

**Tesis Doctoral**

**“NANOCATÁLISIS CON Pd EN  
SISTEMAS SOSTENIBLES:  
REACCIONES DE ACOPLAMIENTO Y  
REDUCCIONES”**

**Carolina Soledad García**

**2016**

**Instituto de Investigaciones en Físico-Química  
de Córdoba**

**Departamento de Química Orgánica**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Universidad Nacional de Córdoba**

INFIQC



CONICET

U N C



**Universidad Nacional de Córdoba**  
**2016**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN  
CIENCIAS QUÍMICAS**

**Directora**

**Dra. Sandra E. Martín**

**Comisión de Tesis**

**Dra. Adriana B. Pierini      Dra. Gabriela Borosky**

**Dra. Beatriz Toselli**

**Evaluador Externo**

**Dr. Gabriel E. Radivoy  
(UNS)**

# ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

Índice general de contenidos .....	I
Glosario de abreviaturas.....	VII
Resumen .....	1
<u><i>CAPÍTULO I</i></u>	
INTRODUCCIÓN GENERAL: Pd Y NANOCATALIZADORES COMO UNA ALTERNATIVA SOSTENIBLE EN QUÍMICA ORGÁNICA	
1.1- Introducción.....	7
1.1.1- Pd y sus características generales .....	8
1.1.2- Pd y su empleo como catalizador en síntesis orgánica .....	8
1.1.2.1- Reacciones de acoplamiento cruzado. Aspectos generales.....	9
1.1.2.2- Reacciones de activación C-H. Aspectos generales .....	11
1.1.2.3- Reacciones de Hidrogenación.....	14
1.1.3- Catalizadores y sus características .....	14
1.2- Nanocatálisis. Características generales.....	17
1.2.1- Síntesis de nanopartículas coloidales .....	18
1.2.1.1- Estabilización de nanopartículas coloidales .....	20
1.2.2- Síntesis de nanopartículas soportadas.....	21
1.2.2.1- Materiales empleados como soportes sólidos.....	22
1.3- Aplicación de Química Sostenibles en Síntesis Orgánica .....	23
1.3.1- Algunos solventes alternativos .....	24
1.3.2- Energías alternativas.....	26
1.3.3- Cómo evaluar cuán sostenible es un protocolo sintético .....	27
1.4- Objetivos generales de la presente Tesis Doctoral .....	28
1.5- Bibliografía.....	30
<u><i>CAPÍTULO II</i></u>	
NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK POR IRRADIACIÓN POR MICROONDAS	
2.1- Introducción.....	39
2.1.1- Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck. Consideraciones generales y mecanismo de reacción .....	40
2.1.2- Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd .....	44

2.1.3- Fuentes alternativas de energía: calentamiento por Irradiación con Microondas (MO) y su relación con la Química Sostenible .....	45
2.1.4- Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck. Utilización de MO como una alternativa sostenible de energía .....	48
2.1.4.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales .....	48
2.1.4.2- Nanocatálisis en sistemas soportados .....	51
2.1.4.3- Antecedentes dentro del grupo de trabajo.....	53
<b>2.2- Objetivos .....</b>	<b>54</b>
2.2.1- Objetivos generales.....	54
2.2.2- Objetivos específicos.....	55
<b>2.3- Resultados y discusión .....</b>	<b>56</b>
2.3.1- Optimización de las condiciones de reacción.....	56
2.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada con PVP NPs Pd .....	59
2.3.3- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck.....	67
2.3.4- Síntesis de PVP NPs Pd por calentamiento por irradiación con MO. Pruebas catalíticas en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck .....	69
<b>2.4- Conclusiones .....</b>	<b>73</b>
<b>2.5- Bibliografía .....</b>	<b>74</b>
<b><u>CAPÍTULO III</u></b>	
<b>NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE. FORMACIÓN DE ENLACE C-C</b>	
<b>3.1- Introducción.....</b>	<b>87</b>
3.1.1- Reacción de Acoplamiento Cruzado de Stille. Consideraciones generales y mecanismo de reacción.....	88
3.1.2- Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd.....	92
3.1.3- Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille .	93
3.1.3.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales .....	94
3.1.3.2- Nanocatálisis en sistemas soportados .....	96
<b>3.2- Objetivos .....</b>	<b>97</b>
3.2.1- Objetivos generales.....	97
3.2.2- Objetivos específicos.....	98

<b>3.3- Resultados y discusión</b> .....	<b>99</b>
3.3.1- Optimización de las condiciones de reacción.....	<b>99</b>
3.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de Stille catalizada con PVP NPs Pd .. .....	<b>101</b>
3.3.3- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille.....	<b>108</b>
3.3.4- Reacciones en tándem Stille-Mizoroki-Heck por calentamiento con MO .. .....	<b>110</b>
<b>3.4- Conclusiones</b> .....	<b>113</b>
<b>3.5- Bibliografía</b> .....	<b>114</b>

#### CAPÍTULO IV

### NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE NITROCOMPUESTOS

<b>4.1- Introducción</b> .....	<b>125</b>
4.1.1- Reacción de reducción de nitrocompuestos. Consideraciones generales y mecanismo de reacción.....	<b>126</b>
4.1.2- Empleo de NPs de Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos .. .....	<b>130</b>
4.1.2.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales.....	<b>130</b>
4.1.2.2- Nanocatálisis en sistemas soportados.....	<b>132</b>
<b>4.2- Objetivos</b> .....	<b>134</b>
4.2.1- Objetivos generales.....	<b>134</b>
4.2.2- Objetivos específicos.....	<b>134</b>
<b>4.3- Resultados y discusión</b> .....	<b>135</b>
4.3.1- Optimización de las condiciones de reacción.....	<b>135</b>
4.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de reducción de nitrocompuestos catalizada con PVP NPs Pd.....	<b>137</b>
4.3.3- Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia.....	<b>141</b>
4.3.4- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos.....	<b>145</b>
<b>4.4- Conclusiones</b> .....	<b>147</b>
<b>4.5- Bibliografía</b> .....	<b>148</b>

#### CAPÍTULO V

## FORMACIÓN DE ENLACE C-As MEDIANTE REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE

<b>5.1- Introducción</b> .....	<b>157</b>
5.1.1- Síntesis de compuestos orgánicos derivados de arsénico (III).....	<b>158</b>
5.1.2- Formación de enlaces C-As mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille. Consideraciones generales y aplicaciones sintéticas.....	<b>160</b>
5.1.3- Empleo de ligandos arsinas en reacciones catalizadas por Pd .....	<b>162</b>
<b>5.2- Objetivos</b> .....	<b>165</b>
5.2.1- Objetivos generales.....	<b>165</b>
5.2.2- Objetivos específicos.....	<b>165</b>
<b>5.3- Resultados y discusión</b> .....	<b>166</b>
5.3.1- Empleo de 1-cloronaftaleno como electrófilo. Optimización de condiciones de reacción .....	<b>166</b>
5.3.2- Empleo de bromuros de arilo como electrófilos. Optimización de condiciones de reacción .....	<b>167</b>
5.3.3- Empleo de halogenuros de heteroarilo como electrófilos. Optimización de condiciones de reacción .....	<b>170</b>
<b>5.4- Conclusiones</b> .....	<b>173</b>
<b>5.5- Bibliografía</b> .....	<b>174</b>

## CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES GENERALES .....	<b>179</b>
------------------------------	------------

## CAPÍTULO VII

SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	<b>189</b>
7.1- Procedimiento y Métodos generales .....	<b>191</b>
7.1.1- Instrumental de análisis.....	<b>191</b>
7.1.2- Materiales generales .....	<b>192</b>
7.1.3- Síntesis electroquímica de PVP NPs Pd en electrodo de Pt .....	<b>193</b>
<b>7.2- Sección experimental Capítulo II</b> .....	<b>193</b>
7.2.1- Reactivos utilizados.....	<b>193</b>
7.2.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento de Heck .....	<b>194</b>
7.2.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de Heck.....	<b>194</b>
7.2.4- Síntesis de PVP NPs Pd mediante irradiación por MO .....	<b>195</b>

7.2.5- Caracterización de los compuestos sintetizados .....	<b>195</b>
7.2.6- Reacción entre 4-bromoacetofenona (2.1) y $\alpha$ -metilestireno (2.29) ...	<b>206</b>
7.2.6.1- $^1\text{H}$ RMN productos de monosustitución entre $\alpha$ -etilestireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II).....	<b>206</b>
7.2.6.2- $^1\text{H}$ RMN productos de doble sustitución entre $\alpha$ -etilestireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II).....	<b>207</b>
<b>7.3- Sección experimental Capítulo III .....</b>	<b>207</b>
7.3.1- Reactivos utilizados.....	<b>207</b>
7.3.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille .....	<b>208</b>
7.3.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille .....	<b>208</b>
7.3.4- Procedimiento general empleado para las Reacciones en tándem Stille-Mizoroki-Heck por calentamiento con MO .....	<b>209</b>
7.3.5- Caracterización de los compuestos sintetizados .....	<b>210</b>
<b>7.4- Sección experimental Capítulo IV.....</b>	<b>218</b>
7.4.1- Reactivos utilizados.....	<b>218</b>
7.4.2- Procedimiento general empleado para las Reacciones de reducción de nitrocompuestos .....	<b>218</b>
7.4.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos .....	<b>219</b>
7.4.4- Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia .....	<b>219</b>
7.4.4.1- Reducción de 4-nitroacetofenona a bajas temperaturas (Esquema 4.13, Capítulo IV).....	<b>219</b>
7.4.4.2- Quimioselectividad frente a dobles enlaces (Esquema 4.14, Capítulo IV).....	<b>220</b>
7.4.4.3- Quimioselectividad frente a triples enlaces (Esquema 4.15, Capítulo IV) .....	<b>221</b>
7.4.5- Caracterización de los compuestos sintetizados .....	<b>222</b>
<b>7.5- Sección experimental Capítulo V.....</b>	<b>225</b>
7.5.1- Reactivos utilizados.....	<b>225</b>
7.5.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de arsinación..	<b>226</b>

7.5.3- Caracterización de los compuestos sintetizados .....	<b>227</b>
7.6- Bibliografía .....	<b>231</b>
<b><u>ANEXO I</u></b>	
ESPECTROSCOPIA DE RMN (Versión digital) .....	<b>235</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

### **A**

AA: aminoácidos

AcOEt: acetato de etilo

AcO: acetato

AO: adición oxidativa

Ar: areno

ArX: halogenuro de arilo

### **C**

C-As: enlace carbono-arsénico

C-C: enlace carbono-carbono

C-Het/ C-Heteroátomo: enlace carbono-heteroátomo

CG: Cromatografía Gaseosa

CG-MS: Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas

<sup>13</sup>C RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

C-X: enlace carbono-halógeno

### **D**

d: doblete

DABCO: 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano

DCM: diclorometano

dd: doble doblete

DMA: *N, N*-dimetilacetamida

DME: 1,2- dimetoxietano

DMF: *N, N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

dppe: 1,2-Bis(difenilfosfino)etano

dt: doble triplete

### **E**

EG: etilenglicol

EtOH: etanol

### **F**

FSCs: fluidos supercríticos

<sup>19</sup>F RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Flúor 19

## **G**

GD: grupos directores

GDE: grupo donador de electrones

GHz: giga hertz

GTE: grupo tomador de electrones

## **H**

H: hora

HPLC: *High-Performance Liquid Chromatography* o Cromatografía Líquida de Alto Desempeño

HPLC-MS: HPLC acoplado a Espectrómetro de Masas

<sup>1</sup>H RMN: Resonancia Magnética Nuclear de Protones

HRMS: *High Resolution Mass Spectrometry* o Espectrometría de Masa de Alta Resolución

## **I**

*i*-PrOH: isopropanol, 2- propanol

## **K**

kV: quilovoltio

## **L**

LI: líquido iónico

## **M**

m: multiplete

MCM-41: *Mobil Composition of Matter, n° 41*/ Material Mobil Cristalino, n° 41.

MeOH: metanol

MO: microondas

min: minutos

M-H: Mizoroki- Heck

## **N**

NA: no aislado

NaAcO: acetato de sodio

NMP: *N*-metilpirrolidona

NPs: nanopartículas

NPs Pd: nanopartículas de Pd

NTC: nanotubo de carbono

## **P**

PCy<sub>3</sub>: triciclohexilfosfina

Pd(AcO)<sub>2</sub>: complejo de Pd (II) con acetato

PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: complejo de Pd (II) con cloruros y trifenilfosfina, bis(trifenilfosfina)dicloropaladio

Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>: complejo de Pd (0) con dibencilidenacetona

PEG: poli(etilenglicol)

p.f: punto de fusión

Ph: fenilo

ppb: partes por billón

ppm: partes por millón

PPh<sub>3</sub>: trifenilfosfina

PVP: poli(*N*-vinil-2-pirrolidona)

## **Q**

q: cuatriplete

## **R**

r.a.: rendimiento aislado

## **S**

s: singlete

SBA-15: material Santa Bárbara Amorfo n° 15

scCO<sub>2</sub>: dióxido de carbono supercrítico

SGf: sílica-gel funcionalizada

## **T**

t: triplete

TA: temperatura ambiente

tan δ: tangente de pérdida dieléctrica

*t*-BuONa: *tert*-butóxido de sodio

TEM: *Transmission Electron Microscopy* o Microscopía de Transmisión Electrónica.

TfO: triflato

THF: tetrahidrofurano

TLC: *Thin Layer Chromatography* o Cromatografía en Placa Fina

TOF: *Turn Over Frequency* o Parámetro de Frecuencia

TON: *Turn Over Number* o Parámetro de Recambio

**X**

XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

## RESUMEN

Este trabajo de Tesis Doctoral estuvo enfocado al estudio de los alcances y limitaciones de reacciones catalizadas por Pd, empleando nanopartículas coloidales estabilizadas con poli(*N*-vinil-2-pirrolidona) (PVP NPs Pd) y complejos de Pd como catalizadores.

En el *Capítulo I* de esta Tesis Doctoral se presenta una [Introducción General](#), la cual proporciona algunos de los conceptos más importantes relacionados al Pd como catalizador, menciona algunos sistemas más estudiados, se hace referencia a los conceptos más relevantes acerca de la obtención y caracterización de NPs, y algunos aspectos de síntesis sostenibles.

En el *Capítulo II* se aborda el estudio de las [Reacciones de Acoplamiento de Heck catalizadas por NPs Pd mediante irradiación por MO](#). En este Capítulo se exploraron los alcances y limitaciones del sistema de estudio en medios acuosos, utilizando irradiación por MO para la obtención de estilbenos sustituidos y su aplicación hacia la obtención de compuestos con actividad biológica conocida. La reacción estudiada demostró ser selectiva hacia la obtención del alqueno de geometría *E*. Asimismo, se empleó la técnica de irradiación por MO para la obtención de nuevas NPs Pd.

En el *Capítulo III* se describen los estudios de las [Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Stille catalizadas por NPs Pd](#). En este Capítulo se estudió el sistema en medios acuosos y con bajas cargas de catalizador. Además, se exploró una gran variedad de electrófilos orgánicos en presencia de compuestos organoestannanos para la obtención de una familia de bifenilos y heterobifenilos. El sistema mostró una alta selectividad hacia la obtención de los productos deseados.

En el *Capítulo IV* se presentan los estudios de las [Reacciones de Reducción de Nitrocompuestos catalizadas por NPs Pd](#). En este Capítulo se llevó a cabo el estudio del sistema en cuestión bajo condiciones suaves de reacción, a temperatura ambiente, en medio acuoso y utilizando un reductor fácilmente manejable. Se exploraron las condiciones para la obtención de los productos deseados con alta selectividad.

En el *Capítulo V* se describen las **Reacciones de Acoplamiento Cruzado de Stille para la formación de enlaces C-As**. En este Capítulo se utilizó la metodología mencionada, la cual fue desarrollada en el grupo de trabajo, para la introducción de grupos arsinados (**AsPh<sub>2</sub>**) en electrófilos orgánicos poco reactivos. Cabe destacar que en esta metodología se emplea catálisis homogénea y solventes orgánicos a altas temperaturas.

En el *Capítulo VI* se exponen las **Conclusiones Generales** de este trabajo de Tesis Doctoral y en *Capítulo VII* se informan en detalle los procedimientos experimentales más importantes relacionados al trabajo expuesto.

# **CAPÍTULO I**

## ***INTRODUCCIÓN GENERAL: Pd Y NANOCATALIZADORES COMO UNA ALTERNATIVA SOSTENIBLE EN SÍNTESIS ORGÁNICA***

"Puedes enseñar una lección cada día; pero si enseñas la curiosidad el aprendizaje será un proceso para toda la vida"

C. Bedford



# CAPÍTULO I

## **INTRODUCCIÓN GENERAL: Pd Y NANOCATALIZADORES COMO UNA ALTERNATIVA SOSTENIBLE EN SÍNTESIS ORGÁNICA**

### **1.1- Introducción**

*1.1.1- Pd y sus características generales*

*1.1.2- Pd y su empleo como catalizador en síntesis orgánica*

*1.1.2.1- Reacciones de acoplamiento cruzado. Aspectos generales*

*1.1.2.2- Reacciones de activación C-H. Aspectos generales*

*1.1.2.3- Reacciones de Hidrogenación*

*1.1.3- Catalizadores y sus características*

### **1.2- Nanocatálisis. Características generales**

*1.2.1- Síntesis de nanopartículas coloidales*

*1.2.1.1- Estabilización de nanopartículas coloidales*

*1.2.2- Síntesis de nanopartículas soportadas*

*1.2.2.1- Materiales empleados como soportes sólidos*

### **1.3- Aplicación de Química Sostenibles en Síntesis Orgánica**

*1.3.1- Algunos solventes alternativos*

*1.3.2- Energías alternativas*

*1.3.3- Cómo saber cuán sostenible es un protocolo sintético*

### **1.4- Objetivos generales de la presente Tesis Doctoral**

### **1.5- Bibliografía**



## 1.1- Introducción

Uno de los principales objetivos de la química orgánica moderna es la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo de manera quimio-, regio- y estereoselectiva, siendo un paso clave en la construcción de moléculas complejas altamente funcionalizadas. La catálisis con metales de transición es una de las metodologías más utilizadas para llevar a cabo estas transformaciones en forma específica.

En las últimas décadas, la catálisis con metales de transición se desarrolló rápidamente obteniéndose un nuevo y amplio campo de reacciones con aplicación en síntesis orgánica. Dentro de esta área, hubo una gran contribución en el desarrollo de metodologías versátiles para la formación de enlaces C-C. Como evidencia del gran avance logrado con estos estudios fue que se otorgaron tres premios Nobel de Química en esta área en los últimos quince años: catálisis quiral (2001; Noyori, Sharpless y Knowles), metátesis de olefinas (2005; Grubbs, Chauvin y Schrock) y reacciones de acoplamiento (2010; Heck, Suzuki y Negishi). Dentro de las reacciones mencionadas, las de acoplamiento cruzado, sin duda, se han convertido en una herramienta muy utilizada por los químicos sintéticos, tanto a nivel académico como industrial.<sup>1</sup>

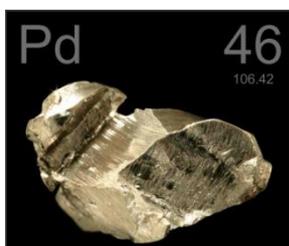
En la actualidad, los químicos sintéticos no sólo están enfocados en desarrollar procesos para obtener productos específicos y de alto valor agregado, sino que éstos deben ser, dentro de lo posible, ambientalmente sostenibles. Es decir, deben ser diseñados teniendo en cuenta la minimización en la producción de subproductos y obtención de productos peligrosos para el ambiente, costo energético, empleo de sustancias peligrosas, entre otros aspectos. El concepto de *Química Verde* o *Sostenible* está enmarcado en una serie de doce principios originalmente escritos en el año 1998 por Anastas y Warner,<sup>2</sup> los cuales proveen al químico sintético un número de pautas y objetivos a cumplir al momento de diseñar los procesos sintéticos.

Dentro de estos principios se destaca el empleo de catalizadores, solventes inocuos, formas alternativas de energía, entre otros. Para el caso de las reacciones de acoplamiento, en general, son altamente específicas y hay una variedad de trabajos en los que se han desarrollado sistemas en condiciones

suaves de reacción, adhiriendo de esta forma a gran parte de los principios de la *Química Verde*. No obstante, el metal más empleado es Pd, el cual es uno de los metales menos abundantes en la corteza terrestre. Por este motivo, es que se busca minimizar la cantidad empleada de catalizador y/o un eficiente reciclado del mismo.<sup>3</sup>

### 1.1.1- Pd y sus características

El Pd es uno de los metales de transición más utilizado en síntesis orgánica, sin embargo el desarrollo de la química de los compuestos de organopaladio se vio mayormente demorado frente al de los compuestos de Mg o Li. William Hyde Wollaston descubrió y aisló Pd en el año 1803 en Londres y



**Paladio**

**Figura 1.1**

su nombre surgió del asteroide Pallas, el cual había sido descubierto en 1802. El Pd, en su forma metálica, es de color blanco plateado (Figura 1.1) y se presenta con una abundancia en la corteza terrestre de 0,001 ppm. Posee el número atómico 46, una masa atómica promedio de 106,42 u.m.a y su configuración electrónica es [Kr] 4d<sup>10</sup>. Los estados de oxidación más favorecidos del Pd son +0 y +2, los cuales están presentes en los mecanismos de las reacciones de acoplamiento, aunque el estado +4 también es importante. El Pd puede formar complejos d<sup>10</sup> o d<sup>8</sup> con moléculas orgánicas en sus estados de oxidación +0 y +2.<sup>4</sup>

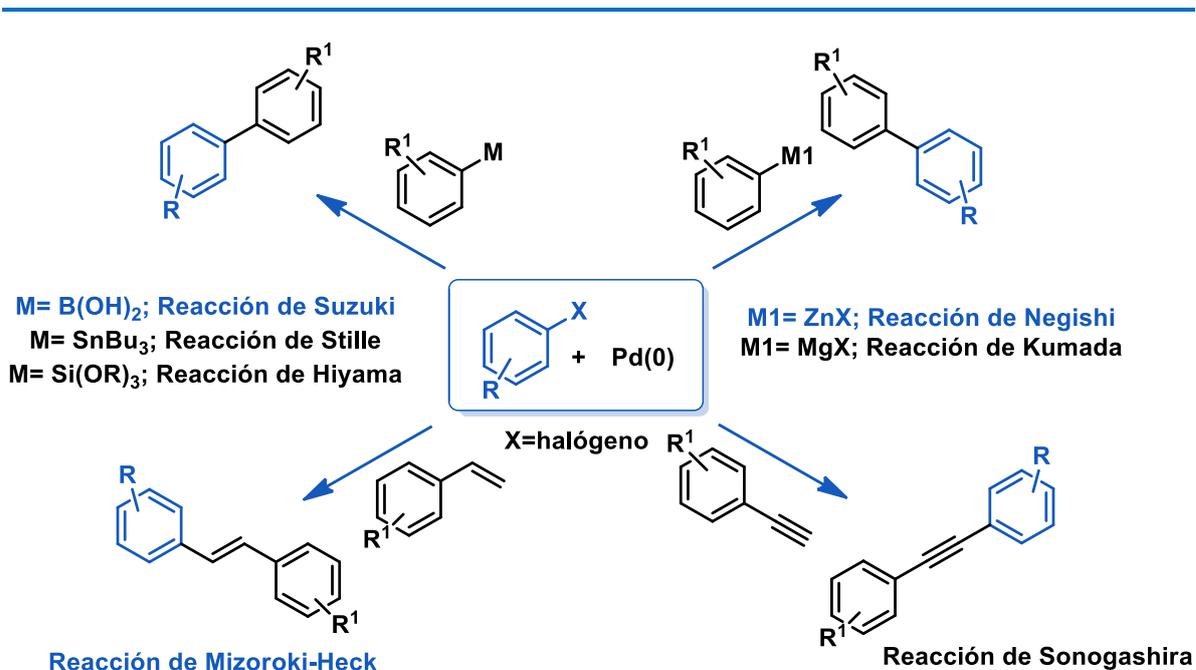
### 1.1.2- Pd y su empleo como catalizador en síntesis orgánica

El Pd es ampliamente conocido debido a que se utiliza en componentes electrónicos, materiales de soldadura, joyería y se encuentra en componentes de los automóviles, ya que es empleado para eliminar las emisiones de la combustión interna de los motores.<sup>5</sup>

Asimismo, la posibilidad de emplear catalizadores en síntesis orgánica permitió reemplazar muchos procesos clásicos en donde se utilizaban cantidades estequiométricas de reactivos, siendo el Pd un protagonista en estos desarrollos debido a su versatilidad.

## 1.1.2.1- Reacciones de acoplamiento cruzado. Aspectos generales

En química orgánica, la principal utilidad del Pd es su uso como catalizador en reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo, reducciones y oxidaciones, entre otras. Este metal se convirtió en una herramienta poderosa en la formación de enlaces debido a que pueden llevarse a cabo reacciones con electrófilos orgánicos de baja reactividad, como por ejemplo algunos halogenuros de arilo, con diferentes nucleófilos de carbono o de algún heteroátomo.<sup>5</sup> Un grupo muy importante de reacciones son las de acoplamiento cruzado y la reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck (M-H) catalizadas por Pd, algunas de las cuales se muestran sintéticamente en el Esquema 1.1.

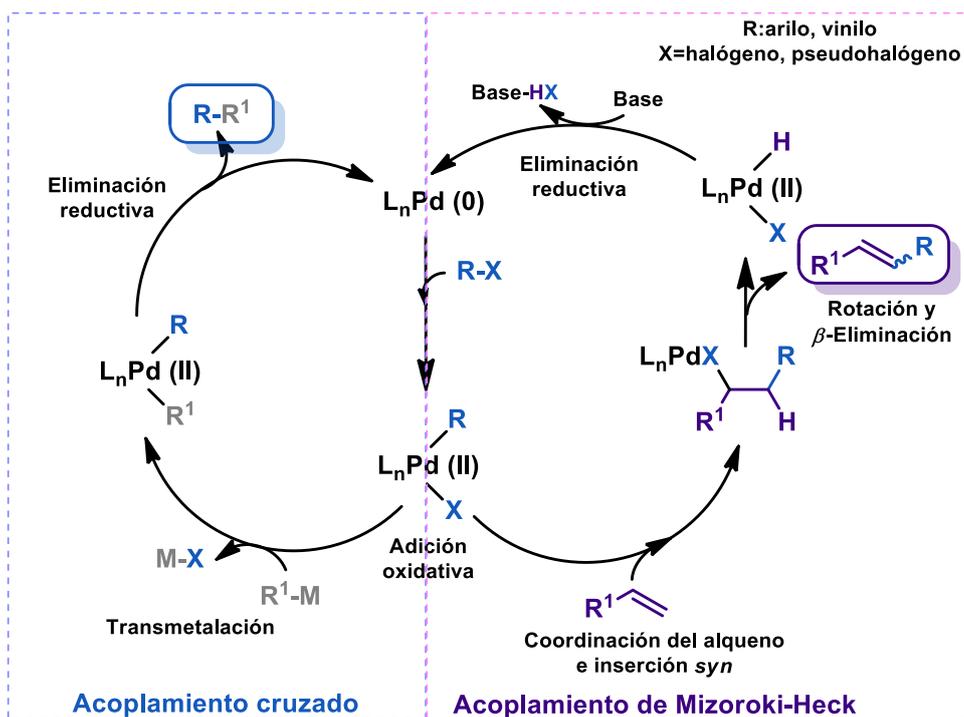


Esquema 1.1

Reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

La diferencia en la denominación de ambos grupos de reacciones radica en el nucleófilo empleado y en el mecanismo que opera. Las reacciones de acoplamiento cruzado involucran el empleo de reactivos organometálicos, como por ejemplo, la reacción de Suzuki emplea organoboranos o la reacción de Stille utiliza compuestos organoestannanos, mientras que las reacciones de acoplamiento no.

Los ciclos catalíticos simplificados y aceptados, en general, por la comunidad científica que ocurren en las reacciones de acoplamiento cruzado y en el acoplamiento de M-H se muestran en el Esquema 1.2. La primera etapa general que ocurre en ambos mecanismos es la *adición oxidativa* del Pd a un electrófilo orgánico (R-X), para la cual se necesita la presencia de Pd (0). A partir de este paso se diferencian los mecanismos.



Esquema 1.2

Mecanismo general de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

Posteriormente, en las reacciones de acoplamiento cruzado ocurre la etapa de *transmetalación* en donde participan los compuestos organometálicos. En cambio, en el acoplamiento de M-H ocurre la *coordinación del alqueno* y la posterior *inserción *syn** al complejo formado en la etapa de *adición oxidativa*. Luego, tiene lugar una etapa de *rotación* y la reacción de  *$\beta$ -Eliminación* a partir de la cual se obtiene la olefina sustituida.

Finalmente, ambos mecanismos vuelven a coincidir en la etapa final donde sufren una *Eliminación reductiva*. En el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado, en esta etapa se obtiene el producto de acoplamiento y se regenera la especie catalíticamente activa. En el caso de la reacción de

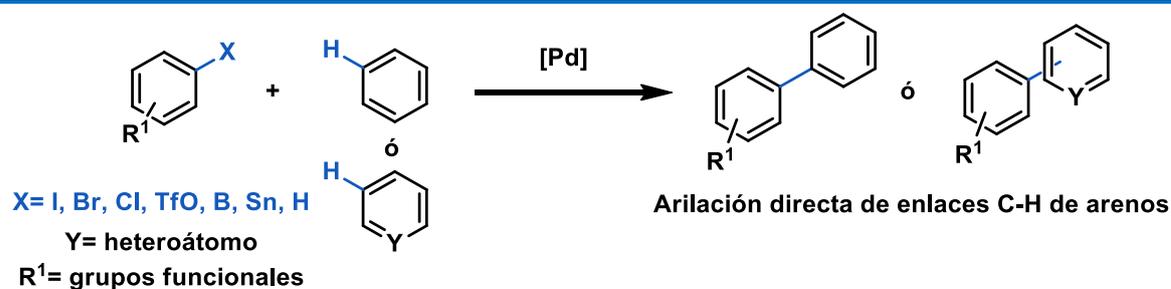
acoplamiento de M-H, esta etapa está mediada por la presencia de una base y ocurre la regeneración de la especie catalíticamente activa de Pd.<sup>6</sup>

Como puede verse en estos mecanismos las especies de Pd que participan son las que presentan estado de oxidación +0 y +2.

En el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado, los intermediarios que se forman en la reacción de Stille han sido caracterizados en su mayoría no sólo mediante cálculos teóricos, sino también en forma experimental. Este hecho se debió a que los intermediarios presentan tiempos de vida largos y pudieron ser detectados e identificados.<sup>7</sup> En cambio en el caso de las reacciones de acoplamiento de M-H, el mecanismo está muy estudiado mediante cálculos teóricos debido a que este mecanismo está involucrado en las reacciones de activación C-H.<sup>8</sup>

#### 1.1.2.2- Reacciones de activación C-H. Aspectos generales

Un grupo muy importante de reacciones catalizadas por Pd son las que se conocen como activación C-H o funcionalización C-H. En estas reacciones se logra la funcionalización de un hidrógeno en un esqueleto carbonado (Esquema 1.3). De forma general, estas reacciones pueden ocurrir entre un halogenuro de arilo o un compuesto organometálico y un enlace C-H de una molécula orgánica o entre dos enlaces C-H activados. Además, también pueden involucrar compuestos heterocíclicos ya sean como electrófilos o nucleófilos.<sup>9</sup> Algunos autores consideran las reacciones de M-H como un tipo particular de reacciones de activación C-H, incluyendo como uno de los posibles mecanismos de reacción para las reacciones de activación C-H, una reacción tipo M-H.<sup>8,10</sup>

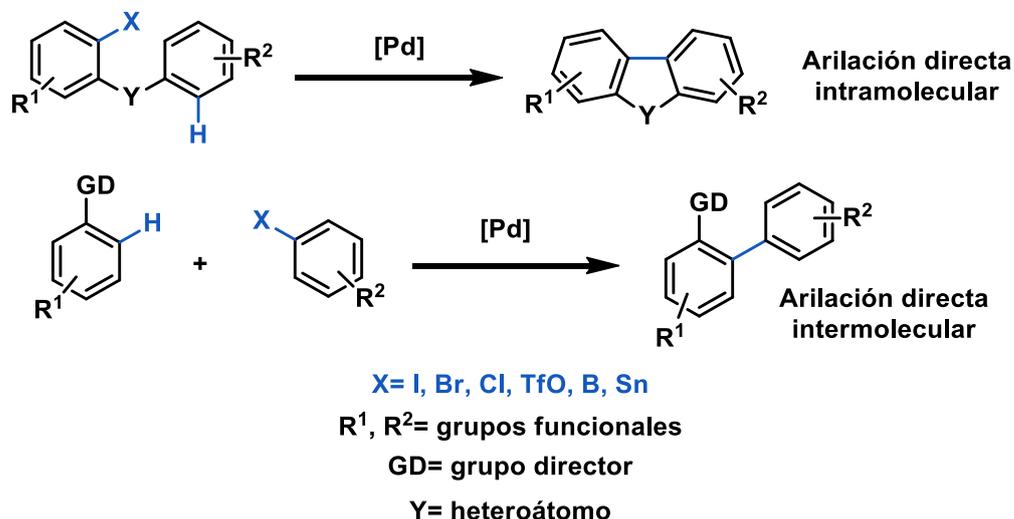


**Esquema 1.3**

*Reacción general de activación C-H catalizada por Pd*

En los últimos tiempos, el desarrollo de nuevos sistemas para usar este tipo de reacciones aumentó con rapidez debido a que, por los sustratos empleados, se podían bajar los costos de la reacción. A diferencia de las reacciones de acoplamiento cruzado, en este caso sólo se necesita un halogenuro de arilo o un compuesto organometálico, y no ambos para que la reacción ocurra. Uno de los primeros puntos a estudiar fue cómo activar un enlace C-H selectivamente para no obtener mezclas complejas de productos. De esta forma, la comunidad científica se enfocó mayormente en el desarrollo de sustratos aptos para estas reacciones en donde se pueda obtener un solo producto en forma selectiva.

Este tipo de reacciones se han estudiado en su forma inter e intramolecular. Mientras que en las reacciones intramoleculares, los sustratos empleados tienen pocos grados de libertad, lo cual permite controlar la regioselectividad, en las intermoleculares el desafío es mayor ya que los sustratos necesitan estar debidamente sustituidos para que fundamentalmente los efectos electrónicos de los sustituyentes permitan activar el enlace C-H deseado (Esquema 1.4).

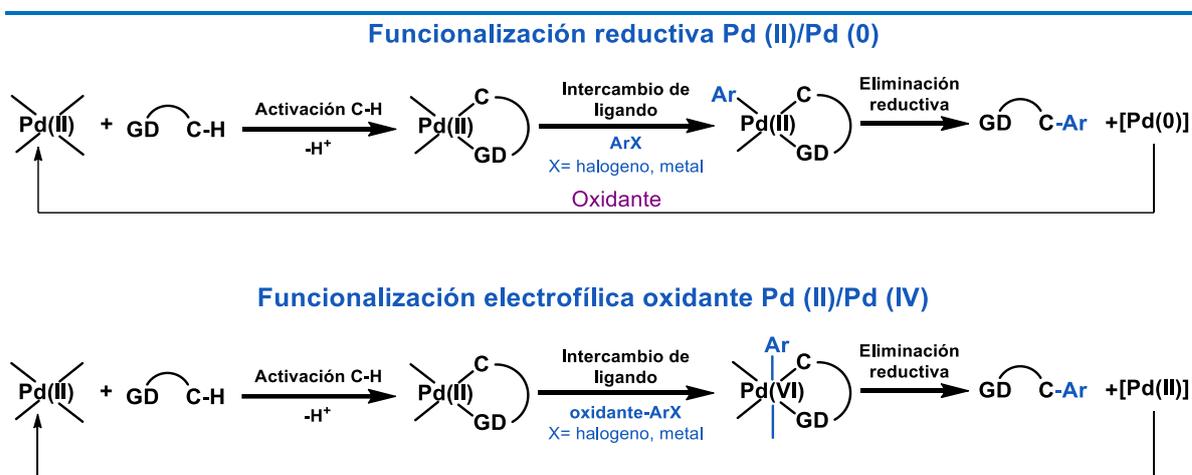
**Esquema 1.4***Activación C-H: reacciones inter e intramoleculares*

Como se ve en el Esquema 1.4, mediante una arilación directa intramolecular se pueden obtener estructuras heterocíclicas, mientras que empleando una arilación directa intermolecular se pueden formar esqueletos de

bifenilos y derivados. Como se mencionó anteriormente, para el caso de los sistemas intermoleculares se necesita la presencia de grupos directores (GD) que activen un enlace C-H en particular. Estos GD pueden ser grupos carboxilos, amidas, acilos, oxazolilos, piridilos u oximas, los cuales son capaces de activar el enlace C-H en posición *orto*.<sup>9c-e</sup>

Los mecanismos que operan en las reacciones de arilación directa se encuentran menos estudiados que los de las reacciones de acoplamiento. En este caso, la especie catalíticamente activa de Pd es la que tiene estado de oxidación +2. (Esquema 1.5). En general, las reacciones pueden operar por dos ciclos catalíticos distintos. En uno de ellos las especies del catalizador involucradas son Pd(II)/Pd(0), en el cual se necesita la presencia de un oxidante para regenerar la especie activa, y en el otro son Pd(II)/Pd(IV).

Si bien la posibilidad de activar un enlace C-H de una molécula sin la necesidad de grupos salientes presentes abre un nuevo campo de aplicación en síntesis orgánica, hay que tener en cuenta cuáles son los costos para llevar a cabo estas transformaciones.



### Esquema 1.5

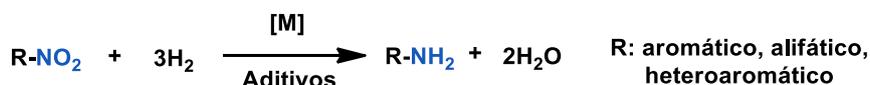
### Mecanismos activación C-H vía Pd(II)/Pd(0) y Pd(II)/Pd(IV)

El enlace C-H es un enlace poco reactivo, lo que implica que las condiciones de reacción empleadas ya no son suaves, es decir, se utiliza mayor cantidad de catalizador, distintos aditivos, oxidantes y sustratos con características electrónicas específicas de forma tal de lograr selectividad en la formación de productos.

### 1.1.2.3- Reacciones de Hidrogenación

Como se mencionó anteriormente, la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo es importante en la química relacionada con el Pd, no obstante las hidrogenaciones catalíticas juegan un rol destacado en la síntesis orgánica. Muchos grupos funcionales pueden ser reducidos en condiciones suaves de reacción de forma quimio-, regio- y estereoselectiva. Entre otros, estos métodos han sido muy empleados en la obtención de aminas por reducción de nitrocompuestos (Esquema 1.6). Estos compuestos son intermediarios importantes en la síntesis de compuestos biológicamente activos, agroquímicos, pigmentos, colorantes, polímeros, entre otros.<sup>11</sup>

En las reacciones de reducción de nitrocompuestos, se pueden emplear como catalizadores una gran variedad de metales de transición (Pd, Pt, Ni, Rh, Ru, Ir, Fe, entre otros), distintas fuentes de hidrógeno (hidrógeno molecular, NaBH<sub>4</sub>, hidracina) y en diversas condiciones de reacción.<sup>12</sup>



#### Esquema 1.6

#### Reducción de nitrocompuestos

Los detalles más relevantes acerca de la reducción de nitrocompuestos se encuentran detallados en *el Capítulo IV* de esta Tesis doctoral.

### 1.1.3- Catalizadores y sus características

Berzelius fue el primero en utilizar el término “catálisis” en 1836 para identificar nuevas entidades capaces de promover reacciones químicas simplemente por contacto con los reactantes. Desde un primer momento, el catalizador era considerado como un compuesto que se agregaba a la reacción y que ayudaba a acelerar la velocidad de la misma, sin ser consumido ni creado en el medio. Desde un punto de vista químico, el catalizador está íntimamente relacionado con el mecanismo de la reacción, ya que es capaz de acelerar la velocidad o cambiar selectividades de los productos obtenidos.

Existen algunos parámetros que caracterizan la eficiencia de los catalizadores, entre los cuales se encuentra el TON (*turnover number* o parámetro de recambio) y el TOF (*turnover frequency* o parámetro de frecuencia).<sup>1</sup>

El parámetro TON se define como la cantidad de ciclos de los que puede participar el catalizador antes de desactivarse. Valores grandes de TON (ej.:  $10^6$ - $10^8$ ) indican una buena estabilidad y vida útil del catalizador. Esta magnitud se calcula obteniendo la relación entre los moles de reactante y los moles de catalizador empleado (Ec. 1.1).

$$TON = \frac{\text{moles o equivalentes de reactante}}{\text{moles o equivalentes de catalizador}} \times \%Rendimiento \quad (\text{Ec. 1.1})$$

El parámetro TOF se define como la cantidad de ciclos realizados por unidad de tiempo. Este valor se obtiene realizando la división del valor de TON por la unidad de tiempo elegida que pueden ser segundos, minutos, horas (Ec. 1.2).

$$TOF = \frac{TON}{\text{unidad de tiempo}} \quad (\text{Ec. 1.2})$$

Tradicionalmente, los catalizadores eran distinguidos entre homogéneos y heterogéneos dependiendo si se encontraban en la misma fase que alguno de los reactantes (homogéneo) o en una distinta (heterogéneo). En la Tabla 1.1 se muestran las principales diferencias entre ambos tipos de catalizadores.<sup>13</sup>

Tabla 1.1	Catálisis homogénea vs. catálisis heterogénea	
	Catálisis homogénea	Catálisis heterogénea
Reactividad	Alta	Variable
Selectividad	Alta	Variable
Condiciones de reacción	Suaves	Fuertes
Vida útil del catalizador	Variable	Larga
Sensibilidad a envenenamientos	Baja	Alta

Problemas de difusión	No presenta	Pueden ser importantes
Reciclado del catalizador	Costoso	No presenta inconvenientes
Modificación de las propiedades estéricas y electrónicas	Posible	No posible
Conocimiento del mecanismo	Posible	Poco posible

Los catalizadores en fase homogénea se caracterizan por ser complejos moleculares solubles que presentan una alta reactividad, ya que todos sus sitios catalíticos están accesibles, marcada selectividad y que se utilizan en condiciones suaves de reacción. Además, debido a que los mecanismos por los que operan están ampliamente explorados (a nivel electrónico y demandas estéricas), resulta sencillo realizar modificaciones para optimizar su actividad frente a un problema en particular adaptando sus bases químicas y estructurales. El gran avance en el campo de la catálisis homogénea fue posible en virtud del desarrollo de los ligandos presentes en los complejos de metales de transición, que son los que modulan las propiedades electrónicas y estéricas del metal. Por otro lado, los catalizadores heterogéneos son muy empleados a nivel industrial ya que presentan una larga vida útil, la mayoría se pueden recuperar del medio y volver a utilizar en sucesivos ciclos y pueden ser usados bajo diferentes condiciones sin pérdida de la actividad.

Las principales desventajas de emplear catalizadores homogéneos es el costo económico que presentan, la toxicidad y compleja síntesis de los ligandos empleados, y la difícil separación del complejo catalítico del producto final. Asimismo, las desventajas de los catalizadores heterogéneos es que son menos selectivos y propensos a perder su actividad catalítica por envenenamiento de su superficie.

En los últimos años, se incrementó el empleo de nanopartículas (NPs) de metales de transición como catalizadores, considerándolas como una alternativa sostenible a los sistemas catalíticos conocidos. De esta forma, se abrió un nuevo campo en el ámbito de la catálisis dedicado a estudiar las propiedades y desempeño catalítico de estos nanomateriales.

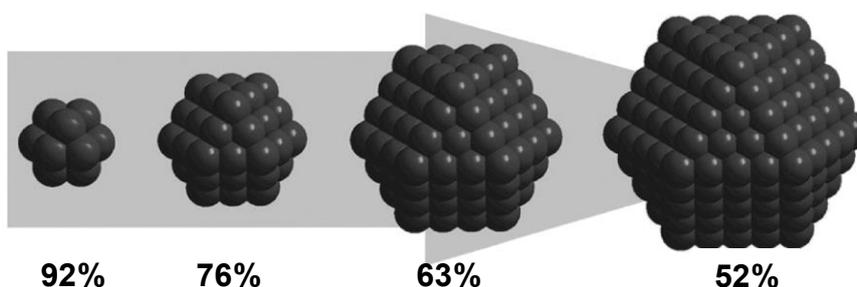
## 1.2- Nanocatálisis. Características generales

A partir de la década de los 90s, los nanocatalizadores surgieron como parte de la búsqueda de sistemas catalíticos más eficientes y por la necesidad de suplir los inconvenientes que presentaban tanto los catalizadores homogéneos como heterogéneos.

Una de las características más marcadas que presentan, es que a escala nanométrica no se cumplen las leyes de la química cuántica, ni las de la física clásica. Las características físicas y químicas de estos nanomateriales dependen de los enlaces químicos fuertes y de la alta deslocalización de electrones que presentan, los que están íntimamente relacionados con su forma y tamaño.

Por otro lado, los átomos activos de estas nuevas estructuras son los que se encuentran en la superficie, bordes, esquinas o desperfectos. Esta situación ocurre debido a que estos átomos metálicos no poseen la cantidad de enlaces necesarios para satisfacer su número de valencia, y por lo tanto son más reactivos. La cantidad de estos átomos o sitios activos aumenta con la disminución del tamaño de las NPs. Es decir, que el desempeño de las NPs de metales de transición como catalizadores está determinado en gran medida por su tamaño.<sup>14</sup>

Respecto a la cantidad de sitios activos, se observa en la Figura 1.2, que a medida que el tamaño de las NPs es mayor, gran cantidad de los átomos se encuentran ocluidos en el centro de la partícula quedando imposibilitados de participar en la reacción.



**Figura 1.2**

*Porcentaje de átomos que se encuentran en la superficie en relación a la cantidad total de átomos de la NPs*

Una de las ventajas que caracterizan a estos nuevos catalizadores es la gran selectividad y actividad catalítica. Estos parámetros pueden ser manejados desde la síntesis misma del material, ya que la forma, el tamaño y los aditivos empleados son los que determinan el desempeño catalítico en las reacciones. De la misma forma que los catalizadores homogéneos, éstos pueden ser modificados de forma tal que se logre modular su actividad catalítica. Las NPs pueden presentarse como coloides, en donde las partículas están suspendidas en el solvente y estabilizadas con distintos aditivos para evitar la aglomeración de las mismas. Asimismo, se pueden depositar en diversos soportes sólidos, otorgándole característica de un catalizador heterogéneo. A partir de este punto se puede decir que la nanocatálisis se presenta como un puente que une las mejores características de los catalizadores homogéneos y heterogéneos.<sup>15</sup>

A pesar de que las NPs metálicas presentan una excelente actividad como catalizadores se pueden presentar algunos inconvenientes durante el empleo de las mismas, como un cambio de forma de las partículas durante la reacción (evolución a formas más estables), envenenamiento de la superficie por los productos obtenidos en la reacción, reducción de su actividad catalítica por la presencia de los agentes estabilizantes, formación de agregados (evolución hacia NPs de mayor tamaño). Parte de estos inconvenientes se han solucionado mediante la deposición de las NPs en soportes sólidos, protección de la superficie con materiales porosos, limpieza de la superficie empleando oxígeno o radiación UV, entre otros.<sup>16</sup>

A continuación se hará una breve reseña acerca de la obtención de sistemas coloidales y soportados de NPs.

### *1.2.1- Síntesis de nanopartículas coloidales*

Las NPs coloidales se pueden obtener mediante procesos físicos, los cuales involucran una subdivisión mecánica de agregados de partículas metálicas (estrategia *top-down*), o mediante procesos químicos, que implican la nucleación y crecimiento de los átomos metálicos (estrategia *bottom-up*). Los métodos más utilizados son los métodos químicos, ya que es más factible controlar el tamaño, morfología y características generales de las NPs.

En literatura, se encuentran informados algunos procesos químicos generales para la obtención de sistemas coloidales: reducción química de sales de metales de transición; descomposición térmica, fotoquímica y sonoquímica, reducción y desplazamiento de ligandos desde complejos organometálicos y reducción electroquímica.<sup>17</sup>

La *reducción química de sales de metales* es el proceso más ampliamente utilizado para obtener NPs coloidales de metales de transición. Generalmente, se parte de las sales  $MCl_n$  o  $H_2MCl_{n+2}$  ( $M$ : metal de transición con estado de oxidación  $n$ ) y se emplean agentes reductores para obtener las NPs  $M_{(col)}$  con el metal en estado de oxidación +0. Los reductores más utilizados son hidrógeno o monóxido de carbono, borohidruro de sodio o citrato de sodio, solventes oxidables como isopropanol, entre otros.

En el caso de la *descomposición térmica*, se parte de compuestos organometálicos, a los cuales se les aplica calor y los metales son reducidos a su estado de oxidación +0. En estos casos, el solvente empleado debe tener un alto punto de ebullición. Estos procesos se realizan sin estabilizante y en general se obtienen partículas de tamaño variado.

Cuando se utilizan procesos de *descomposición fotoquímica*, se pueden obtener NPs a partir de la reducción de sales de metales, o por degradación de complejos organometálicos por acción de la luz.

También se puede emplear la *descomposición sonoquímica* o *reducción ultrasónica*. Cuando se aplican ondas de ultrasonido a una solución se genera un fenómeno de cavitación acústica, la cual causa formación, crecimiento y posterior explosión de burbujas en la solución. Este proceso genera puntos de presión en la solución, así como temperatura y velocidades de enfriamiento altas, lo cual le da propiedades únicas a dicha solución. La reducción de sales de metales de transición ocurre en tres etapas: la primera ocurre en fase gaseosa, dentro de la cavitación de la burbuja en donde la presión y temperatura elevada permiten la pirólisis del agua para formar los radicales de hidrógeno e hidroxilo; la segunda etapa ocurre entre la interface de la burbuja y la solución y, finalmente, la tercera etapa ocurre en la solución.

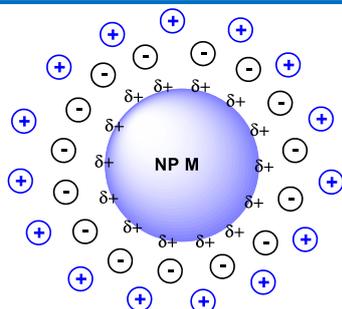
La *reducción y desplazamiento de ligandos de complejos organometálicos*, mediante la aplicación de altas presiones o temperaturas,

pueden reducir los metales de los complejos o desplazar los ligandos para formar los coloides correspondientes.

En la *reducción electroquímica* se puede partir de la sal de un metal ( $MCl_n$  o  $H_2MCl_{n+2}$ )<sup>18</sup> o de un electrodo de sacrificio, el cual es utilizado como la fuente del metal. El empleo de técnicas electroquímicas presenta como ventajas que el tamaño de las NPs puede ser controlado variando la densidad de la corriente aplicada (mientras más negativa es la densidad de corriente, más pequeñas son las partículas obtenidas), no se generan subproductos provenientes de los agentes reductores, los tiempos de reacción son cortos, se obtienen buenos rendimientos de reacción, y en muchos casos, las NPs no necesitan ser aisladas del medio para poder ser utilizadas.<sup>19</sup>

### 1.2.1.1- Estabilización de nanopartículas coloidales

Las suspensiones coloidales pueden estabilizarse en general de forma *electrostática*, en forma *estérica* o combinando ambas características.



**Figura 1.3**

La *estabilización electrostática*, esquematizada en la Figura 1.3, se origina a partir de la adsorción de iones tales como halogenuros, carboxilatos, sulfatos y sus contraiones a la superficie metálica generando una doble capa electrostática alrededor de las partículas. El resultado de esta estabilización es la generación de fuerzas de repulsión coulombianas entre las

partículas, lo que previene la agregación de las mismas. Este tipo de soluciones coloidales son sensibles a cualquier fenómeno que desorganice la doble capa electrostática.

Por otro lado, la *estabilización estérica* hace referencia al uso de macromoléculas como agente estabilizante a la hora de la síntesis de las NPs.

Estas macromoléculas se adsorben sobre la superficie formando una capa de protección, lo que impide que las NPs se aglomeren. En la Figura 1.4 se muestra la esquematización de una partícula estabilizada estéricamente, en donde las líneas punteadas representan las macromoléculas adsorbidas en la superficie de la NP.

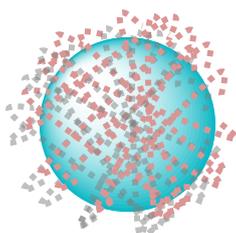


Figura 1.4

Una de las ventajas que presenta emplear esta estabilización es que las partículas pueden solubilizarse tanto en medios acuosos, como en solventes orgánicos dependiendo de la naturaleza del estabilizante, a diferencia de la estabilización electrostática, la cual es principalmente empleada en solventes acuosos.

Entre los polímeros más empleados, se encuentra la poli (*N*-vinil-2-pirrolidona) o PVP ya que su estructura posee buenas características estéricas y como ligando (Figura 1.5). Este polímero presenta solubilidad en agua, algunos alcoholes y en DMF. También se emplean poliureas, poliacrilonitrilo, ácido poliacrílico, micelas con polisilanos, oligosacáridos, quitosano, poliamidas hiperramificadas, dendrímeros, entre otros.<sup>20</sup>

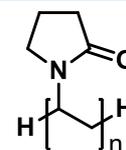


Figura 1.5

Por otro lado, la *estabilización electroestérica* combina las características de los procesos mencionados anteriormente. Este tipo de estabilizaciones se logra mediante el empleo de surfactantes iónicos, en los cuales las cabezas polares son capaces de generar una doble capa cargada y su cola apolar genera la repulsión estérica. Asimismo, puede ser obtenida mediante la utilización de pares iónicos como  $Cl^-/NH_4^+$ , en donde los cloruros ofrecen la estabilización electrostática y los cationes amonios la estabilización estérica.

Finalmente, las partículas también pueden estabilizarse mediante el empleo de *ligandos*. En este caso se usan los ligandos tradicionales como fosfinas, tioles, aminas o monóxido de carbono.

### 1.2.2- Síntesis de nanopartículas soportadas

El empleo de NPs coloidales ha sido muy utilizado en el área de catálisis, presentando un buen desempeño en los sistemas en que han sido empleadas. No obstante, este tipo de catalizadores presenta algunas desventajas al momento de la separación y recuperación de los catalizadores del medio de reacción. A partir de este punto surge la necesidad de inmovilizar las NPs en soportes sólidos, generando de esta forma nanocatalizadores heterogéneos.

Las NPs soportadas se pueden obtener a través de la adsorción o formación de enlaces de suspensiones coloidales al soporte sólido. Si bien este

tipo de catalizadores generalmente muestran una menor actividad que las suspensiones coloidales, cuentan con la ventaja de que, en la mayoría de los casos, es sencillo recuperarlos del medio de reacción.

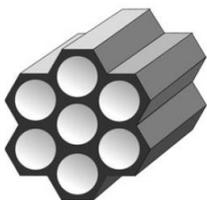
Para la obtención de NPs soportadas mediante un proceso de adsorción, en un primer momento se sintetizan NPs coloidales, posteriormente se impregna el soporte con la solución coloidal, y finalmente se lava el sólido obtenido. Una de las principales ventajas informadas en este método es que el tamaño de la partícula es independiente del soporte empleado.

También se pueden obtener mediante la formación de un enlace químico a través de un proceso de *grafting* o injerto entre el estabilizante y el soporte sólido para inmovilizar las NPs.<sup>17</sup>

### 1.2.2.1- Materiales empleados como soportes sólidos

Los soportes más ampliamente utilizados son materiales de sílica, polímeros, materiales híbridos orgánico-inorgánicos, óxidos metálicos, carbono, materiales magnéticos, entre otros.

La sílica amorfa ( $\text{SiO}_2$ ) o los materiales de sílica mesoporosa son



**MCM-41**

**Figura 1.6**

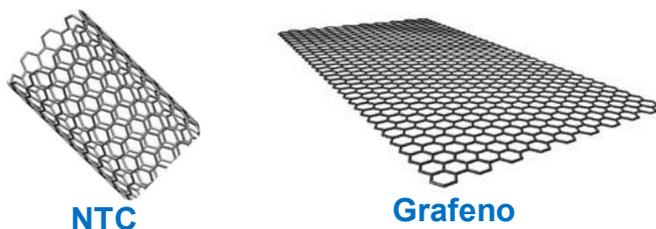
ampliamente utilizados como soportes sólidos. Dos de los materiales mesoporosos más empleados son MCM-41 y SBA-15, los cuales poseen una estructura periódica de poros hexagonales simétricos con una gran área superficial.<sup>21</sup> En la Figura 1.6 se muestra de forma esquemática el MCM-41.<sup>22</sup> Estos materiales mesoporosos, luego de su obtención, pueden ser funcionalizados con moléculas orgánicas, otorgándole distintas características químicas al material.

Dentro de la utilización de  $\text{SiO}_2$  como soporte se puede mencionar su empleo en forma de esferas, microemulsiones, hidroxiapatita ( $\text{Ca}^{2+}$ ), hidrotalcita ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ), zeolitas ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), tamices moleculares, membranas moleculares, entre otras.<sup>20</sup>

Otros soportes ampliamente utilizados son los óxidos de metales tales como  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{ZnO}$  y  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , los cuales pueden ser empleados en su forma masiva o como nanoestructura. Algunos de estos óxidos poseen propiedades semiconductoras, por lo que pueden actuar como tomadores o

donadores de electrones respecto de la NPs metálica. De esta forma, la NPs puede presentar carga positiva o negativa, lo cual le otorga características particulares para realizar distintas transformaciones químicas.<sup>23</sup>

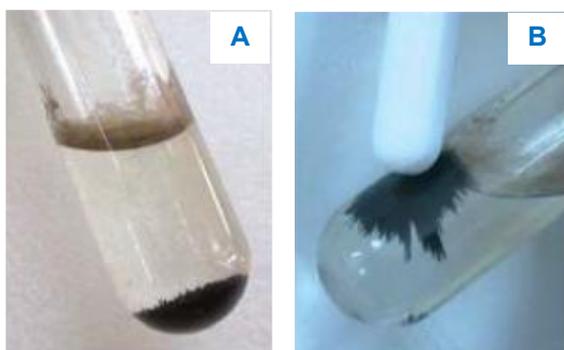
Otro material ampliamente utilizado es el carbón, el cual es un soporte clásico para catalizadores.



**Figura 1.7**

Para obtener estas NPs, el carbón es impregnado por agitación de la solución de NPs con el material de soporte. También se utiliza grafeno y nanotubos de carbono (NTC), los cuales son materiales formados por anillos fusionados de seis carbonos (Figura 1.7).<sup>20</sup>

Por otra parte, los soportes con propiedades magnéticas, tales como  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , son muy empleados, debido a que se pueden separar del medio de reacción por la aplicación de un campo magnético externo tal como se muestra en la Figura 1.8.<sup>24</sup>



En la Figura **A** se muestra un crudo de reacción en donde las NPs magnéticas han quedado depositadas en el fondo del tubo.

En la Figura **B** se muestra el mismo tubo de reacción luego de la aplicación de un campo magnético.

**Figura 1.8** *NPs Pd en un soporte magnético modificado con glutatión*

### 1.3- Aplicación de Química Sostenibles en Síntesis Orgánica

Actualmente, la comunidad científica se ha enfocado en desarrollar sistemas en los cuales se puedan obtener productos de interés mediante síntesis

orgánica teniendo en cuenta que los procesos empleados sean más sostenibles desde el principio. Es decir, se busca partir de procesos más limpios y no sólo desarrollar etapas de remediación de los subproductos y desechos obtenidos durante el proceso. A partir de este punto se comenzó a trabajar de forma que los protocolos empleados estén más cerca del concepto o idea de síntesis ideal.<sup>25</sup>

Este concepto combina el empleo de condiciones amigables y seguras para el medio ambiente, factores económicos, empleo de materiales renovables y protocolos selectivos en donde se llegue a un 100% de rendimiento del producto deseado en un solo paso de reacción.

A continuación se detallarán dos de los aspectos más relevantes relacionados al concepto de síntesis ideal combinada con condiciones sustentables y seguras. Se mencionan estos dos aspectos ya que a lo largo de esta Tesis se exploraron sistemas de reacción utilizando estos dos principios. Dentro de este concepto, también se enmarca el empleo de catalizadores. Los aspectos más relevantes se encuentran detallados en las *Secciones 1.1.3 y 1.2*.

### *1.3.1- Algunos solventes alternativos*

En general, el agua se considera como un solvente benigno ya que es no inflamable, no presenta toxicidad, se encuentra en forma abundante y actualmente es muy utilizado en síntesis orgánica.<sup>26</sup>

El agua presenta algunas propiedades físicas que la distinguen ampliamente de los solventes orgánicos, tales como grandes valores de calor específico, tensión superficial, constante dieléctrica, densidad de energía cohesiva, entre otras. De igual manera, presenta como propiedades químicas relevantes la posibilidad de formación de puente hidrógeno y propiedades ácido-base. El conjunto de estas características son las que pueden, en principio, contribuir positivamente a la reactividad y selectividad en una reacción química.

Los mayores inconvenientes que presenta el empleo de agua están relacionados con la baja solubilidad de los compuestos orgánicos, también algunos compuestos y productos se descomponen en medios acuosos dando lugar a la formación de subproductos, entre otros. Algunos de estos problemas

se pueden solucionar empleando co-solventes, surfactantes o entregándole calor al sistema.<sup>25</sup>

En algunos casos, se puede utilizar el agua a altas temperaturas, en donde el solvente se comporta como un fluido supercrítico (FSC), debido a que su constante dieléctrica disminuye y sus propiedades se asemejan a la de un solvente orgánico.<sup>27</sup>

Los fluidos supercríticos (FSCs) también son considerados como solventes alternativos. Se caracterizan por estar encima de su presión y temperatura críticas, en las cuales el fluido se encuentra en un estado condensado con propiedades físicas que oscilan entre un gas y un líquido. Un FSC muy utilizado es el dióxido de carbono (scCO<sub>2</sub>) ya que ofrece muchas ventajas sobre los solventes convencionales. El CO<sub>2</sub> es no tóxico, no inflamable, potencialmente reciclable, se puede obtener puro de diversas fuentes, fácil de remover, presenta una débil solvatación, posee una buena difusión, presenta una buena transferencia de masa, entre otras propiedades.<sup>28</sup> Si bien el CO<sub>2</sub> es prácticamente inerte, puede reaccionar con buenos nucleófilos tales como las aminas. Asimismo, hay que tener en cuenta, que para manipular este fluido se necesita equipamiento especial, no sólo para almacenarlo, sino también para poder utilizarlo.

Entre las alternativas de solventes sustentables, también se puede mencionar la utilización de líquidos iónicos (LI). La mayor ventaja de utilizar estos solventes es que poseen una baja presión de vapor, además de que en diversos sistemas pueden actuar como solvente y catalizador. Otra particularidad que presentan los líquidos iónicos es que pueden ser reutilizados. Como desventaja, los LI presentan síntesis complejas y costosas. Además, aún no están esclarecidos algunos aspectos respecto a su toxicidad y su tratamiento como deshecho.<sup>28</sup>

Como solventes alternativos también están incluidos algunos alcoholes (etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, *t*-butanol), algunos ésteres y cetonas (acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, metil etil cetona), algunos carbonatos (dietilcarbonato, propilencarbonato), polímeros líquidos (poli(etilenglicol) o PEG, poli(propilenglicol)), y algunos solventes derivados de biomasa ( $\gamma$ -valerolactona, 2-metiltetrahidrofurano, glicerol, éteres de glicerol, lactato de etilo, ciclopentil metil éter).<sup>29</sup>

### 1.3.2- Energías alternativas

La mayoría de las reacciones orgánicas requieren de energía térmica para poder ocurrir. Una de las formas más comúnmente empleadas es el calentamiento a reflujo de los sistemas, en donde los equipos de reacción están dentro de la fuente de calor y los vapores son condensados en un refrigerante. Si bien esta forma de calentamiento se sigue empleando con buenos resultados, se conoce que la transferencia de energía es deficiente, es decir, el exterior del sistema está a mayor temperatura que el interior.

Como fuentes de energía alternativa se puede emplear calentamiento por microondas (MO), irradiación ultrasónica y mezclado mecánico.<sup>30</sup>

El fenómeno del *calentamiento por MO* está explicado en la *Sección 2.1.4* del *Capítulo II* de esta Tesis, pero cabe destacar que una de las principales ventajas es que los tiempos de reacción se acortan considerablemente a comparación con el calentamiento convencional. En este caso el calentamiento ocurre desde el seno de la solución hacia fuera debido al tipo de absorción de energía lograda por la irradiación con MO.

Por otro lado, las reacciones pueden ser promovidas mediante *irradiación ultrasónica* o *sonoquímica*. Las ondas de ultrasonido han sido empleadas con éxito en síntesis orgánica y en la síntesis de nanomateriales. El estudio de la sonoquímica está relacionado con el efecto y propiedades de las ondas sonoras en un sistema químico.<sup>31</sup> Dependiendo de la frecuencia a la que se trabaje, las ondas de sonido pueden ser divididas en tres regiones: infrasónico (> 20 Hz), sónico (20 Hz- 20 kHz) y ultrasónico (< 20 kHz).

Las ondas de sonido requieren de un medio elástico para poder propagarse, ya que cuando esto ocurre las partículas oscilan y transfieren energía a través del medio en la dirección de propagación. Esta transmisión de energía se da a través de la formación de cavitaciones o burbujas, las cuales se expanden y colapsan violentamente generando el choque de ondas sonoras. Las altas temperaturas y presiones durante la formación de la cavitación son capaces de romper los enlaces de las moléculas. Las reacciones pueden ocurrir de forma homogénea, donde la cavitación funciona como microrreactor para moléculas volátiles, y de forma heterogénea, en donde la cavitación colapsa asimétricamente debido a la interacción con alguna partícula del medio,

generando un chorro de alta velocidad, el cual es el responsable de los cambios químicos que ocurran en el sistema. La irradiación de ultrasonido es muy empleada en síntesis orgánica, ya que se ha comprobado que se pueden reducir las temperaturas y los tiempos de reacción.

El *mezclado mecánico* o *mecanoquímica* también se presenta como una fuente alternativa de energía. Mediante esta técnica ocurren una serie de cambios en los sólidos empleados, como la obtención de partículas de menor tamaño, producción de grandes superficies, formación de defectos en la estructura cristalina de los sólidos y reacciones químicas (descomposición, oxidación-reducción, intercambio iónico, formación de aductos y complejos, etc.).<sup>30</sup> Respecto a la deformación de la estructura cristalina de los sólidos, cabe destacar que durante ese proceso en estas deformaciones provocadas, el sólido puede encontrarse fundido dando lugar a puntos calientes en donde las moléculas pueden aumentar su energía vibracional pasando a estados excitados y favoreciendo la ruptura de enlaces. Este proceso estocástico ocurre en  $10^{-7}$  segundos en donde el equilibrio térmico no existe. Este período de tiempo se lo denomina como la fase plasma, el cual es seguido por un proceso de relajación ( $10^{-6}$  segundos) en el cual se disipa la energía siguiendo una distribución de Maxwell-Boltzman. Este último proceso es el responsable de la formación de productos.

El *mezclado mecánico* puede ser llevado a cabo mediante el empleo de un mortero, es decir, en forma manual. También se pueden emplear molinos de bolas (tritadora) o vibradores de tipo Wiggle-Bug cuando se necesitan grandes cantidades de energía o procesos que demoran varias horas o incluso días.

### 1.3.3- Cómo evaluar cuán sostenible es un protocolo sintético

Teniendo en cuenta el concepto de *Química Verde* y su relación con la química orgánica, por último, queda finalmente analizar cuán sostenible es un protocolo empleado. Como se mencionó anteriormente, se han establecido doce principios, los cuales son una guía al momento de pensar nuevos procesos sintéticos, pero es complicado poder satisfacer todos a la vez. No obstante, el empleo de medios alternativos es una de las condiciones más accesibles para evaluar. El empleo de catalizadores, en el caso que se requieran, y fuentes

alternativas de energía también son condiciones muy estudiadas en nuevos sistemas sintéticos sostenibles.

En los últimos años, se han desarrollado distintas herramientas para calificar en cierta manera el grado de sostenibilidad de un protocolo. Un concepto muy empleado es el *Factor E*,<sup>32</sup> que relaciona la cantidad de desecho producido con la cantidad de producto deseado formado. También están las medidas de *EcoScale*<sup>33</sup> y la *Estrella Verde*.<sup>34</sup> En el primer caso, se elaboró una escala en donde se van penalizando distintos aspectos de un proceso, tales como el costo de los reactivos, el consumo de energía, procesos de purificación, empleo de solventes y compuestos tóxicos entre otras medidas. Valores grandes de *EcoScale* implican protocolos poco sostenibles. Para el caso de la *Estrella Verde*, se realiza un gráfico en forma de estrella, cuyas puntas corresponden a los principios de la *Química Verde*. Cada uno de ellos posee un puntaje de 1-3, empleándose el 3 cuando se cumple completamente el principio. Mayor cubrimiento del gráfico de la *Estrella Verde* significa que el protocolo es sostenible.

Cuando se analiza un proceso químico, se deben emplear, en lo posible, la mayor cantidad de parámetros para obtener una mejor idea de la sostenibilidad del proceso que se está estudiando.

#### **1.4- Objetivos generales de la presente Tesis Doctoral**

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral está orientado al estudio de sistemas catalíticos que involucran Pd como catalizador, para de esta forma realizar nuevos aportes en el campo de la síntesis orgánica en la formación de enlaces C-C, C-Heteroátomo e hidrogenaciones de grupos funcionales. Se propone abordar los temas de estudio desde el área de la nanocatálisis y la catálisis homogénea.

En el área de nanocatálisis, los estudios están enfocados al empleo de NPs Pd como catalizador en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck, reacciones de acoplamiento cruzado de Stille, y reducciones de nitrocompuestos. Las NPs Pd empleadas fueron previamente sintetizadas en el grupo de trabajo y evaluadas en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con un excelente

desempeño catalítico.<sup>19</sup> Asimismo, se propone estudiar los alcances y limitaciones de los sistemas catalíticos propuestos en condiciones suaves de reacción (medios acuosos, calentamiento por MO, cargas bajas de catalizador, etc.) y con una gran variedad de sustratos que permita comprender la reactividad de los sistemas.

En el área de la catálisis homogénea se pretende estudiar la formación de enlaces C-As para obtener productos con una funcionalidad distinta. Los compuestos que presentan As en su estructura pueden ser empleados como ligandos de metales de transición, y de esta forma dar lugar a complejos con posible actividad catalítica.

## 1.5- Bibliografía

- [1] Johansson Seechurn, C.; Deangelis, A.; Colacot, T. *Introduction to New Trends in Cross-Coupling*. En *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 1-19.
- [2] Anastas P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, Nueva York, **1998**.
- [3] Shaughnessy, Kevin H. Greener Approaches to Cross-Coupling. En *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 645-695.
- [4] Negishi, E-I (Ed.). *Introduction and Background*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, **2002**; 3-35.
- [5] Wu, X-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050.
- [6] a) Diederich, F.; de Meijere (Eds.), A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction, Second Edition*. Wiley-VCH, New York, **2004**. b) Oestreich, M. (Ed.). *The Mizoroki-Heck Reaction*. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2009**. b) Johansson Seechurn, C.; Kitching, M.; Colacot, T.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *12*, 5062-5085. c) Colacot, T. (Ed.). *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*. RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge, **2015**.
- [7] Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J.; Espinet, P. The Stille Reaction, 38 Years Later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.

[8] Tang, S-Y.; Zhang, J.; Fu, Y. Theoretical Study on b-H elimination in Heck Reactions of Heterocyclic Substrates. *Comp. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31-40.

[9] a) Dyker, G. (Ed.). *Handbook of C-H Transformations*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany **2005**. b) Alberico, D.; Scott, M.; Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. c) Lyons, T.; Sanford, M. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169. d) Neufeldt, S.; Sanford, M. Controlling Site Selectivity in Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936-946. e) Hussain, I.; Singh, T. Synthesis of Biaryls through Aromatic C-H Bond Activation: A Review of Recent Developments. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661-1696.

[10] a) Lautens, M.; Fang, Y-Q. Synthesis of Novel Tetracycles Via an Intramolecular Heck Reaction with Anti-Hydride Elimination. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679-3682. b) Tang, S.; Guo, Q.; Fu, Y. Mechanistic Origin of Ligand-Controlled Regioselectivity in Pd-Catalyzed C-H Activation/Arylation of Thiophenes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866-13876.

[11] Blaser, H.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M. Supported Palladium Catalysts for Fine Chemicals Synthesis. *J. Mol. Catal. A.* **2001**, *173*, 3-18.

[12] Kadam, H.; Tilve, S. Advancement in Methodologies for Reduction of Nitroarenes. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83391-83407.

[13] Cornils, B.; Herrmann, W. (Eds.) *Introduction*. En *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **2002**, 1-38.

[14] Philippot, K.; Serp, P. (Eds.). *Concepts in Nanocatalysis*. En *Nanomaterial in Catalysis*, First Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2013**, 1-54.

[15] Polshettiwar, V.; Varma, R. Green Chemistry by Nano-Catalysis. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743-754.

[16] Mahmoud, M.; Narayanan, R.; El-Sayed, M. Enhancing Colloidal Metallic Nanocatalysis: Sharp Edges and Corners for Solid Nanoparticles and Cage Effect for Hollow Ones. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1795-1805.

[17] Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. Reduced Transition Metal Colloids: A Novel Family of Reusable Catalysts? *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757-3778.

[18] a) Pan, W.; Zhang, X.; Ma, H. Zhang, J. Electrochemical Synthesis, Voltammetric Behavior, and Electrocatalytic Activity of Pd Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C.* **2008**, *112*, 2456-2461. b) Lee, C-L.; Wu, R-B.; Syu, C-M. Self-Assembled Pd Nanospheres Templated with Polyvinylpyrrolidone: Electrochemical Preparation and Their Application as Novel Catalysts in Electroless Copper Deposition. *Electrochem. Commun.* **2009**, *11*, 270-273.

[19] a) Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. PVP-Stabilized Palladium Nanoparticles Electrochemically Obtained as Effective Catalysts in Aqueous Medium Suzuki–Miyaura Reaction. *J. Mol. Catal. A.* **2012**, *363-364*, 245-253. b) Uberman, P.; Pérez, L.; Martín, S.; Lacconi, G. Electrochemical Synthesis of Palladium Nanoparticles in PVP Solutions and Their Catalytic Activity in Suzuki and Heck Reactions in Aqueous Medium. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12330-12341.

[20] Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. Nanoparticles as Recyclable Catalysts: The Frontier between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.

[21] Molnár, A. Efficient, Selective, and Recyclable Palladium Catalysts in Carbon-Carbon Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320.

[22] Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Fröba, M. Silica-Based Mesoporous Organic-Inorganic Hybrid Materials. *Angew. Chem., Ed. Int.* **2006**, *45*, 3216-3251.

[23] Chng, L.; Erathodiyil, N.; Ying, J. Nanostructured Catalysts for Organic Transformations. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1825-1837.

[24] Luque, R.; Varma, R. Magnetically Separable Nanoferrite-Anchored Glutathione: Aqueous Homocoupling of Arylboronic Acids under Microwave Irradiation. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1540-1543.

[25] Gawande, M.; Bonifacio, V.; Luque, R.; Branco, P. Varma, R. Benign by Design: Catalyst-Free in-Water, on-Water, Green Chemical Methodologies in Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5522-5551.

[26] Li, C-J.; Chen, L. Organic Chemistry in Water. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68-82.

[27] An, J.; Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C.; Trainor, R. Application of High-Temperature Aqueous Media for Synthetic Organic Reaction. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2505-2511.

[28] Lankaster, Mike (Ed.). *Organic Solvents: Environmentally Benign Solutions*. En Green chemistry. An introductory text. RSC Paperbacks, Cambridge, **2002**, 130-164.

[29] Jessop, Philip G. Green Chemistry Searching for Green Solvents. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391-1398.

[30] Nasir Baig, R.; Varma, R. Alternative Energy Input: Mechanochemical, Microwave and Ultrasound-Assisted Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559-1584.

[31] Mason, T.; Lorimer, J.; (Eds.). *Applied Sonochemistry: Uses of Ultrasound in Chemistry and Processing*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2002**, 1-293.

[32] Sheldon, R. The E Factor: Fifteen Years on. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273-1283.

[33] Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a Semi-Quantitative Tool to Select an Organic Preparation Based on Economical and Ecological Parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, N°3.

[34] Ribeiro, M.; Costa, D.; Machado, A. "Green Star": a Holistic Green Chemistry Metric for Evaluation of Teaching Laboratory Experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 149-159.

## **CAPÍTULO II**

# ***NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK POR IRRADIACIÓN CON MICROONDAS***

“Me lo contaron y lo olvidé; lo vi y lo entendí; lo hice y lo aprendí”

Confucio



## CAPÍTULO II

# NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK POR IRRADIACIÓN CON MICROONDAS

### 2.1- Introducción

2.1.1- *Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck. Consideraciones generales y mecanismo de reacción*

2.1.2- *Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd*

2.1.3- *Fuentes alternativas de energía: calentamiento por Irradiación con Microondas (MO) y su relación con la Química Sostenible*

2.1.4- *Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck. Utilización de MO como una alternativa sostenible de energía*

2.1.4.1- *Nanocatálisis en sistemas coloidales*

2.1.4.2- *Nanocatálisis en sistemas soportados*

2.1.4.3- *Antecedentes dentro del grupo de trabajo*

### 2.2- Objetivos

2.2.1- *Objetivos generales*

2.2.2- *Objetivos específicos*

### 2.3- Resultados y discusión

2.3.1- *Optimización de las condiciones de reacción*

2.3.2- *Alcances sintéticos de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada con PVP NPs Pd*

2.3.3- *Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck*

2.3.4- *Síntesis de PVP NPs Pd por calentamiento por irradiación con MO. Pruebas catalíticas en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck*

### 2.4- Conclusiones

### 2.5- Bibliografía



## 2.1- Introducción

Las reacciones catalizadas por metales de transición son una herramienta importantes para la formación de enlaces C-C y enlaces C-Heteroátomo de manera regio-, estereo- y quimioselectiva. En la actualidad, muchas de estas metodologías son empleadas en la producción de compuestos químicos de alto valor agregado a nivel industrial. Dentro de este campo de aplicación, las reacciones catalizadas por Pd constituyen un grupo muy versátil de reacciones ampliamente utilizadas en la Química Orgánica moderna.<sup>1</sup>

Entre las reacciones catalizadas por Pd más destacadas, tal como se mencionó en la *Sección 1.1.2 del Capítulo I*, se encuentra la reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck (M-H), la cual es conocida como una de las vías sintéticas más eficientes para la obtención de alquenos sustituidos mediante el acoplamiento entre halogenuros o pseudohalogenuros orgánicos y olefinas.<sup>2</sup>

Debido a la importancia y al gran avance que proporcionó esta reacción dentro del campo de la síntesis orgánica, el Dr. Richard Heck fue galardonado con el premio Nobel de Química en 2010, junto con los Profesores Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi, los cuales desarrollaron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd que llevan sus nombres.<sup>3</sup>

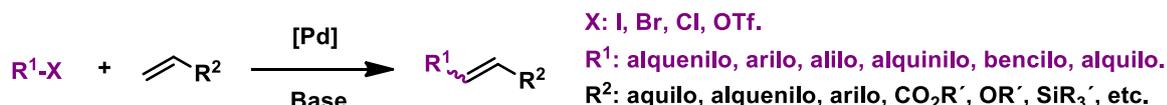
La reacción de acoplamiento de M-H posee interesantes aplicaciones dentro del campo de la química fina, particularmente en la obtención de productos farmacológicos y agroquímicos.<sup>4</sup> Esta reacción es importante debido a que, en principio, se puede emplear cualquier fuente de catalizador e inclusive diseñar sistemas catalíticos para sustratos que así lo requieran, obteniéndose de esta forma altos rendimientos de reacción.<sup>5</sup>

Debido a la versatilidad que presenta la reacción de M-H, ésta ha sido utilizada como punto de partida para el estudio de nuevos sistemas catalíticos haciendo énfasis en el desarrollo de metodologías que logren mejoras en la selectividad para la formación de productos, altos rendimientos de reacción y condiciones suaves de reacción entre otros aspectos.

A continuación se explicarán brevemente las consideraciones generales más destacadas de este sistema catalítico.

### 2.1.1- Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

La reacción de acoplamiento de M-H es conocida como el acoplamiento entre un halogenuro o pseudo halogenuro de arilo, heteroarilo, alqueno, bencilo o alquilo y una olefina (estirenos, acrilatos, etc.) en presencia de un catalizador de Pd y una base para dar como producto un alqueno sustituido (Esquema 2.1).<sup>6</sup>



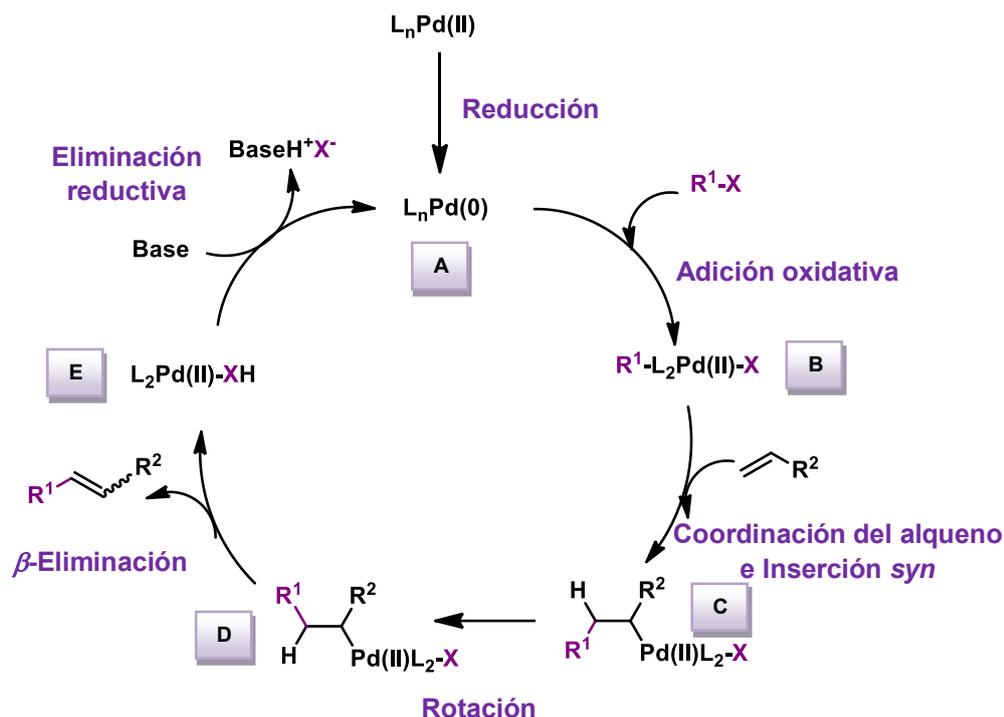
**Esquema 2.1**

*Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck*

Esta reacción no sólo ha sido explorada en sus versiones inter e intramolecular, sino también, formando parte de procesos en cascada y en catálisis asimétrica.<sup>6,7,8</sup>

La reacción de M-H no se considera una reacción de acoplamiento cruzado (*Sección 1.1.2.1, Capítulo I*) como la reacción de Suzuki o Negishi, debido a que no involucra el empleo de compuestos organometálicos y, por consiguiente, en su mecanismo no ocurre una etapa de *transmetalación* como en las mencionadas anteriormente. En ambos mecanismos el proceso es iniciado por la misma reacción denominada *adición oxidativa*, la cual es promovida en presencia de un catalizador de Pd (0) y un halogenuro o pseudo halogenuro orgánico.

El mecanismo general de la reacción de M-H se muestra en el Esquema 2.2, en donde las etapas principales son: *adición oxidativa*, *coordinación* del alqueno al centro metálico e *inserción syn*, *rotación*, *β-eliminación* asistida por una base y *eliminación reductiva*.<sup>6,9</sup>



Esquema 2.2

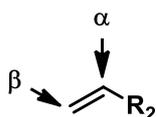
Mecanismo general de la reacción de Mizoroki-Heck

La especie catalíticamente activa de Pd que ingresa al ciclo es Pd (0). Para llevar a cabo estas reacciones se puede partir de catalizadores que se encuentren en ese estado, como  $Pd_2(dba)_3$  o  $Pd(dba)_2$ , o de precatalizadores de Pd (II) como  $Pd(AcO)_2$  o  $PdCl_2$ . Se conoce que los precatalizadores sufren una *reducción in situ* promovida por el solvente, la base, la olefina o el ligando para dar la especie **A** (Esquema 2.2).<sup>6</sup>

La primera etapa en el mecanismo es la *adición oxidativa*, en donde la especie catalítica **A** (Esquema 2.2) se inserta en el enlace carbono-halógeno (C-X) del halogenuro orgánico formando el complejo **B** (Esquema 2.2). Luego ocurre la *coordinación* del alqueno al centro metálico seguida de una *inserción syn* para dar el complejo **C** (Esquema 2.2). La reacción que ocurre entre el complejo **B** y el alqueno es denominada *carbopaladación* (formación del enlace C-Pd), y es allí donde se origina la regioselectividad de la reacción debido a que se puede obtener un alqueno lineal o ramificado. Posteriormente, ocurre una *rotación* interna del enlace C-C del complejo **C** para dar el complejo **D** (Esquema 2.2), dejando al hidrógeno en posición *syn* al Pd (II). En la etapa siguiente ocurre una  *$\beta$ -eliminación* en donde se obtiene el alqueno sustituido y el complejo **E** (Esquema 2.2) denominado hidropaladio. Finalmente, ocurre la etapa de

*eliminación reductiva* asistida por la base, obteniéndose nuevamente la especie catalíticamente activa de Pd (0).

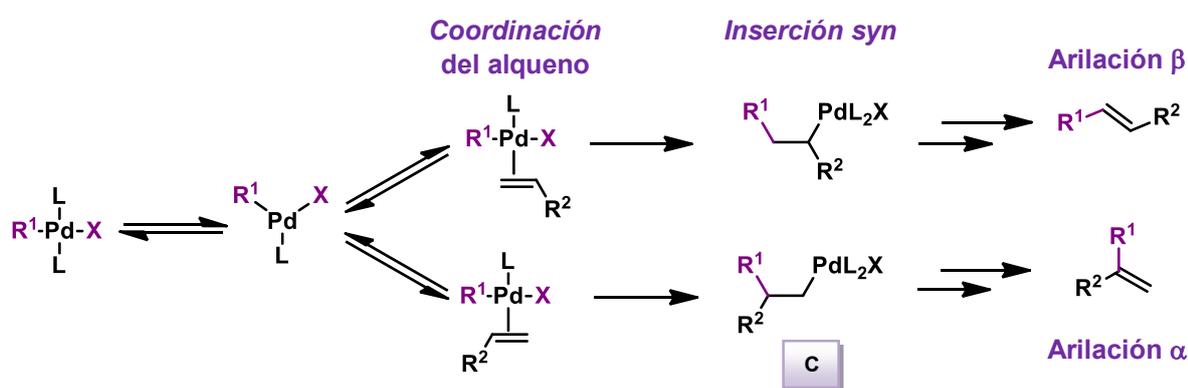
El mecanismo descrito es una simplificación de las etapas más relevantes que ocurren durante la reacción. No obstante, hay que tener en cuenta que tienen lugar sucesivos procesos reversibles entre las etapas del mecanismo.



**Figura 2.1**

Teniendo en cuenta que una olefina monosustituida tiene dos posiciones posibles para reaccionar (Figura 2.1), se pueden obtener productos con distinta regioselectividad. Este comportamiento se debe a que en la etapa de *inserción syn* se pueden formar dos isómeros del complejo **C**, obteniéndose una arilación del alqueno en posición  $\alpha$  o  $\beta$  (Esquema 2.3).

Las olefinas sustituidas con grupos tomadores de electrones (GTE), tales como acilonitrilos, acrilatos, estirenos, entre otras, presentan una alta selectividad hacia la formación del producto de  $\beta$ -arilación, con algunas excepciones. No obstante, cuando las mismas están sustituidas con grupos donadores de electrones (GDE) como enoles acíclicos, esteres y enamidas generan la mezcla de productos de arilación en ambas posiciones.<sup>10</sup>



**Esquema 2.3**

*Formación de isómeros en la etapa de inserción syn*

Como se mencionó anteriormente, la reacción de M-H es susceptible a los cambios en las condiciones de reacción por lo cual se la utiliza como modelo para evaluar nuevos componentes, tales como el catalizador, los ligandos, el solvente, entre otros.<sup>9b</sup>

En lo que concierne a los halogenuros de arilo empleados, en general el orden de reactividad es  $\text{ArI} > \text{ArBr} \sim \text{ArTfO} > \text{ArCl}$  y  $p\text{-GTE-ArX} > p\text{-GDE-ArX}$ . El grado de sustitución en el reactivo es importante debido a que grupos voluminosos próximos al grupo saliente pueden generar impedimento estérico. Estos efectos de reactividad corresponden a la etapa de *adición oxidativa* (Esquema 2.2).

La reacción de M-H puede llevarse a cabo en presencia o no de ligandos auxiliares, los cuales principalmente modulan la reactividad del catalizador. Entre los ligandos más utilizados se pueden mencionar las fosfinas,<sup>9b</sup> arsinas,<sup>11</sup> los carbenos *N*-heterocíclicos<sup>12</sup> y paladacilos,<sup>13</sup> entre otros.

La base juega un rol muy importante en el mecanismo de la reacción. Esta especie está involucrada en la regeneración de la especie catalíticamente activa (*eliminación reductiva*, Esquema 2.2), activación de las especies de Pd (II) (*reducción*, Esquema 2.2), y estabilización de los complejos de Pd (0) cuando se encuentran coordinativamente insaturados, previniendo de esta forma la desactivación del catalizador. Las bases utilizadas pueden ser tanto aminas terciarias como bases inorgánicas.

