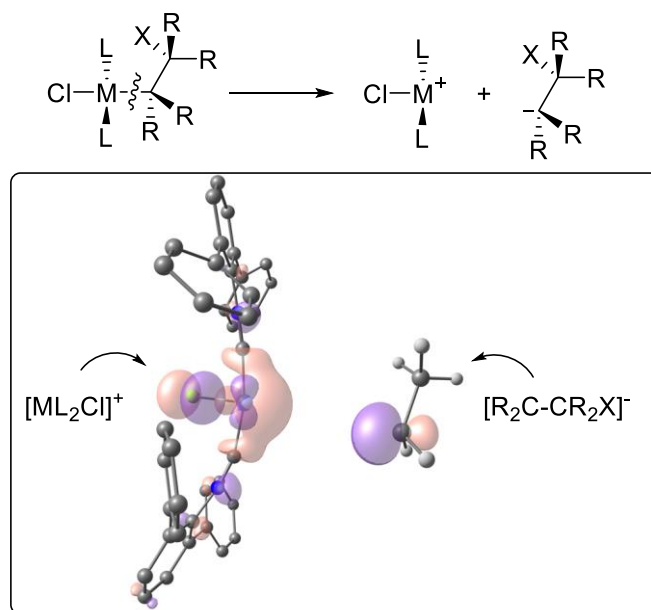
Los reactantes y productos se han caracterizados mediante el cálculo de frecuencias,<sup>19</sup> encontrando que todos los reactivos intermediarios y productos poseen Hessianas positivas, mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo en sus matrices de fuerza diagonalizadas, estando el autovector correspondiente asociado al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción considerada (comprobado mediante el cálculo del método *Intrinsic Reaction Coordinate*, IRC).<sup>20</sup> El efecto del solvente se tuvo en cuenta mediante el modelo *Polarizable Continuum Model*, PCM.<sup>21</sup> Para ello, se realizó un cálculo de tipo *single-point* a partir de las geometrías optimizadas en fase gaseosa, a nivel PCM-M06-L con el conjunto de bases def2-TZVP.<sup>18</sup> Este nivel de cómputo es denotado como PCM(solvente)-M06-L/def2-TZVP//M06-L/def2-SVP (con *n*-pentano o CHCl<sub>3</sub> como solvente). Los índices de Wiberg fueron calculados usando el método *Natural Bond Orbital* (NBO).<sup>22</sup>

## 2.2 ASM en Reacciones Unimoleculares

Originalmente, la metodología de ASM fue desarrollada para el entendimiento de reacciones bimoleculares, donde participan dos reactivos infinitamente separados que luego interactúan para generar el correspondiente estado de transición. Por lo tanto, la utilización de este método en reacciones intramoleculares, como es el caso de la  $\beta$ -eliminación considerada, se transforma en un gran desafío. Sin embargo, es importante mencionar que, recientemente, I. Fernández, F. M. Bickelhaupt y F. P. Cossío<sup>23,24</sup> informaron, en literatura, ejemplos de la aplicación exitosa de ASM en procesos unimoleculares, como reacciones diotrópicas y de ciclación de ene-ene-ines. Para ello, es necesario fragmentar la molécula considerada, teniendo especial cuidado en la elección de dichos fragmentos.

Para el sistema particular bajo estudio, las reacciones de  $\beta$ -eliminación en complejos tipo **4.2 (Esquema 4.5)**, consideraremos en la reacción de  $\beta$ -eliminación como la interacción entre dos fragmentos fuertemente unidos. Éstos quedan seleccionados como:  $[R_2C-CR_2X]^-$  y  $[M]^+$  (**Figura 4.3**). Alternativamente, se consideró una fragmentación de tipo homolítica, es decir, usando fragmentos de naturaleza radicalaria en lugar de iónicos. De este modo, los fragmentos seleccionados pueden verse como dos reactivos que están fuertemente unidos, donde la barrera de activación para la reacción de  $\beta$ -eliminación surge del cambio en la energía de deformación entre  $[ML_2Cl]^+$  y  $[R_2C-CR_2X]^-$  al cambiar su geometría inicial en los reactantes hacia aquella adoptada en el estado de transición ( $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger$ ). Al mismo tiempo tiene lugar el cambio en la energía de interacción ( $\Delta\Delta E_{int}^\ddagger$ ) entre dichos fragmentos deformados. Por tanto, en el estado de transición, se cumple lo expresado por la ec. 4.3:

$$\Delta E^\ddagger = \Delta\Delta E_{strain}^\ddagger + \Delta\Delta E_{int}^\ddagger \quad (\text{ec. 4.3})$$



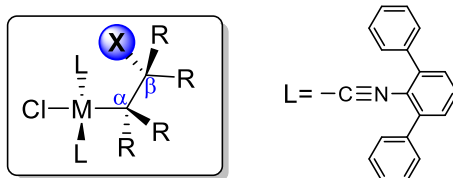
**Figura 4.3:** Fragmentación seleccionada (arriba). Orbitales LUMO y HOMO para cada fragmento  $[\text{ML}_2\text{Cl}]^+$  y  $[\text{R}_2\text{C}-\text{CR}_2\text{X}]^-$  respectivamente (abajo).

### 3 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general en este Capítulo es lograr una comprensión detallada sobre los factores físicos que gobiernan las reacciones de  $\beta$ -eliminación de H y Cl, en las cuales están involucrados metales de transición del grupo 10 (Ni, Pd, Pt; **Esquema 4.4**).

### 4 OBJETIVO ESPECÍFICO

El objetivo específico consiste en estudiar las reacciones de  $\beta$ -eliminación DFT. Para ello, se consideraron los compuestos modelo **4.2a-f** (**Esquema 4.6**), donde los sustituyentes  $\text{Ar}^{\text{Mes}2}$  ( $\text{Ar}^{\text{Mes}2}=2,6-(2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ) del ligando utilizado experimentalmente en el complejo **4.2** se han remplazado por el grupo 2,6-( $\text{C}_6\text{H}_5$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  (**Esquema 4.4**).<sup>10</sup>



**4.2a**, M = Ni, R = Cl, X = Cl

**4.2b**, M = Ni, R = H, X = Cl

**4.2c**, M = Ni, R = Cl, X = H

**4.2d**, M = Ni, R = H, X = H

**4.2e**, M = Pd, R = Cl, X = Cl

**4.2f**, M = Pt, R = Cl, X = Cl

**Esquema 4.6:** Complejos estudiados en el proceso de  $\beta$ -eliminación.

La consecución de este objetivo específico se logrará a través de los siguientes pasos:

- Estudio de las etapas principales involucradas en los procesos de  $\beta$ -eliminación, computando la coordenada de reacción.
- Análisis y racionalización de las tendencias de reactividad en las reacciones de  $\beta$ -eliminación, con el método ASM.
- Evaluación del efecto del solvente y de la naturaleza del metal de transición en el proceso de  $\beta$ -eliminación.

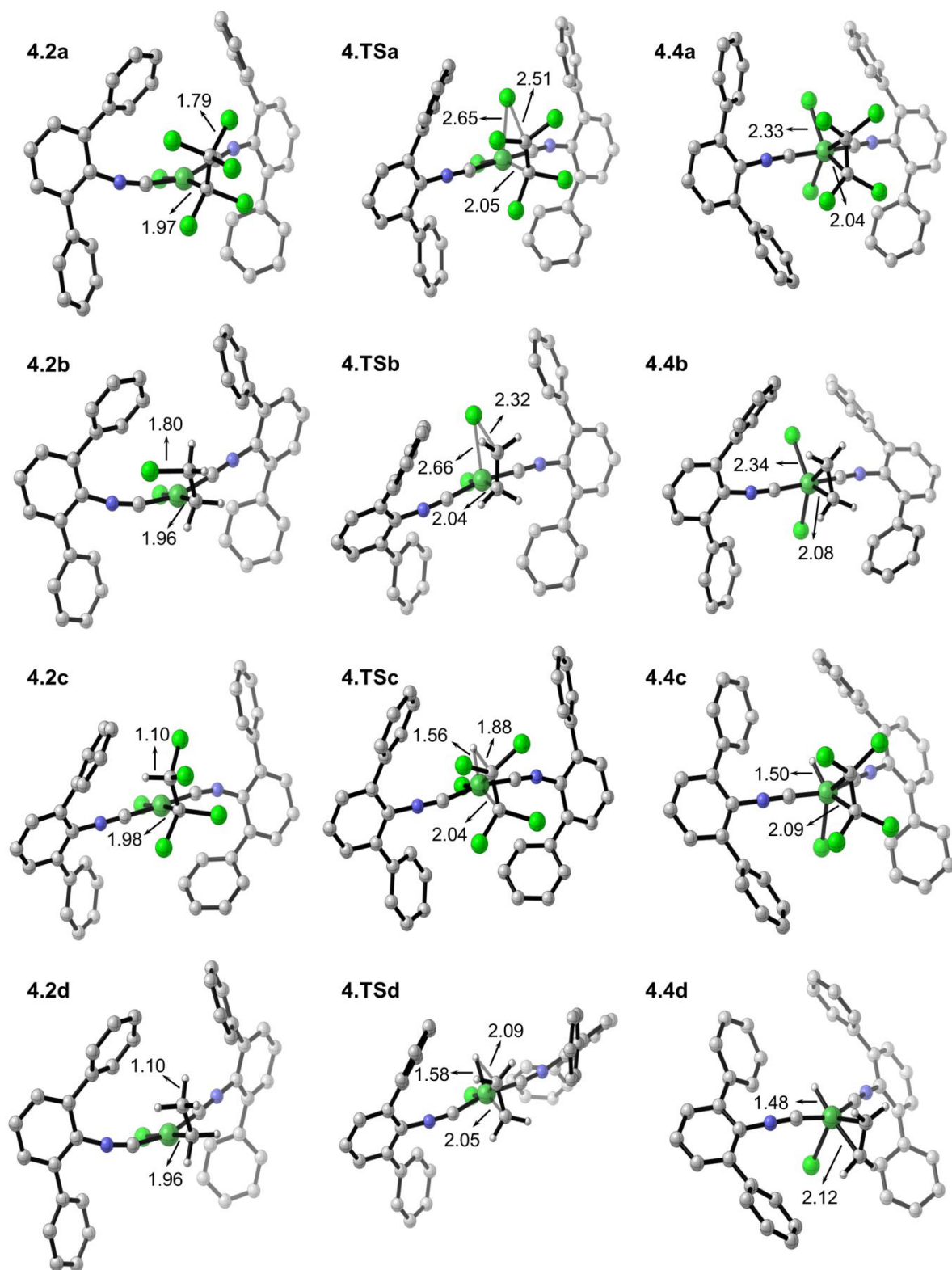
## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 $\beta$ -Eliminación en complejos de Ni

#### 5.1.1 Perfiles de reacción general

Para comenzar nuestro análisis primero se calcularon los perfiles de reacción de los procesos de  $\beta$ -eliminación de H y Cl en los complejos de Ni **4.2a-d** (**Esquema 4.7**). Los perfiles obtenidos se muestran en la **Figura 4.4** y las geometrías optimizadas de los intermediarios claves se representan en la **Figura 4.5**.





**Figura 4.5:** Geometrías totalmente optimizadas a nivel M06L/def2-SVP de las especies involucradas en la reacción de  $\beta$ -eliminación de los complejos **4.2a-d**. Las distancias de enlaces se muestran en Å.

Tras analizar los perfiles computados y las geometrías de los intermediarios claves (ver **Figura 4.4** y **Figura 4.5**), se observó que los cálculos están de acuerdo con un mecanismo concertado de  $\beta$ -eliminación, sin la necesidad de una disociación previa de ligando. Este proceso tiene lugar a través de los estados de transición **4.TSa-d**, en los cuales se forman los enlaces M–X y C=C y se rompe el enlace C–X de manera simultánea. De este modo, se forman los complejos **4.4a-d**, los cuales rápidamente evolucionan mediante la liberación del alqueno ( $R_2C=CR_2$ ) para dar los complejos tetracoordinados **4.3a-d**.

En este estudio se evaluó el efecto de dos tipos de solventes (*n*-pentano y cloroformo) debido a que en el informe experimental (**Esquema 4.4**) se utilizaron precisamente estos dos solventes para llevar a cabo la síntesis y los estudios cinéticos, respectivamente. Como se puede observar en la **Figura 4.4**, no existen cambios significativos en los perfiles de reacción con la incorporación de los distintos solventes. Por otra parte, los cálculos de entalpía de activación para el proceso que involucra al complejo **4.2a** (24,3 kcal/mol, a 25 °C, al nivel PCM(CHCl<sub>3</sub>)-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP) está de acuerdo con la entalpía de activación obtenida experimentalmente por Figueroa y colaboradores<sup>10</sup> para el complejo **4.2** ( $\Delta H^\ddagger = 19 \pm 2$  kcal mol<sup>-1</sup>, en cloroformo como solvente). Por lo tanto, estos resultados validan el método computacional seleccionado para llevar a cabo el estudio en este sistema en particular.