Se conoce que la reacción de M-H puede llevarse a cabo, prácticamente, en cualquier medio de reacción, tanto en solventes orgánicos como acuosos. Entre los solventes más utilizados se encuentran: DMF, DMA, DMSO, NMP, agua, alcoholes y líquidos iónicos.

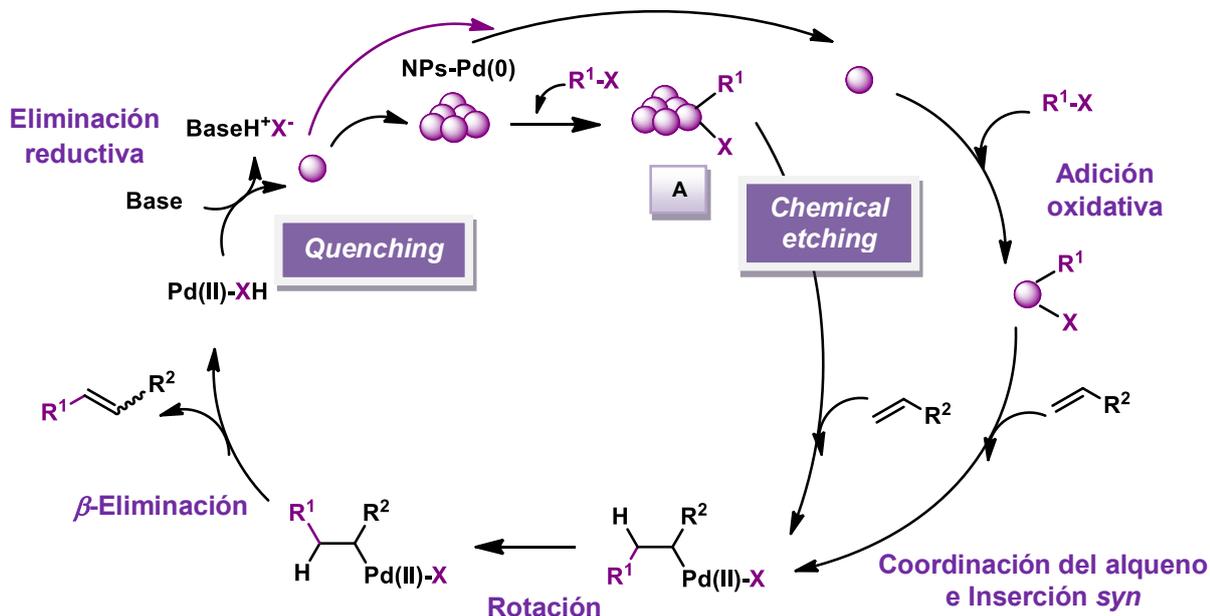
En la *Sección 1.1.3 del Capítulo I*, se mencionó que existen tres grandes áreas en el campo de la catálisis: homogénea, heterogénea y nanocatálisis. La principal diferencia entre éstas se encuentra en el estado del material que se emplea como catalizador. En catálisis homogénea normalmente se utilizan complejos de metales que están en la misma fase que alguno de los reactivos. En catálisis heterogénea, el catalizador está soportado en un soporte sólido y en una fase diferente a los reactivos, lo cual hace que sean muy fáciles de recuperar. Finalmente, en la nanocatálisis se emplean nanopartículas (NPs) de tamaño y forma definida como catalizadores.<sup>14</sup>

Debido a las características intrínsecas de las NPs, como se mencionó en el *Capítulo I*, éstas pueden comportarse como catalizadores homogéneos o heterogéneos. Por este motivo, hay que tener en cuenta algunas

consideraciones respecto al mecanismo general de la reacción de M-H cuando se emplean NPs.

### 2.1.2- Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd

El mecanismo de la reacción de M-H catalizada por NPs de Pd presenta las mismas etapas generales que las descritas en la Sección 2.1.1 de este Capítulo.



**Esquema 2.4**

*Mecanismo de reacción catalizado por NPs Pd*

Una de las ventajas de utilizar NPs Pd es que presentan una mayor actividad catalítica empleando cantidades menores que los catalizadores moleculares. En vista de esto, se comenzó a denominar a este tipo de catalizadores en ciertas condiciones de reacción, como “homeopáticos”.<sup>15</sup> En estos casos la cantidad de catalizador empleado ronda alrededor de unas pocas ppm o ppb.<sup>5</sup>

Teniendo en cuenta estos aspectos, en el Esquema 2.4 se presenta el mecanismo planteado para este tipo de nanocatalizadores. Actualmente, existen dos posturas acerca de la función que cumplen las NPs en estos sistemas: pueden funcionar simplemente como un reservorio del metal, liberando átomos de Pd al medio de reacción, o que la reacción comience en la superficie de la

misma. De Vries y colaboradores,<sup>15b-d</sup> han propuesto que en la reacción de M-H la etapa de *adición oxidativa* ocurre sobre la superficie de las NPs (Esquema 2.4, **A**), y posteriormente, el átomo de Pd donde ocurrió esta primera etapa se libera al medio de reacción. Este último proceso es conocido como ataque químico o *chemical etching* (Esquema 2.4). El complejo liberado a la solución es altamente reactivo y prosigue el mecanismo descrito anteriormente. Por último, una vez finalizado el ciclo catalítico el átomo de Pd libre puede retornar a una NP madre (*quenching*, Esquema 2.4) o entrar nuevamente al ciclo catalítico.<sup>16</sup>

En un primer momento, las NPs se comportan como si fuesen de naturaleza heterogénea debido a que se propone que la *adición oxidativa* ocurre en la superficie. Asimismo, el catalizador cambia su comportamiento a homogéneo debido al *chemical etching*, en donde se forman complejos solubles altamente reactivos.

Finalmente, el Pd puede desactivarse formando especies que no son catalíticamente activas en la reacción. Esto ocurre debido a la aglomeración que sufren las NPs en el medio de reacción, la que depende de la estabilización, concentración y temperatura del sistema. Una de las especies que se forma es la que se conoce como Pd negro o Pd *black*.

Cabe destacar que aún no se han encontrado los detalles experimentales que den indicios certeros del comportamiento de las NPs. Esto se debe a que existe una fuerte dependencia del mecanismo de reacción con la naturaleza de la NPs (tamaño, forma, sitios activos, defectos).<sup>17</sup>

### 2.1.3- Fuentes alternativas de energía: calentamiento por Irradiación con Microondas (MO) y su relación con la Química Sostenible

Un objetivo importante en el área de la Química Orgánica es el desarrollo de procesos ambientalmente benignos, siendo muchos de estos temas enmarcados dentro de lo que se conoce como Química Verde o Sostenible, tal como se mencionó en la *Sección 1.3 del Capítulo I*. Uno de los principios de la Química Verde hace referencia a la disminución del consumo energético en los procesos empleados. Dentro de este campo, el calentamiento por irradiación con microondas (MO) ha emergido como una importante alternativa al calentamiento convencional, debido a que se pueden reducir notablemente los tiempos de

reacción, entre otros aspectos. A continuación se detallarán los aspectos a tener en cuenta para comprender como funciona esta alternativa energética.

La irradiación por MO se encuentra en el rango de frecuencias de 0,3-300 GHz. La energía de un fotón en dicho rango no es lo suficientemente elevada como para promover una reacción química. Por esta razón, el calentamiento depende de la habilidad de los materiales (solvente y/o reactivos) para absorber energía en el rango de las microondas y convertirla en calor.

Este proceso ocurre principalmente mediante dos mecanismos: *polarización dipolar* y *conducción iónica*. En ambos casos, la irradiación por MO produce un alineamiento de los dipolos o iones con el campo eléctrico aplicado. Debido a que el campo aplicado es oscilante, los dipolos o iones tienden a realinearse a él, produciendo pérdida de energía en forma de calor debido a la fricción entre las moléculas. La magnitud del calor generado en el proceso depende directamente de la capacidad de la muestra de realinearse con el campo oscilante aplicado. La habilidad de una sustancia de convertir la energía electromagnética en calor está dada por un factor que se denomina *loss tan δ* (pérdida de la tangente  $\delta$ ). Este factor proviene de la siguiente relación:  $\tan\delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ , donde  $\varepsilon''$  es un factor que indica la habilidad de absorber radiación electromagnética y convertirla en calor y  $\varepsilon'$  es la constante dieléctrica que indica la capacidad de las moléculas de alinearse al campo eléctrico aplicado. En la Tabla 2.1 se expresan los valores de *loss tan δ* para una variedad de solventes.<sup>18</sup>

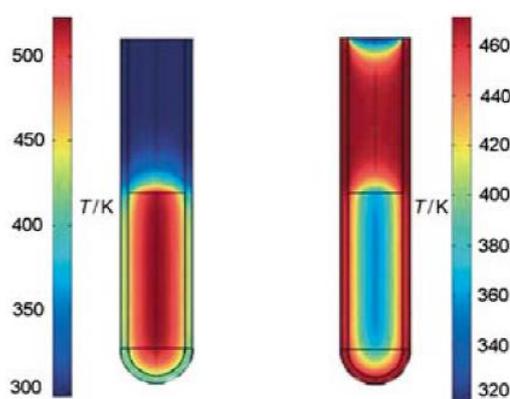
**Tabla 2.1** Valores de *loss tan δ* para distintos solventes<sup>19</sup>

Solvente	Loss tan δ	Solvente	Loss tan δ
Etilenglicol	1,350	Cloroformo	0,091
Etanol	0,941	Acetonitrilo	0,062
DMSO	0,825	THF	0,047
NMP	0,275	DCM	0,042
DMF	0,161	Tolueno	0,04
Agua	0,123	hexano	0,02

Los valores altos de este factor indican que los solventes pueden absorber la energía en el rango de las MO. No obstante, los valores bajos no excluyen a

los solventes de ser utilizados en reacciones irradiadas por MO. En muchos casos se agregan aditivos polares, tales como líquidos iónicos, que ayudan a incrementar el nivel de absorción de energía.

Otro aspecto importante a destacar es la eficiencia del calentamiento. Mediante irradiación por MO se produce un eficiente calentamiento interno (desde el seno de la reacción) debido a la interacción directa entre la energía y los componentes de la reacción. Como se observa en la Figura 2.2, el gradiente de temperatura obtenido en el calentamiento externo es inverso al de irradiación por MO. Cabe destacar que los equipos de reacción deben estar hechos de materiales transparentes a dicha frecuencia como los vidrios borosilicados, cuarzo, teflón, carburo de silicio.



Diferencia en los perfiles (modelado de elementos finito) de temperatura después de un minuto de irradiación por MO (izquierda) y por calentamiento convencional (derecha). La irradiación por microondas aumenta la temperatura de toda la mezcla simultáneamente.

**Figura 2.2** Gradiente de temperatura: microondas vs. calentamiento externo

Para terminar de comprender el funcionamiento de los equipos de MO, hay que tener en cuenta cómo es el diseño del dispositivo. Los reactores de MO pueden ser de cavidad monomodo o multimodo, lo que significa que pueden poseer uno o más magnetrones (dispositivo que transforma la energía eléctrica en la energía de la frecuencia adecuada). En los instrumentos monomodo se genera un campo de energía homogéneo creado por un solo magnetrón de alta intensidad que está dirigido hacia un punto de energía optimizado. En cambio, en los equipos multimodo, uno o dos magnetrones crean la irradiación de MO y las mismas son reflejadas desde las paredes de la cavidad, para así interactuar caóticamente con la mezcla de reacción.

Por último, existen dos dispositivos para medir la temperatura del sistema: sensor infrarrojo externo o una sonda de fibra óptica que está inserta en el seno

de la reacción. La diferencia entre ambos dispositivos es que el sensor infrarrojo mide la temperatura de la superficie del equipo de reacción y asume que toda la mezcla está a igual temperatura, mientras que la sonda de fibra óptica sólo mide la temperatura en el punto de contacto con la muestra.<sup>20</sup>

El empleo de la técnica de irradiación por MO en el área de la síntesis orgánica es muy popular debido a que en muchos casos se ha logrado reducir tiempos de reacción de días a minutos, incrementar los rendimientos en la obtención de productos y mejorar la selectividad de las reacciones, entre otras ventajas. Existen numerosos trabajos de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd que usan este tipo de metodologías.<sup>21</sup>

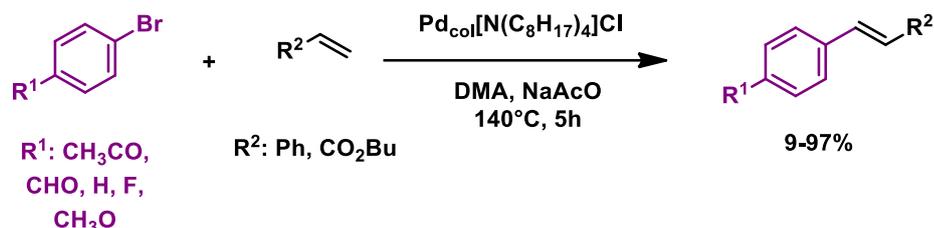
#### *2.1.4- Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento de M-H. Utilización de MO como una alternativa sostenible de energía*

Como se mencionó en la *Sección 1.2 del Capítulo I*, los nanocatalizadores pueden encontrarse formando sistemas coloidales estabilizados con polímeros, surfactantes, dendrímeros, líquidos iónicos o pueden estar soportados en carbono, materiales mesoporosos, sílica, óxidos de metales, materiales magnéticos, dando origen a sistemas catalíticos que en principio serían heterogéneos (dependiendo del mecanismo por el que estén actuando). A continuación se detallarán los trabajos más relevantes de sistemas coloidales y soportados empleando NPs Pd en reacciones de M-H.

##### *2.1.4.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales*

El primer trabajo donde se utilizó Pd coloidal en una reacción de acoplamiento de M-H fue realizado por Beller y colaboradores en el año 1996.<sup>22</sup> En esta primera ocasión, propusieron que el catalizador coloidal es activo, efectivo y no necesita ligandos auxiliares para llevar a cabo la reacción.

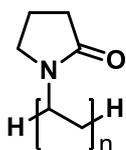
En este trabajo, los autores sintetizaron NPs Pd de tamaño de 2-8 nm en presencia de un surfactante (bromuro de tetraoctilamonio) y trietilboronato de sodio en THF para dar boronato de amonio, que actuó como reductor de PdCl<sub>2</sub>. Estas partículas resultaron estabilizadas por el surfactante.



**Esquema 2.5** Reacción de M-H catalizada con Pd coloidal

La cantidad de catalizador empleado varió desde 0,05 a 1 mol%, de acuerdo a la reactividad de los sustratos. Los rendimientos obtenidos fueron de bajos a excelentes. Los cloruros de arilo no reaccionaron en estas condiciones de reacción.

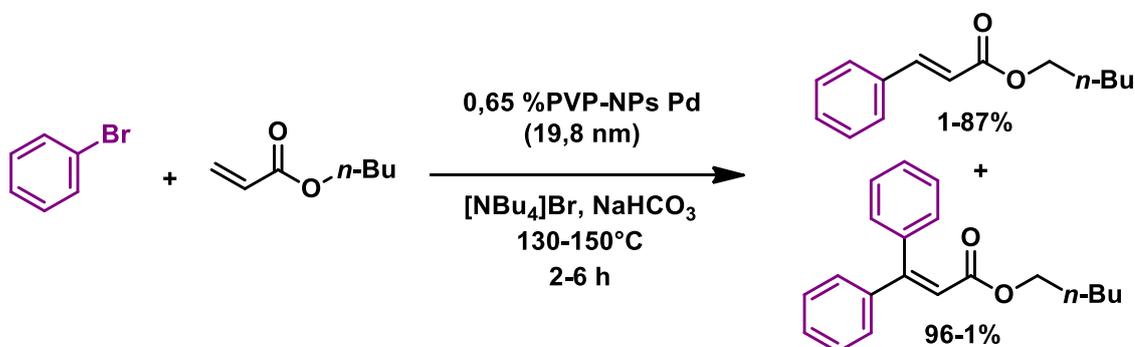
A partir de este antecedente, se comenzaron a estudiar estos sistemas más detalladamente, no sólo en relación a la síntesis del catalizador, sino también para encontrar sistemas catalíticos más eficientes y ambientalmente



**Figura 2.3**

benignos. A continuación se muestran los ejemplos más relevantes de sistemas coloidales utilizando como estabilizante PVP (poli(*N*-vinil-2-pirrolidona)) de peso molecular 40000 Da (Figura 2.3)

Trzciak y colaboradores<sup>23</sup> sintetizaron NPs Pd en medio acuoso a partir de PdCl<sub>2</sub> a pH ácido y una temperatura de 85°C utilizando pirogalol (1,2,3-bencenotriol) como reductor. Los nanocatalizadores obtenidos presentaron un diámetro de 19,8 nm y fueron evaluados en la reacción de M-H (Esquema 2.6).

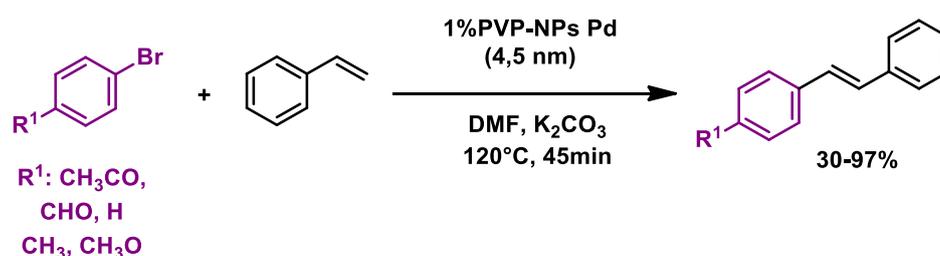


**Esquema 2.6** Reacción de M-H entre bromobenceno y *n*-butilacrilato

En este sistema, los autores informaron la formación de producto de mono- y diarilación. Asimismo, exploraron condiciones para obtener un producto específicamente sobre el otro, encontrando que a mayores temperaturas se obtuvo mayor cantidad del producto de doble arilación.

Cabe destacar que una vez transcurrida la reacción, las NPs redujeron su tamaño a aproximadamente 7 nm de diámetro. Esto implica que el catalizador no fue estable en el medio de reacción y en ningún momento mencionaron la posibilidad de reutilización, ni separación del medio de reacción.

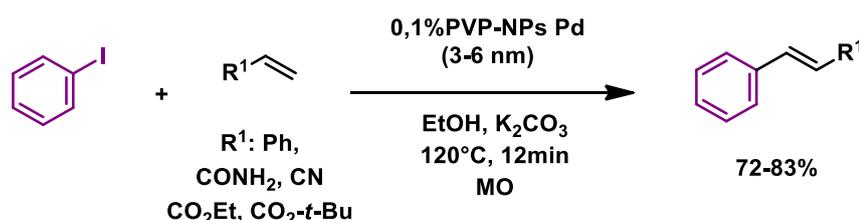
Por otro lado, Durap y colaboradores<sup>24</sup> obtuvieron NPs Pd a partir de  $K_2PdCl_4$  con  $NaBH_4$  como reductor en MeOH a  $80^\circ C$ , obteniendo nanocatalizadores de 4,5 nm de diámetro. Posteriormente, evaluaron su actividad catalítica en reacciones de M-H (Esquema 2.7).



**Esquema 2.7** Reacción de M-H entre bromoarenos y estireno

Los rendimientos obtenidos fueron de buenos a muy buenos, dependiendo de la reactividad de los bromoarenos. Los autores de este trabajo reutilizaron el catalizador hasta cinco veces sin una pérdida significativa de su actividad.

Por otra parte, Antunes y colaboradores<sup>25</sup> sintetizaron NPs Pd de 3-6 nm de diámetro a partir de  $Pd(OAc)_2$ , a  $85^\circ C$  en EtOH, el cual actuó como solvente y reductor, y evaluaron su actividad catalítica tanto en calentamiento convencional como por irradiación por MO en la reacción de M-H (Esquema 2.8).



**Esquema 2.8** Reacción de M-H entre iodobenceno y olefinas

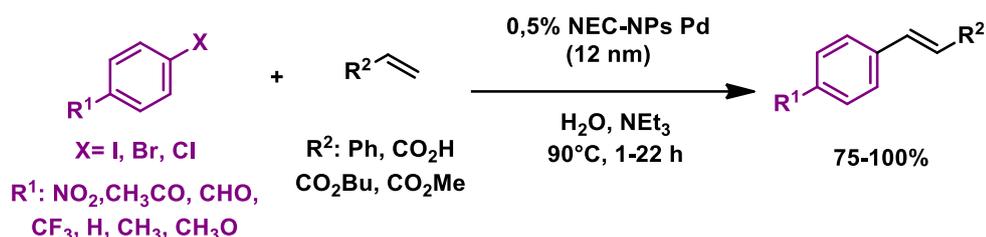
Con la utilización de irradiación por MO, lograron mejorar los tiempos de reacción (20 veces más rápida) y bajar la cantidad de catalizador empleada (10 veces menor) en este sistema. En este último trabajo, a diferencia de los anteriores, se emplearon condiciones más benignas en cuanto al solvente y la fuente de calentamiento, pero no mencionaron nada acerca de la reutilización y separación del catalizador.

También se han informado sistemas coloidales estabilizados en PEG (poli(etilenglicol))<sup>26</sup> o lignina,<sup>27</sup> en los que ambos nanocatalizadores presentaron una muy buena actividad en sistemas acuosos para la reacción de M-H.

#### 2.1.4.2- Nanocatálisis en sistemas soportados

Como se mencionó en la *Sección 1.2.2 del Capítulo I*, una característica importante de las NPs soportadas es que el catalizador puede recuperarse fácilmente del medio de reacción y ser reutilizado en sucesivos ciclos. A continuación se hace referencia a distintos antecedentes de este tipo de sistemas donde la mayor variación se encuentra en el soporte sólido empleado.

Kamal y colaboradores<sup>28</sup> sintetizaron NPs soportadas en nanoesferas de carbono (NEC) a partir de una suspensión de NEC en etanol absoluto y PdCl<sub>2</sub> a 70°C. De esta manera, obtuvieron NPs Pd de 12 nm sobre carbono. En el Esquema 2.9 se muestran las mejores condiciones catalíticas estudiadas.

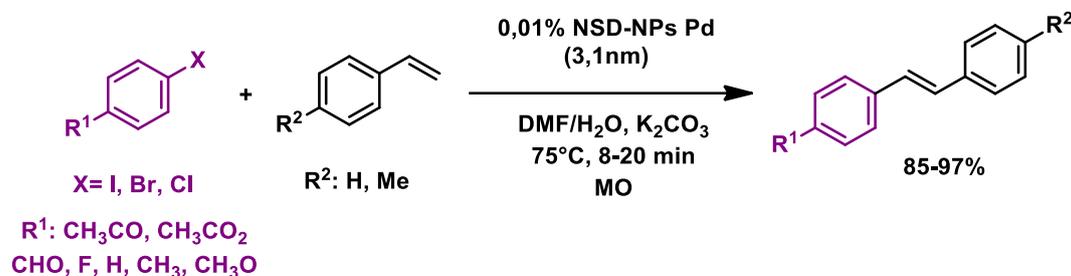


**Esquema 2.9** NPs Pd soportadas en nanoesferas de carbono (NEC)

En este trabajo se realizó la recuperación del catalizador mediante filtración y lavado con solvente orgánico, y además se reutilizó en cuatro ciclos sucesivos sin pérdida significativa de actividad.

Por otro lado, Mirkani y colaboradores<sup>29</sup> obtuvieron nanocatalizadores soportados en nanosílica funcionalizada con dendrímeros (NSD). Los autores

realizaron tanto la derivatización del soporte, como la síntesis de las NPs Pd a partir de PdCl<sub>2</sub> en MeOH a temperatura ambiente, obteniendo NPs de 3 nm de diámetro. Las mejores condiciones de reacción se encuentran detalladas en el Esquema 2.10.

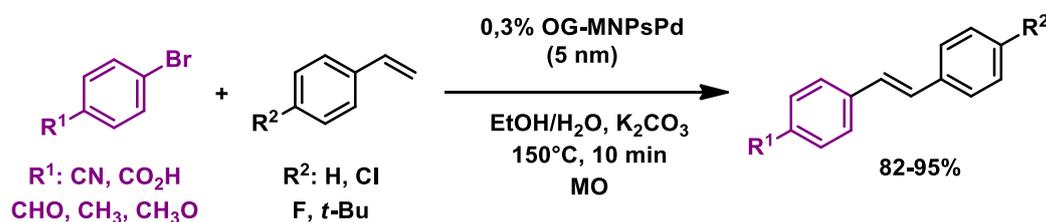


Esquema 2.10

*NPs Pd soportadas en nanosílica derivatizada con dendrímeros (NSD)*

Los autores también evaluaron la recuperación y reutilización de catalizador sólo en la reacción de Suzuki.

Por último, El-Shall y colaboradores<sup>30</sup> utilizaron un soporte con propiedades magnéticas. En este trabajo, los autores realizaron la síntesis del nanocatalizador mediante irradiación con MO a partir de Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en un soporte de óxido de grafeno (nanoláminas, OG), utilizando hidracina como reductor. Las NPs obtenidas presentaron un diámetro promedio de 5 nm. Las mejores condiciones que encontraron al estudiar su actividad catalítica, se detallan en el Esquema 2.11.



Esquema 2.11

*NPs Pd magnéticas (MNPs) soportadas en óxido de grafeno (OG)*

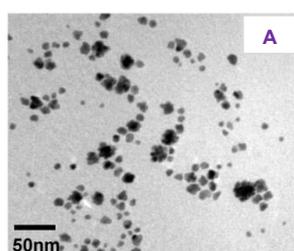
La utilización de MNPs Pd en reacciones de M-H mostró muy buenos rendimientos de reacción. Además, la recuperación del catalizador se realizó

mediante la aplicación de un campo magnético externo al crudo de reacción. La reutilización de las mismas está estudiada, nuevamente, en la reacción de Suzuki.

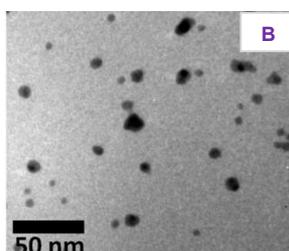
#### 2.1.4.3- Antecedentes dentro del grupo de trabajo

Recientemente, en el grupo de trabajo se obtuvieron NPs Pd a partir de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  mediante síntesis electroquímica en una celda de tres electrodos.<sup>31,32</sup> La electrorreducción de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  en presencia de PVP (10000 Da) se llevó a cabo en la superficie de un electrodo de platino<sup>31</sup> o de carbono vítreo,<sup>32</sup> mediante la aplicación de un pulso constante de densidad de corriente. En estos trabajos se determinó que variando la densidad de corriente aplicada, las NPs obtenidas en cada caso eran de tamaños diferentes. La metodología empleada se presenta como una alternativa conveniente y ambientalmente amigable, debido a que el proceso de obtención de NPs Pd dura 10 minutos, se realiza a temperatura ambiente, no se usa un reductor químico, lo que previene la formación de subproductos provenientes de estas especies, y las NPs no necesitan purificación para su posterior uso.

Una vez que se estudió la síntesis y la morfología de las NPs se evaluó la actividad catalítica en reacciones de acoplamiento. Los nanocatalizadores que resultaron con mejor actividad en el sistema de estudio se muestran en la Figura 2.4



(10±4) nm



(8±3) nm

Imagen A: NPs Pd obtenidas con electrodo de Pt.

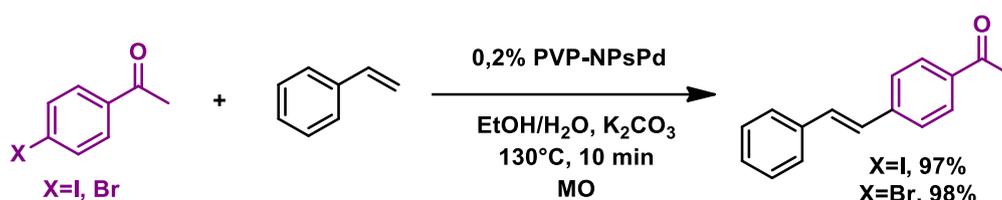
Imagen B: NPs Pd obtenidas con electrodo de carbono vítreo.

**Figura 2.4**

*Imágenes TEM de las NPs Pd con mejor actividad catalítica*

En ambos casos las NPs Pd evaluadas presentaron una muy buena actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con valores de TON de  $10^4$ - $10^5$ .

Los nanocatalizadores también fueron evaluados, de manera preliminar, en la reacción de acoplamiento de M-H (Esquema 2.12).



**Esquema 2.12** Reacción de M-H. Calentamiento por MO

Las mejores condiciones se encontraron al utilizar calentamiento por MO. Si bien con calentamiento convencional se obtienen excelentes rendimientos, las reacciones son mucho más lentas.

Además se han estudiado sistemas en los que se emplea catálisis homogénea, obteniéndose altos rendimientos de productos con cargas bajas de catalizador. No obstante, para obtener los productos se utilizan solventes orgánicos, complejos de Pd de elevado costo económico y alta toxicidad y altas temperaturas. Además no siempre se logra obtener selectivamente un producto con geometría definida.<sup>33</sup>

A partir de estos antecedentes fue que nos propusimos evaluar la actividad catalítica de las PVP NPs Pd en la reacción de M-H con distintas olefinas y halogenuros de arilo, explorando los alcances de la reacción.

## 2.2- Objetivos

### 2.2.1- Objetivos generales

Considerando los diversos antecedentes y la gran importancia en cuanto a la utilización de nanocatalizadores, en esta parte de la Tesis se propuso evaluar los alcances sintéticos de la reacción de acoplamiento de M-H catalizadas por las PVP NPs Pd previamente sintetizadas en el grupo de trabajo.<sup>31</sup>

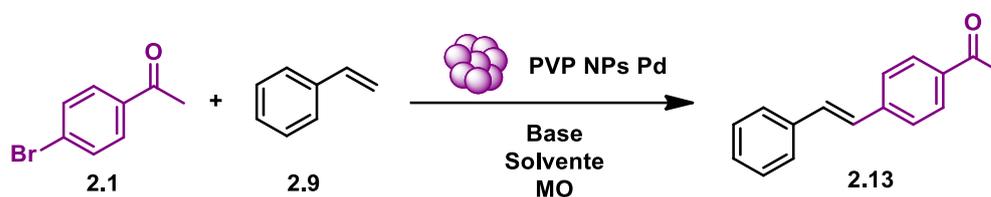
### *2.2.2- Objetivos específicos*

Como objetivos específicos se propuso evaluar el sistema catalítico en condiciones ambientalmente amigables desde el punto de vista de la química sostenible, teniendo en cuenta la utilización de solventes inocuos, fuentes alternativas de calentamiento, cargas bajas de catalizador y tiempos cortos de reacción, entre otras consideraciones. Asimismo, se propuso explorar la metodología desarrollada para obtener de manera sencilla compuestos de interés farmacológico derivados de estilbeno.

## 2.3- Resultados y discusión

### 2.3.1- Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de evaluar la actividad catalítica de las PVP NPs Pd,<sup>34</sup> se escogió como reacción modelo para comenzar con la optimización de las condiciones el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y el estireno (2.9) para dar como producto el estilbena 2.13, tal como se muestra en el Esquema 2.13.

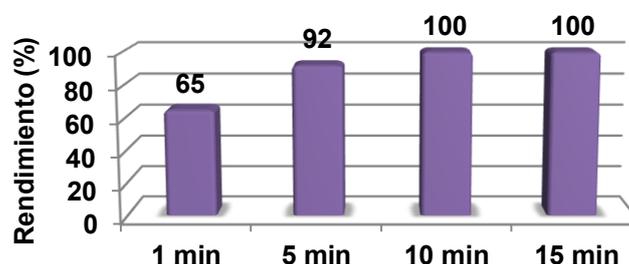


**Esquema 2.13**

Reacción modelo para la optimización de condiciones

Como se mencionó anteriormente, se tomaron las condiciones de reacción preliminares como punto de partida, previamente estudiadas en el grupo de trabajo. De esta forma, se colocó 1 equivalente de 4-bromoacetofenona (2.1), 1,2 equivalentes de estireno (2.9) y 2 equivalentes de  $K_2CO_3$  como base en un medio acuoso compuesto por  $H_2O:EtOH$  en una proporción 3:1 a  $130^\circ C$  por irradiación con MO a temperatura fija.

En primer lugar se decidió disminuir la cantidad de catalizador empleado de 0,2% mol a 0,1% y como primer parámetro a evaluar, se optimizaron los tiempos de reacción. En las



**Figura 2.5**

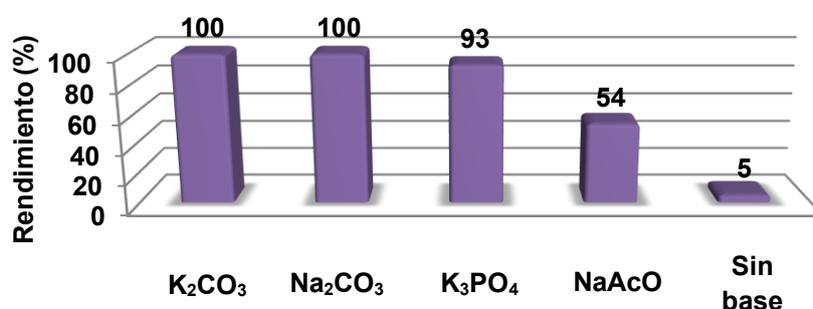
Optimización de tiempo

condiciones descritas, se evaluó el sistema a cuatro tiempos distintos, tal como se muestra en la Figura 2.5. Todos los rendimientos mencionados fueron

cuantificados por CG mediante el método de patrón interno. También se estudió la reacción a menor temperatura en donde se observó que el rendimiento disminuía.

Analizando los datos obtenidos se observa que la reacción ocurre a tiempos cortos, obteniéndose un rendimiento cuantitativo a 10 minutos y con una carga de catalizador menor que la que se había informado previamente.

Posteriormente, se evaluó la identidad de la base en las mismas condiciones anteriormente mencionadas y con 10 minutos de irradiación por MO. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 2.6.



**Figura 2.6** Optimización de bases

En esta etapa de la optimización, se puede ver que con el empleo de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se obtiene un rendimiento cuantitativo de producto, y que utilizando K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> este valor disminuye, pero no en forma significativa. Sin embargo, cuando se utiliza NaAcO como base, la reacción es más lenta que en los otros casos y no se completa. Por último, se evaluó la reacción sin base determinándose, como era de esperar debido al mecanismo propuesto, muy baja conversión. A partir de este punto se decidió seguir utilizando como base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Una vez que se estudió la cantidad de catalizador (0,1% mol), el tiempo de reacción (10 minutos) y la identidad de la base (2 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se evaluó el solvente empleado. Los resultados se presentan en la Figura 2.7.

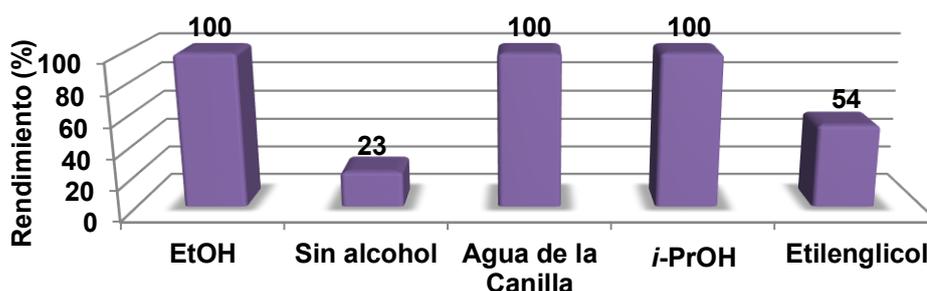


Figura 2.7

Optimización de solvente

Considerando que la reacción había sido estudiada en una mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH (3:1), la primera condición evaluada fue la ausencia de EtOH, en cuyo caso se obtuvo un moderado rendimiento de reacción, lo que demuestra que la presencia de alcohol es necesaria en estas condiciones. Posteriormente, se evaluó el agua utilizada. Es conocido que la pureza de los solventes puede afectar el desempeño de los catalizadores en las reacciones. En este caso se decidió utilizar agua corriente, en vez de agua MilliQ y se obtuvo un rendimiento cuantitativo de la reacción.

Luego se decidió estudiar la identidad del alcohol por lo que se utilizó isopropanol (*i*-PrOH) y etilenglicol (EG) evidenciándose que para el caso de *i*-PrOH se obtienen excelentes resultados, no así para el etilenglicol. En base a estos resultados, se decidió emplear como solventes la mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1.

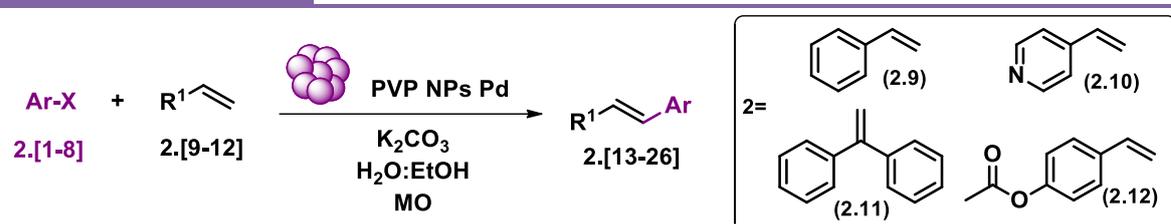
De este modo, se encontraron las mejores condiciones para la reacción del Esquema 2.13 a partir de las cuales se comenzó a explorar los alcances sintéticos de la reacción de M-H con distintos halogenuros de arilo y olefinas. Cabe destacar que en la búsqueda de las condiciones de reacción siempre se obtuvo como producto el alqueno de geometría *E* específicamente.

## 2.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de M-H catalizada con PVP NPs

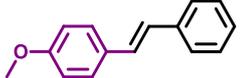
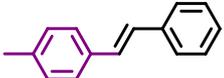
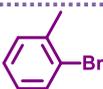
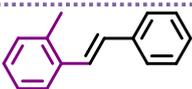
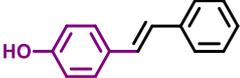
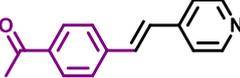
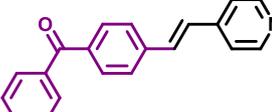
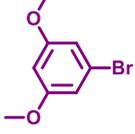
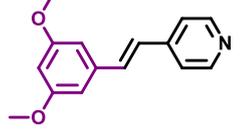
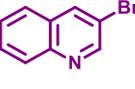
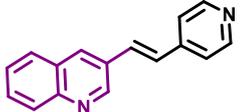
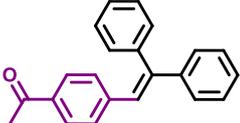
Pd

Con el objetivo de explorar los alcances sintéticos del sistema catalítico optimizado, se evaluaron diferentes halogenuros de arilo y alquenos en la reacción de M-H en las mejores condiciones encontradas (0,1 mol% PVP NPs Pd, 2 eq. de  $K_2CO_3$ ,  $H_2O:EtOH$  3:1,  $130^\circ C$ , MO). Los resultados más relevantes se encuentran resumidos en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2

Reacción de M-H catalizada por PVP NPs Pd<sup>a</sup>

	Ar-X	R <sup>1</sup> -alkene	%Pd	t(min) T(°C)	Producto E Rendimiento <sup>b</sup>	TON (TOF /h <sup>-1</sup> )
1		[2.9]	0,1	10		1000 (6000)
2				130		850 (5100)
3			15		490 (1960)	
4			130		480 (1920)	

5	 [2.5]	[2.9]	0,2	15 150	 [2.17] 81%	405 (1620)
6	 [2.6]				 [2.18] 81%	405 (1620)
7	 [2.7]				 [2.19] 60%	300 (1200)
8	 [2.8]	[2.10]	0,05	5 130	 [2.20] 83%	1660 (19920)
9	 [2.1]				 [2.21] 89%	890 (3560)
10	 [2.2]				 [2.22] 87%	870 (3480)
11	 [2.3]	[2.11]	0,1	15 150	 [2.23] 96%	480 (1920)
12	 [2.4]				 [2.24] 96%	480 (19209)
13	 [2.1]			15 130	 [2.25] 40%	200 (800)

14		[2.12]	0,25	30 150		172 (344)
	[2.3]				[2.26] 52%	

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmoles de ArX, 0,3 mmoles de olefina, 0,5 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,05-0,25% PVP NPs Pd, 2 mL H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1, 5-30 min, 130-150°C, MO (método dinámico).  
<sup>b</sup>Cuantificado por CG con el método del patrón interno empleando *trans*-estilbeno.

Se estudiaron los alcances sintéticos de la reacción empleando distintos halogenuros de arilo y variando sus grupos sustituyentes para poder evaluar la influencia de los mismos en la reactividad. De igual forma, se trabajó variando las olefinas orgánicas y determinando su influencia en la reacción.

En la entrada 1 de la Tabla 2.2 se encuentra la reacción entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y el estireno (2.2) en las mejores condiciones encontradas para dar el estilbeno 2.13 de geometría *E* selectivamente con un rendimiento cuantitativo. Cabe destacar que el halogenuro orgánico presenta como grupo saliente bromo, el cual reacciona más lentamente que el iodo en la etapa de *adición oxidativa* del mecanismo de reacción. Sin embargo, posee un GTE en su estructura en posición *para* al grupo saliente, el cual favorece la etapa de *adición oxidativa*. Si se tienen en cuenta estos dos aspectos, este compuesto presenta una reactividad muy buena en el sistema.

Posteriormente, en las mismas condiciones mencionadas anteriormente se hizo reaccionar, la 4-bromobenzofenona (2.2), que también posee un GTE, con estireno (2.9) para obtener como producto el compuesto 2.14 con un 85% de rendimiento (Entrada 2, Tabla 2.2). A pesar de que se podría esperar una reactividad parecida a la de 2.1, este halogenuro orgánico muestra problemas de solubilidad en el sistema de reacción, encontrándose en el crudo de la misma sustrato sin reaccionar. A pesar de este inconveniente la reacción sigue siendo eficiente y rápida.

A continuación se decidió evaluar halogenuros orgánicos con GDE y heterociclos, por lo que se escogió el 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2.3) y la 3-bromoquinolina (2.4). En las mejores condiciones encontradas se obtuvieron ambos estilbenos, 2.15 y 2.16, en un 98% y 96% de rendimiento respectivamente. Se debe mencionar que para estos dos sistemas se aumentó la

cantidad de catalizador a 0,2% y los tiempos de reacción a 15 minutos. Se puede deducir que este comportamiento se debe a que el halogenuro 2.3 posee grupos  $-OMe$ , que a pesar de estar en posición *meta* al grupo saliente, son GDE y el halogenuro 2.4 tiene un heteroátomo (N) en su estructura el cual se puede coordinar al Pd y de esta forma la superficie del catalizador se encuentra menos disponible para entrar en el ciclo catalítico. En literatura, hay una gran variedad de trabajos en los que se sintetizan complejos entre diversos metales de transición y ligandos derivados de heterociclos de nitrógeno, en particular para la formación de paladicos.<sup>35</sup>

Para ampliar aún más los alcances sintéticos de la reacción, se decidió estudiar el 4-bromoanisol (2.5), el 4-bromotolueno (2.6) y el 2-bromotolueno (2.7) en presencia de la olefina 2.9, obteniéndose los correspondientes productos de acoplamiento 2.17 y 2.18, ambos en un 81% de rendimiento y 2.19 en un 60% (Entradas 5, 6 y 7, Tabla 2.2). Es conocido que estos compuestos orgánicos reaccionan más lentamente que los estudiados anteriormente en este trabajo de Tesis debido a que poseen un GDE. El compuesto 2.5 posee un grupo  $-OMe$  en posición *para* al grupo saliente y tanto 2.6 como 2.7 poseen un grupo  $-Me$ . No obstante, para el caso de 2.7 el grupo funcional está en posición *orto* al grupo saliente, lo cual genera un impedimento estérico al estar este grupo voluminoso cerca del centro de reacción de la molécula. Teniendo en cuenta estos aspectos, la mejor condición de reacción encontrada para estos tres compuestos fue aumentando la temperatura a 150°C con 0,2% mol de catalizador durante 15 minutos. De esta forma, fue posible obtener buenos rendimientos de los estilbenos 2.17 y 2.18 y moderado para 2.19. Como puede notarse, las condiciones de reacción debieron ser optimizadas nuevamente para cada sustrato, siendo el halogenuro 2.7 el menos reactivo, no sólo por tener un GDE, sino también por el impedimento estérico que se genera en el centro de reacción.

Para terminar con el estudio de la reactividad del estireno (2.9) se decidió evaluar un halogenuro orgánico con un grupo  $-OH$  (Entrada 8, Tabla 2.2). Para esta reacción se escogió el *p*-iodofenol (2.8) y teniendo en cuenta que posee iodo como grupo saliente se decidió bajar la cantidad de catalizador a 0,05% mol y el tiempo de reacción a 5 minutos obteniéndose el estilbeno 2.20 en un 83% de rendimiento. A partir de este punto se puede decir que en este sistema el grupo funcional no influye significativamente en la reactividad del sistema catalítico.

Las condiciones generales de reacción, cuando se empleó estireno (2.9) como olefina, variaron de 0,05% a 0,2% mol de NPs Pd, las temperaturas se incrementaron de 130°C a 150°C, el tiempo de reacción aumentó de 5 a 15 minutos. En todos los casos, los incrementos de cantidades de catalizador, temperatura y tiempo dependieron de la reactividad de los halogenuros orgánicos.

Dos de los parámetros que miden la eficiencia del catalizador son los valores de TON y TOF (*Sección 1.1.3, Capítulo I*). Para el caso de las reacciones estudiadas se obtuvieron valores moderados de TON y muy buenos valores de TOF.

Una vez que se estudiaron una gran variedad de halogenuros orgánicos se decidió utilizar distintas olefinas, empleando aquellos compuestos que resultaron con mejor reactividad en el sistema anteriormente estudiado.

El siguiente sistema a estudiar fue el acoplamiento entre la 4-vinilpiridina (2.10) y los halogenuros 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4. En bibliografía se encuentran pocos trabajos en los que se estudió el acoplamiento de la olefina 2.10 en presencia de distintos halogenuros de arilo obteniendo los productos con buenos rendimientos. Cabe destacar que en estos trabajos, se utilizó DMF como solvente y se empleó calentamiento convencional entre 4-16 horas y las temperaturas variaron de 100°C a 140°C.<sup>33b-c</sup>

El primer halogenuro que se utilizó fue la 4-bromoacetofenona (2.1) debido a que en todos los estudios realizados presentó la mejor reactividad en la reacción de M-H. La reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones que con el estireno (Entrada 1, Tabla 2.2), a excepción que el tiempo de reacción fue de 15 minutos. De esta manera, se obtuvo el hetero-estilbeno 2.21 en un 89% de rendimiento (Entrada 9, Tabla 2.2). Analizando este resultado se puede ver que este sistema es menos reactivo que el anterior debido a que se aumentó el tiempo de reacción y el rendimiento obtenido fue un poco menor.

Posteriormente, se evaluó la reacción entre la 4-bromobenzofenona (2.2) y la olefina 2.10 en la cual se aumentó la temperatura de reacción a 150°C para obtener el hetero-estilbeno 2.22 en un 87% de rendimiento. De la misma forma, se estudió la reactividad del 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2.3) y de la 3-bromoquinolina (2.4) para dar los hetero-estilbenos 2.23 y 2.24 respectivamente. En ambos casos se aumentó la temperatura a 150°C y la cantidad de catalizador

a 0,2% mol obteniéndose rendimientos de reacción del 96% en ambos casos. En un primer momento se puede mencionar que la 4-vinilpiridina (2.10) presenta una menor reactividad que el estireno (2.9) en las condiciones de reacción estudiadas. Asimismo, cabe destacar que las (*E*)-estirilpiridinas sustituidas 2.21, 2.22 y 2.24 aún no han sido descritas.

Luego, se estudió la reacción entre el halogenuro de arilo 2.1 y el 1,1-difeniletano (2.11) para dar el producto de acoplamiento 2.25 (Entrada 13, Tabla 2.2). La principal idea de usar el alqueno 2.11 fue que al ser una olefina simétricamente sustituida en posición *gem*, presenta la posibilidad de que se forme un sólo producto. Esta reacción fue estudiada en numerosas condiciones, pero en la que se obtuvo un mejor rendimiento (40%) fue utilizando 0,2% mol de catalizador durante 15 minutos a 130°C. Se probaron condiciones en las cuales la temperatura y los tiempos eran mayores, pero estos cambios sólo iban en detrimento del rendimiento de reacción. La olefina 2.11 mostró una reactividad menor a las olefinas previamente estudiadas, lo cual puede asociarse al impedimento estérico que genera el segundo anillo aromático en posición *gem*.

Por último, se estudió la reacción del halogenuro 2.3 en presencia del 4-acetoxiestireno (2.12), obteniéndose el estilbeno 2.26 en un 52% de rendimiento (Entrada 14, Tabla 2.2). Esta reacción fue evaluada en numerosas condiciones pero en ningún caso se logró obtener mejores rendimientos. Asimismo, es muy destacable este resultado debido a que en un solo paso de reacción se logró obtener el *E*-pterostilbeno ((*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol, 2.26), el cual es un producto natural que se encuentra en los arándanos y uvas, con actividad

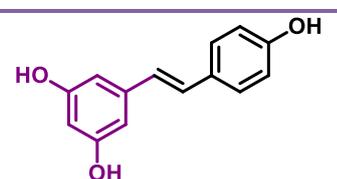
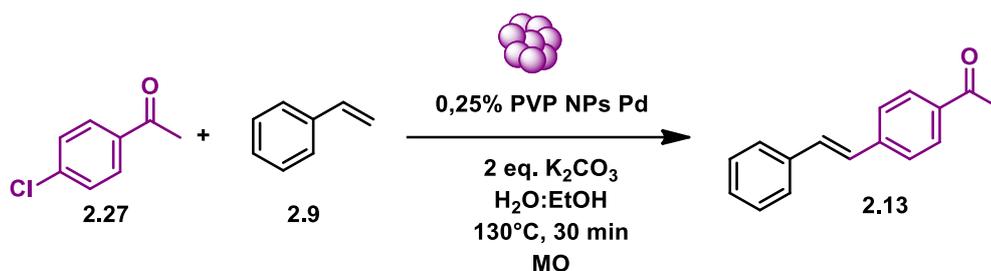


Figura 2.8

biológica conocida.<sup>36</sup> Se conoce que posee propiedades antioxidantes, anticancerígeno, modulación de enfermedades neurológicas, antiinflamatorias, atenuación de enfermedades vasculares. Este compuesto forma parte de los estilbenos polifenólicos análogos a resveratrol (Figura 2.8).

Estas unidades estructurales pueden ser sintetizadas de diversas maneras, pero dos de las más destacadas son mediante una reacción de olefinación de Wittig,<sup>37</sup> para sintetizar el alqueno a partir del aldehído correspondiente, y reacciones catalizadas con metales.<sup>38</sup> En ambos casos, se deben realizar varios pasos de reacción para obtener los estilbenos de interés.

Habiendo estudiado una gran variedad de sustratos halogenados, se buscó extender la metodología a sustratos clorados. Se sabe que este tipo de compuestos no presentan una buena reactividad comparada con ioduros y bromuros. Se utilizó como halogenuro de arilo la 4-cloroacetofenona (2.27) en presencia de estireno (2.9) (Esquema 2.14).

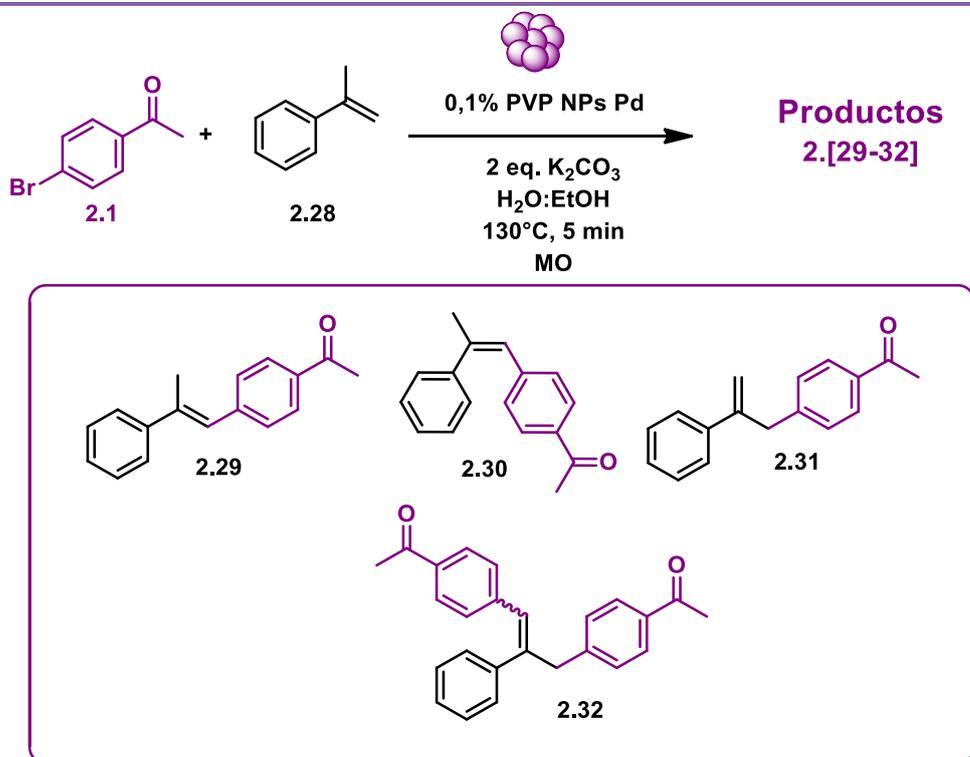


**Esquema 2.14** Reacción de M-H con sustratos clorados

Las condiciones más drásticas que se evaluaron fueron por calentamiento con MO a 130°C durante 30 minutos y con 0,25% mol de catalizador, el resto de las condiciones son iguales a las descritas en el pie de la Tabla 2.2. En estas condiciones solo se recuperó el sustrato sin reaccionar.

Por otro lado, también se evaluó la reacción de acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y el  $\alpha$ -metilestireno (2.28) para estudiar la selectividad con esta olefina. Las condiciones de reacción se encuentran en el Esquema 2.15. En este sistema, en solo 5 minutos de reacción, se obtuvo una conversión completa. Sin embargo, se obtuvieron al menos cuatro productos que fueron identificados por <sup>1</sup>H RMN.<sup>39</sup> Los productos obtenidos resultaron muy difíciles de separar por columna cromatográfica, por lo cual se trabajó con dos fracciones: por un lado los productos de monosustitución y por el otro los de doble sustitución. Se conoce que las olefinas sustituidas en posición  $\alpha$  dan productos con una baja regioselectividad, lo cual puede ser explicado por la poca selectividad que presenta la reacción de  $\beta$ -eliminación (Esquema 2.2).<sup>40</sup> De esta manera, se obtuvieron al menos dos tipos de productos diferentes:  $\alpha$ -metil-estilbeno (2.[29-30], Esquema 2.15), estructuras con un doble enlace interno o una estructura con un grupo bencilo y el doble enlace terminal (2.31, Esquema 2.15). Cuando se obtiene el compuesto 2.31, éste puede volver a reaccionar dando productos de doble sustitución (2.32, Esquema 2.15). Además, se

obtienen otras especies que no lograron ser identificadas. La relación de productos de monosustitución por RMN entre 2.29:2.30:2.31 fue de 29:5:66, siendo 2.31 el más abundante.



Esquema 2.15 Reacción de M-H con  $\alpha$ -metilestireno.

Analizando los resultados obtenidos, se observa que el doble enlace terminal del producto 2.31 es suficientemente reactivo en el medio de reacción, para volver a reaccionar, dando lugar a la obtención de los productos 2.32 de doble sustitución.

Por otro lado, se estudió la reacción entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y el *n*-butilacrilato (2.33, Figura 2.9), pero en ninguna de las condiciones estudiadas se logró obtener productos, siendo esta olefina una de las más estudiadas en las reacciones de M-H.

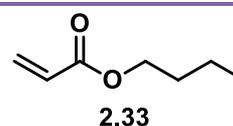


Figura 2.9

### 2.3.3- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de M-H

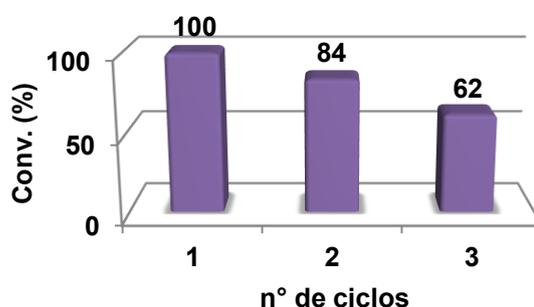
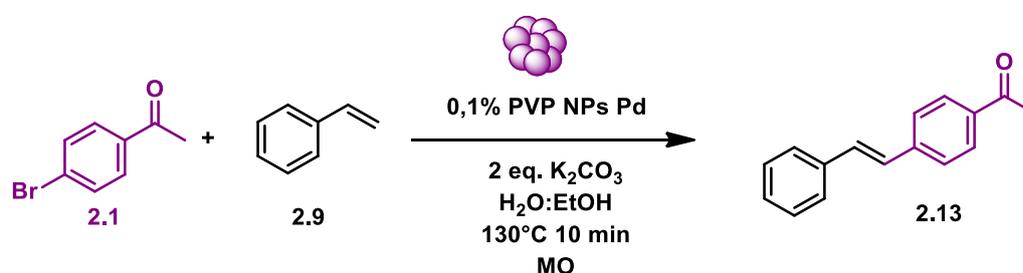
El interés por el uso de NPs como catalizadores ha crecido en la comunidad científica debido a su mejor actividad catalítica, estabilidad y en muchos casos especificidad en los sistemas frente a catalizadores homogéneos y heterogéneos. Además, se pueden sintetizar de una forma fácil logrando buena reproducibilidad con tamaños, formas y superficies definidas. No obstante, una de las características que le da mayor importancia es que puedan ser reutilizables o reciclables en ciclos de reacción consecutivos.

Con el fin de evaluar esta característica en el sistema de trabajo, se estudió la reacción que se encuentra en el Esquema 2.13 y los resultados del primer ciclo de reacción corresponden a la Entrada 1 de la Tabla 2.2. En los antecedentes del grupo de trabajo,<sup>31</sup> las PVP NPs Pd demostraron ser reutilizables en cinco ciclos sucesivos en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki sin pérdida de la actividad catalítica. En este caso se dice que son reutilizables, ya que las NPs coloidales presentan cierta dificultad para ser separadas del medio de reacción, por lo tanto son reutilizadas en el mismo reactor agregando los reactivos, el solvente y volviendo a entregarle energía al sistema.

Los resultados obtenidos para este sistema se encuentran en el Esquema 2.16. Como se puede ver, el catalizador va perdiendo actividad a medida que se lo reutiliza en sucesivos ciclos de reacción.

Esto puede estar asociado a varios factores: mecánicos (funcionamiento del equipo de MO) o químicos (inestabilidad del catalizador en el sistema de reacción). Como factor mecánico se pueden tener en cuenta problemas con la agitación de la mezcla de reacción debido a que tanto al inicio como al final de la reacción, se observa gran cantidad de material sólido en el medio de reacción (reactivos y/o productos). Cuando la agitación no es constante, la temperatura del sistema no es homogénea, lo que lleva a que se encuentren partes de la mezcla de reacción con diferencias de temperatura. Estos inconvenientes mecánicos también se deben a que el tubo de reacción cilíndrico de 10 mL en el que se realizan los experimentos, no es adecuado cuando se tienen sistemas heterogéneos o viscosos.<sup>20</sup> Otro problema que acarrearán los sistemas de este

tipo es que el catalizador puede quedar ocluido en el sólido de la reacción, lo que provoca que las NPs estén menos disponibles para entrar en contacto con los reactantes.



### Esquema 2.15

Reutilización de las PVP NPs Pd en la reacción de M-H

Analizando los factores químicos que pueden estar afectando este sistema, se puso atención en la interacción entre las NPs metálicas y la energía proveniente de la irradiación por MO.

Se conoce que cuando se expone un metal a irradiación de MO se producen descargas eléctricas y estas pueden ser en forma de chispas en materiales a escala macroscópica<sup>41</sup> y microscópica.<sup>42</sup> Este fenómeno sucede debido a que cuando el metal es irradiado por energía de frecuencias de MO, se inducen corrientes en espiral en la superficie y si éstos poseen defectos (puntas, superficie rugosa, esquinas) puede ocurrir una descarga eléctrica en forma de calor. La magnitud del calor generado depende de la descarga, la cual depende de múltiples factores tales como el magnetrón, la forma y el tamaño del metal. En muchos casos, esta energía generada es capaz de fundir al metal, y si la muestra se encuentra en un solvente orgánico, éste puede descomponerse en el medio de reacción.

Haciendo mención a este comportamiento, las NPs de metales son capaces de sufrir este fenómeno, pero por su tamaño nanométrico no se llegan a percibir descargas. No obstante, lo que sucede es que se forman puntos calientes o *hot spots* en la superficie de los catalizadores haciendo que en ciertos puntos de la reacción la temperatura sea notablemente más elevada.<sup>43</sup> Esta situación puede derivar en cambios en la superficie del catalizador, principalmente su forma y tamaño debido a que existe la posibilidad de la formación de agregados. Teniendo en cuenta estos aspectos, las NPs al interactuar con la radiación proveniente de las MO pueden sufrir una pérdida de la actividad catalítica.

#### *2.3.4- Síntesis de PVP NPs Pd por calentamiento por irradiación con MO. Pruebas catalíticas en reacciones de acoplamiento de M-H.*

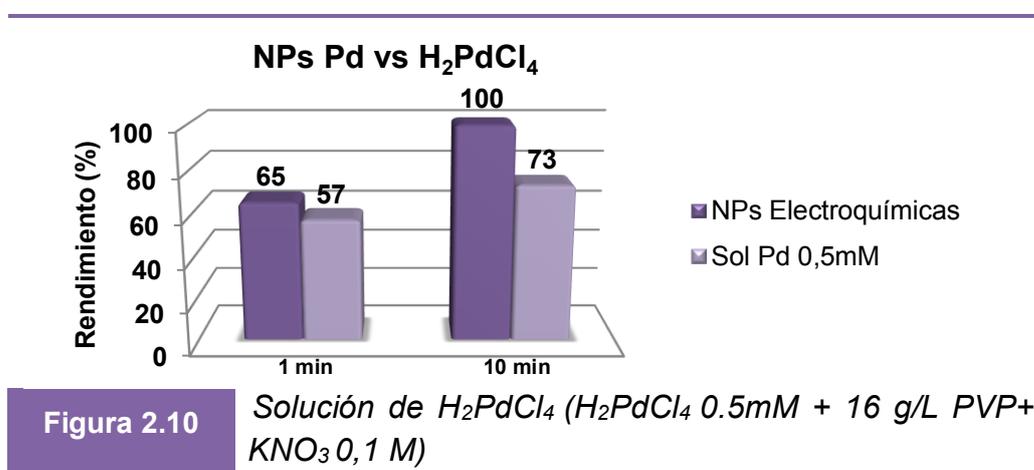
Como se mencionó en la *Sección 1.2 del Capítulo I*, las NPs se pueden obtener a partir de distintas síntesis químicas.<sup>44</sup> En los antecedentes mencionados en la *Sección 2.1.4*, se comentó brevemente acerca de la síntesis de los nanocatalizadores en los que los autores utilizaban diferentes solventes, reductores y distintas fuentes de energía como ser la irradiación por MO.

La formación de nanoestructuras de metales de transición en medios acuosos está basada en la reducción de una sal soluble en presencia de un reductor y un agente estabilizante. En bibliografía hay diversos trabajos que utilizan irradiación por MO para la síntesis de NPs.<sup>45</sup> Tu y colaboradores informaron la síntesis de NPs de diferentes metales de transición (Au, Pd, Pt, Ir, Rh y Ru) en presencia de PVP, medio básico y con calentamiento por MO.<sup>46</sup> Mediante esta síntesis obtuvieron NPs más pequeñas que por calentamiento convencional y en tiempos de reacción más cortos. También, se ha informado la síntesis de nanocristales por irradiación con MO, lográndose encontrar las condiciones para controlar el tamaño y la morfología de los mismos.<sup>47</sup> Asimismo, se ha publicado la síntesis de NPs *in situ* en presencia de una fuente de Pd, glucosa como estabilizante, alcohol como solvente e irradiación por MO.<sup>48</sup>

A partir de los numerosos antecedentes, se planteó la síntesis de NPs de Pd estabilizadas en PVP con calentamiento por MO. La idea principal fue

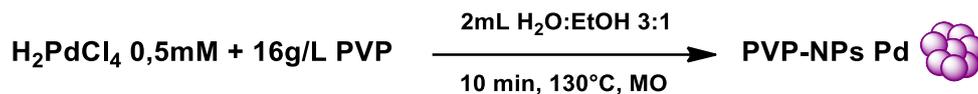
estudiar la posibilidad de la formación de NPs *in situ*, en el medio de reacción y/o la síntesis de NPs y posteriores estudios catalíticos.

Para realizar estos experimentos, se utilizó la misma solución de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  0.5mM en presencia de 16 g/L de PVP que se utiliza en la síntesis electroquímica reportada.<sup>31,32,34</sup> Se trabajó en las mismas concentraciones que en las reacciones detalladas en la Tabla 2.2 con las PVP NPs Pd. Para evaluar la formación de *in situ* de PVP NPs Pd, se estudió el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y el estireno (2.9) en las condiciones empleadas en la Entrada 1 de la Tabla 2.2. Los resultados más relevantes se encuentran en la Figura 2.10.

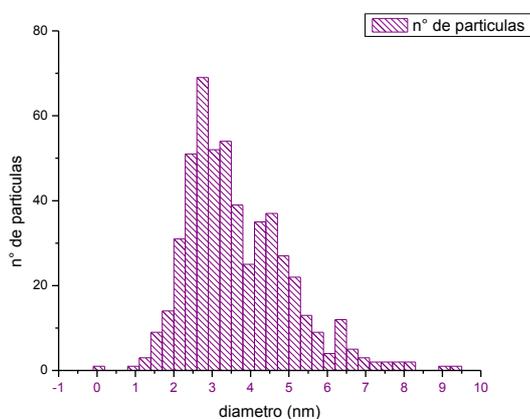
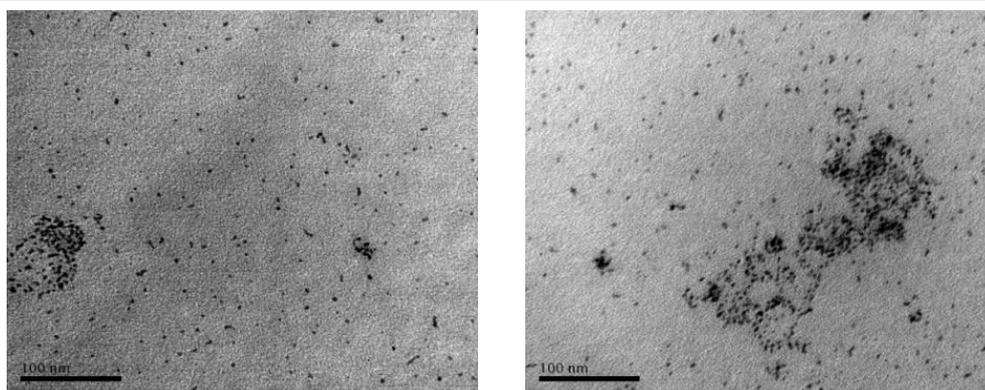


Cuando se comparó la actividad catalítica de la solución de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  0.5mM con las NPs electroquímicamente obtenidas a 1 minuto de reacción, esta resultó ser comparable lográndose rendimientos de reacción del mismo orden: 65% con las NPs vs 57% con la solución de Pd. Pero cuando se extendieron los tiempos de reacción, las NPs mostraron una mejor actividad catalítica. Se intentó analizar las fases acuosas por TEM de las reacciones que se llevaron a cabo con la solución de Pd para ver la posible formación de NPs Pd *in situ*, pero se observó un precipitado en las grillas lo que hizo imposible su análisis.

Posteriormente, se planteó la síntesis de NPs por irradiación con MO en las mismas condiciones en la que se estudiaron las reacciones. Para ello se utilizaron las condiciones expresadas en el Esquema 2.16. En este caso la especie reductora que actúa es el etanol.


**Esquema 2.16** Síntesis de NPs por irradiación con MO

El primer cambio que pudo visualizarse después de transcurridos los 10 minutos de irradiación, es el color de la solución que pasa de amarilla a marrón. Las soluciones obtenidas fueron analizadas por TEM (Figura 2.11).



Tamaño promedio

$(3,7 \pm 1,3)$  nm

**Figura 2.11**

Imágenes TEM de las PVP NPs Pd sintetizadas por irradiación por MO.

Como puede verse en las imágenes de la Figura 2.11, en las condiciones de reacción, se forman NPs de forma relativamente esférica y con una muy buena monodispersión. El tamaño promedio es de 3,7 nm, aproximadamente 3 veces más pequeña que las que se obtienen mediante la síntesis electroquímica.

Al evaluar estos nuevos nanocatalizadores en la reacción entre la 4-bromoacetofenona (2.1) y estireno (2.9) en las condiciones expresadas en la

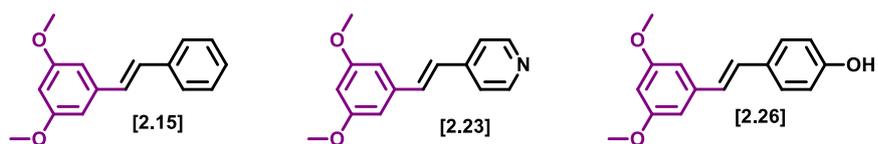
entrada 1 de la Tabla 2.2, sólo se obtuvo un 7% de rendimiento de producto. Las posibles causas de la falta de actividad de estas nuevas NPs puede deberse, en parte, a lo expuesto en la *Sección 2.3.3*. La interacción producida entre la irradiación por MO y las NPs que se van formando pueden generar estos puntos calientes en donde la temperatura es notablemente más elevada que en el resto de la reacción. Esto puede generar que parte del estabilizante envenene la superficie de las NPs impidiendo que tengan una buena actividad.

## 2.4- Conclusiones

Las PVP NPs Pd sintetizadas en el grupo de trabajo mostraron tener una excelente actividad catalítica en la reacción de acoplamiento de M-H. Se estudiaron diferentes halogenuros de arilo y heteroarilo con distintos requerimientos electrónicos y en casi todos los casos se encontraron las condiciones óptimas para hacerlos reaccionar obteniéndose de muy buenos a excelentes rendimientos de reacción. Además, se estudió la reactividad de una gran variedad de olefinas. Cabe destacar que todas las reacciones estudiadas se realizaron en condiciones ambientalmente amigables utilizando condiciones suaves de reacción, solventes inocuos (agua y etanol) y empleando fuentes alternativas de energía (MO). Es importante remarcar que, en todos los ejemplos estudiados las reacciones no tomaron más de 30 minutos de irradiación por MO. Este mismo tipo de sistemas utilizando calentamiento convencional pueden requerir hasta 24 horas para obtener buenos rendimientos de reacción.

Una de las principales desventajas que presenta la reacción de M-H es la selectividad en la geometría de los productos obtenidos. En el sistema estudiado se obtuvo casi exclusivamente el alqueno de geometría *E*.

Por otro lado, se obtuvieron compuestos de conocida actividad biológica con buenos rendimientos y en un solo paso de reacción.



El catalizador mostró ser parcialmente reutilizable en el medio de reacción. Como se mencionó anteriormente, la disminución de la actividad catalítica puede deberse a problemas de agitación en el medio heterogéneo en el que se encuentra la reacción junto con interacciones de las NPs metálicas con la irradiación de MO.

Por último, se logró sintetizar PVP NPs Pd de aproximadamente 3,7 nm de diámetro en las mismas condiciones de reacción con una buena monodispersión. Estos últimos experimentos abren un nuevo campo en el ámbito de la síntesis de nanoestructuras por irradiación con microondas.

## 2.5- Bibliografía

- [1] Johansson Seechurn, C.; Deangelis, A.; Colacot, T. *Introduction to New Trends in Cross-Coupling*. En *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 1-19.
- [2] Heck, R. F.; Nolley, J. P.; Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [3] a) Johansson Seechurn, C.; Kitching, M.; Colacot, T.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *12*, 5062-5085. b) Wu, X.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047-9050.
- [4] a) Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction in Total Synthesis. *Angew.; Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489. b) Magano, L.; Dunetz, J. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
- [5] Phan, N.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Couplings-Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609-679.
- [6] a) Bräse, S.; de Meijere, A. *Cross-Coupling of Organyl Halides with Alkenes: the Heck Reaction*. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*; Eds.: Diederich, F.; de Meijere, A. Wiley-VCH, New York **2004**, 217-315. b) Oestreich, M. (Ed.). *The Mizoroki-Heck Reaction*. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2009**. c) Beletskaya, I.; Cheprakov, A. *Modern Heck Reactions*. En

New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 355-478.

[7] de Meijere, A.; Von Zezschwitz, P.; Bra, S. The Virtue of Palladium-Catalyzed Domino Reactions-Diverse Oligocyclizations of Acyclic 2-Bromoenyne And 2-Bromoenyndines. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 413-422.

[8] Shibasaki, M.; Vogl, E.; Ohshima, T. Asymmetric Heck Reaction, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *346*, 1533-1552.

[9] a) Jutand A. *Mechanism of The Mizoroki-Heck Reaction*. En The Mizoroki-Heck Reaction. Ed.: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom **2009**, 1-50. b) Beletskaya, I., Cheprakov, A. *Focus on Catalyst Development and Ligand Design*. En New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 52-132.

[10] Ruan, J.; Xiao, J. From  $\alpha$ -Arylation of Olefins to Acylation with Aldehydes: A Journey in Regiocontrol of the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614-626.

[11] a) Baber, R. A.; Collard, S.; Hooper, M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Wilkinson, M. J.; Wingada, R. L. Bulky Triarylarsines are Effective Ligands for Palladium Catalysed Heck Olefination. *Dalton Trans.* **2005**, *8*, 1491-1498. b) Quinteros, G. J.; Uberman, P. M.; Martín, S. E. Bulky Monodentate Biphenylarsine Ligands: Synthesis and Evaluation of Their Structure Effects in the Palladium-Catalyzed Heck Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *15*, 2698-2705.

[12] Marion, N.; Nolan, S. Well-Defined *N*-Heterocyclic Carbenes-Palladium(II) Precatalysts for Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440-1449.

[13] Frey, G.; Reisinger, C.-P.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. Synthesis and Characterization of Phospha-Palladacycles and Their Catalytic Properties in the Olefination of Chloro- and Bromoarenes. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3193-3201.

[14] Philippot, K.; Philippe, S. *Concepts in Nanocatalysis*. En *Nanomaterials in Catalysis*, First Edition. Eds.: Serp, P.; Philippot, K. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2013**, 1-54.

[15] a) Beletskaya, I.; Cheprakov, A. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. b) de Vries, A.; Mulders, J.; Mommers, J.; Henderickx, H.; de Vries, J. Homeopathic Ligand-Free Palladium as a Catalyst in the Heck Reaction. A Comparison with a Palladacycle. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288. c) Reetz, M.; de Vries, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1559–1563. d) de Vries, J. A Unifying Mechanism for all High-Temperature Heck Reactions . The Role of Palladium Colloids and Anionic Species. *Dalton Trans.* **2006**, 421–429.

[16] Deraedt, C.; Astruc, D. “Homeopathic” Palladium Nanoparticle Catalysis of Cross Carbon-Carbon Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 494-503.

[17] Sigeev, A.; Peregudov, A.; Cheprakov, A.; Beletskaya, I. The Palladium Slow-Release Pre-Catalysts and Nanoparticles in the “Phosphine-Free” Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 417-429.

[18] a) Kappe, C. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284. b) Stuerger, D. *Microwave-Material Interactions and Dielectric Properties, Key Ingredients for Mastery of Chemical Microwave Processes*. En *Microwaves in Organic Synthesis*, Second edition. Ed.: Loupy, A. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**, 1-61.

[19] Hayes, B. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews NC, **2002**.

[20] Kappe, C. How to Measure Reaction Temperature in Microwave-Heated Transformation. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977-4990.

[21] a) Stockland Jr, R. *Microwave Heating as a Tool for Organic Synthesis*. En *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*; Ed.: Leadbeater, N. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2010**, 25-51. b) Gawande, M.; Shelke, S.; Zboril, R.; Varma, R. Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338-1348.

[22] Beller, M.; Fischer, H.; Kühlein, K.; Reisinger, C.; Herrmann, W. First Palladium-Catalyzed Heck Reactions with Efficient Colloidal Catalyst Systems. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *52*, 257-259.

[23] Gniewek, A.; Trzeciak, A.; Ziółkowski, J.; Kępiński, L.; Wrzyszczyk, J.; Tylus, W. Pd-PVP Colloid as Catalyst for Heck and Carbonylation Reactions: TEM and XPS Studies. *J. Catal.* **2005**, *229*, 332-343.

[24] Durap, F.; Metin, Ö.; Aydemir, M.; Özkorb, S. New Route to Synthesis of PVP-Stabilized Palladium (0) Nanoclusters and their Enhanced Catalytic Activity in Heck and Suzuki Cross-Coupling Reactions. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 498-503.

[25] Martins, D.; Alvarez, H.; Aguiar, L.; Antunes, O. Heck Reactions Catalyzed by Pd(0)-PVP Nanoparticles under Conventional and Microwave Heating. *Appl. Catal., A.* **2011**, *408*, 47-53.

[26] Sawoo, S.; Srimani, D.; Dutta, P.; Lahiri, R.; Sarkar, A. Size Controlled Synthesis of Pd Nanoparticles in Water and their Catalytic Application in C-C Coupling Reactions. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4367-4374.

[27] Coccia, F.; Tonucci, L.; D'Alessandro, N.; D'Ambrosio, P.; Bressan, M. Palladium Nanoparticles, Stabilized by Lignin, as Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Water. *Inorg. Chim. Acta*, **2013**, *399*, 12-18.

[28] Kamal, A.; Srinivasulu, V.; Seshadri, B.; Markandeya, N.; Alarifi, A.; Shankaraiah, N. Water Mediated Heck and Ullmann Couplings by Supported Palladium Nanoparticles: Importance of Surface Polarity of the Carbon Spheres. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2513-2522.

[29] Landarani Isfahani, A.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Khosropour, A.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Kia, R. Palladium Nanoparticles Immobilized on Nano-Silica Triazine Dendritic Polymer (Pd np-nSTDP): An Efficient and Reusable. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 957-972.

[30] Elazab, H.; Siamaki, A.; Moussa, S.; Gupton, F.; El-Shalla, M. Highly Efficient and Magnetically Recyclable Graphene-Supported Pd/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticle Catalysts for Suzuki and Heck Cross-Coupling Reactions. *Appl. Catal., A.* **2015**, *491*, 58-69.

[31] Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. PVP-Stabilized Palladium Nanoparticles Electrochemically Obtained as Effective Catalysts in Aqueous Medium Suzuki–Miyaura Reaction. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *363-364*, 245-253.

[32] Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. Electrochemical Synthesis of Palladium Nanoparticles in PVP Solutions and their Catalytic Activity in Suzuki and Heck Reactions in Aqueous Medium. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12330-12341.

[33] a) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. Biphenyl-Based Phosphine: a Well-Defined, Air Stable, and Efficient Ligand for the Mizoroki-Heck Reaction. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *362*, 163- b) Oberholzer, M.; Gerber, R.; Frech, C. Mizoroki-Heck Reactions Catalyzed by Dichloro {bis[1-(dicyclohexylphosphanyl) piperidine]} palladium: Palladium Nanoparticle Formation Promoted by (Water-Induced) Ligand Degradation. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 627-641. c) Oberholzer, M.; Frech, C. Mizoroki-Heck Reactions Catalyzed by Palladium Dichloro-bis(aminophosphine) Complexes under Mild Reaction Conditions. The

Importance of Ligand Composition on the Catalytic Activity. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1678-1686.

[34] La síntesis de las NPs Pd en el electrodo de Pt se encuentra detallada en la *Sección 7.1.3 del Capítulo VIII*.

[35] a) Claridge, T.; Long, J.; Brown, J.; Hibbs, D.; Hursthouse, M. Synthesis of 1-methyl-2-diphenylphosphino-3-(1'-isoquinolyl)indole. An Easily Racemised Ligand giving insights into Catalytic Asymmetric Allylation. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4035-4050. b) Gómez-Blanco, N.; Fernández, J.; Fernández, A.; Vázquez-García, D.; López-Torres, M.; Rodríguez, A.; Vila, J. Synthesis and Characterization of New Heterocyclic Schiff base Palladacycles: Ring Activation through *N*-oxide Formation. *Polyhedron*. **2009**, *28*, 3607-3613. c) Cannon, J.; Frederich, J.; Overman, L. Palladacyclic Imidazoline-Naphthalene Complexes: Synthesis and Catalytic Performance in Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Reactions of Allylic Trichloroacetimidates. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1939-1951. d) Bailey, W.; Luconi, L.; Rossin, A.; Yakhvarov, D.; Flowers, S.; Kaminsky, W.; Kemp, R.; Giambastiani, G.; Goldberg, K. Pyrazole-Based PCN Pincer Complexes of Palladium(II): Mono- and Dinuclear Hydroxide Complexes and Ligand Rollover C–H Activation. *Organometallics*, **2015**, *34*, 3998-4010.

[36] a) McCormack, D.; McFadden, D. A Review of Pterostilbene Antioxidant Activity and Disease Modification. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2013**, *2013*, Article ID 575482, 15 pages. b) Likhtenshtein, G (Ed.). *Bioactives stilbenes*. En *Stilbenes. Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Science*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, 189-223.

[37] a) Albert, S.; Horbach, R.; Deising, H.; Siewert, B.; Csuk, R. Synthesis and Antimicrobial Activity of (*E*) stilbene Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5155–5166. b) Chalal, M.; Vervandier-Fasseur, D.; Meunier, P.; Cattey, H.; Hierso, J. C. Syntheses of Polyfunctionalized Resveratrol Derivatives using Wittig and Heck Protocols. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3899-3907.

[38] Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. Catalytic Methods for the Synthesis of Stilbenes with an Emphasis on their Phytoalexins. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323–2336.

[39] Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 2.[29-32] se encuentran en la Sección 7.2.6 del Capítulo VII.

[40] a) Beller, M.; Riermeier, T. Phosphapalladacycle-Catalyzed Heck Reactions for Efficient Synthesis of Trisubstituted Olefins: Evidence for Palladium (0) Intermediates. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1*, 29-35. b) Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Detomaso, A.; Iliade, P. Pd Nanoparticle Catalyzed Heck Arylation of 1,1-Disubstituted Alkenes in Ionic Liquids. Study on Factors Affecting the Regioselectivity of the Coupling Process. *Organometallics*, **2003**, *22*, 4193-4197. c) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. Selective Arylation of 1,1-Disubstituted Olefins using a Biphenyl-based Phosphine in Heck Coupling Reactions. *Tetrahedron Letters*, **2009**, *50*, 5470-5473.

[41] a) Vollmer, M.; Möllmann, K.; Karstädt, D. Microwave Oven Experiments with Metals and Light Sources. *Phys. Ed.* **2004**, *39*, 500-508. b) Sun, J.; Wang, W.; Zhao, C.; Zhang, Y.; Ma, C.; Yue, Q. Study on the Coupled Effect of Wave Absorption and Metal Discharge Generation under Microwave Irradiation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 2042-2051.

[42] Chen, W.; Gutmann, B.; Kappe, C. Characterization of Microwave-Induced Electric Discharge Phenomena in Metal-Solvent Mixtures. *Chemistry Open*, **2012**, *1*, 39-48.

[43] Horikoshi, S.; Serpone, N. Role of Microwaves in Heterogeneous Catalytic Systems. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1197-1210.

[44] a) Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. Reduced Transition Metal Colloids: A Novel Family of Reusable Catalysts? *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757-3778. b) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. Nanoparticles as Recyclable Catalysts: The

Frontier between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.

[ 45 ] Zhu, Y.; Chen, F. Microwave-Assisted Preparation of Inorganic Nanostructures in Liquid Phase. *Chem. Rev.* **2013**, *114*, 6462-6555.

[46] Tu, W.; Liu, H. Rapid Synthesis of Nanoscale Colloidal Metal Clusters by Microwave Irradiation. *J. Mat. Chem.* **2000**, *10*, 2207-2211.

[ 47 ] Baghbanzadeh, M.; Carbone, L.; Cozzoli, P.; Kappe, C. Microwave Chemistry Microwave-Assisted Synthesis of Colloidal Inorganic Nanocrystals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11312-11359.

[48] Camp, J.; Dunsford, J.; Cannons, E.; Restorick, W.; Gadzhieva, A. ; Fay, M.; Smith, R. Glucose-Derived Palladium (0) Nanoparticles as in Situ-Formed Catalysts for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Isopropanol. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 500–505.



## **CAPÍTULO III**

# ***NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE. FORMACIÓN DE ENLACE C-C***

"La mente que se abre a una buena idea, jamás volverá a su tamaño original"

A. Einstein



## CAPÍTULO III

# NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE. FORMACIÓN DE ENLACE C-C

### 3.1- Introducción

3.1.1- *Reacción de Acoplamiento Cruzado de Stille. Consideraciones generales y mecanismo de reacción*

3.1.2- *Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd*

3.1.3- *Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille*

3.1.3.1- *Nanocatálisis en sistemas coloidales*

3.1.3.2- *Nanocatálisis en sistemas soportados*

### 3.2- Objetivos

3.2.1- *Objetivos generales*

3.2.2- *Objetivos específicos*

### 3.3- Resultados y discusión

3.3.1- *Optimización de las condiciones de reacción*

3.3.2- *Alcances sintéticos de la reacción de Stille catalizada con PVP NPs Pd*

3.3.3- *Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille*

3.3.4- *Reacciones en tándem Stille-Mizoroki-Heck por calentamiento con MO*

### 3.4- Conclusiones

### 3.5- Bibliografía



### 3.1- Introducción

Como se mencionó en la *Sección 1.1.2.1 del Capítulo I*, se pueden formar enlaces C-C o C-Heteroátomo de manera selectiva mediante reacciones catalizadas por Pd.

Entre las versátiles reacciones de acoplamiento, se encuentra la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, reacción sobre la cual se abordará el estudio en el este Capítulo. Esta reacción involucra la utilización de compuestos organoestannanos como reactivos organometálicos (presentan un enlace C-Metal) y Pd como catalizador.

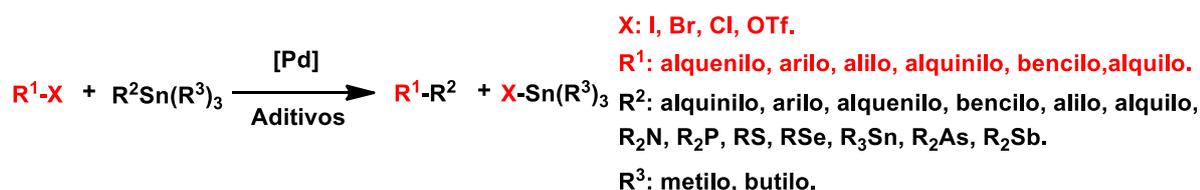
Los compuestos organometálicos derivados de Sn presentan gran tolerancia frente a una amplia variedad de grupos funcionales, lo que permite que esta metodología se utilice para obtener diversas estructuras sin tener que emplear grupos protectores. Además, la mayoría de los compuestos organoestannanos son estables al aire por lo que pueden ser purificados y guardados sin mayores previsiones.<sup>1</sup> Debido a estas características se han estudiado numerosas vías sintéticas para la preparación de estos reactivos y han sido empleados con éxito en la obtención de compuestos con importante actividad biológica<sup>2</sup> y en síntesis total.<sup>3</sup>

No obstante, los compuestos organoestannanos son tóxicos, por lo que su empleo en la industria farmacéutica está parcialmente restringido debido a que puede quedar Sn en los productos finales. De todas maneras, en diversos casos, se obtuvieron mejores resultados utilizando la reacción de Stille que otras reacciones de acoplamiento cruzado como Suzuki o Negishi.<sup>4</sup> En estos trabajos se remarca la importancia de usar este protocolo en la síntesis de moléculas complejas. Además, la versatilidad y tolerancia que presenta esta reacción hacen de la misma una herramienta importante para continuar empleándola en la actualidad en síntesis orgánica.

A continuación se explicarán brevemente las consideraciones generales respecto de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

### 3.1.1- Reacción de Acoplamiento Cruzado de Stille. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

La reacción de Stille es conocida como el acoplamiento entre halogenuros o pseudohalogenuros de arilo, alqueniilo, heteroarilo, acilo, alquilo y un compuesto organoestannano en presencia de un catalizador de Pd para dar el correspondiente producto de acoplamiento (Esquema 3.1).<sup>5</sup>



#### Esquema 3.1

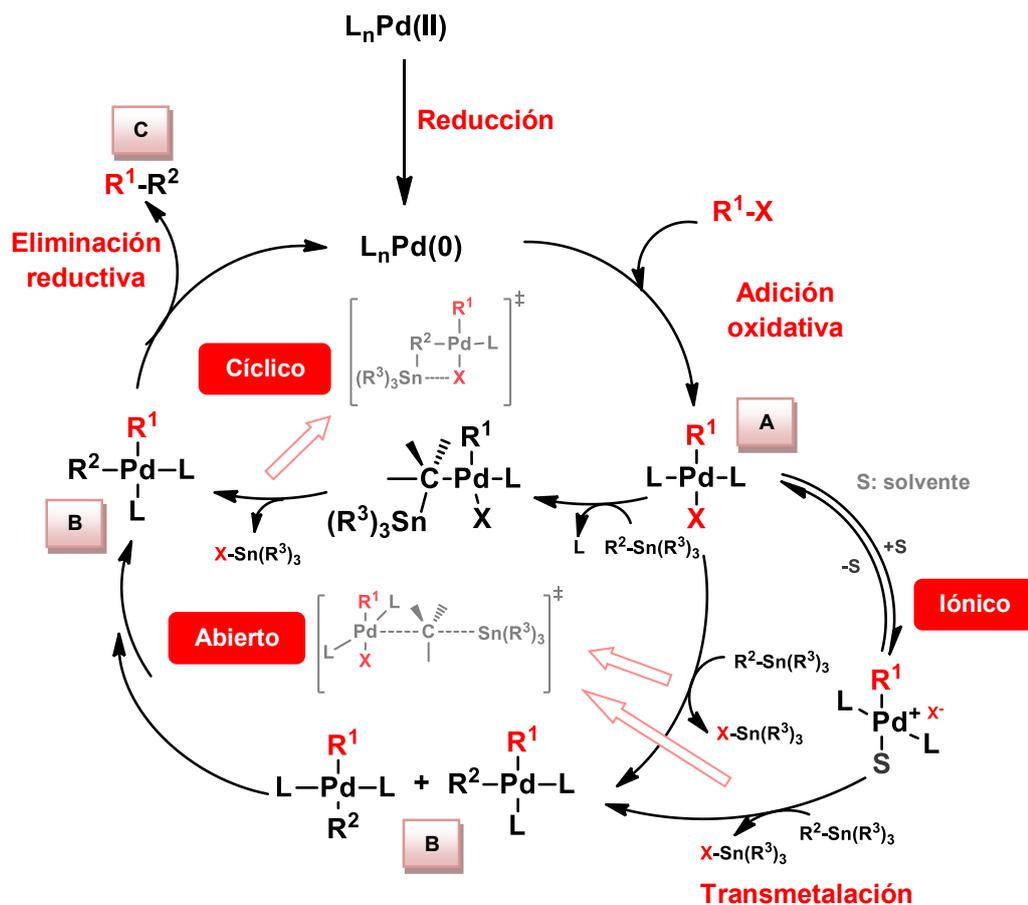
#### Reacción de Acoplamiento cruzado de Stille

Esta reacción se ha utilizado ampliamente para la formación de enlaces C-Heteroátomo, tema sobre el que se va a profundizar en el *Capítulo V* de esta Tesis.