Una notable diferencia observada en los resultados expuestos en los perfiles de reacción en la **Figura 4.4**, es que mientras la  $\beta$ -eliminación de Cl en los complejos **4.2a** y **4.2b** tienen barreras energéticas moderadas, y además son procesos exergónicos, la de  $\beta$ -eliminación de H (complejos **4.2c** y **4.2d**), resultaron ser procesos prohibidos, con altas barreras de activación ( $\Delta E^\ddagger > 50$  kcal/mol) y fuertemente endergónicos. Esto sugiere que la  $\beta$ -



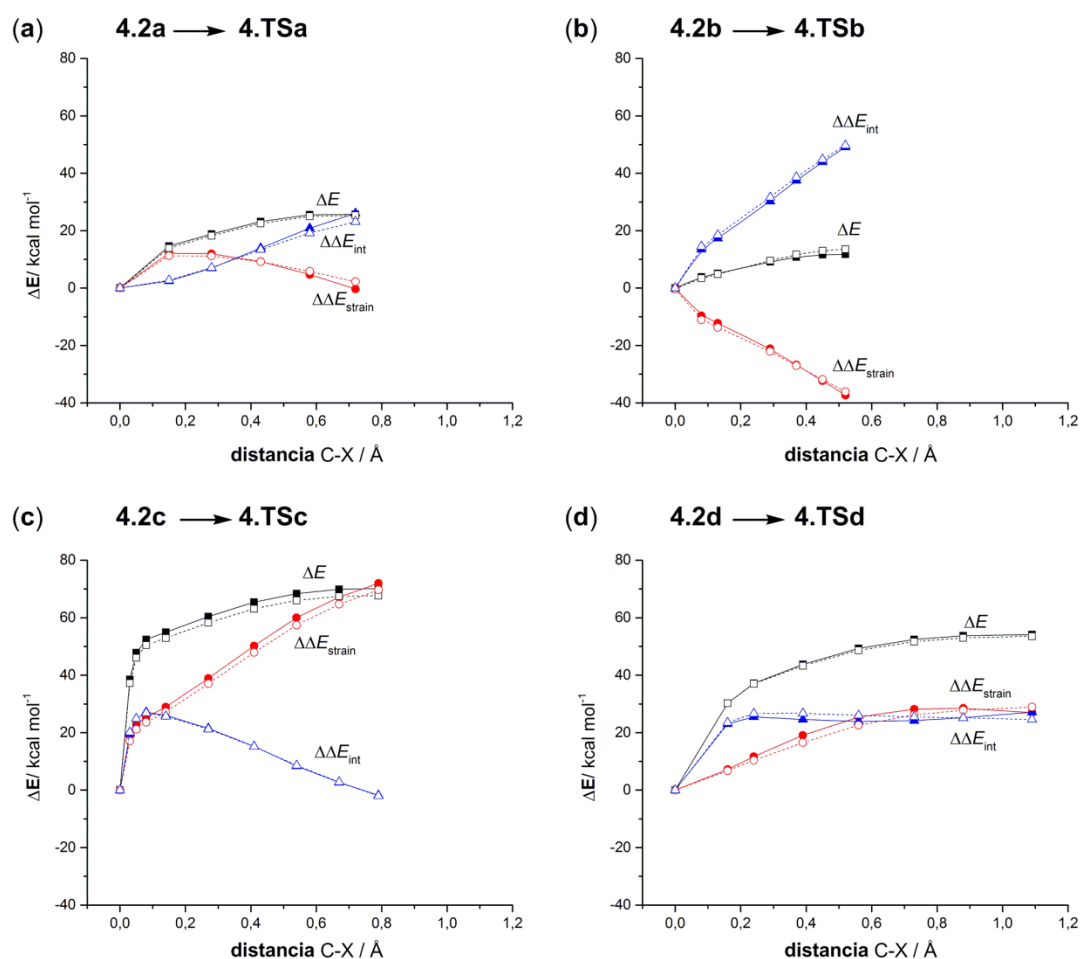
eliminación de H tiene pocas probabilidades de ocurrir sin la previa disociación de un ligando que genere un sitio vacante en el metal.

Además, un dato interesante es que cuando en el complejo **4.2a** ( $\Delta E^\ddagger = 24,5$  kcal/mol, **4.TSa**) todos los átomos de Cl (excepto aquel que experimenta la  $\beta$ -eliminación) son reemplazados por H, las barreras de energía de activación son notablemente menores ( $\Delta E^\ddagger = 11,8$  kcal/mol, **4.TSb**). Basándonos en estos resultados, se puede predecir que el complejo **4.2b** tendría un tiempo de vida menor que el complejo **4.2a**, y por lo tanto, mediante una favorable  $\beta$ -eliminación de Cl, éste se convierte en el correspondiente complejo M–Cl **4.3b**.

### 5.1.2 Análisis ASM

Con el análisis ASM se obtuvo un entendimiento cuantitativo de las tendencias energéticas y los factores físicos que gobiernan las barreras de activación en las reacciones de  $\beta$ -eliminación. En la **Figura 4.6** se muestran los diagramas de ASM calculados a lo largo de la coordenada de reacción, desde reactivos hasta los correspondientes estados de transición, representando la variación de energía en función del cambio en la distancia del enlace C–X (enlace que se rompe en el proceso). Además, datos seleccionados se muestran en la **Tabla 4.1**.

En el sistema se pudo observar que la diferencia en las barreras de activación computadas está directamente relacionada con la fuerza de enlace C–X del átomo que experimenta el proceso de  $\beta$ -eliminación (enlace parcialmente disociado en todos los estados de transición, **Figura 4.5**). Por ejemplo, comparando los complejos **4.2a** (R = Cl y X = Cl) y **4.2c** (R = Cl y X = H), la gran diferencia en las barreras de activación (H  $\gg$  Cl) se correlaciona con la mayor fuerza del enlace C–H respecto al enlace C–Cl.<sup>25</sup>



**Figura 4.6:** Análisis ASM de las reacciones de  $\beta$ -eliminación de los complejos **4.2a-d**. Toda la información se computó a nivel M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP (líneas punteadas) y PCM(CHCl<sub>3</sub>)-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP (líneas sólidas).

Empezaremos nuestro análisis de ASM teniendo en cuenta los complejos **4.2a** (R = X = Cl) y **4.2c** (R=Cl y X = H). Los diagramas de ASM (**Figura 4.6**) mostraron un comportamiento muy diferente entre estos complejos. De hecho, los cambios en el diagrama son tan radicales que los términos de activación ( $\Delta\Delta E_{strain}$  y  $\Delta\Delta E_{int}$ ) se han invertidos uno con respecto al otro.

Para el complejo **4.2c** el término de distorsión  $\Delta\Delta E_{strain}$  es claramente desestabilizante a lo largo de toda la coordenada de reacción, mientras que, la contribución de la energía de

interacción en el cambio de las tendencias es insignificante ( $\Delta\Delta E_{int}^\ddagger = -2,0$  kcal mol<sup>-1</sup>). Por lo tanto, la deformación se convierte en el factor principal responsable de la barrera de activación para este proceso ( $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger = 69,7$  kcal mol<sup>-1</sup> y  $\Delta E^\ddagger = 67,7$  kcal mol<sup>-1</sup>; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Por el contrario, en el caso del complejo **4.2a**, el término de distorsión  $\Delta\Delta E_{strain}$  es únicamente desestabilizante al comienzo de la coordenada de reacción y se convierte en insignificante cerca del estado de transición ( $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger = 2,2$  kcal mol<sup>-1</sup>). Por tanto, en este sistema la diferencia en la energía de interacción entre los reactantes deformados es prácticamente el único factor que controla la barrera de activación ( $\Delta\Delta E_{int}^\ddagger = 23,1$  kcal mol<sup>-1</sup> y  $\Delta E^\ddagger = 25,3$  kcal mol<sup>-1</sup>, ver **Tabla 4.1**).

Las tendencias encontradas en los términos de  $\Delta\Delta E_{int}$ , en los diagramas de ASM para los complejos **4.2a** y **4.2c** podrían estar relacionadas con el cambio de coordinación en el complejo inicial, en el cual el carbanión C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>X<sup>-</sup> está fuertemente unido al metal de transición. Por ejemplo, si comparamos el complejo **4.2c**, el carbanión C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>H<sup>-</sup> se encuentra altamente estabilizado, debido a los sustituyentes R = Cl. En cambio un carbanion de tipo C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> se coordina más fuertemente al metal (energía de coordinación, 92,6 kcal mol<sup>-1</sup> para el ligando C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>H<sup>-</sup> y 128,7 kcal mol<sup>-1</sup> para C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>, ver **Tabla 4.2**). Por otro lado, el ligando H<sup>-</sup> se encuentra fuertemente coordinado en el complejo **4.2c**, lo cual explica la estabilización en zonas cercanas al estado de transición (energía de coordinación 109,3 kcal mol<sup>-1</sup> de H<sup>-</sup> en el complejo **4.4c**, **Tabla 4.2**). Estos valores encontrados en la fuerza de coordinación explican por qué el término de interacción  $\Delta\Delta E_{int}$  es desestabilizante al comienzo en la coordenada de reacción, pero luego disminuye en la región cercana al estado de transición.

**Tabla 4.1:** Análisis ASM de las reacciones de  $\beta$ -eliminación de los complejos **4a-f**.<sup>[a]</sup>

Complejo	<b>4.2a</b>	<b>4.2b</b>	<b>4.2c</b>	<b>4.2d</b>	<b>4.2e</b>	<b>4.2f</b>
$\Delta E^\ddagger$	25,3 (25,7)	13,6 (11,8)	67,7 (70,1)	53,5 (54,1)	29,3 (29,3)	33,8 (33,7)
$\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger$ <sup>[b]</sup>	2,2 (-0,3)	-36,1 (-37,3)	69,7 (71,9)	28,9 (27,0)	-1,8 (-5,9)	0,3 (-3,4)
$\Delta\Delta E_{int}^\ddagger$ <sup>[c]</sup>	23,1 (26,0)	49,7 (49,1)	-2,0 (-1,8)	24,6 (27,1)	31,1 (35,2)	33,5 (37,1)
$\Delta E_{int}(TS)$	-131,1 (-67,0)	-152,7 (-81,6)	-161,9 (-100,1)	-192,0 (-112,8)	-123,3 (-56,8)	-133,0 (-61,6)
$\Delta E_{int}(R)$	-154,2 (-93,1)	-202,4 (-130,6)	-159,8 (-98,3)	-216,6 (-139,9)	-154,6 (-92,0)	-166,5 (-98,7)
$r(M-C)^{[d]}$	1,97 (2,05)	1,96 (2,04)	1,98 (2,04)	1,96 (2,05)	2,10 (2,32)	2,09 (2,14)
$r(M-X)^{[d]}$	3,47 (2,65)	1,96 (3,72)	2,99 (1,56)	3,08 (1,58)	3,50 (2,88)	3,53 (3,07)
$r(C-X)^{[d]}$	1,79 (2,51)	1,80 (2,32)	1,10 (1,88)	1,10 (2,09)	1,79 (2,62)	1,79 (2,62)

[a] Energías calculadas en kcal mol<sup>-1</sup>, distancias de enlace en Å, a nivel M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP y a nivel PCM(CHCl<sub>3</sub>)-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP (entre paréntesis). [b]  $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger$  es el cambio de distorsión de los fragmentos [R<sub>2</sub>C-CR<sub>2</sub>X]<sup>-</sup> y [ML<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> desde las geometrías de reactivos a los estados de transición. [c]  $\Delta\Delta E_{int}^\ddagger$  es el cambio de energía de interacción entre los fragmentos [R<sub>2</sub>C-CR<sub>2</sub>X]<sup>-</sup> y [ML<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup> desde las geometrías de reactivos a los estados de transición.  $\Delta E_{int}(TS)$  y  $\Delta E_{int}(R)$  corresponde a la diferencia entre valores de energía de los estados de transición y los reactivos. [d] Las distancias de enlace corresponden a los reactivos de partida y estados de transición (entre paréntesis).

En el complejo **4.2d** (R=H y X = H), el carbanión no-estabilizado, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> se coordina fuertemente al metal (energía de coordinación 128,7 kcal mol<sup>-1</sup>, **Tabla 4.2**). En consecuencia, el término  $\Delta\Delta E_{int}$  aumenta en valor absoluto al principio del proceso y luego se mantiene prácticamente constante hasta alcanzar el estado de transición **4.TSd**. En el caso del complejo **4.2a**, la fuerza de coordinación del carbanión C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub><sup>-</sup> es menor debido a la capacidad aceptora de densidad electrónica de los sustituyentes Cl (energía de coordinación 59,5 kcal mol<sup>-1</sup>, **Tabla 4.2**). Como la reacción de  $\beta$ -eliminación conduce a la formación del complejo **4.4a**, en el cual el ligando cloruro y el ligando alqueno (C<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>) no están coordinados fuertemente al metal (energía de coordinación 63,9 kcal mol<sup>-1</sup> y 17,6 kcal mol<sup>-1</sup>

respectivamente, **Tabla 4.2**), el término  $\Delta\Delta E_{int}$  aumenta de manera constante a la largo de toda la coordenada de reacción.

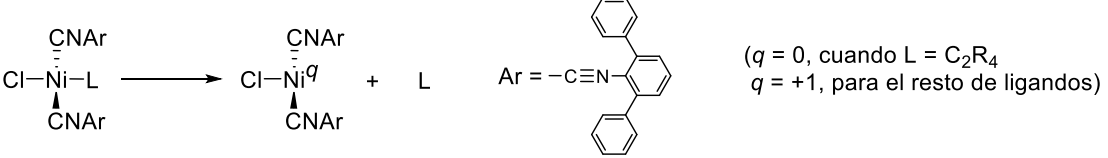
En el complejo **4.2b** (R = H y X = Cl) se observó que el término  $\Delta\Delta E_{int}$  sigue una tendencia de aumento similar a la del **4.2a** (R = X = Cl). Por el contrario, el término  $\Delta\Delta E_{strain}$  es claramente estabilizante a lo largo de toda la coordenada de reacción ( $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger = -36,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), lo que compensa el efecto desestabilizante del término  $\Delta\Delta E_{int}$ . Como consecuencia, la correspondiente barrera de activación es notablemente más baja para el complejo **4.2b** ( $\Delta E^\ddagger = 13,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). El origen de esta fuerte estabilización provocado por término de distorsión se encuentra en la gran inestabilidad termodinámica de la especie  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}^-$ , que espontáneamente se disocia a  $\text{C}_2\text{H}_4$  y  $\text{Cl}^-$ . Por lo tanto, en el estado de transición el fragmento aniónico orgánico  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}^-$  adopta una geometría similar a la que tendría en el equilibrio, es decir un complejo de  $\text{C}_2\text{H}_4$  y  $\text{Cl}^-$ . Como resultado, el término  $\Delta\Delta E_{strain}$  se vuelve cada vez más estabilizante, a medida que se acerca al estado de transición **4.TSb**.

Se observó, que para el complejo **4.2a**, en la geometría de equilibrio del carbanión  $\text{C}_2\text{Cl}_5^-$  el átomo de Cl, que sufre la  $\beta$ -eliminación, se encuentra débilmente unido al átomo de carbono (del mismo modo que sucedió con  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}^-$ ). Nuestra hipótesis es soportada por el cálculo del orden de enlace de Wiberg, el cual indica una baja energía de disociación del carbanión  $\text{C}_2\text{Cl}_5^-$  para formar  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$  y  $\text{Cl}^-$  ( $6,0 \text{ kcal mol}^{-1}$  y WBI = 0,21 en C-Cl). Estos resultados pueden ser extrapolados a lo observado en la baja desestabilización del término de distorsión  $\Delta\Delta E_{strain}$  para el complejo **4.2a** ( $\Delta\Delta E_{strain}^\ddagger = 2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

Por otro lado, los carbaniones  $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{H}^-$  (**4.2c**, X = H) y  $\text{C}_2\text{H}_5^-$  (**4.2d**, X = H) tienen unido fuertemente al carbono el átomo a ser  $\beta$ -eliminado en sus correspondientes geometrías en el equilibrio. Esto quedó demostrado, nuevamente, en las altas energía de disociación del

átomo a ser  $\beta$ -eliminado ( $X = H$ ), donde los valores calculados:  $81.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $C_2Cl_4H^-$  y  $21.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  para  $C_2H_5^-$ . Esto sugiere que dichos fragmentos necesitan ser fuertemente deformado para alcanzar los estados de transición. Por esta razón, el término  $\Delta\Delta E_{strain}$  aumenta de manera uniforme y se hace más desestabilizante a lo largo de toda la coordenada de reacción en los complejos **4.2c** y **4.2d**.