El acoplamiento entre un electrófilo orgánico y un compuesto organoestannano comenzó a estudiarse con más detalle a partir de que Stille y Milstein estudiaron la síntesis de cetonas y biarilos en condiciones suaves de reacción, presentando además los primeros detalles del mecanismo de la reacción.<sup>6</sup> Esta reacción también fue explorada en sus versiones inter- e intramolecular,<sup>7</sup> siendo esta última muy importante para la preparación de macrociclos, y en procesos en cascada,<sup>8</sup> entre otros.

Debido a la gran versatilidad que presenta esta reacción, su mecanismo está ampliamente estudiado y es uno de los procesos en los cuales se han caracterizado muchos de los intermediarios. Como se mencionó en la *Sección 1.1.2.1 del Capítulo I*, las reacciones de acoplamiento cruzado, a diferencia de la reacción de M-H, involucran en su mecanismo una etapa de *transmetalación* en el que actúa el compuesto organometálico.

En el Esquema 3.2 se muestra el mecanismo general de la reacción en donde las etapas principales son: *adición oxidativa, transmetalación (cíclica, abierta y iónica)* y *eliminación reductiva*.<sup>9</sup>



Esquema 3.2

Mecanismo general de la reacción de Stille

La especie activa de catalizador, que es capaz de comenzar el ciclo catalítico es el Pd (0). De la misma manera que se mencionó en la *Sección 2.1.1* del *Capítulo II*, se puede partir de catalizadores que se encuentren en dicho estado de oxidación o de precatalizadores de Pd (II), los cuales son reducidos *in situ* en el medio de reacción por el solvente, el ligando o el compuesto organoestannano.

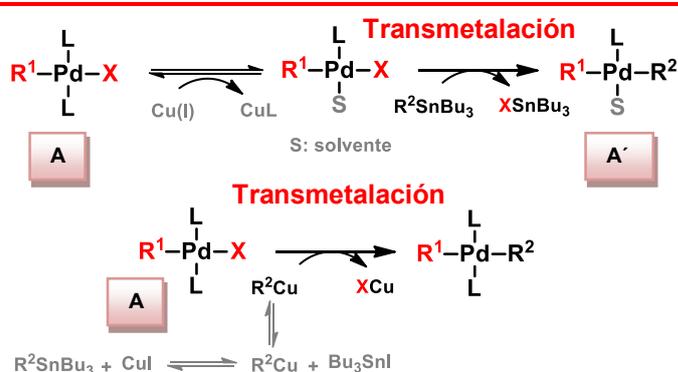
La primera etapa del mecanismo es la *adición oxidativa*, en la cual la especie de Pd (0) se inserta en el enlace carbono-halógeno (C-X) del halogenuro orgánico para dar el complejo **A** (Esquema 3.2). Posteriormente, el complejo **A** sufre una etapa de *transmetalación* para dar el complejo **B** de Pd (II) (Esquema 3.2). Esta etapa puede darse a través de dos estados de transición diferentes que originan tres mecanismos posibles: cíclico (procede por un estado de transición cíclico), abierto (ocurre mediante un estado de transición abierto) y iónico (resulta después de un intermediario iónico y el estado de transición

abierto). Mediante las tres vías se obtiene el mismo complejo **B**. Por último, ocurre una etapa de *eliminación reductiva* en donde se obtiene el producto **C** y la especie de Pd (0) que está disponible para entrar nuevamente al ciclo catalítico (Esquema 3.2). Como se mencionó en la sección análoga del *Capítulo II*, el mecanismo presentado en el Esquema 3.2 es una simplificación de los numerosos pasos, algunos reversibles, que ocurren en el mismo, el cual involucra isomerizaciones, sustitución de ligandos, disociaciones, entre otros.

Respecto a los halogenuros orgánicos empleados, de la misma manera que se mencionó en el *Capítulo II*, el orden de reactividad es  $\text{ArI} > \text{ArBr} \sim \text{ArTfO} \gg \text{ArCl}$  y  $p\text{-GTE-ArX} > p\text{-GDE-ArX}$ . Es importante mencionar que sustituyentes en *orto* al grupo saliente pueden generar impedimento estérico, haciendo que la reacción sea más lenta. Estos efectos de reactividad corresponden a la etapa de *adición oxidativa* (Esquema 3.2).

Los ligandos empleados en la reacción de Stille juegan un rol importante. Se han informado una gran variedad de complejos de Pd con ligandos fosfina alquílicas,<sup>10</sup> fosfinas voluminosas,<sup>11</sup> arsinas,<sup>12</sup> ligandos pinzas,<sup>13</sup> carbenos *N*-heterocíclicos,<sup>14</sup> entre otros. Los ligandos empleados cumplen la función de modular la actividad del catalizador, por lo tanto, la elección del ligando depende de las demandas electrónicas y estéricas que requiera la reacción que se esté estudiando.

Adicionalmente, esta reacción puede ser acelerada en presencia de distintos aditivos como el CuI y el CsF.<sup>15</sup>



El Cu (I) secuestra un ligando del complejo **A**, y una molécula de solvente se coordina al Pd (II).

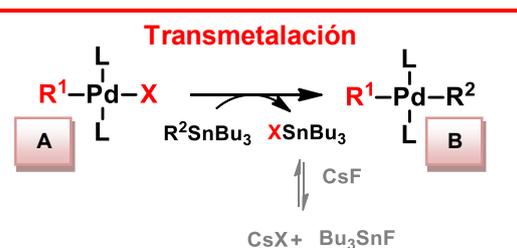
El Cu (I) reacciona con el organoestannano para formar organocupratos que son más reactivos en la transmetalación.

### Esquema 3.3

Efecto del CuI en el mecanismo de la reacción de Stille

Se ha estudiado que el Cu (I) puede secuestrar o acomplejarse con un ligando del complejo **A**, quedando el Pd coordinado con una molécula de solvente, lo cual hace que este complejo (**A'**, Esquema 3.3) sea más reactivo para el paso de *transmetalación*. También puede formar un compuesto organocuprato entre el Cu (I) y el organoestannano, el cual se propone como más reactivo en la etapa de *transmetalación* (Esquema 3.3).<sup>15</sup>

Para el caso del CsF, se propone que éste reacciona con las especies de Sn ( $\text{Bu}_3\text{SnX}$ , X=halógeno) para dar compuestos derivados de F, los cuales son insolubles en el medio de reacción, desplazando el equilibrio hacia la formación del complejo **B** (Esquema 3.4). Asimismo, los aniones  $\text{F}^-$  pueden formar especies pentacoordinadas de Sn, las cuales son más nucleofílicas y por lo tanto, resultan más reactivas en la etapa de *transmetalación*.<sup>9a</sup>



**Esquema 3.4** Efecto del CsF

Como puede verse, ambos aditivos ( $\text{CuI}$  y  $\text{CsF}$ ) actúan antes o durante la etapa de *transmetalación* desplazando el equilibrio hacia la formación de productos. En algunos casos se pueden emplear ambos aditivos generándose un efecto sinérgico por la presencia de las dos especies.<sup>15</sup>

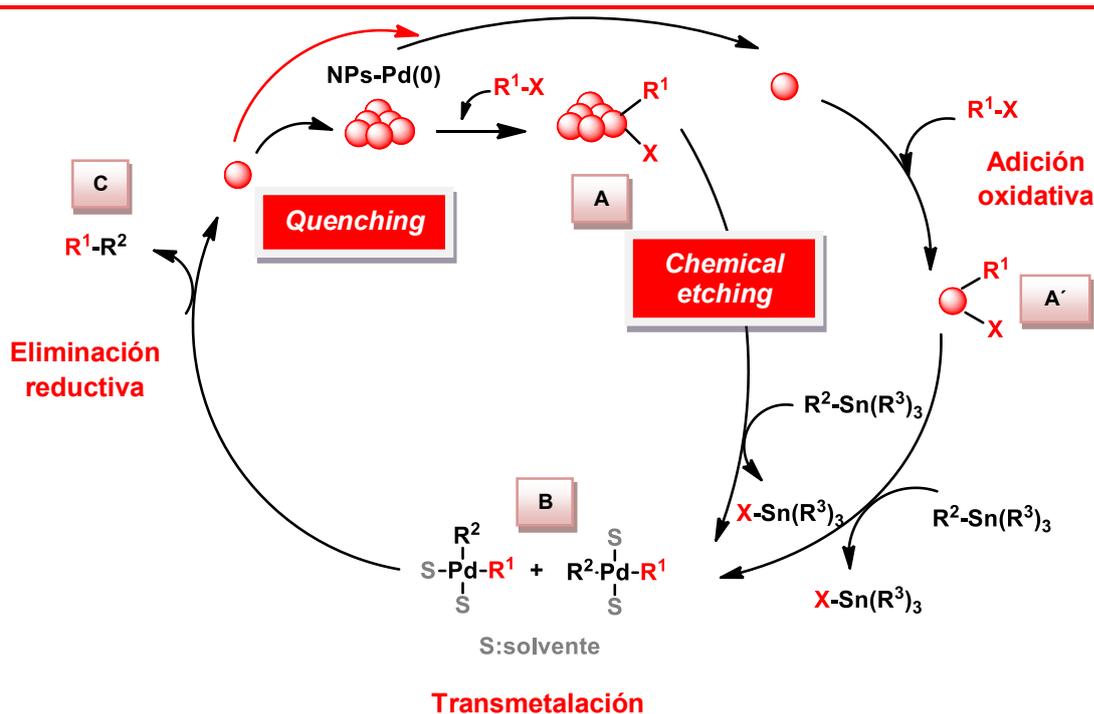
La reacción puede ser llevada a cabo tanto en solventes orgánicos, como en medios acuosos, líquidos iónicos y fluidos supercríticos.<sup>5</sup>

Gran parte de los aspectos recientemente explicados del mecanismo de la reacción de Stille se estudiaron exclusivamente en sistemas homogéneos, en donde la especie catalíticamente activa corresponde a un complejo que está en la misma fase que los reactivos. Sin embargo, dado que los sistemas de nanocatálisis se consideran, en muchos casos intermedios entre procesos de catálisis homogénea y heterogénea, cuando se utilizan NPs como catalizadores, se deben tener presentes algunos aspectos diferentes para comprender los mecanismos de reacción.

## 3.1.2- Mecanismo de reacción catalizado por NPs de Pd

El mecanismo de la reacción de Stille catalizada por NPs Pd presenta las mismas etapas generales que las descritas en la Sección 3.1.1 de este Capítulo.

A pesar de que el mecanismo de la reacción de Stille está muy estudiado y se conoce con bastante detalle, cuando se emplean NPs como catalizadores, se propone que el mecanismo procede de forma diferente. Como se mencionó en la Sección 2.1.2 del Capítulo II, las NPs pueden funcionar como un reservorio del catalizador o la reacción puede ocurrir sobre la superficie de la misma.<sup>16</sup> Debido a esto, se propone que la etapa de *adición oxidativa* puede ocurrir sobre la superficie de la NPs para dar el complejo **A** (Esquema 3.5) o puede ésta, de forma concertada, liberar un átomo de Pd a la solución a medida que ocurre la *adición oxidativa* para dar el complejo **A'** (Esquema 3.5).



Esquema 3.5

Mecanismo de reacción catalizado por NPs Pd

Ocurrida esta primera etapa del mecanismo, el ciclo catalítico procede con las etapas generales descritas en la Sección 3.1.1: *transmetalación* y *eliminación reductiva*. Una vez que transcurrió la última etapa, el Pd puede

estabilizarse en una NPs (*quenching*) o entrar nuevamente al ciclo catalítico. No obstante, dependiendo de las condiciones de reacción como la temperatura, el estabilizante empleado y la concentración, el Pd liberado luego de la *eliminación reductiva* puede desactivarse y formar aglomerados con otras especies de Pd dando lugar a lo que se conoce como *Pd negro* o *black*.

Knecht y colaboradores<sup>17</sup> han realizado estudios mecanísticos en los cuales postulan que la reactividad de las NPs en la reacción de Stille depende del estabilizante que se utiliza y de la temperatura. Asimismo, proponen que el mecanismo ocurre a través de la etapa de *chemical etching* o *leaching* (en español: ataque químico o lixiviación) mediadas por la *adición oxidativa* en donde un átomo de Pd es liberado de la red metálica de la NPs (Esquema 3.5). Efectuar la reacción a altas temperaturas va en detrimento del rendimiento de la misma, debido a la celeridad con la que se forma la especie catalíticamente activa. Esto lleva a una rápida desactivación ya que para estabilizarse, los átomos de Pd forman aglomerados. Adicionalmente, en el mismo estudio realizaron simulaciones computacionales en donde estudiaron la capacidad de las NPs de sufrir etapas de *chemical etching* o *leaching*.<sup>18</sup> Para llevar a cabo este estudio, los autores simularon NPs pseudo-esféricas de distintos tamaños de diámetro, en donde observaron que los átomos más reactivos eran los que se encontraban ocupando posiciones en los vértices o esquinas de las NPs simuladas.

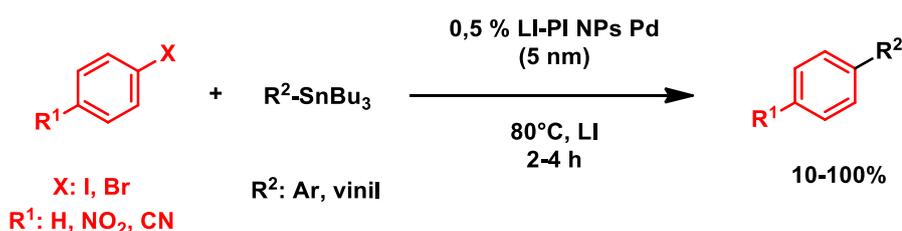
### 3.1.3- Empleo de NPs de Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

Como se mencionó en la *Sección 1.2* del *Capítulo I*, las NPs pueden estar estabilizadas de diversas maneras (polímeros, surfactantes, dendrímeros, líquidos iónicos) formando sistemas coloidales o pueden estar soportadas en diversos materiales (carbono, materiales mesoporosos, sílica, óxidos de metales, materiales magnéticos). Para la reacción de Stille, a pesar de ser una de las reacciones de acoplamiento cruzado más estudiadas, se han informado relativamente pocos sistemas catalizados por NPs y/o en medios acuosos en comparación a otros sistemas como lo son la reacción de Suzuki o de M-H. De igual manera, es importante destacar que los primeros trabajos de esta reacción

catalizada por complejos de Pd en sistemas acuosos fueron desarrollados por Beletskaya y colaboradores,<sup>19</sup> en los cuales los electrófilos orgánicos estudiados contenían grupos carboxilos, que ayuda a su solubilidad en agua. A continuación se detallarán los trabajos más relevantes en sistemas coloidales y soportados.

### 3.1.3.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales

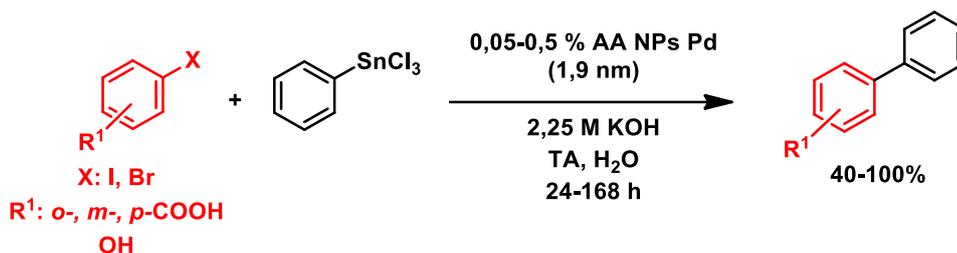
Dyson y colaboradores<sup>20</sup> sintetizaron NPs de Pd estabilizadas en un polímero iónico soluble en un líquido iónico funcionalizado (LI-PI). Para la síntesis de las NPs utilizaron PdCl<sub>2</sub> y NaBH<sub>4</sub> como reductor a 80°C en el líquido iónico, obteniendo NPs relativamente esféricas de 5 nm de diámetro. Posteriormente, estas NPs fueron empleadas en la reacción de Stille y las mejores condiciones se encuentran expresadas en el Esquema 3.6.



**Esquema 3.6** Reacción de Stille catalizada por LI-PI NPs Pd

Los rendimientos obtenidos van de bajos a excelentes dependiendo de la reactividad del electrófilo orgánico. En este trabajo, los autores remarcan que pueden reutilizar las NPs hasta seis ciclos seguidos sin pérdida significativa de la actividad. Para realizar estos experimentos, simplemente se lavaron las NPs con éter etílico y se secaron con una bomba de vacío.

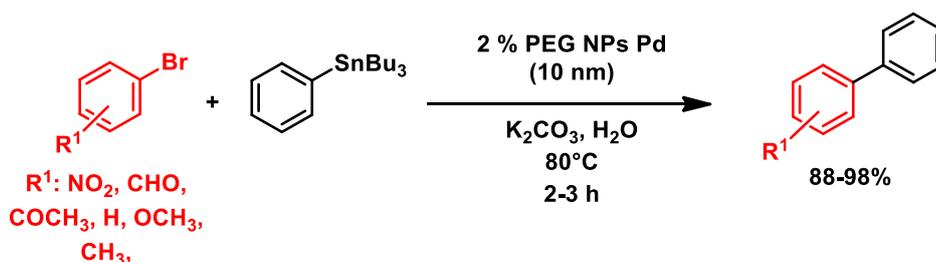
Por otra parte, Knecht y colaboradores<sup>21</sup> obtuvieron NPs estabilizadas por péptidos con una secuencia específica de aminoácidos (AA), a partir de una solución de K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> y NaBH<sub>4</sub> como reductor, a temperatura ambiente. De esta forma, obtuvieron NPs esféricas de 1,9 nm de diámetro, las cuales fueron estudiadas en la reacción de Stille y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 3.7.



**Esquema 3.7** Reacción de Stille catalizada por AA NPs Pd

En este trabajo, los rendimientos obtenidos fueron de moderados a excelentes dependiendo de la reactividad del electrófilo orgánico. Cabe destacar que esta reacción se realiza en medios acuosos y a temperatura ambiente, lo cual hace de esta metodología una alternativa más benigna para el ambiente, aunque utilizan un compuesto organoestannano tóxico y de alto costo. No obstante, en ningún momento los autores hacen mención sobre la reutilización del catalizador.

Sarkar y colaboradores<sup>22</sup> desarrollaron NPs de Pd estabilizadas con PEG (poli(etilenglicol)) a partir de  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  y un carbeno como reductor, obteniendo NPs de 10 nm de diámetro. Las mismas fueron utilizadas en la reacción de Stille en agua. Los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 3.8.



**Esquema 3.8** Reacción de Stille catalizada por PEG NPs Pd

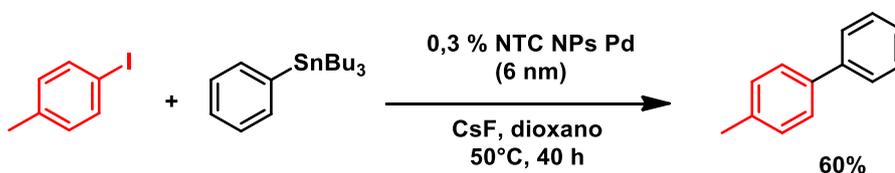
En este sistema se obtuvieron excelentes rendimientos de reacción en cortos tiempos. Cabe destacar que de los tres trabajos mencionados, este utiliza una mayor cantidad de catalizador lo que contribuye a que los tiempos de reacción sean menores. Asimismo, tampoco se menciona una posible reutilización del catalizador.

También se han informado sistemas coloidales en los cuales se utilizan dendrímeros<sup>23</sup> y lignina<sup>24</sup> como estabilizantes en reacciones de Stille catalizadas por NPs.

### 3.1.3.2- Nanocatálisis en sistemas soportados

En bibliografía se encuentran informadas una gran cantidad de NPs soportadas utilizadas en reacciones de acoplamiento, sin embargo las reacciones más empleadas para estudiar la actividad catalítica de los nuevos nanocatalizadores son las reacciones de Suzuki y M-H. Por este motivo, no se han presentado muchos trabajos de este tipo de catalizadores referidos a la reacción de Stille.

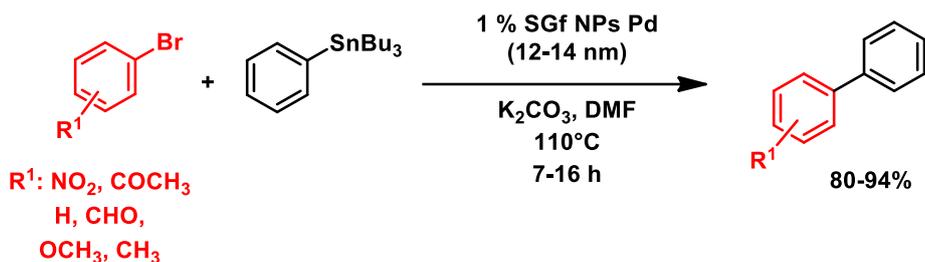
Choi y colaboradores<sup>25</sup> obtuvieron NPs de Pd soportadas en nanotubos de carbono (NTC) modificados con grupos tioles a partir de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ . Los NTCs presentaron un diámetro entre 10-20 nm y las NPs un diámetro de 6 nm. Estos nanocatalizadores fueron evaluados en reacciones de Stille, y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 3.9.



**Esquema 3.9** Reacción de Stille catalizada por NTC NPs Pd

El objetivo de este trabajo fue el de comparar la actividad de catalizadores comerciales como Pd/C o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  soportado en NTCs, siendo estos menos efectivos que el catalizador presentado. A pesar de sintetizar un catalizador soportado, no hacen referencia al reciclado del mismo, además la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico.

Por otro lado, Sarkar y colaboradores<sup>26</sup> sintetizaron NPs soportadas en silica-gel funcionalizada (SGf) a partir de  $\text{K}_2\text{PdCl}_4$  y un carbeno como reductor, obteniendo NPs con un diámetro entre 12-14 nm. Se evaluó su actividad catalítica en DMF como solvente y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 3.10.



**Esquema 3.10** *Reacción de Stille catalizada por SGf NPs Pd*

En este sistema se obtuvieron excelentes rendimientos con una gran variedad de bromoarenos sustituidos. Los autores informaron que este catalizador se puede recuperar del medio de reacción, pero a medida que se lo reutiliza incrementa su tamaño debido a que las NPs se comienzan a aglomerar. Esto provoca que las mismas vayan reduciendo su eficiencia catalítica a medida que se las va reutilizando.

Se han estudiado diversos sistemas en los que se emplean catalizadores en fase homogénea en las cuales se obtuvieron los productos de acoplamiento con muy buenos rendimientos. Al igual que se mencionó en el *Capítulo II*, para llevar a cabo estas reacciones se emplearon complejos de Pd con ligandos derivados de fósforo de costos económicos elevados y tóxicos, altas temperaturas y solventes orgánicos.<sup>10a,11</sup>

A partir de estos antecedentes, y teniendo en cuenta los escasos estudios en medios acuosos, se decidió comenzar el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por las PVP NPs Pd sintetizadas en el grupo de trabajo en este medio.<sup>27</sup>

## 3.2- Objetivos

### 3.2.1- Objetivos generales

Considerando los antecedentes informados en bibliografía y la importancia que aún tiene la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, en esta etapa de la Tesis se propuso evaluar los alcances sintéticos de esta reacción catalizada por PVP NPs Pd sintetizadas en el grupo de trabajo en medio acuoso.

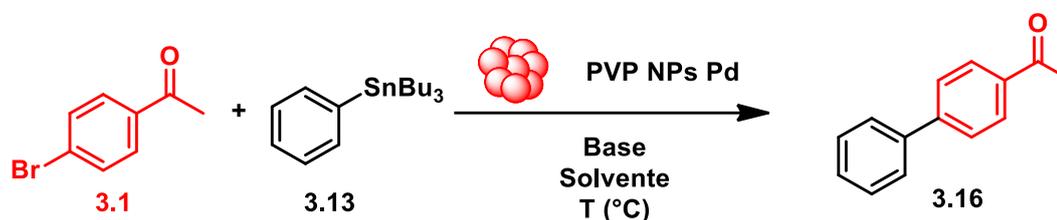
### 3.2.2- *Objetivos específicos*

Como objetivos específicos de este Capítulo se planteó evaluar el sistema catalítico en condiciones más benignas para el ambiente mediante la utilización de solventes inocuos, fuentes alternativas de calentamiento, y cargas bajas de catalizador, entre otros aspectos, debido a que la reacción de Stille no ha sido muy explorada en estas condiciones.

### 3.3- Resultados y discusión

#### 3.3.1- Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de evaluar la actividad catalítica de las PVP NPs Pd,<sup>28</sup> se escogió como reacción modelo para comenzar la optimización de condiciones de reacción el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (3.1) y el tributilfenilestannano (3.13) para dar como producto el biarilo 3.16, tal como se muestra en el Esquema. 3.11.



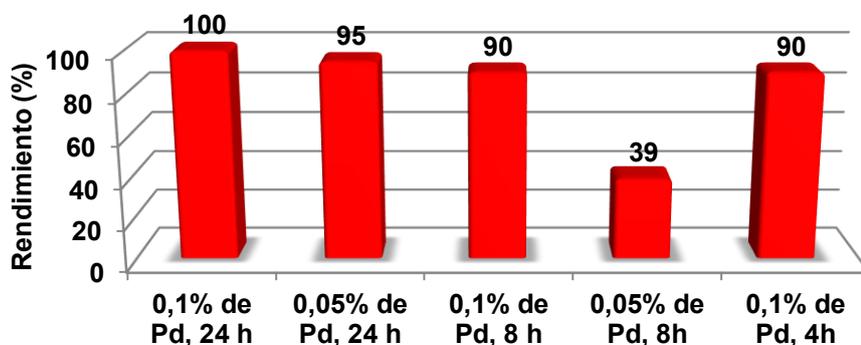
**Esquema 3.11** Reacción modelo para la optimización de condiciones

Se tomaron como punto de partida, las condiciones empleadas para la reacción de acoplamiento de M-H (*Capítulo II*) y las utilizadas en el trabajo de Sarkar.<sup>22</sup> De esta forma, se colocó 1 equivalente de 4-bromoacetofenona (3.1), 1,2 equivalentes de tributilfenilestannano (3.13), 2 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, en un medio acuoso compuesto por una mezcla 3:1 de H<sub>2</sub>O:EtOH, en atmósfera de nitrógeno a 90°C con calentamiento convencional.

Los dos primeros parámetros evaluados fueron el tiempo de reacción y la cantidad de catalizador empleado. Los resultados más relevantes se encuentran en la Figura 3.1. Todos los rendimientos mencionados fueron cuantificados por CG mediante el método de patrón interno.

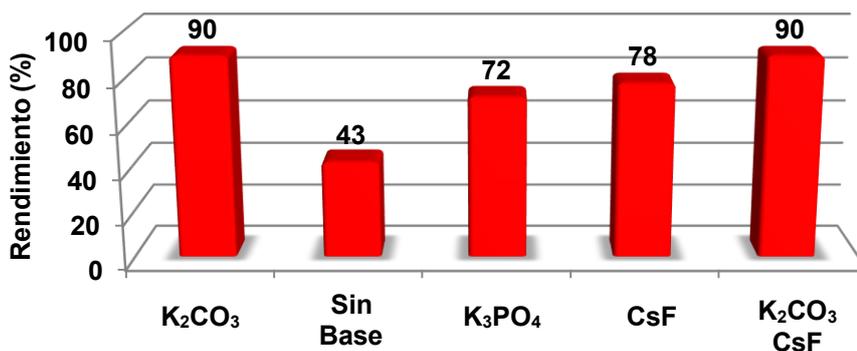
Como punto de partida se evaluaron dos cantidades de catalizador: 0,1 y 0,05 % mol de PVP NPs Pd con calentamiento convencional durante 24 horas. En estas reacciones se obtuvieron un 100% y un 95 % de rendimiento de producto respectivamente. Asimismo, se evaluó el tiempo necesario para que la reacción se completara con ambas cargas de catalizador, obteniéndose un 90% de rendimiento con 0,1% mol de Pd luego de 4 horas de reacción. Cuando se

evaluó la temperatura, ésta se debió ajustar a 90°C, debido a que un descenso en la misma iba en detrimento del rendimiento de la reacción.



**Figura 3.1** Optimización de tiempo y cantidad de PVP NPs Pd

Posteriormente, se estudió la presencia e identidad de la base, tomando como punto de partida los parámetros estudiados anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 3.2.



**Figura 3.2** Optimización de la base. Presencia e identidad

Las reacciones se llevaron a cabo en presencia de 0,1% mol de PVP NPs Pd, en atmósfera inerte a 90°C, durante 4 horas y con 2 equivalentes de la base elegida. En los casos en los que se utilizó CsF se agregaron 2,2 equivalentes.

Con estos experimentos se observó que la presencia de la base favorece la reacción, ya que en ausencia de la misma, el rendimiento fue de sólo un 43%.

Respecto a la identidad de la base, el  $K_2CO_3$  fue la base más efectiva ya que al emplear  $K_3PO_4$  y CsF, se obtuvieron menores rendimientos del producto de acoplamiento. Además, en este caso, con  $K_2CO_3$  no fue necesaria la presencia de CsF como aditivo.

A partir de las condiciones encontradas se comenzaron a estudiar los alcances de este sistema realizando el acoplamiento cruzado entre diferentes halogenuros orgánicos y estannanos.

### 3.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de Stille catalizada con PVP NPs Pd

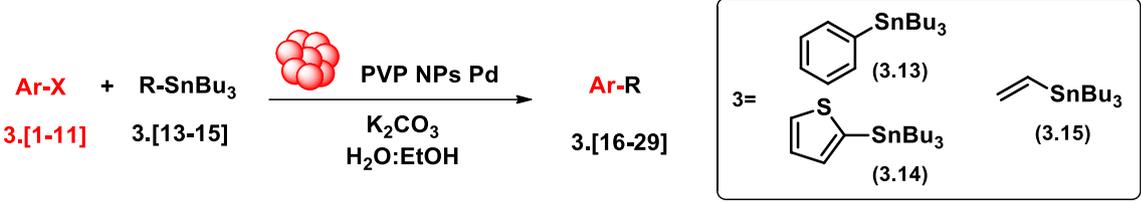
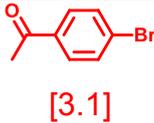
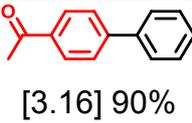
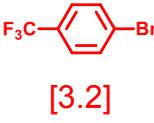
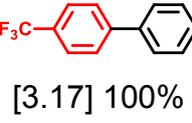
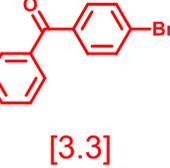
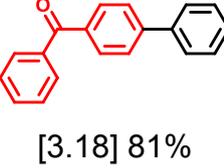
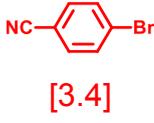
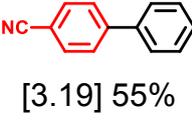
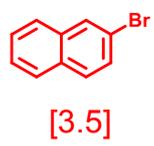
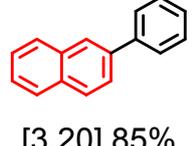
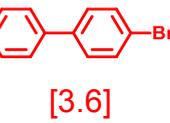
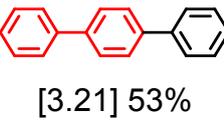
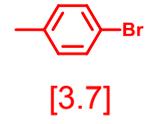
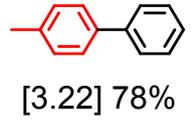
Con el objetivo de explorar los alcances sintéticos del sistema catalítico optimizado, se evaluaron diferentes halogenuros de arilo y estannanos en la reacción de Stille en las mejores condiciones encontradas (0,1 mol% PVP NPs Pd, 2 eq. de  $K_2CO_3$ ,  $H_2O:EtOH$  3:1,  $90^\circ C$  en atmósfera de nitrógeno). Los resultados más relevantes se encuentran resumidos en la Tabla 3.1.

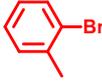
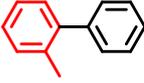
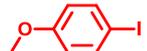
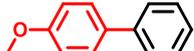
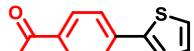
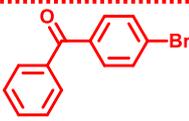
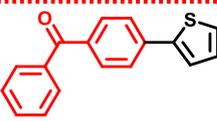
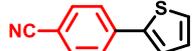
Para estudiar los alcances sintéticos de las PVP NPs Pd se eligieron halogenuros orgánicos con distintos grupos salientes en su estructura para poder estudiar la influencia de los mismos en la reactividad frente a distintos compuestos organoestannanos.

En la entrada 1 de la Tabla 3.1, se muestra la reacción modelo escogida para la optimización del sistema. A continuación, se estudió el acoplamiento de bromuros orgánicos con GTE en posición *para* al grupo saliente como el 4-bromotri fluorobenceno (3.2), la 4-bromobenzofenona (3.3) y el 4-bromobenzonitrilo (3.4) con el tributilfenilestannano (3.13) para dar los bifenilos 3.17, 3.18 y 3.19 respectivamente (entradas 2-4, Tabla 3.1). Las mejores condiciones elegidas para estas reacciones fueron 0,1% mol de Pd y 24 horas de calentamiento obteniendo rendimientos de productos del 100%, 81% y 55% respectivamente. Para el caso de la reacción con la 4-bromobenzofenona (3.3), como se mencionó en el *Capítulo II*, este sustrato tiene problemas de solubilidad en el medio de reacción, lo que provoca que la conversión no sea completa, no obstante se obtuvo un rendimiento de producto muy bueno. Por otro lado, con el 4-bromobenzonitrilo (3.4), que también posee un grupo GTE, se obtiene un rendimiento de producto moderado, aunque presenta una conversión completa.

Este resultado se debe a que el grupo nitrilo puede hidrolizarse en el medio acuoso y con un pH superior a 8 (condiciones similares al medio de reacción), obteniéndose el ácido correspondiente.<sup>29</sup>

**Tabla 3.1** Reacción de Stille catalizada por PVP NPs Pd<sup>a</sup>

	Ar-X	R-SnBu <sub>3</sub>	%Pd	t (h)	Rendimiento <sup>b</sup>	TON (TOF /h <sup>-1</sup> )
						
1	 [3.1]			4	 [3.16] 90%	900 (225)
2	 [3.2]				 [3.17] 100%	1000 (42)
3	 [3.3]				 [3.18] 81%	810 (34)
4	 [3.4]	[3.13]	0,1		 [3.19] 55%	550 (23)
5	 [3.5]			24	 [3.20] 85%	850 (35)
6	 [3.6]				 [3.21] 53%	530 (22)
7	 [3.7]		0,25		 [3.22] 78%	312 (12)

8	 [3.8]		0,25	24	 [3.23] 68% <sup>c</sup>	272 (11)
9	 [3.9]	[3.13]			 [3.24] 74% <sup>c</sup>	296 (129)
10	 [3.10]		0,05	2,5	 [3.24] 97 %	1940 (776)
11	 [3.1]				 [3.25] 67% <sup>c</sup>	267 (11)
12	 [3.3]	[3.14]	0,25		 [3.26] 70% <sup>c</sup>	280 (12)
13	 [3.5]			24	 [3.27] 32% <sup>c</sup>	128 (5)
14	 [3.11]		0,1		 [3.28] 78% <sup>c,d,e</sup>	780 (33)
15	 [3.1]	[3.15]	0,25		 [3.29] 35% <sup>c,f</sup>	140 (6)

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmoles de ArX, 0,3 mmoles de estannano, 0,5 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,05-0,25% PVP NPs Pd, 2 mL H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1, 2,5-24 h, 90° C en atmósfera de nitrógeno. <sup>b</sup>Cuantificado por CG con el método de patrón interno empleando fenantreno y/o docosano. <sup>c</sup>2,2 equivalentes de CsF. <sup>d</sup>2 equivalentes de estannano. <sup>e</sup>Rendimiento aislado. <sup>f</sup>Cuantificado por <sup>1</sup>H RMN.

Posteriormente, se estudiaron los acoplamientos cruzados entre el 2-bromonaftaleno (3.5) y el 4-bromobifenilo (3.6) en presencia del estannano 3.13 obteniendo los bifenilo 3.20 y 3.21 con rendimientos de 85% y 53% respectivamente (entradas 5-6, Tabla 3.1). Las mejores condiciones evaluadas fueron, nuevamente, empleando 0,1% mol de Pd y 24 horas de calentamiento.

Para el caso del 2-bromonaftaleno (3.5) se obtuvo un rendimiento muy bueno, caso similar al de la 4-bromobenzofenona (3.4). El 2-bromonaftaleno (3.5) presenta un sistema aromático de electrones  $\pi$  extendido. Esta característica hace que la densidad electrónica del enlace C-Br sea menor, si se la compara con bromobenceno y este hecho hace que la etapa de *adición oxidativa* esté más favorecida. Para el caso del 4-bromobifenilo (3.6) el rendimiento de producto obtenido fue moderado. Esto se debió principalmente a la baja solubilidad que presenta en el medio de reacción.

Posteriormente, se estudiaron bromuros de arilo con GDE en su estructura. En todos estos experimentos se decidió aumentar la cantidad de catalizador a 0,25% mol, considerando la menor reactividad de estos halogenuros. Todas las reacciones se calentaron a 90°C durante 24 horas.

Seguidamente, se realizaron los acoplamientos cruzados del 4-bromotolueno (3.7) y el 2-bromotolueno (3.8) con el estannano 3.13 obteniendo los bifenilos 3.22 y 3.23 con un rendimiento de 78% y 68% respectivamente (entradas 7-8, Tabla 3.1). En los dos casos, el rendimiento obtenido es bueno. No obstante, si se comparan ambos bromuros de arilo, éstos presentan un grupo metilo, el cual dona densidad electrónica por inducción. La diferencia que se presenta en ambos es la posición del grupo funcional en la molécula. Para el caso del 2-bromotolueno (3.8), el metilo se encuentra en posición *orto* al grupo saliente por lo que también genera impedimento estérico. Este efecto se ve cuando se comparan los rendimientos de producto obtenidos para cada sustrato, ya que en la reacción efectuada con el 2-bromotolueno (3.8), no sólo se obtuvo menor rendimiento, sino que se debió agregar CsF como aditivo para acelerarla.

A continuación se estudió la reacción entre el 4-bromoanisol (3.9) y el estannano 3.13, en la cual se obtuvo el bifenilo 3.24 con un rendimiento del 74% (entrada 9, Tabla 3.1). Las mejores condiciones para esta reacción fueron el empleo de 0,25% mol de Pd, 2,2 equivalentes de CsF y calentamiento a 90°C durante 24 horas en atmósfera inerte. El grupo funcional que tiene este sustrato dona densidad electrónica por resonancia. En una primera instancia, la reacción se realizó sin la presencia de CsF obteniéndose el bifenilo 3.24 con un 40% de rendimiento. Posteriormente, se decidió comparar la reactividad entre el 4-iodoanisol (3.10) y el 4-bromoanisol (3.9). Ambos presentan el mismo grupo funcional, el cual es GDE, pero difieren en el grupo saliente. En este caso se

obtuvo el bifenilo 3.24 con un 97% de rendimiento (entrada 10, Tabla 3.1). Las mejores condiciones encontradas fueron empleando 0,05% mol de Pd y calentamiento a 90°C por 2,5 horas en atmósfera inerte. Si se compara ambos casos, se puede ver que la reactividad del 4-iodoanisol (3.10) está mayormente regida por el grupo saliente, ya que para obtener un rendimiento cuantitativo de producto se empleó la mitad de catalizador y se redujo el tiempo de reacción.

Una vez que se estudiaron estos electrófilos orgánicos, se decidió evaluar la influencia de la atmósfera inerte en el sistema de estudio. Se escogieron las reacciones de las entradas 1, 5 y 7 de la Tabla 3.1 (4-bromoacetofenona (3.1), 2-bromonaftaleno (3.5) y 4-bromotolueno (3.7)), y se realizaron en atmósfera de aire, obteniéndose en cada caso una leve disminución del rendimiento, ya que éstos fueron del 84%, 85% y 63% respectivamente. Estos resultados indican que la presencia de oxígeno provoca que la reacción sea más lenta, pero no es determinante para la obtención de los productos.

Para ampliar los alcances sintéticos de este sistema se evaluaron otros estannanos con los halogenuros orgánicos más reactivos. Cuando se empleó el estannano derivado de tiofeno 3.14 sólo se obtuvo conversión en presencia de 2,2 equivalentes de CsF. Asimismo, cuando se utilizó el estannano vinílico 3.15, la reacción fue considerablemente más lenta sin el agregado de CsF. En todos los casos las condiciones de reacción involucraron el empleo de 0,25% mol de catalizador y calentamiento a 90°C durante 24 horas y atmósfera inerte.

Cuando se evaluó el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (3.1) y el 2-tiofeniltributylestannano (3.14) se obtuvo el tiofeno sustituido 3.25 con un 67% de rendimiento (entrada 11, Tabla 3.1). Del mismo modo, en la reacción entre la 4-bromobenzofenona (3.3) y el estannano 3.14 se obtuvo el producto 3.26 con un 70% de rendimiento (entrada 12, Tabla 3.1). Si bien, ambos halogenuros orgánicos están activados para este tipo de reacciones, el estannano heterocíclico 3.14 reacciona más lentamente que el derivado de fenilo 3.13 previamente estudiado. Esto puede deberse a interacciones del azufre del heterociclo (tiofeno) con el Pd de las NPs empleadas, lo que puede provocar una menor disponibilidad de los átomos de Pd que catalizan la reacción.<sup>30</sup> Otra prueba de su menor reactividad es la necesidad de la presencia de CsF, ya que en ausencia de éste, al cabo de 24 horas de reacción se recuperan los sustratos de partida. Como se mencionó en la *Sección 3.1.1*, la función de CsF comprende

fundamentalmente el desplazamiento del equilibrio en la etapa de *transmetalación*. Esto indica que la etapa de *transmetalación* es la etapa determinante de la velocidad en las reacciones en las que se utiliza el estannano 3.14.

Por otra parte, se evaluó el acoplamiento entre el 4-bromobenzonitrilo (3.4) y el estannano derivado del tiofeno 3.14, obteniéndose el producto 3.27 con un 32% de rendimiento (entrada 13, Tabla 3.1). En este sistema, el rendimiento obtenido es moderado, sin embargo, como se mencionó anteriormente, los grupos nitrilos tienden a hidrolizarse en medios básicos obteniéndose el ácido correspondiente.<sup>29</sup> Finalmente, se estudió un halogenuro orgánico con dos grupos salientes, tal como el 1,4-diiodobenceno (3.11) en presencia de 2 equivalentes del estannano 3.14, obteniéndose el producto de doble sustitución 3.28 con un rendimiento del 78% aislado, no observándose producto monosustituído. Este sistema es interesante, no sólo por su excelente reactividad, sino también porque se logra realizar dos reacciones sobre un mismo sustrato sin mayores inconvenientes.

Para finalizar el estudio de los alcances sintéticos de la reacción de Stille, se decidió estudiar el acoplamiento entre tributilvinilestannano (3.15) y diferentes halogenuros orgánicos. Este estannano, al ser más nucleofílico, posee una mayor reactividad que los anteriormente utilizados y los productos que se podrían obtener son importantes intermediarios en química fina.

En este sentido, se estudió el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (3.1) y el organoestannano 3.15, obteniéndose el vinilo sustituido 3.29 en un 35% de rendimiento luego de optimizar las condiciones de reacción (entrada 15, Tabla 3.1). En este sistema, el estannano empleado resultó ser poco reactivo y además, para aumentar la conversión se debió agregar CsF. Este comportamiento, puede deberse a que 3.15 puede interactuar con la superficie de la NPs envenenando el catalizador. Se conoce que tanto dobles y triples enlaces pueden coordinarse a la especie de Pd (0), retrasando de esta forma la etapa de *adición oxidativa*.<sup>31</sup>

Las condiciones generales de reacción variaron de 0,05% mol a 0,25% de NPs Pd empleando calentamiento convencional a 90°C durante 24 horas en la mayoría de los casos. El incremento de la cantidad de catalizador y el empleo de CsF dependió de la reactividad de los halogenuros orgánicos. Para el caso de

los estannanos 3.13 y 3.14, se observó que el empleo de CsF fue determinante para la obtención de producto.

Por otro lado, los valores de TON y TOF obtenidos fueron moderados (*Sección 1.1.3, Capítulo I*). Si se analizan los antecedentes expuestos en la *Sección 3.1.3*, se puede ver que las condiciones de reacción encontradas utilizando las PVP NPs Pd son mejores que las expuestas, empleándose cargas menores de catalizador, lo que lleva a la obtención de valores de TON mejores. No obstante, cabe destacar, que en los antecedentes encontrados en bibliografía para el estudio de la reacción de Stille catalizados con NPs, no se exponen los valores de TON y TOF.

Una vez que se estudió una gran variedad de sustratos halogenados, se decidió explorar la reactividad de cloruros orgánicos, heterociclos halogenados y bromuros orgánicos con sustituyentes en posición *orto* al grupo saliente. Los electrófilos orgánicos estudiados se muestran en la Figura 3.3.

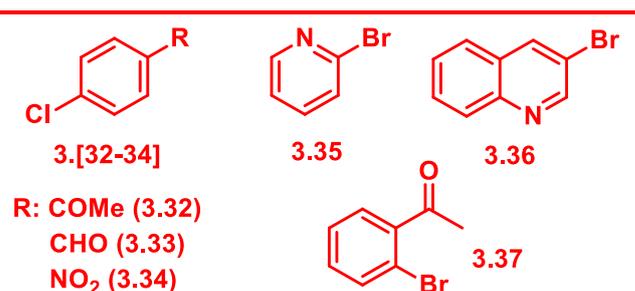


Figura 3.3

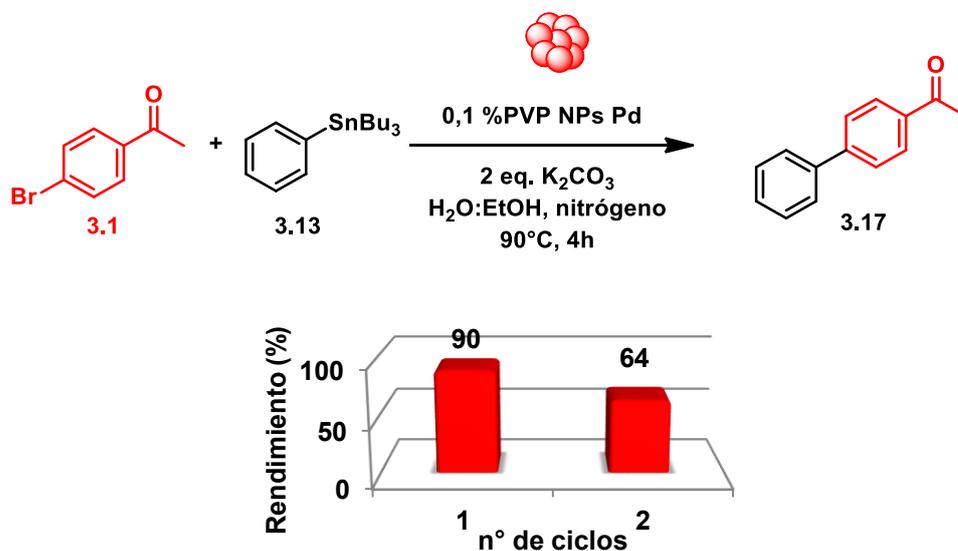
Todos los sustratos de la Figura 3.3 se estudiaron en presencia de 0,25% mol de Pd y tributilfenilestannano (3.13) en las mismas condiciones expuestas anteriormente (2 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 2,2 equivalentes de CsF). En ninguno de los experimentos

realizados se obtuvo producto de acoplamiento ni conversiones del sustrato, lo que indicó que la etapa de *adición oxidativa* no estaba ocurriendo. Para el caso de los sustratos clorados 3. [32-34], todos con GTE en su estructura, se puede concluir que el potencial de oxidación de las NPs no es suficiente para llevar a cabo la *adición oxidativa*. Analizando los sustratos 3.35 y 3.36, se sabe que los heterociclos se pueden coordinar a los metales y de esta forma envenenar la superficie de los catalizadores, reduciendo su capacidad catalítica. Es probable que este sea el origen de la falta de reactividad presentada. Por último, la 2-bromoacetofenona (3.37), a pesar de tener un GTE en su estructura, no reacciona en este sistema debido a la coordinación que puede establecer el grupo carbonilo con la superficie de la NPs cuando el sustrato está próximo a la misma para realizar la *adición oxidativa*.<sup>32</sup>

### 3.3.3- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

Como se mencionó en la Sección 2.3.3 del Capítulo II, el creciente interés por desarrollar catalizadores con una eficiencia mayor y su posterior reutilización ha sido estudiado en detalle.

Las PVP NPs Pd fueron evaluadas en la reacción de Suzuki y demostraron que se pudieron reutilizar hasta en cinco ciclos sin pérdida de la actividad catalítica.<sup>27</sup> Por este motivo se estudió la reutilización en la reacción entre la 4-bromoacetofenona (3.1) y tributilfenilestannano (3.13) en las condiciones que se muestran en la entrada 1 de la Tabla 3.1. Como se mencionó en la Sección 2.3.3 del Capítulo II, los sistemas coloidales presentan un grado de dificultad al intentar separarlos del medio de reacción, por lo tanto son reutilizadas en el mismo reactor agregando los reactivos, el solvente y volviendo a entregarle energía al sistema. Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 3.12.



**Esquema 3.12** Reutilización de las PVP NPs Pd en la reacción de Stille

Analizando los resultados obtenidos, se puede ver que en el segundo ciclo las PVP NPs Pd pierden considerablemente la actividad, decayendo casi un 30% en su actividad. Asimismo, se evaluó el sistema utilizando 0,25% mol de Pd y

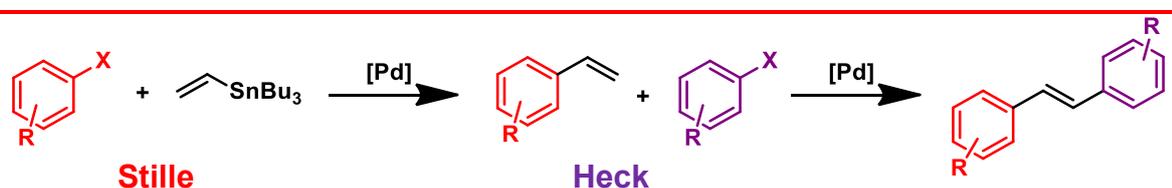
calentando 2 horas la reacción y de igual manera, en el segundo ciclo el rendimiento de reacción decayó en un 20%. Por último, se decidió estudiar el acoplamiento entre 4-iodoanisol (3.10) y 3.13, evaluando el desempeño del catalizador al cabo de tres ciclos de reacción. Al final de estos ciclos se obtuvo un 39% de rendimiento del producto de acoplamiento, mientras que en el primer ciclo se obtiene un 97%. La disminución en la actividad catalítica puede deberse a que a medida que se forma producto precipita en el medio de reacción debido a su baja solubilidad. En consecuencia, la agitación de la reacción no es eficiente, y por lo tanto el calentamiento en el seno de la solución no es homogéneo. Además, la gran cantidad de sólido puede ocluir al catalizador impidiendo que este participe en la reacción. Asimismo, hay que tener en cuenta que a medida que va transcurriendo la reacción se van acumulando subproductos provenientes del estannano, lo cual también puede generar inconvenientes en la actividad catalítica.

A partir de estos resultados, se decidió hacer pequeñas extracciones con solvente orgánico y bajo atmósfera inerte entre ciclos y reutilizar la fase acuosa resultante a la cual se le adicionaron los reactivos nuevamente. De esta forma, se buscaba reducir la cantidad de sólido presente en el crudo de reacción. No obstante, las extracciones no fueron efectivas debido a que al cabo del segundo ciclo, la conversión fue muy baja.

Por último, se propuso estudiar cuál era el estado final de las PVP NPs Pd luego de haber transcurrido la reacción, teniendo en cuenta que las NPs al finalizar la reacción pueden cambiar de forma y tamaño, lo cual puede ocasionar un cambio en su actividad catalítica. Para llevar a cabo estos estudios se decidió sembrar una fracción de la fase acuosa obtenida luego de transcurrida la reacción en un grilla de TEM. El análisis de la misma fue infructuoso debido a que se depositó una gran cantidad de sólido que saturó la grilla, lo que imposibilitó su análisis mediante esta técnica. Este tipo de inconvenientes ha sido informado con anterioridad en bibliografía.<sup>33</sup>

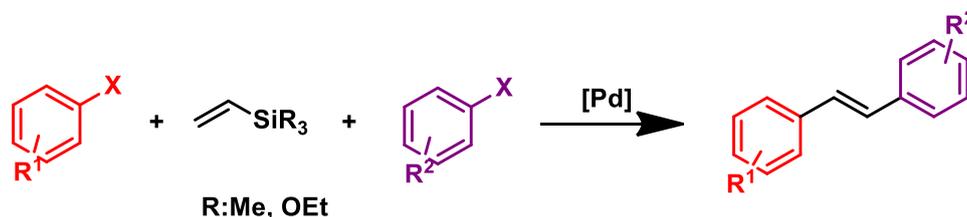
### 3.3.4- Reacciones en tándem Stille-Mizoroki-Heck por calentamiento con MO

Los sistemas de reacciones en tándem son sistemas muy interesantes debido a que los productos obtenidos en una primera reacción pueden funcionar como sustratos de una reacción posterior *in situ*. En este caso, se decidió explorar la posibilidad de obtener estilbenos sustituidos mediante la realización en un primer momento de una reacción de Stille y posteriormente una reacción de M-H (Esquema 3.13)

**Esquema 3.13**

Reacción en tándem Stille-M-H

La síntesis de estilbenos sustituidos, tal como se mencionó en el *Capítulo II*, ha cobrado importancia debido a que muchos de estos compuestos presentan actividad farmacológica importante.<sup>34</sup> El desarrollo de métodos sintéticos sencillos y en tándem ha facilitado la obtención de estructuras tanto simétricas como asimétricas. Jeffery<sup>35</sup> y de Jesús<sup>36</sup> llevaron a cabo la síntesis *one pot* mediante la secuencia de reacciones Hiyama-Heck, en la que están involucrados reactivos organosililados y catalizadores de Pd (Esquema 3.14).

**Esquema 3.14**

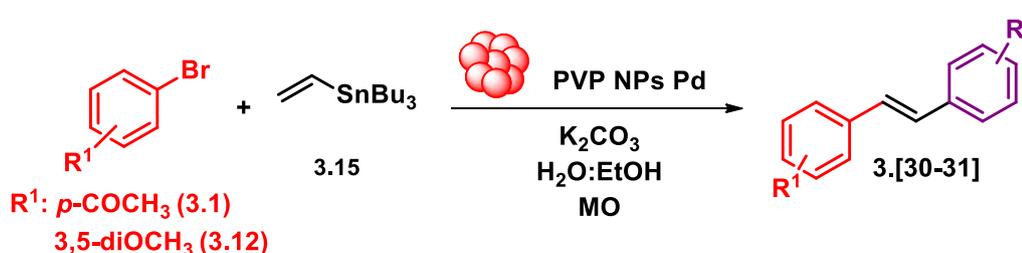
Reacción en tándem Hiyama-M-H.

A partir de estos antecedentes y de los estudios previos realizados en el trabajo de Tesis, se decidió evaluar la actividad catalítica de las PVP NPs Pd en reacciones en tándem de tipo *one pot* Stille-M-H para la obtención de estilbenos

simétricos mediante calentamiento por MO. Se decidió emplear calentamiento por MO no solo debido a que el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona (3.1) y el tributilvinilestannano (3.15) (entrada 15, Tabla 3.1) es considerablemente lento, sino también por los resultados obtenidos en el *Capítulo II* relacionados con la reacción de M-H.

Para evaluar las PVP NPs Pd se escogieron dos sustratos con características electrónicas diferentes: la 4-bromobenzofenona (3.1), que posee GTE y el 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (3.12) que posee dos GDE en posición *meta* al grupo saliente. Los resultados más relevantes se encuentran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2

Reacción en tándem Stille-M-H catalizada por PVP NPs Pd<sup>a</sup>

	Ar-X	R-SnBu <sub>3</sub>	%Pd	Rendimiento <sup>b</sup>	TON (TOF /h <sup>-1</sup> )
1			0,1		1660 (3320)
2		[3.15]	0,2		800 (1600)

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,5 mmoles de ArX, 0,25 mmoles de estannano, 1 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PVP NPs Pd, 2 mL H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1, 30 minutos, 130°C empleando irradiación por MO con método dinámico a temperatura fija. <sup>b</sup>Cuantificado por CG con el método de patrón interno empleando *trans*-estilbena.

En primer lugar, se estudió el acoplamiento entre 2 equivalentes de la 4-bromoacetofenona (3.1) y 1 equivalente del tributivinilestannano (3.15), obteniéndose el estilbeno simétrico 3.30 con un rendimiento del 83% (entrada 1, Tabla 3.2). De la misma forma que se mencionó anteriormente, la 4-bromoacetofenona (3.1), al poseer un GTE en su estructura, es un sustrato favorecido para este tipo de reacciones.

Por otro lado, se evaluó la reacción entre el 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (3.12) y el tributivinilestannano (3.15), obteniéndose como producto el estilbeno simétrico 3.31 con un 80% de rendimiento. Debido a que el halogenuro orgánico presenta una menor reactividad en el sistema por la presencia de GDEs en su estructura, se aumentó la cantidad de catalizador empleado. En este sistema, a diferencia del anterior, no se logró una conversión completa del sustrato y en el crudo de reacción pudo identificarse mediante CG-MS el producto intermedio que proviene de la reacción de Stille. Es importante remarcar que todos los reactivos fueron adicionados al principio de la reacción sin necesidad de extracción o purificación de los productos intermedios.

Por último, se lograron obtener ambos estilbenos (3.30, 3.31) con geometría *E* exclusivamente, lo que muestra la selectividad del sistema de reacción empleado hacia el alqueno *E*. Esta metodología muestra que las PVP NPs Pd pueden ser utilizadas en procesos en tándem de tipo *one pot* obteniéndose los productos deseados con muy buenos rendimientos.

En este capítulo de la Tesis Doctoral, se evaluó la actividad catalítica de las PVP NPs Pd en la reacción de acoplamiento cruzado de Stille empleando condiciones suaves de reacción. Se estudiaron una gran variedad de halogenuros de arilo y organoestannanos obteniéndose los productos correspondientes con rendimientos de productos que van de buenos a excelentes. También se evaluó la reutilización del catalizador analizando con detalles el comportamiento del catalizador en estos experimentos y se estudiaron sistemas de reacción *one pot* en tándem empleando irradiación por MO.

### 3.4- Conclusiones

Las PVP NPs Pd mostraron una excelente actividad catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado de Stille para la formación de enlaces C-C. Se estudiaron diferentes halogenuros de arilo con requerimientos electrónicos diferentes frente a distintos compuestos organoestannanos obteniéndose una amplia familia de biarilos y heterobiarilos con rendimientos que van de buenos a excelentes. Todas estas reacciones se llevaron a cabo en condiciones ambientalmente más benignas que las conocidas para la reacción de Stille, ya que se desarrolló un sistema catalítico que emplea condiciones suaves de reacción, solventes inocuos (agua y etanol), cargas bajas de catalizador y fuentes alternativas de calentamiento (MO).

El sistema estudiado mostró ser selectivo a la obtención de productos deseados, debido a que sólo se identificaron subproductos provenientes de los residuos de estaño. En ningún caso se encontraron subproductos de homoacoplamiento o productos provenientes de la transferencia de grupos no transferibles.

Las PVP NPs Pd mostraron ser parcialmente reutilizables en el medio de reacción. Como se mencionó anteriormente, este comportamiento puede deberse a la incorrecta agitación mecánica debido a la gran presencia de sólido y subproductos derivados de estaño.

Por último, se diseñó un sistema de reacciones en tándem de tipo *one pot* Stille-M-H para obtener estilbenos sustituidos y estudiar la actividad de las PVP NPs Pd en este tipo de sistemas, ya que las mismas están participando de dos reacciones distintas en el mismo medio. Además, se empleó una fuente de energía alternativa (MO) en reacciones de Stille, no encontrándose muchos antecedentes previos en literatura. De este modo, se diseñó un sistema de reacción selectivo, ya que los productos obtenidos presentan únicamente geometría *E*. Esta última parte del estudio realizado deja un campo abierto para la exploración de metodologías en tándem para obtener estilbenos asimétricos utilizando NPs como catalizadores en condiciones benignas.

### 3.5- Bibliografía

[1] Kosugi, M.; Fugami, K. *Overview on the Stille Protocol with Sn*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Ed.: Negishi, E-I.; Wiley; New York; **2002**; 263-283.

[2] a) Nicolaou, K.; Chakraborty, T.; Piscopio, A.; Minowa, N.; Bertinato, P.; Total Synthesis of Rapamicyn. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419-4420. b) Masse, C.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. Total Synthesis of (+)-Mycotrienol and (+)-Mycotrienin I: Application of Asymmetric Crotylsilane Bond Constructions. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4123-4134. c) Paterson, I.; Lombart, H.; Allerton, C. Total Synthesis of Elaiolide Using a Copper(I)-Promoted Stille Cyclodimerization Reaction. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 19-22.

[3] Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Synthetic Methods Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

[4] a) Ragan, J.; Raggon, J.; Hill, P.; Jones, B.; McDermoot, R.; Munchhof, M.; Marx, M.; Casavant, J.; Copper, B.; Doty, J.; Lu, Y. Cross-Coupling Methods for the Large-Scale Preparation of an Imidazole-Thienopyridine: Synthesis of [2-(3-Methyl-3H-imidazol-4-yl)-thieno[3,2-*b*]pyridin-7-yl]-(2-methyl-1H-indol-5-yl)-amine. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 676-683. b) Stanetty, P.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. Halogenated 2'-Chlorobithiazoles via Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3754-3761.

[5] Mitchell, T. *Organotin Reagents in Cross Coupling Reactions*. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*; Eds.: Diederich, F.; de Meijere, A. Wiley-VCH, New York **2004**, 125-161.

[6] a) Milstein, D.; Stille, J. K. A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis from Acid Chlorides and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638. b) Milstein, D.; Stille, J. K. Palladium-Catalyzed Coupling of Tetraorganotin Compounds with Aryl and

Benzyl Halides. Synthetic Utility and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

[7] Duncton, M.; Pattenden, G. The Intramolecular Stille Reaction. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1999**, *24*, 1235–1246.

[8] Casaschi, A.; Grigg, R.; Sansano, J.; Wilson, D.; Redpath, J. Palladium Catalysed Tandem Cyclisation-Anion Capture. Part 5: Cascade Hydrostannylation-bis-cyclisation-intramolecular Anion Capture. Synthesis of Bridged and Spiro-Cyclic Small and Macrocyclic Heterocycles. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7541-7551.

[9] a) Espinet, P.; Echavarren, A. The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734. b) Cordovilla, C.; Bartolome, C.; Martínez-Illarduya, J.; Espinet, P. The Stille Reaction, 38 Years Later. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040-3053.

[10] a) Littke, A.; Schwarz, A.; Fu, G. Pd/P(*t*-Bu)<sub>3</sub>: A Mild and General Catalyst for Stille Reactions of Aryl Chlorides and Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348. b) Fu, G. The Development of Versatile Methods for Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Electrophiles through the Use of P(*t*-Bu)<sub>3</sub> and PCy<sub>3</sub> as Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564.

[11] Naber, J.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Stille Cross-Coupling Reaction of Aryl Chlorides using a Pre-Milled Palladium Acetate and XPhos Catalyst System. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 957-961.

[12] a) Farina, V.; Krishnan, B. Large Rate Accelerations in the Stille Reaction with Tri-2-furylphosphine and Triphenylarsine as Palladium Ligands: Mechanistic and Synthetic Implications *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595. b) Lau, K.; Chiu, P. The Application of Non-Cross-Linked Polystyrene-Supported Triphenylarsine in Stille Coupling Reactions. *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 1813-1816. c) Uberman, P.; Lanteri, M.; Parajón Puenzo, S.; Martín, S. Synthesis

of Biphenyl-based Arsine Ligands by Suzuki–Miyaura Coupling and Their Application to Pd-catalyzed Arsination. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9229-9237.

[13] Olsson, D.; Nilsson, P.; El Masnaouy, M.; Wendt, O. A Catalytic and Mechanistic Investigation of a PCP pincer palladium ligand in the Stille Reaction. *Dalton Trans.* **2005**, *37*, 1924-1929.

[14] Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. The Development of Bulky Palladium NHC Complexes for the Most Challenging Cross Coupling Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314-3332.

[15] Mee, S.; Lee, V.; Baldwin, J. Significant Enhancement of the Stille Reaction with a New Combination of Reagents-Copper (I) Iodide with Cesium Fluoride. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294-3308.

[16] Balanta, A.; Godard, C.; Claver, C. Cross Coupling Reactions in Organic Synthesis themed issue Pd Nanoparticles for C-C Coupling Reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4973–4985.

[17] a) Pacardo, D.; Slocik, J.; Kirk, K.; Naik, R.; Knecht, M. Interrogating the Catalytic Mechanism of Nanoparticle mediated Stille Coupling Reactions employing bio-inspired Pd Nanocatalysts. *Nanoscale*, **2011**, *3*, 2194–2201. b) Pacardo, D.; Knecht, M. Exploring the Mechanism of Stille C–C Coupling via peptide-capped Pd Nanoparticles Results in low Temperature Reagent Selectivity. *Catal. Sci. Technol.*, **2013**, *3*, 745-753.

[18] Ramezani-Dakhel, h.; Mirau, P.; Naik, R.; Knecht, M.; Heinz, H. Stability, Surface Features, and Atom Leaching of Palladium Nanoparticles: toward Prediction of Catalytic Functionality. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 5488-5492.

- [19] Roshchin, A.; Bumagin, N.; Beletskaya, I. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organostannoates with Aryl Halides in Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 125-128.
- [20] Yang, X.; Fei, Z.; Zhao, D.; Ang, W.; Li, Y.; Dyson, P. Palladium Nanoparticles Stabilized by an Ionic Polymer and Ionic Liquid: a Versatile System for C-C Cross-Coupling Reactions. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3292-3297.
- [21] Pacardo, D.; Sethi, M.; Jones, S.; Naik, R.; Knecht, M. Biomimetic Synthesis of Pd Nanocatalysts for the Stille Coupling Reaction. *ACS Nano*, **2009**, *3*, 1288-1296.
- [22] Sawoo, S.; Srimani, D.; Dutta, P.; Lahiri, R.; Sarkar, A. Size Controlled Synthesis of Pd Nanoparticles in Water and their Catalytic Application in C-C Coupling Reactions. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4367-4374.
- [23] a) Garcia-Martinez, J.; Lezutekong, R.; Crooks, R. Dendrimer-Encapsulated Pd Nanoparticles as Aqueous, Room-Temperature Catalysts for the Stille Reaction. *J. Am. Chem Soc.* **2005**, *127*, 5097-5103. b) Bernechea, M.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C.; Terreros, P. Dendrimer-Encapsulated Pd Nanoparticles versus Palladium Acetate as Catalytic Precursors in the Stille Reaction in Water. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4491-4496. c) Kumar, V.; Sreedevi, K.; Gopidas, K. Synthesis, Characterization and Catalytic Applications of Palladium Nanoparticle-Cored Dendrimers Stabilized by Metal-Carbon Bonds. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3447-3458.
- [24] Coccia, F.; Tonucci, L.; Ambrosio, P.; Bressan, M. Palladium Nanoparticles, Stabilized by Lignin, as Catalyst for Cross-Coupling Reactions in Water. *Inorg. Chim. Acta*, **2013**, *399*, 12-18.
- [25] Kim, J.; Jo, Y.; Kook, S.; Lee, S.; Choi, H. Synthesis of Carbon Nanotube Supported Pd Catalysts and Evaluation of their Catalytic Properties for C-C Bond Forming Reactions. *J. Mol. Catal A: Chem.* **2010**, *323*, 28-32.

[26] Dutta, P.; Sarkar, A. Palladium Nanoparticles Immobilized on Chemically Modified Silica Gel: Efficient Heterogeneous Catalyst for Suzuki, Stille and Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2814-2822.

[27] Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. PVP-Stabilized Palladium Nanoparticles Electrochemically Obtained as Effective Catalysts in Aqueous Medium Suzuki–Miyaura Reaction. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *363-364*, 245-253.

[28] La síntesis de las NPs Pd en el electrodo de Pt se encuentra detallada en el *Capítulo VII de Sección experimental*.

[29] Masunaga, S.; Wolfe, N.; Hayase, K. Hydrolysis of *para*-Substituted Benzonitriles in Water. *Environ. Toxicol. Chem.* **1995**, *14*, 1457-1463.

[30] a) Hegedus, L.; McCabe, R. W. *Catalyst Poisoning*. Marcel Dekker Inc. New York, **1984**. b) Hutton, A. *Comprehensive Coordination Chemistry, Vol. 5*. Eds.: Wilkinson, G.; Gillard, R.; McCleverty, J. Pergamon, Oxford, **1984**, 1151. c) Hiroi, K. *Pd (0) and Pd(II) Complexes Containing Sulfur and Selenium*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Ed.: Negishi, E-I.; Wiley; New York; **2002**; 67-79.

[31] Jutand, A. Dual Role of Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Heck, Stille, and Sonogashira Reactions. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565-576.

[32] Garcia-Martinez, J.; Lezutekong, R.; Crooks, R. Dendrimer-Encapsulated Pd Nanoparticles as Aqueous, Room-Temperature Catalysts for the Stille Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5097-5103.

[33] Jakhmola, A.; Bhandari, R.; Pacardo, D.; Knecht, M. Peptide Template Effects for the Synthesis and Catalytic Application of Pd Nanoparticle Networks. *J. Mater. Chem.*, **2010**, *20*, 1522–1531.

[34] Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. Catalytic Methods for the Synthesis of Stilbenes with an Emphasis on their Phytoalexins. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323-2336.

[35] Jeffery, T.; Ferber, B. One-pot Palladium-Catalyzed Highly Chemo-, Regio-, and Stereoselective Synthesis of Trans-Stilbene Derivatives. A Concise and Convenient Synthesis of Resveratrol. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 193-197.

[36] Gordillo, A.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. Consecutive Palladium-Catalyzed Hiyama-Heck Reactions in Aqueous Media under Ligand-Free Conditions. *Chem. Commun.* **2007**, *39*, 4056-4058.



## **CAPÍTULO IV**

# ***NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE NITROCOMPUESTOS***

"Lo importante es no dejar de hacerse preguntas"

A. Einstein



## CAPÍTULO IV

# NANOCATÁLISIS CON Pd EN MEDIO ACUOSO: REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE NITROCOMPUESTOS

### 4.1- Introducción

4.1.1- *Reacción de reducción de nitrocompuestos. Consideraciones generales y mecanismo de reacción*

4.1.2- *Empleo de NPs de Pd en reacciones de reducción de Nitrocompuestos*

4.1.2.1- *Nanocatálisis en sistemas coloidales*

4.1.2.2- *Nanocatálisis en sistemas soportados*

### 4.2- Objetivos

4.2.1- *Objetivos generales*

4.2.2- *Objetivos específicos*

### 4.3- Resultados y discusión

4.3.1- *Optimización de las condiciones de reacción*

4.3.2- *Alcances sintéticos de la reacción de reducción de Nitrocompuestos catalizada con PVP NPs Pd*

4.3.3- *Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia*

4.3.4- *Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos*

### 4.4- Conclusiones

### 4.5- Bibliografía



## 4.1- Introducción

Las aminas funcionalizadas son intermediarios importantes en la síntesis de compuestos de alto valor agregado, como por ejemplo principios farmacológicos, polímeros, herbicidas y otras sustancias de interés en la industria química. Una de las vías de obtención más importante para estos intermediarios sintéticos es a través de reacciones de reducción de nitrocompuestos. Si bien, este tipo de reacciones se conoce desde hace muchas décadas, presentan como principales desventajas el empleo de grandes cantidades de metales pesados, utilización de reactivos tóxicos y, en muchos casos, baja quimioselectividad.

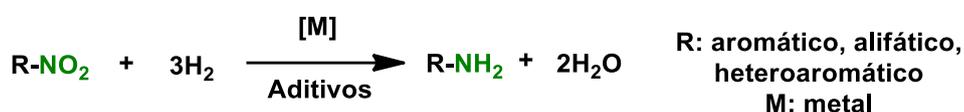
Así, por ejemplo, dentro de los primeros sistemas que se estudiaron, se puede mencionar el empleo de cantidades estequiométricas de hidrosulfito de sodio,<sup>1a</sup> hierro,<sup>1b</sup> estaño<sup>1c</sup> o zinc en hidróxido de amonio.<sup>1d</sup> A pesar de la efectividad de estos protocolos, estos procesos no eran ambientalmente sostenibles, ya que generaban una gran cantidad de residuos. Esto impulsó a que, en los últimos años, se hayan desarrollado sistemas amigables para el medio ambiente en donde se minimizó la generación de residuos empleando reactivos de bajo costo, no tóxicos, fáciles de manipular y con catalizadores de metales de transición.

Una de las principales áreas que se comenzó a estudiar en la búsqueda de protocolos versátiles fue la actividad de los catalizadores. Los catalizadores clásicos y más empleados para reacciones de reducción de nitrocompuestos son los de metales nobles como Pt y Pd, ambos soportados en carbono o alúmina, y Ni Raney o soportado sobre diatomita.<sup>2</sup> Además, se han informado excelentes resultados empleando catalizadores de Au,<sup>3</sup> Fe,<sup>3b</sup> Ru, Ir y Rh en soportes sólidos.<sup>4</sup> No obstante, la mayoría de estos metales son costosos o bien la preparación de los catalizadores requiere de procesos en donde se emplean grandes cantidades de energía. En algunos casos para activar el catalizador se necesitan altas temperaturas en hornos de pirolisis.<sup>3b</sup> Si bien, algunos de los catalizadores anteriormente mencionados presentan una buena actividad catalítica, en general se emplean tiempos largos de reacción, altas temperaturas, solventes orgánicos y presiones altas.

A continuación se detallarán las características generales de este tipo de sistemas.

#### 4.1.1- Reacción de reducción de nitrocompuestos. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

Los compuestos con grupos funcionales nitro (-NO<sub>2</sub>) en su estructura pueden ser reducidos en presencia de una especie donadora de hidrógenos y un metal de transición como catalizador para dar la correspondiente amina (Esquema 4.1).<sup>2b,4</sup>

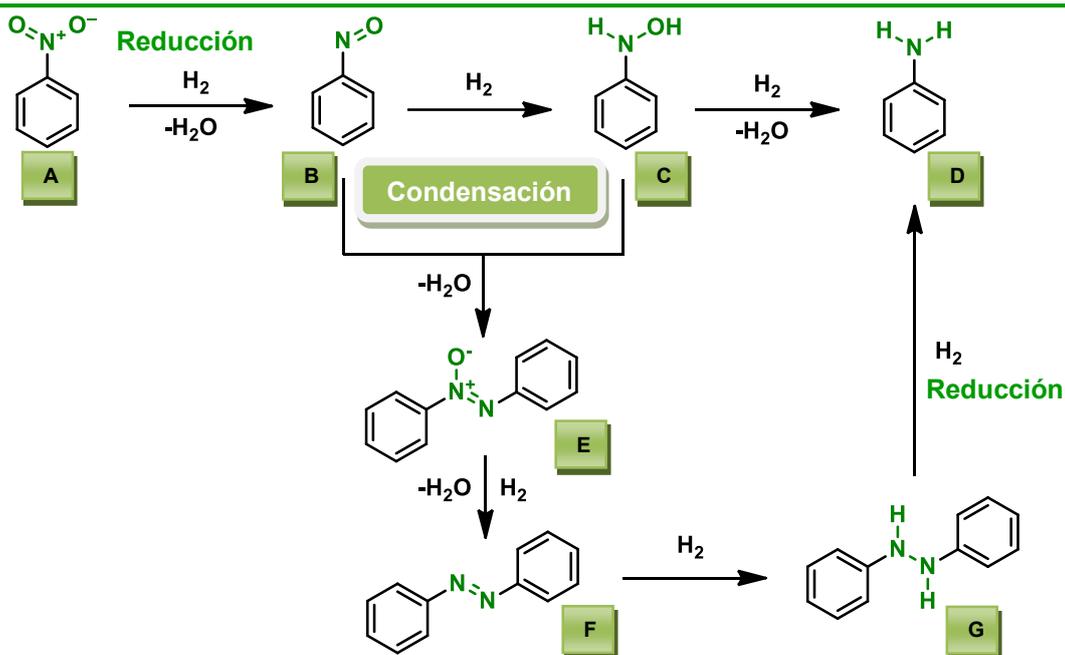


#### Esquema 4.1

#### Reacción de reducción de nitrocompuestos

Como se mencionó anteriormente, la reacción de reducción de nitrocompuestos puede ser llevada a cabo con diferentes catalizadores metálicos. Particularmente, se expondrán las consideraciones generales cuando se utiliza Pd como catalizador. El Pd se ha empleado como catalizador en numerosas reacciones de reducción de grupos funcionales debido a su alta reactividad. Este es capaz de deshalogenar compuestos aromáticos, reducir enlaces dobles y triples, grupos carbonilos y grupos nitros, entre otros.<sup>5</sup>

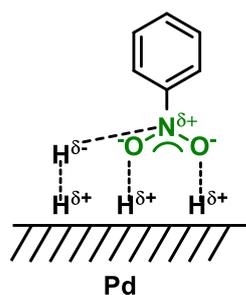
La reducción de nitrocompuestos catalizada por metales de transición se conoce hace más de 100 años. El mecanismo de reacción fue propuesto por Haber en 1898,<sup>6</sup> aun así, en la actualidad sigue vigente debido a que es una excelente base para describir la hidrogenación catalítica. Este mecanismo se presenta en el Esquema 4.2.



**Esquema 4.2** Mecanismo de reacción de la reducción de nitrocompuestos

Como se ha mencionado en los *Capítulos II* y *III*, las etapas del mecanismo propuesto proceden mediante equilibrios entre las especies.

El mecanismo que se encuentra en el Esquema 4.2 sólo muestra los intermediarios orgánicos involucrados sin especificar nada acerca de la participación del metal o la activación del donador de hidrógeno. No obstante, en



**Figura 4.1**

la superficie del metal es donde se activa la molécula de hidrógeno y posteriormente ocurren pasos de adsorción del sustrato al metal (Figura 4.1), tiene lugar la reacción y por último la desorción del producto.<sup>7</sup>

La hidrogenación de nitrocompuestos procede mediante dos vías competitivas, que pueden ocurrir simultáneamente obteniéndose, en ambos casos, la amina deseada. En la primera vía, que se denomina vía de reducción directa, ocurren sucesivas reducciones desde el nitrocompuesto de partida (A, Esquema 4.2), obteniéndose en un primer momento el nitroso derivado (B, Esquema 4.2), posteriormente la hidroxilamina (C, Esquema 4.2) y finalmente la amina deseada (D, Esquema 4.2). En este caso se consumieron tres moles de hidrógeno generándose dos moles de agua por cada mol de amina obtenida. La segunda vía que puede ocurrir es la condensación entre el nitroso derivado B y la hidroxilamina C para dar el azoxy

derivado **E**, el cual, en un primer momento se reduce al azo derivado **F**, y posteriormente a la hidracina correspondiente **G**, que finalmente se reduce obteniéndose la amina deseada **D** (Esquema 4.2).

Mediante estudios mecanísticos se pudo detectar el nitroso derivado **B** en bajas concentraciones, y se observó que la concentración de hidroxilamina **C** variaba considerablemente dependiendo de la estructura del sustrato, la temperatura de la reacción y el solvente, entre otros. Además, se observó una alta acumulación de hidroxilamina **C** en sistemas que poseían GTE, a bajas temperaturas y con altas presiones de hidrógeno. Por otra parte, la condensación para obtener el azoxy derivado **E** ocurre en presencia de bases fuertes y por la acumulación de las especies **B** y **C** sobre la superficie del catalizador.<sup>4,7</sup>

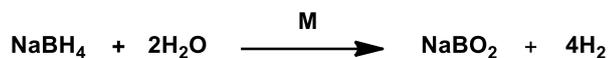
En general, se propone un mecanismo similar para la reducción con catalizadores masivos o nanocatalizadores, el cual se plantea que ocurre a través de los mismos intermediarios. Las diferencias que pueden presentarse están relacionadas con el desempeño catalítico de las NPs metálicas en comparación con el del metal masivo, debido a que la actividad catalítica está directamente relacionada a la forma, tamaño, distribución y soporte o estabilizante de las NPs.<sup>4</sup>

En bibliografía se pueden encontrar una variedad de condiciones de reacción en las cuales se obtienen los productos de interés con buenos rendimientos. Como donadores de hidrógeno se pueden emplear hidrógeno molecular,  $\text{NaBH}_4$ , hidruros sililados, hidrato de hidracina, ácido fórmico y/o formiatos y especies orgánicas, entre otros.<sup>8</sup>

El *hidrógeno molecular* en presencia de metales u óxido de metales puede generar una reacción de reducción sin subproductos provenientes de la especie donadora de hidrógeno, lo que hace que estos procesos sean más limpios. Sin embargo, la utilización del mismo, en muchos casos, requiere equipos especiales debido a las altas presiones que se manejan y la inflamabilidad que presenta el hidrógeno.<sup>9</sup>

El  $\text{NaBH}_4$  es un reactivo inorgánico interesante que en medio acuoso genera hidrógeno *in situ* (Esquema 4.3), y no requiere la utilización de equipos sofisticados como ocurre con el empleo de hidrógeno molecular. Es un reactivo fácil de manipular, y por este motivo es muy empleado en hidrogenaciones. Los inconvenientes que se presentan son la formación de algunos subproductos (no

tóxicos), y los cuidados que se deben tener en procesos a gran escala por la formación de hidrógeno molecular.<sup>10</sup>

**Esquema 4.3**

*Generación in situ de hidrógeno mediante NaBH<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O y EtOH*

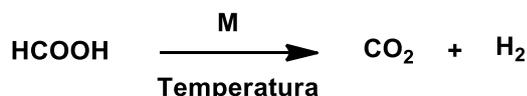
Los hidruros sililados,  $R_3SiH$ , actúan por un mecanismo distinto al que se presentó en el Esquema 4.2, el cual aún no se encuentra completamente esclarecido, sin embargo, estos donadores de hidrógeno se utilizan ya que presentan una buena selectividad. No obstante, los hidruros sililados son costosos, inestables y tóxicos.<sup>10,11</sup>

El hidrato de hidracina ( $H_2NNH_2 \cdot H_2O$ ) se descompone en nitrógeno e hidrógeno en presencia de trazas de algún metal de transición (Esquema 4.4). Si bien este agente reductor no genera subproductos, este reactivo es altamente tóxico y en algunos casos no presenta buena selectividad frente a enlaces dobles, triples y aldehídos.<sup>10</sup>

**Esquema 4.4**

*Generación in situ de hidrógeno mediante H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O*

El ácido fórmico ( $HCOOH$ ) o formiato genera, mediante su descomposición, dióxido de carbono e hidrógeno (Esquema 4.5). Uno de los inconvenientes que presenta este agente reductor es que se necesita temperatura para generar la especie reductora.<sup>12</sup>

**Esquema 4.5**

*Generación in situ de hidrógeno mediante HCOOH*

Las *especies orgánicas* que pueden actuar como donadores de hidrógeno son aquellas que participan en procesos tipo redox, empleándose compuestos tales como ciclohexadieno o alcoholes en presencia de un catalizador.<sup>13</sup>

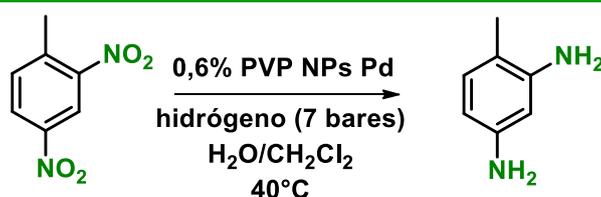
#### 4.1.2- Empleo de NPs de Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos

Las reacciones de reducción de nitrocompuestos pueden llevarse a cabo en fase homogénea o heterogénea. En fase heterogénea se ha demostrado que la interacción entre el soporte y el metal es importante, y puede causar efectos en la selectividad del sistema.<sup>14</sup>

En literatura se encuentra una gran cantidad de informes de reducciones de compuestos, en su mayoría empleando catalizadores heterogéneos.<sup>5</sup> En el caso de NPs se pueden emplear soportes magnéticos, óxidos de metales, sílica, materiales derivados de carbono, entre otros. Los antecedentes destacados en esta sección del Capítulo, harán referencia a la actividad catalítica en diferentes condiciones de reacción y, en algunos casos, a la quimioselectividad del sistema propuesto. A continuación se detallarán los trabajos más relevantes en sistemas coloidales y soportados utilizando Pd como catalizador.

##### 4.1.2.1- Nanocatálisis en sistemas coloidales

Choukroun y colaboradores<sup>15</sup> sintetizaron NPs Pd estabilizadas con PVP (40000 Da) a partir de un complejo de vanadio como agente reductor y  $[(Pd(\eta^3\text{-allyl})_2Cl)_2]$ , en THF como solvente. Los nanocatalizadores obtenidos presentaron un diámetro de 2 nm, y los mismos fueron evaluados en la reacción que se muestra en el Esquema 4.6.

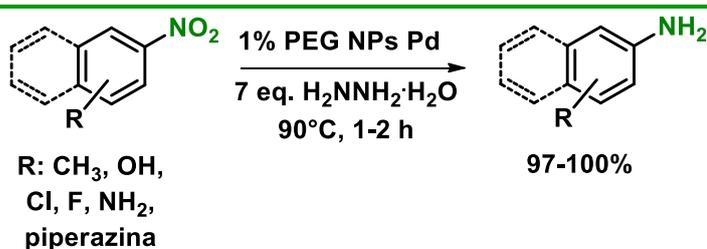


**Esquema 4.6**

Reducción con PVP NPs Pd en presencia de hidrógeno

El objetivo principal de este trabajo era estudiar la cinética de la reacción, junto con la distribución de los productos obtenidos. En este caso, obtienen el producto diamina luego de 5 horas a 40°C y 7 bares de presión de hidrógeno con un 70% de rendimiento, junto con un 30% de monoaminas intermediarias isoméricas. Las NPs se presentan como un sistema coloidal, no obstante los autores emplearon un sistema bifásico H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y de esta forma lograron separar el catalizador luego de la reacción.

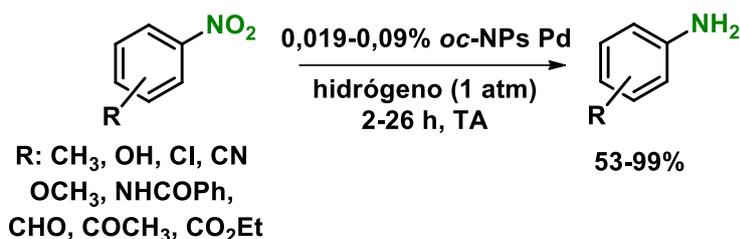
Por otro lado, Yadav y colaboradores<sup>16</sup> obtuvieron NPs Pd a partir de Pd(OAc)<sub>2</sub> y PEG 35k como agente reductor y estabilizante en medio acuoso a 90°C. De esta forma, obtuvieron nanocatalizadores de 28 nm de diámetro. Los mismo fueron evaluados en la reducción de grupos nitro, y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 4.7.



**Esquema 4.7** Reducción con PEG NPs Pd en presencia de H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O

Las NPs obtenidas presentaron una buena actividad frente a una gran variedad de nitroarenos, empleando siete equivalentes de hidrato de hidracina como fuente de hidrógeno. Los autores mencionan que el catalizador se pudo separar por centrifugación y se lo reutilizó hasta en ocho ciclos sin pérdida significativa de la actividad catalítica. Sin embargo, no se menciona nada acerca de la quimioselectividad de las NPs frente a grupos funcionales.

Por último, Ohkuma y colaboradores<sup>17</sup> reportaron la síntesis de NPs Pd a partir de Pd(OAc)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub> como reductor y 4-octino (oc) como estabilizante, empleando DMF como solvente. De esta manera, obtuvieron NPs de 1,8 nm de diámetro, las cuales fueron evaluadas en la reducción de nitrocompuestos y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 4.8.

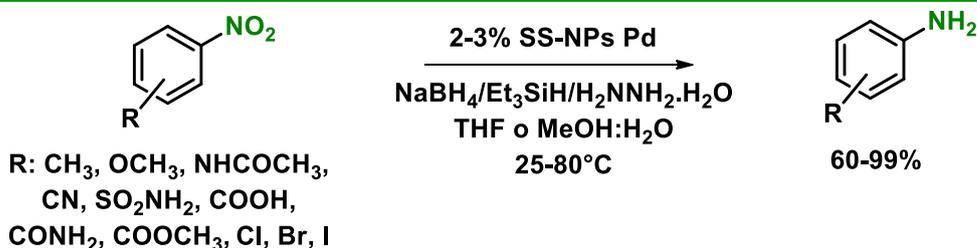


**Esquema 4.8** Reducción con *oc*-NPs Pd en presencia de hidrógeno

Este sistema se estudió empleando THF y MeOH como solvente, dependiendo de los requerimientos del sistema a temperatura ambiente (TA). Esto suele representar una desventaja, ya que para cada sustrato se hace necesario no sólo optimizar el tiempo de reacción, sino también la cantidad de catalizador y el solvente. Las *oc*-NPs Pd mostraron una muy buena reactividad en el sistema y selectividad frente a grupos carbonilo, no obstante cuando se empleó el 4-cloronitrobenzono se obtuvo sólo un 27% del producto reducido y deshalogenado. Los autores no mencionan en ningún momento la posibilidad de reutilización del catalizador.

#### 4.1.2.2- Nanocatálisis en sistemas soportados

Das y colaboradores<sup>10</sup> presentaron la síntesis de NPs Pd en una resina amberlita IRA 900 (denominada SS) a partir de Pd(OAc)<sub>2</sub>, con NaBH<sub>4</sub> como reductor en DMF, sin mencionar un diámetro promedio de las partículas obtenidas. Posteriormente, evaluaron su actividad catalítica, y los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 4.9.

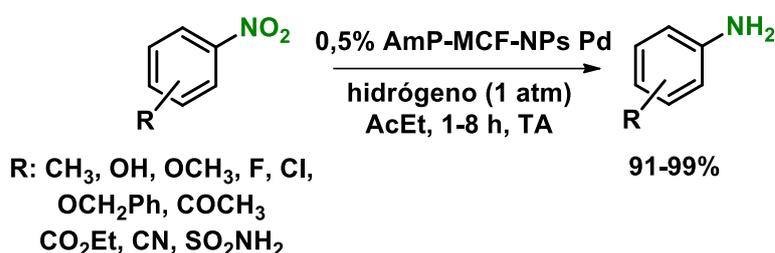


**Esquema 4.9** Reducción con *SS*-NPs Pd en presencia de distintos reductores

Los autores informaron la actividad del catalizador frente a distintos agentes reductores con rendimientos de muy buenos a excelentes. De este

modo, encontraron distintas selectividades frente a grupos funcionales susceptibles a la reducción. Además, el catalizador es reutilizable hasta siete ciclos sin pérdida de actividad catalítica.

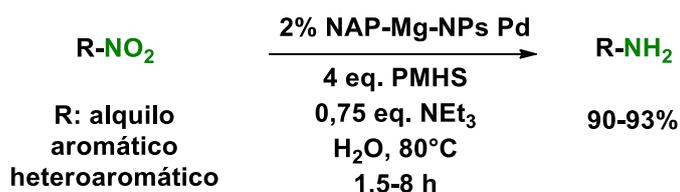
Por otro lado, Verho y colaboradores,<sup>18</sup> sintetizaron NPs Pd soportadas en sílica modificada con espumas mesocelulares y grupos aminos (AmP-MCF) a partir de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  con  $\text{NaBH}_4$  como reductor en medio acuoso. Los nanocatalizadores obtenidos presentaron 2 nm de diámetro. Los mismos fueron evaluados, y los resultados más relevantes se encuentran en el Esquema 4.10.



**Esquema 4.10** Reducción con AmP-MCF-NPs Pd en presencia de hidrógeno

Los autores lograron obtener una buena selectividad frente a algunos grupos funcionales, sintetizando la anilina correspondiente con excelentes rendimientos. El catalizador presentó una excelente estabilidad por lo cual pudo ser reutilizado en varios ciclos sucesivos sin perder actividad. Sin embargo, este sistema no es selectivo frente a enlaces dobles y triples, bromo y aldehídos.

Finalmente, Likhar y colaboradores<sup>19</sup> obtuvieron NPs soportadas en nanocristales de óxido de magnesio (NAP-Mg) de 6 nm de diámetro, a partir de  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$ , polimetilhidroxisiloxano (PMHS) como reductor en etilenglicol (EG). Posteriormente, se evaluó la actividad catalítica, obteniendo los resultados que se muestran en el Esquema 4.11.



**Esquema 4.11** Reducción con NAP-Mg-NPs Pd en presencia de PMHS

El sistema estudiado presentó una excelente quimioselectividad, ya que fue compatible con una gran variedad de heterociclos, dobles y triples enlaces, halógenos y grupos carbonilo. Además, el catalizador fue reciclado hasta cinco ciclos sin pérdida de su actividad.

A partir de estos antecedentes, y teniendo en cuenta la importancia que presenta la síntesis de aminas, se decidió comenzar el estudio de la reacción de reducción de nitrocompuestos catalizada por las PVP NPs Pd sintetizadas en el grupo de trabajo.<sup>20</sup>

## 4.2- Objetivos

### 4.2.1- Objetivos generales

Teniendo en cuenta los antecedentes que se encuentran en la literatura, la importancia que implica la obtención de aminas de forma sencilla, y la excelente actividad que han presentado las PVP NPs Pd sintetizadas en el grupo de trabajo en condiciones suaves de reacción,<sup>20</sup> se propone estudiar los alcances sintéticos de estas NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos.

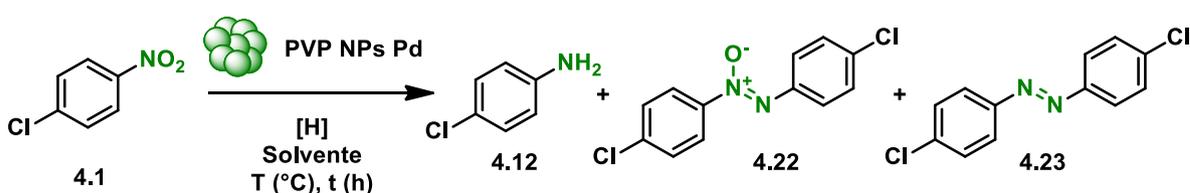
### 4.2.2- Objetivos específicos

Como objetivos específicos de este Capítulo se plantea estudiar reacciones de reducción de nitrocompuestos catalizadas por PVP NPs Pd en condiciones ambientalmente sostenibles para el medio ambiente, teniendo en cuenta el empleo de medio acuoso, cargas bajas de catalizador, distintos agentes reductores, entre otros aspectos. Además, se propone evaluar la quimioselectividad del sistema frente a distintos grupos funcionales que sean susceptibles a ser hidrogenados.

## 4.3- Resultados y discusión

### 4.3.1- Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de evaluar la actividad catalítica de las PVP NPs Pd, se tomó como reacción modelo la reducción del 4-cloronitrobeneno (4.1) para obtener la 4-cloroanilina (4.12) en presencia de agentes reductores en medio acuoso, tal como se muestra en el Esquema 4.12. En el esquema se muestran además, los productos derivados del azoxy 4.22 y del azo 4.23, los cuales fueron los únicos subproductos detectados en magnitud considerable durante la optimización de condiciones de reacción.



**Esquema 4.12**

Reacción modelo para la optimización de condiciones

Los primeros parámetros estudiados fueron la cantidad de catalizador empleado y los equivalentes de agente reductor. Se decidió emplear NaBH<sub>4</sub> como reductor debido a que es un compuesto que no presenta toxicidad, al igual que sus subproductos, y es fácil de manipular. Los primeros ensayos que se realizaron permanecieron en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente (TA) en una mezcla de solventes H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Los resultados más relevantes se muestran en la Figura 4.2. Los rendimientos informados fueron cuantificados mediante CG empleando el método de patrón interno con benzofenona.

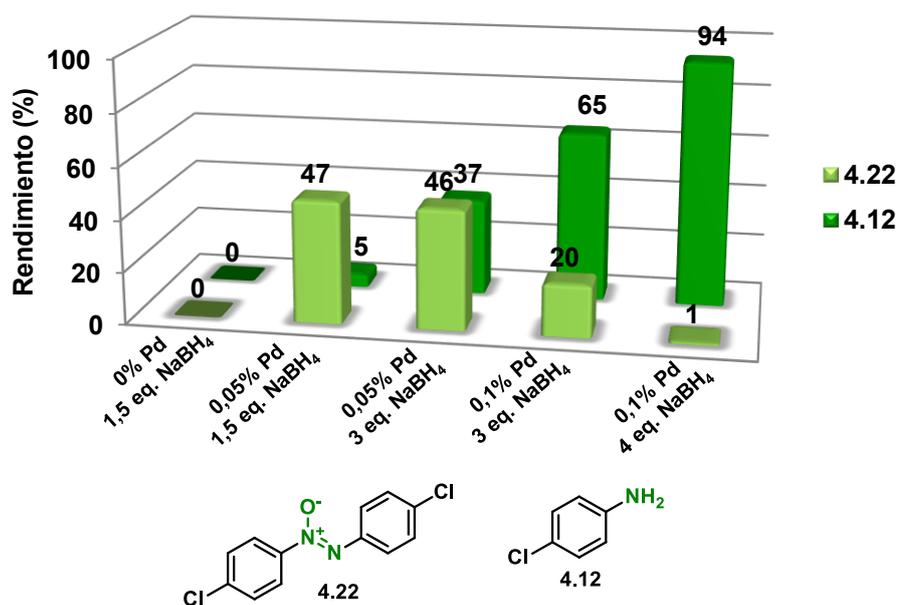


Figura 4.2

Optimización de cantidad de catalizador y agente reductor.

El primer ensayo se realizó en presencia de 1,5 equivalentes del agente reductor y sin catalizador, recuperándose el sustrato sin reaccionar. Este resultado nos indica que el sistema necesita la presencia del metal para obtener producto ya que, además de participar en la reducción del grupo nitro, el Pd cataliza la descomposición del NaBH<sub>4</sub> acelerando la generación de hidrógeno en el medio de reacción. Posteriormente, se evaluó la reacción en presencia de 0,05% mol de Pd con 1,5 y 3 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>. En el primer caso, la conversión no fue completa encontrando sólo un 5% de la amina 4.12 y el producto mayoritario fue el azoxy 4.22 con un 47% de rendimiento. Este producto proviene de la condensación de los intermediarios **B** y **C** (Mecanismo de reacción, Esquema 4.2). En cambio, cuando se emplearon 3 equivalentes del agente reductor, si bien la conversión fue completa, se obtuvieron tanto la anilina 4.12 como el azoxy 4.22 con un 37% y 46% de rendimiento, respectivamente. Finalmente, cuando se hizo reaccionar el sustrato en presencia de 0,1% mol de Pd y 4 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> se obtuvo un 94% de rendimiento de la amina 4.12 exclusivamente. Estos resultados muestran que en este sistema catalítico se puede direccionar la formación del producto deseado con sólo modificar la cantidad empleada de agente reductor. Este es un rasgo notable de estas NPs,

ya que el mismo catalizador puede dar dos productos muy interesantes como son la anilina y el azoxy derivado con elevada selectividad.

Posteriormente, se evaluaron otros agentes reductores como hidracina, ácido fórmico y  $\text{NaBH}_4$  en presencia de una base. En el único caso donde se obtuvieron los productos fue empleando  $\text{NaBH}_4$ . Cabe destacar que cuando se hicieron reaccionar 4 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  en presencia de 3 equivalentes de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se obtuvieron la anilina 4.12 con un 20%, el azoxy 4.22 con un 32% y el azo derivado 4.23 con un 30%. Estos resultados se pueden explicar teniendo en cuenta que la presencia de medio básico favorece la vía de la condensación en el mecanismo de reacción (Esquema 4.2).<sup>4</sup>

Dado que este sistema catalítico demostró ser eficiente bajo las condiciones de reacción evaluadas, se decidió explorar los alcances sintéticos del sistema. Es importante remarcar que las condiciones de reacción representan una alternativa sostenible empleando un medio acuoso, temperatura ambiente y cortos tiempos de reacción.

#### *4.3.2- Alcances sintéticos de la reacción de reducción de nitrocompuestos catalizada con PVP NPs Pd*

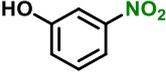
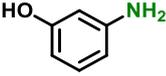
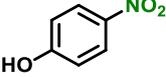
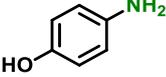
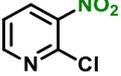
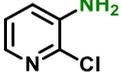
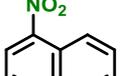
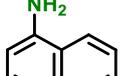
Con el fin de estudiar la reducción de nitrocompuestos en presencia de PVP NPs Pd como catalizador y  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor, se evaluaron diferentes nitroarenos en las mejores condiciones encontradas (1 equivalente de nitrocompuesto, 4 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$ , 0,1% mol de PVP NPs Pd,  $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$  en una proporción 3:1, a temperatura ambiente (TA)). Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 4.1.

Para estudiar los alcances sintéticos de las PVP NPs Pd se escogieron nitroarenos con grupos funcionales susceptibles a ser reducidos en el medio de reacción. Las condiciones de reacciones son generales a todos los nitrocompuestos estudiados, excepto en las entradas 10 y 11 de la Tabla 4.1, en las que las reacciones duraron 15 y 30 minutos respectivamente.

Tabla 4.1

 Reacción de reducción de nitrocompuestos catalizada por PVP NPs Pd<sup>a</sup>

R-X	t (h)	Rendimiento	TON (TOF/h <sup>-1</sup> )
 [4.1]	1	 [4.12] 94% <sup>b</sup> , 90% <sup>c</sup>	940 (940)
 [4.2]		 [4.13] 76% <sup>c</sup>	760 (760)
 [4.3]		 [4.14] 97% <sup>b</sup>	970 (970)
 [4.4]		 [4.15] 99% <sup>b</sup>	990 (990)
 [4.5]		 [4.16] 93% <sup>c</sup>	930 (930)
 [4.6]		 [4.17] 92% <sup>c</sup>	920 920
 [4.7]		 [4.6] 13% <sup>c</sup>  [4.17] 75% <sup>c</sup>	(750) (750)

8	 [4.8]	1	 [4.18] 100% <sup>c</sup>	1000 (1000)
9	 [4.9]		 [4.19] 100% <sup>c</sup>	1000 (1000)
10	 [4.10]	0,25	 [4.20] 92% <sup>b</sup>	920 (3680)
11	 [4.11]	0,5	 [4.21] 75% <sup>c</sup>	750 (1500)

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmol de R-NO<sub>2</sub>, 1 mmol de NaBH<sub>4</sub> (4 equivalentes), 0,1% PVP NPs Pd, 2 mL H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1, a temperatura ambiente. <sup>b</sup>Cuantificado por CG con método de patrón interno empleando benzofenona. <sup>c</sup>Cuantificado por HPLC con el método de patrón externo. <sup>d</sup>1,5 mmoles de NaBH<sub>4</sub> (6 equivalentes).

En la entrada 1 de la Tabla 4.1 se encuentra la reacción de reducción modelo del 4-cloronitrobenzeno (4.1), en la cual se obtuvo la 4-cloroanilina (4.12) con un 94% de rendimiento cuantificado por CG y un 90% cuantificado con HPLC. Este sistema presentó conversión completa, y sólo se observaron mediante análisis por CG-MS, trazas de productos provenientes de deshalogenación.

En las reacciones de reducción de nitrocompuestos de estructura más compleja (nitrocompuestos 4.[5-11]), se decidió utilizar la técnica de HPLC para cuantificar ya que los productos sintetizados (anilinas y azocompuestos) son parcialmente solubles en la fase acuosa obtenida luego de la extracción con solventes orgánicos. Empleando la técnica de HPLC con columna de fase reversa no fue necesario realizar extracciones, sino llevar el crudo de reacción a volúmenes conocidos de un solvente apto para este sistema. En este caso el solvente elegido fue MeOH debido a que las corridas se realizaban en una mezcla MeOH:H<sub>2</sub>O de composición variada dependiendo del sistema.

En la entrada 2 de la Tabla 4.1, se realizó la reducción del 2-cloronitrobenzeno (4.2) obteniéndose la 2-cloroanilina (4.13) con un 76% de

rendimiento cuantificado por HPLC. Si bien la reacción no presentó conversión completa, no se observan productos de la deshalogenación del sustrato.

Asimismo, se estudió la reducción del nitrobenceno (4.3), sustrato sin grupos funcionales, obteniéndose la anilina (4.14) con un 97% de rendimiento (entrada 3, Tabla 4.1).

Posteriormente, se estudiaron las reducciones del 3-nitrobenzoato de metilo (4.4) y de la 4-nitroacetanilida (4.5), compuestos con grupos carbonilos en su estructura (entradas 4 y 5, Tabla 4.1). En ambos casos, la conversión fue completa y se obtuvieron las aminas 4.15 con un 99% y 4.16 con un 93% de rendimiento.

En la entrada 6 de la Tabla 4.1, se presenta la reducción de la 4-nitroanilina (4.6) en la que se obtuvo como producto el 1,4-diaminobenceno (4.17) con un 92% de rendimiento. En este caso, se observó que la presencia del grupo amino en el sustrato de partida no afecta el desempeño del catalizador.

Luego, se realizó la reducción del 1,4-dinitrobenceno (4.7) en presencia de 6 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  (entrada 7, Tabla 4.1), ya que empleando 4 equivalentes del agente reductor no se obtenía conversión completa. Cuando se emplearon 6 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  se obtuvo la 4-nitroanilina (4.6) con sólo un 13% y el 1,4-diaminobenceno (4.17) con un 75% de rendimiento. En las dos condiciones estudiadas, con 4 y 6 equivalentes de agente reductor, se obtuvieron tanto sustrato sin reaccionar como la diamina 4.17, por lo que se puede notar que no se logró reducir selectivamente un solo grupo nitro.

Por otro lado, se estudiaron las reducciones del 3-nitrofenol (4.8) y del 4-nitrofenol (4.9), los cuales son contaminantes ambientales y suelen ser remediados por reacciones de hidrogenación con metales de transición.<sup>21</sup> En estos casos, se obtuvieron el 3-aminofenol (4.18) y el 4-aminofenol (4.19) con un 100% de rendimiento (entradas 8 y 9, Tabla 4.1). En ambas reacciones, la presencia de un grupo hidroxilo tampoco afectó el desempeño del catalizador.

Por último, se decidió estudiar compuestos con heterociclos en su estructura. En la entrada 10 de la Tabla 4.1 se presenta la reducción de la 2-cloro-3-nitropiridina (4.10), reacción en la cual se obtuvo 2-cloro-3-aminopiridina (4.20) con un 92% de rendimiento. Esta reacción no sólo fue selectiva al grupo nitro, sino que no se observó producto de deshalogenación. Además, es importante remarcar que, si bien los núcleos de piridina suelen coordinarse

fuertemente a los catalizadores metálicos inhibiendo la actividad catalítica, en este caso el heterociclo no afectó el desempeño del catalizador. Cabe destacar que esta reacción se llevó a cabo en sólo 15 minutos, ya que cuando los tiempos de reacción fueron superiores comenzaron a formarse subproductos en el medio de reacción, los cuales no pudieron ser identificados por CG-MS.

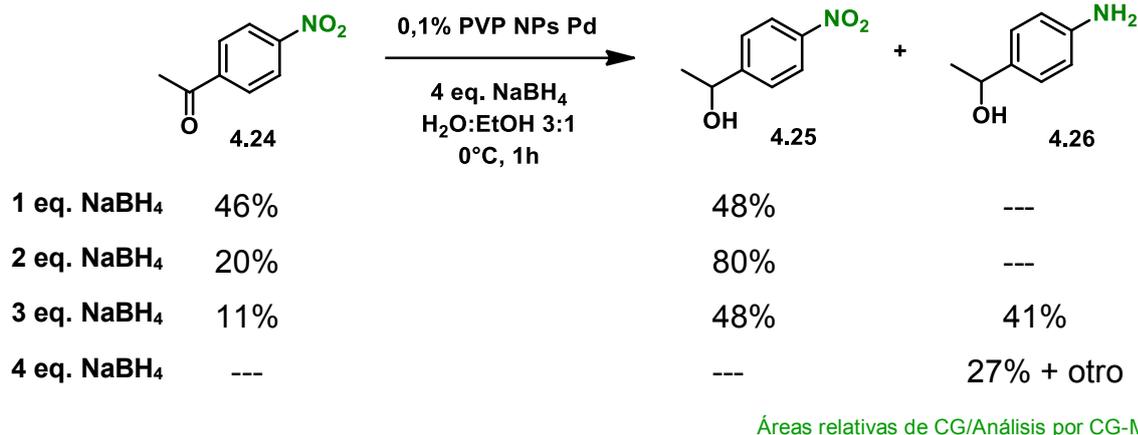
Finalmente, se llevó a cabo la reducción de la 5-nitroquinolina (4.11), obteniéndose la 5-aminoquinolina (4.21) con un 75% de rendimiento (entrada 11, Tabla 4.1). Esta reacción duró solo 30 minutos debido a que a partir de ese momento se comenzaron a formar subproductos de la misma forma que sucedió con 2-cloro-3-nitropiridina (4.10).

En resumen, las condiciones de reacciones generales fueron 0,1% mol de Pd, 4 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>, solvente acuoso, agitación 1 h a temperatura ambiente (TA).

Una que vez que se realizó el estudio de los alcances sintéticos de las reacciones de reducción de nitrocompuestos, se calcularon los valores de TON y TOF (*Sección 1.1.3, Capítulo I*), obteniéndose valores moderados. De igual manera, las condiciones de reacción encontradas son en general mejores que las expuestas en la *Sección 4.1.2*.

#### *4.3.3- Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia*

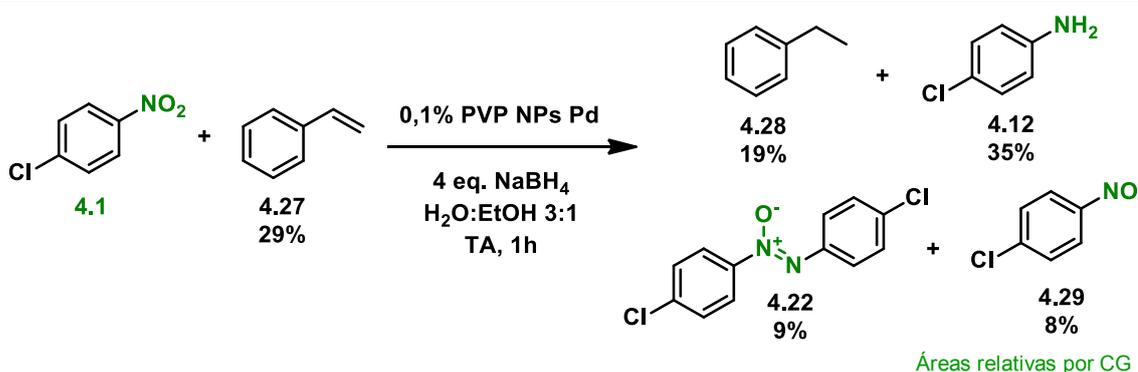
Una vez que se estudió una gran variedad de nitrocompuestos, se decidió realizar una serie de estudios frente a grupos funcionales sensibles a la presencia de NaBH<sub>4</sub>. Para ello, se estudió la reducción de la 4-nitroacetofenona (4.24), en presencia de 4 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>. Por los primeros ensayos que se realizaron con este sustrato, se observó que la reducción ocurría tanto a nivel del grupo carbonilo como en el grupo nitro. Por este motivo, se decidió realizar la reacción a bajas temperaturas y agregando de a un equivalente de agente reductor para mantener la concentración de NaBH<sub>4</sub> baja en el medio de reacción, y evaluar si se podía dirigir la reducción selectivamente al grupo nitro (*Esquema 4.13*).

**Esquema 4.13***Reducción de 4-nitroacetofenona a bajas temperaturas*

Analizando los resultados que se encuentran representados en el Esquema 4.13, se observó que para consumir todo el sustrato se necesitaron los 4 equivalentes del agente reductor. Sin embargo, el primer producto obtenido fue el que provenía de la reducción del grupo carbonilo: el 1-(4-nitrofenil) etanol (4.25). A medida que se fueron realizando los sucesivos agregados de agente reductor, se formó un segundo producto proveniente de la reducción del grupo nitro de 4.25, obteniéndose de esta forma el 1-(4-aminofenil) etanol (4.26). Finalmente, el producto 4.25 se consumió completamente formándose productos que no pudieron ser identificados. No obstante, la formación de los mismos provenía de 4.25 y 4.26 porque se observó que con el último agregado de agente reductor disminuyó la cantidad de ambos productos. De este modo, se puede concluir que el sistema no es específico para el grupo nitro en presencia de carbonilos del grupo acetilo. Este resultado está en concordancia con trabajos de la literatura, en los cuales la quimioselectividad en la reducción de nitrocompuestos frente a carbonilos provenientes de cetonas empleando catalizadores de Pd, en general, se encuentra mayormente reportada empleando hidrógeno,<sup>17,18, 22</sup> derivados de silicio,<sup>19</sup> e hidrato de hidracina<sup>10</sup> como agentes reductores. Asimismo, se conoce la reacción de reducción de cetonas y aldehídos para obtener el correspondiente alcohol en presencia de NaBH<sub>4</sub> y etanol.<sup>23</sup>

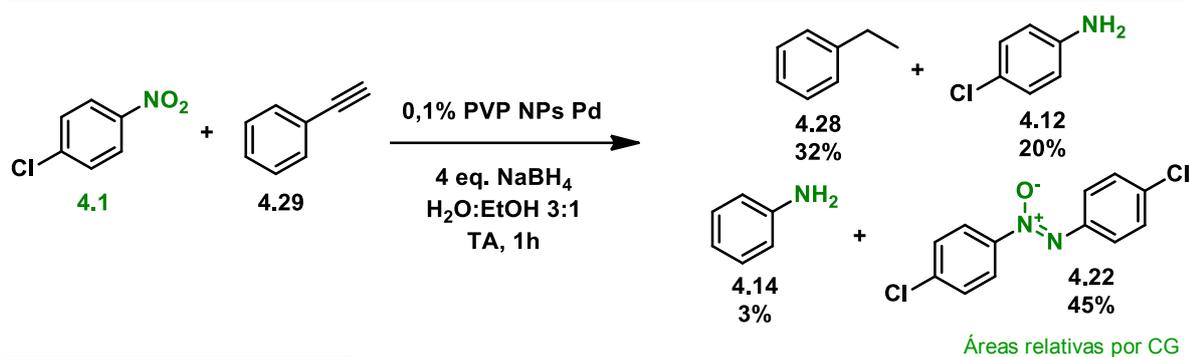
Considerando los resultados obtenidos previamente de reducciones frente a distintos grupos funcionales que pueden sufrir reacciones de reducción, se decidió estudiar la reacción de reducción del 4-cloronitrobenzeno (4.1) frente a

moléculas con enlaces dobles y triples en reacciones de competencia. Los compuestos elegidos fueron estireno (4.27), acetileno (4.29) y 1,1-difeniletano (4.30). En el Esquema 4.14 se muestran los resultados más relevantes de la reacción de reducción del 4-cloronitrobenzénico (4.1) en presencia de estireno (4.27).

**Esquema 4.14***Quimioselectividad frente a dobles enlaces*

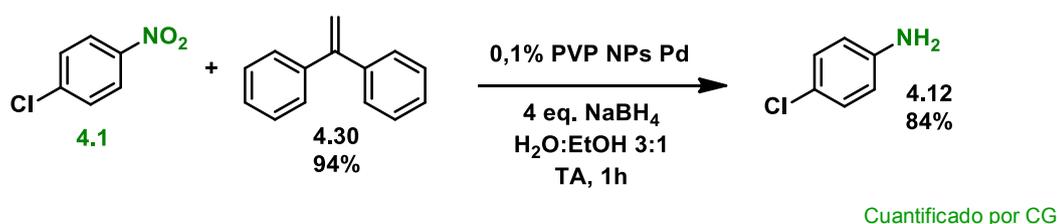
Mediante el análisis por CG-MS, no se observó la presencia del nitrocompuesto 4.1, lo cual indica una conversión completa del sustrato. En este sistema no sólo se obtuvieron productos provenientes de la hidrogenación del sustrato 4.1 sino también de 4.27. El producto proveniente de la olefina 4.27 fue el etilbenceno (4.28), el cual se observó en un 19%. Como productos provenientes del nitrocompuesto 4.1 se obtuvieron la 4-cloroanilina (4.12) en un 35%, el azoxy derivado 4.22 con 9% y el nitroso derivado 4.29 en un 8%. No obstante, se recuperó estireno (4.27) en un 29%. Analizando estos resultados preliminares, el sistema estudiado en estas condiciones mostró una leve selectividad hacia el grupo nitro, debido a que no se observa la presencia del reactivo 4.1 luego de la reacción, y a que se recuperó estireno.

Por otro lado, se estudió un sistema análogo al descrito anteriormente, empleando fenilacetileno (4.29). Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 4.15.

**Esquema 4.15***Quimioselectividad frente a enlaces triples*

El sistema estudiado presentó un comportamiento similar al anteriormente mencionado, ya que mediante CG-MS no se observó la presencia del nitrocompuesto 4.1, pero, nuevamente, el balance de masa no es bueno. Tampoco se observó la presencia de fenilacetileno (4.29) en el crudo de reacción luego de finalizada la misma. Luego de transcurrida la reacción, se identificaron productos provenientes de la hidrogenación de ambos sustratos. Se observó la presencia del etilbenceno (4.28) en un 32% proveniente de la hidrogenación sucesiva de acetileno (4.29). También se formó la 4-cloroanilina (4.12), el azoxy derivado 4.22 y la anilina (4.14) en 20%, 45% y 3%, respectivamente. Cabe destacar que el acetileno sufre una doble reducción. Esto puede deberse a que ni bien se forma estireno (4.27) en la superficie del catalizador, allí mismo se reduce para obtener etilbenceno (4.28). Este comportamiento es usual para catalizadores de Pd, los cuales tienen una alta afinidad para coordinar alquinos e hidrogenarlos.<sup>24</sup>

Por último, se decidió realizar la reducción del 4-cloronitrobenzono (4.1) en presencia del 1,1-difeniletano (4.30). Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 4.16.

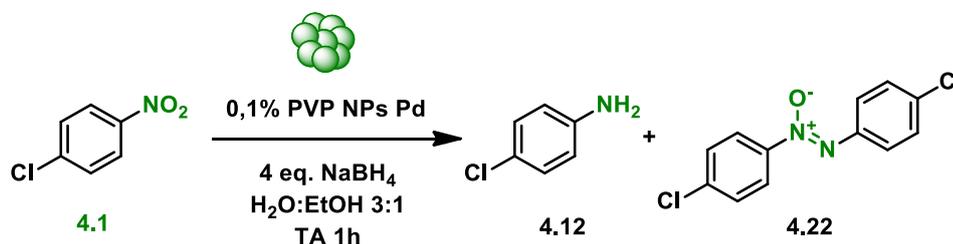
**Esquema 4.16***Quimioselectividad frente a dobles enlaces*

En este caso, el sistema estudiado presentó un comportamiento totalmente opuesto a los anteriores, ya que se recuperó la olefina 4.30 en un 94% y se obtuvo la 4-cloroanilina con un 84% de rendimiento. No obstante, se observó adicionalmente la formación del azoxy derivado 4.22 en baja proporción, por lo cual su valor no fue cuantificado.

La diferencia de resultados puede deberse a que, en este último sistema, la interacción del grupo nitro con la superficie del catalizador es mucho más favorable que la de la olefina 4.30, ya que al estar más impedida estéricamente resulta menos favorable su coordinación a la superficie. Esto llevaría a que el grupo nitro se reduzca con mayor facilidad que el doble enlace de la olefina.

#### 4.3.4- Estudios de la reutilización de las PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos

Para finalizar el estudio del desempeño de las PVP NPs Pd en la reducción de nitrocompuestos, se realizaron las pruebas de reutilización del catalizador. Como se mencionó en la Sección 2.3.3 del Capítulo II, los sistemas coloidales presentan un grado de dificultad al intentar separarlos del medio de reacción, por lo que suelen ser reutilizadas en el mismo reactor agregando los sustratos, el solvente y volviendo a entregarle energía al sistema. Como reacción modelo se estudió la reducción del 4-cloronitrobenceno (4.1) en presencia de 4 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> como agente reductor y 0,1% mol de Pd, tal como se muestra en el Esquema 4.17.



**Esquema 4.17** Reutilización de las PVP NPs Pd en la reducción de nitrocompuestos

Este sistema fue estudiado en dos ciclos sucesivos. El resultado del primer ciclo corresponde al anteriormente informado en la entrada 1 de la Tabla 4.1, en donde se obtuvo exclusivamente la 4-cloroanilina (4.12) con un 94% de

rendimiento. Luego de finalizado el segundo ciclo de reacción, no sólo no se observó conversión completa sino que se identificaron otros productos en el crudo de reacción. En este caso se obtuvo la 4-cloroanilina con un 62% de rendimiento, la anilina (4.14) como producto de deshalogenación con un 10% de rendimiento, el azoxy 4.22 con un 5% de rendimiento y se recuperó un 14% del 4-nitrobenceno.

Analizando estos resultados se puede concluir que las PVP NPs Pd perdieron efectividad a partir del segundo ciclo de reutilización, no sólo porque se obtuvieron subproductos, sino también porque la conversión no fue completa. En este caso, lo que podría estar ocurriendo, es que las NPs sufran alguna modificación en su superficie al cabo del primer ciclo, provocando una disminución de su actividad catalítica.

A lo largo de este Capítulo se estudiaron los alcances sintéticos de las reacciones de reducción de grupos nitro, catalizadas con PVP NPs Pd en condiciones suaves de reacción, y además se estudiaron reacciones de competencia entre moléculas que presentaban grupos funcionales que podían ser reducidos en presencia de un agente reductor.

#### **4.4- Conclusiones**

Las PVP NPs Pd mostraron una excelente actividad catalítica en reacciones de reducción, obteniéndose en la mayoría de los casos la anilina correspondiente casi exclusivamente y con excelentes rendimientos. Se estudiaron diferentes nitroarenos con grupos funcionales susceptibles de ser reducidos en el medio de reacción, encontrando que el sistema catalítico es selectivo frente a Cl, dobles enlaces disustituídos, carbonilos de ésteres y amidas, heterociclos y fenoles. Este punto es muy importante de destacar, debido a que se logró una muy buena quimioselectividad en el sistema (PVP NPs Pd como catalizador y NaBH<sub>4</sub> como agente reductor). Todas las reacciones se llevaron a cabo en condiciones suaves de reacción, empleándose cargas bajas de catalizador, solventes acuosos, temperatura ambiente y cortos tiempos de reacción. Además, se encontraron condiciones en las cuales se pudieron obtener con exclusividad los azoxy derivados correspondientes, lo cual permite una vía sintética a ser explorada para lograr conversiones completas.

El empleo de NaBH<sub>4</sub> como agente reductor es un punto a destacar, debido a que la mayoría de los trabajos emplean hidrógeno gaseoso para el cual se necesitan equipos especiales de reacción.

Las PVP NPs Pd mostraron ser parcialmente reutilizables en el medio de reacción, debido a que a partir del segundo ciclo se observó una disminución en la conversión, y la aparición de subproductos en el medio de reacción.

## 4.5- Bibliografía

[1] a) Kovar, F.; Armond, F. *U.S. Patent*, **1976**, 3, 975, 444. b) Suchy, M.; Winternitz, P.; Zeller, M. *World (WO) Patent*, **1991**, 91/00278. c) Butera, J.; Bagli, J. *WO Patent*, **1991**, 91/09023. d) Burawoy, A.; Critchley, J. Electronic spectra of organic molecules and their interpretation-V: Effect of terminal groups containing multiple bonds on the K-bands of conjugated systems. *Tetrahedron*, **1959**, 5, 340-351.

[2] a) Strätz, A. *Chem. Ind. (Dekker)* **1984**, 18, 335. b) Downing, R.; Kunkeler, P. J.; van Bekkum, H. Catalytic Syntheses of Aromatic Amines. *Catal. Today* **1997**, 37, 121-136. c) Rylander, P. *Hydrogenation of Nitrocompounds*. En *Hydrogenation Methods*. Ed.: Rylander, P. ACADEMIC PRESS, INC. Nueva York, **1985**, 104-114.

[3] a) Corma, A.; Serna, P. Chemoselective Hydrogenation of Nitro Compounds with Supported Gold Catalysts. *Science*, **2006**, 313, 332-335. b) Jagadeesh, R.; Surkus, A.; Junge, H.; Pohl, M.; Radnik, J.; Rabeah, J.; Huan, H.; Schünemann, V.; Brückner, A.; Beller, M. Nanoscale Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Based Catalysts for Selective Hydrogenation of Nitroarenes to Anilines. *Science*, **2013**, 342, 1073-1076.

[4] Blaser, H.; Steiner, H.; Studer, M. Selective Catalytic Hydrogenation of Functionalized Nitroarenes: An Update. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, 1, 210-221.

[5] Blaser, H.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M. Supported Palladium Catalysts for Fine Chemicals Synthesis. *J. Mol. Catal. A.* **2001**, 173, 3-18.

[6] Haber, F. *Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1898**, 22, 506-514.

[7] Turáková, M.; Salmi, T.; Eränen, K.; Wärnå, J.; Murzin, D.; Králik, M. Liquid Phase Hydrogenation of Nitrobenzene. *Appl. Catal. A.* **2015**, 499, 66-76.

[8] Kadam, H.; Tilve, S. Advancement in Methodologies for Reduction of Nitroarenes. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83391-83407.

[9] Mori, A.; Mizusaki, T.; Kawase, M.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Takao, S.; Takagi, Y.; Sajiki, H. Novel Palladium-on-Carbon/Diphenyl Sulfide Complex for Chemoselective Hydrogenation: Preparation, Characterization, and Application. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* 406-410.

[10] Shil, A.; Sharma, D.; Guha, N.; Das, P. Solid Supported Pd (0): an Efficient Recyclable Heterogeneous Catalyst for Chemoselective Reduction of Nitroarenes. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 4858-4861.

[11] Rahaim, R.; Maleczka Jr., R. Pd-Catalyzed Silicon Hydride Reductions of Aromatic and Aliphatic Nitro Groups. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087-5090.

[12] Selvam, P.; Sonavane, S.; Mohapatra, K. Selective Reduction of Alkenes,  $\alpha,\beta$ -unsaturated Carbonyl Compounds, Nitroarenes, Nitroso Compounds, *N,N*-hydrogenolysis of Azo and Hydrazo Functions as Well as Simultaneous Hydrodehalogenation and Reduction of Substituted Aryl Halides over Pd MCM-41 Catalyst under Transfer Hydrogen Conditions. *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 3071-3075.

[13] a) Quinn, J.; Bryant, C.; Golden, K.; Gregg, B. Rapid Reduction of Heteroaromatic Nitro Groups using Catalytic Transfer Hydrogenation with Microwave Heating. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 786-789. b) Min, H.; Lee, S.; Park, M.; Hwang, J.; Jung, H.; Lee, S. Preparation of Polymer-Bound Palladium Catalyst and its Application to the Reduction of Nitro Arenes and the Hydrodehalogenation of Aryl Halides. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *755*, 7-11.

[14] Corma, A.; Serna, P.; Concepción, P.; Calvino, J. Transforming Nonselective into Chemoselective Metal Catalysts for the Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8748-8753.

[15] Pellegatta, J.; Blandy, C.; Choukroun, R.; Lorber, C.; Chaudret, B.; Lecante, P.; Snoeck, E. Palladium Colloids from an Organometallic Route: Redox Reaction between  $[VCp_2]$  and  $[(Pd(\eta^3\text{-allyl})_2Cl)_2]$ . Catalytic Application to the Hydrogenation of Aromatic Nitro Compounds. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1528-1532.

[16] Yadav, V.; Gupta, S.; Kumar, R.; Singh, G. Polymeric PEG35k-Pd Nanoparticles: Efficient and Recyclable Catalyst for Reduction of Nitro Compounds. *Synthetic Commun.* **2010**, *42*, 213-222.

[17] Arai, N.; Onodera, N.; Dekita, A.; Hori, J.; Ohkuma, T. Hydrogenation of Nitroarenes with Palladium Nanoparticles Stabilized by Alkyne Derivatives in Homogeneous Phase. *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 3913-3915.

[18] Verho, O.; Gustafson, K.; Nagendiran, A.; Tai, C.; Bäckvall, J. Mild and Selective Hydrogenation of Nitro Compounds using Palladium Nanoparticles Supported on Amino- Functionalized Mesocellular Foam. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 3153-3159.

[19] Damodara, D.; Arundhathi, R.; Babu, T.; Legan, M.; Kumpaty, H.; Likhar, P. Polymethylhydrosiloxane derived Palladium Nanoparticles for Chemo- and Regioselective Compounds in Water. *RSC Adv.* **2014**, *53*, 22567-22574.

[20] Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. PVP-stabilized Palladium Nanoparticles Electrochemically Obtained as Effective Catalysts in Aqueous Medium Suzuki–Miyaura Reaction. *J. Mol. Catal. A.* **2012**, *363-364*, 245-253.

[21] Chang, Y.; Chen, D. Catalytic Reduction of 4-nitrophenol by Magnetically Recoverable Au Nanocatalyst. *J. Hard. Mater.* **2009**, *165*, 664-669.

[22] Chang, F.; Kim, H.; Lee, B.; Park, S.; Park, J. Highly Efficient Solvent-Free Catalytic Hydrogenation of Solid Alkenes and Nitro-Aromatics using Pd Nanoparticles Entrapped in Aluminum Oxy-Hydroxide. *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 4250-4252.

[23] Smith, M.; March, J. *Oxidation and Reduction*. En March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure. 5ta Ed. Ed.: Smith, M. John Wiley & Sons, Inc.; Nueva York, **2001**, 1506-1604.

[24] Lee, Y.; Motoyama, Y. Tsuji, K.; Yoon, S-H.; Mochida, I.; Nagashima, H. (Z)-Selective Partial Hydrogenation of Internal Alkynes by Using Palladium Nanoparticles Supported on Nitrogen-Doped Carbon Nanofiber. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 778-781.



## **CAPÍTULO V**

# ***FORMACIÓN DE ENLACE C-As MEDIANTE REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE***

"Un hombre con una nueva idea es un loco hasta que la idea triunfa"

M. Twain



## CAPÍTULO V

# FORMACIÓN DE ENLACE C-As MEDIANTE REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE STILLE

### 5.1- Introducción

5.1.1- Síntesis de compuestos orgánicos derivados de arsénico (III)

5.1.2- Formación de enlaces C-As mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille. Consideraciones generales y aplicaciones sintéticas

5.1.3- Empleo de ligandos arsinas en reacciones catalizadas por Pd

### 5.2- Objetivos

5.2.1- Objetivos generales

5.2.2- Objetivos específicos

### 5.3- Resultados y discusión.

5.3.1- Empleo de 1-cloronaftaleno como electrófilo. Optimización de condiciones de reacción

5.3.2- Empleo de bromuros de arilo como electrófilos. Optimización de condiciones de reacción

5.3.3- Empleo de halogenuros de heteroarilo como electrófilos. Optimización de condiciones de reacción

### 5.4- Conclusiones

### 5.5- Bibliografía



## 5.1- Introducción

Los compuestos derivados de elementos del grupo 15 de la tabla periódica, principalmente compuestos trivalentes de nitrógeno ( $\text{NR}_3$ ), fósforo ( $\text{PR}_3$ ) y arsénico ( $\text{AsR}_3$ ) se han empleado ampliamente en la química de coordinación como ligandos, ya que poseen la capacidad de formar complejos con metales de transición.

Los ligandos unidos a un centro metálico desempeñan un papel importante en catálisis, ya que son los responsables de modular las propiedades electrónicas y estéricas en un complejo.<sup>1</sup> Debido a esto, son ampliamente utilizados en catálisis homogénea y gran parte del desarrollo en esta área se ha enfocado al diseño de ligandos derivados del grupo 15, con el objetivo de lograr sistemas quimio-, regio- y estereoespecíficos.

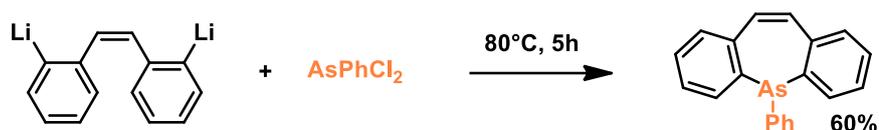
En las últimas dos décadas, se ha desarrollado una vasta familia de ligandos fosfinas, los cuales fueron muy empleados en reacciones catalizadas por Pd.<sup>2</sup> Una de las características por las cuales experimentaron un gran desarrollo, se debe a que sus propiedades electrónicas y estéricas se pueden modular en forma sistemática mediante el cambio de sustituyentes o grupos funcionales en la estructura de algunos esqueletos.<sup>3,4</sup>

Los ligandos derivados de arsinas poseen algunos comportamientos similares al de las fosfinas análogas. Éstas pueden utilizarse en procesos donde se emplearon derivados de fósforo y, de este modo, complementar requerimientos electrónicos y estéricos que no pueden ser logrados por las fosfinas. Otra característica importante de los compuestos derivados de arsinas, es que presentan una mayor estabilidad en atmósfera de aire que las fosfinas análogas. No obstante, las aplicaciones como ligandos de las arsinas se han visto limitadas principalmente por la falta de vías eficientes que permitan sintetizar estos derivados.

A continuación se detallarán brevemente, algunos métodos para la formación de enlaces C-As.

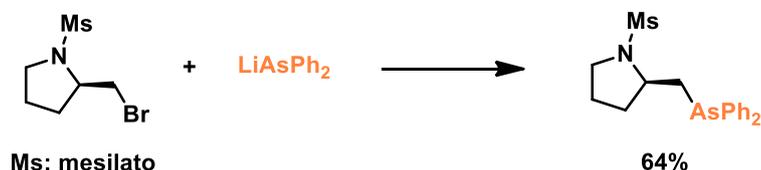
## 5.1.1- Síntesis de compuestos orgánicos derivados de arsénico (III)

Para la síntesis de compuestos orgánicos derivados de As (III) se han desarrollado métodos que involucran reactivos organolíticos u organomagnesianos con haloarsinas como electrófilos. Tsuchiya y colaboradores <sup>5</sup> utilizaron compuestos organolíticos para sintetizar una dibenzoarsepina (Esquema 5.1).



**Esquema 5.1** Reacción entre compuestos organolíticos y haloarsinas

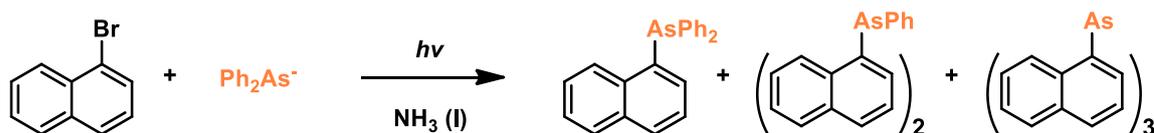
Por otro lado, Namyslo y colaboradores <sup>6</sup> utilizaron compuestos organolíticos derivados de arsinas orgánicas y las hicieron reaccionar en presencia de electrófilos orgánicos para obtener arsinas con sustituyentes quirales (Esquema 5.2).



**Esquema 5.2** Reacción de compuestos organolíticos derivados de arsinas

En ambos casos, la utilización de compuestos organolíticos requiere de cuidados especiales debido a la alta reactividad que presentan. Además las haloarsinas son extremadamente reactivas, presentan una alta toxicidad y una limitada compatibilidad con muchos grupos funcionales.

Rossi y colaboradores<sup>7</sup> emplearon el anión difenilarseniuro ( $\text{Ph}_2\text{As}^-$ ) en presencia de halogenuros orgánicos para obtener arsinas mediante una Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular o  $\text{S}_{\text{RN}}1$  (Esquema 5.3).



**Esquema 5.3** Reacción del anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$  y halogenuros de arilo

Mediante esta metodología se obtuvo una mezcla compleja de productos debido a que se observaron, en algunos casos, productos de intercambio de anillos aromáticos.

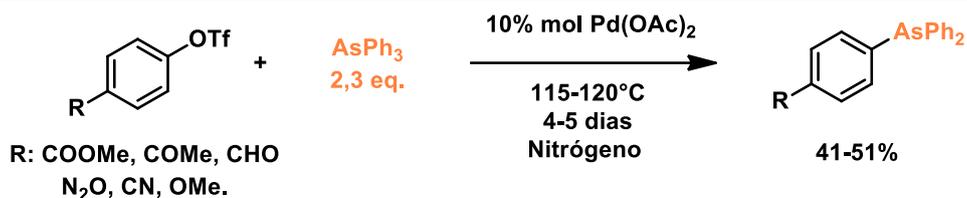
Asimismo, se desarrollaron vías sintéticas para la obtención de derivados de As (III) empleando metales de transición como catalizadores. Shibazaki y colaboradores<sup>8</sup> emplearon la mezcla racémica del triflato de 1,1-binaftilo en presencia de difenilarsina ( $\text{Ph}_2\text{AsH}$ ) y Ni como catalizador para obtener una arsina quiral ((*R*)-BINAs) (Esquema 5.4).



**Esquema 5.4** Reacción de  $\text{Ph}_2\text{AsH}$  y un electrófilo orgánico catalizada por Ni

La desventaja de esta metodología radica en que los tiempos de reacción son largos, y en que el compuesto difenilarsina es volátil, altamente tóxico e inestable al aire.

Posteriormente, se desarrollaron estrategias que involucraron reactivos más estables y con menor toxicidad. De esta forma, Chan y colaboradores<sup>9</sup> desarrollaron un protocolo en donde se hizo reaccionar aril triflatos en presencia de trifenilarsina ( $\text{AsPh}_3$ ) y Pd como catalizador (Esquema 5.5).



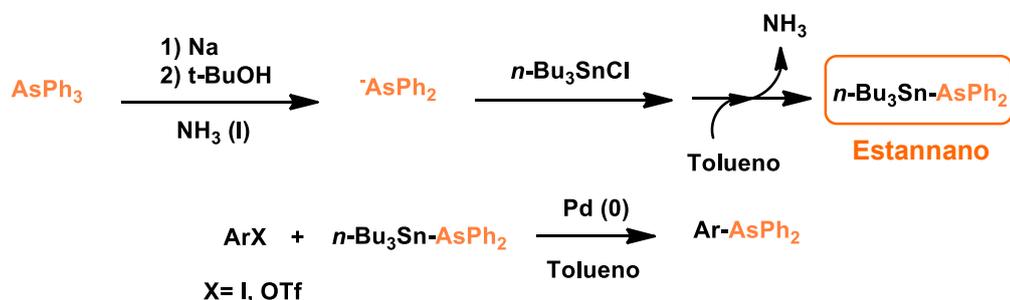
**Esquema 5.5** Reacción de  $\text{AsPh}_3$  y un electrófilo orgánico catalizada por Pd

Mediante esta metodología se obtuvieron una gran variedad de arsinas empleando condiciones más suaves que las anteriormente mencionadas. Sin embargo, los tiempos de reacción son muy extensos para obtener rendimientos de reacción moderados. Además, la metodología no fue efectiva frente a halogenuros aromáticos.

En nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología que implica la formación de enlaces C-As a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

#### 5.1.2- Formación de enlaces C-As mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille. Consideraciones generales y aplicaciones sintéticas

En el *Capítulo III* de esta Tesis se mencionó que mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por Pd se pueden formar enlaces C-Heteroátomo. Considerando esta posibilidad, en el grupo de trabajo se desarrolló una metodología de tipo *one-pot* en dos etapas para la formación de enlaces C-As empleando la reacción de acoplamiento (Esquema 5.6).<sup>10</sup>



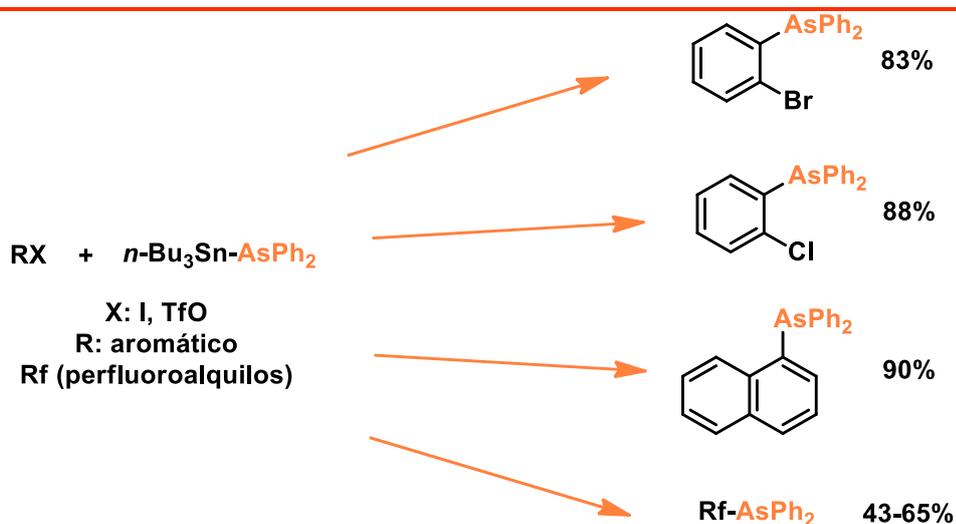
**Esquema 5.6** Estrategia de tipo *one-pot* desarrollada por el grupo de trabajo

En la Sección 3.1.1 del Capítulo III se expusieron las consideraciones mecanísticas de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille, las cuales se aplican a la formación de enlaces C-Heteroátomo.

La estrategia desarrollada implicó la síntesis *in situ* del estannano, que es el responsable de transferir el grupo  $-AsPh_2$ . La síntesis del organoheteroestannano se realizó, en un primer paso, a partir de la formación del anión difenilarseniuro ( $-AsPh_2$ ), mediante la reacción entre trifenilarsina ( $AsPh_3$ ) y Na metálico en amoníaco líquido.<sup>11</sup> Luego, se adicionó el cloruro de tris(*n*-butil)estaño ( $n-Bu_3SnCl$ ), formándose de este modo el estannano deseado ( $n-Bu_3Sn-AsPh_2$ ). Posteriormente, se dejó evaporar el amoníaco y se resuspendió el compuesto en el solvente de reacción. Finalmente, este compuesto fue transferido a un tubo de reacción en el que encontraban el electrófilo orgánico ( $ArX$ ,  $X=I$ ,  $OTf$ ) y el catalizador para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

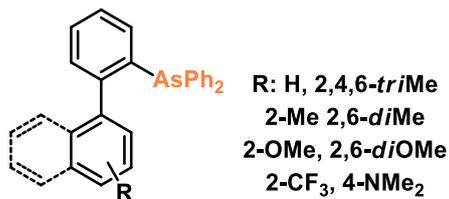
Mediante esta metodología se lograron obtener una amplia variedad de arsinas orgánicas con rendimientos que fueron de buenos a muy buenos. Asimismo, la metodología pudo ser extendida para la síntesis de fosfinas,<sup>12</sup> estibinas<sup>10b</sup> y derivados de selenio.<sup>13</sup>

Otra ventaja de este protocolo es que los reactivos empleados se consiguen comercialmente y son de fácil manipulación. En el Esquema 5.7 se muestran los alcances sintéticos más relevantes de esta metodología para la obtención de arsinas orgánicas.



**Esquema 5.7** Alcances sintéticos de arsinaciones catalizadas por Pd<sup>10b,10c,12b</sup>

Como se observa en Esquema 5.7, la metodología resultó ser muy versátil, y además fue selectiva en presencia de distintos halógenos. En las reacciones estudiadas, se observó que sólo el yodo reaccionó en presencia de otro halógeno.



**Figura 5.1**

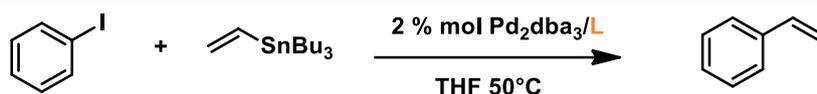
Esta selectividad fue muy importante, debido a que la arsina orgánica sintetizada tiene otro grupo saliente para poder reaccionar en otra reacción. De esta forma fue, que en el grupo de trabajo, se lograron sintetizar esqueletos biarilos derivados de arsinas (Figura 5.1).<sup>16,17</sup>

Es importante destacar que hasta el momento, los electrófilos empleados para obtener compuesto arsinados empleando esta metodología, poseen como grupo saliente yodo, quedando los electrófilos bromados y clorados aun sin explorar.

### 5.1.3- Empleo de ligandos arsinas en reacciones catalizadas por Pd

Los compuestos orgánicos derivados de As (III) tienen la capacidad de formar complejos con metales de transición, de forma análoga a los derivados de P (III). Debido a las propiedades intrínsecas que dependen de las características del As, algunos complejos han mostrado interesantes resultados al emplearlos en reacciones catalizadas y compararlos con las fosfinas análogas. A continuación se presentarán algunos ejemplos de reacciones catalizadas por Pd empleando ligandos arsinas.

Farina y colaboradores<sup>14</sup> realizaron estudios cinéticos del desempeño de trifenilarsina ( $\text{AsPh}_3$ ) en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille. En estos experimentos los autores estudiaron el acoplamiento entre iodobenceno y tri(butil)vinilestannano para obtener estireno. Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 5.8. En este trabajo, los autores informaron que empleando  $\text{AsPh}_3$ , la reacción era más rápida que utilizando ligandos derivados de fósforo. Este comportamiento se debió a que, la etapa determinante de la velocidad era la *transmetalación*, la cual se encuentra favorecida por ligandos menos donadores de densidad electrónica.

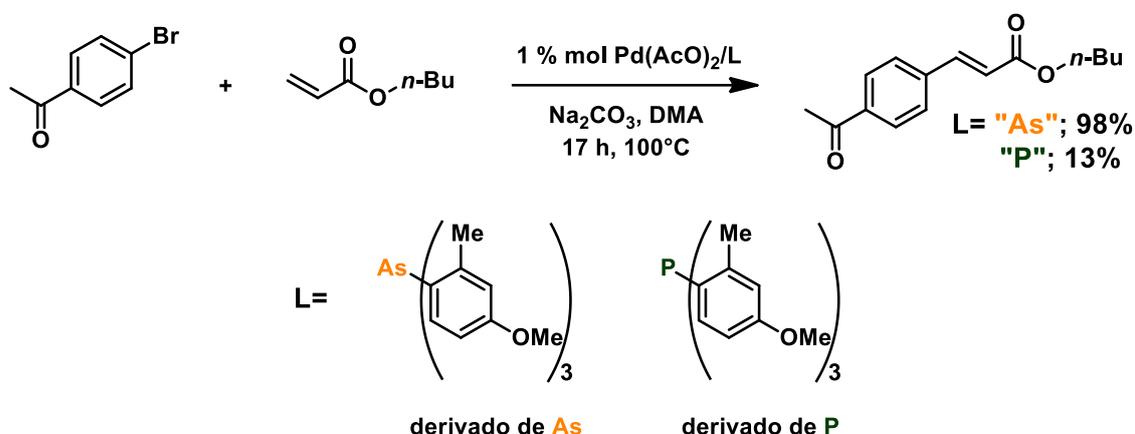


L	Velocidad relativa	Rendimiento (%)
PPh <sub>3</sub>	1	15,2
P(Furilo) <sub>3</sub>	105	>95
P(o-Tolil) <sub>3</sub>	35,2	19
<b>AsPh<sub>3</sub></b>	<b>1100</b>	<b>&gt;95</b>

**Esquema 5.8**

*Estudio cinético de la reacción de Stille empleando AsPh<sub>3</sub> como ligando*

Por otro lado, Pringle y colaboradores<sup>15</sup> sintetizaron triarilarsinas y triarilfosfinas voluminosas, las cuales fueron evaluadas en reacciones de acoplamiento de M-H. Los resultados más relevantes se muestran en el Esquema 5.9.

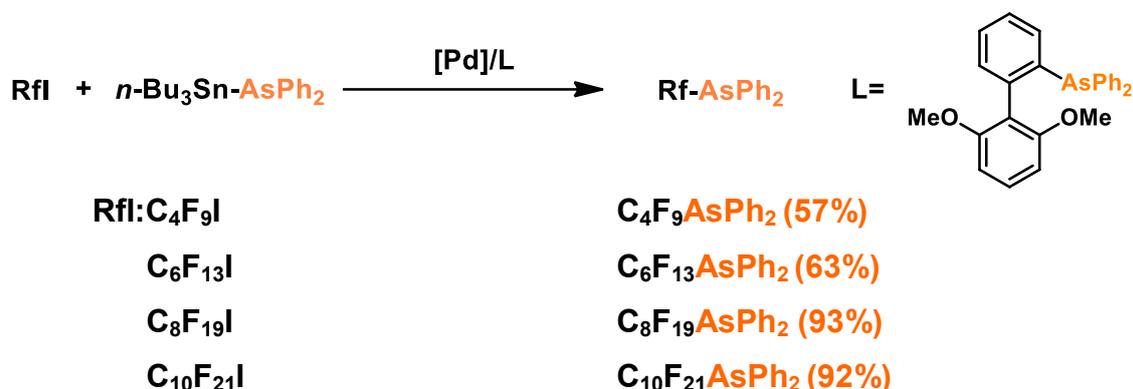
**Esquema 5.9**

*Ligandos triarilarsina voluminosos empleados en reacciones de acoplamiento de M-H.*

En este trabajo, los autores estudiaron el acoplamiento entre la 4-bromoacetofenona y el *n*-butilacrilato para obtener la olefina correspondiente. En general, observaron que los ligandos derivados de arsina fueron más eficientes en la reacción que los derivados de fósforo estructuralmente relacionados. Además, estudiaron las diferentes propiedades estéricas y electrónicas de los ligandos sintetizados empleando técnicas como Rayos X y Espectroscopia IR.

En nuestro grupo de trabajo, se sintetizaron ligandos arsinas derivados de bifenilos empleando principalmente la metodología de arsinación previamente desarrollada.<sup>10</sup> El desempeño de los ligandos arsinas bifenilos obtenidos (Figura 5.1) se evaluó en reacciones de arsinación mediante un acoplamiento cruzado de Stille<sup>10c,16</sup> y en reacciones de acoplamiento de M-H.<sup>17</sup>

Respecto de las arsinaciones estudiadas, mediante el empleo de estos nuevos ligandos arsinas se logró mejorar resultados obtenidos previamente (Esquema 5.10).



### Esquema 5.10

*Ligandos arsinas derivados de bifenilos y su desempeño en arsinaciones mediante una reacción de Stille*

En el Esquema 5.7 se muestran los resultados obtenidos en un primer momento para la obtención de compuestos perfluoroalquil arsinas.<sup>12b</sup> En ese trabajo, cuando se empleó trifenilfosfina como ligando (PPh<sub>3</sub>), los rendimientos de reacción no superaban el 50%. No obstante cuando se utilizó el ligando derivado de arsina (Esquema 5.10), en las mismas condiciones los rendimientos obtenidos mejoraron considerablemente.

## **5.2- Objetivos**

### *5.2.1- Objetivos generales*

Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo de trabajo, y la importancia de la obtención de compuestos orgánicos derivados de As (III), se decidió explorar el empleo de electrófilos orgánicos poco activados en las reacciones de arsinación mediante acoplamiento cruzado de Stille con heteroestannanos. De este modo, se pretende ampliar las aplicaciones sintéticas de esta metodología, extendiéndola a sustratos más accesibles y menos costosos.

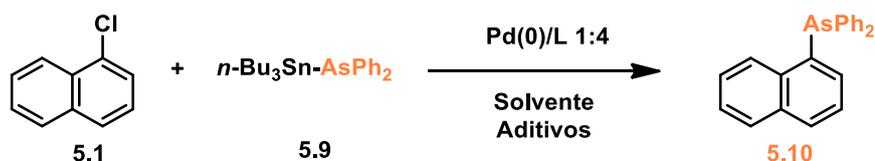
### *5.2.2- Objetivos específicos*

Como objetivos específicos de este Capítulo, se propuso explorar los alcances sintéticos de la arsinación catalizada por Pd, empleando electrófilos orgánicos derivados de Br y Cl, debido a que estos son más estables y menos costosos. Asimismo, se propuso estudiar la reactividad de haloheterociclos como sustratos en este sistema, los cuales suelen presentar algunas dificultades a la hora de emplearlos en reacciones catalizadas por metales de transición.

### 5.3- Resultados y discusión

#### 5.3.1- Empleo de 1-cloronaftaleno como electrófilo. Optimización de condiciones de reacción

Con el fin de evaluar los alcances sintéticos de la arsinación mediante la reacción de Stille, se escogió el 1-cloronaftaleno (5.1) como sustrato orgánico halogenado. El mismo, al presentar como grupo saliente Cl, está poco activado para este tipo de reacciones (Ver Sección 3.1.1 del Capítulo III), es decir, la etapa de *adición oxidativa* es más lenta. La reacción modelo con la cual se comenzó a estudiar las condiciones de reacción se encuentra en el Esquema 5.11.



**Esquema 5.11**

Reacción modelo para optimización de condiciones de 1-cloronaftaleno

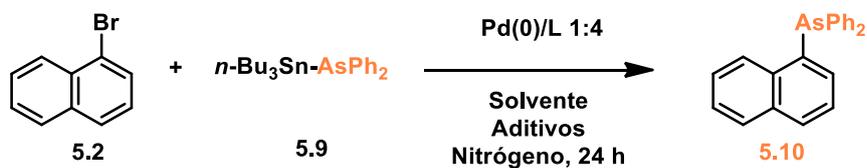
Teniendo en cuenta los trabajos en bibliografía acerca de la reacción de Stille para la formación de enlace C-C con sustratos poco activados, se decidió comenzar los estudios empleando los siguientes complejos catalíticos  $\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{XPhos}$  en DME como solvente<sup>18</sup> y  $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{PCy}_3$  en dioxano.<sup>19</sup> Partiendo de estas condiciones se comenzó a estudiar la reacción que se encuentra en el Esquema 5.10. Los ligandos fosfinas voluminosos y donadores de electrones se emplean para favorecer la etapa de AO en los que el Pd debe insertarse en el enlace C-Cl, enlace desactivado para esta etapa.

Debido a que en los primeros ensayos no se obtuvo producto, se exploraron una gran variedad de condiciones. Se emplearon distintas fuentes de Pd ( $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ ,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ) en cantidades crecientes (1%, 1,5%, 5%, 10%), distintos ligandos fosfinas en una relación 1:4 con el catalizador (XPhos,  $\text{PCy}_3$ ,  $\text{PPh}_3$ ), solventes tales como dioxano, DMF, DME, tolueno, tiempos de

reacción que variaron desde 24 horas a 5 días y aditivos tales como CsF y CuI. Las temperaturas a las cuales se estudiaron las reacciones fueron entre 80°C y 110°C. En todos los casos se recuperó el sustrato casi en forma cuantitativa. Los sistemas catalíticos estudiados en esta reacción (Esquema 5.11), no fueron capaces de iniciar la reacción en ninguna de las condiciones estudiadas, lo que significa que la AO no está ocurriendo. Debido a los resultados obtenidos se decidió cambiar el sustrato orgánico comenzando a estudiar sustratos bromados.

### 5.3.2- Empleo de bromuros de arilo como electrófilos. Optimización de condiciones de reacción

Luego de haber evaluado la reactividad del sustrato clorado 5.1, se decidió estudiar la reactividad de su análogo bromado, el 1-bromonaftaleno (5.2) para obtener la arsina orgánica 5.10. La reacción modelo se muestra en el Esquema 5.12.



#### Esquema 5.12

Reacción modelo para optimización de condiciones de 1-bromonaftaleno

Uno de los parámetros que se dejó fijo fue la fuente de catalizador, la cual fue  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ . Esta fuente de Pd presentó una actividad catalítica elevada en los trabajos previos del grupo de trabajo,<sup>10</sup> no obstante, se hizo una búsqueda exhaustiva de condiciones de reacción. Se evaluaron los distintos solventes (dioxano, tolueno y DME) y la identidad de los ligandos fosfinas empleados (XPhos, PCy<sub>3</sub> y PPh<sub>3</sub>). En todos los casos la conversión, analizada por CG, no superó el 20%, y los valores cuantificados del producto fueron sólo de un 5 o un 10%, además, se recuperaba sustrato sin reaccionar. En la Tabla 5.1 se muestran algunos resultados obtenidos para este sistema

Tabla 5.1

Empleo de 1-bromonaftaleno en arsinaciones mediante una reacción de Stille.<sup>a</sup>

RX 5.2		+	$n\text{-Bu}_3\text{Sn-AsPh}_2$ 5.9		$\xrightarrow[\text{Nitrógeno, 24h}]{1,5\% (\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2}$	R-AsPh <sub>2</sub> 5.10
	R-X		Condiciones		Producto	Rendimiento <sup>b</sup>
1	 [5.2]		Tolueno 110°C Pd:PCy <sub>3</sub> (1:4)		 [5.10]	8%
2			Tolueno 110°C Pd:PPh <sub>3</sub> (1:4)			<5%
3			DME 80°C Pd:PCy <sub>3</sub> (1:4)			10%

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmol de R-X, 0,30 mmol de  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$ , 1,5 % Pd, Pd:L 1:4, 2,2 eq. CsF, 6 mL solvente, 24 h, atmósfera de nitrógeno. <sup>b</sup>Cuantificado por CG con método de patrón interno.

Cuando se empleó tolueno, se evaluó la eficiencia de dos ligandos fosfina distintos (entradas 1-2, Tabla 5.1). Si bien, en ambas reacciones se obtiene muy poco producto, al emplear PCy<sub>3</sub> como ligando se obtuvieron mejores resultados que con PPh<sub>3</sub>. Esto se debe a que la PCy<sub>3</sub> es un ligando con mayor capacidad donadora de densidad electrónica en comparación a la PPh<sub>3</sub>. Esta característica se la otorgan los sustituyentes alquílicos unidos al fósforo, los cuales donan densidad electrónica por efecto inductivo. Al presentar esta característica, se favorece la etapa de *adición oxidativa* del mecanismo de reacción.

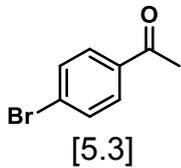
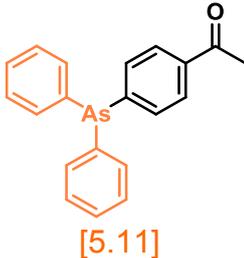
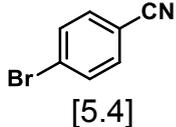
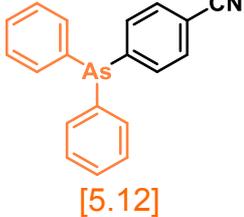
Por último, se evaluó el empleo de DME como solvente, bajo las mismas condiciones de reacción (entrada 3, Tabla 5.1). En este caso, se obtuvo un 10% de rendimiento de la arsina 5.10. Este resultado es comparable al obtenido en la entrada 1 de la Tabla 5.1.

Asimismo, se estudiaron condiciones en las cuales se empleó 5% y 10% de  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ , pero en ningún caso los rendimientos de reacción mejoraron. A

partir de este punto se comenzaron a estudiar bromuros orgánicos con GTE en su estructura, buscando favorecer la etapa de *adición oxidativa*.

Se comenzó estudiando la reactividad de la 4-bromoacetofenona (5.3) y el 4-bromobenzonitrilo (5.4) empleando las condiciones de la entrada 1 de la Tabla 5.1. Se empleó tolueno como solvente considerando que es menos costoso que el DME y que los resultados obtenidos fueron similares con ambos solventes. Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 5.2.

**Tabla 5.2** Empleo de bromoarenos en arsinaciones mediante una reacción de Stille.<sup>a</sup>

$\text{RX} + n\text{-Bu}_3\text{Sn-AsPh}_2 \xrightarrow[\text{Nitrógeno, 24h}]{1,5\% (\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2} \text{R-AsPh}_2$ <p style="text-align: center;">5.[3-4]                      5.9    5.[11-12]</p>				
	R-X	Condiciones	Producto	Rendimiento <sup>b</sup>
1	 [5.3]	Tolueno 110°C Pd:PCy <sub>3</sub> (1:4)	 [5.11]	10(10)%
2	 [5.4]		 [5.12]	10(2)%

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmol de R-X, 0,30 mmol de *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub>, 1,5 % Pd, Pd:L 1:4, 2,2 eq. CsF, 6 mL solvente, 24 h, atmósfera de nitrógeno. <sup>b</sup>Cuantificado por CG con método de patrón interno y rendimiento aislado entre paréntesis.

El primer electrófilo estudiado fue la 4-bromoacetofenona (5.3) para obtener la arsina 5.11 (entrada 1, Tabla 5.2). La reacción presentó conversión completa, sin embargo se obtuvo sólo un 10% de rendimiento del producto de acoplamiento cuantificado y aislado. Analizando el crudo de reacción mediante CG-MS se observaron productos de descomposición del sustrato.

Fundamentalmente, se detectaron productos de acoplamiento entre el sustrato y el solvente.

Posteriormente, se estudió la reacción de arsinación del 4-bromobenzonitrilo (5.4) para obtener como producto la arsina 5.12 (entrada 2, Tabla 5.2). En este caso la reacción también presentó conversión completa, no obstante, el rendimiento no superó el 10%. Nuevamente, el sustrato se descompuso en el medio de reacción.

Cuando se analizó cuáles podían ser las causas de la descomposición de ambos sustratos, se observó que dentro de los varios subproductos provenientes de la síntesis de estannano 5.9, se obtiene *t*-BuONa. Esta base proviene de la reacción de neutralización entre *t*-BuOH y NaNH<sub>2</sub>. El *t*-BuONa es una base fuerte que puede promover reacciones entre electrófilos y el solvente, así como también atacar el grupo nitrilo de 5.4, produciendo la hidrólisis. Este comportamiento se ve sólo cuando se emplearon los electrófilos bromados y no los iodados<sup>10a</sup> o los que poseen triflatos<sup>10b</sup> como grupo saliente. Esto se debe a que la AO es mucho más rápida en estos sustratos que en los bromados y al ser más lenta se ve la competencia de reacciones laterales.

Por último, se decidió evaluar los alcances sintéticos empleando halogenuros de heteroarilo.

### 5.3.3- Empleo de halogenuros de heteroarilo como electrófilos. *Optimización de condiciones de reacción.*

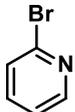
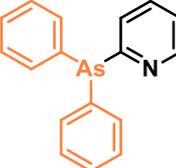
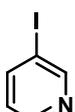
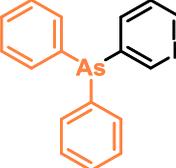
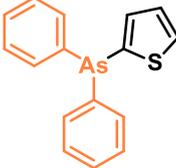
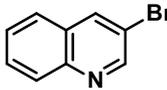
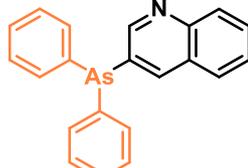
En esta parte de la Tesis se decidió evaluar la reacción de 2-bromopiridina (5.5), 3-iodopiridina (5.6), 2-iodotiofeno (5.7) y 3-bromoquinolina (5.8). Estos electrófilos resultan interesantes, debido a que se pueden obtener compuestos con dos heteroátomos: As y N o S, los cual puede resultar en compuestos con características electrónicas interesantes. Los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 5.3.

Se realizó la reacción de arsinación de la 2-bromopiridina (5.5) para obtener la arsina 5.13, la cual se obtuvo con un rendimiento aislado de 45% (entrada 1, tabla 5.3). En esta reacción se observó conversión completa, y no se detectó la formación de subproductos. No obstante, el balance de masa no es consistente. Una posible causa es que la 2-bromopiridina se reduzca en el medio

de reacción obteniéndose piridina, la cual puede quedar en la fase acuosa luego del procesado de la reacción, ya que la misma es soluble en agua.

**Tabla 5.3**

*Empleo de haloheteroarenos en arsinaciones mediante una reacción de Stille.<sup>a</sup>*

$\text{Het-X} +$ 5.[5-8]		$n\text{-Bu}_3\text{Sn-AsPh}_2$ 5.9	$\xrightarrow[1,5\% (\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2]{\text{Nitrógeno, 24h}}$	$\text{R-AsPh}_2$ 5.[13-16]
	R-X	Condiciones	Producto	Rendimiento <sup>b</sup>
1	 [5.5]	Tolueno 110°C Pd:PCy <sub>3</sub> (1:4)	 [5.13]	45%
2	 [5.6]		 [5.14]	15%
3	 [5.7]		 [5.15]	NA
4	 [5.8]		 [5.16]	NA

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 0,25 mmol de R-X, 0,30 mmol de  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$ , 1,5 % Pd, Pd:L 1:4, 2,2 eq. CsF, 6 mL solvente, 24 h, atmósfera de nitrógeno. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. NA: no aislado.

Posteriormente, se hizo reaccionar la 3-iodopiridina (5.6) en el mismo sistema catalítico, obteniéndose la arsina 5.14 con un 15% de rendimiento

(entrada 2, Tabla 5.4). En este caso, se observó una conversión completa y subproductos provenientes de reacciones con el solvente, siendo el balance de masa poco consistente. Con este sustrato puede estar pasando lo mismo que con la 2-bromopiridina, que gran parte del sustrato sea reducido a piridina y no entre del ciclo catalítico para dar el producto de acoplamiento.

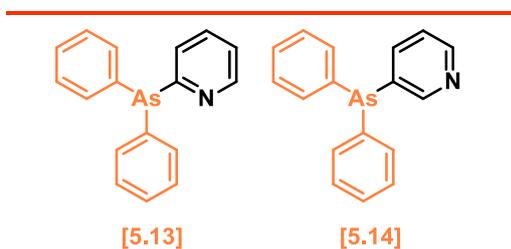
Por otro lado, se estudió la reacción del 2-iodotiofeno (5.7) en la que se obtuvo la arsina 5.15 (entrada 3, Tabla 5.3). En este caso, mediante CG-MS se observó que se obtuvo el producto deseado y una gran variedad de subproductos provenientes del homoacoplamiento del sustrato y reacciones con el solvente. No obstante, este producto no pudo ser aislado del crudo de reacción.

Finalmente, en la entrada 4 de la Tabla 5.3 se muestra la reacción de arsinación de la 3-bromoquinolina (5.8), obteniéndose la arsina 5.16. Nuevamente, la reacción presentó conversión completa, pero se observó mediante CG-MS, sustrato reducido (quinolina) y subproductos provenientes de reacciones con el solvente. En este caso, tampoco se pudo aislar el producto del crudo de reacción.

## 5.4- Conclusiones

En este Capítulo de Tesis, se buscó ampliar los alcances sintéticos de la reacción de acoplamiento cruzado de Stille para la formación de enlaces C-As. Se probaron diversas condiciones de reacción (combinación de catalizadores, ligandos, solventes) para hacer reaccionar tanto cloruros como bromuros de arilo en diferentes sistemas catalíticos. Los electrófilos orgánicos escogidos (1-cloronafataleno (5.1) y 1-bromonafataleno (5.2)) resultaron tener una muy baja reactividad en los sistemas probados, obteniéndose en la mayoría de los casos el sustrato sin reaccionar y muy bajas conversiones. Cuando se estudiaron otros bromuros de arilos, tales como la 4-bromoacetofenona (5.3) y el 4-bromobenzonitrilo (5.4), estos se descompusieron en el medio de reacción. Aún así se logró obtener las arsinas derivadas 5.11 y 5.12, las cuales fueron caracterizadas por métodos espectroscópicos.

Asimismo, se estudiaron distintos halogenuros de heteroarilo logrando obtener y caracterizar dos arsinas orgánicas derivadas de la 2-bromopiridina (5.5) y la 3-iodopiridina (5.6) (Figura 5.2).



**Figura 5.2**

El compuesto 5.13, por presentar el heteroátomo de la piridina cercano al As, podría funcionar como un ligando bidentado. Como proyección de esta parte, se propone obtener el complejo de Pd de dicho compuesto e intentar determinar la estructura de rayos X del mismo. Este trabajo se va a

realizar mediante un convenio MINCyT y T-ECOS-sud con Francia.

## 5.5- Bibliografía

- [1] Hegedus, L (Ed.). Formalisms, Electron Counting, Bonding. (How Things Work). En *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Segunda edición. University Science Books, Sausalito, CA, **1999**, 1-11.
- [2] Deangelis, A.; Colacot, T. *Prominent Ligand Types in Modern Cross-Coupling Reactions*. En *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; Ed.: Colacot, T.; RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**, 20-90.
- [3] Clarke, M.; Frew, J. *Ligand Electronic Effects in Homogeneous Catalysis Using Transition Metal Complexes of Phosphine Ligands*. En *Organometallic Chemistry: Vol. 35*; Eds.: Fairlamb, I.; Lynam, J. RSC Publishing, York, **2009**, 19-46.
- [4] Martin, R.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- [5] Yasuike, S.; Ohta, H.; Shiratori, S.; Kurita, J.; Tsuchiya, T. Syntheses of the Group 15 1-Benzoheteroepines, Dibenzo [*b,d*] heteroepines and Dibenzo [*b,f*] heteroepines involving the First Isolated Examples of Arsepines and Bismepines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *24*, 1817-1819.
- [6] Namyslo, J.; Kaufman, D. Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2: Triphenylarsine as an Efficient Ligand in the Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs. *Synlett*, **1999**, *1*, 114-116.
- [7] a) Rossi, R.; Alonso, R.; Palacios, S.; Photostimulated Reactions of Potassium Diphenylarsenide with Haloarenes by the S<sub>RN</sub>1 Mechanism. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2498–2502. b) Alonso, R.; Rossi, R. Photostimulated Reaction of Diphenylarsenide and Diphenylstibide Ions with Haloaromatic Compounds by the S<sub>RN</sub>1 Mechanism. Electron Transfer vs. Bond Breaking of the Radical Anion Intermediate. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 77–80.

[8] Kojima, A.; Boden, C.; Shibasaki, M. Synthesis and Evaluation of a New Chiral Arsine Ligand; 2,2'-bis(diphenylarsino)-1,1'-binaphthyl (BINAs). *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 3459-3460.

[9] a) Kwong, F.; Lai, C.; Chan, K. Catalytic Solvent-Free Arsination: First Catalytic Application of Pd-Ar/As-Ph Exchange in the Syntheses of Functionalized Aryl Arsines. *J. Am. Chem Soc.* **2001**, *123*, 8864-8865. b) Kwong, F.; Lai, C.; Yu, M.; Tan, D.; Lam, F.; Chan, A.; Chan, K. Convenient Palladium-Catalyzed Arsination: Direct Synthesis of Functionalized Aryl Arsines, Optically Active As, N Ligands, and Their Metal Complexes. *Organometallics*, **2005**, *24*, 4170-4178.

[10] a) Bonaterra, M.; Martín, S.; Rossi, R. Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Stannylarsanes and Stannylstibanes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5969-5970. b) Bonaterra, M.; Rossi, R.; Martín, S. Organoheteroatom Stannanes in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with 1-Naphthyl Triflate. *Organometallics*, **2009**, *28*, 933-936. c) Uberman, P.; Lanteri, M.; Martín, S. Highly Efficient Palladium-Catalyzed Arsination. Synthesis of a Biphenyl Arsine Ligand and Its Application to Obtain Perfluoroalkylarsines. *Organometallics*, **2009**, *28*, 6927-6934.

[11] El agregado de *t*-BuOH es para neutralizar el amiduro de sodio (NaNH<sub>2</sub>) proveniente de la reacción entre Ph<sup>-</sup> y NH<sub>3</sub> (I).

[12] a) Martín, S.; Bonaterra, M.; Rossi, R. One-pot Palladium-Catalyzed Phosphination of Aryl Iodides with Ph<sub>2</sub>PSnR<sub>3</sub>. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 223-227. b) Lanteri, M.; Rossi, R.; Martín, S. Perfluoroalkylphosphines and Arsines Obtained by Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Organoheteroatom Stannanes. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425-3430.

[13] Bonaterra, M.; Martín, S.; Rossi, R. Palladium-Catalyzed Phenyl-Selenylation with *n*-Bu<sub>3</sub>SnSePh in One-pot Two-Step Reactions. *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 3511-3515.

[14] Farina, V.; Krishnan, B. Large Rate Accelerations in the Stille Reaction with Tri-2-furylphosphine and Triphenylarsine as Palladium Ligands: Mechanistic and Synthetic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

[15] Baber, R.; Collard, S.; Hooper, M.; Orpen, G.; Pringle, P.; Wilkinson, M.; Wingad, R. Bulky Triarylarsines are Effective Ligands for Palladium Catalysed Heck Olefination. *Dalton Trans.* **2005**, *8*, 1491-1498.

[16] Uberman, P.; Lanteri, M.; Parajón Puenzo, S.; Martín, S. Synthesis of Biphenyl-Based Arsine Ligands by Suzuki-Miyaura Coupling and their Application to Pd-Catalyzed Arsination. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9229-9237.

[17] Quinteros, G.; Uberman, P.; Martín, S. Bulky Monodentate Biphenylarsine Ligands: Synthesis and Evaluation of Their Structure Effects in the Palladium-Catalyzed Heck Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2698-2705.

[18] Naber, J.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Stille Cross-Coupling Reaction of Aryl Chlorides using a Pre-Milled Palladium Acetate and XPhos Catalyst System. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 957-961.

[19] Fu, G. The Development of Versatile Methods for Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Electrophiles through the Use of P(*t*-Bu)<sub>3</sub> and PCy<sub>3</sub> as Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555-1564.

# CAPÍTULO VI

## *CONCLUSIONES GENERALES*

"Si no puedes volar, corre. Si no puedes correr, camina. Si no puedes caminar, gatea. Pero hagas lo que hagas, siempre sigue hacia adelante."

M. L. King

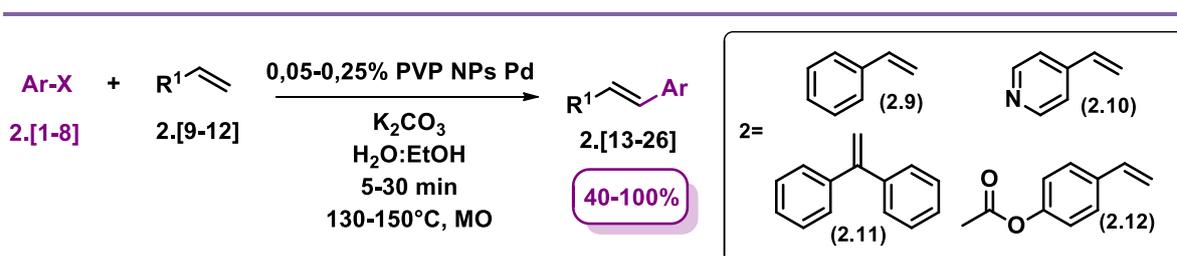


## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES GENERALES

En este trabajo de Tesis Doctoral se abordó el estudio de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, empleando NPs de Pd como catalizador, así como catálisis homogénea, orientando los estudios a diversas aplicaciones en síntesis orgánica. Las NPs Pd empleadas consistieron en una suspensión coloidal estabilizadas con PVP y fueron sintetizadas empleando métodos electroquímicos.

En un primer momento se estudiaron los alcances y limitaciones de la reacción de acoplamiento de M-H catalizada por las PVP NPs Pd en medio acuoso y mediante irradiación por MO (Esquema 6.1).



**Esquema 6.1**

*Reacción de M-H catalizada por PVP NPs Pd*

Las PVP NPs Pd mostraron una excelente actividad catalítica en las condiciones estudiadas, obteniéndose los productos esperados con rendimientos que van de buenos a excelentes. Se emplearon bromuros aromáticos con diferentes requerimientos electrónicos y estéricos, en presencia de distintas olefinas. En las reacciones estudiadas se observó una gran selectividad, ya que no se obtuvieron subproductos y las olefinas obtenidas presentaron geometría *E* (Figura 6.1).

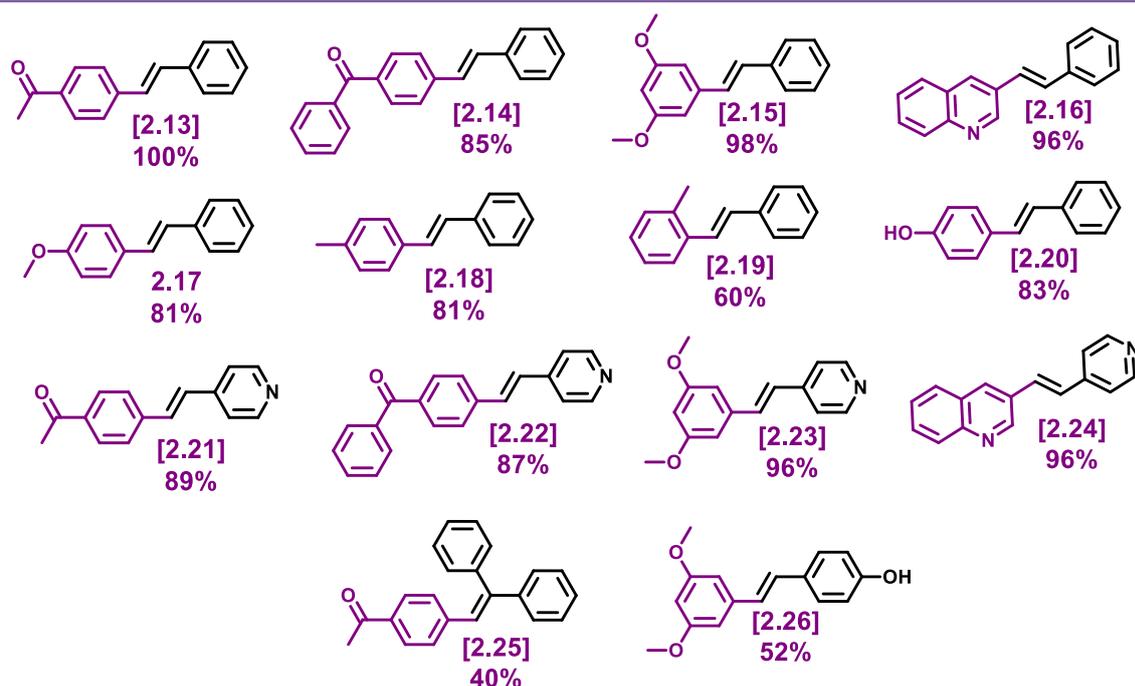


Figura 6.1

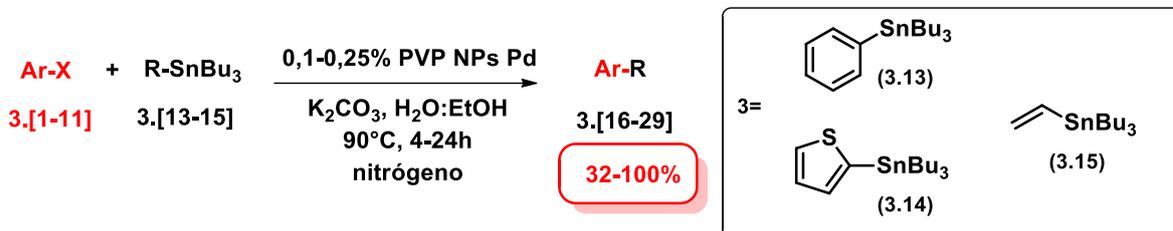
Productos obtenidos mediante la reacción de M-H

Por otro lado, se obtuvieron estilbenos con conocida actividad biológica tales como el *E*-pterostilbeno (2.26), análogo de resveratrol, el cual se encuentra principalmente en arándanos y presenta actividad como antioxidante. Es importante remarcar, que a pesar de que se obtuvo el estilbeno 2.26 con un rendimiento moderado, se logró su síntesis en un solo paso de reacción a partir de sustratos sencillos y comerciales. A su vez, se estudió la reactividad de los electrófilos clorados, los cuales no fueron reactivos en el sistema de reacción.