**Tabla 4.2:** Energías de fuerza de enlace del ligando (L) en complejos tipo **4.2**.

								
L	H <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> H <sup>-</sup>	C <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> <sup>-</sup>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>
$\Delta E$	109,3	63,9 (60,3) <sup>[b]</sup>	120,7	128,7	92,6	59,5 (64,8) <sup>[b]</sup>	28,9	17,6
$\Delta G$	102,9	56,3 (51,7) <sup>[b]</sup>	111,6	117,8	77,0	44,0 (50,2) <sup>[b]</sup>	16,3	4,2

[a] Energías calculadas en  $\text{kcal mol}^{-1}$ , a nivel PCM(CHCl<sub>3</sub>)-M06 L/def2-TZVP//M06L/def2- SVP. [b] Los valores de energías entre paréntesis corresponden a los complejos de Pt.

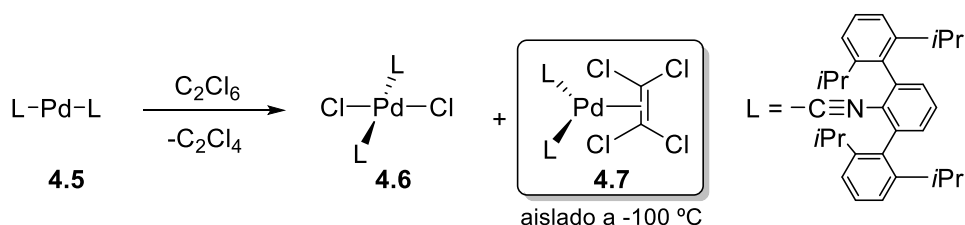
Considerando los resultados obtenidos sobre las reacciones de  $\beta$ -eliminación, en los sistemas seleccionados, se puede concluir que este tipo de procesos está regido principalmente por dos factores: 1) el cambio en la fuerza de coordinación de los ligandos etilo y alqueno en la transformación de los complejos **4.2** a los complejos **4.4**, lo cual afecta notablemente al término de interacción, y 2) la estructura y fuerza de coordinación del ligando carbaniónico etilo, que controlan el factor de distorsión  $\Delta\Delta E_{strain}$  en todos los casos.

## 5.2 Influencia en la $\beta$ -eliminación de Metales del Grupo 10 (Ni, Pd, Pt)

### 5.2.1 Perfiles de reacción para Pd y Pt

Con el fin de profundizar el estudio en las reacciones de  $\beta$ -eliminación hemos explorado el efecto de los metales de transición del grupo 10 en este particular proceso. En el mismo

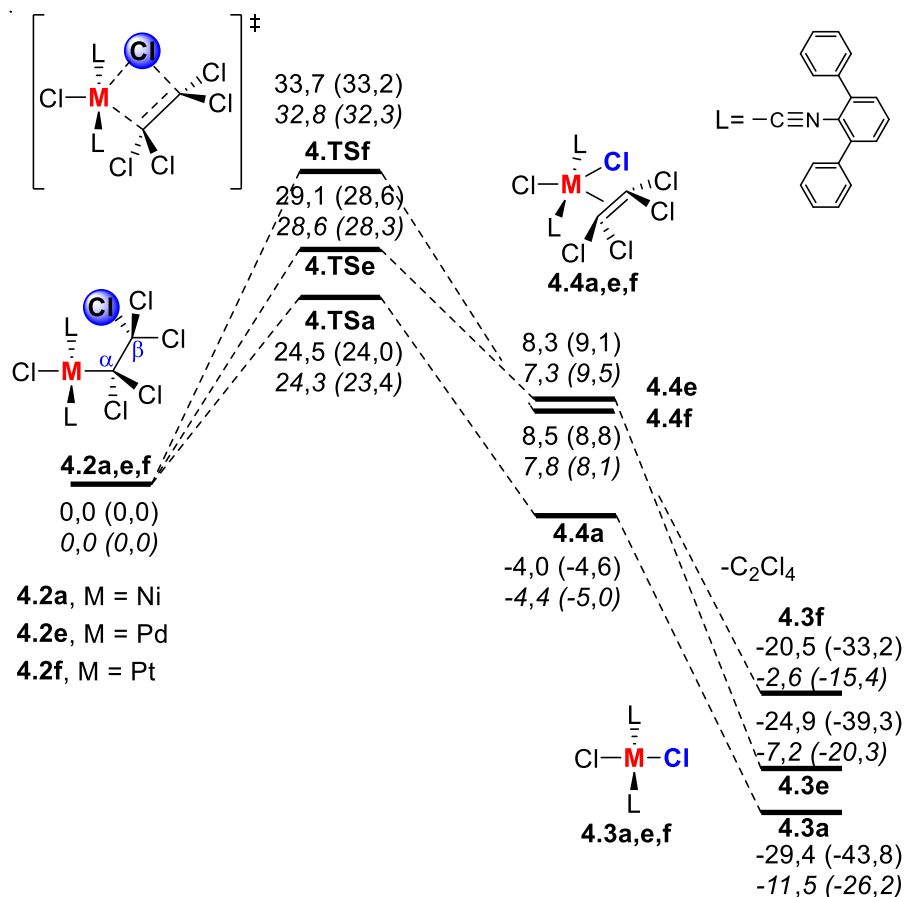
trabajo desarrollado por Figueroa y colaboradores<sup>10</sup> mencionado anteriormente, se observó que el complejo  $[\text{Pd}(\text{CNAr}^{\text{Dipp}2})_2]$  (**4.5**,  $\text{Ar}^{\text{Dipp}2} = 2,6-(2,6-(i\text{Pr})_2\text{C}_6\text{H}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ) se transformó fácilmente en el *trans*- $[\text{PdCl}_2(\text{CNAr}^{\text{Dipp}2})_2]$  (**4.6**) en cloroetano como solvente, a temperatura ambiente (**Esquema 4.8**). Además, el complejo M–alqueno **4.7** se consiguió aislar y caracterizar cuando la reacción se llevó a cabo a  $-100\text{ }^\circ\text{C}$ . Aunque no lograron aislar el análogo de  $\text{L}_n\text{Pd}$  similar al complejo **4.2** de Ni, estos resultados sugieren de manera clara que la reacción de  $\beta$ -eliminación de Cl ocurriría sin la previa disociación, de manera análoga al complejo inicial de Ni.



**Esquema 4.8:** Reacción de  $\beta$ -eliminación de Cl en el complejo **4.5** de Pd informado por Figueroa y colaboradores.<sup>10</sup>

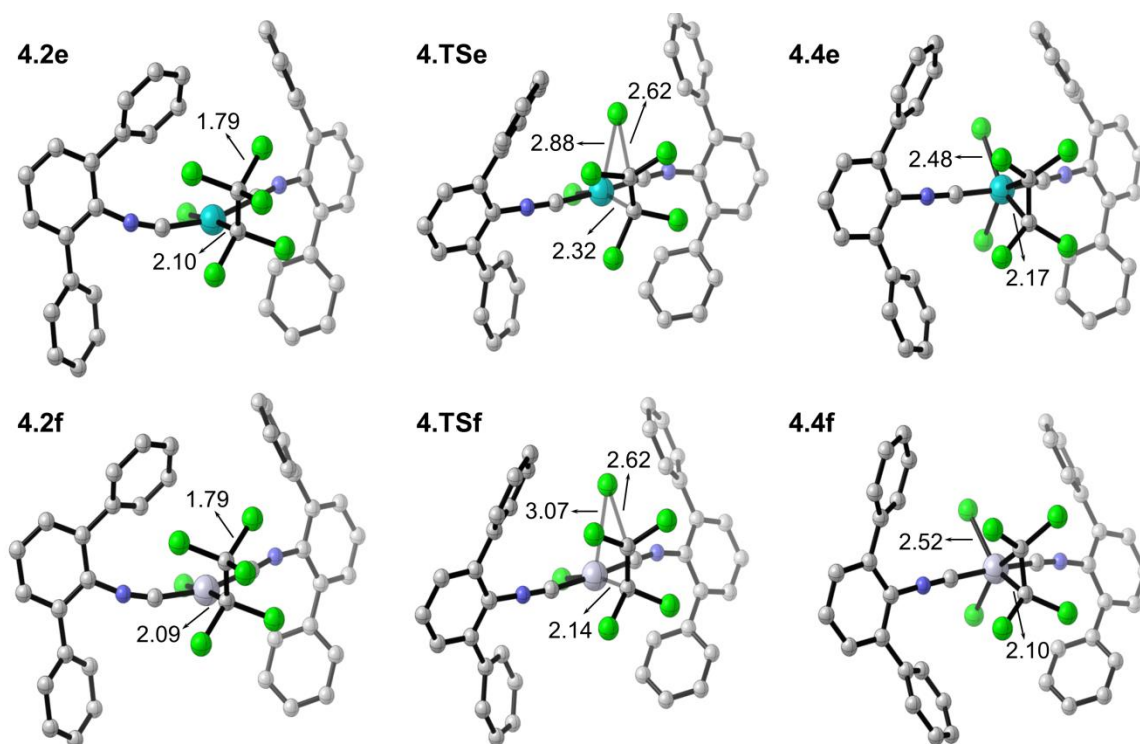
Los perfiles de reacción computados y las geometrías de los intermediarios principales para los complejos **4.2a** (Ni), **4.2e** (Pd) y **4.2f** (Pt) se muestran en la **Figura 4.7**; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y en la **Figura 4.8**, respectivamente. A partir de estos resultados se puede observar claramente que la  $\beta$ -eliminación de Cl, para los complejos que contienen Pd y Pt, ocurren con barreras de activación más altas que para el complejo de Ni ( $\Delta E^\ddagger = 29.1$  y  $33.7\text{ kcal mol}^{-1}$  para **4.2e** y **4.2f** respectivamente). Además, tal como evidencian las geometrías, los estados de transición correspondientes son más tardíos con respecto al estado de transición **4.TS<sub>a</sub>** (distancias  $\text{C}\cdots\text{Cl}$  de  $2,62\text{ \AA}$  para **4.TS<sub>e</sub>** y **4.TS<sub>f</sub>** y  $2,51\text{ \AA}$  para **4.TS<sub>a</sub>**, **Figura 4.8**). A pesar de que la formación de los complejos **4.4e** y **4.4f** es endergónica, se observó que la liberación del alqueno, en este caso  $\text{C}_2\text{Cl}_4$ , es un

proceso fuertemente exergónico en todos los casos, lo que compensa la endergonicidad del paso anterior.



**Figura 4.7:** Coordenada de reacción computada para la reacción de  $\beta$ -eliminación de los complejos **4.2a,e,f**. Las energías relativas (en kcal/mol) incluyen la corrección vibracional del punto cero (ZPVE), mientras que las energías libres de Gibbs (calculadas a 298 K) se muestran entre paréntesis). Se utilizó el nivel PCM(pentano)-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP (fuente normal) y PCM(cloroformo)-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP (fuente itálica).





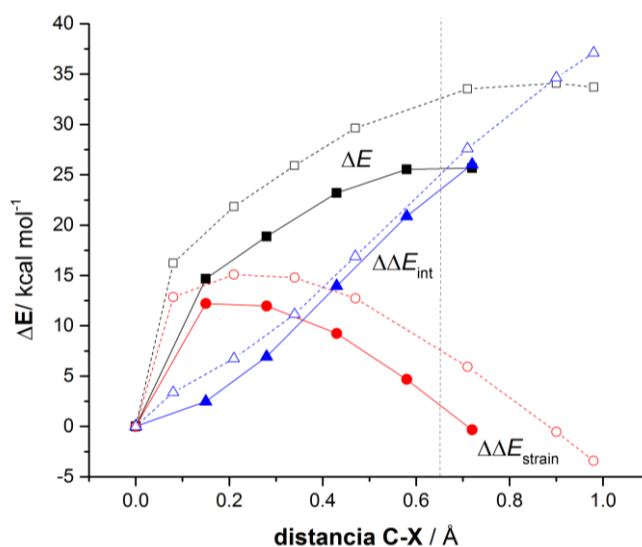
**Figura 4.8:** Geometrías totalmente optimizadas a nivel M06L/def2-SVP de las especies involucradas en la reacción de  $\beta$ -eliminación de los complejos **4.2e-f**. Las distancias de enlaces se muestran en  $\text{\AA}$ .

### 5.2.2 Análisis ASM: Efecto de metales del grupo 10

Para una mejor comprensión sobre los factores que originan una mayor barrera de activación en la  $\beta$ -eliminación de Cl de complejos con los metales más pesados del grupo 10 (**4.2a** y **4.2f**), se utilizará nuevamente el análisis ASM en los complejos (**Figura 4.9**).

Si bien los dos sistemas comparados presentan una gran similitud en sus diagramas computados de ASM, se observó algunas diferencias significativas en los términos de interacción y distorsión. En el complejo **4.2f** ( $M = \text{Pt}$ ) la mayor barrera de activación para la  $\beta$ -eliminación de Cl se debe, en parte, a la mayor interacción desestabilizante entre los fragmentos deformados a lo largo de toda la coordenada de reacción. De hecho, en el mismo cambio en la distancia del enlace C–Cl ( $0,65 \text{ \AA}$ ), el complejo **4.2f** tiene un valor de  $\Delta\Delta E_{int} = 24,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mientras que el complejo **4.2a** posee un valor inferior de  $\Delta\Delta E_{int} = 21,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . De la misma forma que hemos explicado para los sistemas anteriores, este

comportamiento puede ser atribuido a la habilidad de coordinación del carbanión  $C_2Cl_5^-$ , en el fragmento metálico, como demuestran los valores de energía de coordinación calculados: energía de coordinación  $64,8 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el complejo **4.2f**  $>$   $59,5 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el **4.2a** (Tabla 4.2).

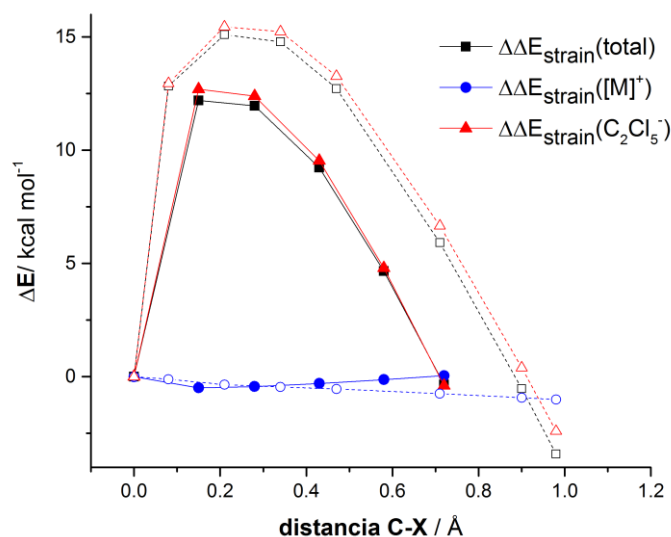


**Figura 4.9:** Análisis ASM comparativo de la reacción de  $\beta$ -eliminación de Cl en los complejos de Ni **4.2a** (línea sólida) y de Pt **4.2f** (línea punteada). Toda la información está computada a nivel PCM( $CHCl_3$ )-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP.

Por otro lado, podemos observar en el diagrama de ASM que el cambio en la energía de distorsión ( $\Delta\Delta E_{strain}$ ) para el complejo **4.2a** es más estabilizante a la largo de toda la coordenada de reacción comparado con el de Pt **4.2f** (Figura 4.9). Así, para el mismo valor de enlace C–Cl ( $0,65 \text{ \AA}$ ), el complejo **2.4f** tiene un valor de  $\Delta\Delta E_{strain} = 8,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mientras que el complejo **2.4a** tiene un valor inferior de  $\Delta\Delta E_{strain} = 4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Finalmente, para evaluar la influencia de cada fragmento en el término de distorsión, se separaron estos últimos en la contribución del fragmento metálico y orgánico  $C_2Cl_5^-$  (Figura 4.10).

Se puede observar que, la mayor contribución al término de distorsión en los complejos **4.2a** y **4.2f**, se debe casi exclusivamente al fragmento orgánico. Sin embargo, en la **Figura 4.10** se puede observar que, el fragmento metálico también contribuye en cierta forma. De hecho, el fragmento orgánico está más débilmente enlazado al Ni que al de Pt, lo que hace que la geometría del fragmento del carbanión  $C_2Cl_5^-$  en el complejo de Ni se parezca más la geometría del estado de transición, lo cual se traduce en una menor energía de deformación. En consecuencia, la menor desestabilización en los términos de distorsión  $\Delta\Delta E_{strain}$  y de interacción  $\Delta\Delta E_{int}$  en el complejo **4.2a** hacen que este complejo presente una barrera de activación menor que sus análogos de Pd y Pt.



**Figura 4.10:** Análisis ASM comparativo de la reacción de  $\beta$ -eliminación de Cl en los complejos de Ni **4.2a** (línea sólida) y de Pt **4.2f** (línea punteada). Toda la información está computada a nivel PCM( $CHCl_3$ )-M06L/def2-TZVP//M06L/def2-SVP.

Con los resultados expuestos se puede concluir que las barreras de activación más altas calculadas para los complejos de Pd y Pt se pueden atribuir a dos factores principales:

1) la fuerza de enlace creciente en el enlace M–C (Ni <Pd <Pt), lo que provoca una  $\Delta\Delta E_{int}$  más desestabilizante, y

2) la deformación necesaria del fragmento  $C_2Cl_5^-$  cada vez mayor para los complejos de Pd y Pt (Ni <Pd <Pt), lo que provoca una variación más desestabilizante en el término  $\Delta\Delta E_{strain}$ .

## 6 CONCLUSIONES

En este estudio computacional se demostró que la  $\beta$ -eliminación, en complejos del tipo  $[(Cl)(CNAr)_2M(C_2R_4Cl)]$  con la participación de metales del grupo 10, ocurre de manera concertada y sin la disociación previa de ligando, normalmente necesaria para este tipo de procesos. De acuerdo a las barreras de activación calculadas, que son relativamente moderadas, se justifica la estabilidad de los intermediarios observados experimentalmente.<sup>10</sup>

El proceso de  $\beta$ -eliminación de H está prohibido para complejos de tipo  $[(Cl)(CNAr)_2M(C_2R_4H)]$ , como muestran las altas barreras calculadas ( $\Delta E^\ddagger > 50 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). El origen de esta notable diferencia de reactividad puede ser atribuido a la fuerza de enlace C–X (X = Cl y H).

Mediante la aplicación del método ASM, se puede concluir que los procesos de  $\beta$ -eliminación estudiados se encuentran gobernados por:

1) la fuerte influencia que tiene el cambio de coordinación del ligando en el metal, que modifica los valores de los términos de interacción ( $\Delta\Delta E_{int}$ ).

2) la coordinación inicial del etilo en el complejo de partida, donde la estructura y la fuerza de enlace controlan la deformación necesaria para que el proceso se lleve a cabo o no, lo cual queda expresado en el término  $\Delta\Delta E_{strain}$ .

Finalmente, podemos concluir que las reacciones de  $\beta$ -eliminación son cinéticamente desfavorables a medida que se desciende en el grupo 10 (Pd y Pt). Este comportamiento puede ser atribuido a la fuerza de enlace relativa del enlace M–C, el cual se rompe durante la reacción junto con la deformación necesaria del fragmento  $C_2Cl_5^-$ , que es más desestabilizante con los metales más pesados del grupo 10.

Los resultados más relevantes discutidos en este Capítulo han sido presentados en la siguiente publicación:

“Factors Controlling  $\beta$ -Elimination Reactions in Group 10 Metal Complexes”

E. Daiann Sosa Carrizo, F. Matthias Bickelhaupt and Israel Fernández

*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14362. (Selected as: CoverPage+HotPaper)

## 7 REFERENCIAS

1. (a) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 3rd ed., Wiley, New York, **2001**; (b) C. Elschenbroich, *Organometallics*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
2. Revisiones seleccionadas: (a) Pearson, R. G. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 4. (b) Gellman, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *33*, 19. (c) Bryndza, H. E.; Wilson, T. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1163. Ver también: Cross, R. J. *Transition Metal-Carbon Bond Cleavage through Beta-Hydrogen Elimination*, vol. 2, Wiley, New York, 1985.
3. Para revisiones de la reacción de Heck, ver: (a) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (d) Dounay, A. B.; Overman L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
4. Beletskaya, I.; Cheprakov, A. *Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 355.
5. Jutand, A. *The Mizoroki-Heck Reaction*; Ed: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, 2009, 1.

6. Galli P. Veceellio. Polyolefins; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 396.
7. (a) Stockland, R. A.; Jordan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6315. (b) Stockland, R. A.; Foley, S. R.; Jordan, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 796. (c) Gaynor, S. G. *Macromolecules* **2003**, *36*, 4692.
8. (a) Boffa, L. S.; Novak, B. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1479. (b) Nakamura, A.; Ito S.; Nozaki, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5215; (c) Nakamura, A.; Anselment, T. M. J.; Claverie, J.; Goodall, B.; Jordan, R. F.; Mecking, S. Rieger, B.; Sen, A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Nozaki, K. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1438.
9. (a) Halpern, J.; Jewsbury, R. A. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *181*, 223. (b) Fanizzi, F. P.; Maresca, L.; Pacifico, C.; Natile, G.; Lanfranchi, M.; Triipicchio, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *63*, 1351. (c) Burrell, A. K.; Clark, G. R.; Rickard, C. E. F.; Roper, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *482*, 261.
10. Carpenter, A. E.; McNeece, A. J.; Barnett, B. R.; Estrada, A. L.; Mokhtarzadeh, C. C.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Perrin, C. L.; Figueroa, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15481.
11. (a) Bickelhaupt, F. M.; *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 114. Para revisiones recientes, ver: (b) van Zeist, W.-J.; Bickelhaupt, F. M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3118. (c) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4953. (d) Wolters, L. P.; Bickelhaupt, F. M. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2015**, *5*, 324. (e) Fernández, I. "Understanding Trends in Reaction Barriers"; B. Pignataro, Ed.; pp. 165–187, Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
12. Ejemplos seleccionados del grupo del Dr. Houk: (a) Houk, K. N.; Gandour, R. W. Strozier, R. W.; Rondan, N. G.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6797. (b) Ess, D. H.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646. (c) Ess, D. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187. (d) Kamber, D. N.; Nazarova, L. A.; Liang, Y.; Lopez, S. A.; Patterson, D. M.; Shih, H.- W.; Houk, K. N.; Prescher, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13680. (e) Liu, F.; Paton, R. S.; Kim, S.; Liang, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15642. (f) Yang Cao, Y.; Liang, L.; Zhang, S.; Osuna, A.-L.; Hoyt, A. L.; Briseno, Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10783. (g) Medina, J. M.; Mackey, J. L.; Garg, N. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15798.
13. Reacciones de tipo pericíclicas: (a) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13022. (b) Fernández, I.; Cossío, F. P.; Bickelhaupt, F. M. *J.*

- Org. Chem.* **2011**, *76*, 2310. (c) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 509. (d) Nieto Faza, O.; Silva López, C.; Fernandez, I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5669. (e) Fernández, I.; Solá, M.; Bickelhaupt, F. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7416. (f) Fernández, I. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 7662. (g) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 371. (h) Fernández, I.; Solá, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Theory Comput.* **2014**, *10*, 3863. (i) Bickelhaupt, F. M.; Solá, M.; Fernández, I. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5760.
14. Reacciones de sustitución y eliminación: (a) Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2201. (b) van Bochove, M. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10738. (c) Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7290. (d) Fernández, I.; Frenking, G.; Uggerud, E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2166. (e) Fernández, I.; Frenking, G.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2971. (f) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M.; Uggerud, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8574. (g) Wolters, L. P.; Ren, Y.; Bickelhaupt, F. M.; *ChemistryOpen*, **2014**, *3*, 29.
15. (a) van Zeist, W.-J.; Bickelhaupt, F. M.; *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3028. (b) Wolters, L. P.; Bickelhaupt, F. M. *ChemistryOpen*, **2013**, *2*, 106. (c) Fernández, I.; Wolters, K. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2140.
16. Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
17. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
18. Weigend, F.; Alhrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

19. McIver, J. W.; Komornicki, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625
20. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
21. (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027. (b) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev* **2005**, *105*, 2999. (c) Chipman, D. M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 5558.
22. (a) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211. (b) Reed, A. E.; Weinhold, F.; *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736. (c) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735. (d) Reed A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
23. Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12395.
24. Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M. Cossío F. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10791.
25. Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255





## CAPÍTULO 5

---

# **Conclusiones Generales**



## CONCLUSIONES GENERALES

- Utilizando cálculos DFT se ha comprendido las causas y factores que gobiernan el sistema catalítico en la reacción de Stille, con la participación de órganoheteroestannanos  $\text{Me}_3\text{SnZPh}_2$  ( $Z = \text{As}, \text{P}$ ). Los resultados indican que la etapa clave es la transmetalación en un proceso que involucra un Mecanismos Cíclico. En esta etapa uno de los factores principales que controla la reactividad es la fuerza relativa de enlace Sn–Z. Este aporte computacional no tiene precedente alguno.

- Se ha descrito un procedimiento sintético eficiente para la obtención de una familia de compuestos  $\beta$ -perfluoroalquílicos derivados de As y Se. Este proceso se realizó de manera exitosa, utilizando la reacción de Stille, donde participaron los órganoheteroestannanos  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$  y  $n\text{-Bu}_3\text{SnSePh}$ . Se obtuvo un rendimiento mayor para órganoheteroestannanos derivado de Se, en comparación con los de As. Además, se extendió la participación de sustratos alquílicos en la reacción de Stille. Por otro lado, mediante cálculos DFT se observó que la etapa de transmetalación sigue siendo la etapa clave en la reacción de Stille con órganoheteroestannanos, y que la etapa de  $\beta$ -eliminación podría intervenir en la eficiencia del proceso.

- Se proporcionó evidencia computacional en las reacciones de activación de enlace C–H, catalizadas por Pd para la formación de indoloquinolinonas. Se evaluaron todos mecanismos para la formación de 5,11-dimetil-5,11-dihidro-6H-indolo[3,2-c]quinolin-6-ona, como así también del subproducto obtenido experimentalmente. Se comprobó que los mecanismos de CMD y tipo-Hek pueden competir para la formación de **3.P1**, y que la aparición del subproducto **3.P2** podría generarse mediante un mecanismo de tipo-Heck.

- Basándonos en la metodología emergente denominada “*Activación Strain Model*” hemos logrado establecer el origen de las barreras de activación para el inusual procesos de  $\beta$ -eliminación en complejos del tipo  $[(Cl)(CNAr)_2M(C_2R_4X)]$  ( $M = Ni, Pd$  y  $Pt$ ;  $X = H, Cl$ ), sin la disociación previa de ligando. Los resultados revelan que los factores que gobiernan el sistema pueden ser controlados por el cambio en la fuerza de coordinación de los ligandos etilo y alqueno en el metal involucrado en la reacción de  $\beta$ -eliminación. Y además, la estructura y fuerza de coordinación del ligando carbaniónico etilo, tiene una fuerte influencia en los términos de distorsión.

## CAPÍTULO 6

---

### Sección Experimental

1	Instrumental de análisis.....	179
2	Sección experimental Capítulo 2.....	180
2.1	Reactivos y solventes utilizados.....	180
2.2	Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -perfluoroalquilos derivados de As.....	180
2.3	Caracterización de los compuestos sintetizados.....	182



## 1 Instrumental de análisis

Los análisis por Cromatografía Gaseosa (CG) se realizaron en cromatógrafos Hewlett Packard HP-5890 SERIES II, Agilent Series 6890 y Varian 3900, equipados con detectores de ionización de llama y columnas capilares.

Los análisis por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-EM QP 5050A con fuente de ionización electrónica de 70eV, equipado con una columna capilar. Los Espectros de Masas de Alta Resolución fueron realizados en el Instituto ISIDSA (Instituto Superior de Investigación, Desarrollo y Servicios en Alimentos), Córdoba, Argentina. Se utilizó un equipo HPLC acoplado a un Espectrómetro de Masas (HPLC-EM) Bruker MicroTOF Q II, operado con una fuente ESI en modo positivo/negativo, empleando 10 mM de formiato de sodio como estándar interno.