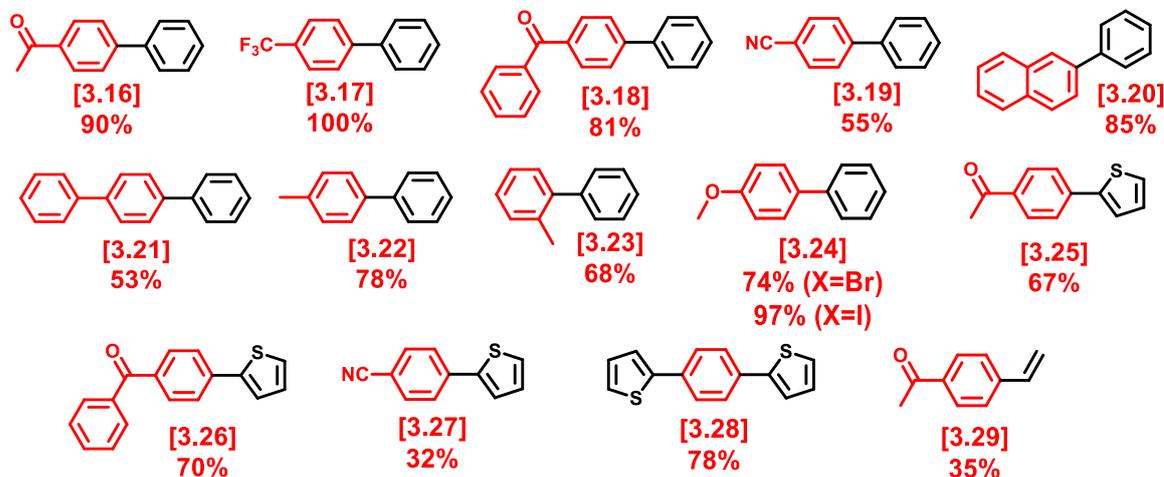
Por otro lado, se evaluó la reutilización de las NPs Pd en el sistema observándose que las NPs fueron perdiendo su actividad a medida que se las iba reutilizando. Finalmente, se exploró la obtención de nanocatalizadores coloidales empleando calentamiento por MO. Los mismos fueron caracterizados por TEM y evaluados en la reacción de M-H.

La metodología desarrollada para la obtención de estilbenos sustituidos se presenta como una síntesis sostenible y rápida, debido a que se emplean solventes acuosos, cargas bajas de catalizador, irradiación por MO y tiempos cortos de reacción.

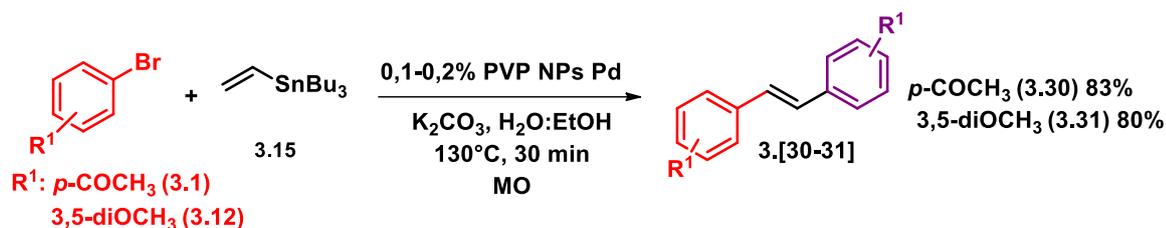
Posteriormente, se estudiaron los alcances y limitaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por las PVP NPs Pd en medio acuoso mediante calentamiento convencional (Esquema 6.2).

**Esquema 6.2***Reacción de Stille catalizada por PVP NPs Pd*

Las NPs Pd mostraron un excelente desempeño en el sistema estudiado, obteniéndose los productos con rendimientos que van de buenos a excelentes. Se evaluaron diversos halogenuros de arilo con diferentes requerimientos electrónicos y estéricos en presencia de distintos compuestos organoestannanos. El sistema mostró una gran selectividad hacia la obtención del producto de acoplamiento deseado (Figura 6.2).

**Figura 6.2***Productos obtenidos mediante la reacción de Stille*

Por otro lado, se estudiaron dos ejemplos de reacciones en tándem, donde se combinaron las condiciones estudiadas para la reacción de acoplamiento de M-H y las de acoplamiento cruzado de Stille (Esquema 6.3). Se planteó la obtención de una olefina (derivado de estireno) mediante una reacción de Stille y posterior olefinación de este producto mediante una reacción de M-H.

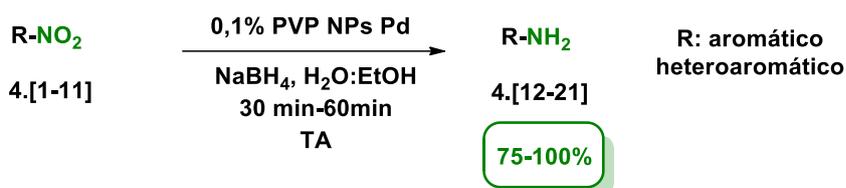
**Esquema 6.3***Reacción en tándem de Stille-M-H*

Cabe destacar que no fue necesario aislar la olefina intermediaria, sino que se agregaron los equivalentes necesarios de cada reactivo al inicio de la reacción. Este sistema mostró una gran selectividad hacia la obtención de los productos de geometría *E*. Además, las reacciones se llevaron a cabo bajo irradiación por MO y en 30 minutos ocurriendo dos reacciones distintas: por un lado la reacción de Stille y por otro M-H, obteniéndose los estilbenos deseados con excelentes rendimientos, mientras que por calentamiento convencional se necesitan horas para obtener los productos.

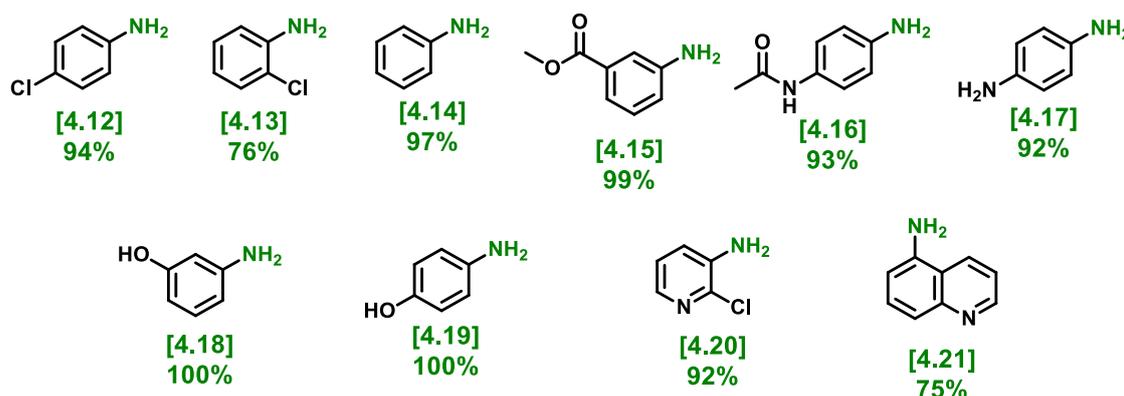
El sistema de estudio no presentó inconvenientes con el medio acuoso empleado como solvente, aunque tanto sustratos como productos muestran una solubilidad baja en el solvente de reacción.

Respecto a la reutilización de las PVP NPs Pd en el sistema de reacción, igual que en caso anterior, los catalizadores van perdiendo eficiencia a medida que se van sucediendo los ciclos de reacción. Asimismo, este sistema catalítico también se presenta como una alternativa sostenible para la formación de enlaces C-C mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille.

A continuación, se decidió estudiar la síntesis de aminas aromáticas, las cuales son intermediarios sintéticos muy importantes, mediante reacciones de reducción de nitrocompuestos catalizadas por las PVP NPs Pd. En este sistema, tanto los reactivos como los productos obtenidos presentan una mejor solubilidad en agua que los dos sistemas anteriormente expuestos (Esquema 6.4).

**Esquema 6.4***Reacción de reducción de nitrocompuestos*

Se evaluaron una variedad de nitrocompuestos con distintos requerimientos estéricos y electrónicos obteniéndose las aminas con rendimientos que van de muy buenos a excelentes (Figura 6.3). Al momento de estudiar las condiciones de reacción también se lograron identificar algunos de los intermediarios de reacción mediante CG-MS y  $^1H$  RMN.

**Figura 6.3***Productos obtenidos mediante la reacción de reducción de nitrocompuestos*

El sistema en estudio mostró una gran eficiencia para la obtención de la amina deseada, en presencia de distintos grupos funcionales, tales como cloro, ésteres, amidas, aminas, hidroxilos y heterociclos.

También se estudiaron reacciones de competencia entre enlaces dobles y triples, respecto de grupos nitros. El sistema catalítico resultó ser selectivo frente a dobles enlaces estéricamente impedidos, y parcialmente selectivo frente a dobles enlaces no impedidos. No obstante no resultó selectivo frente a triples enlaces y cetonas. El comportamiento del sistema frente a las cetonas, se debe a que el agente reductor empleado ataca primero el grupo carbonilo antes que el grupo nitro.

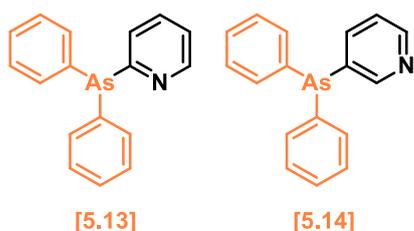
Cuando se estudió la reutilización del catalizador en el sistema, se observó que las PVP NPs Pd fueron perdiendo su actividad catalítica a medida que se las iba reutilizando en ciclos sucesivos.

El sistema estudiado resultó ser altamente efectivo y rápido para la obtención de una gran variedad de aminas en condiciones suaves de reacción como los son la utilización de solventes acuosos, bajas cargas de catalizador, temperatura ambiente y tiempos cortos de reacción. Además, se empleó un reductor que no necesita de equipos especiales para ser manejado y no presenta toxicidad.

En este Tesis Doctoral, se evaluó la actividad catalítica de las PVP NPs Pd en tres sistemas diferentes: acoplamiento de M-H, acoplamiento cruzado de Stille y reducciones de nitrocompuestos en condiciones suaves. En los tres sistemas, las NPs Pd mostraron una excelente actividad catalítica y muy buena selectividad hacia la formación de los productos deseados.

Por último, se estudió un sistema para la formación de enlaces C-As mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, empleando catálisis homogénea. La metodología empleada fue desarrollada en el grupo de trabajo y permitió obtener los productos de acoplamientos entre distintos ioduros de arilo y diferentes organoheteroestannanos sintetizados *in situ*, logrando formar no sólo enlaces C-As, sino también enlaces C-P, C-Se y C-Sb.

Teniendo en cuenta los antecedentes del grupo, se decidió extender esta metodología para la formación de enlaces C-As a electrófilos menos reactivos como los son los cloruros y bromuros de arilo y los halogenuros de heteroarilo. En este caso, el sistema estudiado presentó algunos inconvenientes relacionados a la reactividad de los electrófilos. Los cloruros de arilo no fueron reactivos y los bromuros presentaron una reactividad muy baja. No obstante,



**Figura 6.2**

cuando se emplearon halogenuros de heteroarilo, se logró obtener dos compuestos interesantes (Figura 6.2).

Ambos compuestos presentan en su estructura dos heteroátomos, no sólo el que proviene del acoplamiento de Stille (As), sino también cuentan con un nitrógeno.

En el compuesto 5.13, la cercanía de ambos heteroátomos puede

conferirle características de un ligando bidentado. Para el caso de este compuesto, resta obtener su estructura de rayos X y estudiar la posibilidad de formación de complejos con distintos metales de transición.



# **CAPÍTULO VII**

## ***SECCIÓN EXPERIMENTAL***

"La educación es el arma más poderosa que puedes usar para cambiar el mundo"

N. Mandela



# CAPÍTULO VII

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 7.1- Procedimiento y Métodos generales

7.1.1- Instrumental de análisis

7.1.2- Materiales generales

7.1.3- Síntesis electroquímica de PVP NPs Pd en electrodo de Pt

### 7.2- Sección experimental Capítulo II

7.2.1- Reactivos utilizados

7.2.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento de Heck

7.2.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de Heck

7.2.4- Síntesis de PVP NPs Pd mediante irradiación por MO

7.2.5- Caracterización de los compuestos sintetizados

7.2.6- Reacción entre 4-bromoacetofenona (2.1) y  $\alpha$ -metilestireno (2.29)

7.2.6.1-  $^1\text{H}$  RMN productos de monosustitución entre  $\alpha$ -etilestireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II)

7.2.6.2-  $^1\text{H}$  RMN productos de doble sustitución entre  $\alpha$ -etilestireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II)

### 7.3- Sección experimental Capítulo III

7.3.1- Reactivos utilizados

7.3.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

7.3.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

7.3.4- Procedimiento general empleado para las Reacciones en tándem Stille- Mizoroki-Heck por calentamiento con MO

7.3.5- Caracterización de los compuestos sintetizados

### 7.4- Sección experimental Capítulo IV

7.4.1- Reactivos utilizados

7.4.2- *Procedimiento general empleado para las Reacciones de reducción de nitrocompuestos*

7.4.3- *Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos*

7.4.4- *Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia*

7.4.4.1- *Reducción de 4-nitroacetofenona a bajas temperaturas (Esquema 4.13, Capítulo IV)*

7.4.4.2- *Quimioselectividad frente a dobles enlaces (Esquema 4.14, Capítulo IV)*

7.4.4.3- *Quimioselectividad frente a triples enlaces (Esquema 4.15, Capítulo IV)*

7.4.5- *Caracterización de los compuestos sintetizados*

## **7.5- Sección experimental Capítulo V**

7.5.1- *Reactivos utilizados*

7.5.2- *Procedimiento general empleado para las reacciones de arsinación*

7.5.3- *Caracterización de los compuestos sintetizados*

## **7.6- Bibliografía**

## **7.1- Procedimiento y Métodos generales**

### *7.1.1. Instrumental de análisis*

Los análisis por Cromatografía Gaseosa (CG) se realizaron en cromatógrafos 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-MS) se llevaron a cabo en un equipo Shimadzu CG-MS 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-MS) Bruker MicroTOF Q II, operado con una fuente ESI en modo positivo/negativo, empleando 10 mM de formiato de sodio como calibrante interno.

Los análisis por HPLC se realizaron en un equipo Binary HPLC PumpWaters 1525 con detector de arreglo de diodos Waters 2998. Se empleó una columna analítica de fase reversa Zorbax-Agilent, Eclipse XDB-C18 4,6 x 150 mm de 5  $\mu$ m.

Las mediciones electroquímicas fueron realizadas en el Departamento de Fisicoquímica de la Universidad Nacional de Córdoba (INFIQC, Córdoba, Argentina) utilizando un equipo de potenciostato Autolab PGSTAT100 (ECO CHEMIE).

Las imágenes de TEM (Transmission Electron Microscopy) fueron realizadas en el Instituto de Investigación IFFIVE (INTA, Córdoba, Argentina) en un microscopio JEM-Jeol 1120 que opera a 80 kV. Las muestras analizadas fueron preparadas depositando una gota de la solución coloidal de NPs en las grillas necesarias para realizar estos análisis, y se secadas a temperatura ambiente.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en  $^1\text{H}$ , 101 MHz en  $^{13}\text{C}$  y 377 MHz en  $^{19}\text{F}$ , empleando cloroformo

deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), DMSO deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) o acetona deuterada (acetona- $\text{d}_6$ ) como solventes. El software de procesamiento de los espectros de RMN utilizado fue MestReNova. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, relativos a tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los multipletes son indicados como: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete) o la combinación entre ellos.

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Büchi 510, y se informan sin corrección.

Las reacciones realizadas mediante irradiación de microondas (MO) fueron realizadas en un reactor CEM Focused Microwave Synthesis System, modelo Discover, equipado con un sensor infrarrojo para la medición de temperatura, control directo de presión y un sistema de refrigeración por aire comprimido.

Para los análisis cuantitativos por Cromatografía de Gases se utilizó el método del patrón interno y para los realizados por HPLC se utilizó el método del patrón externo. En ambos casos se emplearon muestras auténticas, ya sean comerciales o aisladas previamente en el caso de compuestos nuevos.

### 7.1.2. *Materiales generales*

Para las cromatografías en columna se utilizó sílica gel (0,063-0,200 mm). Los solventes orgánicos como éter etílico, éter de petróleo, pentano, diclorometano, acetona y acetato de etilo fueron de calidad grado analítico y se destilaron antes de ser utilizados. El metanol para análisis y para HPLC, el etanol absoluto, el isopropanol, el *t*-butanol y el etilenglicol fueron utilizados sin purificación previa. Se empleó Agua Milli-Q como solvente de reacción, en extracciones líquido-líquido y en HPLC (agua previamente filtrada con Magna Nylon – Blanca de poro de 0,450  $\mu\text{m}$ ).

Los solventes de reacción tales como tolueno, dioxano y DME fueron destilados y anhidrados con Na/benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno. La DMF fue destilada al vacío con burbujeo de nitrógeno. En todos los casos se emplearon recipientes adecuados para el almacenamiento de los solventes bajo atmósfera inerte, almacenados con tamices moleculares (4 Å) y fueron manipulados empleando sistemas de cánulas y jeringas.

### 7.1.3- Síntesis electroquímica de PVP NPs Pd en electrodo de Pt

La electrodeposición de Pd en el electrodo fue llevada a cabo en una solución acuosa de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  (0,5mM) y  $\text{KNO}_3$  (0,1M, electrolito soporte) que contienen 16 g/L de PVP (10000 Da, agente estabilizante) por la aplicación de un pulso constante de corriente. Para llevar a cabo la síntesis se tomó un volumen de 20 mL de la solución de  $\text{H}_2\text{PdCl}_4$  y  $\text{KNO}_3$  y se mezcló con 0,32 g de PVP, el cual debió ser sonicado 10 minutos para su completa homogeneización en la misma. La solución, la cual presentó color amarillo claro, se colocó en la celda electroquímica y fue desgasificada por 15 minutos con corriente de nitrógeno.

La síntesis electroquímica de las PVP NPs Pd se realizó en un celda de tres electrodos en la cual el electrodo de trabajo fue un disco de Pt (área: 0746  $\text{cm}^2$ ), el contraelectrodo también de Pt y de gran área y, por último, el electrodo de referencia fue un calomel saturado. El electrodo de trabajo fue pulido con un papel de lija fino y una solución de alumina 0,05 mM, y posteriormente fue enjuagado intensivamente con agua Milli-Q. Todos los potenciales fueron medidos frente al electrodo de referencia.

La síntesis galvanostática de las PVP NPs Pd se llevó a cabo mediante la aplicación de una densidad de corriente de  $-150 \text{ mA/cm}^2$  durante 10 minutos con agitación constante (1000 rpm). Bajo estas condiciones el color de la solución cambió de color amarillo a marrón. Luego de finalizada la síntesis, la suspensión obtenida fue llevada a 25 mL sin purificación para ser utilizada como catalizador.<sup>1</sup>

## 7.2- Sección experimental Capítulo II

### 7.2.1. Reactivos utilizados

4-bromoacetofenona (2.1), 4-bromobenzofenona (2.2), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2.3), 3-bromoquinolina (2.4), 4-bromoanisol (2.5), 4-bromotolueno (2.6), 2-bromotolueno (2.7), 4-iodofenol (2.8), 4-cloroacetofenona (2.27), (2.8), estireno (2.9), 4-vinilpiridina (2.10), 1,1-difeniletano (2.11), 4-acetoxiestireno (2.12),  $\alpha$ -metilestireno (2.28), *n*-butilacrilato (2.33), *trans*-estilbeno (como patrón interno),  $\text{PdCl}_2$ , PVP (10000 Da), HCl 37%,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaAcO fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa

### *7.2.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento de Heck*

En un tubo de reacción de 10 mL específico para MO, equipado con un agitador magnético, se colocó 0,25 mmoles del electrófilo orgánico (1 equivalente, 2.[1-8, 27]), 0,3 mmoles de olefina (1,2 equivalentes, 2.[9-12, 28, 33]), 0,5 mmoles de base (2 equivalentes), 0,05-0,25% de PVP NPs Pd ( $1,25 \times 10^{-4}$  –  $6,25 \times 10^{-4}$  mmoles) y se llevó a un volumen de 2 mL en una mezcla de solventes H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Luego, se cerró el tubo con un tapón adecuado para llevar a cabo reacciones en MO en sistemas cerrados y la mezcla de reacción fue llevada a temperaturas entre 130°C-150°C durante tiempos que fueron de 5 a 30 minutos empleando un método dinámico de calentamiento (temperatura fija, potencia variable). Una vez finalizada la reacción, se realizó una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo (3x15 mL). Cuando la mezcla de reacción se cuantificó, se le agregó una cantidad conocida de patrón interno (*trans*-estilbeno), y posteriormente se procedió a realizar la extracción. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. Las reacciones procesadas fueron analizadas por CG, CG-MS, cromatografía en placa fina (TLC, Thin Layer Chromatography) y la purificación se realizó mediante columna cromatográfica con sílica-gel.

### *7.2.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento de Heck*

En un tubo de reacción de 10 mL específico para MO, equipado con agitador magnético, se agregó 0,25 mmoles de 4-bromobenzofenona (2.1), 0,3 mmoles de estireno (2.9), 0,5 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1% de PVP NPs Pd, y se llevó a un volumen de 2 mL en una mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Luego, se cerró el sistema con un tapón apropiado y se llevó a calentamiento en MO por 10 minutos a 130°C (método dinámico de calentamiento). Una vez que terminó la reacción y la misma alcanzó la temperatura ambiente, se adicionaron

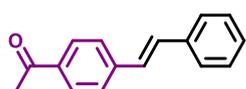
nuevamente los sustratos en sus respectivas cantidades, a excepción del catalizador. La nueva mezcla de reacción fue llevada a 4 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH. Posteriormente, se cerró el tubo y esta nueva mezcla de reacción se calentó, nuevamente, por 10 minutos a 130°C en el MO (método dinámico). De esta forma, se procedió a estudiar los sucesivos ciclos de reacción. Una vez que se realizaron los ciclos deseados, cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se le adicionó una cantidad conocida de patrón interno (*trans*- estilbena) y se procedió a realizar extracciones líquido-líquido con acetato de etilo y agua Milli-Q. Posteriormente, se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente. Finalmente, las mezclas de reacción fueron analizadas y cuantificadas por CG.

#### 7.2.4- Síntesis de PVP NPs Pd mediante irradiación por MO

Se preparó una solución de 100 mL de H<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> 2 mM (color amarillo intenso) a partir de PdCl<sub>2</sub> (35,4 mg) y una solución de HCl 0,2 M (0,4 mL) enrasando con H<sub>2</sub>O Milli-Q.

En un tubo de reacción de 10 mL específico para MO, se colocaron 0,125 mL de H<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> 2 mM ( $2,5 \times 10^{-4}$  mmoles), 16 g/L de PVP 10000 Da (14,24 mg), 0,5 mL EtOH, 1,75 mL de H<sub>2</sub>O Milli-Q, llevando la mezcla de reacción a 2 mL en una proporción H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Se cerró el tubo de reacción con un tapón adecuado y se lo calentó por 10 minutos a 130°C (método dinámico) mediante irradiación por MO. La suspensión resultante presentó un color marrón. Las muestras obtenidas fueron analizadas empleando la técnica de TEM.

#### 7.2.5- Caracterización de los compuestos sintetizados

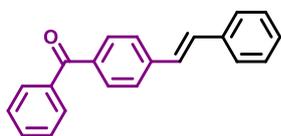


**(E)-1- (4-estirilfenil) etanona (2.13)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0 → 80:20) y aislado como un sólido blanco.<sup>2</sup> CAS: [20488-43-1, 3112-03-6, 20488-42-0].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,93 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,57-7,51 (m; 4H); 7,38-7,35 (m; 2H); 7,31-7,29 (m; 1H); 7,20 (d; *J* = 16,4 Hz; 1H); 7,10 (d; *J* = 16,3 Hz; 1H); 2,58 (s; 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 197,5 (C); 142,1 (C); 136,8 (C);

136,0 (C); 131,5(CH); 129,0 (CH); 128,9 (CH); 128,4 (CH); 127,5 (CH); 126,9 (CH); 126,6 (CH); 26,6 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,93/7,57-7,51; 7,57-7,51/7,38-7,35; 7,38-7,35/7,31-7,29; 7,20/7,10. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,93/129,0; 7,57-7,51/126,9; 7,57-7,51/126,6; 7,38-7,35/128,9; 7,31-7,29/128,4; 7,20/131,5; 7,10/127,5; 2,58/26,6. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> /δ<sub>C</sub>: 7,93/128,9; 7,93/142,1; 7,93/197,5; 7,57-7,51/126,6; 7,57-7,51/128,4; 7,57-7,51/131,5; 7,57-7,51/136,0; 7,38-7,35/128,9; 7,38-7,35/136,9; 7,31-7,29/126,9; 7,20/126,9; 7,20/127,5; 7,20/136,8; 7,20/142,1; 7,10/126,6 7,10/131,5; 7,10/136,8; 7,10/142,1; 2,58/197,5; 2,58/136,0; 2,58/128,9. CG-MS (70eV) m/z (%): 43(20); 89 (15); 178 (62); 179 (22); 207 (100); [M+] 222 (57).

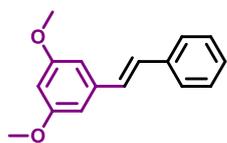


**(E)- fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 44%).<sup>2</sup> CAS: [20488-44-2]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,83-7,79 (m; 4H); 7,61-7,53 (m; 5H); 7,48 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 7,38 (t; J = 7,5 Hz; 2H); 7,30 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 7,24 (d; J = 16,3 Hz; 1H); 7,15 (d; J = 16,3 Hz; 1H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 196,2 (C); 141,6 (C); 137,9 (C); 136,9 (C); 136,4 (C); 132,4 (CH); 131,5 (CH); 130,9 (CH); 130,1 (CH); 128,9 (CH); 128,4 (CH); 127,6 (CH); 126,9 (CH); 126,4 (CH). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,83-7,79/7,61-7,53; 7,83-7,79/7,48; 7,83-7,79/7,15 7,61-7,53/7,48; 7,61-7,53/7,38; 7,61-7,53/7,30; 7,61-7,53/7,24; 7,61-7,53/7,15; 7,38/7,30; 7,24/7,15. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,83-7,79/130,9; 7,83-7,79/130,1; 7,61-7,53/132,4; 7,61-7,53/128,4; 7,61-7,53/126,9; 7,61-7,53/126,4; 7,48/127,6; 7,38/128,9; 7,29/128,4; 7,24/131,5; 7,15/127,6. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,83-7,79/196,2; 7,83-7,79/141,6; 7,83-7,79/132,4; 7,83-7,79/130,9; 7,83-7,79/130,9; 7,83-7,79/130,1; 7,61-7,53/136,4; 7,61-7,53/131,5; 7,61-7,53/130,9; 7,61-7,53/130,1; 7,61-7,53/128,4; 7,61-7,53/127,6; 7,61-7,53/126,9; 7,61-7,53/126,4; 7,48/137,9; 7,48/128,4; 7,38/136,9; 7,38/128,9; 7,30/126,9; 7,24/141,6; 7,24/127,6; 7,24/126,9; 7,15/141,6; 7,15/136,9; 7,15/131,5; 7,15/126,4. CG-MS (70eV) m/z

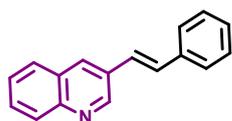
(%): 51 (16); 77 (50); 105 (62); 152 (17); 178 (75); 179 (45); 207 (100); 208 (15);  
 [M<sup>+</sup>] 284 (99); [M<sup>+</sup>+1] 285 (24).



**(E)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 68%).<sup>2</sup> CAS: [21956-56-9].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (d; J = 7,4 Hz; 2H); 7,36-7,32 (m; 2H); 7,26-7,23 (m; 1H); 7,08 (d; J = 16,3 Hz; 1H); 7,02 (d; J = 16,3 Hz; 1H); 6,67 (d; J = 2,2 Hz; 2H); 6,39 (t; J = 2,2 Hz; 1H); 3,81 (s; 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,1 (C); 139,5 (C); 137,3 (C); 129,3 (CH); 128,8 (CH); 127,8 (CH); 126,7 (CH); 104,7 (CH); 100,1 (CH); 55,5 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,49/7,36-7,32; 7,49/7,26-7,23; 7,08/7,02; 6,67/6,39, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> /δ<sub>C</sub>: 7,49/126,7; 7,36-7,32/128,8; 7,26-7,23/127,8; 7,08/129,3; 7,02/128,8; 6,67/104,7; 6,39/100,1; 3,81/55,5. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> /δ<sub>C</sub>: 7,49/129,3; 7,49/127,8; 7,49/126,7; 7,36-7,32/128,8; 7,36-7,32/137,3; 7,26-7,23/126,7; 7,08/139,5; 7,08/137,3; 7,08/128,8; 7,08/126,7; 7,02/139,5; 7,02/137,3; 7,02/129,3; 7,02/104,7; 6,67/161,1; 6,67/128,8; 6,67/104,1; 6,67/100,1; 3,81/161,1. CG-MS (70eV) m/z (%): 152 (17); 165 (39); 209 (21); 239 (24); [M<sup>+</sup>] 240 (100); [M<sup>+</sup>+1] 241 (21).

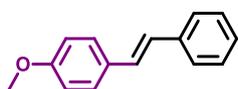


**(E)-3-estirilquinolina (2.16)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→85:15) y aislado como un sólido amarillento (r.a.: 48%).<sup>3</sup> CAS: [61064-99-1].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,12 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 8,16 (d; J = 2,0 Hz; 1H); 8,09 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,81 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 7,69-7,65 (m; 1H); 7,59-7,51 (m; 3H); 7,41-7,38 (m; 2H); 7,34-7,30 (m; 2H); 7,22 (d; J = 16,4 Hz; 1H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 149,6 (CH); 147,6 (C); 136,8 (C); 132,4 (CH); 131,0 (CH); 130,4 (C); 129,4 (CH); 129,3 (CH); 128,9 (CH); 128,4 (CH); 128,2 (C); 127,9 (CH); 127,1 (CH); 126,8 (CH); 125,3 (CH). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 9,12/8,16; 9,12/7,22; 8,16/8,09; 7,81/7,96-7,65; 8,09/7,59-7,51; 7,69-7,65/7,59-7,51; 7,59-7,51/7,41-7,38; 7,59-7,51/7,34-7,30; 7,41-7,38/7,34-

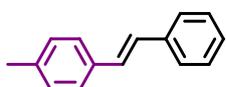
7,30; 7,34-7,30/7,22.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 9,12/149,6; 8,16/132,4; 8,09/129,4; 7,81/129,4; 7,59-7,51/127,1; 7,59-7,51/126,8; 7,41-7,38/128,9; 7,34-7,30/128,4; 7,34-7,30/125,3; 7,22/131,0.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 9,12/147,6; 9,12/132,4; 9,12/130,4; 8,16/149,6; 8,16/147,6; 8,16/127,9; 8,16/125,3; 8,09/128,2; 8,09/127,1; 7,81/147,6; 7,81/132,4; 7,81/129,3; 7,69-7,65/147,6; 7,69-7,65/127,9; 7,59-7,51/131,0; 7,59-7,51/129,4; 7,59-7,51/129,3; 7,59-7,51/128,4; 7,59-7,51/128,2; 7,59-7,51/126,8; 7,41-7,38/136,8; 7,41-7,38/128,9; 7,34-7,30/136,8; 7,34-7,30/130,4; 7,34-7,30/126,8; 7,34-7,30/125,3; 7,22/149,7; 7,22/136,8; 7,22/132,4; 7,22/131,0; 7,22/130,4. CG-MS (70eV) m/z (%): 101 (16); 115 (18); 202 (17); 230 (100); [ $M^+$ ] 231 (71).



**(E)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco.<sup>2</sup> CAS: [1694-19-5]

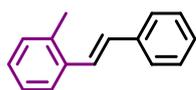
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,50-7,44 (m; 4H); 7,34 (t;  $J = 7,6$  Hz; 2H); 7,25-7,21 (m; 1H); 7,07 (d;  $J = 16,3$  Hz 1H); 6,97 (d;  $J = 16,3$ ; 1H); 6,90 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H) 3,83 (s; 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159,4 (C); 137,8 (C); 130,3 (C); 128,8 (CH); 128,3 (CH); 127,9 (CH); 127,4 (CH); 126,7 (CH); 126,4 (CH); 114,3 (CH); 55,5 (CH<sub>3</sub>).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,50-7,44/7,34; 7,50-7,44/6,90; 7,34/7,25-7,21; 7,07/6,97.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,50-7,44/127,9; 7,50-7,44/126,4; 7,34/128,8; 7,25-7,21/127,4; 7,07/128,3; 6,97/126,7; 6,90/114,3; 3,83/55,5.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,50-7,44/159,4; 7,50-7,44/127,9; 7,50-7,44/127,4; 7,50-7,44/127,3; 7,50-7,44/126,4; 7,34/137,8; 7,34/128,8; 7,25 - 7,21/126,4; 7,07/137,8; 7,07/127,9; 7,07/126,7; 6,97/130,2; 6,97/128,3; 6,97/126,4; 6,90/159,4; 6,90/130,3; 3,83/159,4. CG-MS (70eV) m/z (%): 152 (21); 165 (32); 167 (34); 179 (15); 195 (18); [ $M^+$ ] 210 (100); [ $M^+ + 1$ ] 211 (15).



**(E)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/diclorometano (100:0→98:02) y aislado como un sólido blanco (r.a: 35%).<sup>4</sup> CAS: [4714-21-0].

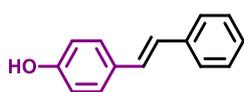
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,51-7,49 (m; 2H); 7,41 (d;  $J = 8,1$  Hz; 2H); 7,36-7,32 (m; 2H); 7,26-7,21 (m; 1H); 7,16 (d;  $J = 7,9$  Hz; 2H); 7,09 (d;  $J = 16,4$  Hz; 1H); 7,05 (d;  $J = 16,4$  Hz; 1H); 2,35 (s; 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137,7 (C); 134,7(C); 129,5 (CH); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 127,8 (CH); 127,5 (CH); 126,6 (CH); 126,5 (CH); 21,4 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,51-7,49/7,36-7,32; 7,41/7,16; 7,17/2,35,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,51-7,49/126,5; 7,41/126,6; 7-36-7,32/128,7; 7,26-7,21/127,5; 7,16/129,5; 7,09/127,8; 7,05/128,8; 2,35/21,4.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,51-7,49/127,8; 7,51-7,49/127,5; 7,51-7,49/126,6; 7,41/137,7; 7,41/128,8; 7,41/128,7; 7,41/126,5; 7,36-7,32/137,7; 7,36-7,32/128,8; 7,26-7,21/126,6; 7,16/134,7; 7,16/129,5; 7,16/21,4; 7,09/126,6; 7,09/134,7; 7,09/137,7; 7,05/137,6; 7,05/134,7; 7,05/126,5; 2,35/137,7; 2,35/129,5. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 178 (79); 179 (100); 193 (16);  $[M^+]$  194 (89);  $[M^++1]$  195 (15).



**(E)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)**

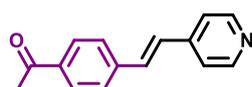
El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0  $\rightarrow$  90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 53%).<sup>4</sup> CAS: [53423-25-9].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59 (d;  $J = 6,9$  Hz; 1H); 7,53-7,51 (m; 2H); 7,37-7,31 (m; 3H); 7,28-7,24 (m; 1H); 7,22-7,16 (m; 3H); 6,99 (d;  $J = 16,1$  Hz; 1H); 2,42 (s; 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137,8 (C); 136,5 (C); 135,9 (C); 130,5 (CH); 130,2 (CH); 128,8 (CH); 127,7 (CH); 127,6 (CH); 126,7 (CH); 126,3 (CH); 125,5 (CH); 20,0 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,59/7,28-7,24; 7,59/7,22-7,16; 7,53-7,51/7,37-7,31; 7,53-7,51/7,28-7,24; 7,53-7,51/6,99; 7,37-7,31/7,28-7,24; 7,37-7,31/6,99; 7,28-7,24/7,22-7,16.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,59/125,5; 7,53-7,51/126,7; 7,37-7,31/128,8; 7,37-7,31/126,7; 7,28-7,24/127,7; 7,22-7,16/130,5; 7,22-7,16/127,6; 7,22-7,16/126,3; 6,99/130,2; 2,42/20,0.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,59/135,9; 7,59/127,6; 7,53-7,51/130,2; 7,53-7,51/127,6; 7,53-7,51/126,7; 7,37-7,31/137,8; 7,37-7,31/136,5; 7,37-7,31/135,9; 7,37-7,31/128,8; 7,37-7,31/125,5; 7,28-7,24/126,7; 6,99/136,5; 6,99/126,6; 2,42/136,5; 2,42/135,9; 2,42/130,5. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 89 (16); 115 (32); 116 (21); 165 (15); 178 (75); 179 (100); 193 (17);  $[M^+]$  194 (80).

**(E)-4-estirilfenol (2.20)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→85:15) y asilado como un sólido blanco (r.a.: 37%).<sup>5</sup> CAS: [6554-98-9].

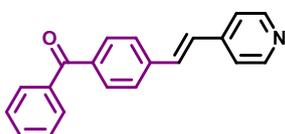
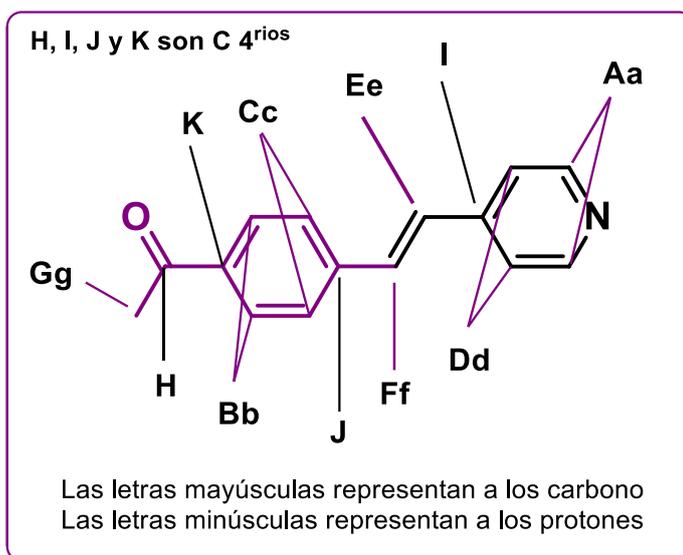
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; Acetona-d<sub>6</sub>) δ: 8,48 (s; 1H); 7,56-7,54 (m; 2H); 7,46 (dt; J = 9,5 Hz; 1,76 Hz; 2H); 7,36-7,32 (m; 2H); 7,24-7,20 (m; 1H); 7,17 (d; J = 16,4 Hz; 1H); 7,05 (d; J = 16,4 Hz; 1H); 6,85 (dt; J = 9,5 Hz; 2 Hz; 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; Acetona-d<sub>6</sub>) δ: 158,2 (C); 138,8 (C); 129,9 (C); 129,4 (CH); 129,3 (CH); 128,7 (CH); 127,8 (CH); 126,9 (CH); 126,4 (CH); 116,4 (CH). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; Acetona-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,56-7,54/7,36-7,32; 7,56-7,54/7,24-7,20; 7,56-7,54/7,05; 7,46/7,17; 7,46/6,86; 7,36-7,32/7,24-7,20; 7,17/7,05; 7,17/6,86. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; Acetona-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,56-7,54/126,9; 7,46/128,7; 7,36-7,32/129,4; 7,24-7,20/127,8; 7,17/129,3; 7,05/126,4; 6,86/116,4. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; Acetona-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,56-7,54/129,4; 7,56-7,54/127,8; 7,56-7,54/126,9; 7,56-7,54/126,4; 7,46/158,2; 7,46/129,4; 7,46/128,3; 7,46/128,7; 7,46/116,4; 7,36-7,32/138,8; 7,36-7,32/129,4; 7,36-7,32/126,9; 7,24-7,20/126,9; 7,24-7,20/126,5; 7,17/138,8; 7,17/128,7; 7,17/126,4; 7,05/138,8; 7,05/129,9; 7,05/129,3; 7,05/126,8; 6,86/158,2; 6,86/129,8; 6,86/126,4; 6,86/116,4. CG-MS (70eV) m/z (%): 152 (18); 165 (26); 167 (24); 181 (20); 195 (43); [M<sup>+</sup>] 196 (100).

**(E)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→20:80) y aislado como un sólido cristalino amarillento (r.a.: 64%). p.f: 104,2-105,2 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,60 (d; J = 5,7 Hz; 2H) (a); 7,98-7,96 (m; 2H) (b); 7,61 (d; J = 8,4 Hz; 2H) (c); 7,37 (dd; J = 4,7; 1,4 Hz; 2H) (d); 7,30 (d; J = 16,4 Hz; 1H) (e); 7,11 (d; J = 16,4 Hz; 1H) (f); 2,60 (s; 3H) (g). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 197,4 (C) (h); 150,4 (CH) (A); 144,0 (C) (I); 140,7 (C) (J); 136,9 (C) (K); 131,9 (CH) (F); 129,0 (CH) (B); 128,7 (CH) (E); 127,1 (CH) (C); 121,1 (CH) (D); 26,7 (CH<sub>3</sub>) (G). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 8,60/7,37; 7,98-7,96/7,61; 7,30/7,11. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,60/150,4; 7,98-7,96/129,0; 7,61/127,1; 7,37/121,1; 7,30/128,7; 7,11/131,9; 2,60/26,7. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,60/150,4; 8,60/144,0; 8,60/121,1; 7,98-7,96/197,4; 7,98-7,96/140,7; 7,98-7,96/129,0; 7,61/136,9; 7,61/131,9;

7,61/127,1; 7,37/150,4; 7,37/128,7; 7,37/121,1; 7,30/144,0; 7,30/140,7; 7,30/131,9; 7,30/121,1; 7,11/144,0; 7,11/140,7; 7,11/131,9; 7,11/121,1; 2,60/197,4; 2,60/136,9; 2,60/129,0. CG-MS (70eV) m/z (%): 151 (16); 152 (45); 180 (21); 208 (100); [M<sup>+</sup>] 223 (57), HRMS (TOF; ESI<sup>+</sup>): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NNa<sup>+</sup> (M + Na)<sup>+</sup>: 246,0889; encontrado 246,0891.

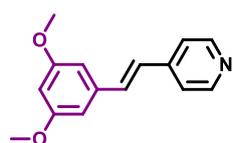
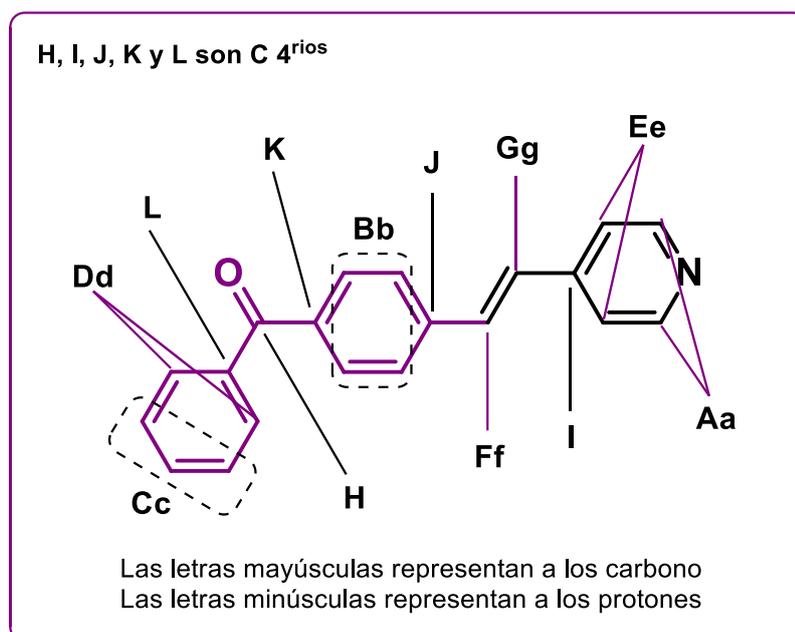


### (E)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→30:70) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 39%). p.f: 186,1-187,1 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (d; J = 4,2 Hz; 2H) (a); 7,85-7,80 (m; 4H) (b); 7,64-7,58 (m; 3H) (c); 7,50 (t; J = 7,5 Hz; 2H) (d); 7,40 (d; J = 5,0 Hz; 2H) (e); 7,35 (d; J = 16,4 Hz; 1H) (f); 7,14 (d; J = 16,3 Hz; 1H) (g). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 196,0 (C) (H); 150,5 (CH) (A); 144,1 (C) (I); 140,2 (C) (J); 137,7 (C) (K); 137,5 (C) (L); 132,6 (CH) (C); 132,1 (CH) (F); 130,8 (CH) (B); 130,1 (CH) (B); 128,7 (CH) (G); 128,5 (CH) (D); 126,9 (CH) (C); 121,1 (CH) (E). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 8,61/7,40; 7,85-7,80/7,64-7,58; 7,64-7,58/7,50; 7,64-7,58/7,35; 7,35/7,14. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,61/150,5; 7,85-7,80/130,8; 7,85-7,80/130,1; 7,64-7,58/132,6; 7,64-7,58/126,9; 7,50/128,5; 7,40/121,1; 7,35/132,1; 7,14/128,7. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,61/144,1; 8,61/121,1; 7,85-7,80/196,0; 7,85-7,80/140,2; 7,85-

7,80/132,6; 7,85-7,80/130,8; 7,85-7,80/130,1; 7,85-7,80/126,9; 7,64-7,58/137,5; 7,64-7,58/132,1; 7,64-7,58/130,8; 7,64-7,58/130,1; 7,64-7,58/126,9; 7,50/137,7; 7,50/128,7; 7,50/121,1; 7,40/150,5; 7,40/128,7; 7,40/121,1; 7,35/144,1; 7,35/128,7; 7,35/126,9; 7,14/140,2; 7,14/132,1; 7,14/121,1. **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 51 (16); 77 (59); 105 (69); 151 (19); 152 (51); 180 (18); 208 (94);  $[M^+]$  285 (100);  $[M^++1]$  286 (21). **HRMS (TOF; ESI<sup>+</sup>)**: calculado para  $C_{20}H_{15}NNaO^+$  (M + Na)<sup>+</sup>:308,1046; encontrado: 308,1058.

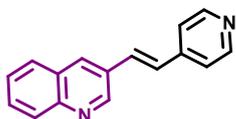


### (E)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→40:60) y aislado como un aceite amarillo.<sup>6</sup> CAS: [223386-36-5].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (dd; J = 4,7; 1,4 Hz; 2H); 7,34 (dd; J = 4,7; 1,4 Hz; 2H); 7,21 (d; J = 16,3 Hz; 1H); 6,96 (d; J = 16,2 Hz; 1H); 6,68 (d; J = 2,2 Hz; 2H); 6,45 (t; J = 2,2 Hz; 1H); 3,83 (s; 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,2 (C); 150,3 (CH); 144,6 (C); 138,2 (C); 133,3 (CH); 126,6 (CH); 121,0 (CH); 105,2 (CH); 101,1 (CH); 55,5 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 8,57/7,34; 7,21/6,96; 6,68/6,45. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,57/150,3; 7,34/121,0; 7,21/133,3; 6,96/126,6; 6,68/105,2; 6,45/101,1; 3,83/55,5. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,57/150,3; 8,57/144,6; 8,57/121,0; 7,34/150,3; 7,34/126,6; 7,34/121,0; 7,21/144,6; 7,21/105,2; 6,96/138,2;

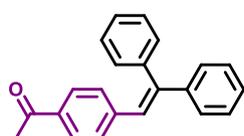
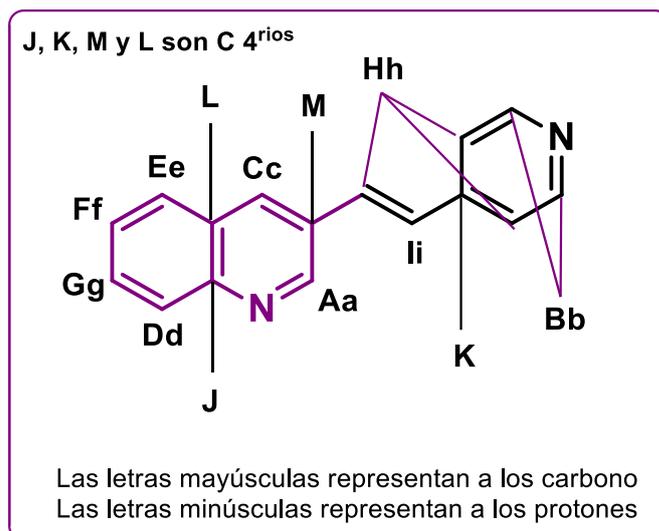
6,96/121,0; 6,68/161,2; 6,68/133,3; 6,68/195,2; 6,68/101,1; 6,45/161,2; 6,45/105,2; 3,83/161,2. **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 154 (15); 166 (15); 167 (23); 210 (19); 240 (52); [ $M^+$ ] 241 (100).



**(E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes acetato de etilo/etanol (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 66%). **p.f.**: 113-115°C.

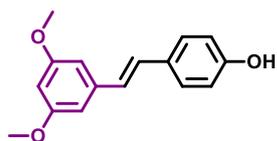
**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 9,13 (d;  $J = 2,2$  Hz; 1H) (**a**); 8,63 (dd;  $J = 4,6$ ; 1,4 Hz; 2H) (**b**); 8,22 (d;  $J = 2,0$  Hz; 1H) (**c**); 8,11 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H) (**d**); 7,84 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H) (**e**); 7,72 (ddd;  $J = 8,4$ ; 6,9; 1,4 Hz; 1H) (**f**); 7,57 (ddd;  $J = 8,1$ ; 7,0; 1,1 Hz; 1H) (**g**); 7,45-7,41 (m; 3H) (**h**); 7,23 (d;  $J = 16,4$  Hz; 1H) (**i**).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 150,5 (CH) (**B**); 149,3 (CH) (**A**); 148,1 (C) (**J**); 144,1 (C) (**K**); 133,6 (CH) (**C**); 130,0 (CH) (**F**); 129,9 (CH) (**H**); 129,5 (CH) (**D**); 129,3 (C) (**L**); 128,3 (CH) (**I**); 128,1 (CH) (**E**); 128,0 (C) (**M**); 127,4 (CH) (**G**); 121,0 (CH) (**H**).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 9,13/8,22; 8,63/7,45-7,41; 8,11/7,72; 7,84/7,57; 7,72/7,57; 7,45-7,41/7,23.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 9,13/149,3; 8,63/150,5; 8,22/133,6; 8,11/129,5; 7,84/128,1; 7,72/130,0; 7,57/127,4; 7,45-7,41/129,9; 7,45-7,41/121,0; 7,23/128,3.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 9,13/148,1; 9,13/133,6; 9,13/129,3; 8,63/150,5; 8,63/144,1; 8,63/121,0; 8,22/149,3; 8,22/148,1 8,22/129,9; 8,22/128,1; 8,11/128,0; 8,11/127,4; 7,84/148,1; 7,84/133,6; 7,84/130,0; 7,72/148,1; 7,72/128,1; 7,57/130,0; 7,57/129,5; 7,57/128,1; 7,45-7,41/150,5; 7,45-7,41/149,3; 7,45-7,41/144,1; 7,45-7,41/133,6; 7,45-7,41/128,3; 7,45-7,41/121,0; 7,23/129,9; 7,23/129,3; 7,23/121,0. **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 51 (17); 102 (22); 204 (44); 231 (100); [ $M^+$ ] 232 (99); [ $M^++1$ ] 233 (18). **HRMS (TOF; ESI $^+$ )**: calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}^+$  ( $M + \text{Na}$ ) $^+$ :255,0893; encontrado: 255,0888.



### 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)

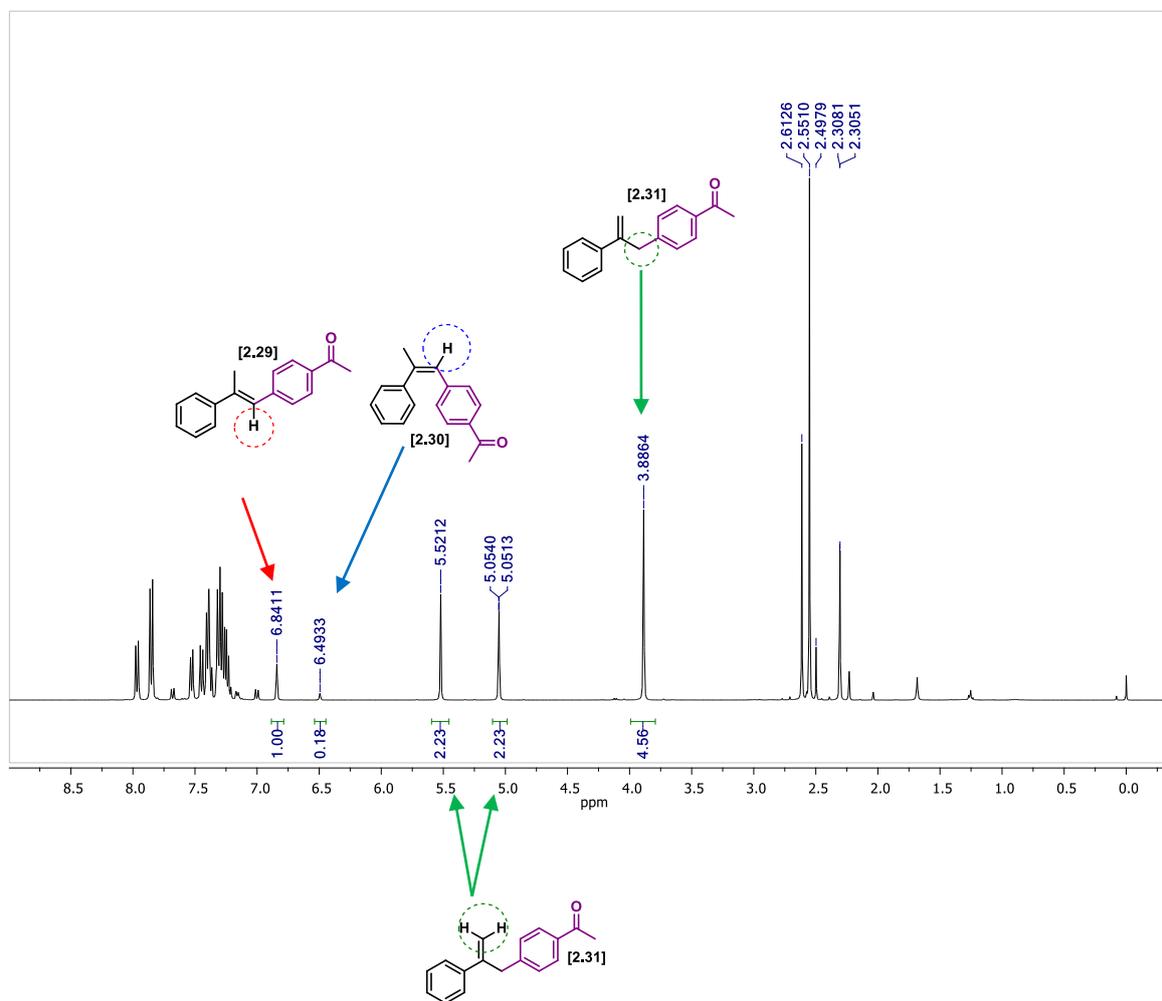
El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 15%).<sup>7</sup> CAS: [55004-88-1]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,72 (d; J = 8,5 Hz; 2H); 7,35-7,31 (m; 8H); 7,20-7,17 (m; 2H); 7,09 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,99 (s; 1H); 2,53 (s; 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 197,7 (C); 145,4 (C); 143,0 (C); 142,5 (C); 140,0 (C); 135,2 (C); 130,4 (CH); 129,7 (CH); 128,9 (CH); 128,4 (CH); 128,2 (CH); 128,1 (CH); 128,0 (CH); 127,9 (CH); 127,1 (CH); 26,7 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,72/7,09; 7,72/6,99; 7,35-7,31/7,20-7,17; 7,09/6,99. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,72/128,2; 7,35-7,31/128,9; 7,35-7,31/128,4; 7,35-7,31/128,1; 7,35-7,31/128,0; 7,35-7,31/127,9; 7,20-7,17/130,4; 7,09/129,7; 6,99/127,1; 2,53/26,7. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,72/197,7; 7,72/142,5; 7,72/128,2; 7,35-7,31/145,4; 7,35-7,31/143,0; 7,35-7,31/140,0; 7,35-7,31/128,9; 7,35-7,31/128,4; 7,35-7,31/128,0; 7,20-7,17/127,9; 7,09/135,2; 7,09/129,7; 7,09/127,1; 6,99/145,4; 6,99/143,0; 6,99/140,0; 6,99/129,7; 2,53/197,7; 2,53/135,3; 2,53/128,2. CG-MS (70eV) m/z (%): 43 (44); 113 (15); 126 (32); 178 (15); 215 (16); 226 (15); 239 (34); 240 (26); 252 (30); 253 (36); 25 (40); 283 (82); 284 (21); [M<sup>+</sup>] 298 (100); [M<sup>+</sup>+1] 299 (22).

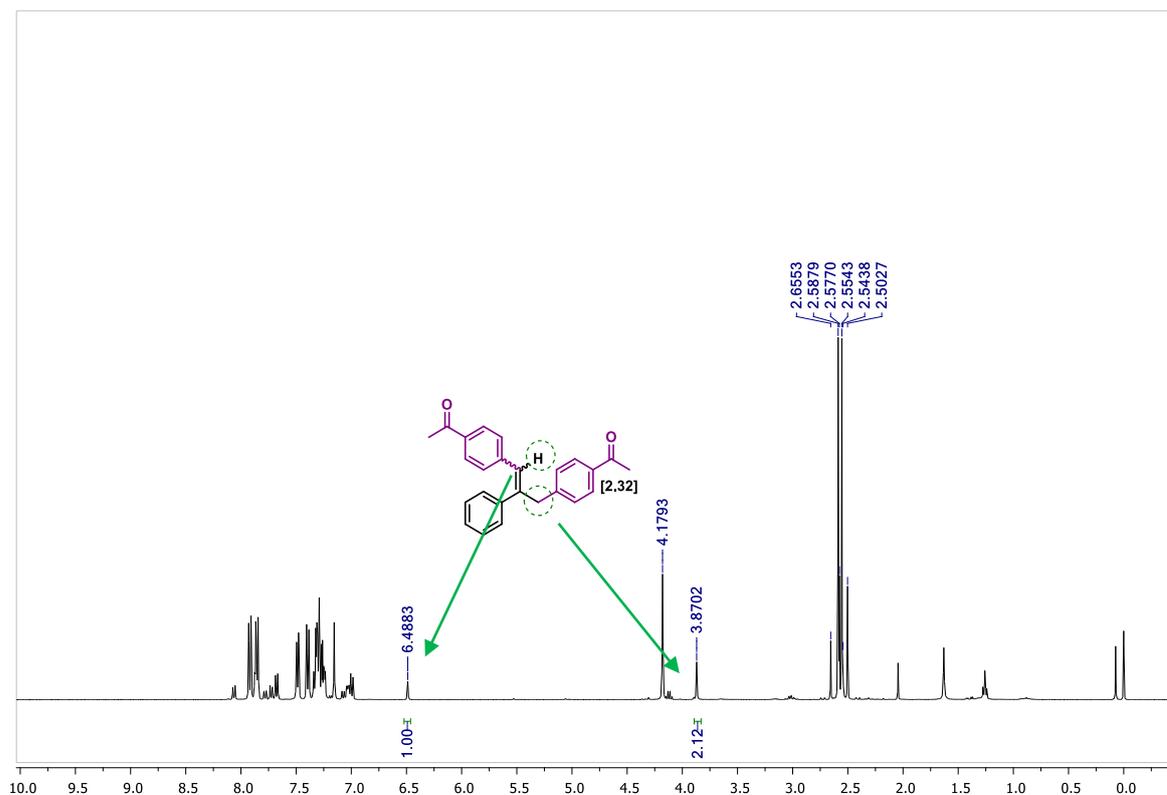
**(E)-4-(3,5-dimethoxiestiril)fenol o (E)-pteroestilbeno (2.26)**

El producto fue purificado por cromatografía radial (cromatografía centrífuga en placa fina) con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→70:30) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 34%).<sup>8</sup> CAS: [537-42-8].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 7,02 (d; *J* = 16,2 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 16,2 Hz; 1H); 6,81 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 6,65 (d; *J* = 2,2 Hz; 2H); 6,38 (t; *J* = 2,2 Hz; 1H); 5,28 (s; 1H); 3,82 (s; 6H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,1 (C); 155,6 (C); 139,8 (C); 130,2 (C); 128,9 (CH); 128,1 (CH); 126,7 (CH); 115,8 (CH); 104,6 (CH); 99,8 (CH); 55,5 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,39/6,81; 7,02/6,88; 6,65/6,38. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,39/128,1; 7,02/128,9; 6,88/126,7; 6,81/115,8; 6,65/104,6; 6,38/99,8; 3,82/55,5. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,39/155,6; 7,39/128,9; 7,39/128,1; 7,02/139,8; 7,02/128,1; 7,02/126,7; 6,88/130,2; 6,88/128,9; 6,88/104,6; 6,81/155,6; 6,81/130,2; 6,81/115,8; 6,65/161,1; 6,65/126,7; 6,65/104,6; 6,65/99,8; 6,38/161,1; 6,38/104,6; 3,82/161,1. CG-MS (70eV) *m/z* (%): 76 (15); 181 (20); 182 (17); 207 (59)225 (18); [*M*<sup>+</sup>] 256 (100); [*M*<sup>+</sup>+1] 257 (34).

7.2.6- Reacción entre 4-bromoacetofenona (2.1) y  $\alpha$ -metilestireno (2.29)7.2.6.1-  $^1\text{H}$  RMN productos de monosustitución entre  $\alpha$ -metil estireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II)

7.2.6.2-  $^1\text{H}$  RMN productos de doble sustitución entre  $\alpha$ -metilestireno (2.29) y 4-bromoacetofenona (2.1) (Esquema 2.15, Capítulo II)



### 7.3- Sección experimental Capítulo III

#### 7.3.1- Reactivos utilizados

4-bromoacetofenona (3.1), 4-bromotrifluorometilbenceno (3.2), 4-bromobenzofenona (3.3), 4-bromobenzonitrilo (3.4), 2-bromonaftaleno (3.5), 4-bromo-1,1'-bifenilo (3.6), 4-bromotolueno (3.7), 2-bromotolueno (3.8), 4-bromoanisol (3.9), 4-iodoanisol (3.10), 1,4-diiodobenceno (3.11), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (3.12), 4-cloroacetofenona (3.32), 4-clorobenzaldehído (3.33), 4-cloronitrobenceno (3.34), 2-bromopiridina (3.35), 3-bromoquinolina (3.36), 2-bromoacetofenona (3.37), tributil(fenil)estannano (3.13), 2-(tributilestanil)tiofeno (3.14), tributil(vinil)estannano (3.15), fenantreno (como patrón interno), docosano

(como patrón interno) fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa.

### 7.3.2- Procedimiento general empleado para las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

En un tubo de reacción de 25 mL con llave (schlenk), equipado con un agitador magnético, se colocó 0,25 mmoles del electrófilo orgánico (1 equivalente, 3.[1-12, 32-37]), 0,3 mmoles del compuesto organoestannano (1,2 equivalentes, 3.[13-15]), 0,5 mmoles de base (2 equivalentes), 0,05-0,25% de PVP NPs Pd ( $1,25 \times 10^{-4}$  –  $6,25 \times 10^{-4}$  mmoles) y se llevó a un volumen de 2 mL en una mezcla de solventes H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Primero, se realizaron tres ciclos de desgasificación a los compuestos sólidos empleando una bomba de vacío y nitrógeno para eliminar el oxígeno presente en la mezcla de reacción. Posteriormente, se adicionaron los compuestos líquidos y bajo agitación se agregó la solución de NPs. Luego, se cerró el tubo con un tapón adecuado y, bajo atmósfera inerte, la mezcla de reacción fue llevada a 90°C durante tiempos que fueron de 2,5 a 24 horas empleando calentamiento convencional. Una vez finalizada la reacción y cuando ésta alcanzó la temperatura ambiente, se realizó una extracción líquido-líquido con agua y acetato de etilo (3x15 mL). Cuando la mezcla de reacción se cuantificó, se le agregó una cantidad conocida de patrón interno (*fenantreno y/o docosano*) y posteriormente, se procedió a realizar las extracciones. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. Las reacciones procesadas fueron analizadas por CG, CG-MS, TLC y la purificación se realizó mediante columna cromatográfica con sílica-gel.

### 7.3.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille

En un tubo de reacción de 25 mL con llave (schlenk), equipado con agitador magnético, se agregó 0,25 mmoles de 4-bromobenzofenona (3.1), 0,3 mmoles de tributi(fenil)estannano (3.13), 0,5 mmoles de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,1% de PVP NPs Pd, y se llevó a un volumen de 2 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. El orden

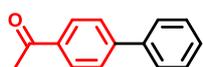
y procedimiento del agregado de los reactivos es el mismo que se detalló en la *Sección 7.3.2*. Luego, se cerró el tubo con un tapón adecuado y, bajo atmósfera inerte, la mezcla de reacción fue llevada a 90°C durante 4 horas empleando calentamiento convencional. Una vez que terminó la reacción y la misma alcanzó la temperatura ambiente, se adicionaron nuevamente los sustratos en sus respectivas cantidades, a excepción del catalizador, bajo atmósfera inerte. La nueva mezcla de reacción fue llevada a 4 mL de una mezcla H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Posteriormente, se cerró el tubo y esta nueva mezcla de reacción se calentó por 4 horas a 90°C empleando calentamiento convencional. De esta forma, se procedió a estudiar sucesivos ciclos de reacción. Una vez que se realizaron los ciclos deseados, cuando la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se le adicionó una cantidad conocida de patrón interno (*fenantreno y/o docosano*), y se procedió a realizar extracciones líquido-líquido con acetato de etilo y agua Milli-Q. Posteriormente, se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente. Finalmente, las mezclas de reacción fueron analizadas y cuantificadas por CG.

#### *7.3.4- Procedimiento general empleado para las reacciones en tándem Stille- Mizoroki-Heck por calentamiento con MO*

En un tubo de reacción de 10 mL específico para MO, equipado con un agitador magnético, se colocó 0,25 mmoles del electrófilo orgánico (2 equivalente, 3.[1,12]), 0,125 mmoles de tributil(vinil)estannano (1 equivalentes, [3.15]), 0,5 mmoles de base (4 equivalentes), 0,1-0,2% de PVP NPs Pd ( $2,5 \times 10^{-4}$  –  $5 \times 10^{-4}$  mmoles) y se llevó a un volumen de 2 mL quedando una mezcla de solventes H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1. Luego, se cerró el tubo con un tapón adecuado para llevar a cabo reacciones con calentamiento por MO en sistemas cerrados, calentando la mezcla de reacción 130°C durante 30 minutos (método dinámico). Una vez finalizada la reacción, se realizó una filtración por celite empleando diclorometano y acetato de etilo como solventes. Cuando la mezcla de reacción se cuantificó, se le agregó una cantidad conocida de patrón interno (*trans-estilbeno*), y posteriormente se procedió a realizar la filtración. La fase orgánica obtenida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. Las reacciones procesadas fueron analizadas por CG, CG-

MS, TLC y su purificación se realizó mediante columna cromatográfica con sílica-gel.

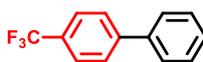
### 7.3.5- Caracterización de los compuestos sintetizados



#### 1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona; 4-acetilbifenilo (3.16)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→80:20) y aislado como un sólido blanco.<sup>9</sup> CAS: [92-91-1].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,05-8,02 (m; 2H); 7,71-7,67 (m; 2H); 7,63 (dt; *J* = 8,3; 1,8 Hz; 2H); 7,49-7,45 (m; 2H); 7,43-7,38 (m; 1H); 2,64 (s; 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 197,8 (C); 145,9 (C); 140,0 (C); 136,0 (C); 129,1(CH); 129,0 (CH); 128,4 (CH); 127,4 (CH); 127,3 (CH); 26,8 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 8,05-8,02/7,71-7,67; 7,63/7,49-7,45/7,43-7,68; 7,49-7,45/7,43-7,68. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,05-8,02/129,0; 7,71-7,67/127,3; 7,63/127,4; 7,49-7,45/129,1; 7,43-7,38/128,4; 2,64/26,8. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 8,05-8,02/128,4; 8,05-8,02/145,9; 8,05-8,02/197,8; 7,71-7,67/127,3; 7,71-7,67/136,0; 7,71-7,67/140,0; 7,63/127,4; 7,63/145,9; 7,49-7,45/128,4; 7,49-7,45/136,0; 7,43-7,38/127,4; 2,64/197,9. CG-MS (70eV) *m/z* (%): 76 (27); 151 (20); 152 (49); 153 (40); 181 (100); 182 (11); [M<sup>+</sup>] 196 (47).

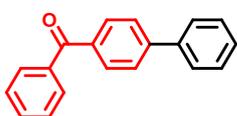


#### 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano y aislado como un sólido blanco (r.a.: 46%).<sup>10</sup> CAS [398-36-7].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69 (s; 4H); 7,60-7,58 (m; 2H); 7,49-7,45 (m; 2H); 7,40 (t; *J* = 7,3 Hz; 1H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 144,9 (C); 139,9 (C); 129,5 (q; *J* = 32 Hz; C); 129,1 (CH); 128,3 (CH); 127,6 (CH); 127,4 (CH); 125,9 (q; *J* = 3,7 Hz; CF<sub>3</sub>); 124,5 (q; *J* = 270 Hz; C). <sup>19</sup>F RMN (377 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: -62,36. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,60-7,58/7,49-7,45. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,69/127,6; 7,69/125,9; 7,60-7,58/127,4; 7,49-7,45/129,1; 7,40/128,3. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> /δ<sub>C</sub>: 7,69/144,9; 7,69/139,9; 7,69/129,3; 7,69/127,6; 7,69/127,4; 7,69/125,9; 7,69/123,1; 7,60-7,58/144,9; 7,60-7,58/128,3; 7,60-7,58/127,4; 7,49-7,45/139,9

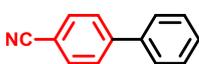
7,49-7,45/129,1; 7,40/127,4. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 152 (29); 153 (21); 201 (11);  $[M^+]$  222 (100);  $[M^++1]$  223 (13).



**[1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona, 4-benzoilbifenil (3.18)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→80:20) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 58%).<sup>10</sup> **CAS**: [2128-93-0].

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,91-7,89 (m; 2H); 7,86-7,83 (m; 2H); 7,72-7,70 (m; 2H); 7,67-7,65 (m; 2H); 7,63-7,59 (m; 1H); 7,53-7,47 (m; 4H); 7,43-7,39 (m; 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 196,5 (CO) 145,4 (C); 140,1 (C); 137,9 (C); 136,4 (C); 132,5 (CH); 130,8 (CH); 130,1 (CH); 129,1 (CH); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 127,4 (CH); 127,1 (CH).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,91-7,89/7,72-7,70; 7,86-7,83/7,63-7,59; 7,86-7,83/7,53-7,47; 7,67-7,65/7,53-7,47; 7,67-7,65/7,43-7,39; 7,63-7,59/7,53-7,47; 7,53-7,47/7,43-7,39.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,91-7,89/130,8; 7,86-7,83/130,1; 7,72-7,70/127,1; 7,67-7,65/127,4; 7,63-7,59/132,5; 7,53-7,47/128,4; 7,53-7,47/129,1; 7,43-7,39/128,3.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,91-7,89/127,1; 7,91-7,89/130,8; 7,91-7,89/145,4; 7,91-7,89/196,5; 7,86-7,83/130,1; 7,86-7,83/132,5; 7,86-7,83/196,5; 7,72-7,70/127,1; 7,72-7,70/136,4; 7,72-7,70/140,1; 7,67-7,65/127,4; 7,67-7,65/128,3; 7,67-7,65/145,4; 7,63-7,59/130,1; 7,53-7,47/128,4; 7,53-7,47/129,1; 7,53-7,47/137,9; 7,53-7,47/140,1; 7,43-7,39/127,4. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 77 (32); 105 (27); 151 (11); 152 (42); 153 (21); 181 (100); 182 (14);  $[M^+]$  258 (60);  $[M^++1]$  259 (10).

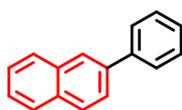


**[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 56%).<sup>10</sup> **CAS** [2920-38-9].

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,74-7,67 (m; 1H); 7,61-7,58 (m; 1H); 7,51-7,41 (m; 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 145,8 (C); 139,3 (C); 132,7 (CH); 129,2 (CH); 128,8 (CH); 127,8 (CH); 127,3 (CH); 119,0 (C); 111,0 (C).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,61-7,58/7,51-7,41.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,74-7,67/132,7; 7,74-7,67/127,8; 7,61-7,58/127,3; 7,61-7,58/129,2; 7,51-7,41/129,2; 7,51-7,41/128,8.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;**

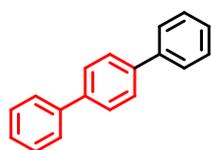
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,74-7,67/145,8; 7,74-7,67/139,3; 7,74-7,67/132,7; 7,74-7,67/127,8; 7,74-7,67/119,0; 7,74-7,67/110,0; 7,61-7,58/145,8; 7,61-7,58/128,8; 7,61-7,58/127,3; 7,51-7,41/139,3; 7,51-7,41/129,2; 7,51-7,41/127,3. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 76 (14); 151 (15); 178 (25);  $[M^+]$  179 (100);  $[M^++1]$  180 (14).



### 2-fenilnaftaleno (3.20)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano y aislado como un sólido blanco.<sup>9</sup> **CAS: [612-94-2]**.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 8,07 (d;  $J = 1,2$  Hz; 1H); 7,95-7,87 (m; 3H); 7,78-7,73 (m; 3H); 7,55-7,46 (m; 4H); 7,40 (tt;  $J = 7,4$  Hz; 1,5 Hz; 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 141,3 (C); 138,7(C); 133,9(C); 132,8 (C); 129,0 (CH); 128,5 (CH); 128,3 (CH); 127,8 (CH); 127,6 (CH); 127,5 (CH); 126,4 (CH); 126,1 (CH); 125,9 (CH); 125,7 (CH).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 8,07/7,78-7,73; 7,95-7,87/7,78-7,73; 7,95-7,87/7,55-7,46; 7,78-7,73/7,55-7,46; 7,78-7,73/7,40; 7,55-7,46/7,40.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 8,07/125,9; 7,95-7,87/127,8; 7,95-7,87/128,3; 7,95-7,87/128,5; 7,78-7,73/125,7; 7,78-7,73/127,6; 7,55-7,46/126,1; 7,55-7,46/126,4; 7,55-7,46/129,0; 7,40/127,5.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 8,07/125,7; 8,07/132,7; 8,07/141,3; 7,95-7,87/126,1; 7,95-7,87/126,4; 7,95-7,87/127,8; 7,95-7,87/132,8; 7,95-7,87/133,9; 7,95-7,87/138,7; 7,78-7,73/125,9; 7,78-7,73/127,5; 7,78-7,73/127,6; 7,78-7,73/132,8; 7,78-7,73/138,7; 7,55-7,46/127,5; 7,55-7,46/127,8; 7,55-7,46/128,3; 7,55-7,46/129,0; 7,55-7,46/141,3; 7,40/127,6. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 101 (21); 102 (10); 202 (37); 203 (28);  $[M^+]$  204 (100);  $[M^++1]$  205 (14).

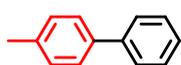


### p-terfenilo (3.21)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/diclorometano éter (100:0 $\rightarrow$ 90:10), posterior recristalización con diclorometano, y aislado como un sólido blanco (r.a.: 53%).<sup>10</sup> **CAS [92-94-4]**.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,70-7,65 (m; 8H); 7,50-7,46 (m; 4H); 7,38 (t;  $J = 7,3$  Hz; 2H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 140,8 (C); 140,3 (C); 128,9 (CH); 127,6 (CH); 127,5 (CH); 127,2 (CH).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,70-7,65/7,50-7,46; 7,70-7,65/7,38; 7,50-7,46/7,38.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400**

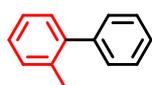
MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,70-7,65/127,2; 7,70-7,65/128,9; 7,38/127,5.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,70-7,65/127,5; 7,70-7,65/140,3; 7,50-7,46/128,9; 7,50-7,46/140,8; 7,38/127,2. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 115 (14); 228 (14);  $[M^+]$  230 (100);  $[M^++1]$  231 (20).



#### 4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano obteniéndose el producto y aislado como un sólido blanco.<sup>9</sup> CAS: [644-08-6].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,58-7,55 (m; 2H); 7,50-7,47 (m; 2H); 7,43-7,39 (m; 2H); 7,32 (dt;  $J = 9,3; 4,3$  Hz; 1H); 7,25-7,23 (m; 2H); 2,38 (s; 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 141,3 (C); 138,5 (C); 137,1 (C); 129,6 (CH); 128,9 (CH); 127,2 (CH); 127,1 (CH); 21,2 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,58-7,55/7,43-7,39; 7,58-7,55/7,32; 7,50-7,47/7,25-7,23; 7,43-7,39/7,32; 7,25-7,23/2,38.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,58-7,55/127,2-127,1; 7,50-7,47/127,2-127,1; 7,43-7,39/128,9; 7,32/127,2-127,1; 7,25-7,23/129,6; 2,38/21,2.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,58-7,55/138,5; 7,50-7,47/127,1; 7,50-7,47/137,1; 7,50-7,47/141,3; 7,43-7,39/128,9; 7,43-7,39/141,3; 7,32/127,2; 7,32/127,2; 7,25-7,23/129,6; 7,25-7,23/138,5; 7,25-7,23/21,2; 2,38/129,6; 2,38/137,1. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 82 (17); 152 (24); 153 (19); 165 (28); 167 (70);  $[M^+]$  168 (100);  $[M^++1]$  169 (13).

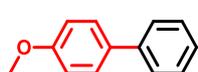


#### 2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano y aislado como un aceite incoloro.<sup>9</sup> CAS: [643-58-3].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43-7,38 (m; 2H); 7,34-7,31 (m; 3H); 7,26-7,22 (m; 4H); 2,27 (s; 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142,1(C); 142,0 (C); 135,5 (C); 130,4 (CH); 129,9 (CH); 129,3 (CH); 128,2 (CH); 127,4 (CH); 126,9 (CH); 125,9 (CH); 20,6 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,43-7,38/7,34-7,31.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,43-7,38/128,2; 7,34-7,31/129,3; 7,34-7,31/128,2; 7,34-7,31/127,4; 7,34-7,31/125,9; 7,26-7,22/130,4; 7,26-7,22/129,9; 7,26-7,22/127,4; 7,26-7,22/125,9.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,43-7,38/142,1; 7,43-7,38/142,0; 7,43-7,38/128,2; 7,34-7,31/142,1; 7,34-7,31/142,0; 7,34-7,31/129,3; 7,34-7,31/126,9; 7,26-7,22/142,1;

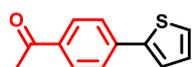
7,26-7,22/142,0; 7,26-7,22/135,5; 7,26-7,22/130,4; 7,26-7,22/129,9; 7,26-7,22/127,4; 7,26-7,22/125,9; 2,27/142,1; 2,27/142,0; 2,27/135,5; 2,27/130,4. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 115 (15); 152 (33); 153 (44); 165 (42); 166 (14); 167 (88);  $[M^+]$  168 (100);  $[M^++1]$  169 (14).



#### 4-metoxi-1-1'-bifenilo (3.24)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco.<sup>11</sup> **CAS**: [613-37-6].

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,55-7,51 (m; 4H); 7,42-7,38 (m; 2H); 7,31-7,27 (m; 1H); 6,97 (d;  $J = 8,7$  Hz; 2H); 3,83 (s; 3H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 159,3 (C); 140,9 (C); 133,9 (C); 128,8 (CH); 128,2 (CH); 126,9 (CH); 126,8 (CH); 114,3 (CH); 55,4 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,55-7,51/7,42-7,38; 7,55-7,51/7,31-7,27; 7,55-7,51/6,97; 7,42-7,38/7,31-7,27.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,55-7,51/126,8; 7,55-7,51/126,9; 7,55-7,51/128,2; 7,42-7,38/128,8; 7,31-7,27/126,8; 7,31-7,27/126,9; 6,97/114,3; 3,83/55,4.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,55-7,51/126,8; 7,55-7,51/126,9; 7,55-7,51/133,9; 7,55-7,51/140,9; 7,55-7,51/159,3; 7,42-7,38/128,8; 7,42-7,38/140,9; 7,42-7,38/126,9; 6,97/114,3; 6,97/133,9; 6,97/159,3; 3,83/159,3. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 115 (34); 139 (11); 141 (47); 169 (50);  $[M^+]$  184 (100);  $[M^++1]$  185 (14).

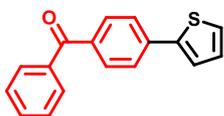


#### 1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/diclorometano (100:0→95:5) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 55%).<sup>12</sup> **CAS** [35294-37-2].

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,96 (dt;  $J = 8,5$ ; 1,8 Hz; 2H); 7,68 (dt;  $J = 8,5$ ; 1,8 Hz; 2H); 7,42 (dd;  $J = 5,1$ ; 1,0 Hz; 1H); 7,36 (dd;  $J = 5,1$ ; 1,0 Hz; 1H); 7,11 (dd;  $J = 5,1$ ; 3,7 Hz 1H); 2,60 (s; 3H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 197,4 (C); 143,0 (C); 138,9 (C); 135,8 (C); 129,2 (CH); 128,5 (CH); 126,5 (CH); 125,7 (CH); 124,7 (CH); 26,6 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,96/7,68; 7,42/7,11; 7,36/7,11.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,96/129,2; 7,96/125,7; 7,68/129,2; 7,68/125,7; 7,42/124,7; 7,36/126,5; 7,11/128,5.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,96/197,4; 7,96/138,9; 7,96/129,2; 7,68/143,0; 7,68/135,8; 7,68/125,7; 7,42/143,0; 7,42/138,9; 7,42/128,5;

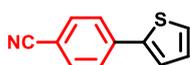
7,42/126,5; 7,36/143,0; 7,36/128,5; 7,36/124,7; 7,11/143,0; 7,11/126,5; 7,11/124,7; 2,60/197,4; 2,60/135,8; 2,60/129,2. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 79 (15); 115 (63); 158 (10); 159 (21); 187 (100); 188 (12); [ $M^+$ ] 202 (67).



**fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 24%).<sup>13</sup> **CAS [1009119-21-4]**.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,85-7,80 (m; 4H); 7,73-7,71 (m; 2H); 7,62-7,58 (m; 1H); 7,51-7,48 (m; 2H); 7,45 (dd;  $J = 3,6; 1,0$  Hz; 1H); 7,38 (dd;  $J = 6,1; 1,0$  Hz; 1H); 7,13 (dd;  $J = 5,0; 3,7$  Hz; 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 196,1 (C); 143,2 (C); 138,4 (C); 137,8 (C); 136,2 (C); 132,5 (CH); 131,1 (CH); 130,1 (CH); 128,5 (CH); 128,4 (CH); 126,5 (CH); 125,6 (CH); 124,7 (CH).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,85-7,80/7,73-7,71; 7,85-7,80/7,62-7,58; 7,85-7,80/7,51-7,58; 7,45/7,38; 7,45/7,13.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,85-7,80/131,1; 7,85-7,80/130,1; 7,85-7,80/128,4; 7,85-7,80/125,6; 7,73-7,71/131,1; 7,73-7,71/125,6; 7,62-7,58/132,5; 7,51-7,48/132,5; 7,51-7,48/128,4; 7,45/124,7; 7,38/126,5; 7,13/128,5.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$** : 7,85-7,80/196,1; 7,85-7,80/138,4; 7,85-7,80/132,5; 7,85-7,80/131,1; 7,85-7,80/130,1; 7,73-7,71/143,2; 7,73-7,71/136,2; 7,73-7,71/125,6; 7,62-7,58/130,1; 7,62-7,58/126,5; 7,51-7,48/137,8; 7,51-7,48/130,1; 7,51-7,48/128,4; 7,45/143,1; 7,45/138,4; 7,45/128,5; 7,45/126,5; 7,38/143,1; 7,38/128,5; 7,38/124,6; 7,13/143,1; 7,13/126,5; 7,13/124,7. **CG-MS (70eV)  $m/z$  (%)**: 51 (10); 77 (33); 105 (26); 115 (43); 159 (11); 187 (100); 188 (12) [ $M^+$ ] 264 (66); [ $M^++1$ ] 265 (11).

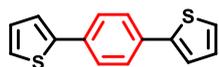


**4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:0→85:15) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 30%).<sup>14</sup> **CAS [15961-46-3]**.

**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 7,67 (dd;  $J = 17,9; 8,2$  Hz; 4H); 7,43-7,40 (m; 2H); 7,13 (t;  $J = 4,1$ ; 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 142,2 (C); 138,8 (C); 132,9 (CH); 128,7 (CH); 127,2 (CH); 126,2 (CH); 125,2 (CH); 118,9 (C); 110,7 (C).  **$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$** : 7,43-7,40/7,13.  **$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400**

MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,67/132,9; 7,67/126,2; 7,43-7,40/127,2; 7,43-7,40/125,2; 7,13/128,7.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,67/142,2; 7,67/138,8; 7,67/132,9; 7,67/127,2; 7,67/126,2; 7,67/118,9; 7,67/110,7; 7,43-7,40/142,2; 7,43-7,40/138,8; 7,43-7,40/132,9; 7,43-7,40/128,7; 7,43-7,40/127,2; 7,43-7,40/125,2; 7,13/142,2; 7,13/127,2; 7,13/125,2. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 140 (17); 141 (15);  $[M^+]$  185 (100);  $[M^++1]$  186 (12).



### 1,4-di(thiophen-2-il)benceno (3.28)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano y aislado como un sólido blanco (r.a.: 78%).<sup>9</sup> CAS [23354-94-1].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63 (s; 4H); 7,34 (dd;  $J = 3,6; 1,1$  Hz; 2H); 7,29 (dd;  $J = 5,6; 1,1$  Hz; 2H); 7,10 (dd;  $J = 5,1; 3,6$  Hz; 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144,1 (C); 133,7 (C); 128,2 (CH); 126,5 (CH); 125,0 (CH); 123,2 (CH).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,34/7,29; 7,34/7,10.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,63/126,5; 7,34/123,2; 7,29/125,0; 7,10/128,2.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,63/144,1; 7,63/133,7; 7,63/126,5; 7,34/144,1; 7,34/133,7; 7,34/128,2; 7,34/125,0; 7,29/144,1; 7,29/128,2; 7,29/123,2; 7,10/144,1; 7,10/125,0; 7,10/123,2. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%):  $[M^+]$  242 (100);  $[M^++1]$  243 (16);  $[M^++2]$  244 (10).

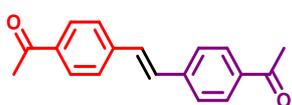


### 1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/diclorometano (90:10  $\rightarrow$  50:50) y aislado como un aceite incoloro.<sup>15</sup> CAS [10537-63-0].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,93 (d;  $J = 8,3$  Hz; 2H); 7,49 (d;  $J = 8,3$  Hz; 2H); 6,76 (dd;  $J = 17,6; 10,9$  Hz; 1H); 5,88 (d;  $J = 17,6$  Hz; 1H); 5,40 (d;  $J = 10,9$  Hz; 1H); 2,60 (s; 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197,7 (C); 142,2 (C); 136,5 (C); 136,1 (CH); 128,9 (CH); 126,4 (CH); 116,9 (CH); 26,7 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,93/7,49; 6,76/5,88; 6,76/5,40; 5,88/5,40.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,93/128,9; 7,49/126,4; 6,76/136,1; 5,88/116,9; 5,40/116,9; 2,60/26,7.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,93/197,7; 7,93/142,2; 7,93/128,9; 7,49/136,4; 7,49/136,1; 7,49/126,4; 6,75/126,4; 5,88/142,2; 5,88/136,1; 5,40/142,2; 2,60/197,7; 2,60/136,4; 2,60/128,9. CG-MS

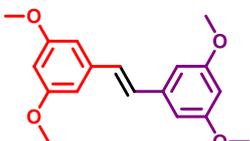
(70eV)  $m/z$  (%): 43 (13); 51 (18); 59 (11); 77 (34); 102 (10); 103 (44); 131 (100); 132 (11);  $[M^+]$  146 (36).