Para los análisis cuantitativos por cromatografía de gases se utilizó el método del estándar interno. Para ello se emplearon muestras auténticas, ya sean comerciales o aisladas previamente en el caso de compuestos nuevos, para la determinación de los tiempos de retención y factores de respuesta.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ , fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear *Bruker FT-400*, empleando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, relativos a tetrametilsilano ( $\text{Me}_4\text{Si}$ ). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz. Los multipletes son indicados como: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuatriplete) o la combinación entre ellos.



## 2 Sección experimental Capítulo 2

### 2.1 Reactivos y solventes utilizados

AsPh<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, SbPh<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, *t*-BuOH, *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl, Na metálico, (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, [( $\pi$ -alil)PdCl]<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I (**2.1**), C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I (**2.2**), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I (**2.3**), fueron adquiridos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa.

Los solventes utilizados (tolueno y DMF) fueron todos de calidad grado analítico. Los mismos fueron tratados con tamices moleculares (4Å), dejándolos reposar por espacio de 20 horas. Posteriormente, el tolueno fue tratado con Na/benzofenona, y destilado bajo atmósfera de nitrógeno. La DMF fue destilada al vacío con burbujeo de nitrógeno. En todos los casos se emplearon recipientes adecuados para su almacenamiento bajo atmósfera inerte.

El CsF fue adquirido comercialmente y fue secado a 150 °C al vacío por un lapso de 3 horas previo a su utilización.

### 2.2 Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -perfluoroalquilos derivados de As

El siguiente procedimiento, es representativo para las reacciones de Stille con organoheteroestannanos. En un balón de tres bocas de 500 mL, equipado con un condensador de tipo Dewar con alcohol etílico enfriado con aire líquido, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético, se condensaron 400 mL de amoníaco líquido, previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno.

Posteriormente, se agrega la AsPh<sub>3</sub> (1 equiv.) y el Na metálico (2 equiv.) en pequeñas porciones, quedando la mezcla de reacción de color azul intenso. La formación del anión Ph<sub>2</sub>As<sup>-</sup> se concluye una vez que ya no se observa sólido en suspensión, y cuando la mezcla

de reacción permanece azul durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, se adiciona *t*-BuOH (1 mmol) para eliminar el ion amiduro generado durante la formación del anión  $\text{Ph}_3\text{As}^-$ .

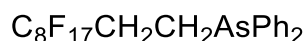
Finalizado este procedimiento, se obtiene una solución de color naranja intenso correspondiente al anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$ . En este punto se adiciona al medio, *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl (1 mmol). Después del agregado, la reacción se decolora y se observa la formación de una suspensión gris en todos los casos.

Se deja evaporar el amoníaco líquido y se obtiene el organoheteroestannano *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>. Posteriormente, este sólido se solubiliza en el solvente anhidro (DMF o tolueno 15 mL). Con DMF como solvente se agregan, en primer lugar, 5 mL de solvente y se deja evaporar el amoníaco líquido a temperatura ambiente. Ante el agregado de *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl (1 mmol) al anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$  en DMF, se observa una solución coloreada correspondiente a la especie aniónica libre. Esta observación indicaría que el enlace Sn-As del estannano *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>, es lábil en estas condiciones, con lo cual se estaría regenerando el anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$ . Así, para llevar a cabo la formación de los estannanos es necesario adicionar un exceso del *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl. De esta manera se obtiene una solución del estannano que presenta una coloración gris.

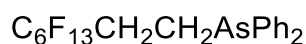
La solución del estannano resultante es trasvasada vía cánulas y jeringas a un tubo de Schlenk, el cual ha sido previamente evacuado y se encuentra en atmósfera de nitrógeno, conteniendo: el electrófilo  $\text{R}_f\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-I}$  (**2.1**, **2.2**, **2.3**; 0,7 mmol), el catalizador  $[(\pi\text{-alil})\text{PdCl}]_2$  (10 mol %), PPh<sub>3</sub> como ligando (L: Pd, 4:1) y el aditivo CsF. Con corriente positiva de nitrógeno se realiza el agregado de la solución del organoestannano. La reacción se mantiene a 120 °C con DMF y a reflujo con tolueno como solvente en un baño de glicerina por 24 horas, luego de este tiempo, se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, se agrega H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). La fase orgánica

obtenida se trata con una solución acuosa de KF con el fin de eliminar los *n*-Bu<sub>3</sub>SnX, formados como subproductos de la reacción de acoplamiento cruzado. Finalmente, la fase orgánica se extrae con H<sub>2</sub>O (20 mL), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el exceso de solvente orgánico. Los productos de reacción fueron analizadas por CG y CG-EM.

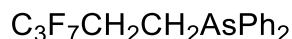
### 2.3 Caracterización de los compuestos sintetizados



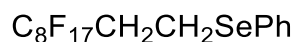
(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecil)difenialarsina (**2.4**). El producto se aisló como cristales blancos por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo (P. f.: 58.6-58.8 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 2.15-2.63 (4H, m); 7.34-7.42 (6H, m); 7.56-7.77 (4H, m). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 16.67; 28.43 (C-F, m). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: -126.10-(-125.97) (m, CF<sub>2</sub>); -123.12-(-122.68) (m, CF<sub>2</sub>); -121.88-(-121.69) (m, 3CF<sub>2</sub>); -114.72-(-114.64) (m, CF<sub>2</sub>); -80.76 (dd J<sub>F-F</sub> = 22,69 Hz). MS: m/z (%): 676 (5), 229 (100), 154.2 (30), 77 (18), 69 (20), 51 (17). HRMS (ED): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>17</sub>As [M+H]<sup>+</sup> Calculado: 677.0113; Medido: 677.0143.



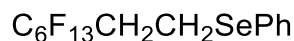
(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil)difenialarsina (**2.2**). El producto se aisló como cristales blancos por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo (P. f.: 56.5-57.5 °C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 2.15-2.53 (4H, m); 7.34-7.76 (10H, m). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: 16.66; 28.18-28.64 (m, C-F); 128.80; 128.85; 129.68; 130.42; 132.51; 132.76; 138.93. RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ: -126.16-(-126.09) (m, CF<sub>2</sub>); -123.19-(-122.89) (m, CF<sub>2</sub>); -121.94-(-121.91) (m, 3CF<sub>2</sub>); -114.69-(-114.67) (m, CF<sub>2</sub>). MS: m/z (%): 576 (8), 229 (100), 154.2 (32), 77 (20), 69 (20), 51 (20). HRMS (ED): C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>13</sub>As [M+H]<sup>+</sup> Calculado: 577.0177; Medido: 577.0239.



(3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentil)difenilarsina (**2.3**). El producto se aisló como un aceite blanco por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 2.10-2.23 (4H, m); 7.34-7.79 (10H, m). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 16.62; 27.93-28.38 (m, C-F); 128.81; 128.85; 132.77; 138.92. RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : -127.47 (m,  $\text{CF}_2$ ); -115.64-(-115.61) (m,  $\text{CF}_2$ ). MS: m/z (%): 426 (22), 229 (100), 152 (36), 77 (19), 51 (24). HRMS (EI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{As} [\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado: 427.0272; Medido: 427.0288.

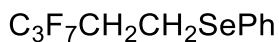


(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecil)fenilselenio (**2.7**). El producto se aisló como un aceite blanco por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 2.38-2.52 (2H, m); 3.00-3.04 (2H, m); 7.30-7.32 (3H, m); 7.50-7.53 (2H, m). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 16.55; 29.69; 32.59-33.03 (m, C-F); 127.75; 128.34; 129.41; 133.18. RMN  $^{77}\text{Se}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 316.31. RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : : -126.12-(-126.05) (m,  $\text{CF}_2$ ); -123.27-(-122.70) (m,  $\text{CF}_2$ ); -121.91-(-121.71) (m,  $3\text{CF}_2$ ); -114.47-(-114.39) (m,  $\text{CF}_2$ ). MS: m/z (%): 604 (100), 601 (72), 171 (24), 157 (85), 77 (68), 51 (32).



(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil)fenilselenio (**2.8**) El producto se aisló como un aceite amarillo por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 2.38-2.51 (2H, m); 3.00-3.04 (2H, m); 7.29-7.32 (3H, m); 7.50-7.53 (2H, m). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 16.53; 32.59-33.03 (m, C-F); 127.74; 128.36; 129.40; 133.18. RMN  $^{77}\text{Se}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 316.39. RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

25 °C)  $\delta$ : -126.23-(-126.17) (m, CF<sub>2</sub>); -123.36-(-122.92) (m, CF<sub>2</sub>); -122.94-(-122.91) (m, CF<sub>2</sub>); -122.01-(-121.96) (m, CF<sub>2</sub>); -114.56-(-114.45) (m, CF<sub>2</sub>). MS: m/z (%): 504 (100), 502 (64), 183 (5), 170,95 (21), 157 (72), 91 (34), 77 (62), 69 (23), 51 (29).



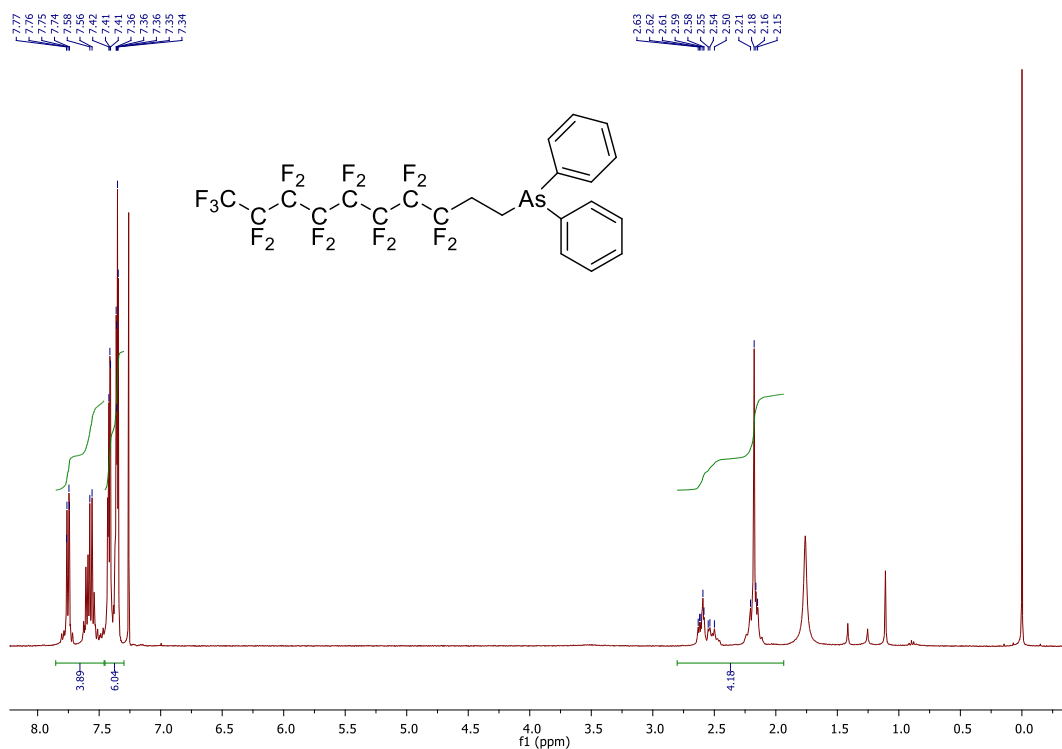
(3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentil)fenilselenio (**2.9**). El producto se aisló como un aceite anaranjado por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$ : 2.36-2.50 (2H, m); 2.99-3.03 (2H, m); 7.29-7.31 (3H, m); 7.50-7.52 (2H, m). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$ : 16.50; 32.33-32.77 (m, C-F); 127.75; 128.35; 129.41; 133.18. RMN <sup>77</sup>Se (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$ : 316.28. RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$ : -127.66-(-127.55) (t, CF<sub>2</sub>); -115.45-(-115.41) (c, CF<sub>2</sub>). MS: m/z (%): 354 (100), 352 (54), 183 (5), 171 (20), 157 (79), 93 (13), 91 (47), 78 (60), 77 (80), 51 (47).

# **Espectros de los nuevos compuestos sintetizados**

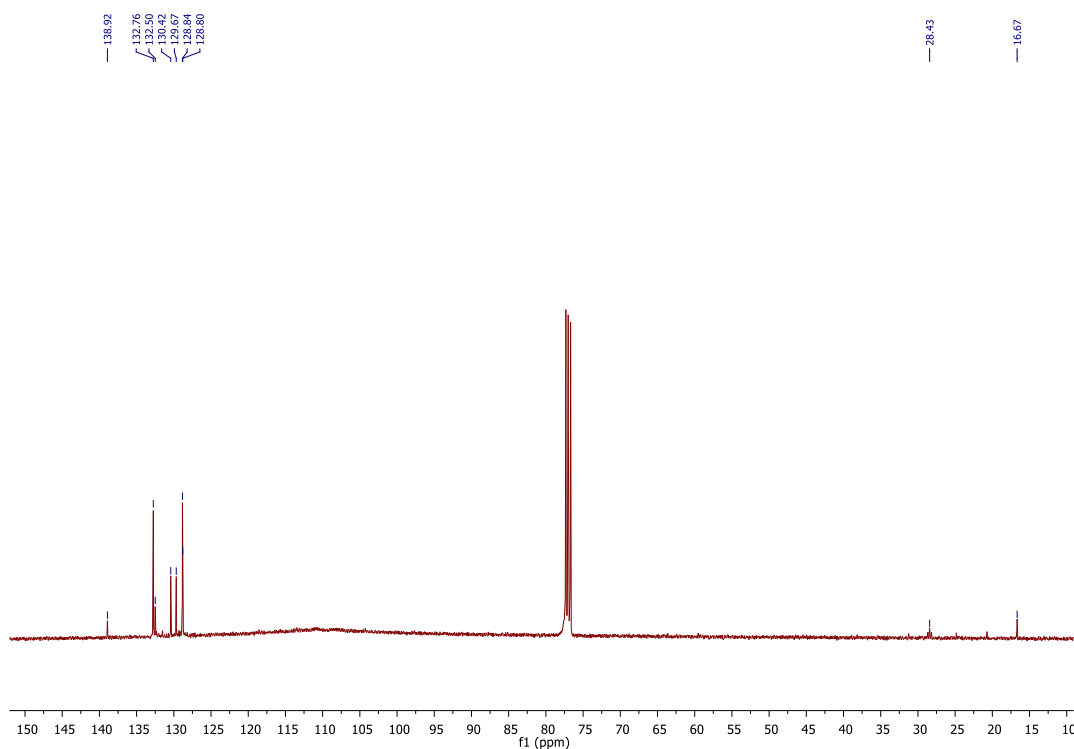
1	Espectros de RMN de los compuestos sintetizados en el Capítulo 2.....	186
---	---	-----