**(E)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona (3.30)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:0→50:50) y aislado como un sólido amarillo (r.a.: 36%).<sup>16</sup> CAS: [6536-02-3].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (d;  $J = 8,5$  Hz; 4H); 7,62 (d;  $J = 8,4$  Hz; 4H); 7,25 (s; 2H); 2,62 (s; 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197,5 (C); 141,4 (C); 136,6 (C); 130,3 (CH); 129,1 (CH); 127,0 (CH); 26,7 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,97/7,62.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,97/129,1; 7,62/127,0; 7,25/130,3; 2,62/26,7.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,97/197,5; 7,97/141,4; 7,97/129,1; 7,62/136,6; 7,62/130,3; 7,62/127,0; 7,25/141,4; 7,25/127,0; 2,62/197,5; 2,62/136,6. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 43 (100); 176 (15); 249 (95);  $[M^+]$  264 (48).



**(E)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:00→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 41%).<sup>17</sup> CAS: [80715-09-9].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,01 (s; 2H); 6,66 (d;  $J = 2,2$  Hz; 4H); 6,40 (t;  $J = 2,2$  Hz; 2H); 3,83 (s; 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161,1 (C); 139,3 (C); 129,3 (CH); 104,8 (CH); 100,3 (CH); 55,5 ( $\text{CH}_3$ ).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 7,01/6,66; 6,66/6,40.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,01/129,3; 6,66/104,8; 6,40/100,3; 3,83/55,5.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 7,01/139,3; 7,01/129,3; 7,01/104,8; 6,66/161,1; 6,66/129,3; 6,66/104,8; 6,66/100,3; 6,40/161,1; 104,8; 3,83/161,1. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 152 (15); 254(15); 269 (49); 270 (22); 299 (16);  $[M^+]$  300 (100);  $[M^++1]$  301 (15).

## 7.4- Sección experimental Capítulo IV

### 7.4.1- Reactivos utilizados

4-cloronitrobenzeno (4.1), 2-cloronitrobenzeno (4.2), nitrobenzeno (4.3), 3-nitrobenzoato de metilo (4.4), *N*-(4-nitrofenil)acetamida (4.5), 4-nitroanilina (4.6), 1,4-dinitrobenzeno (4.7), 3-nitrofenol (4.8), 4-nitrofenol (4.9), 2-cloro-3-nitropiridina (4.10), 5-nitroquinolina (4.11), 4-nitroacetofenona (4.24), estireno (4.27), fenilacetileno (4.29), 1,1-difeniletano (4.30), NaBH<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

### 7.4.2- Procedimiento general empleado para las Reacciones de Reducción de nitrocompuestos

En una balón de 25 mL equipado con agitador magnético, se colocó 0,25 mmoles de nitrocompuesto (1 equivalente, 4.[1-11]), 0,1% mol de PVP NPs Pd ( $2,5 \times 10^{-4}$  mmol) y 0,5 mL de EtOH. Por otro lado, en un tubo de kahn se colocó 1 mmol de NaBH<sub>4</sub> (4 equivalentes) y 0,5 mL de H<sub>2</sub>O Milli-Q. Una vez que el NaBH<sub>4</sub> se disolvió completamente, fue agregado a la mezcla de reacción. Finalmente, se enjuagó el tubo empleado con agua, de forma que la mezcla de solventes resultantes fuera H<sub>2</sub>O:EtOH 3:1 en un volumen final de 2 mL. Ante el agregado de la solución del agente reductor, la mezcla de reacción mostró una gran liberación de hidrógeno y luego de un tiempo, la misma se decoloró. Las reacciones se dejaron con agitación entre 15 minutos y 1 hora a temperatura ambiente. Al finalizar las reacciones, aquellas que fueron analizadas y/o cuantificadas por CG se les adicionó una cantidad conocida de patrón interno (*benzofenona*), y se procedió a realizar extracciones líquido-líquido con agua y acetato de etilo (3x15 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. Las reacciones fueron analizadas por CG, CG-MS y TLC, y su posterior purificación se realizó mediante columna cromatográfica con sílica-gel. Las reacciones que fueron analizadas y/o cuantificadas por HPLC fueron diluidas con MeOH (1:300) y filtradas con un filtro Nylon-Blanca con poro 0,45 μm. Se empleó una columna de fase reversa y las mezclas de solventes empleadas fueron H<sub>2</sub>O:MeOH.

#### *7.4.3- Procedimiento general empleado para los estudios de reutilización de PVP NPs Pd en reacciones de reducción de nitrocompuestos*

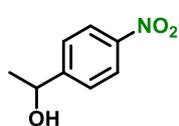
En una balón de 25 mL equipado con agitador magnético, se colocó 0,25 mmoles de 4-cloronitrobenzoceno (4.1), 0,1% mol de PVP NPs Pd ( $2,5 \times 10^{-4}$  mmol) y 0,5 mL de EtOH. Por otro lado, en un tubo de kahn se colocó 1 mmol de  $\text{NaBH}_4$  y 0,5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  Milli-Q. Una vez que el  $\text{NaBH}_4$  se disolvió completamente, el mismo fue agregado a la mezcla de reacción. Finalmente, se enjuagó el tubo empleado con agua, de forma que la mezcla de solventes resultantes fuera  $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$  3:1 en un volumen final de 2 mL. La reacción se dejó con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Al cabo de 1 hora, se procedió a agregar todos los reactivos a excepción del catalizador, en el orden especificado anteriormente. De esta forma, se estudiaron los ciclos sucesivos. Una vez que se realizaron los ciclos deseados, se adicionó una cantidad conocida de patrón interno (*benzofenona*), y se procedió a realizar extracciones líquido-líquido con acetato de etilo y agua Milli-Q. Posteriormente, se secó la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente. Finalmente las mezclas de reacción fueron analizadas y cuantificadas por CG.

#### *7.4.4- Quimioselectividad de la reacción de reducción. Reacciones de competencia*

##### *7.4.4.1- Reducción de 4-nitroacetofenona a bajas temperaturas (Esquema 4.13, Capítulo IV)*

El procedimiento para realizar este experimento es similar al descrito en la Sección 7.4.2. Las diferencias fueron que se llevó a cabo en un baño con hielo para mantener la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  y los equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  se añadieron en cuatro veces cada 15 minutos. De esta forma, se analizó el crudo de reacción antes de cada agregado de agente reductor. En este experimento se vio que el primer producto que se obtenía era el de la reducción del grupo carbonilo dando origen al compuesto 1-(4-nitrofenil)etanol (4.25).

A continuación se muestran el análisis por CG-MS del primer producto obtenido en el experimento anterior para la reacción de reducción de 4-nitroacetofenona (4.24) a bajas temperaturas.

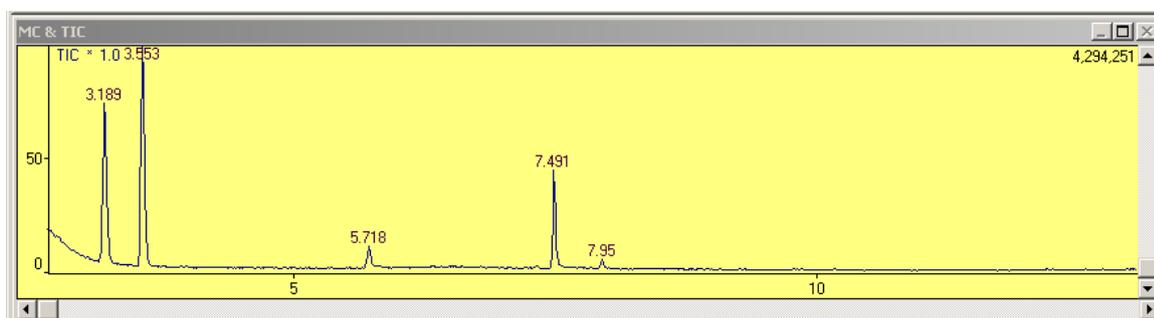


**1-(4-nitrofenil) etanol (4.25)**

CG-MS (70eV) m/z (%): 50 (24); 51 (20); 52 (13); 63 (17); 65 (19); 66 (36); 67 (20); 74 (19); 77 (32); 78 (38), 79 (21); 91 (23); 92 (16), 93 (19); 94 (47); 104 (17); 105 (16); 106 (19); 107 (49); 117 (12.34), 118 (39); 119 (51); 150 (33);  $[M^+ - 15]$  152 (100).

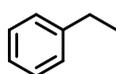
**7.4.4.2- Quimioselectividad frente a dobles enlaces (Esquema 4.14, Capítulo IV)**

En esta sección se estudió la selectividad para la reducción de 4-cloronitrobenzénico (4.1) y estireno (4.27). A continuación se muestra el análisis y el cromatograma (Esquema 7.1) obtenido mediante CG-MS de los compuestos resultantes al finalizar la reacción.



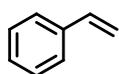
**Esquema 7.1**

**Quimioselectividad frente a dobles enlaces**



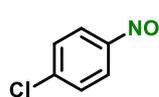
**etilbenceno (4.28)**, tiempo de retención 3,189 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 51 (13); 91 (100);  $[M^+]$  106 (32).



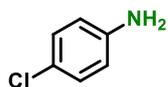
**estireno (4.27)**, tiempo de retención 3,553 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 51 (28); 77 (20); 78 (57); 103 (27);  $[M^+]$  104 (100).



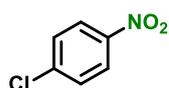
**1-cloro-4-nitrosobenceno (4.29)**, tiempo de retención 5,718 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 50 (39); 74 (28); 75 (91); 76 (16); 111 (100); 113 (36); [M<sup>+</sup>] 141 (75); [M<sup>+</sup>+ 2] 143 (22).



**4-cloroanilina (4.12)**, tiempo de retención 7,491 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): [M<sup>+</sup>] 127 (100); [M<sup>+</sup>+2] 129 (30).

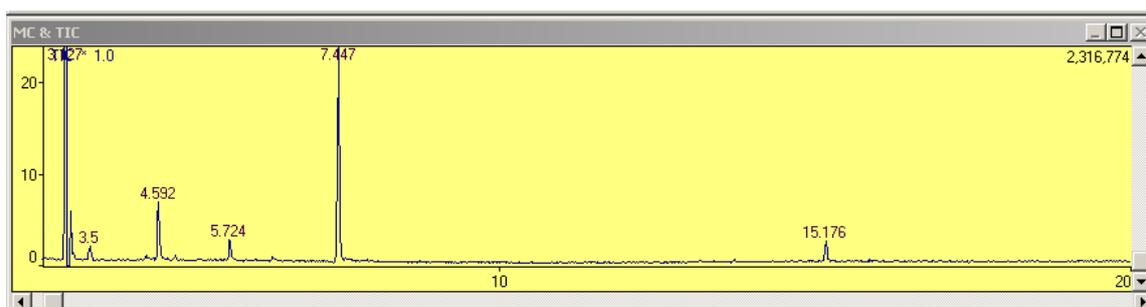


**4-cloronitrobenceno (4.1)**, tiempo de retención 7,95 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 50 (31); 51 (18); 74 (27); 75 (100); 76 (16); 111 (70); 113 (31); [M<sup>+</sup>] 157 (47); [M<sup>+</sup>+2] 159 (14).

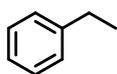
#### 7.4.4.3- Quimioselectividad frente a triples enlaces (Esquema 4.15, Capítulo IV)

En esta sección se estudió la selectividad para la reducción de 4-cloronitrobenceno (4.1) y fenilacetileno (4.29). A continuación se muestra el análisis y el cromatograma (Esquema 7.2) obtenido mediante CG-MS de los compuestos resultantes al finalizar la reacción.



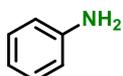
#### Esquema 7.2

#### Quimioselectividad frente a triples enlaces



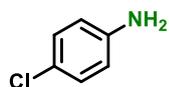
**etilbenceno (4.28)**, tiempo de retención 3,127 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 91 (100); [M<sup>+</sup>] 106 (32).



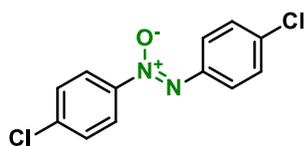
**anilina (4.14)**, tiempo de retención 3,529 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%):  $[M^+]$  93 (100)



**4-cloroanilina (4.12)**, tiempo de retención 7,447 minutos.

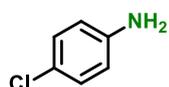
CG-MS (70eV) m/z (%):  $[M^+]$  127 (100);  $[M^++2]$  129 (30).



**4,4'-dicloroazobenceno (4.22)**, tiempo de retención 15,176 minutos.

CG-MS (70eV) m/z (%): 111 (100);  $[M^+ - O]$  250 (14).

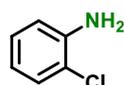
#### 7.4.5- Caracterización de los compuestos sintetizados



**4-cloroanilina (4.12)**

Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>18</sup> CAS: [106-47-8].

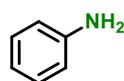
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,09 (dt,  $J = 8,8$ ; 2,6 Hz; 2H), 6,60 (dt,  $J = 8,8$ ; 2,6 Hz; 2H), 3,64 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,1 (C); 129,3 (CH), 123,3 (CH); 116,4 (C). CG-MS (70eV) m/z (%): 63 (18); 64 (14); 65 (40); 92 (21); 100 (15);  $[M^+]$  127 (100);  $[M^++2]$  129 (30).



**2-cloroanilina (4.13)**

Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>18</sup> CAS: [95-51-2].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,23 (dd;  $J = 7,9$ ; 1,3 Hz; 1H); 7,05 (ddd,  $J = 8,0$ ; 7,4; 1,5 Hz; 1H), 6,75 (dd;  $J = 8,0$ ; 1,5 Hz; 1H); 6,68 (ddd;  $J = 7,9$ ; 7,4; 1,5 Hz; 1H); 4,02 (s; 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143,0 (C); 129,5 (CH); 127,8 (CH); 119,4 (C); 119,14 (CH); 116,0 (CH). CG-MS (70eV) m/z (%): 45 (33); 52 (13); 64 (63); 65 (53); 91 (16); 92 (41); 100 (20);  $[M^+]$  127 (100);  $[M^++2]$  129 (75).

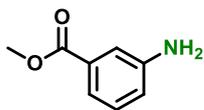


**anilina (4.14)**

Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>18</sup> CAS: [62-53-3].

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,15 (q;  $J = 8,4$ ; 1,0 Hz; 2H); 6,75 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 6,68 (dd;  $J = 8,5$ ; 1,0 Hz; 2H); 3,62 (s; 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

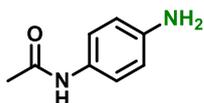
146,5 (C); 129,4 (CH); 118,7 (CH); 115,2 (CH). CG-MS (70eV) m/z (%): 65 (18); 66 (40); 92 (13); [M<sup>+</sup>] 93 (100).



#### 3-aminobenzoato de metilo (4.15)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:00→50:50) y aislado como un sólido amarillento (r.a.: 44%).<sup>19</sup> CAS: [4518-10-9].

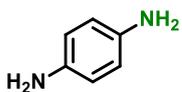
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42 (d; J = 7,7 Hz; 1H); 7,35 (t, J = 1,9 Hz; 1H), 7,21 (t; J = 7,8 Hz; 1H), 6,86 (ddd, J = 8,0; 2,4; 0,8 Hz; 1H); 3,89 (s; 4H); 3,77 (s; 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167,4 (C); 146,6 (C); 131,3 (C); 129,4 (CH); 119,8 (CH); 119,5 (CH); 115,9 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>). CG-MS (70eV) m/z (%): 63 (11); 64 (12); 65 (44); 92 (100); 93 (24); 120 (95); 121 (11), [M<sup>+</sup>] 151 (69).



#### N-(4aminofenil)acetamida (4.16)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:00→50:50) y aislado como un sólido amarillo (r.a.: 61%).<sup>18</sup> CAS: [122-80-5].

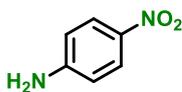
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,25-7,23 (m; 2H); 7,03 (s; 1H); 6,65-6,63 (m; 2H); 3,62 (s; 2H); 2,13 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168,3 (C); 143,5 (C); 129,4 (CH); 122,4 (CH); 115,6 (CH); 24,5 (CH<sub>3</sub>). CG-MS (70eV) m/z (%): 43 (11); 53 (13); 80 (31); 81 (14); 107 (42); 108 (100); 109 (11); [M<sup>+</sup>] 150 (55).



#### 1,4-diaminobenceno (4.17)

Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>18</sup> CAS: [106-50-3].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6,34 (s; 4H); 4,15 (s, 4H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 138,9 (C); 115,4 (CH). CG-MS (70eV) m/z (%): 52 (12); 53 (18), 54 (17); 80 (43); 81 (22); 107 (31); [M<sup>+</sup>] 108 (100).



#### 4-nitroanilina (4.6)

Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>20</sup> CAS: [100-01-6].

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ: 8,00 (d; J = 9,1 Hz; 2H); 6,76-6,73 (m; 2H), 6,03 (s; 2H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ: 156,0 (C); 138,3 (C); 127,0 (CH);

113,6 (CH). **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 41 (11); 52 (22); 53 (15); 63 (19); 64 (15); 65 (98), 66 (12); 80 (43); 92 (44), 108 (100), 122 (11),  $[M^+]$  138 (99).



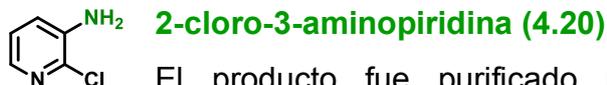
Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>21</sup> **CAS: [591-27-5]**.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**: 8,97 (s; 1H); 6,79-6,75 (m; 1H); 6,02-5,99 (m; 2H); 5,95-5,92 (m; 1H); 4,82 (s; 2H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**: 158,2 (C); 149,9 (C); 129,8 (CH); 105,9 (CH); 103,8 (CH); 101,4 (CH).



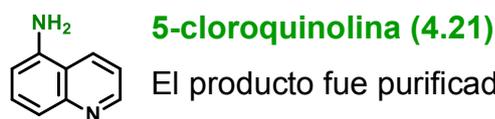
Se utilizó el compuesto comercial para realizar las caracterizaciones correspondientes.<sup>22</sup> **CAS: [123-30-8]**.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**: 8,33 (s; 1H); 6,49-6,46 (m; 2H); 6,43-6,40 (m; 2H); 4,40 (s; 2H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ**: 148,2 (C); 140,6 (C); 115,5 (CH); 115,2 (CH).



El producto fue purificado por sublimación en un equipo de microdestilación Buchi entre 70-75°C y aislado como un sólido blanco.<sup>23</sup> **CAS: [6298-19-7]**.

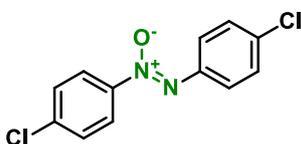
**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,80 (dd,  $J = 3,5; 0,72$  Hz; 1H); 7,06-7,02 (m; 2H); 4,09 (s; 2H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 139,8 (C); 138,8 (CH); 137,2 (C); 123,5 (CH); 122,5 (CH). **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 41 (18); 43 (22); 64 (12); 65 (43); 66 (46); 76 (17), 92 (70); 93 (31); 94 (11); 112 (28);  $[M^+]$  128 (100),  $[M^++1]$  129 (132),  $[M^++2]$  130 (31).



El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:00 → 50:50) y aislado como un sólido amarillo.<sup>19</sup> **CAS: [611-34-7]**.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 8,89 (dd;  $J = 4,1; 1,5$  Hz; 1H); 8,19 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,58 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 7,53-7,49 (m; 1H); 7,35 (dd;  $J = 8,5; 4,2$  Hz; 1H); 6,82 (d;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 4,40 (s; 2H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 150,2 (CH);

149,1 (C); 142,4 (C); 130,2 (CH), 129,8 (CH), 120,1 (CH), 119,7 (CH), 118,9 (C), 110,2 (CH). **CG-MS (70eV) m/z (%)**: 89 (16); 90 (15); 116 (18); 117 (32); 143 (13);  $[M^+]$  144 (100);  $[M^++1]$  145 (12).

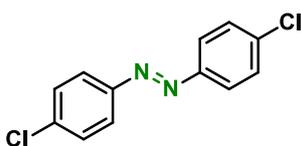


**(Z)-1,2-bis-(4-clorofenil)diaceno óxido(4.22)**

**4,4'-dicloroazoxibenceno (4.22)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/acetato de etilo (100:00→70:30) como un sólido naranja.<sup>24</sup> **CAS: [614-26-6]**.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 8,28-8,24 (m; 2H); 8,18-8,14 (m; 2H); 7,50-7,44 (m; 4H). **CG-MS (70eV) m/z (%)**:50 (19); 63 (20); 75 (54); 90 (21); 111 (100); 113 (35); 125 (23); 139 (28); 266 (9);  $[M^+]$  267 (4).



**(E)-1,2-bis-(4-clorofenil)diaceno (4.23)**

**4,4'-dicloroazobenceno (4.23)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con pentano como un sólido naranja.<sup>25</sup> **CAS:**

**[1602-00-2]**.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 7,87 (d; *J* = 8,8 Hz; 4H); 7,49 (d; *J* = 8,8 Hz; 4H).

**CG-MS (70eV) m/z (%)**:50 (15); 75 (47); 111 (100); 113 (31); 139 (33); 141 (129);  $[M^+]$  250 (13).

## **7.5- Sección experimental Capítulo V**

### **7.5.1- Reactivos utilizados**

1-cloronaftaleno (5.1), 1-bromonaftaleno (5.2), 4-bromoacetofenona (5.3), 4-bromobenzonitrilo (5.4), 2-bromopiridina (5.5), 3-iodopiridina (5.6), 2-iodotiofeno (5.7), 3-bromoquinolina (5.8), AsPh<sub>3</sub>, Na metálico, *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl, *t*-BuOH, Pd(AcO)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, XPhos, PCy<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CsF, CuI fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa.

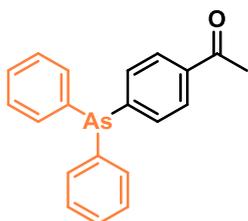
### 7.5.2- Procedimiento general empleado para las Reacciones de Arsinación

Las reacciones de arsinación realizadas se realizaron siguiendo la metodología descrita en bibliografía.<sup>26</sup>

En un balón de tres bocas de 500 mL, equipado con un condensador (dedo frío) con alcohol etílico enfriado con aire líquido, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético, se destiló amoníaco líquido, previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregó  $\text{AsPh}_3$  (1 equivalente) y Na metálico (2 equivalentes) en pequeñas porciones, quedando la mezcla de reacción de color azul intenso. Este color se debe a un exceso de electrones solvatados. La formación del anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$  se concluyó una vez que ya no se observó  $\text{AsPh}_3$  en suspensión. Por consiguiente, se adicionó *t*-BuOH (1-3 equivalentes) para eliminar el ion amiduro generado durante la formación del anión difenilarsina. Finalizado este procedimiento, se obtuvo una solución de color naranja intenso, correspondiente al anión  $\text{Ph}_2\text{As}^-$ . En este punto se adicionó al medio *n*- $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (1,2 equivalentes). Después del agregado, la reacción se decoloró y se observó la formación de una suspensión que va de color gris a marrón.

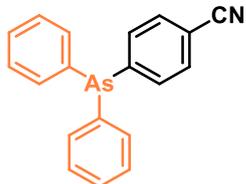
Se dejó evaporar el amoníaco líquido y se obtuvo un residuo sólido correspondiente a *n*- $\text{Bu}_3\text{SnAsPh}_2$  (5.9). Posteriormente, este sólido se solubilizó en el solvente de reacción anhidro (DME, dioxano o tolueno, 10 mL por mol de  $\text{AsPh}_3$ ) y la solución resultante fue trasvasada vía cánulas y jeringas a un tubo de Schlenk, el cual previamente había sido evacuado y se encontraba en atmósfera de nitrógeno. El tubo de Schlenk contenía el electrófilo, el catalizador de Pd, el ligando de fósforo y CsF, el cual fue previamente secado con bomba de vacío a altas temperaturas. Con corriente positiva de nitrógeno, se realizó el agregado de la solución del organoestannano (5.9). La reacción se mantuvo entre 80-110 °C en un baño de glicerina por 24 horas, luego del cual se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción y cuando ésta alcanzó la temperatura ambiente, se realizó una extracción líquido-líquido con  $\text{H}_2\text{O}$  y acetato de etilo. Finalmente, la fase orgánica se secó con  $\text{NaSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. El producto de reacción fue analizado por CG y CG-EM y purificado por columna cromatográfica con sílica-gel.

## 7.5.3- Caracterización de los compuestos sintetizados

**1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes éter de petróleo/dietil éter (100:00→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 10%).<sup>27</sup> CAS: [371161-72-7].

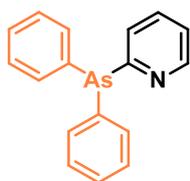
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,88 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 7,42 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 7,34 (s; 10H); 2,58 (s; 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 198,1 (C); 147,0 (C); 138,5 (C); 137,1 (CH); 133,9 (CH); 129,0 (CH); 128,9 (CH); 128,3 (CH); 26,8 (CH<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,88/7,22. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,88/128,3; 7,42/133,9; 7,34/128,9; 7,34/129,0; 7,34/133,9; 2,58/26,8. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,88/128,3; 7,88/147; 7,88/198,1; 7,42/133,9; 7,42/137,1; 7,34/128,9; 7,34/129,0; 7,34/133,9; 7,34/138,5; 2,58/137,1; 2,58/198,1. CG-MS (70eV) m/z (%): 43 (12); 151 (23); 152 (100); 154 (14); 194 (28); 207 (35); 227 (26); [M<sup>+</sup>] 348 (50).

**4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)**

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:00→90:10) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 2%).<sup>27</sup>

CAS: [371161-74-9].

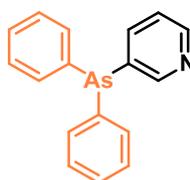
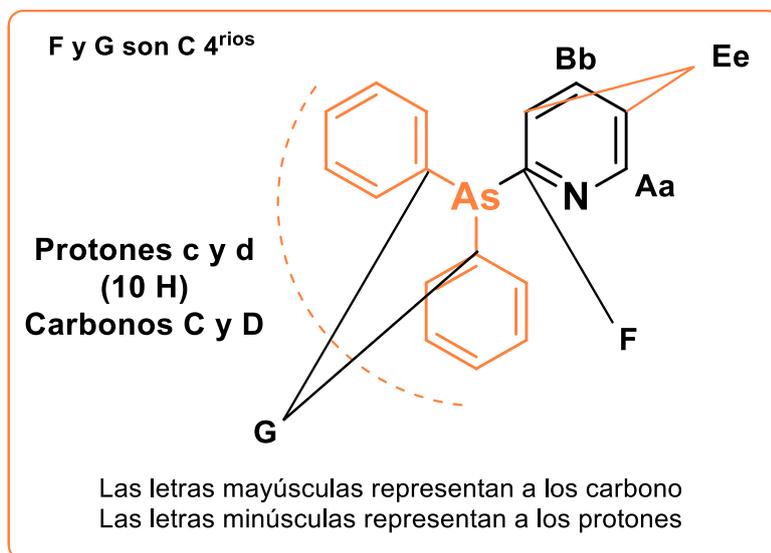
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58-7,56 (m; 2H); 7,40-7,42 (m; 2H); 7,38-7,30 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 147,4 (C); 138,4 (CH); 134,2 (CH); 133,9 (CH); 131,9 (CH); 129,2 (CH); 129,1 (CH); 118,9 (C); 112,2 (C). <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>H</sub>: 7,58-7,56/7,40-7,42. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,58-7,56/131,9; 7,40-7,42/134,2; 7,38-7,30/129,1; 7,38-7,30/129,2; 7,38-7,30/133,9. <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>/δ<sub>C</sub>: 7,58-7,56/118,9; 7,58-7,56/131,9; 7,58-7,56/147,4; 7,40-7,42/112,2; 7,40-7,42/134,2; 7,38-7,30/129,1; 7,38-7,30/129,2; 7,38-7,30/133,9; 7,38-7,30/138,4. CG-MS (70eV) m/z (%): 151 (21); 152 (100); 153 (15); 154 (76); 177 (18); 207 (54); 227 (19); 252 (26); 281 (15); [M<sup>+</sup>] 331 (38).



### 2-(difenilarsino)piridina (5.13)

El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica-gel con un gradiente de solventes pentano/dietil éter (100:00 → 80:20) y aislado como un sólido blanco (r.a.: 45%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,71 (ddd;  $J = 4,8; 1,8; 0,9$  Hz, 1H) (a), 7,53 (td;  $J = 7,7; 1,9$  Hz; 1H) (b), 7,41-7,38 (m; 4H) (c); 7,35-7,32 (m; 6H) (d); 7,19-7,15 (m; 2H) (e).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167,2 (C) (F); 150,5 (CH) (A); 139,5 (C) (G); 135,9 (CH) (B); 134,1 (CH) (C); 128,9 (CH) (D); 128,8 (CH) (D); 128,4 (CH) (E); 122,5 (CH) (E).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 8,71/7,53; 8,71/7,19-7,15; 7,53/7,19-7,15; 7,41-7,38/7,35-7,32.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 8,71/150,5; 7,53/135,9; 7,41-7,38/128,9; 7,41-7,38/134,1; 7,35-7,32/128,8; 7,19-7,15/122,5; 7,19-7,15/128,4.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 8,71/135,9; 8,71/122,5; 7,53/167,2; 7,53/150,5; 7,41-7,38/139,5; 7,41-7,38/134,1; 7,41-7,38/128,8; 7,35-7,32/139,5; 7,35-7,32/134,1; 7,35-7,32/128,9; 7,19-7,15/167,2; 7,19-7,15/150,5; 7,19-7,15/128,8; 7,19-7,15/128,4; 7,19-7,15/122,5. CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 51 (19); 78 (18); 151 (32); 152 (66); 153 (40); 154 (25); 227 (45); 229 (86); 230 (32); 306 (64);  $[M^+]$  307 (100);  $[M^++1]$  308 (24).

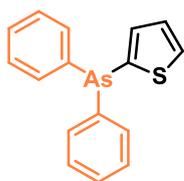
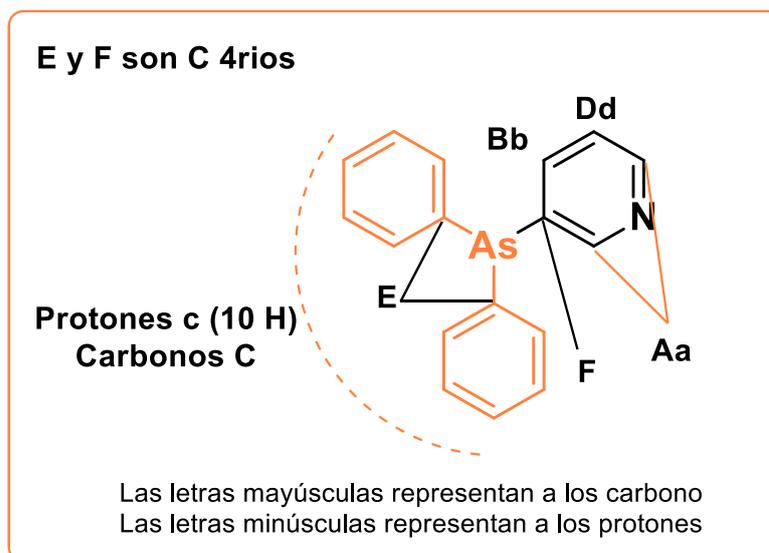


### 3-(difenilarsino)piridina (5.14)

El producto fue purificado por columna cromatografía radial (cromatografía centrífuga en placa fina) con un gradiente de

solventes éter de petróleo/dietil éter (100:00→90:10) y aislado como un aceite marrón (r.a.: 15%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,57-8,55 (m; 2H) (a), 7,58 (dt;  $J = 7,7$ ; 1,8 Hz; 1H) (b); 7,36-7,32 (m; 10H) (c); 7,25-7,22 (m; 1H) (d).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154,3 (CH) (A); 149,7 (CH) (A); 141,3 (CH) (B); 138,4 (C) (E); 135,9 (C) (E); 133,8 (CH) (C); 129,0 (CH) (C); 128,9 (CH) (C); 124,1 (CH) (D).  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ : 8,57-8,55/7,58; 8,57-8,55/7,25-7,22; 7,58/7,25-7,22.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 8,57-8,55/149,7; 8,57-8,55/154,3; 7,58/141,3; 7,36-7,32/128,9; 7,36-7,32/129,0; 7,36-7,32/133,8; 7,25-7,22/124,1.  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$ : 8,57-8,55/124,1; 8,57-8,55/135,9; 8,57-8,55/141,3; 8,57-8,55/149,7; 8,57-8,55/154,3; 7,58/149,7; 7,58/154,3; 7,36-7,32/128,9; 7,36-7,32/129,0; 7,36-7,32/133,8; 7,36-7,32/138,4; 7,25-7,22/135,9; 7,25-7,22/149,7. CG-MS (70eV) m/z (%): 51 (17); 78 (13); 151 (28); 152 (100); 153 (57), 154 (50); 155 (14); 227 (31); 228 (13); 229 (30);  $[M^+]$  307 (36);  $[M^++1]$  308 (12).

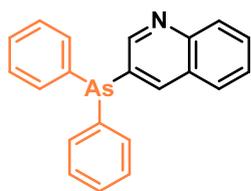


#### difenil(tiofen-2-il)arsina (5.15)

El producto fue identificado por espectrometría de masa.

CG-MS (70eV) m/z (%): 51 (12); 107 (14); 128(19); 151 (29); 152 (100); 153 (12); 158 (34); 160 (73); 233 (14); 235 (14);  $[M^+]$  312

(41).



**3-(difenilarsino)quinolina (5.16)**

El producto fue identificado por espectrometría de masa.

CG-MS (70eV)  $m/z$  (%): 152 (100); 203 (26); 204 (15); 279 (18);  $[M^+]$  357 (76).

## 7.6- Bibliografía

- [1] Uberman, P.; Pérez, L.; Lacconi, G.; Martín, S. PVP-Stabilized Palladium Nanoparticles Electrochemically Obtained as Effective Catalysts in Aqueous Medium Suzuki–Miyaura Reaction. *J. Mol. Catal. A.* **2012**, *363-364*, 245-253.
- [2] Alacid, E., Nájera, C. General Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Vinylation of Aryl Chlorides with Potassium Alkenyltrifluoroborates. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8191–8195.
- [3] Planellas, M., Moglie, Y., Alonso, F., Yus, M., Pleixats, R., Shafir, A. Heck, Sonogashira, and Hiyama Reactions Catalyzed by Palladium Nanoparticles Stabilized by Tris-Imidazolium Salt. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3001-3008.
- [4] Guastavino, J., Budén, M., Rossi, R. Room Temperature, Solvent and Transition-Metal-Free Mizoroki-Heck-Type Reaction. Synthesis of *E*-Stilbenes by Photoinduced C-H Functionalization *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9104-9111.
- [5] Cui, X.; Li, Z.; Tao, C-Z.; Xu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Guo, Q-X. *N,N*-Dimethyl- $\beta$ -Alanine as an Inexpensive and Efficient Ligand for Palladium-Catalyzed Heck Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2467-2470.
- [6] Lu, C.; Guo, Y.; Li, J.; Yao, M.; Liao, Q.; Xie, Z.; Li, X. Design, Synthesis, and Evaluation of Resveratrol Derivatives as  $A\beta_{1-42}$  Aggregation Inhibitors, Antioxidants, and Neuroprotective Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7683-7687.
- [7] Itami, K., Nokami, T., Ishimura, Y., Mitsudo, K., Kamei, T., Yoshida, J. Diversity-Oriented Synthesis of Multisubstituted Olefins through the Sequential Integration of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2-Pyridyldimethyl(vinyl)silane as a Versatile Platform for Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577–11585.

- [8] Albert, S., Horbach, R., Deising, H. B., Siewert, B., Csuk, R. Synthesis and Antimicrobial Activity of (*E*) Stilbene derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5155–5166.
- [9] Pal, A.; Ghosh, R.; Adarsh, N.; Sarkar, A. Pyrazole-tethered Phosphine Ligands for Pd(0): Versatile Catalysts for Stille, Kumada and Hiyama Reactions. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5451-5458.
- [10] Sun, C-L.; Li, H.; Yu, D-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X-Y.; Huang, K.; Zheng, S-F.; Li, B-J.; Shi, Z-J. An Efficient Organocatalytic Method for Constructing Biaryls through Aromatic C–H Activation. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044-1049.
- [11] Budén, M.; Guastavino, J.; Rossi R. Room-Temperature Photoinduced Direct C-H-Arylation via Base-Promoted Homolytic Aromatic Substitution. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1174–1177.
- [12] Leowanawat, P., Zhang N., Resmerita, A., Rosen, B., Percec, V. Ni(COD)<sub>2</sub>/PCy<sub>3</sub> Catalyzed Cross-Coupling of Aryl and Heteroaryl Neopentylglycolboronates with Aryl and Heteroaryl Mesylates and Sulfamates in THF at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9946–9955.
- [13] Zhang, X-Q.; Wang, Z-X. Cross-Coupling of Aryltrimethylammonium Iodides with Arylzinc Reagents Catalyzed by Amido Pincer Nickel Complexes. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3658–3663.
- [14] Sévigny, S.; Forgione, P. Efficient Desulfinylative Cross-Coupling of Thiophene and Furan Sulfinates with Aryl Bromides in Aqueous Media. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 589-592.
- [15] Gordillo, A.; de Jesús, E.; Lopez-Mardomingo, C. Consecutive Palladium-Catalyzed Hiyama–Heck Reactions in Aqueous Media under Ligand-Free Conditions. *Chem. Commun.* **2007**, *43*, 4056-4058.

- [16] Gordillo, A.; Forigua, J.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. Stereoselective Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Triethoxy(vinyl-*d*<sub>2</sub>)silanes by Hydrosilylation of Acetylene-*d*<sub>2</sub>. *Organometallics*, **2011**, 30, 352-355.
- [17] Diéguez, H.; López, A.; Domingo, V.; Arteaga, J.; Dobado, J.; Herrador, M.; Quílez del Moral, J.; Barrero, A.; Weakening C–O Bonds: Ti(III), a New Reagent for Alcohol Deoxygenation and Carbonyl Coupling Olefination. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 254–259.
- [18] Cantillo, D.; Moghaddam, M.; Kappe, C. Hydrazine-mediated Reduction of Nitro and Azide Functionalities Catalyzed by Highly Active and Reusable Magnetic Iron Oxide Nanocrystals. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4530–4542.
- [19]. Tundel, R.; Anderson, K.; Buchwald, S. Expedited Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Nonaflates through the Use of Microwave-Irradiation and Soluble Organic Amine Bases. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 430–433.
- [20] Monguchi, Y.; Maejima, T.; Mori, S.; Maegawa, T.; Sajiki, H. Copper-Mediated Reductive Amination of Aryl Halides with Trimethylsilyl Azide. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7372-7375.
- [21] Saneyoshi, H.; Ochikubo, T.; Mashimo, T.; Hatano, K.; Ito, Y.; Abe, H. Triphenylphosphinecarboxamide: An Effective Reagent for the Reduction of Azides and Its Application to Nucleic Acid Detection. *Org. Lett.* **2014**, 16, 30-33.
- [22] Li, L.; Chen, Z.; Zhong, H.; Wang, R. Urea-Based Porous Organic Frameworks: Effective Supports for Catalysis in Neat Water. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3050-3060.
- [23] García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M.; Rubio, R.; Pedrosa, M.; Arnáiz, F.; Sanz, R. Pinacol as a New Green Reducing Agent: Molybdenum-Catalyzed Chemoselective Reduction of Sulfoxides and Nitroaromatics. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 321-327.

- [24] Seth, K.; Nautiyal, M.; Purohit, P.; Parikh, N.; Chakraborti, A. Palladium Catalyzed C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-H Activation for Direct Aryl Hydroxylation: Unprecedented Role of 1,4-Dioxane as Source of Hydroxyl Radical. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 191-194.
- [25] Thorwirth, R.; Bernhardt, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Asghari, J. Switchable Selectivity during Oxidation of Anilines in a Ball Mill. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13236–13242.
- [26] Bonaterra, M.; Martín, S.; Rossi, R. Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Stannylarsanes and Stannylstibanes. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5969-5970.
- [27] a) Kwong, F.; Lai, C.; Chan, K. Catalytic Solvent-Free Arsination: First Catalytic Application of Pd-Ar/As-Ph Exchange in the Syntheses of Functionalized Aryl Arsines. *J. Am. Chem Soc.* **2001**, *123*, 8864-8865. b) Kwong, F.; Lai, C.; Yu, M.; Tan, D.; Lam, F.; Chan, A.; Chan, K. Convenient Palladium-Catalyzed Arsination: Direct Synthesis of Functionalized Aryl Arsines, Optically Active As, N Ligands, and Their Metal Complexes. *Organometallics* **2005**, *24*, 4170-4178.

# ANEXO I

## ESPECTROSCOPIA DE RMN

### *I-Sección experimental Capítulo II*

#### *I.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.*

- (E)-1- (4-estiril fenil) etanona (2.13)
- (E)- fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)
- (E)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)
- (E)-3- estirilquinolina (2.16)
- (E)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)
- (E)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)
- (E)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)
- (E)-4-estirilfenol (2.20)
- (E)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)
- (E)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)
- (E)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)
- (E)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)
- 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)
- (E)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (E)-pteroestilbeno (2.26)

### *II-Sección experimental Capítulo III*

#### *II.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.*

- 1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona; 4-acetilbifenilo (3.16)
- 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)
- [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona, 4-benzoilbifenil (3.18)
- [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)
- 2-fenilnaftaleno (3.20)
- p*-terfenilo (3.21)
- 4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)
- 2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)
- 4-metoxi-1-1'-bifenilo (3.24)

- 1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)
- fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)
- 4-(tiofen-2-il)benzocitrilo (3.27)
- 1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.28)
- 1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)
- (E)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona (3.30)
- (E)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)

### **III-Sección experimental Capítulo IV**

#### *III.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.*

- 4-cloroanilina (4.12)
- 2-cloroanilina (4.13)
- anilina (4.14)
- 3-aminobenzoato de metilo (4.15)
- N-(4aminofenil)acetamida (4.16)
- 1,4-diaminobenceno (4.17)
- 4-nitroanilina (4.6)
- 3-aminofenol (4.18)
- 4-aminofenol (4.19)
- 2-cloro-3-aminopiridina (4.20)
- 5-aminoquinolina (4.21)
- 4,4'-dicloroazobenceno (4.22)
- 4,4'-dicloroazobenceno (4.23)

### **IV-Sección experimental Capítulo V**

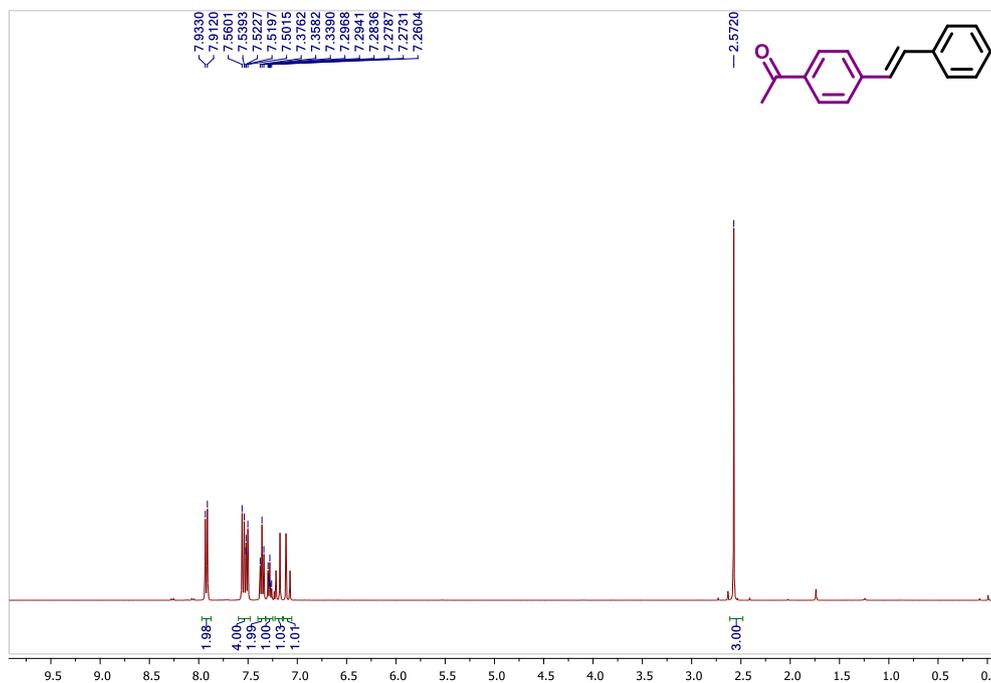
#### *VI.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.*

- 1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)
- 4-(difenilarsino)benzocitrilo (5.12)
- 2-(difenilarsino)piridina (5.13)
- 3-(difenilarsino)piridina (5.14)

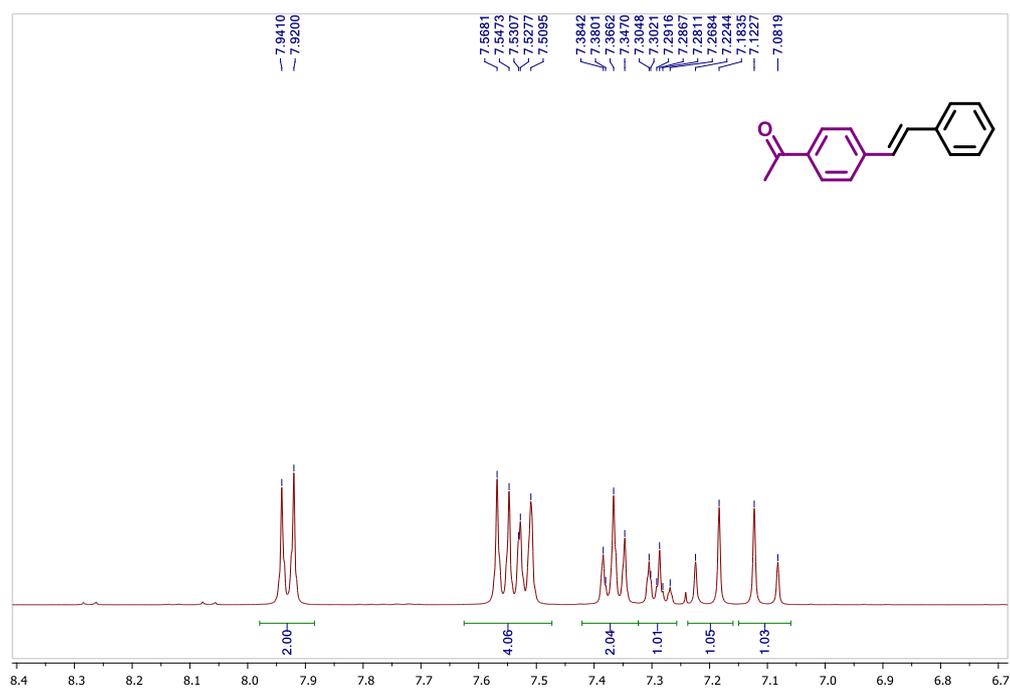
## I-Sección experimental Capítulo II

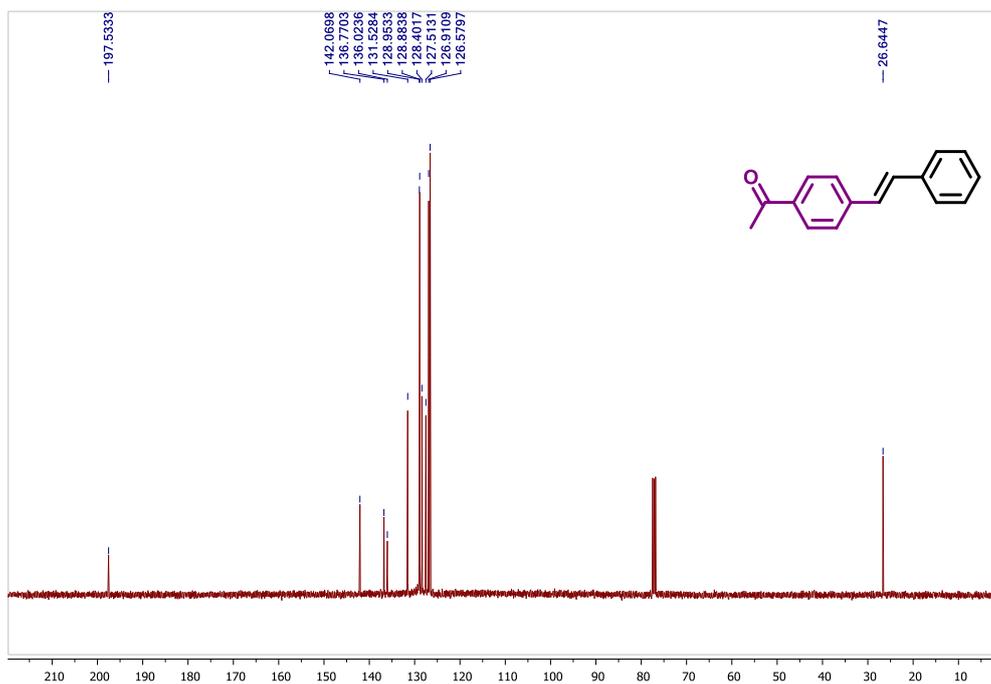
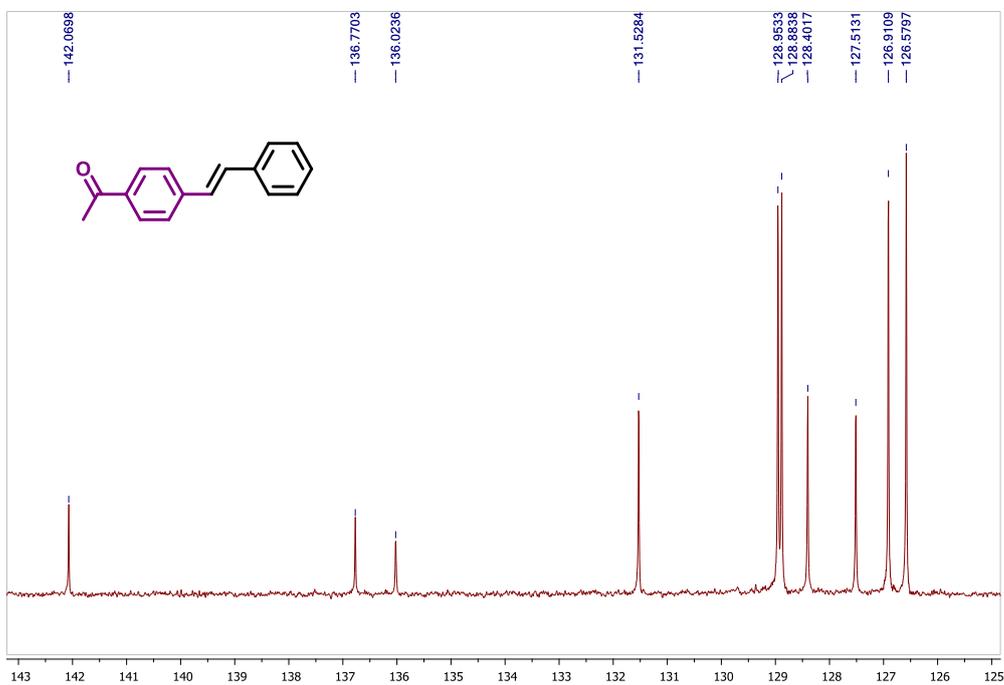
### I.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.

#### $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

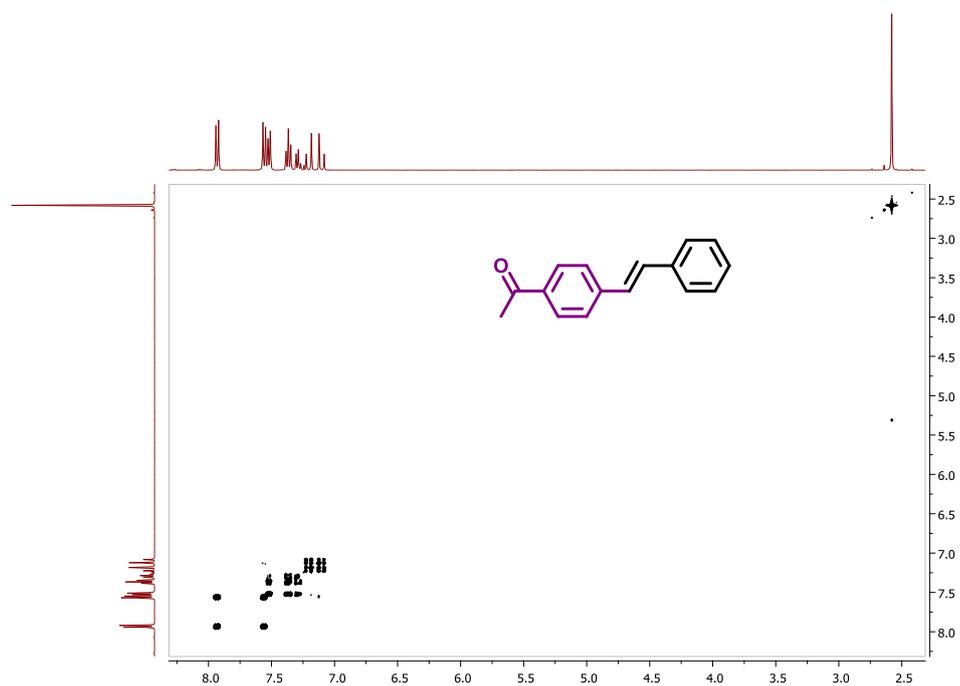


#### $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

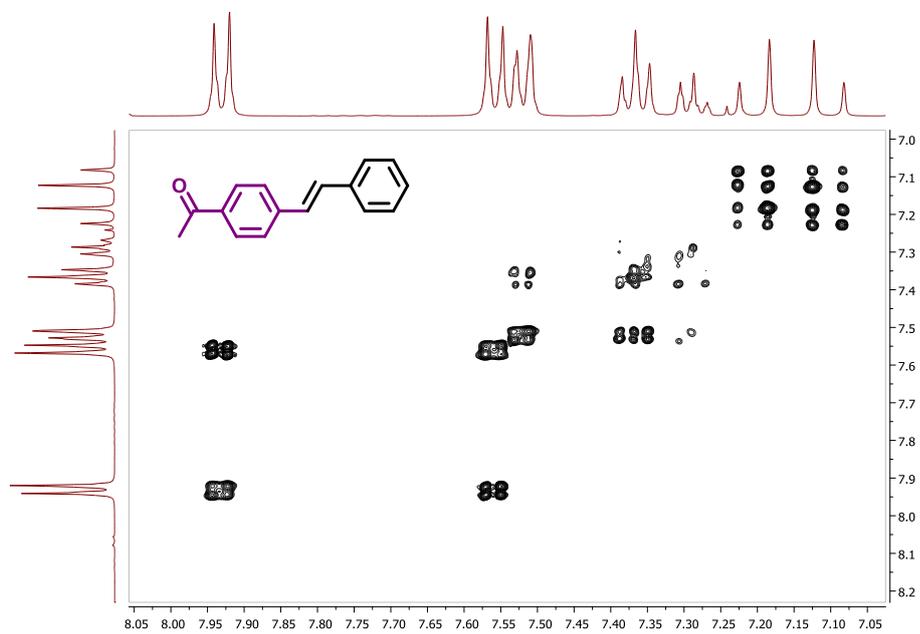


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

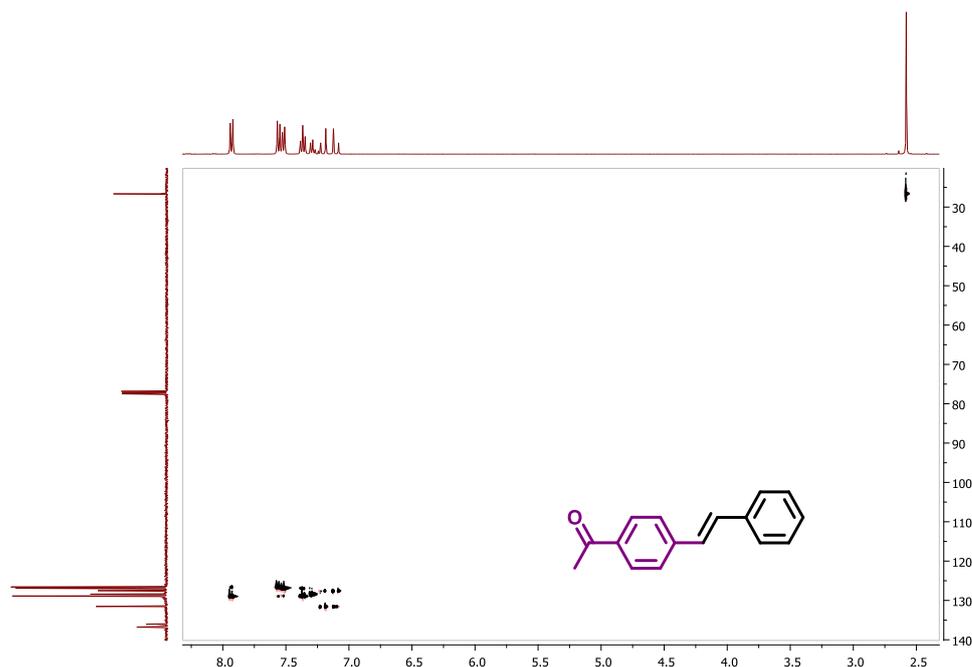
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)



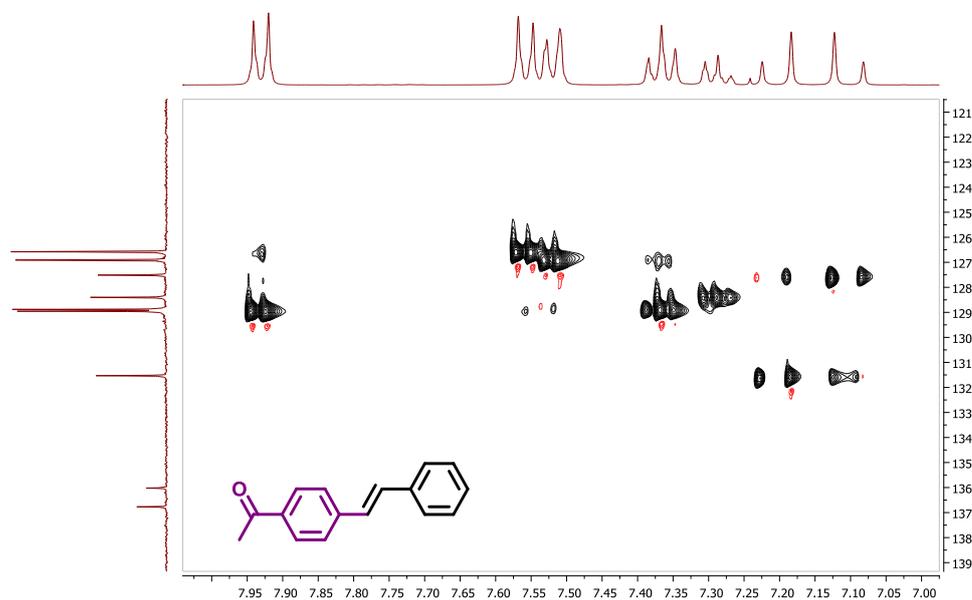
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)



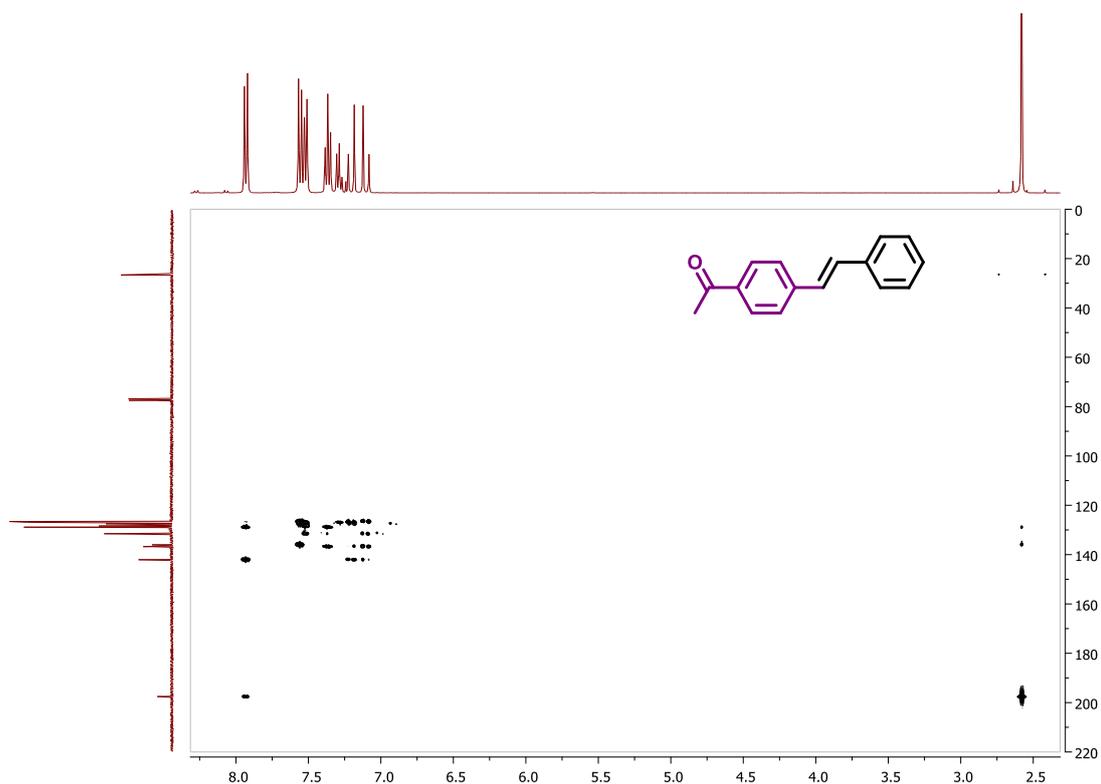
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)



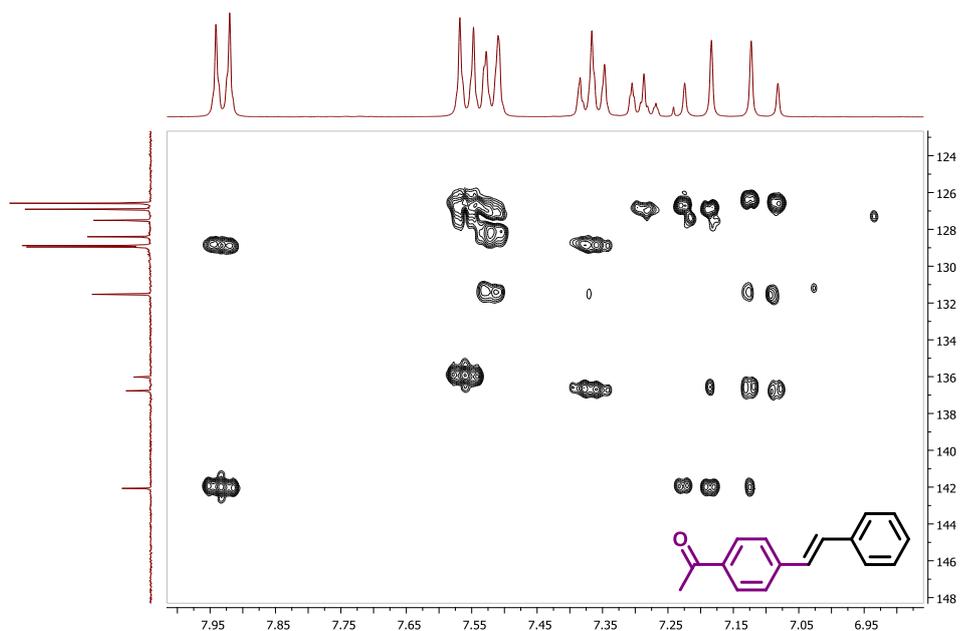
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

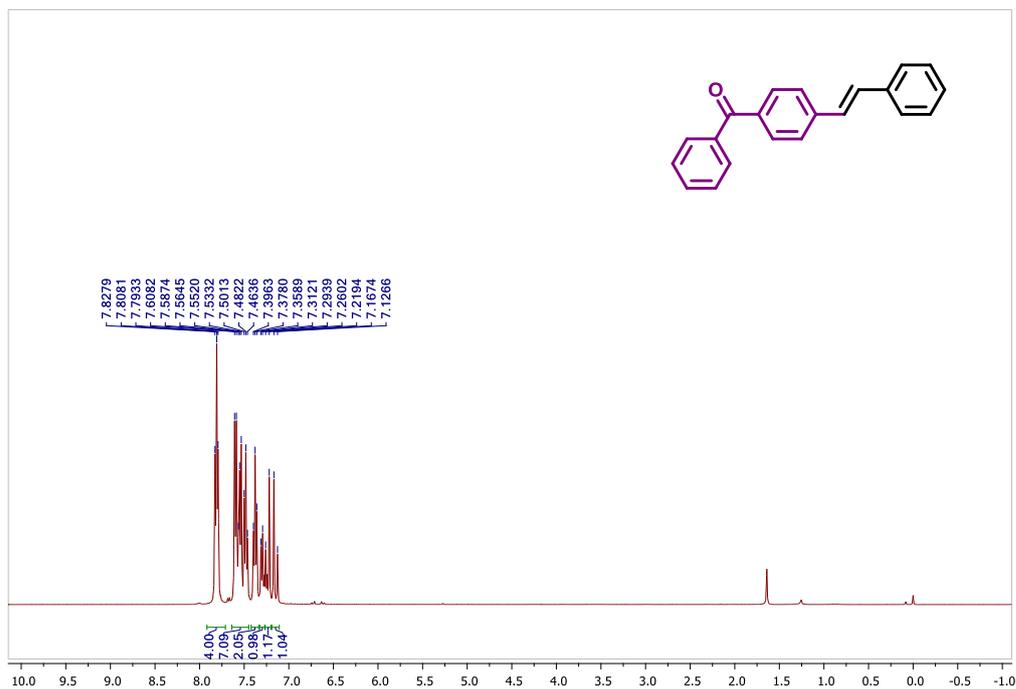
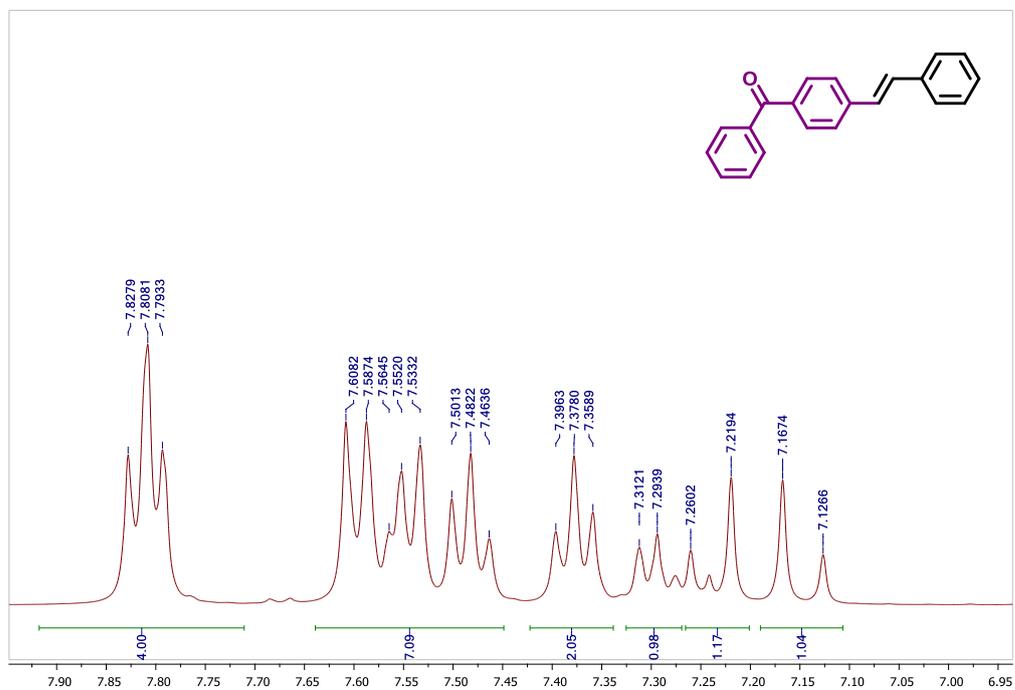


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

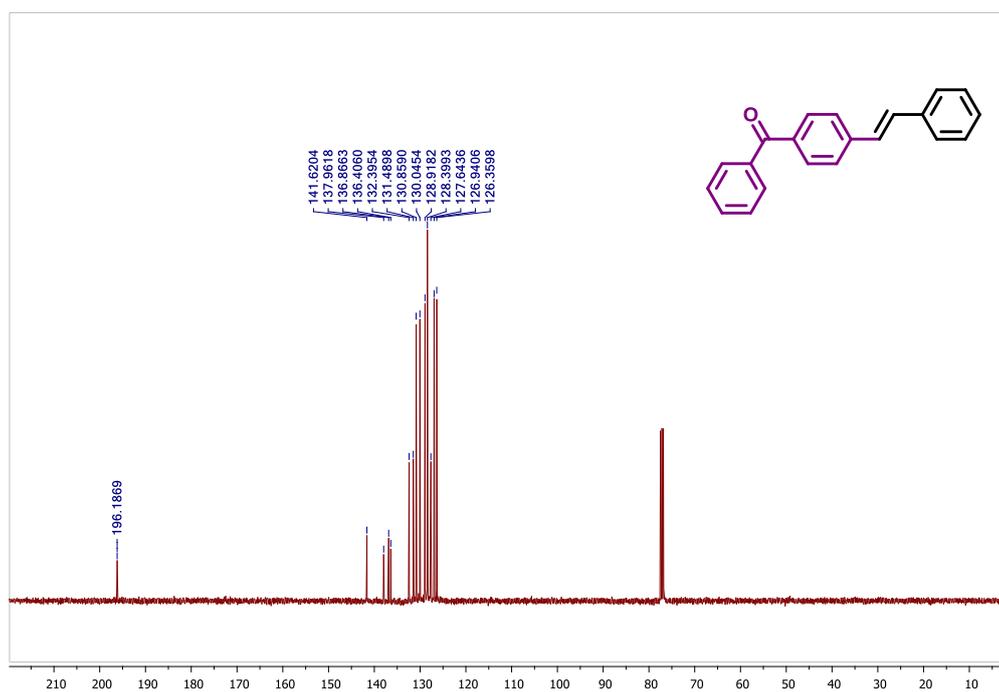


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-estiril fenil) etanona (2.13)

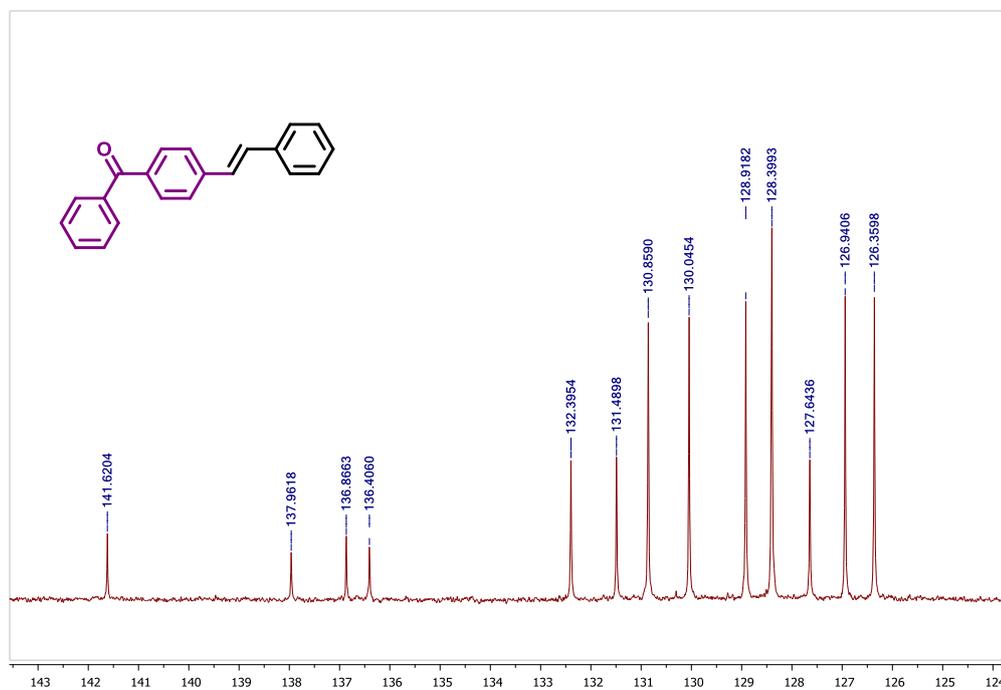


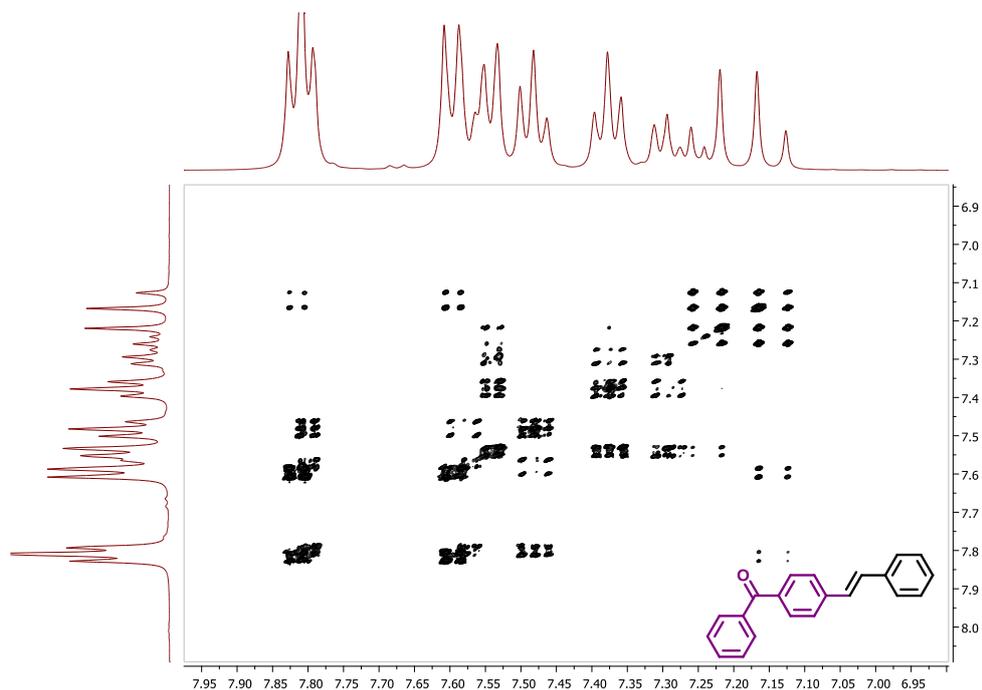
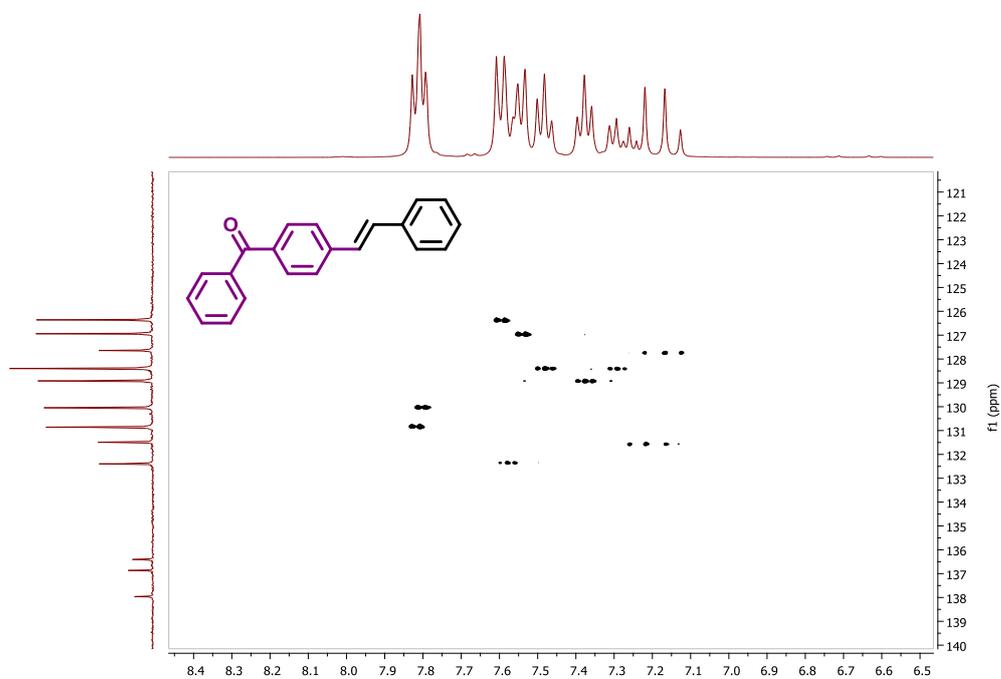
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)

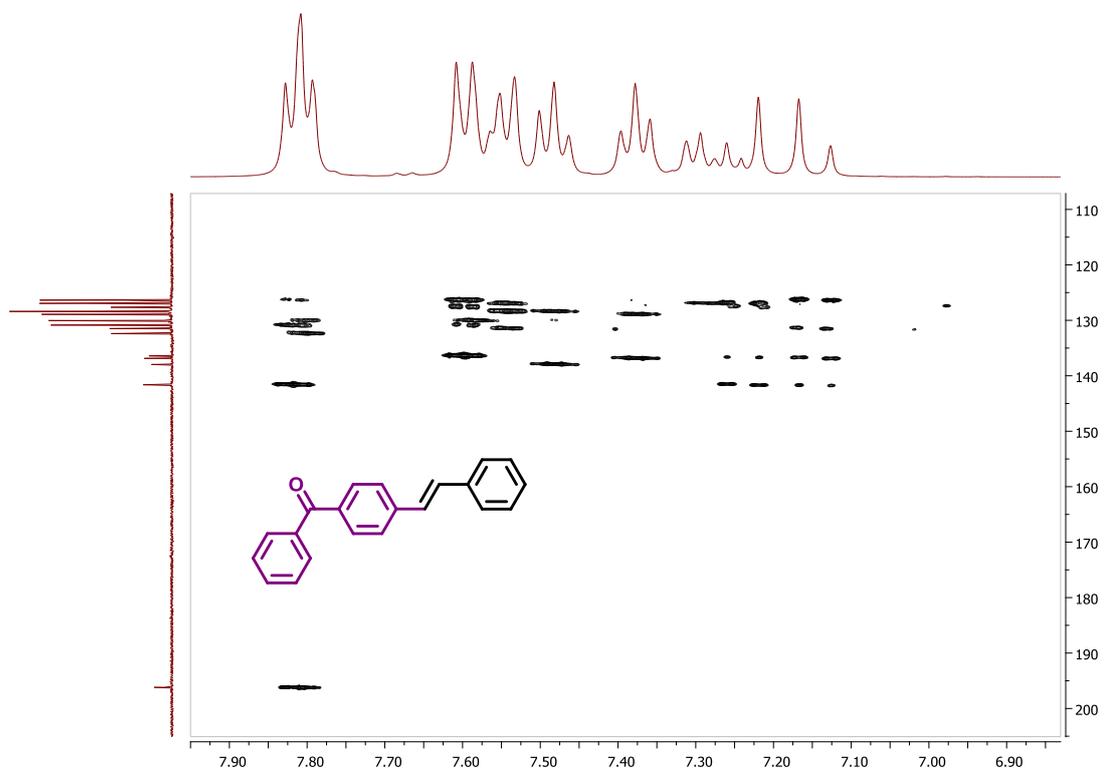


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)

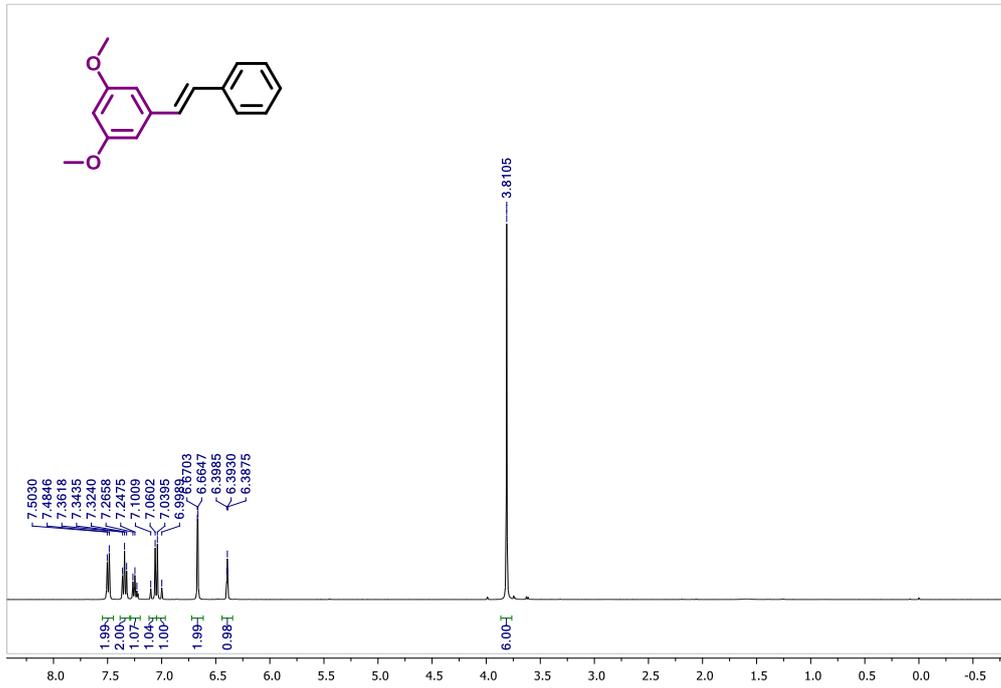


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)

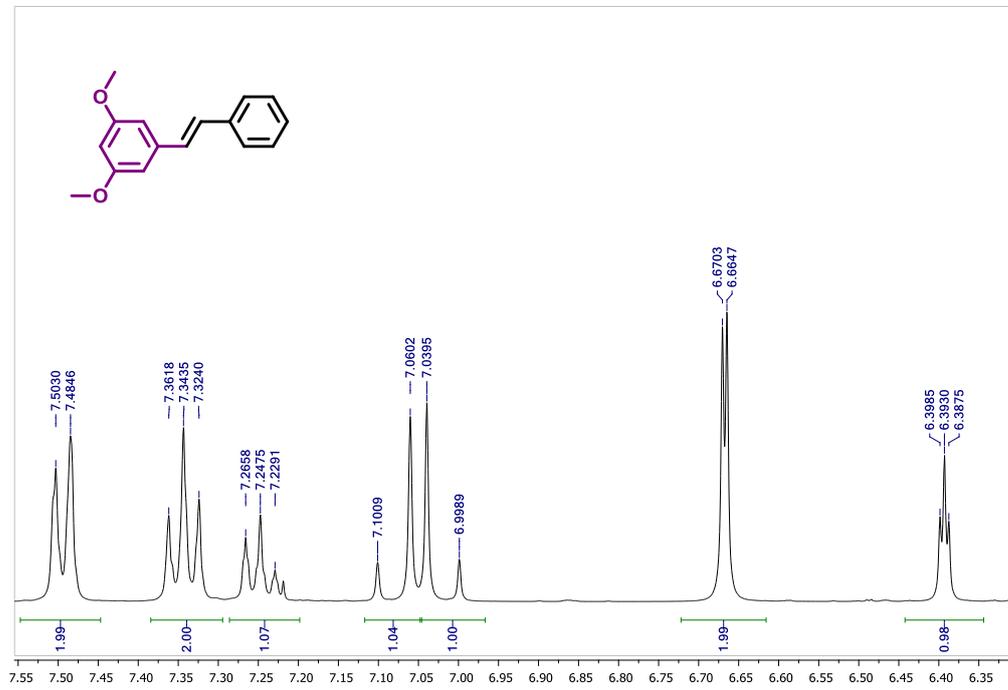
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil (4-estirilfenil) metanona (2.14)



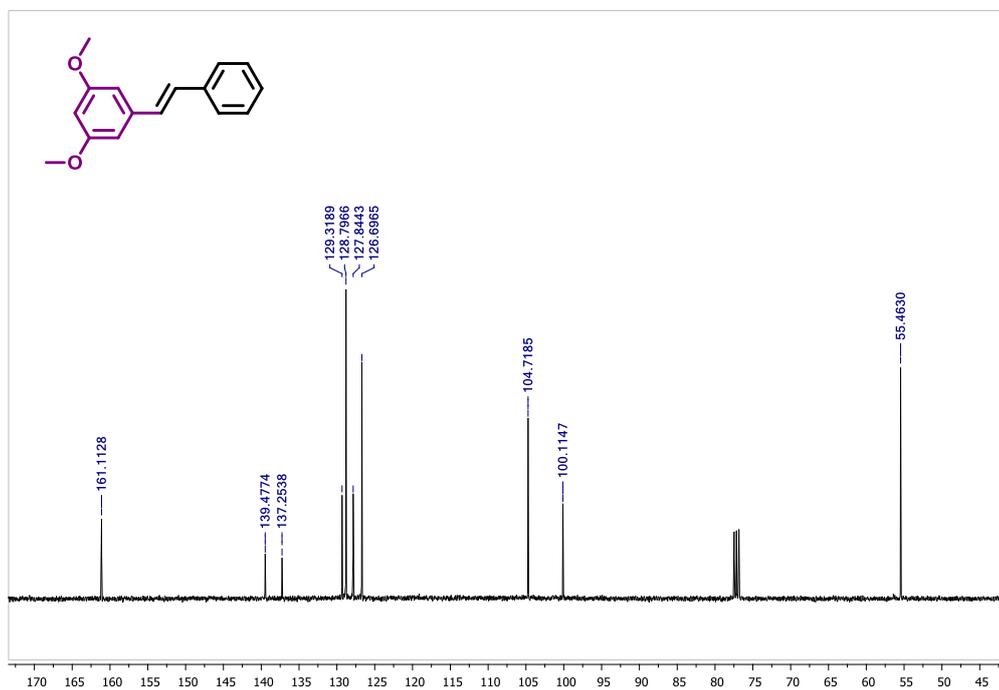
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)



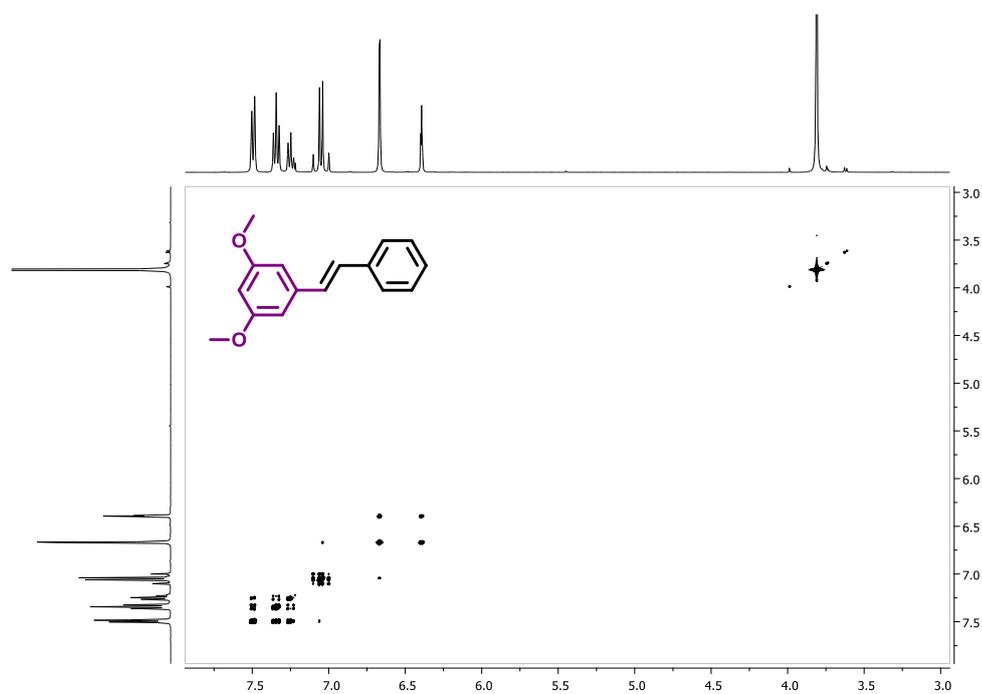
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)

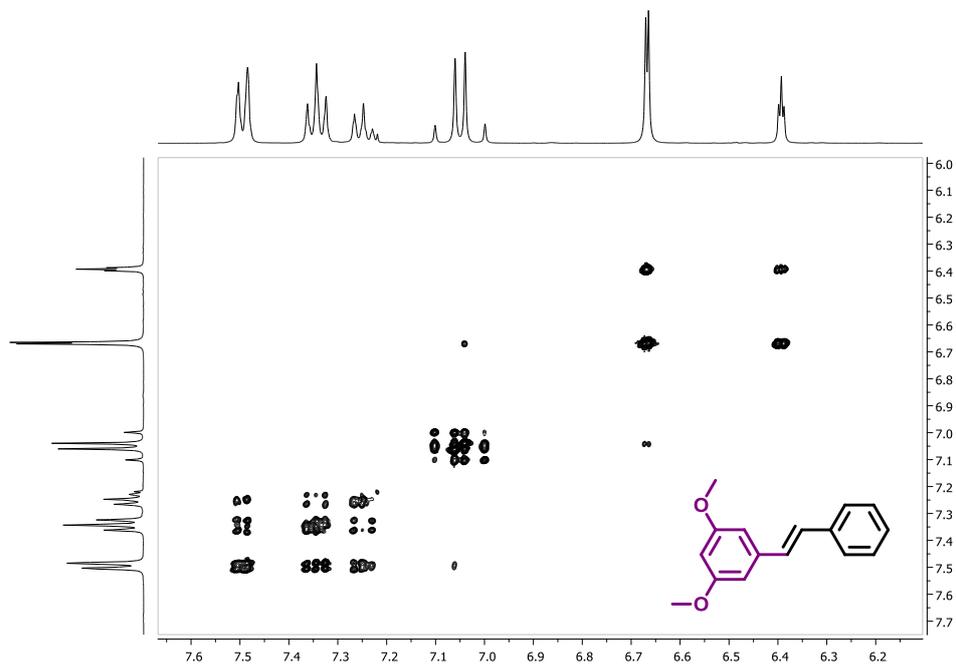
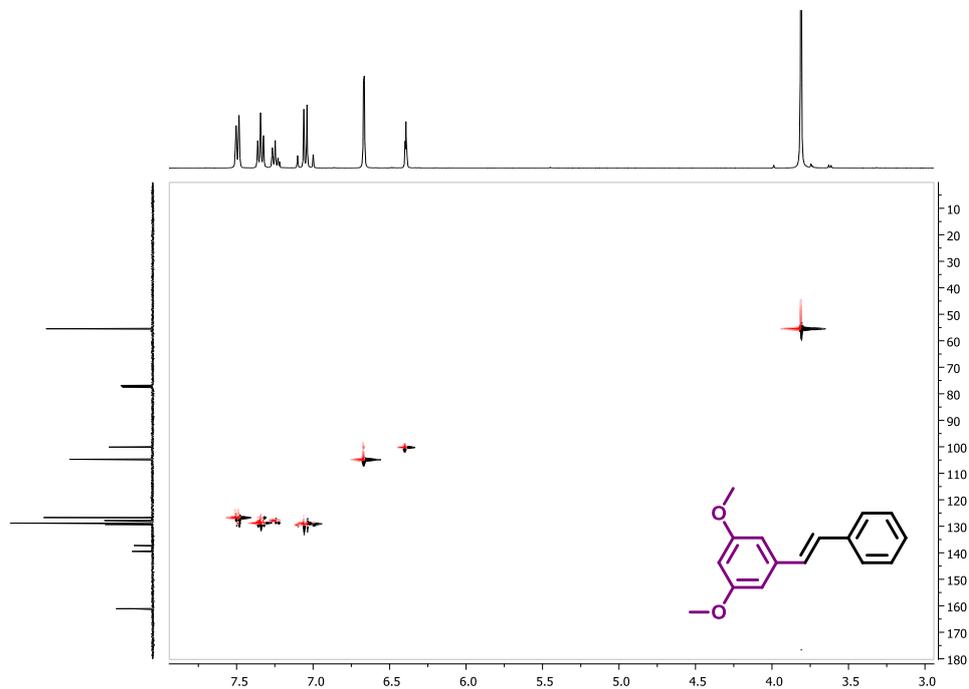


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)

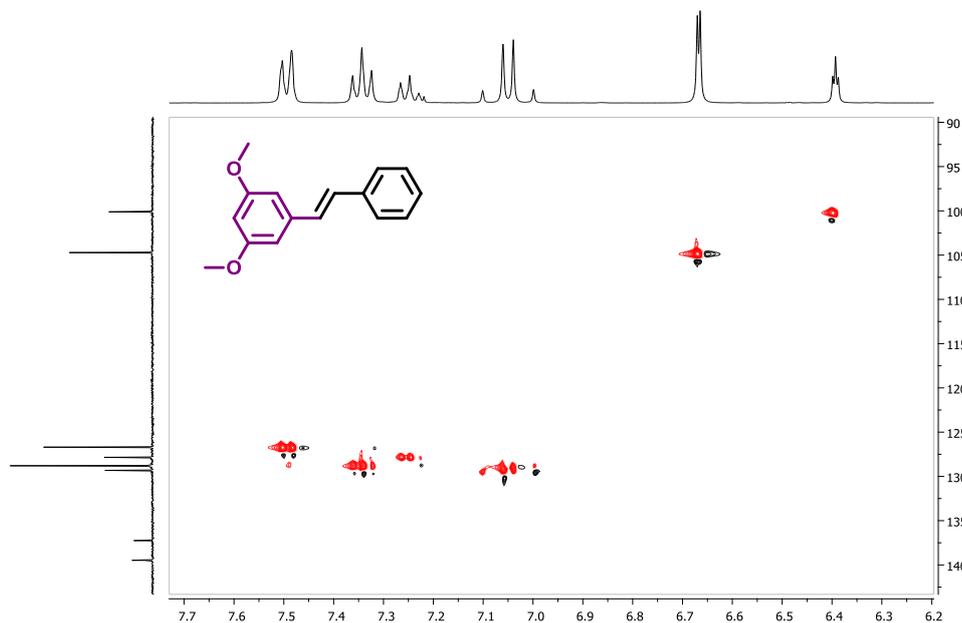


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)

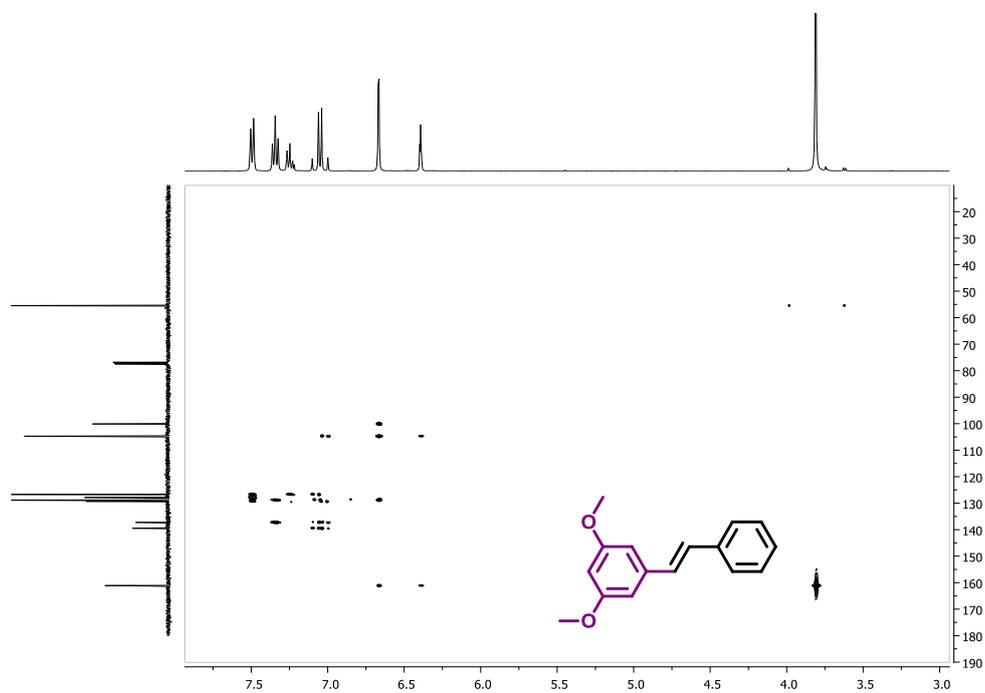


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)

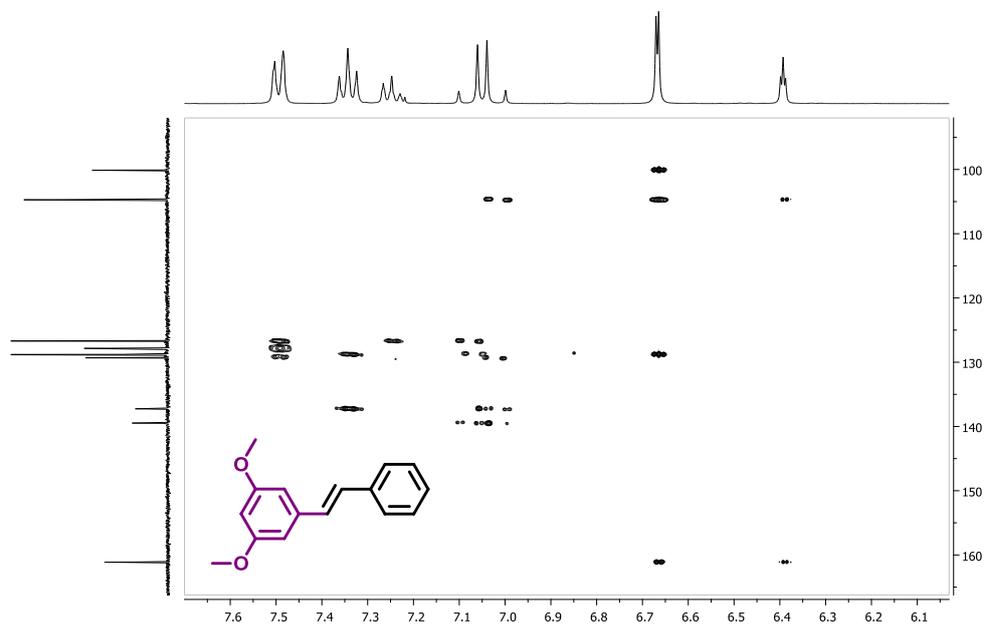
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)



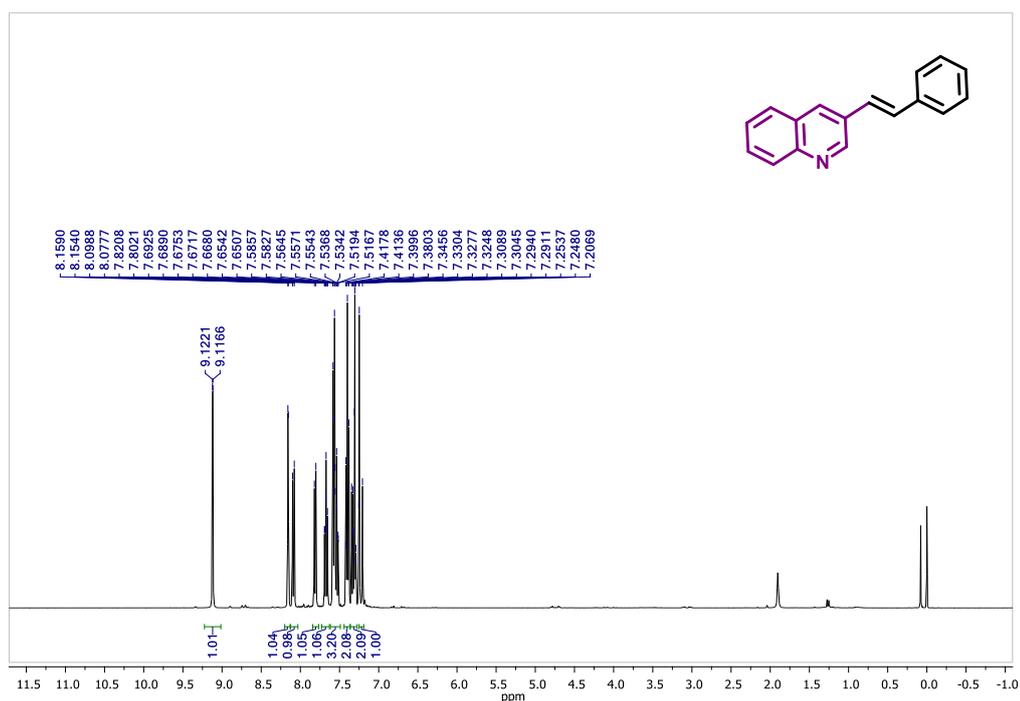
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)



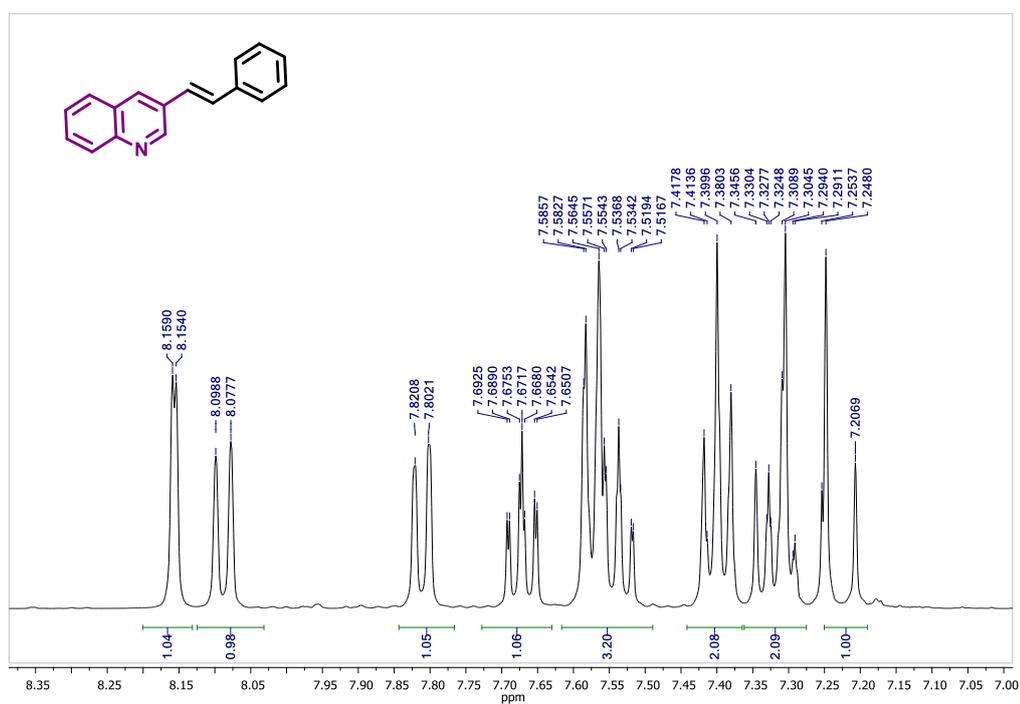
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,3-dimetoxi-5-estirilbenceno (2.15)

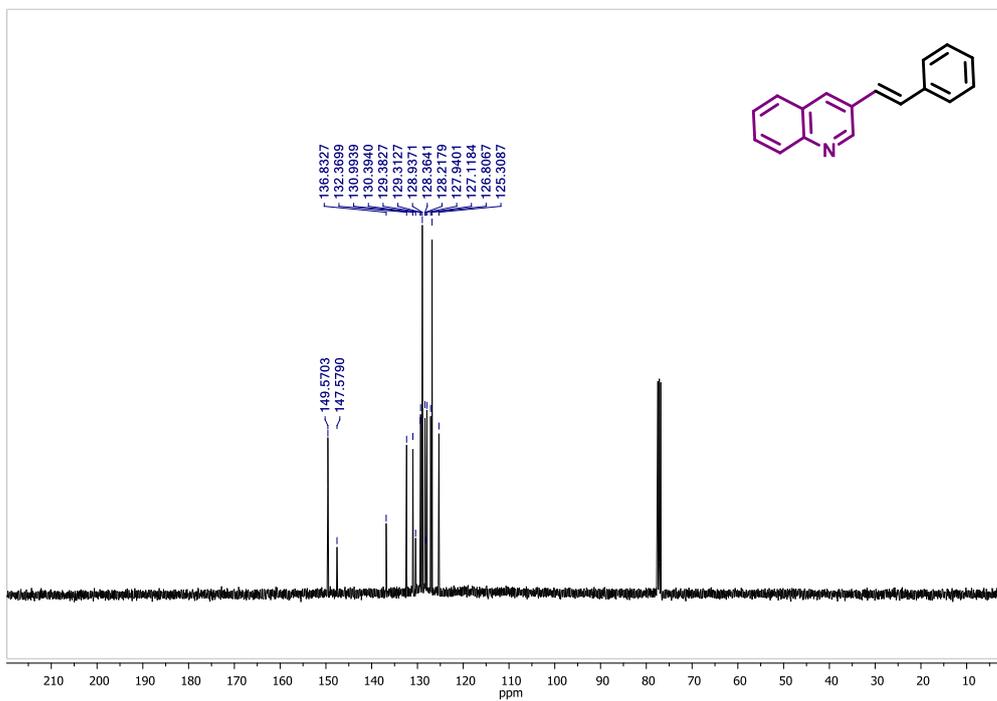
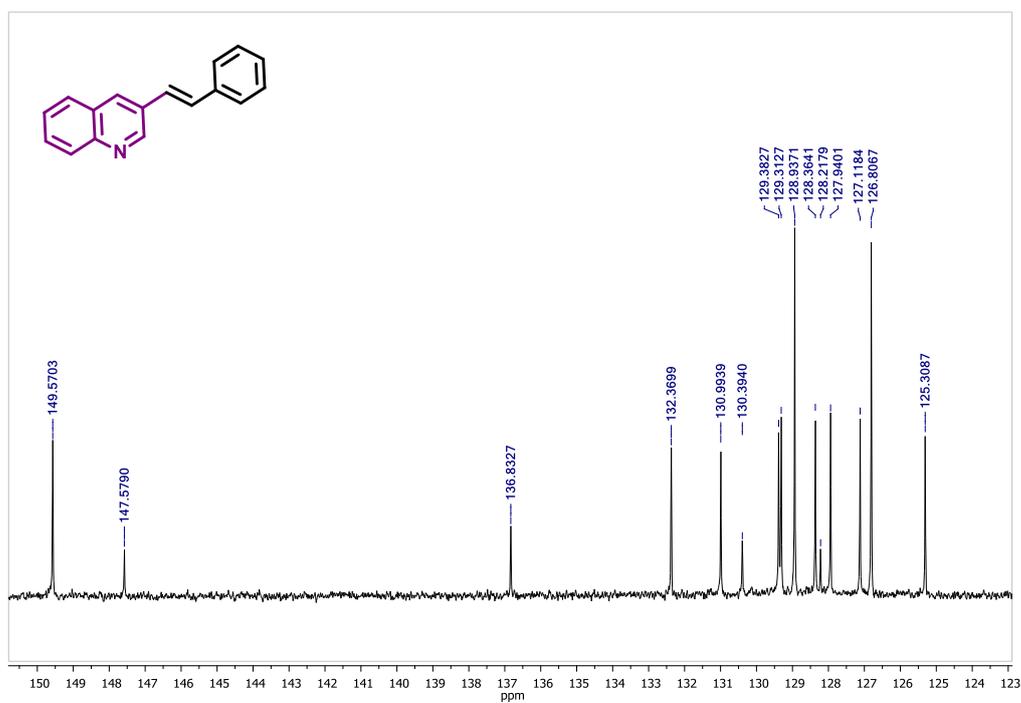


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16)

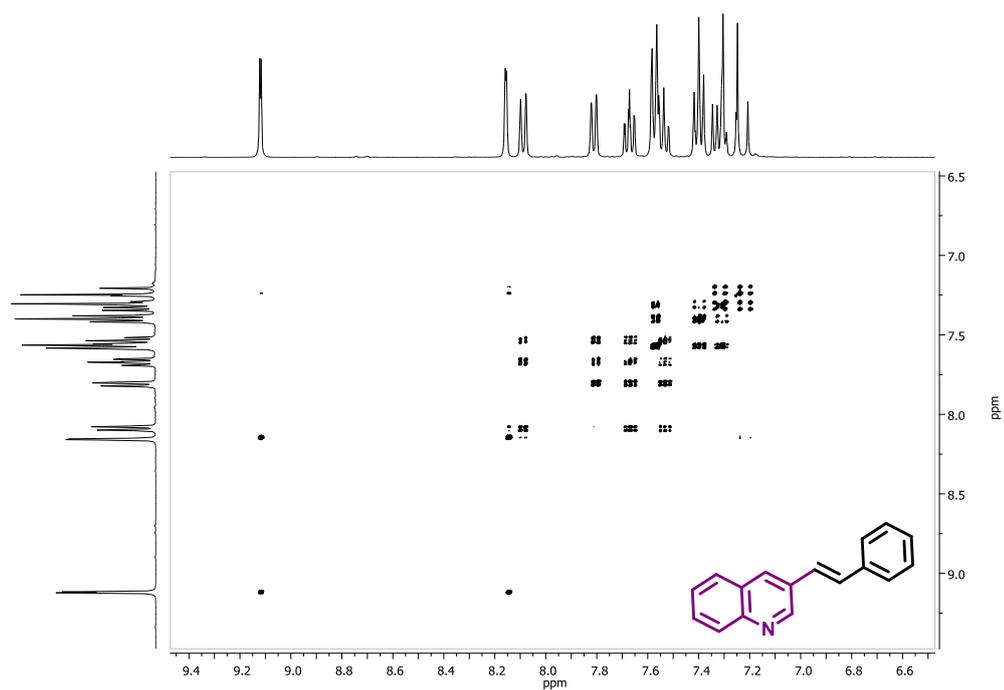


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16)

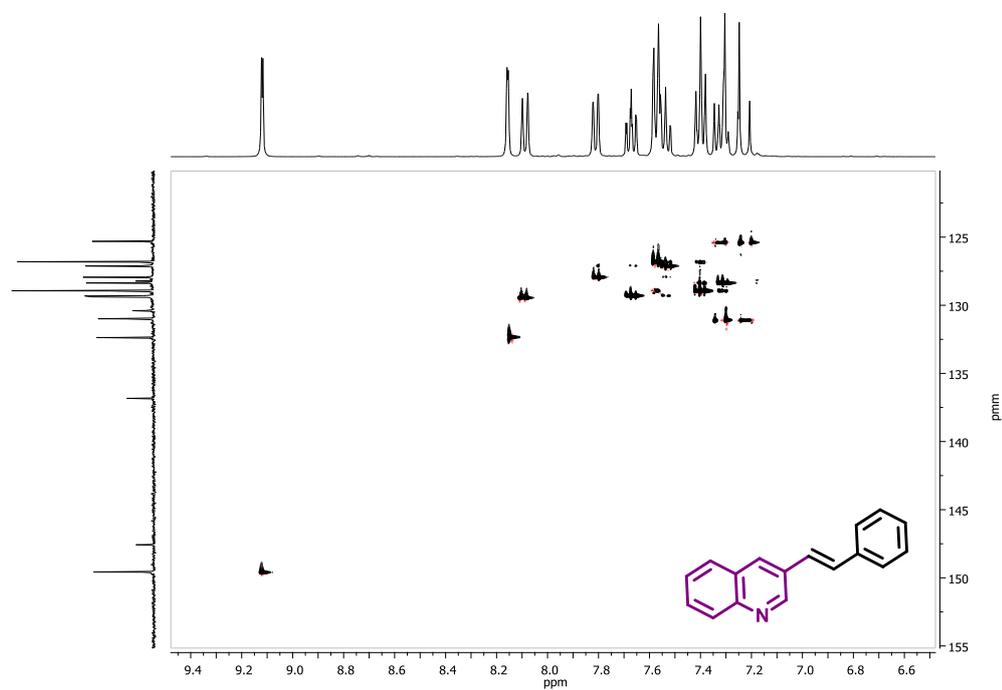


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16) $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16)

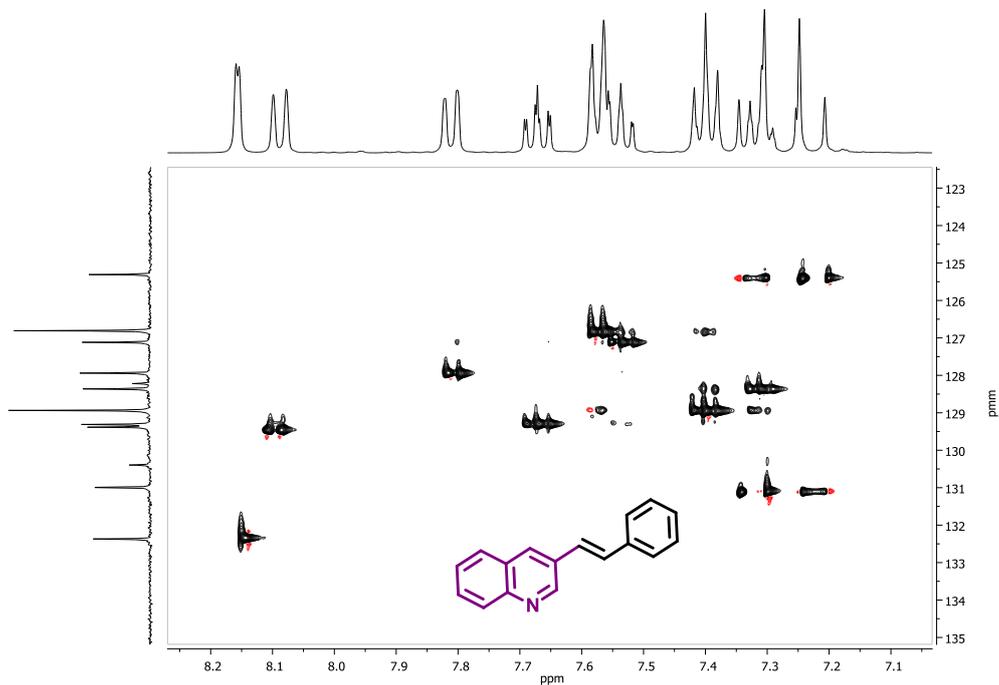
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16)



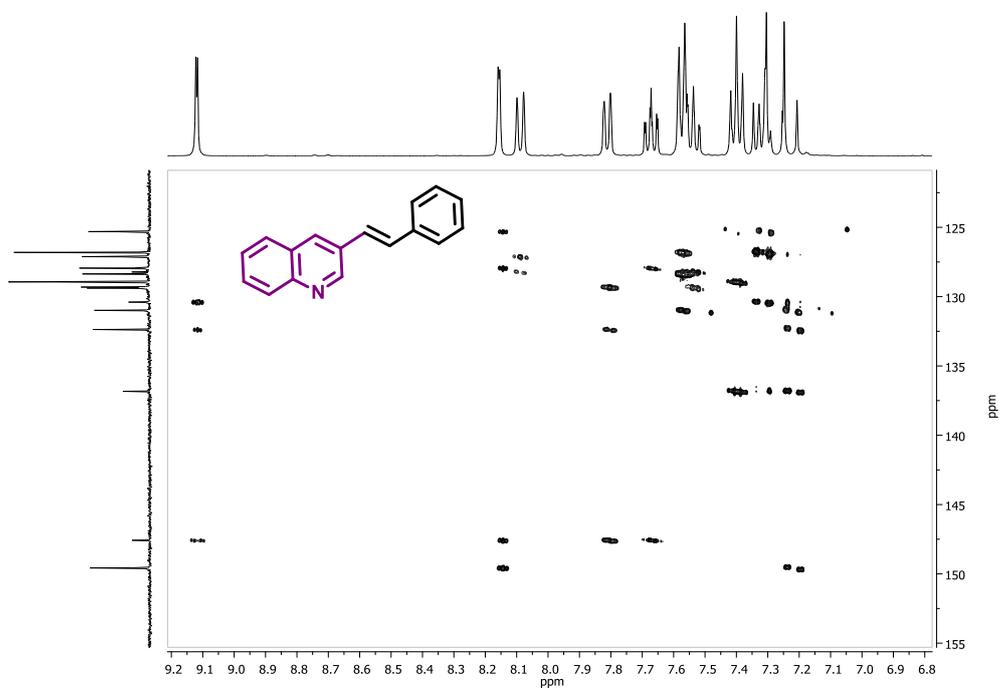
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-estirilquinolina (2.16)



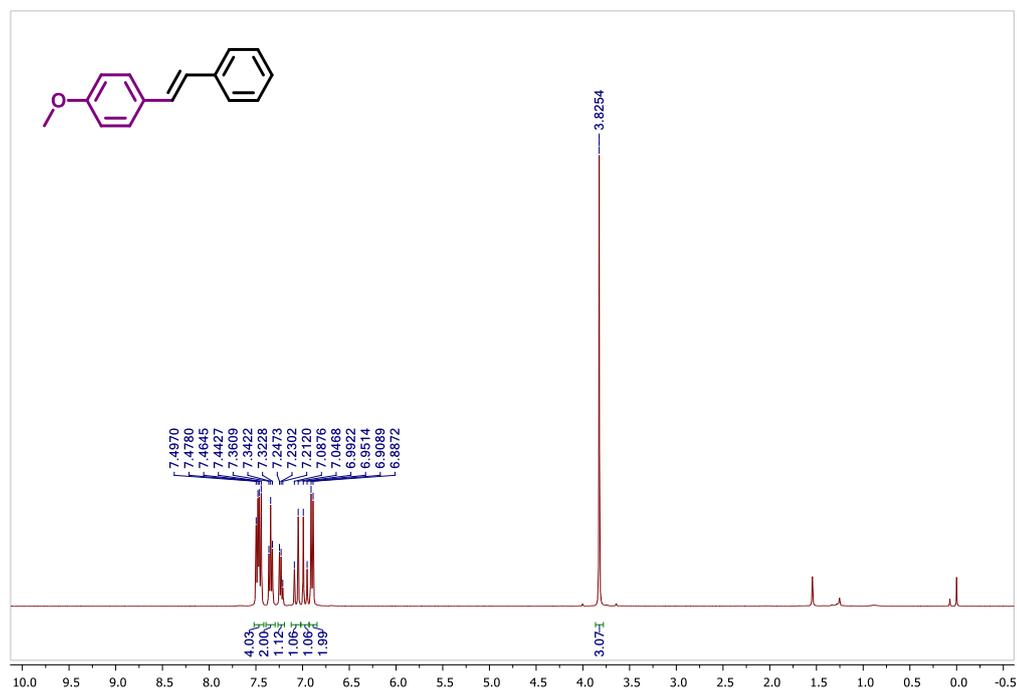
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3- estirilquinolina (2.16)



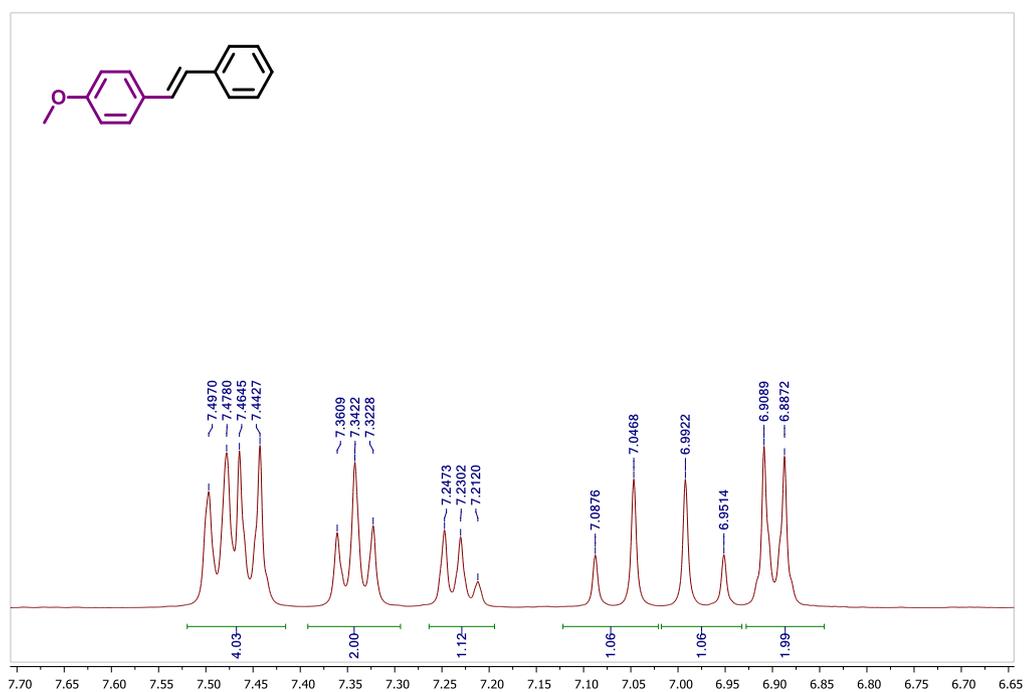
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3- estirilquinolina (2.16)

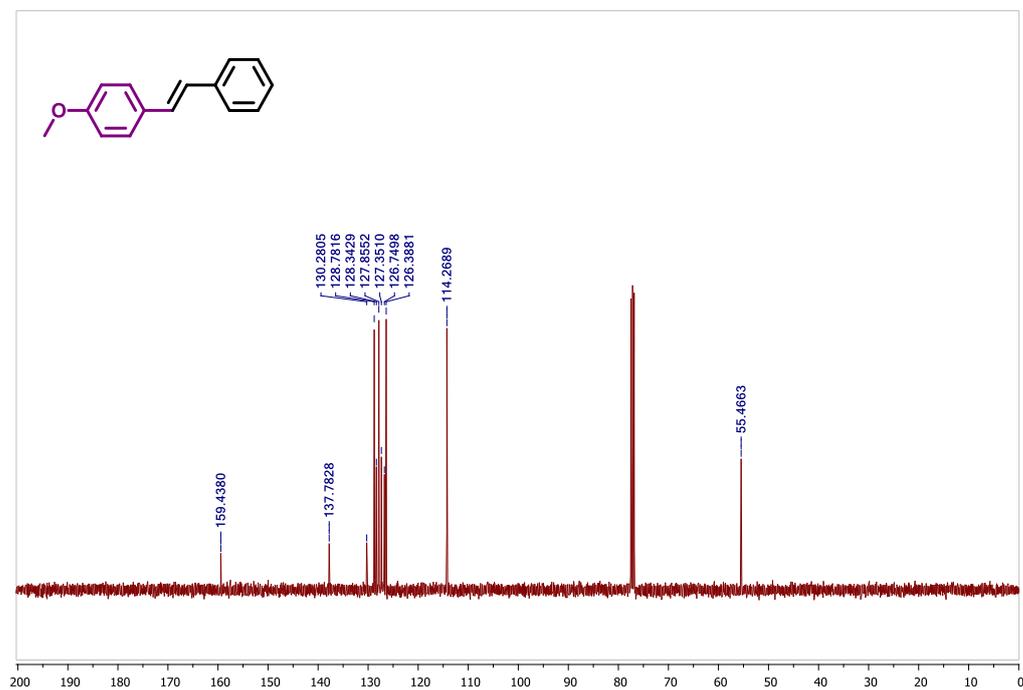
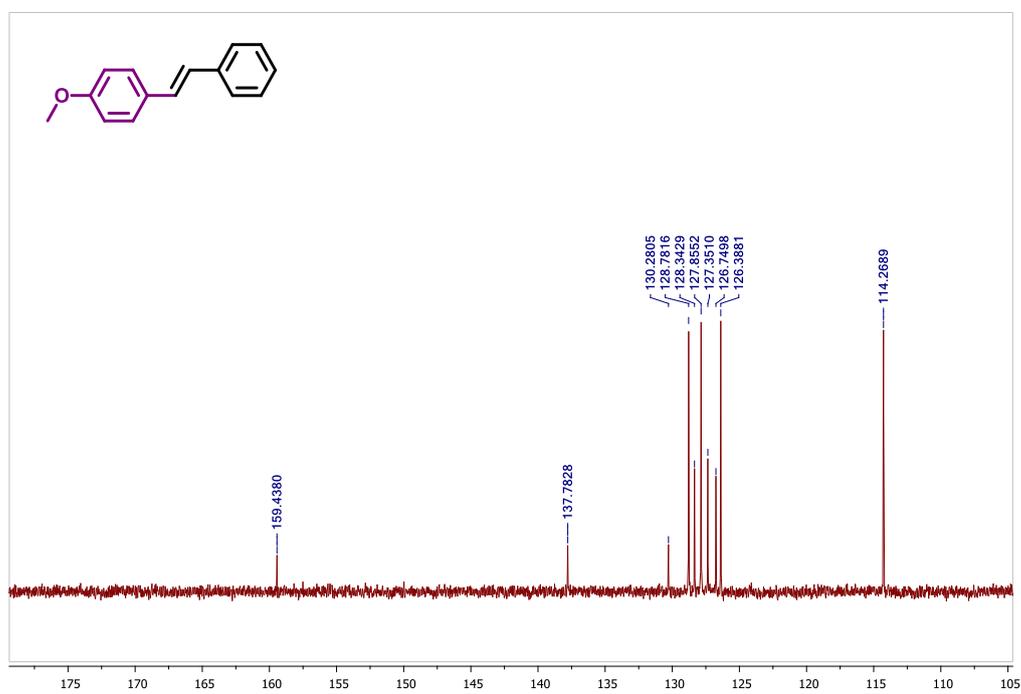


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

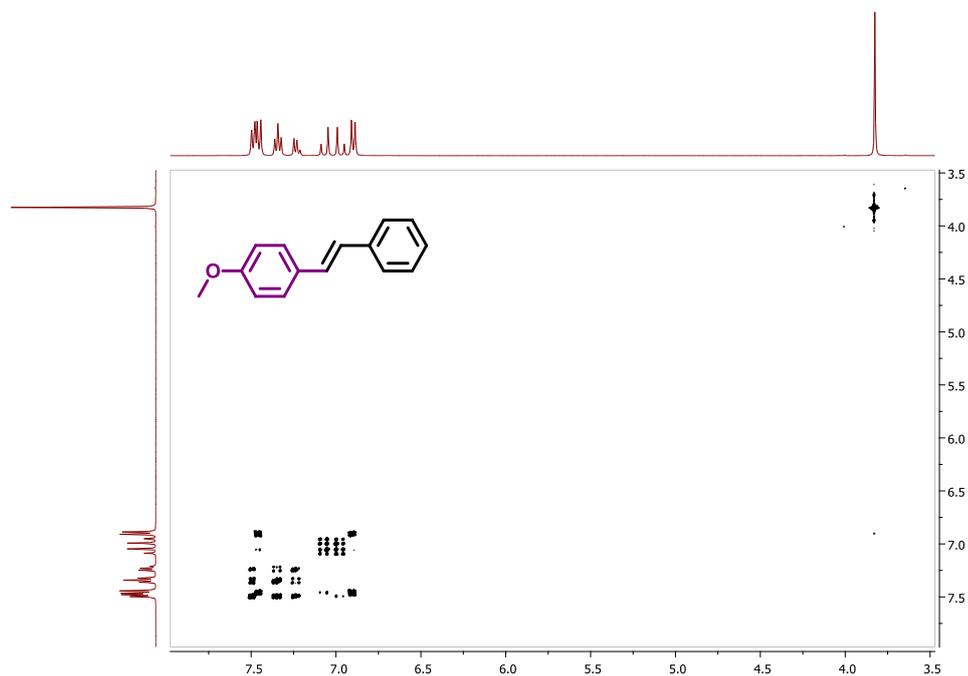


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

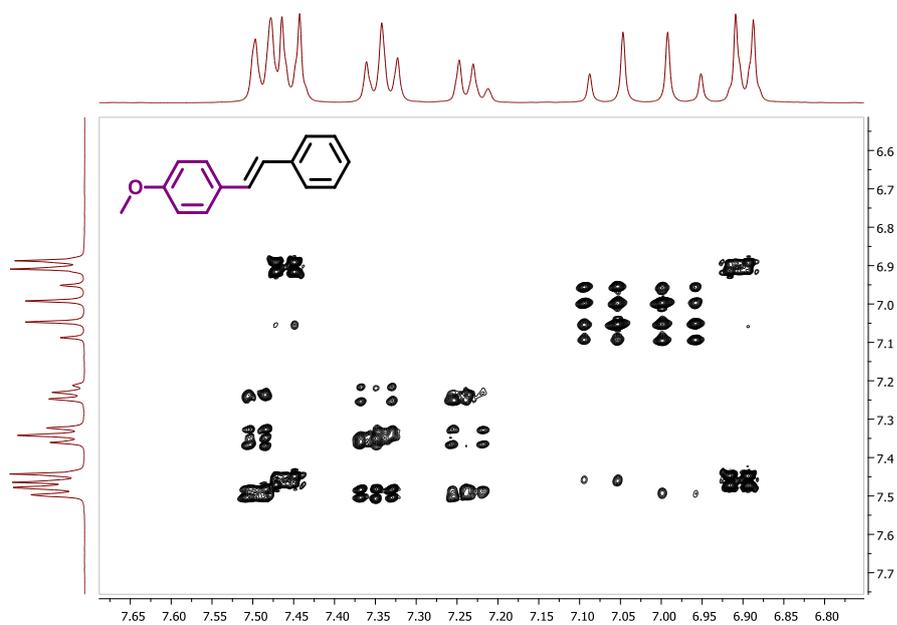


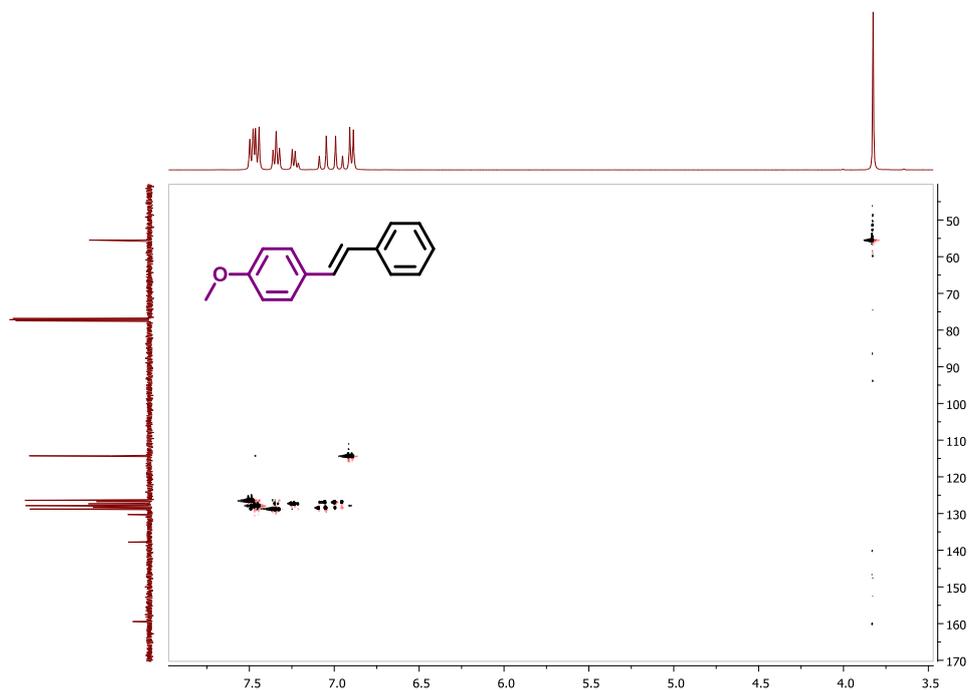
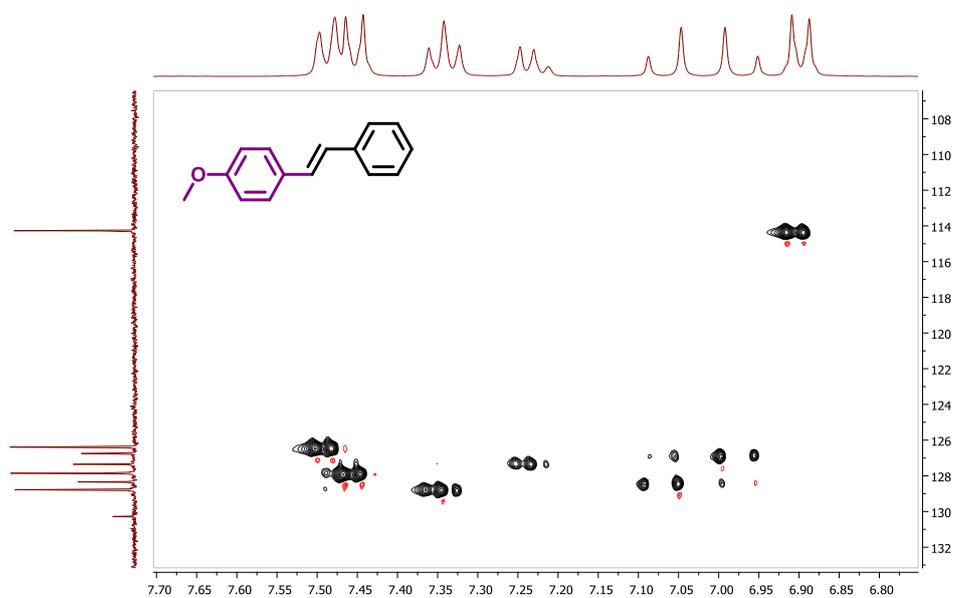
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

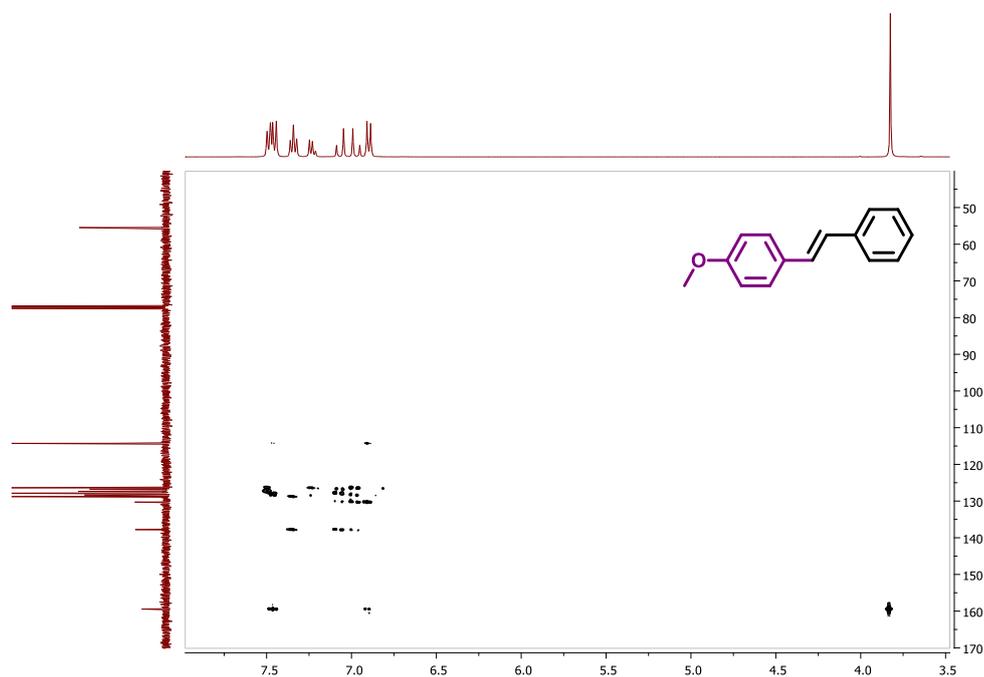


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

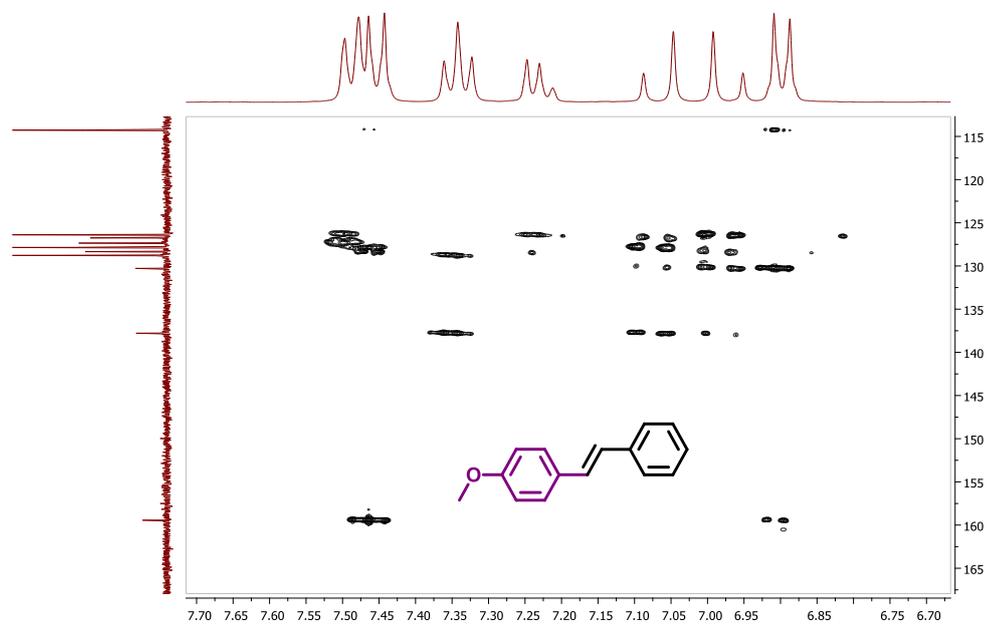


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)

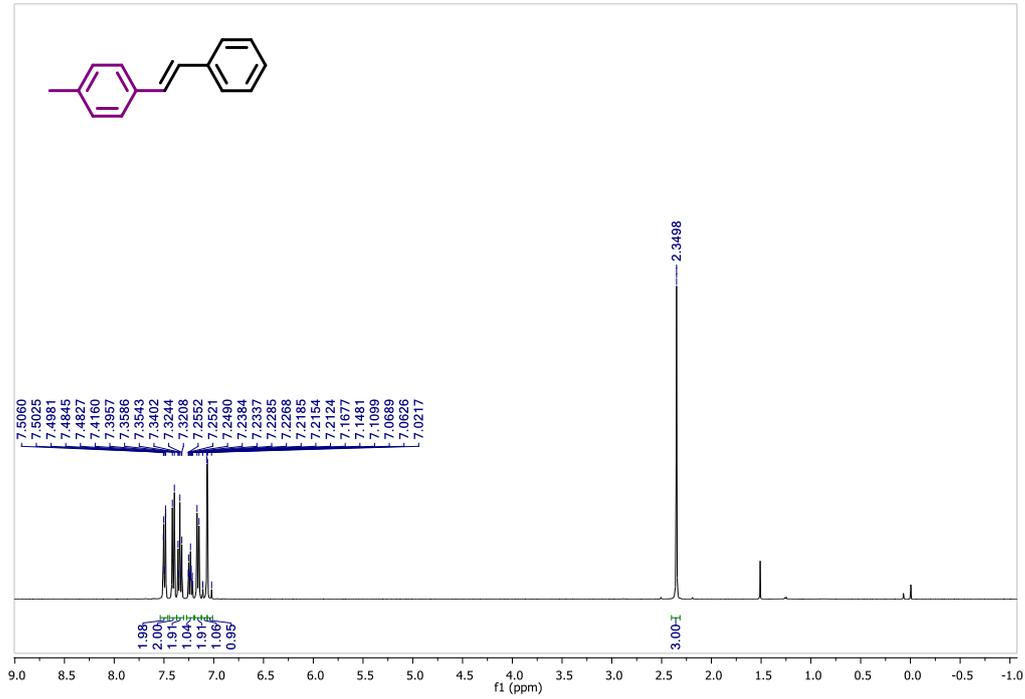
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)



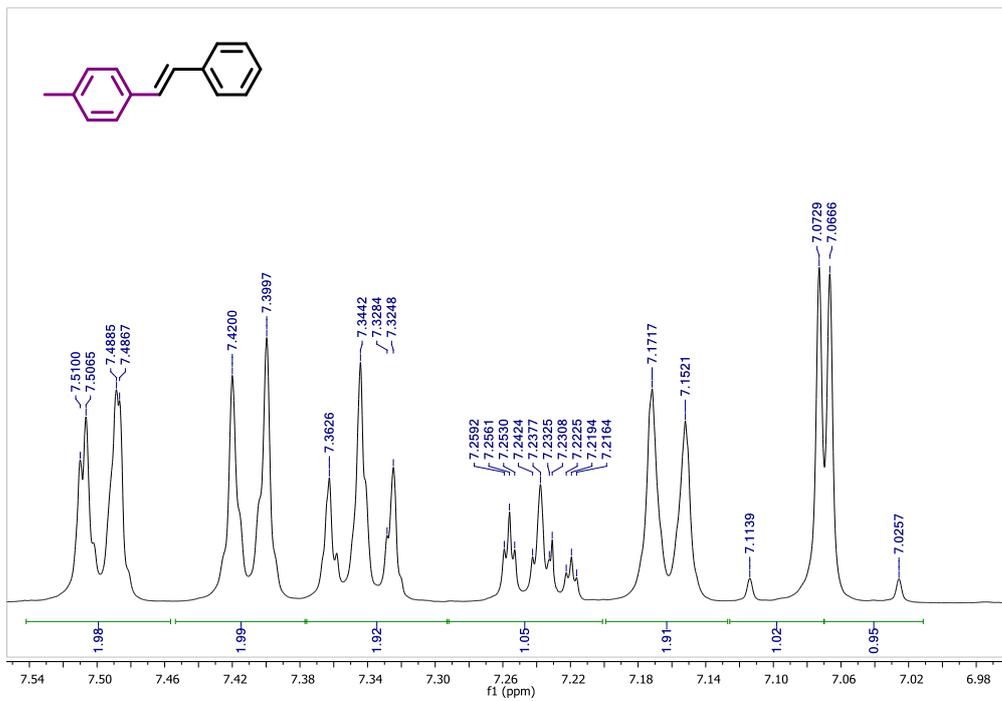
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (2.17)



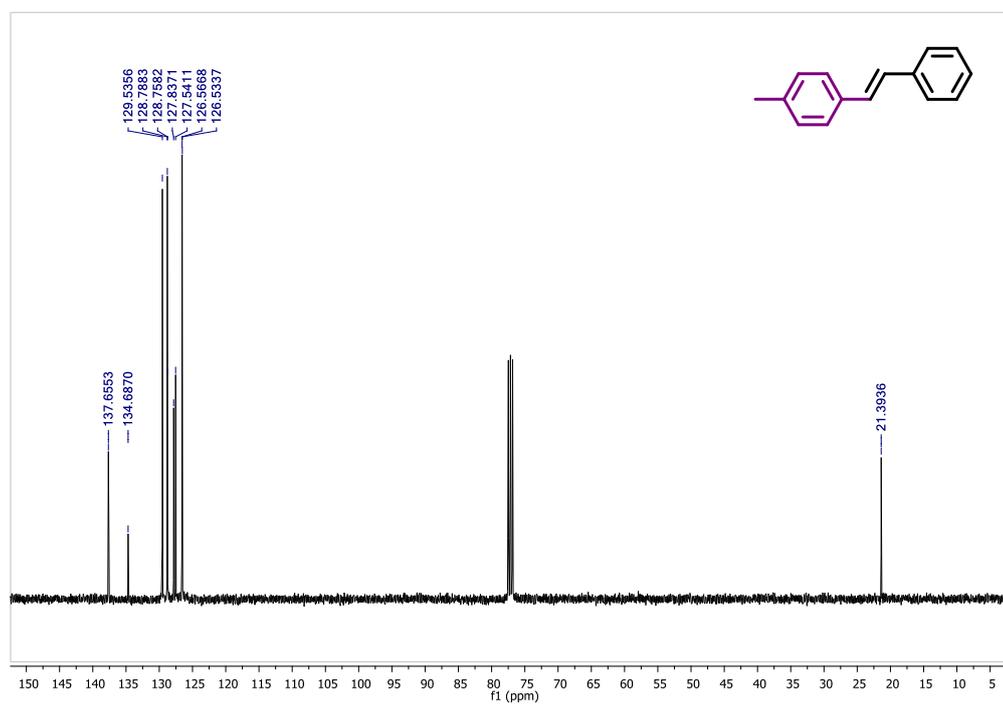
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)



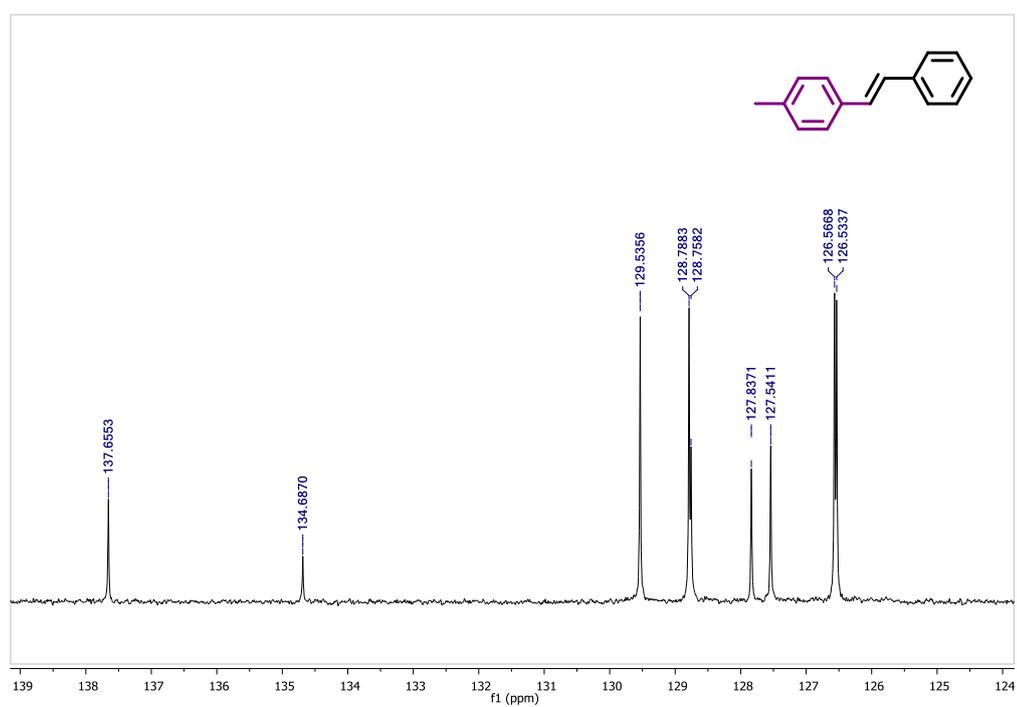
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

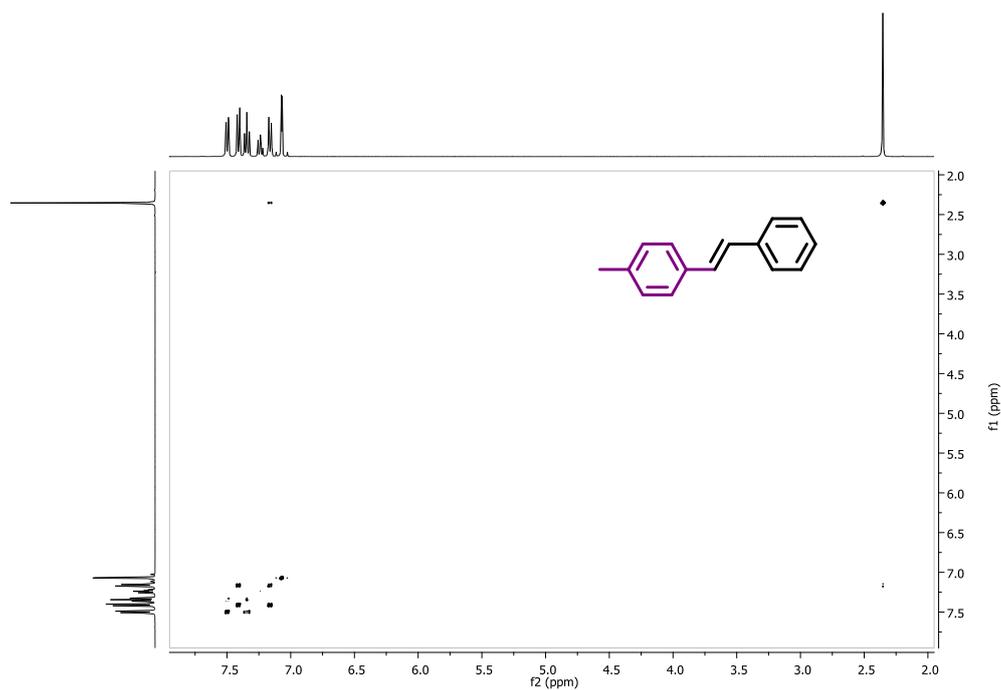
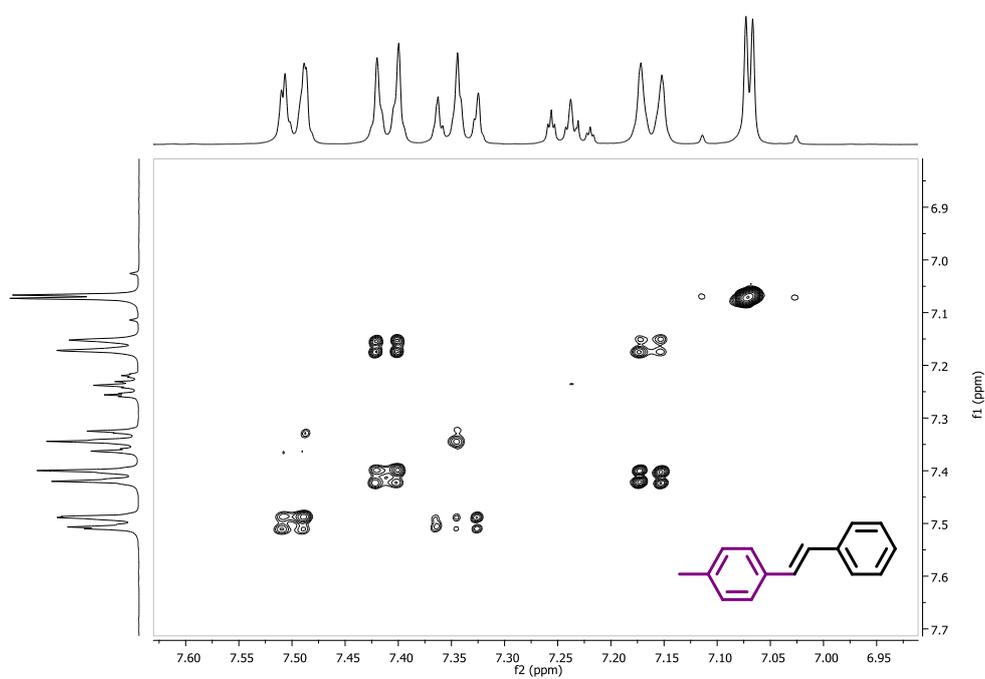


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

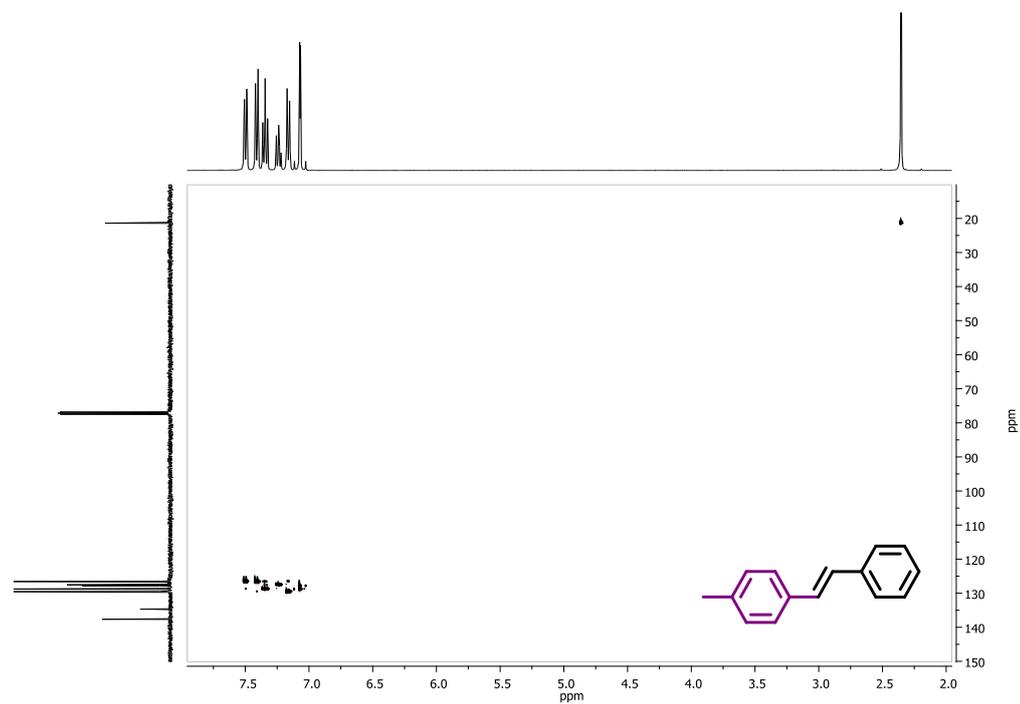


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
(*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

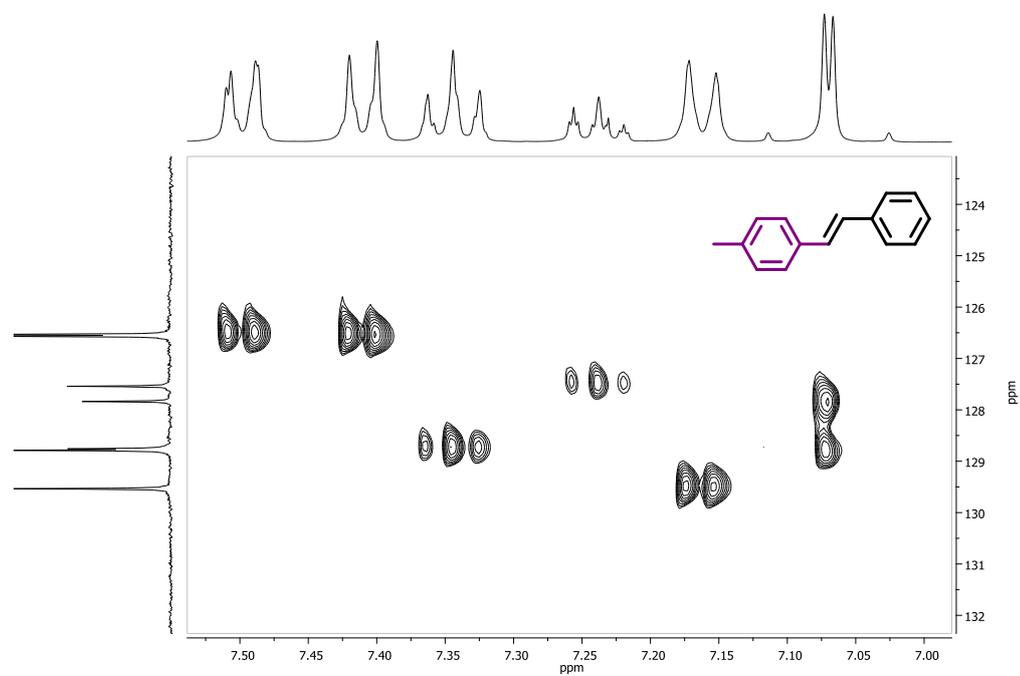


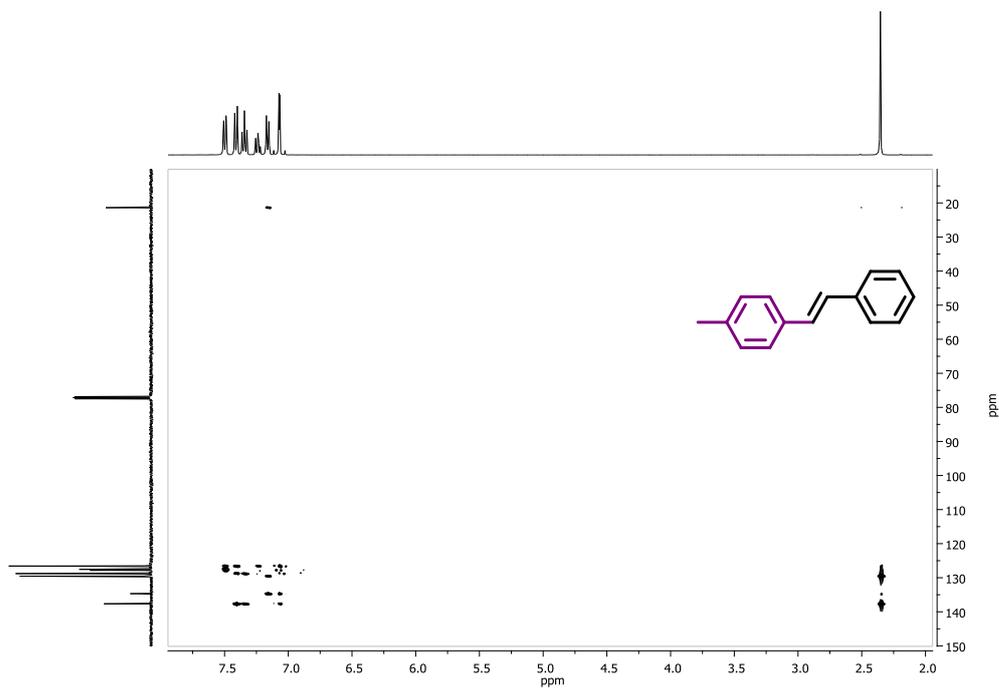
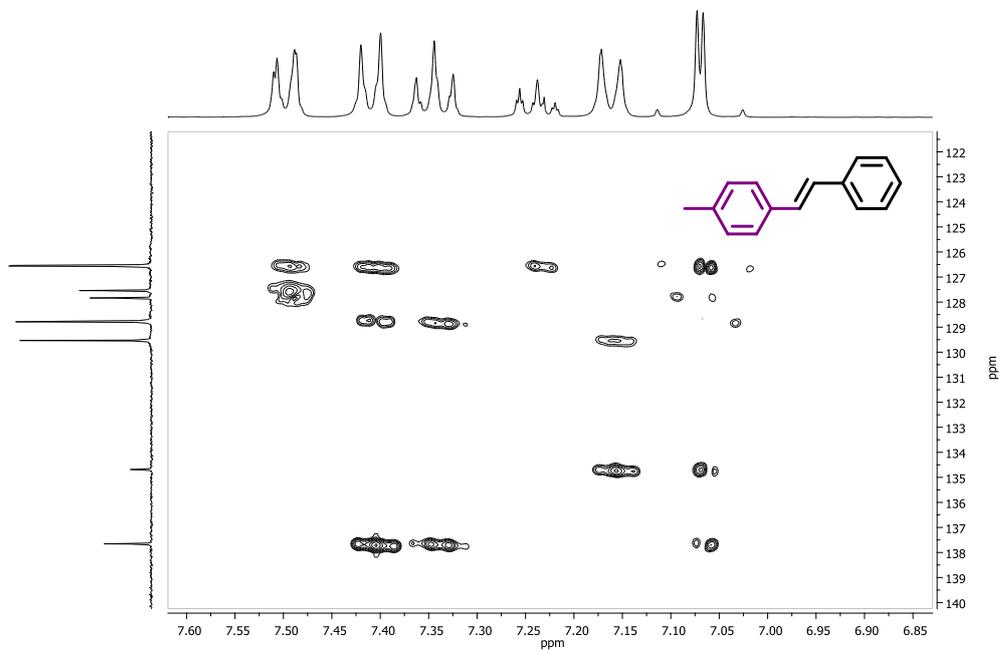
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18) $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

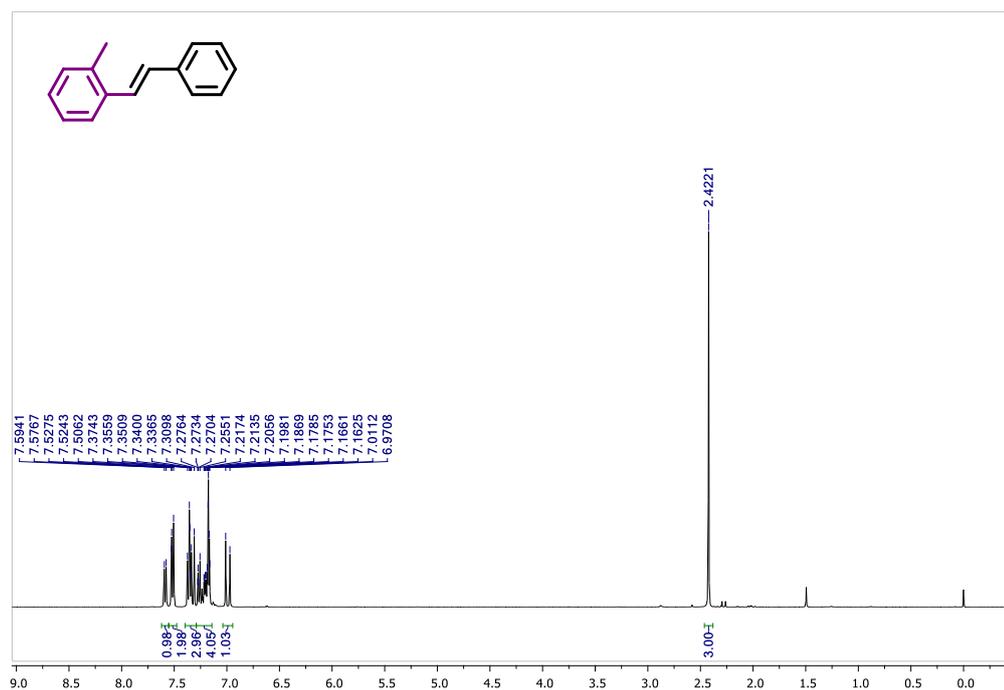


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

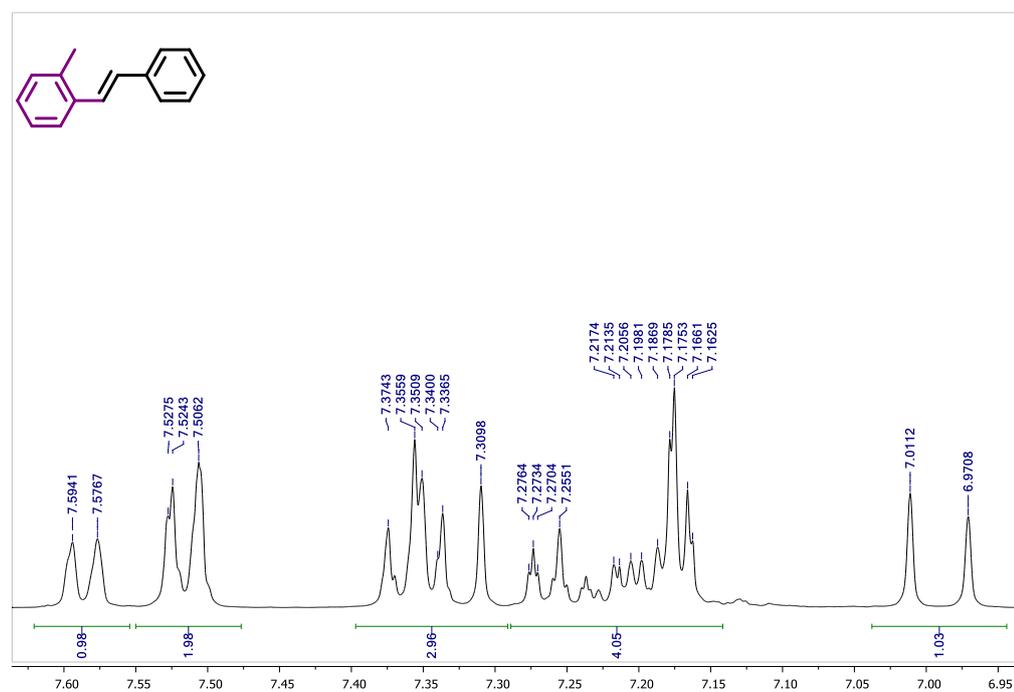


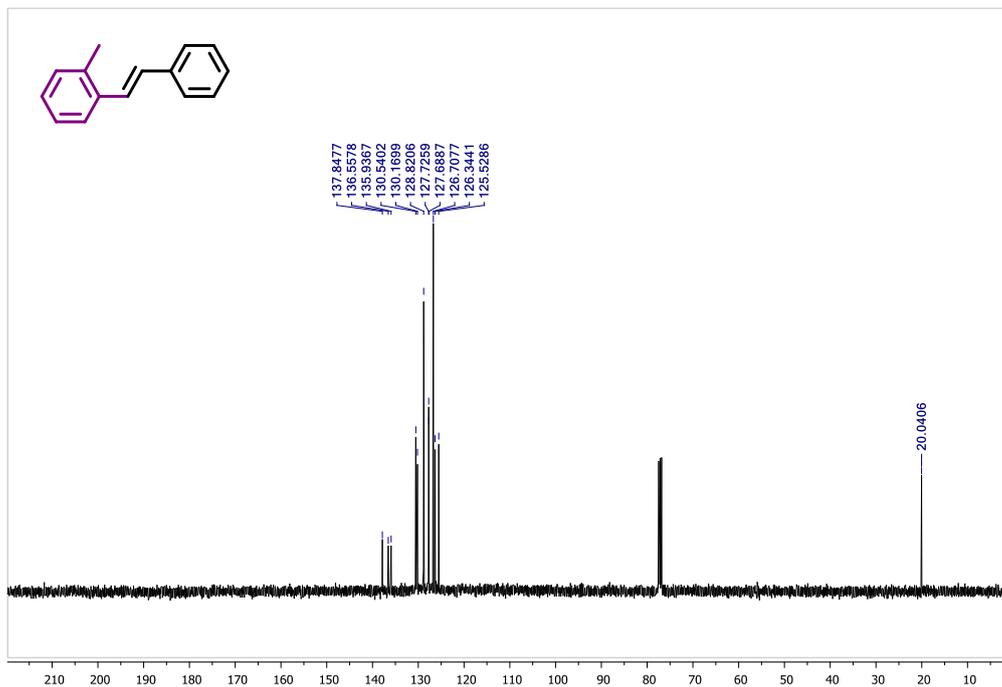
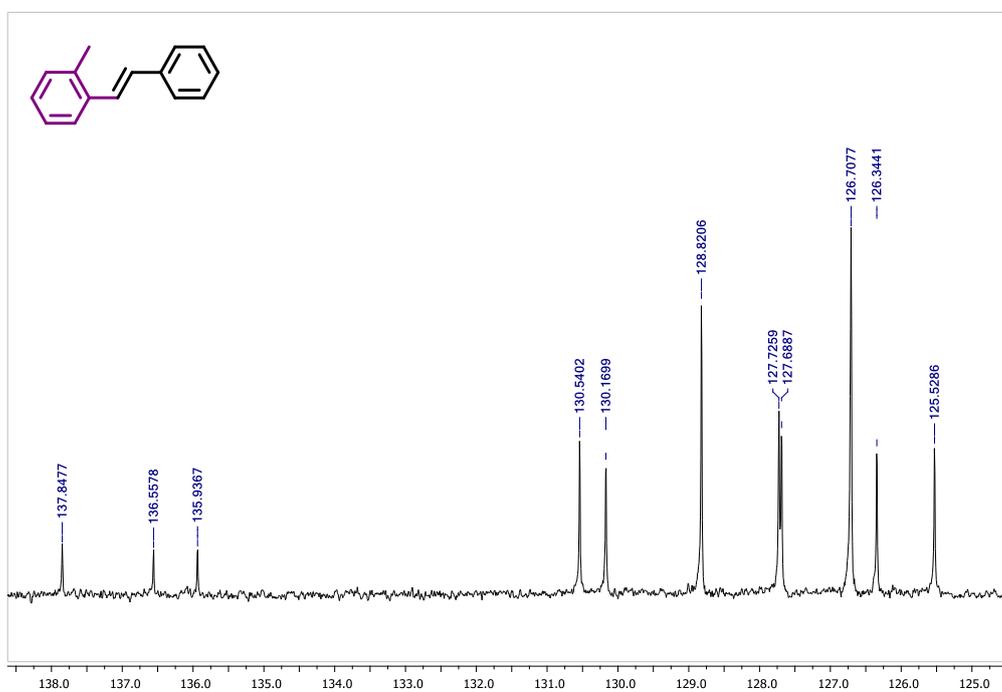
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-4-estirilbenceno (2.18)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)

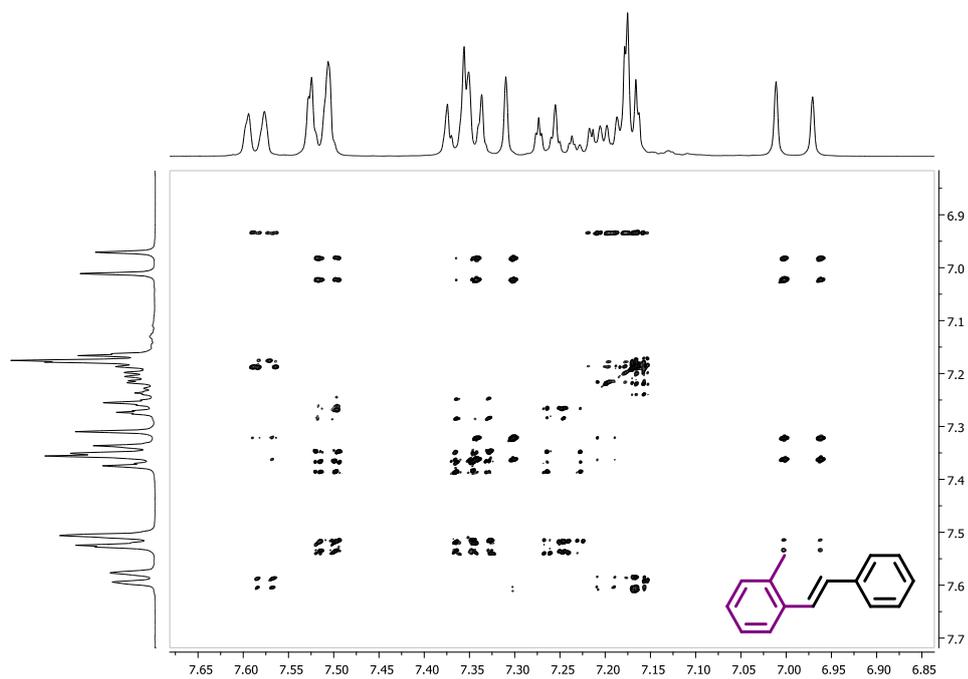


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)

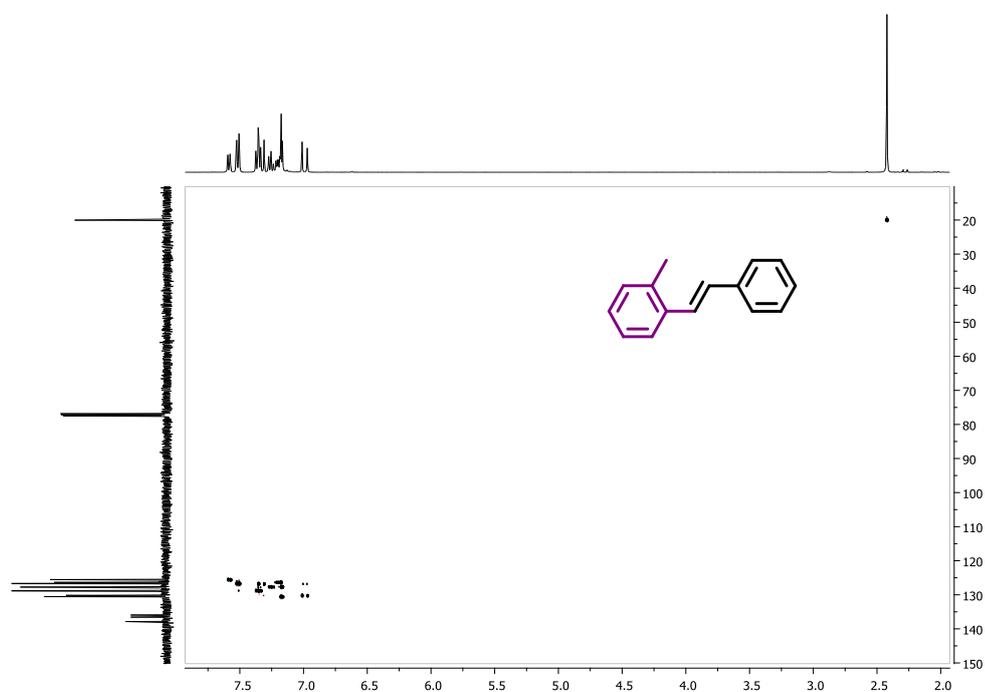


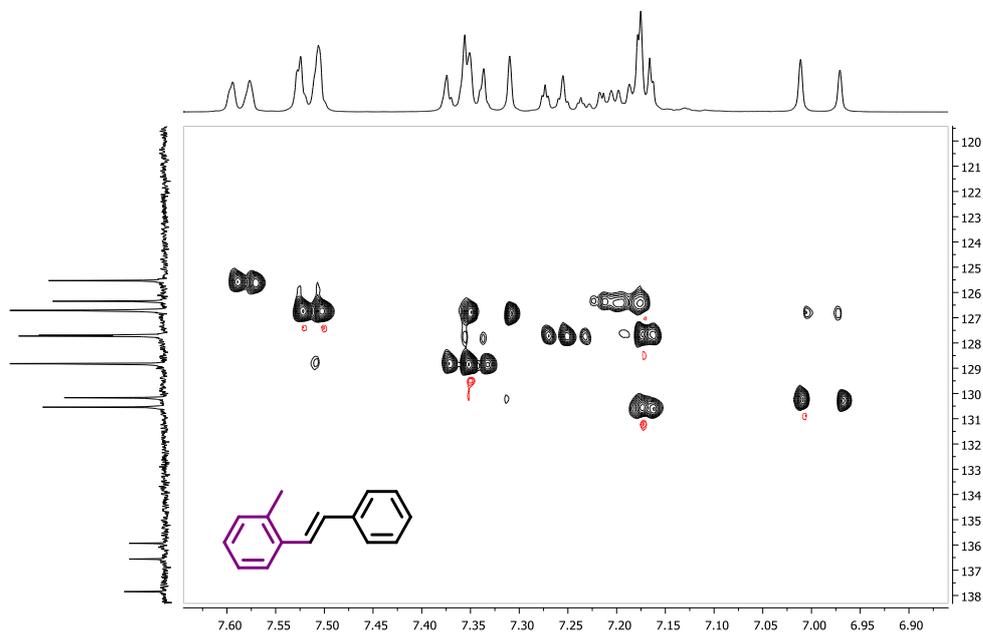
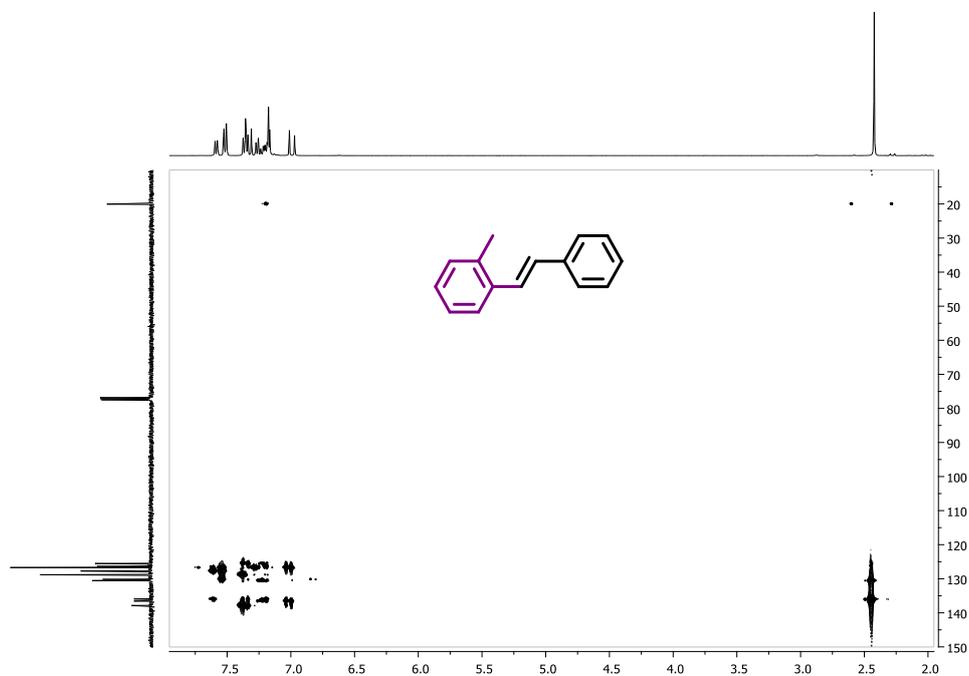
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)

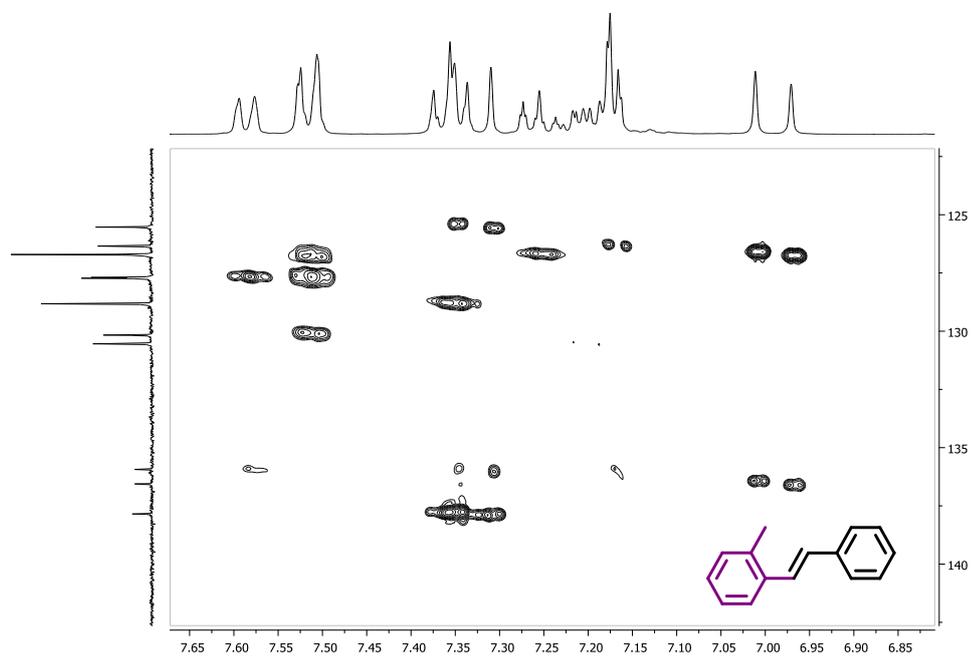


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-metil-2-estirilbenceno (2.19)