# 1 Espectros de RMN de los compuestos sintetizados en el Capítulo 2

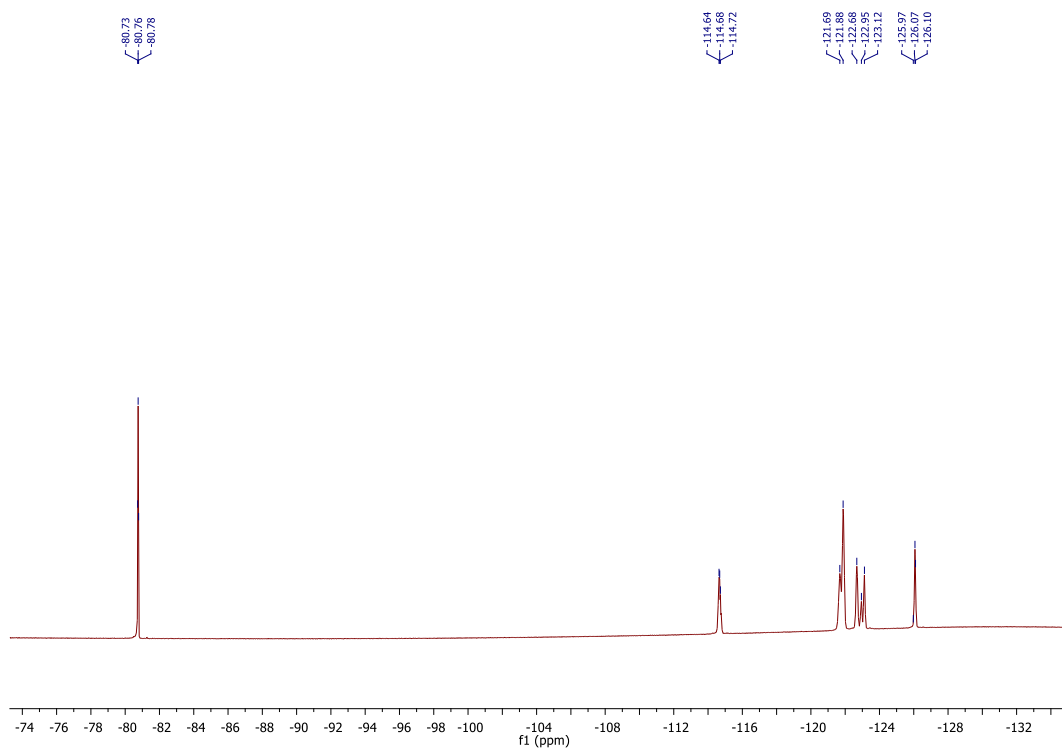
## <sup>1</sup>H-RMN Compuesto 2.4



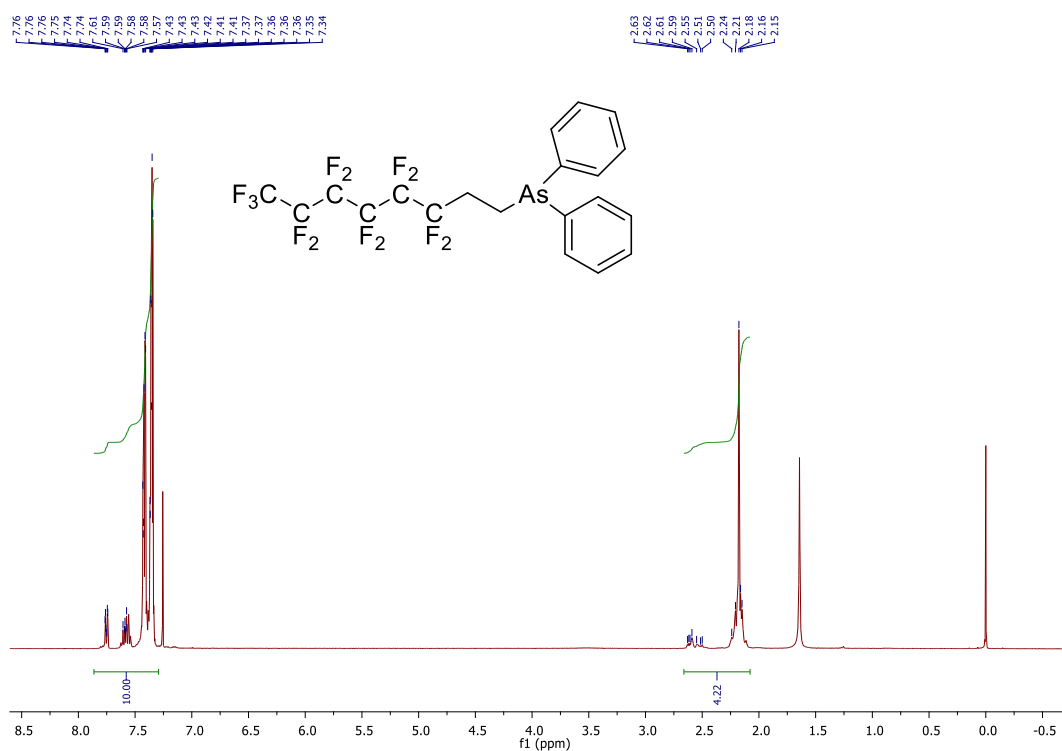
## <sup>13</sup>C-RMN Compuesto 2.4



### <sup>19</sup>F-RMN Compuesto 2.4

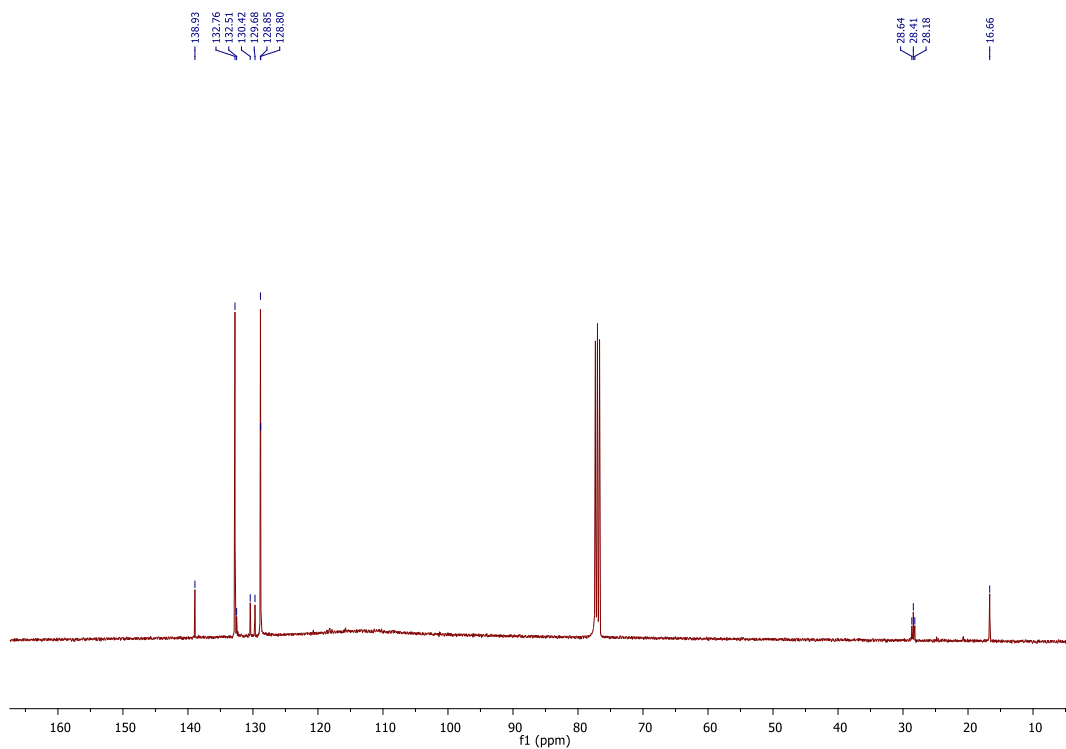


### <sup>1</sup>H-RMN Compuesto 2.5

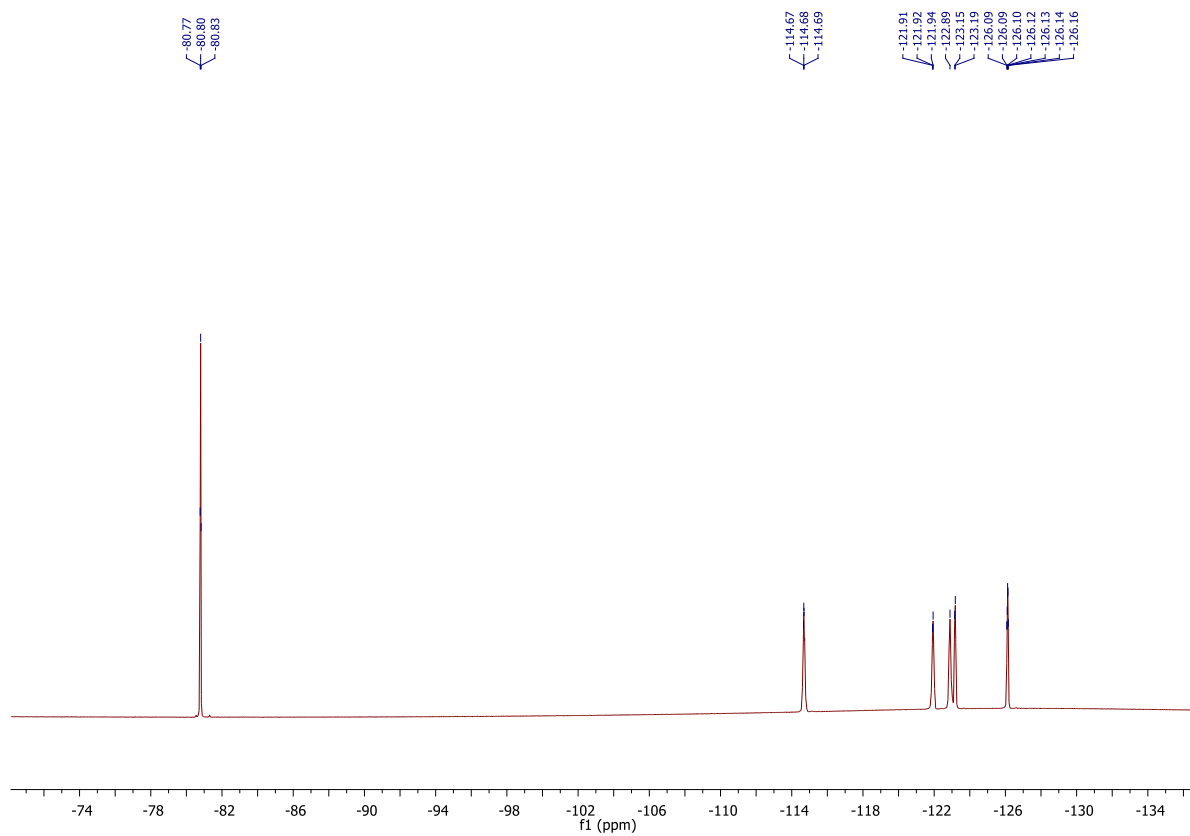




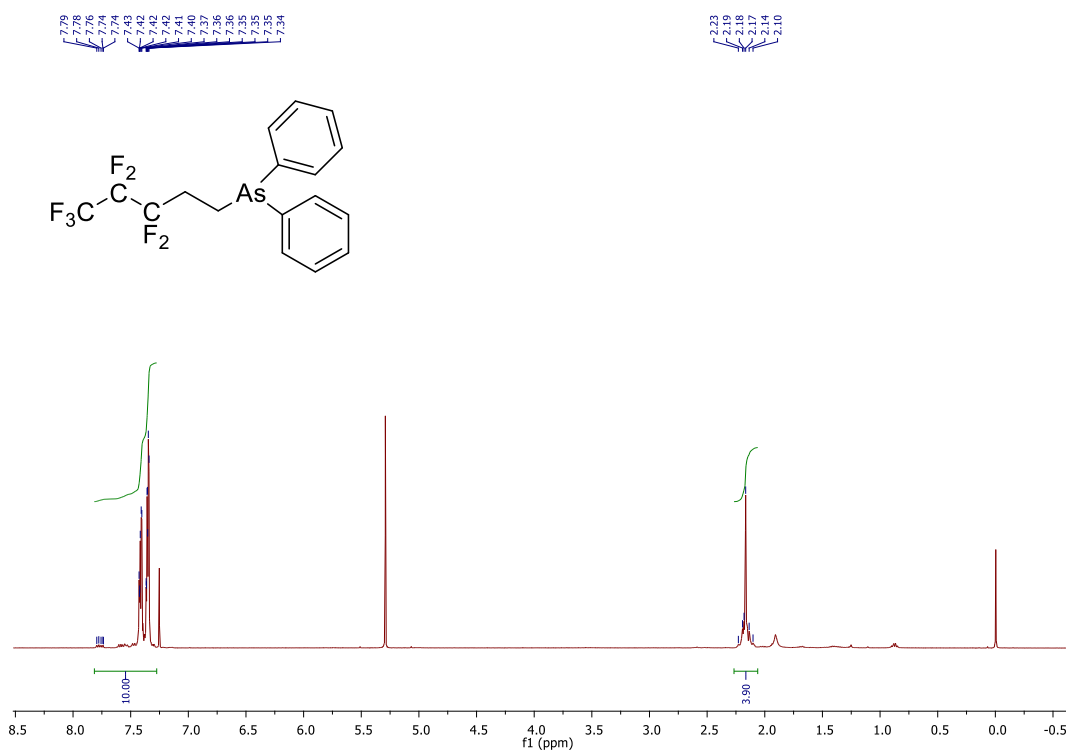
**<sup>13</sup>C-RMN Compuesto 2.5**



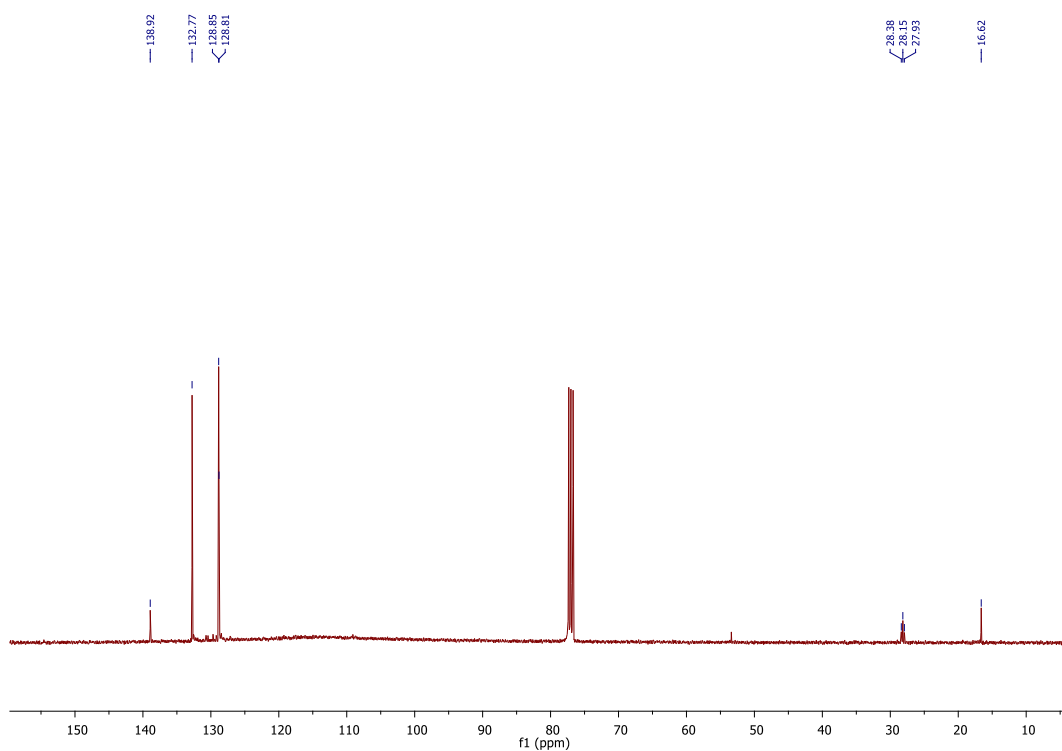
**<sup>19</sup>F-RMN Compuesto 2.5**



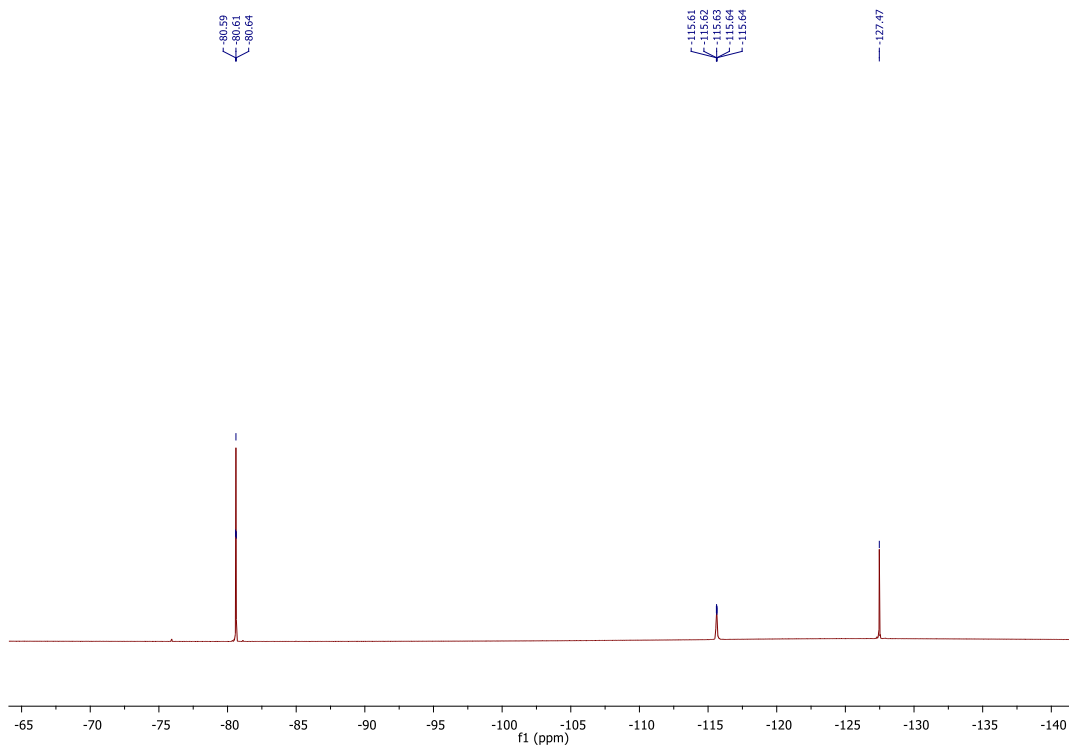
**<sup>1</sup>H-RMN Compuesto 2.6**



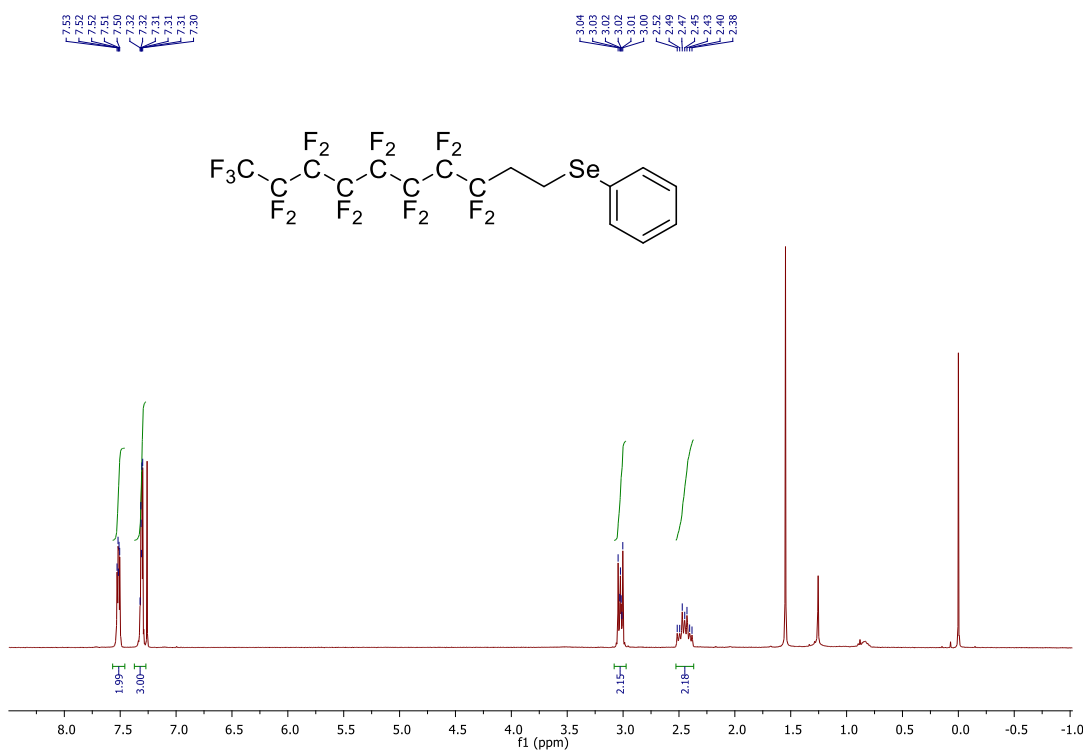
**<sup>13</sup>C-RMN Compuesto 2.6**



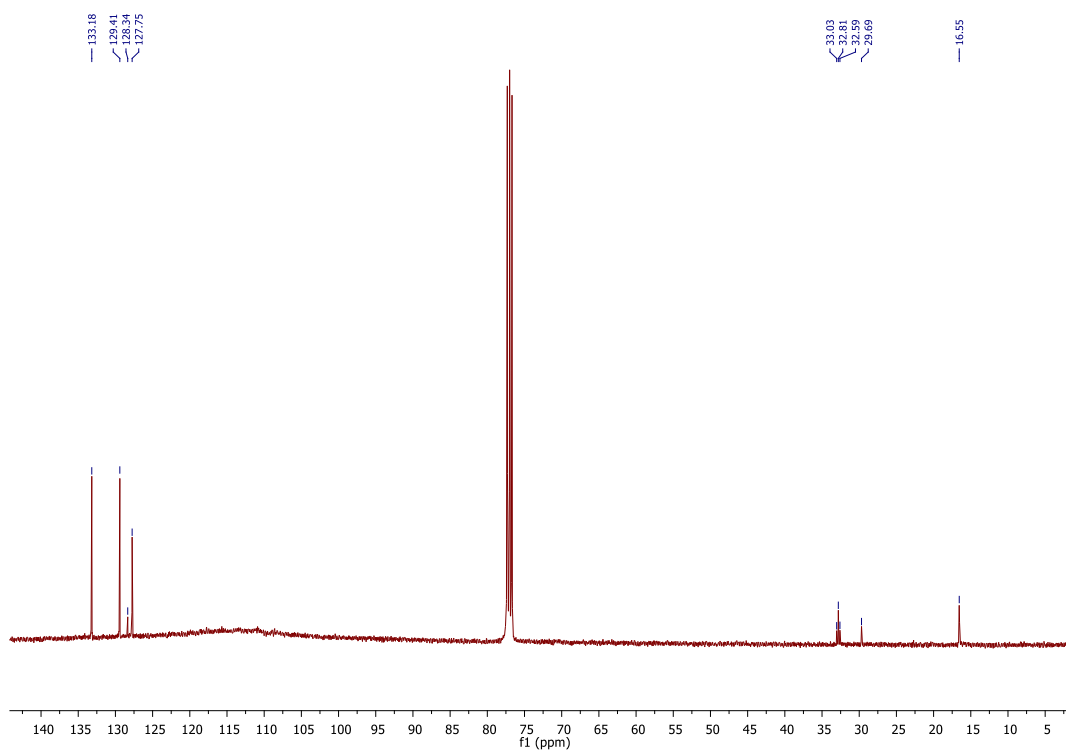
**<sup>19</sup>F-RMN Compuesto 2.6**



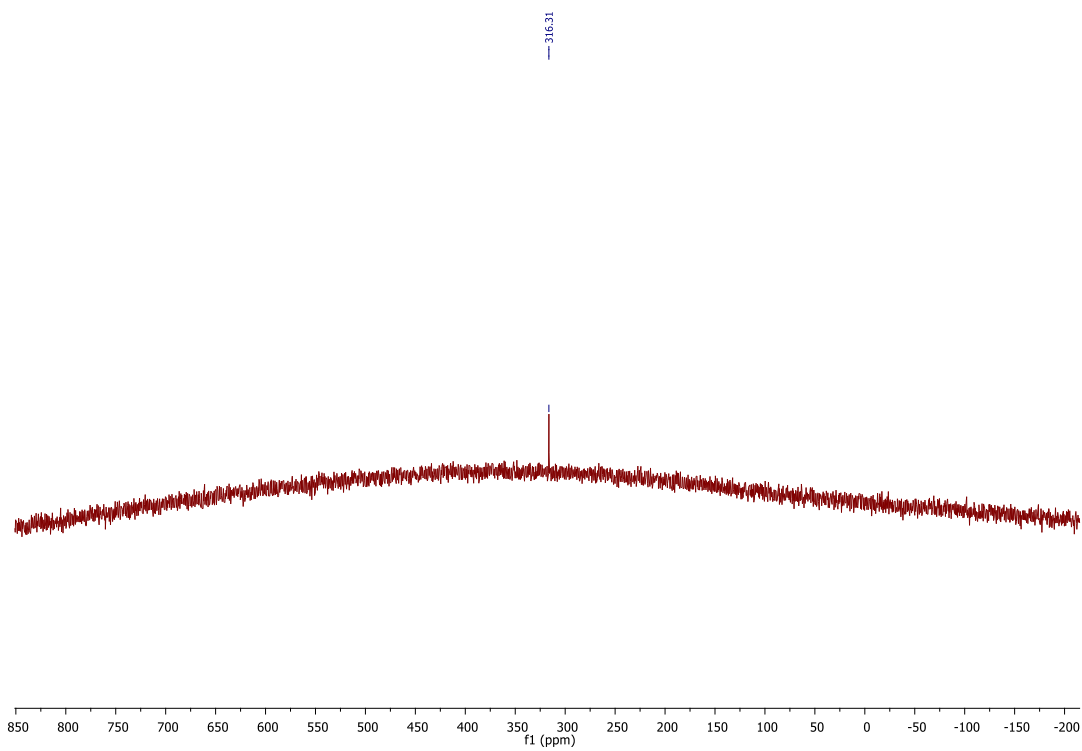
**<sup>1</sup>H-RMN Compuesto 2.7**



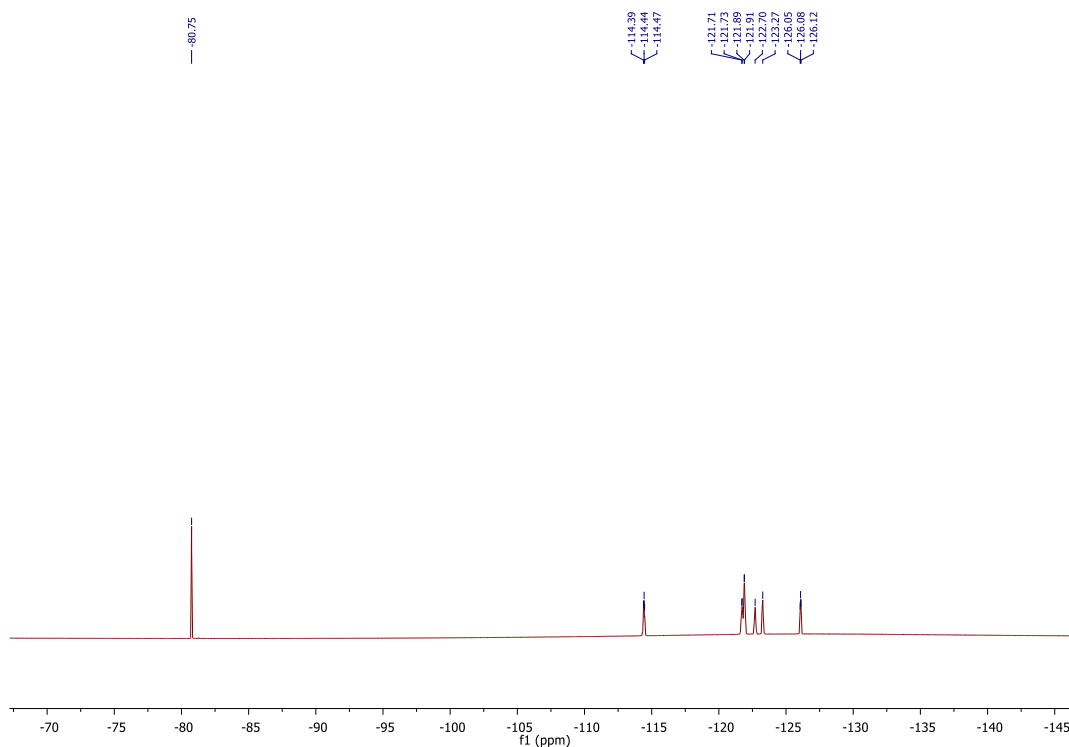
### $^{13}\text{C}$ -RMN Compuesto 2.7



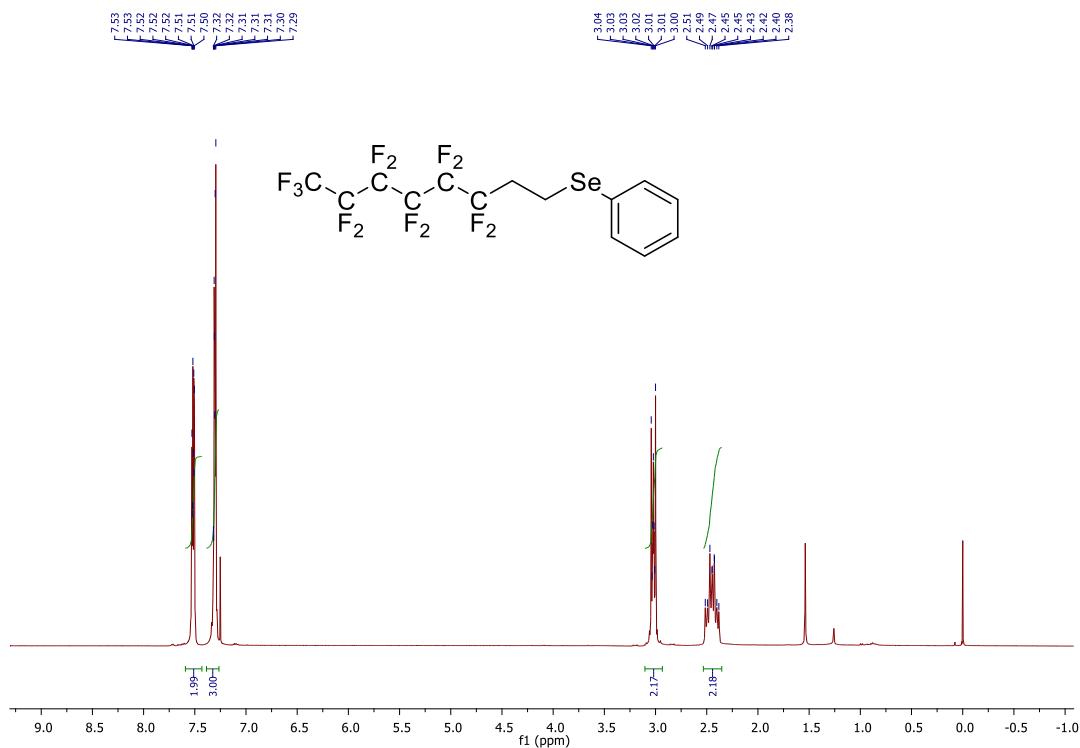
### $^{77}\text{Se}$ -RMN Compuesto 2.7



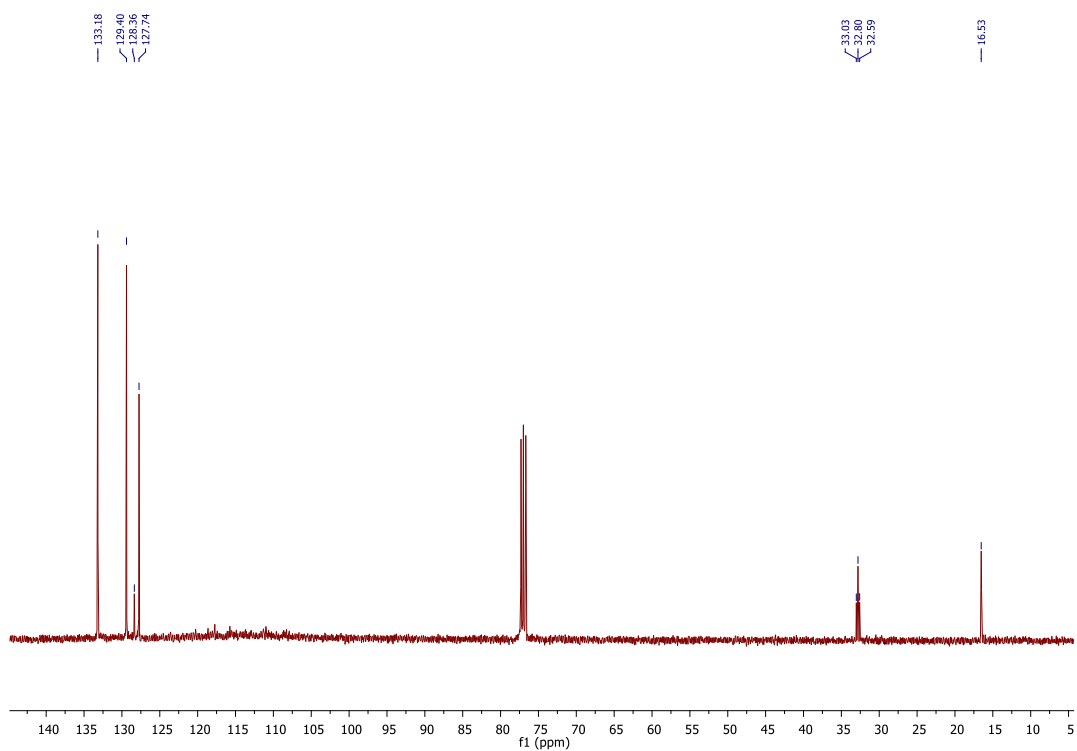
**<sup>19</sup>F-RMN Compuesto 2.7**



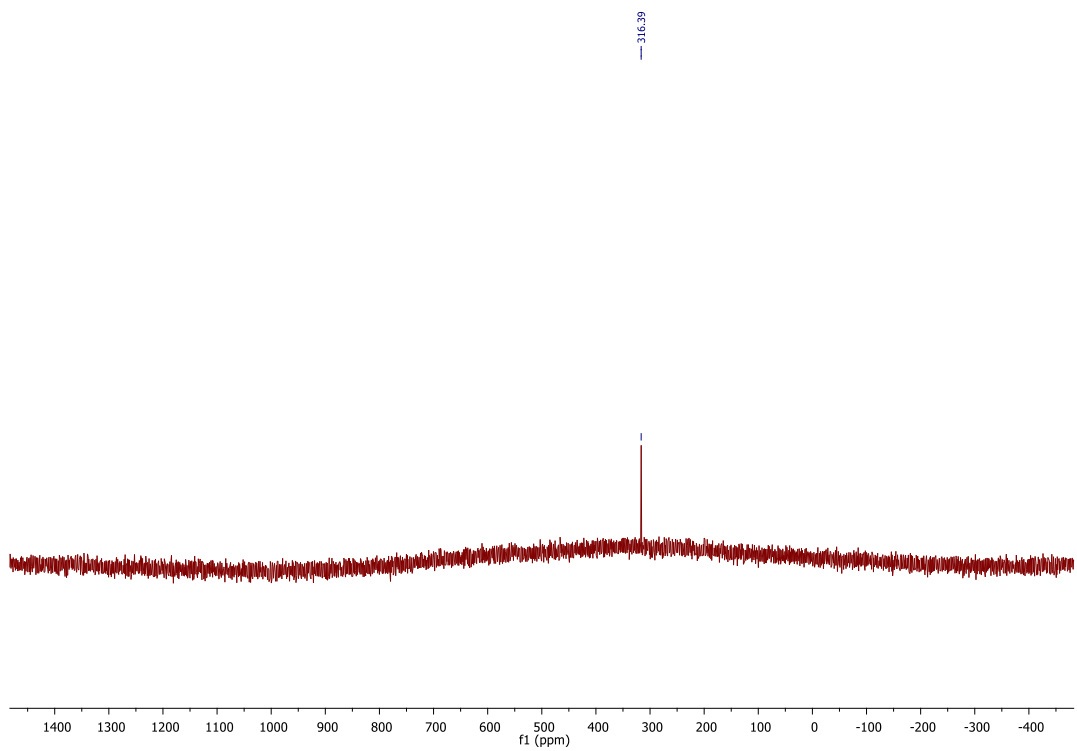
**<sup>1</sup>H-RMN Compuesto 2.8**



### $^{13}\text{C}$ -RMN Compuesto 2.8

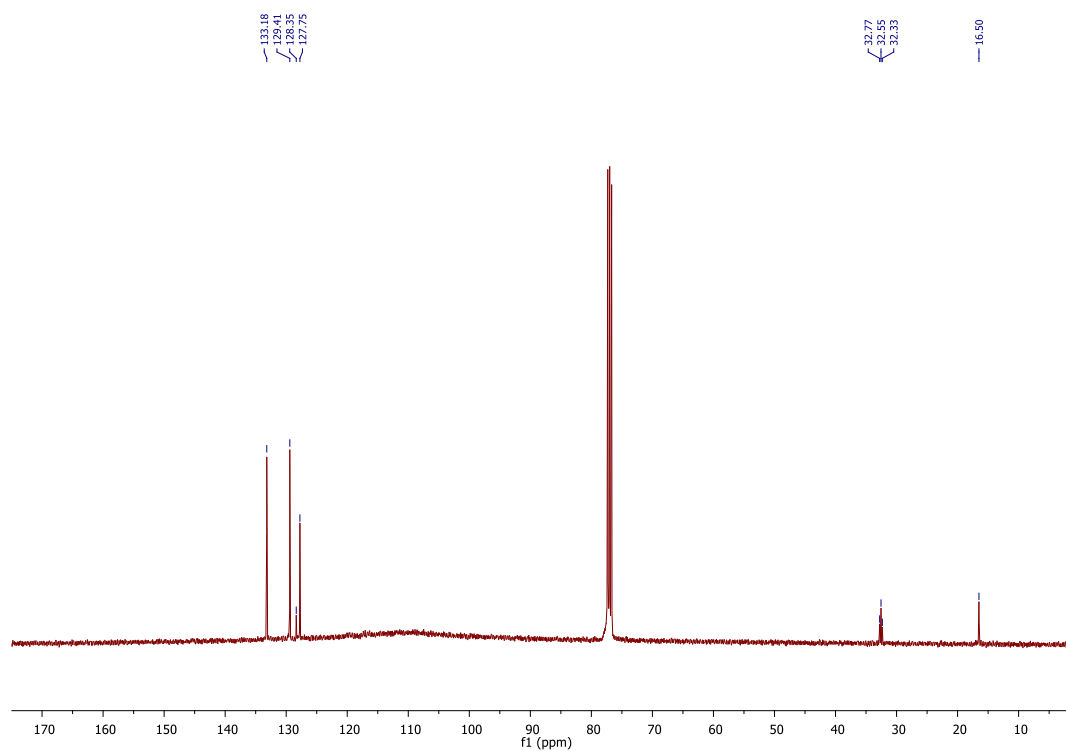


### $^{77}\text{Se}$ -RMN Compuesto 2.8

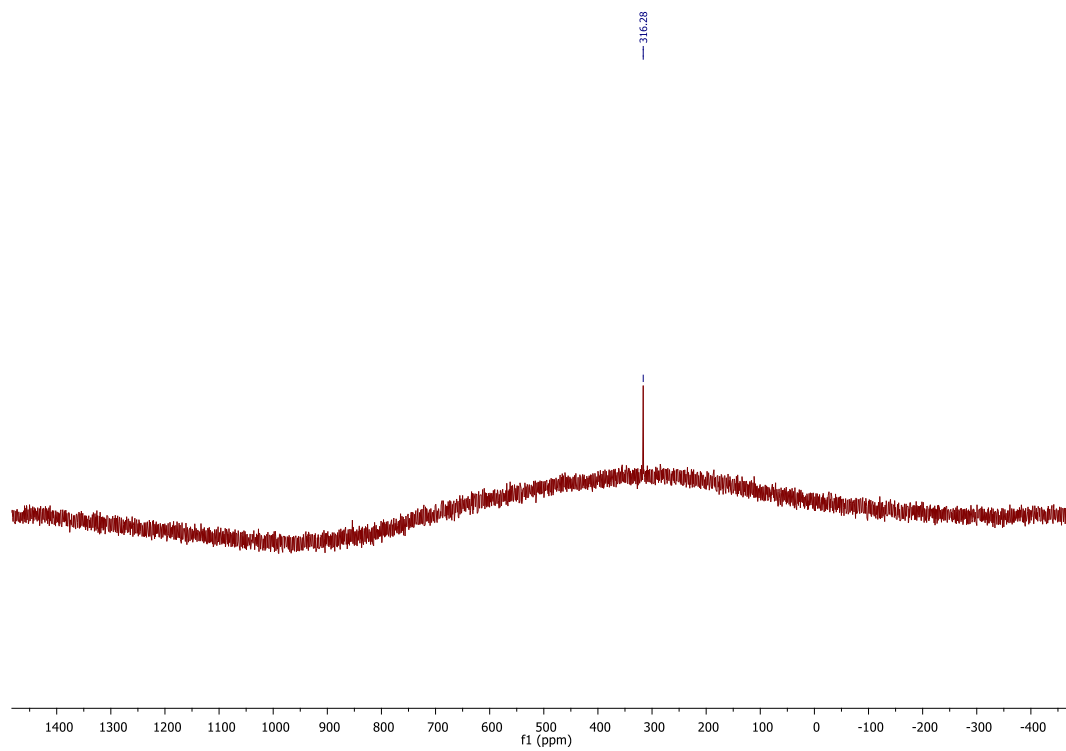




### <sup>13</sup>C-RMN Compuesto 2.9



### <sup>77</sup>Se-RMN Compuesto 2.9





**<sup>19</sup>F-RMN Compuesto 2.9**