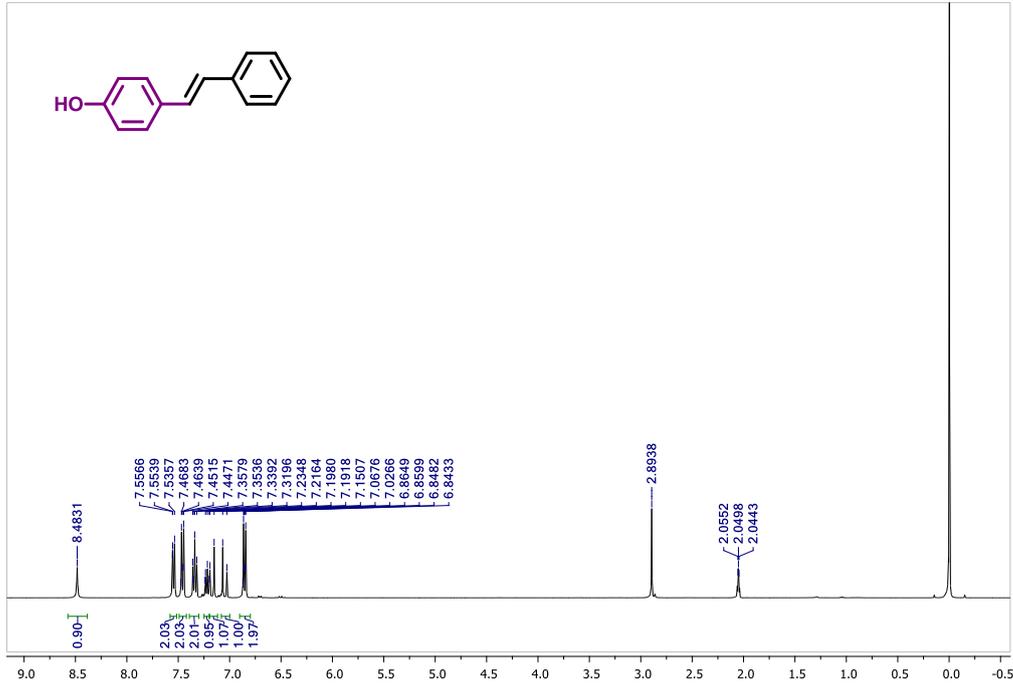


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-methyl-2-styrylbenzene (2.19) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-methyl-2-styrylbenzene (2.19)

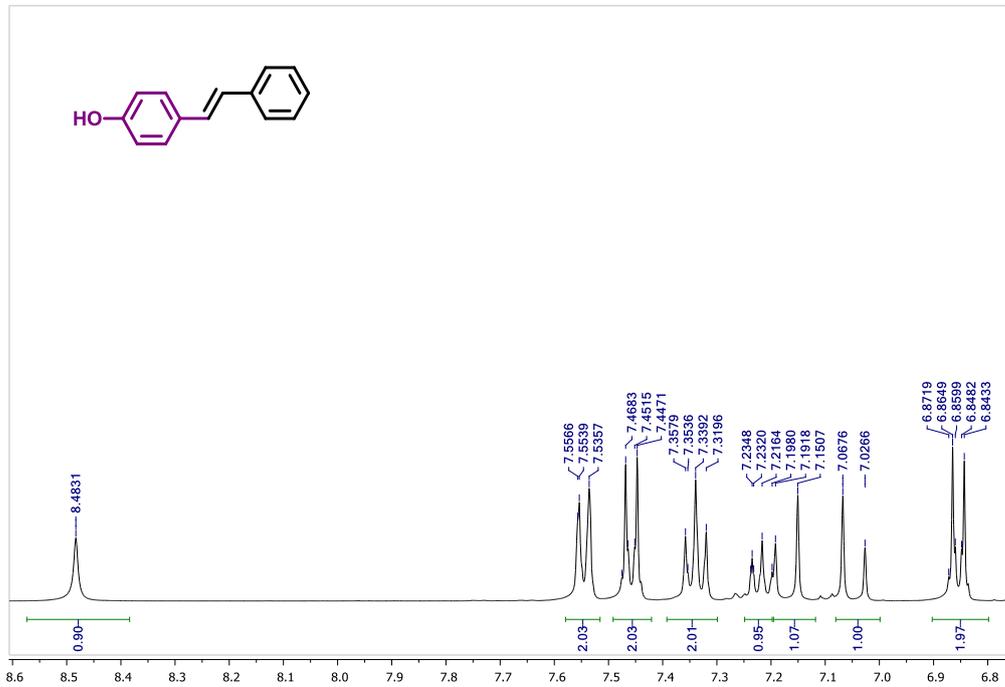
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-methyl-2-styrylbenzene (2.19)



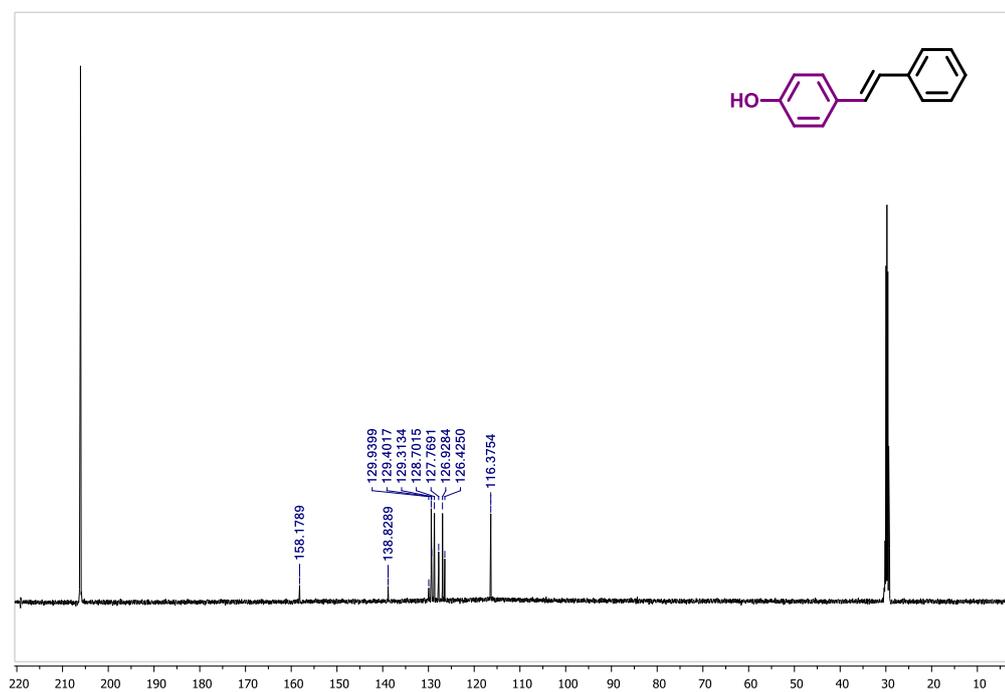
<sup>1</sup>H MNR (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)



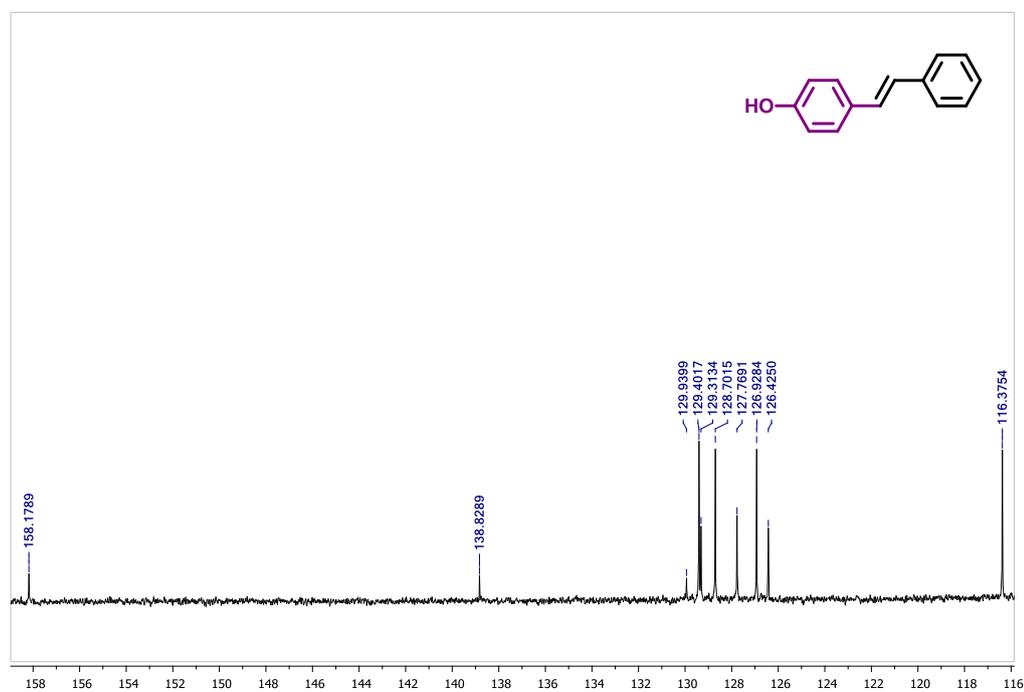
<sup>1</sup>H MNR (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)

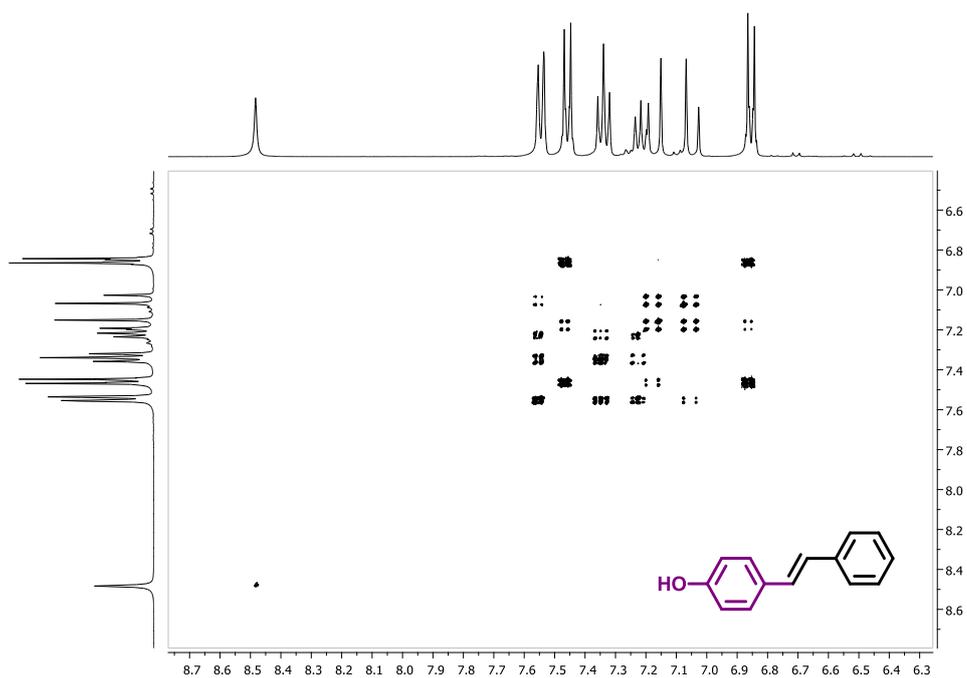
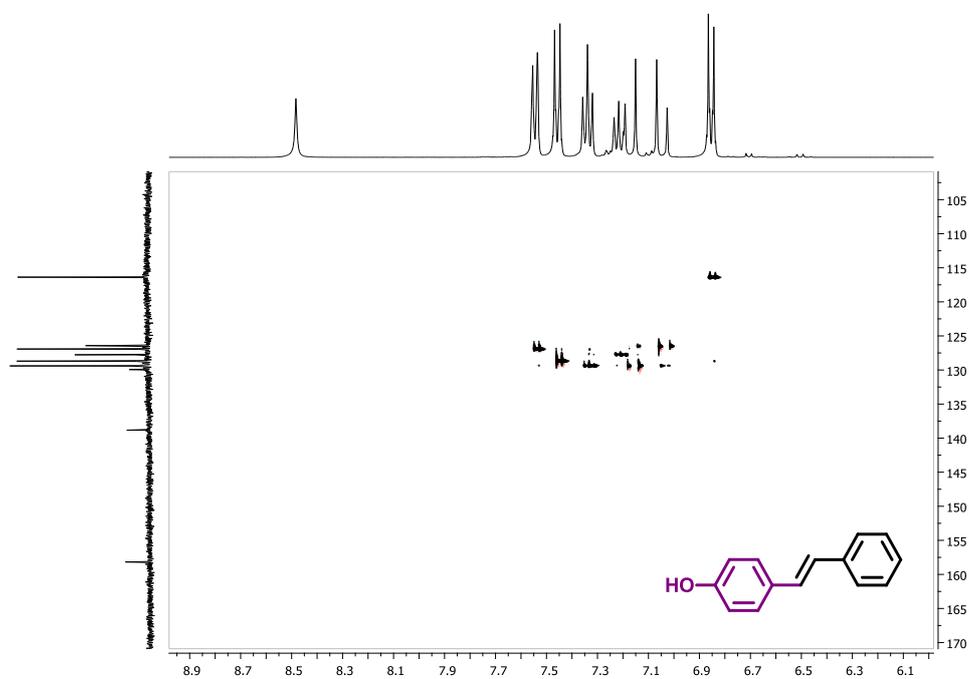


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)

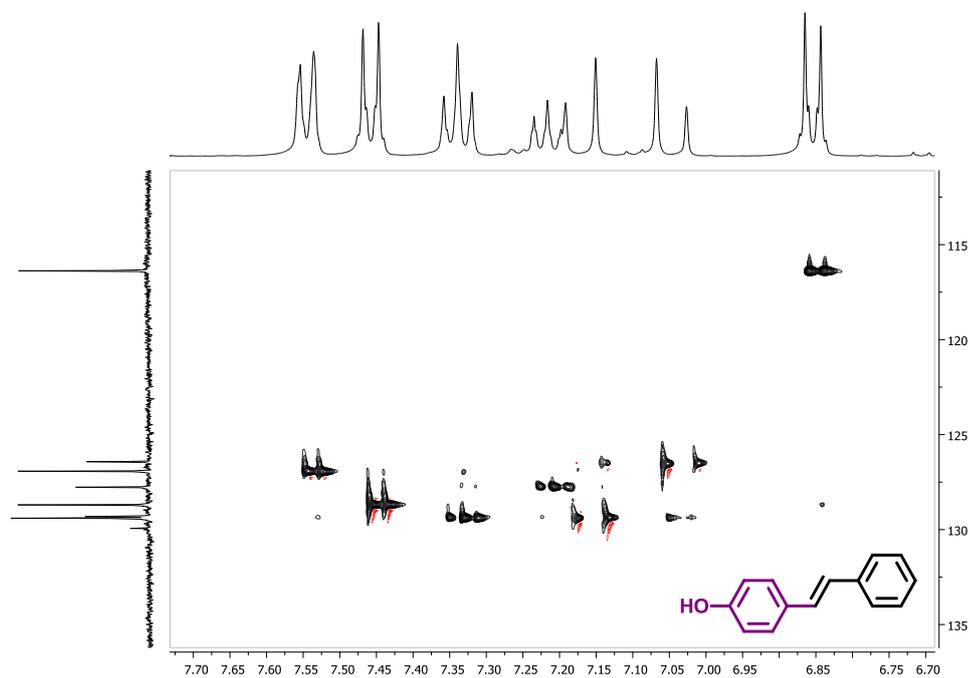


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)

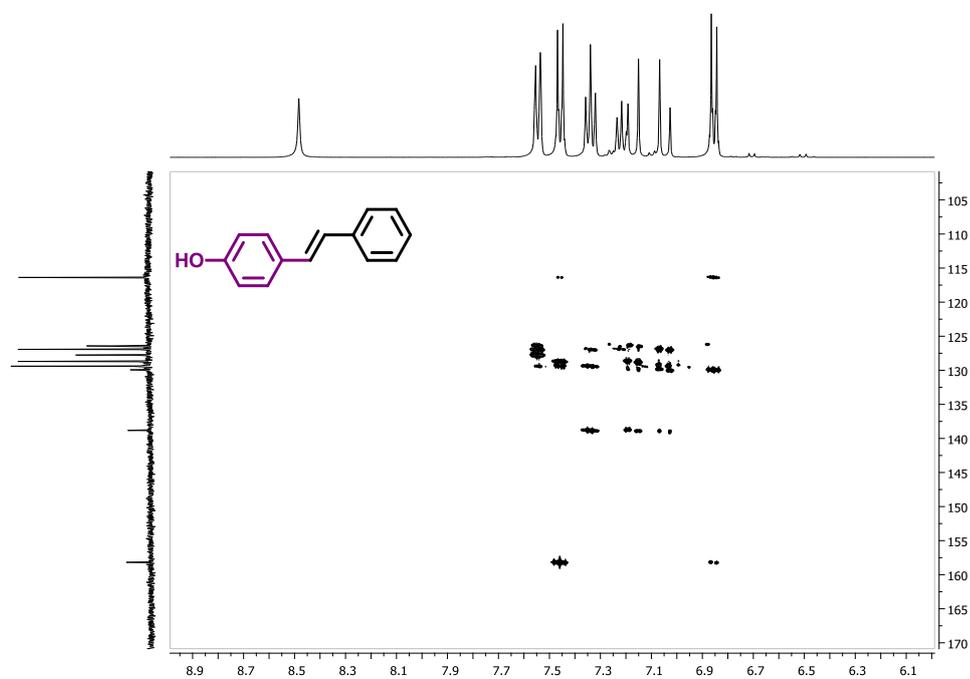


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)

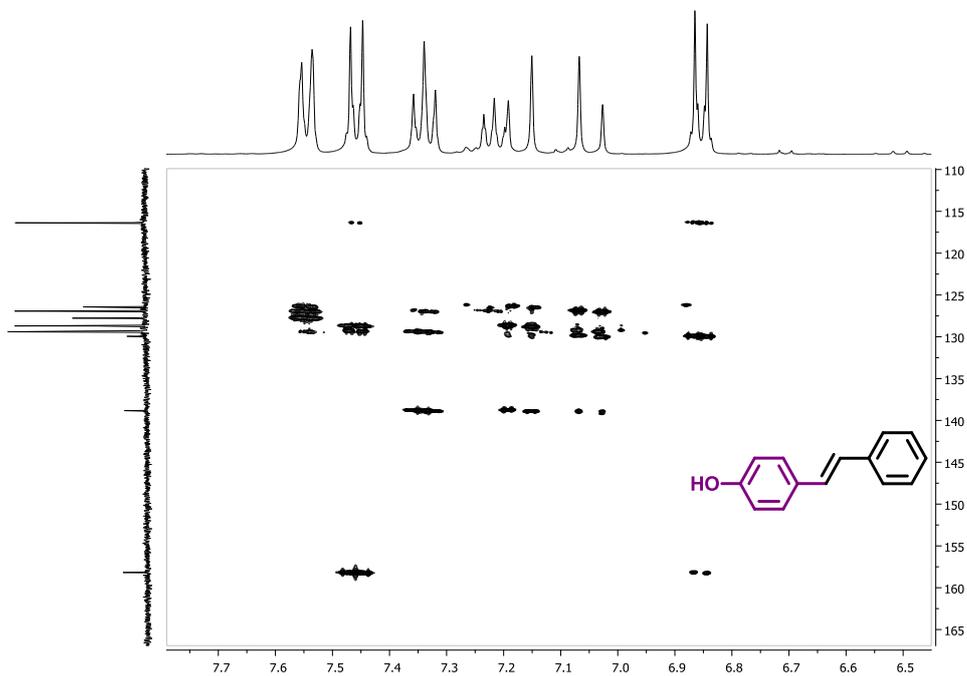
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)



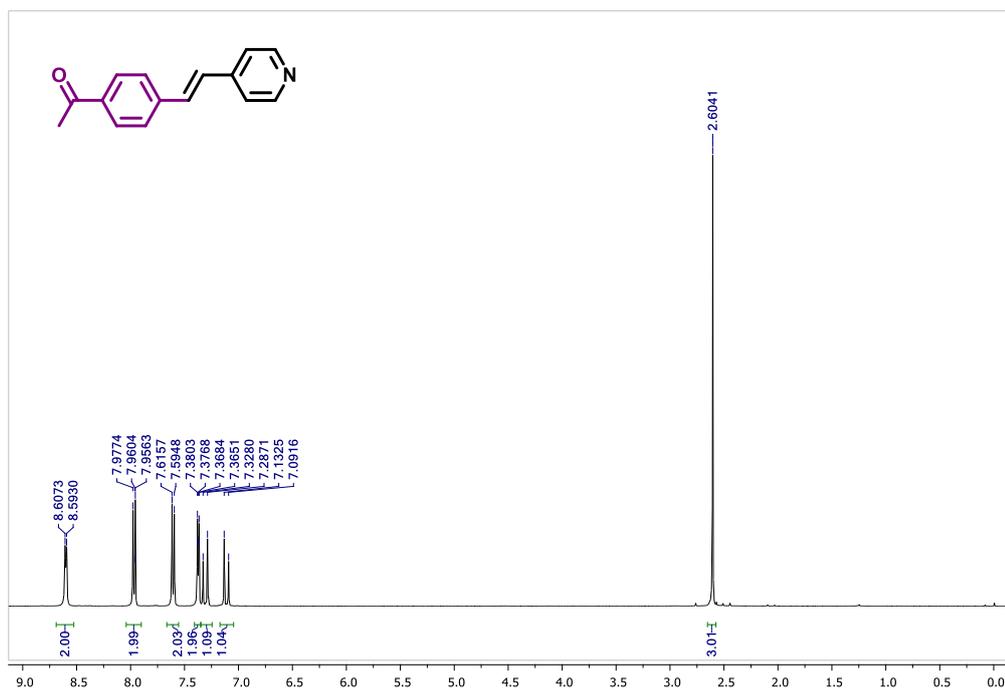
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)



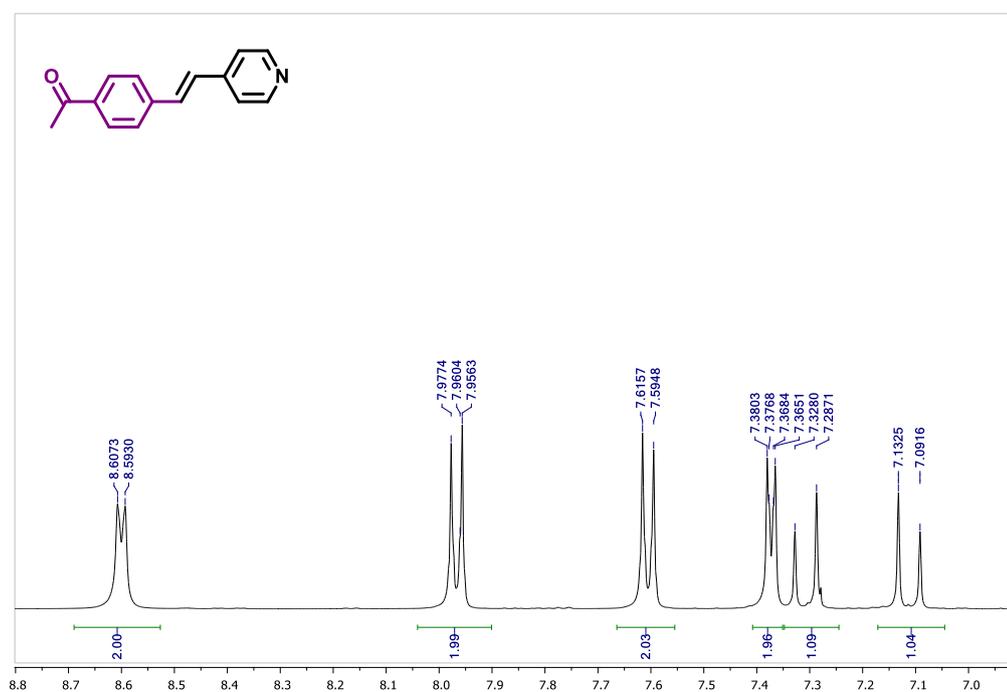
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ ) (*E*)-4-estirilfenol (2.20)

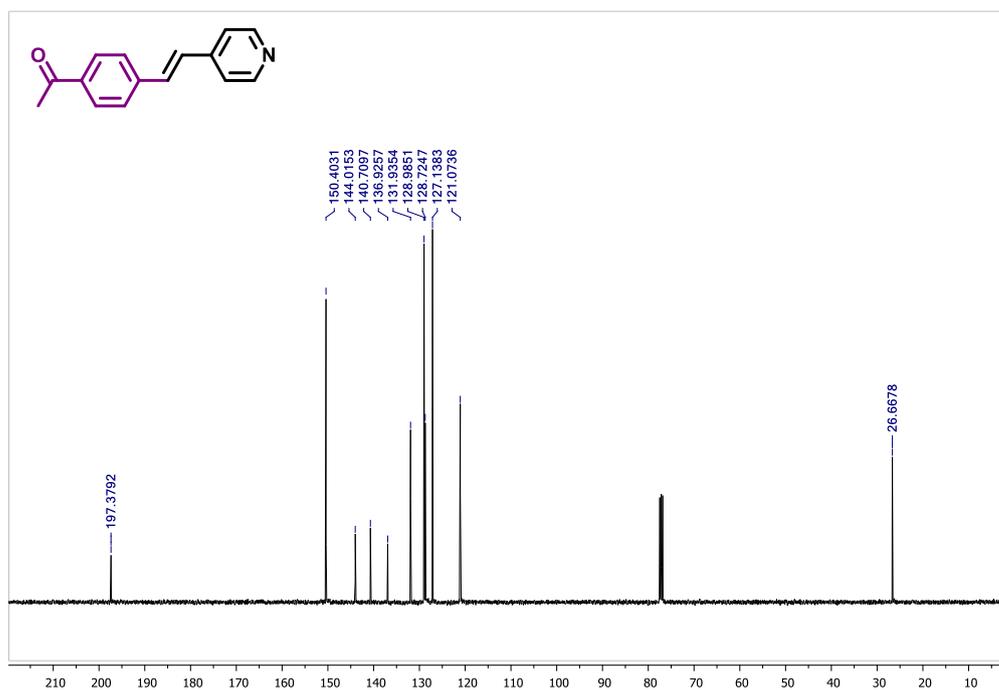
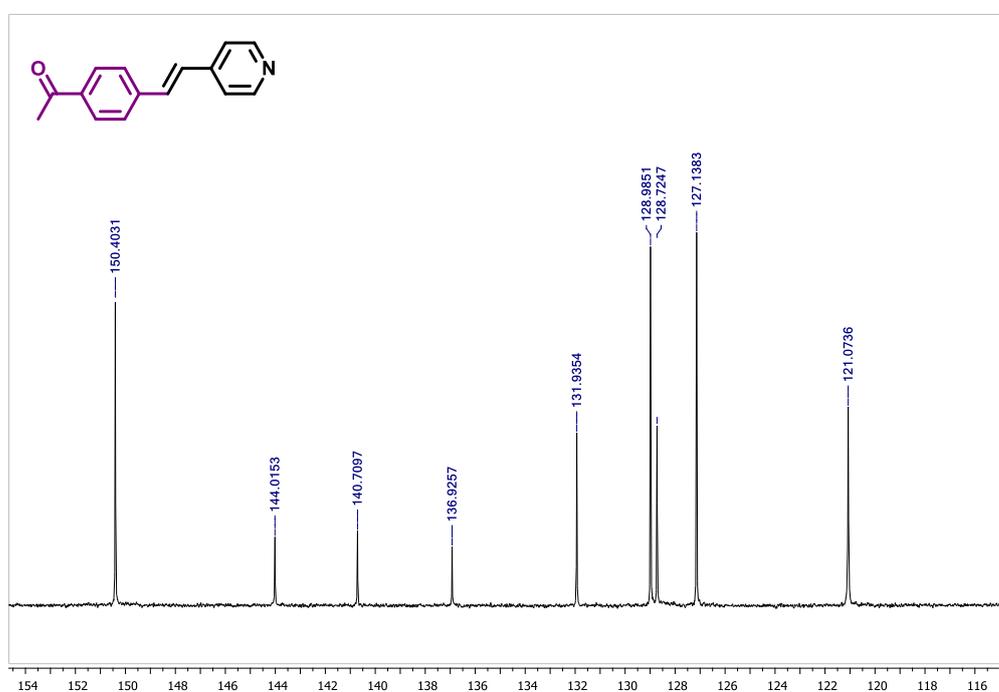


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)

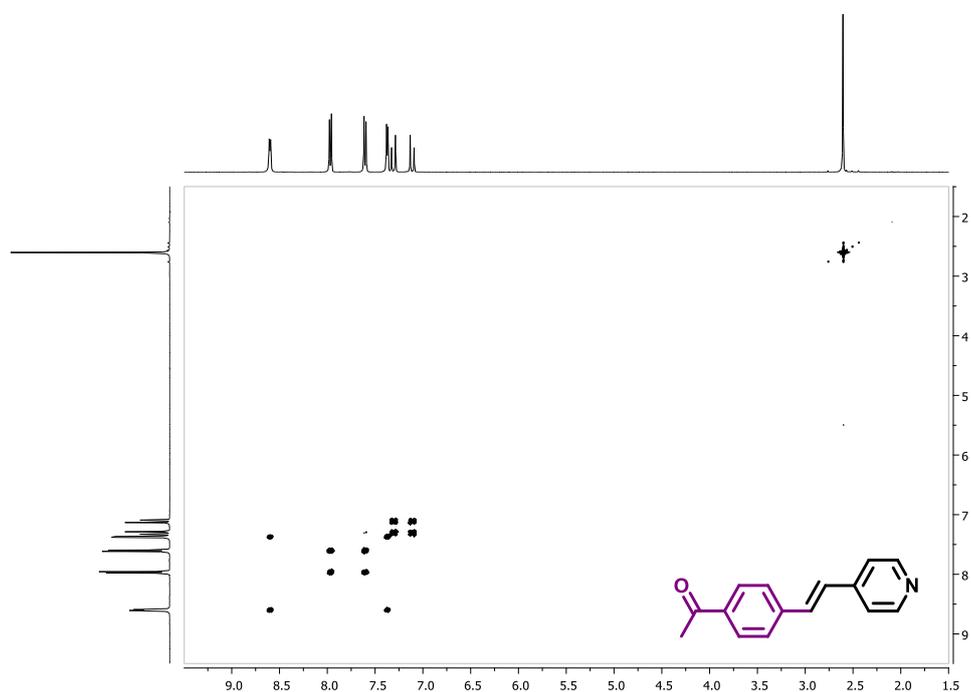


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)

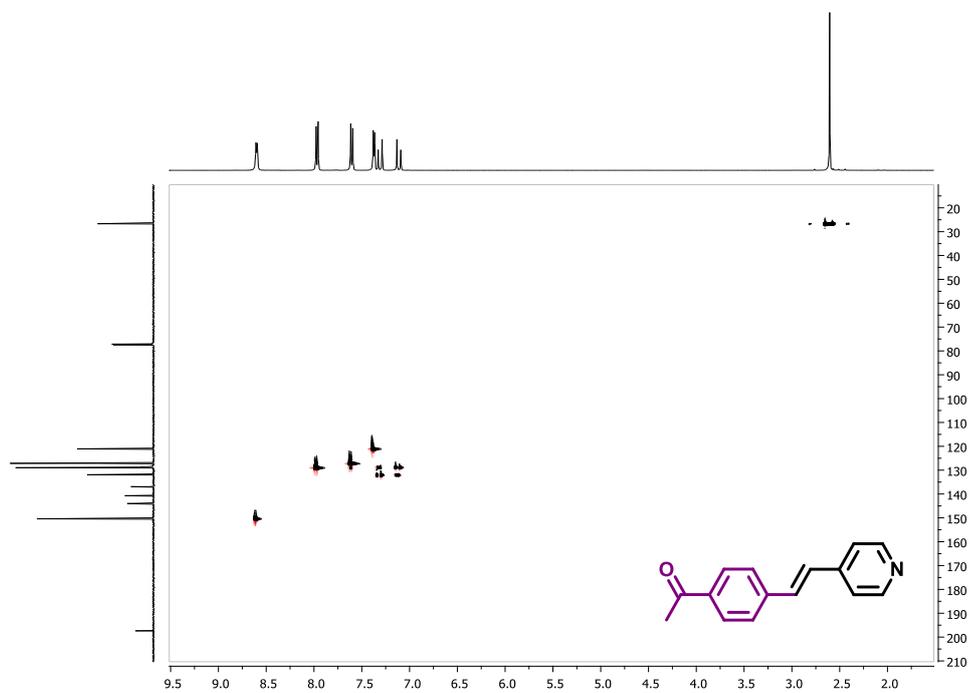


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)

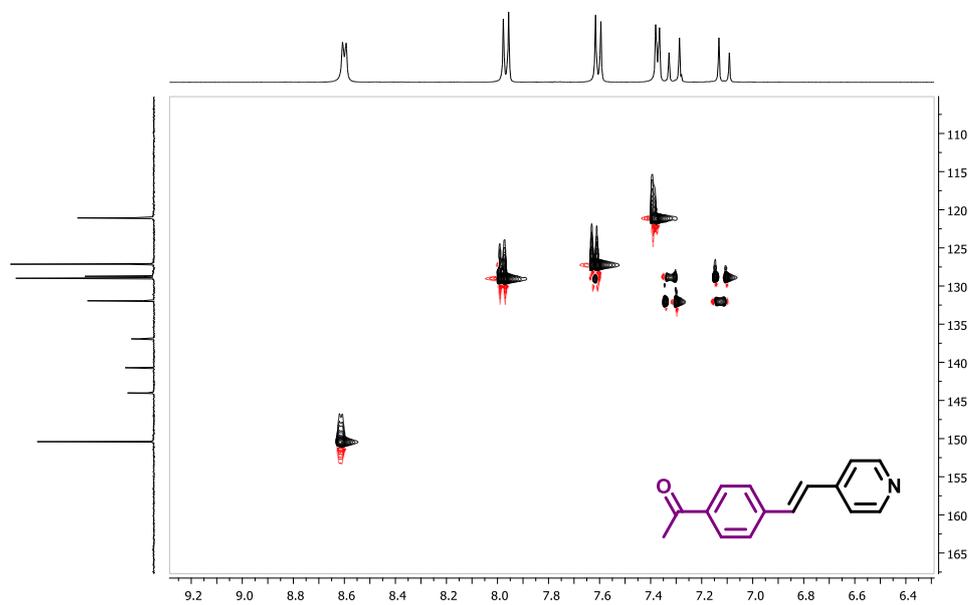
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)



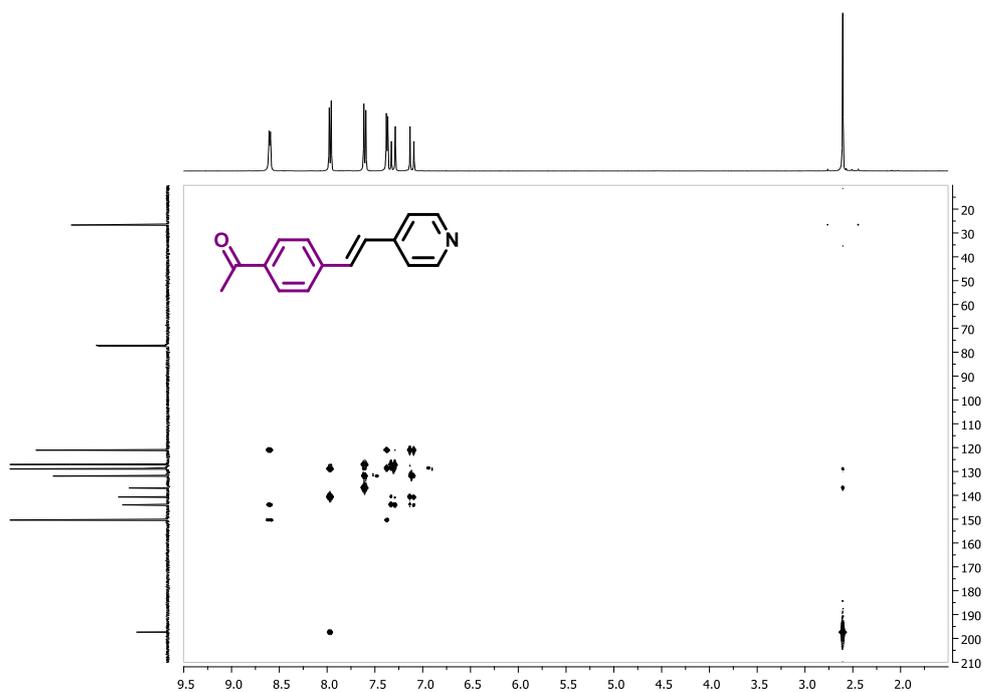
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)



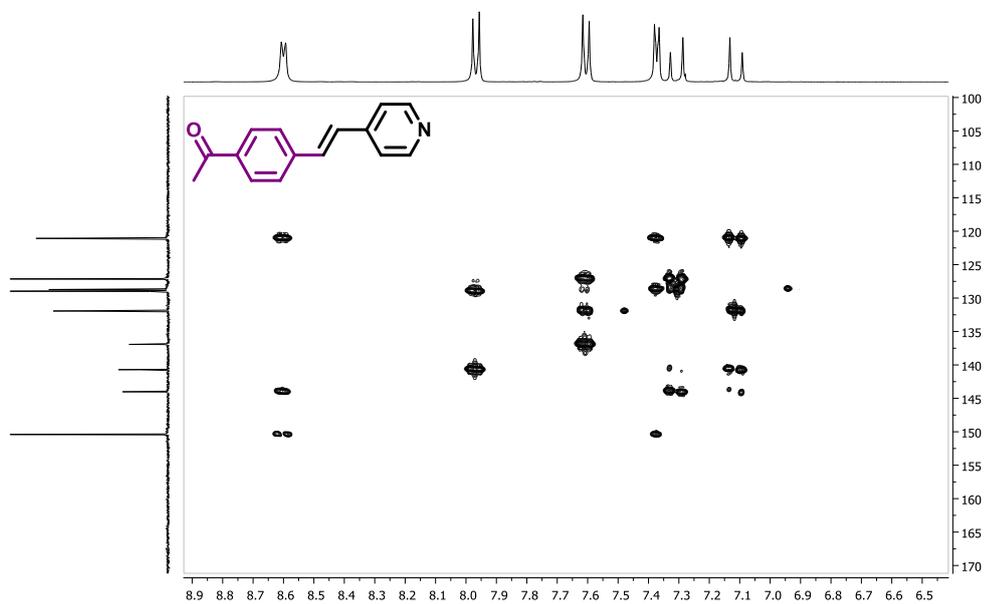
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)



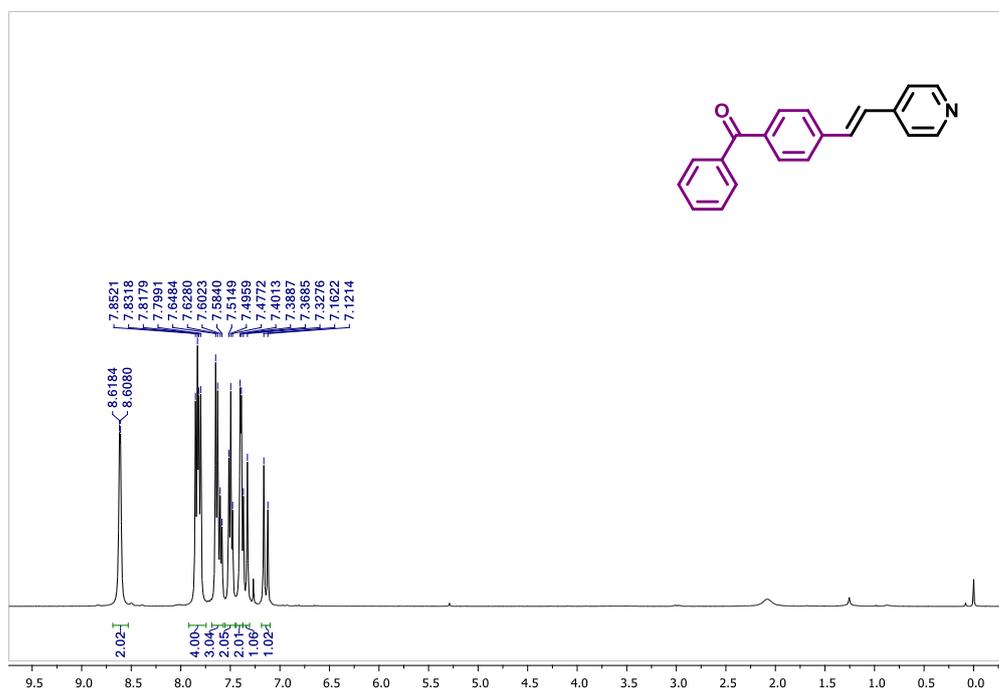
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)



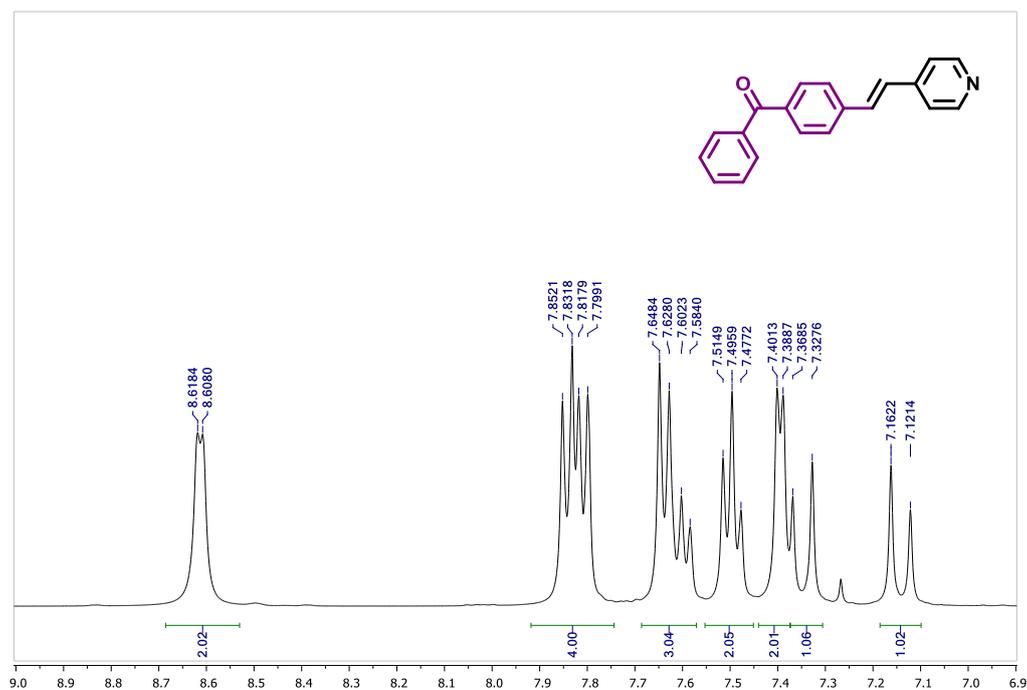
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1-(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)etanona (2.21)



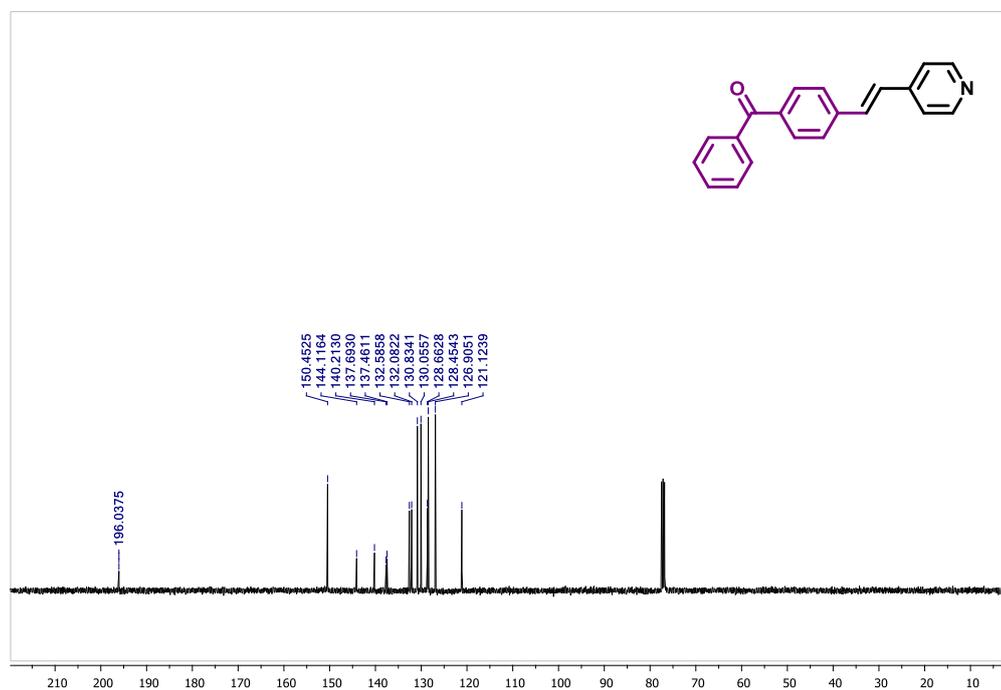
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona  
(2.22)



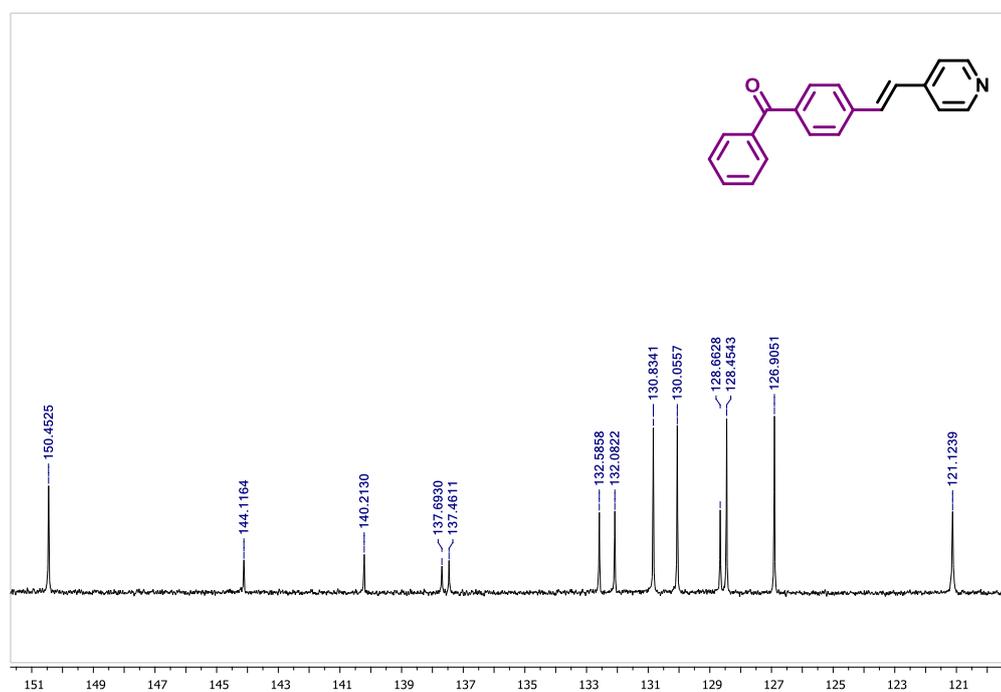
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona  
(2.22)



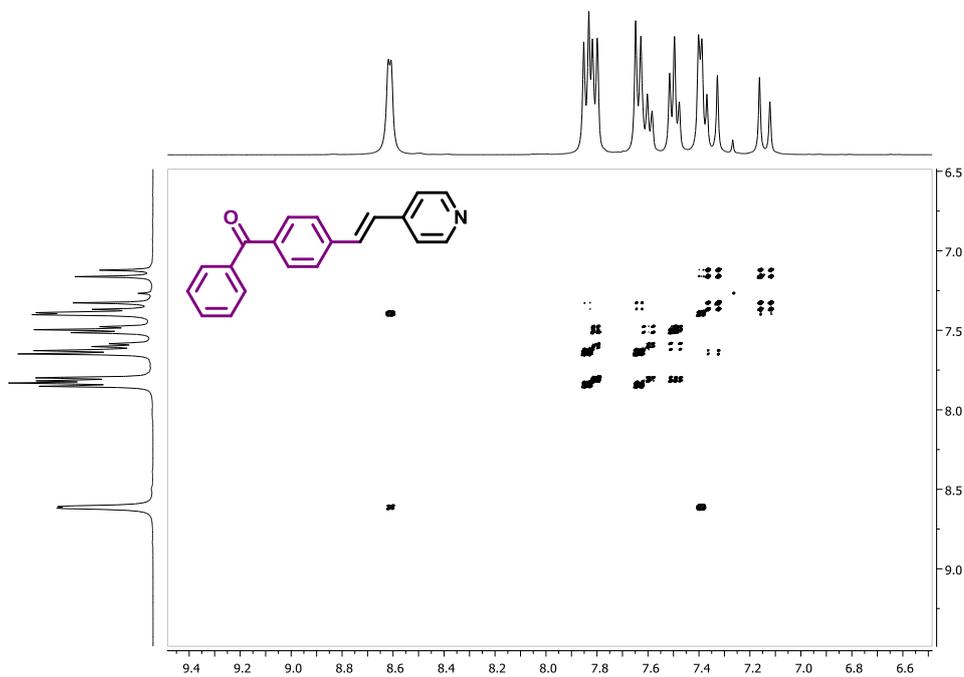
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona  
(2.22)



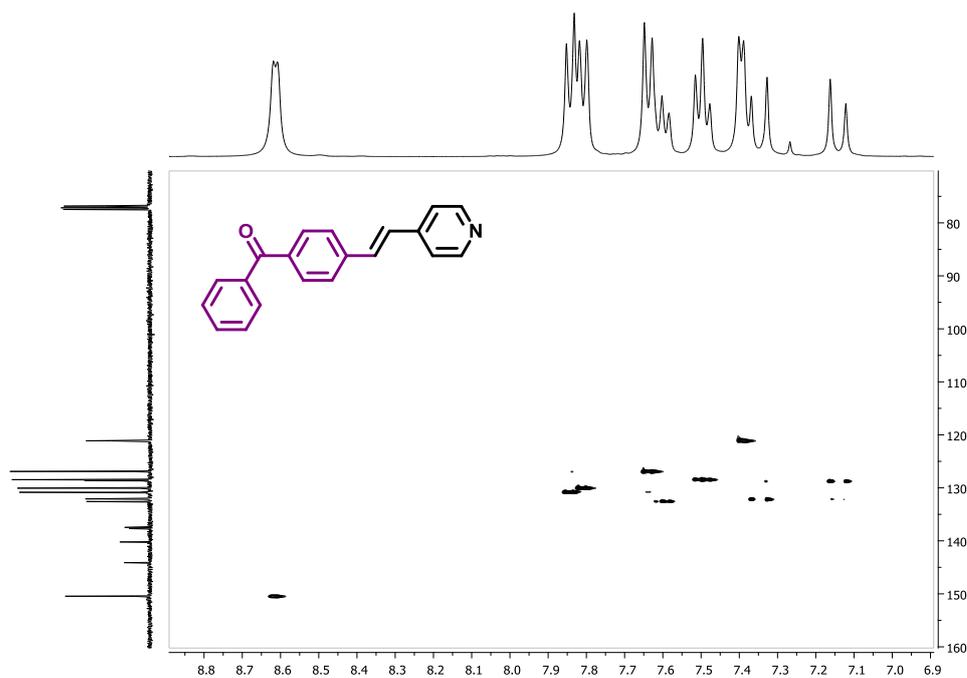
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona  
(2.22)



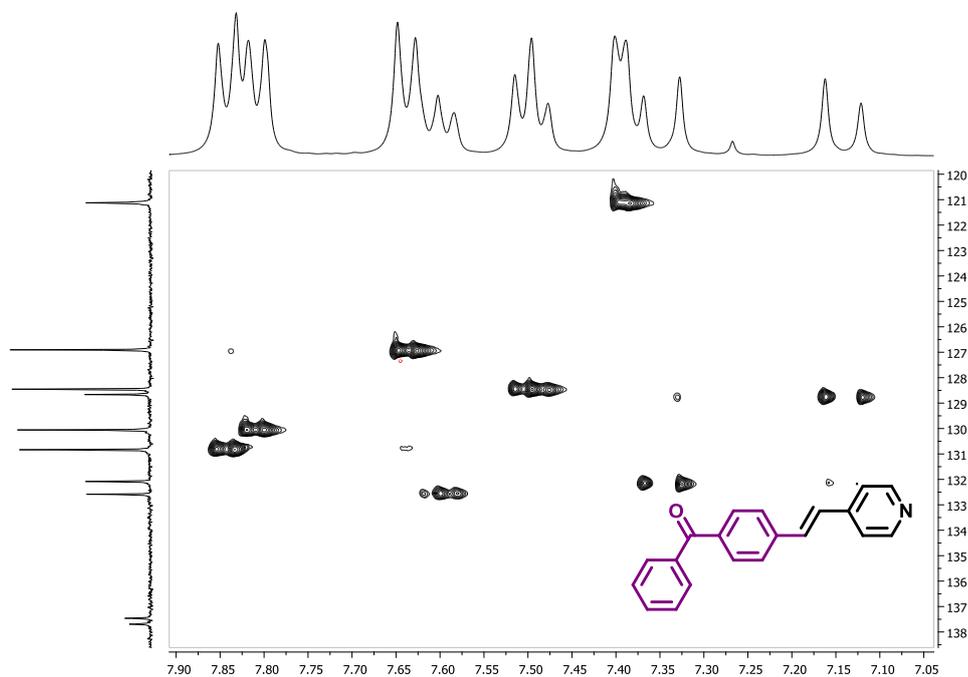
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)



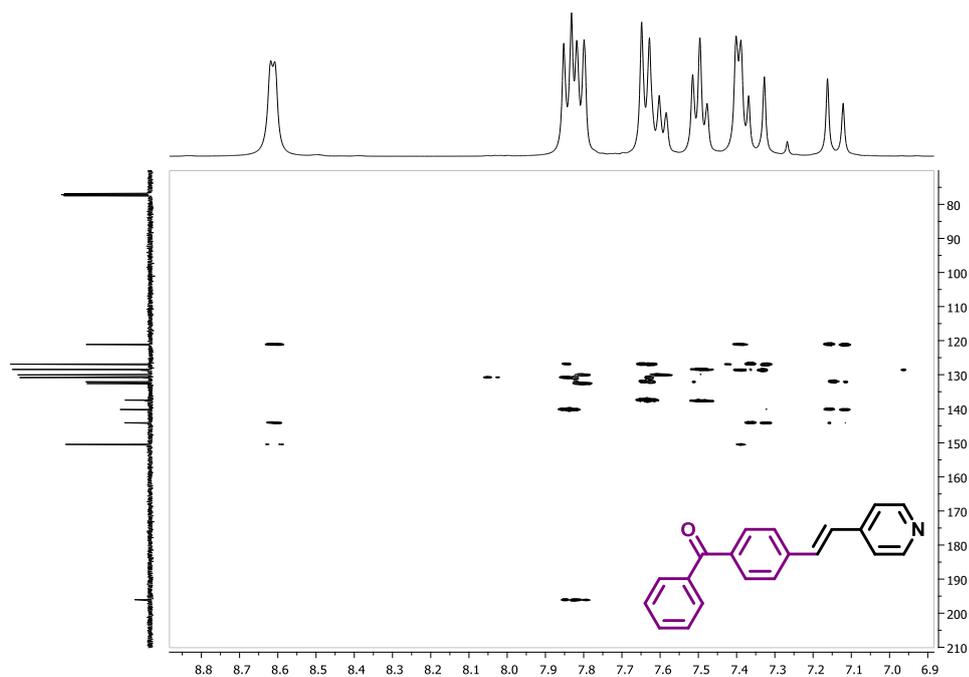
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)



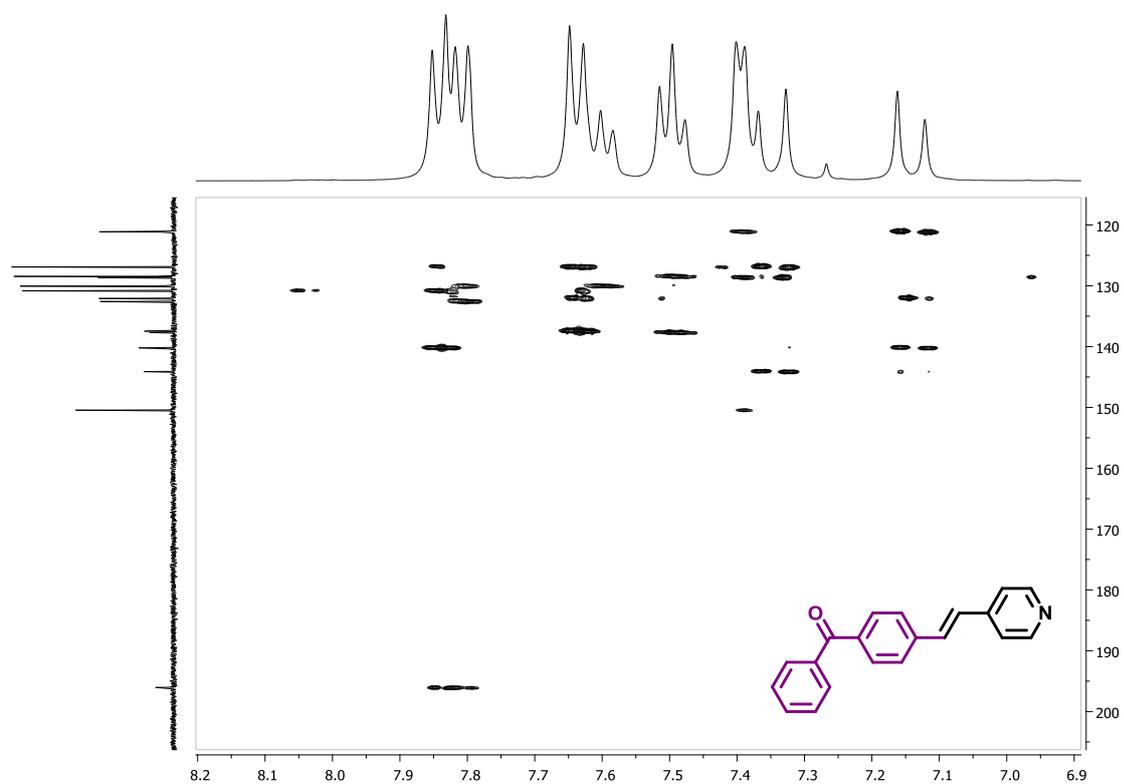
**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)**



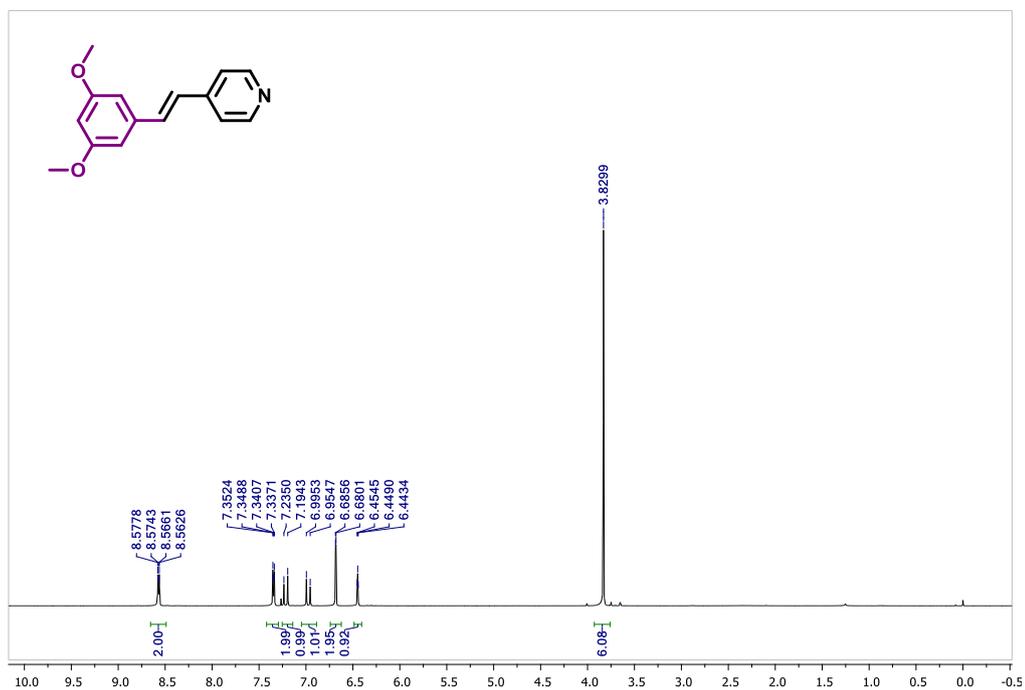
**$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)**



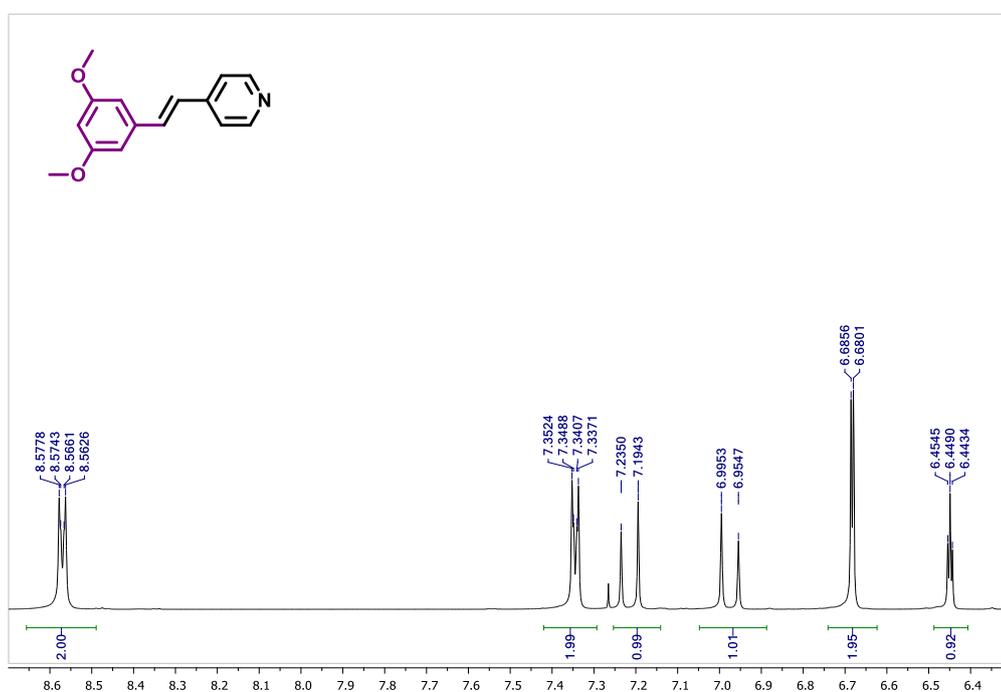
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-fenil(4-(2-(piridin-4-il)vinil)fenil)metanona (2.22)

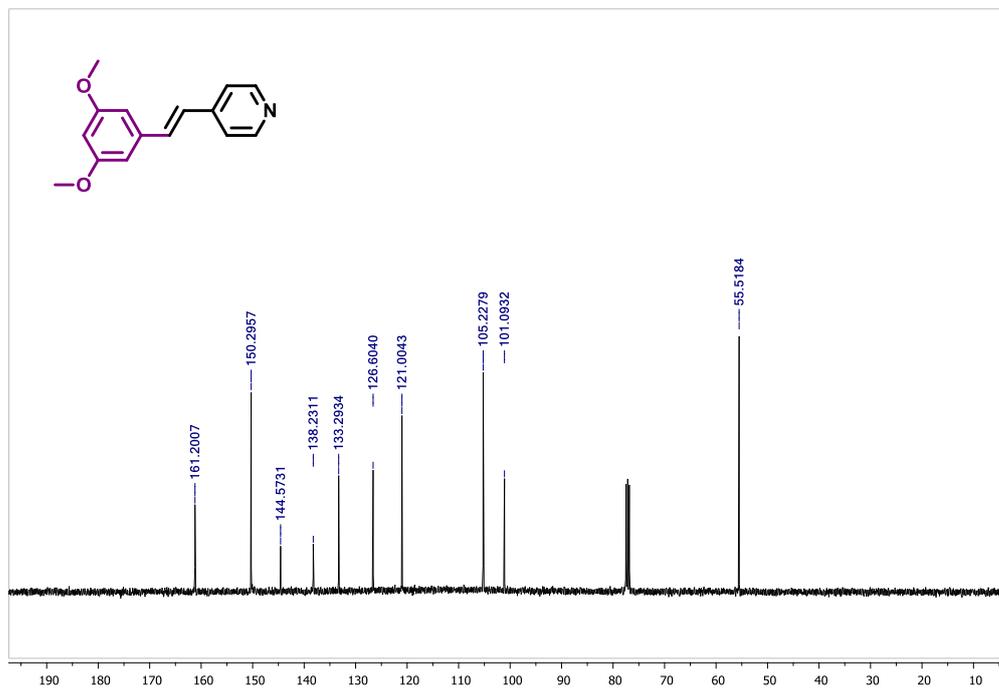
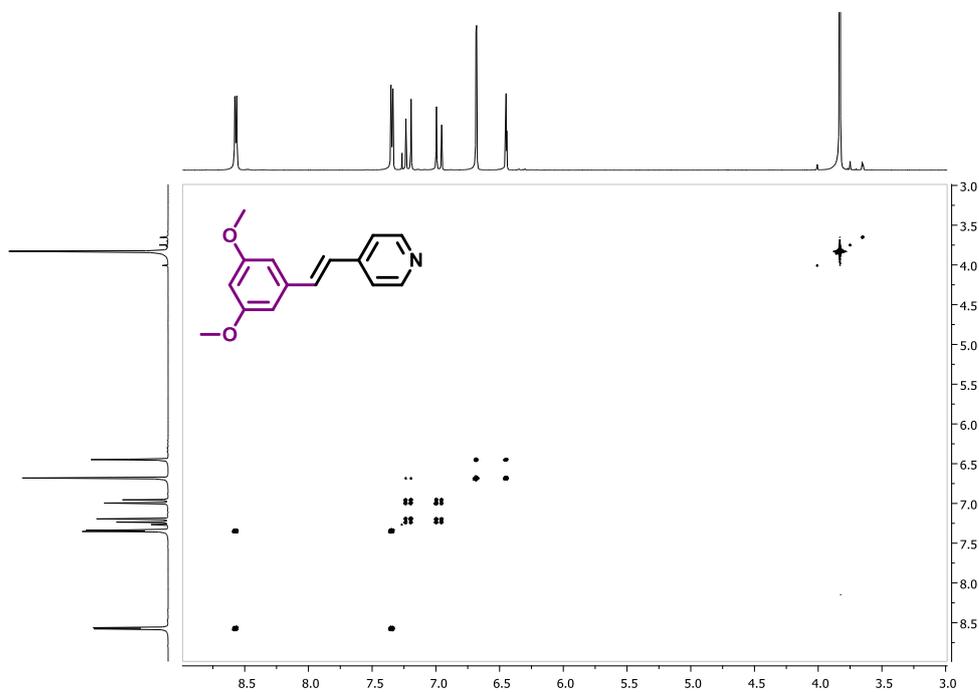


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

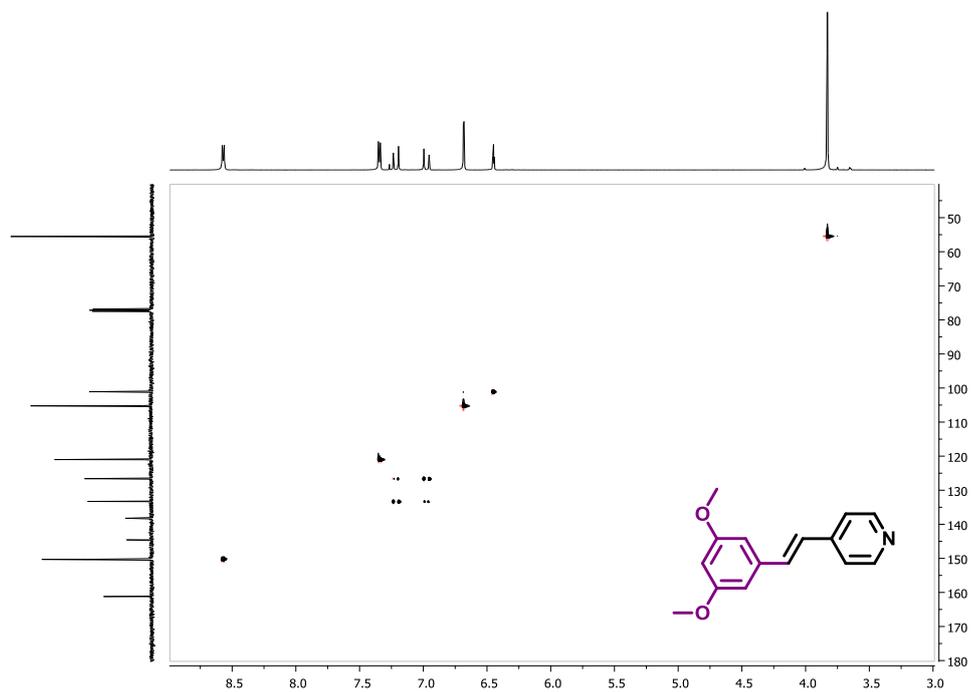


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

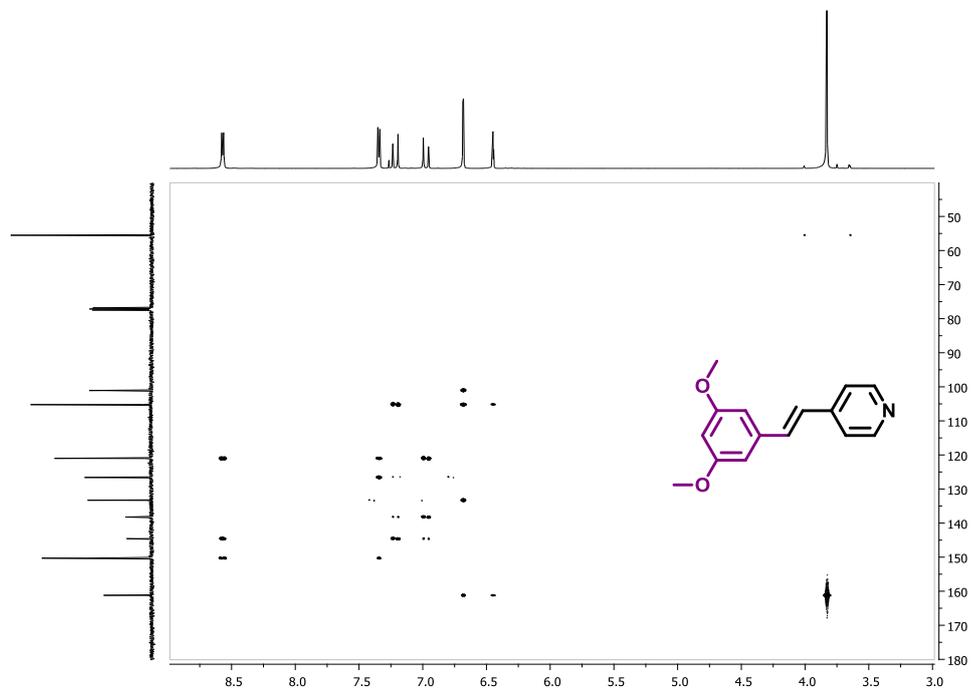


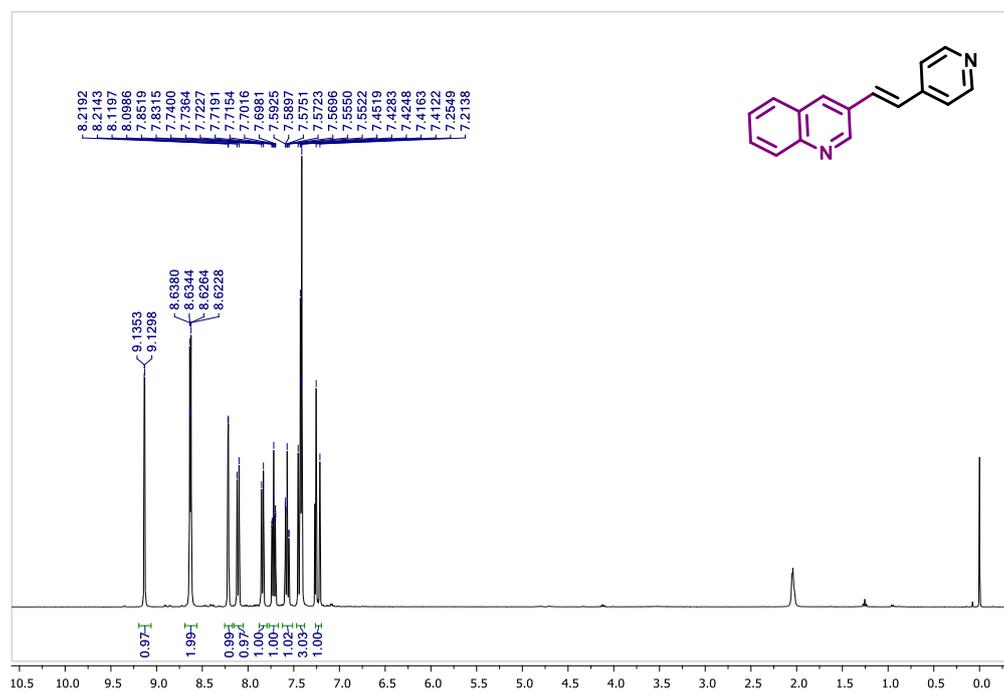
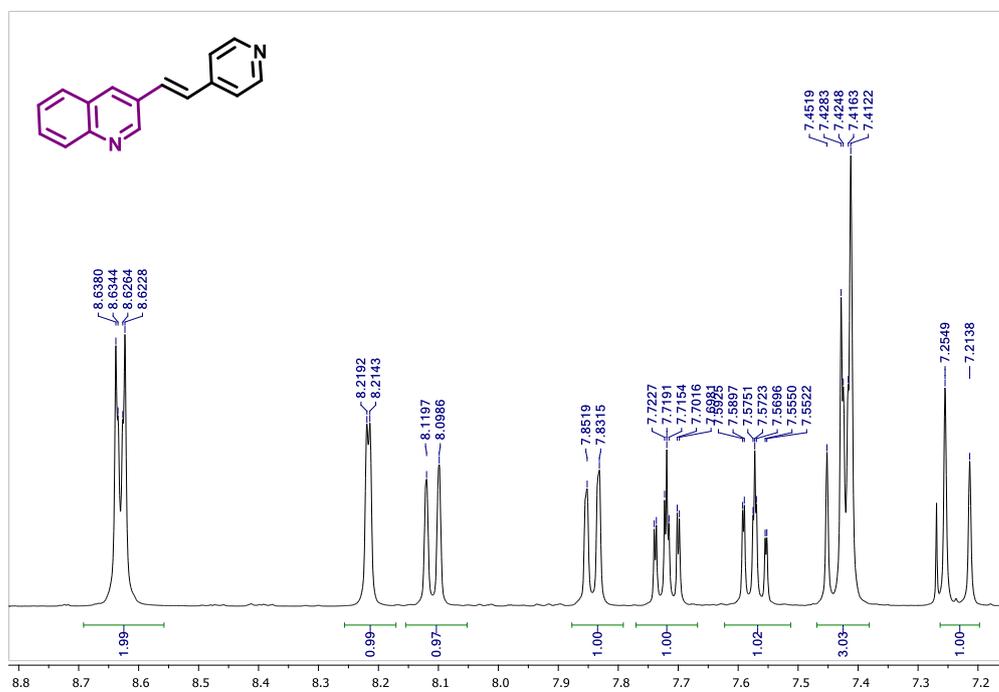
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23) $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

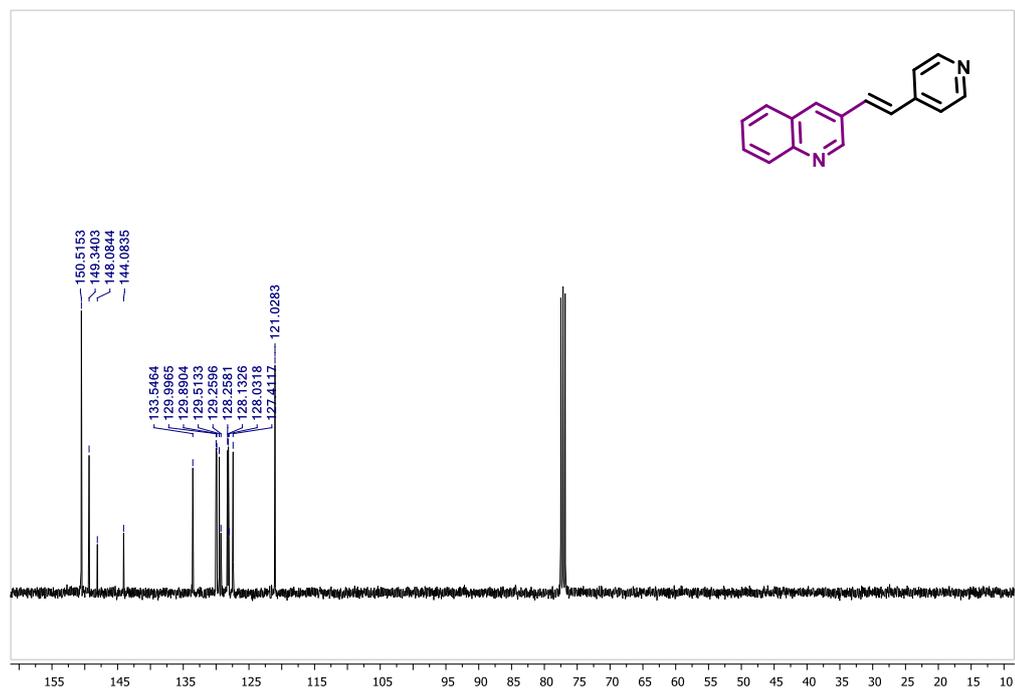


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)piridina (2.23)

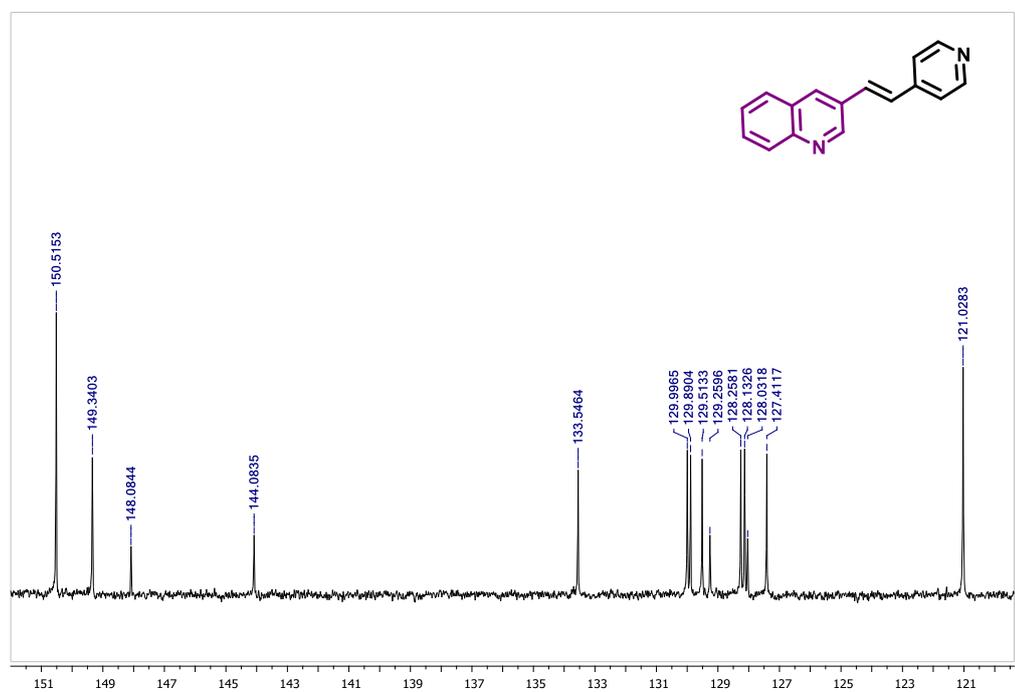


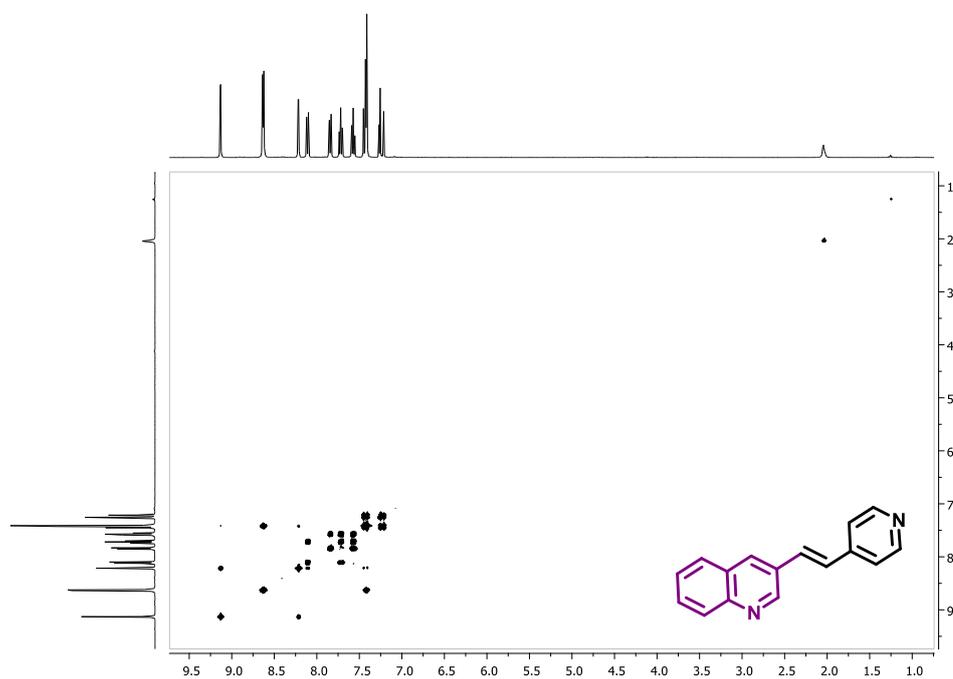
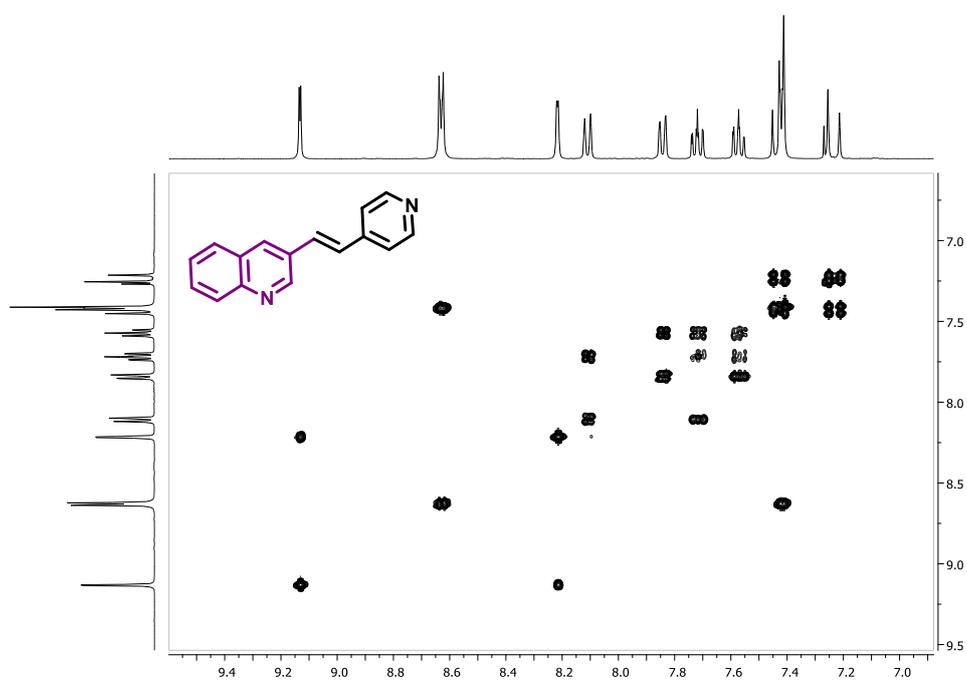
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)

**$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)**

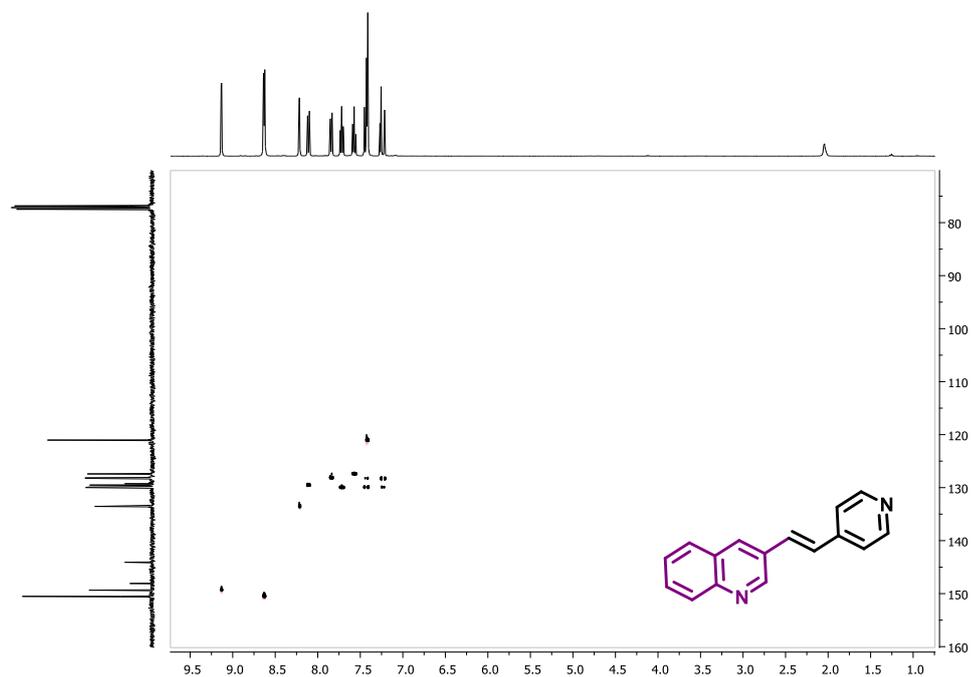


**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)**

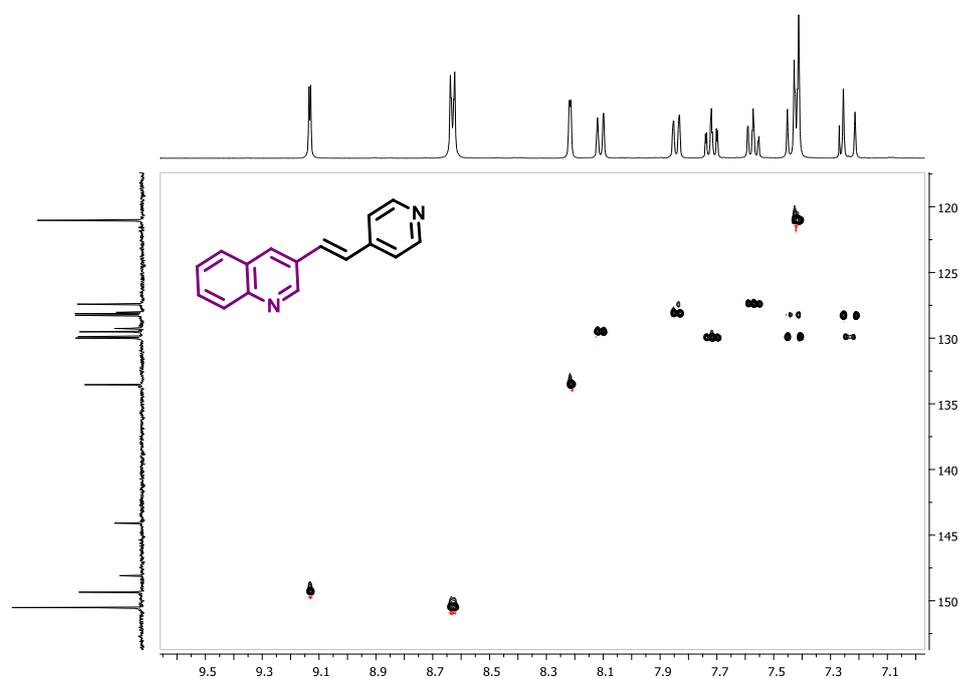


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24) $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)

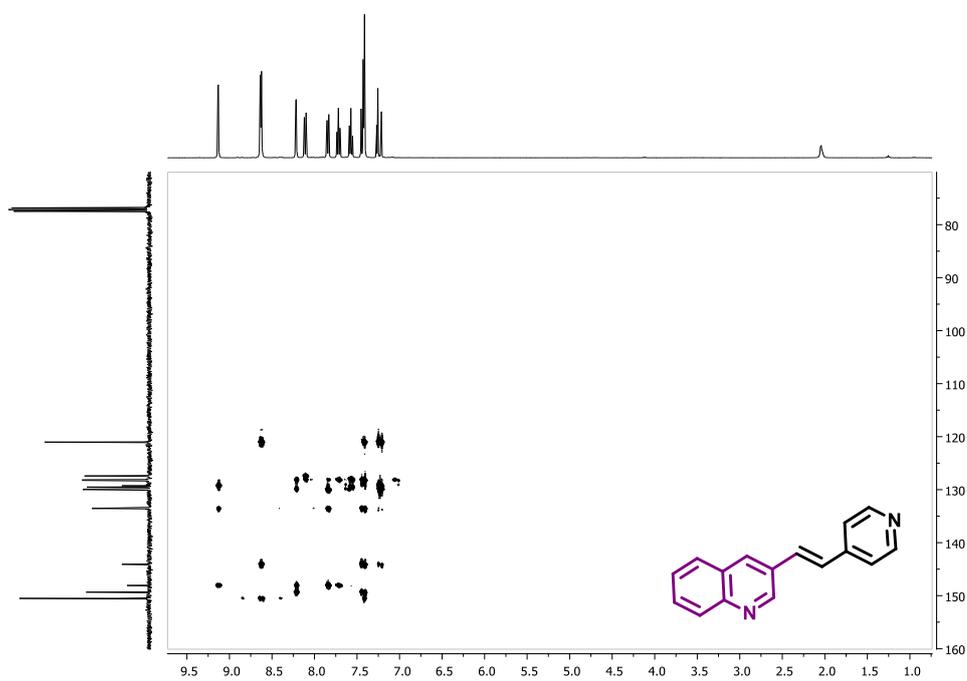
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)



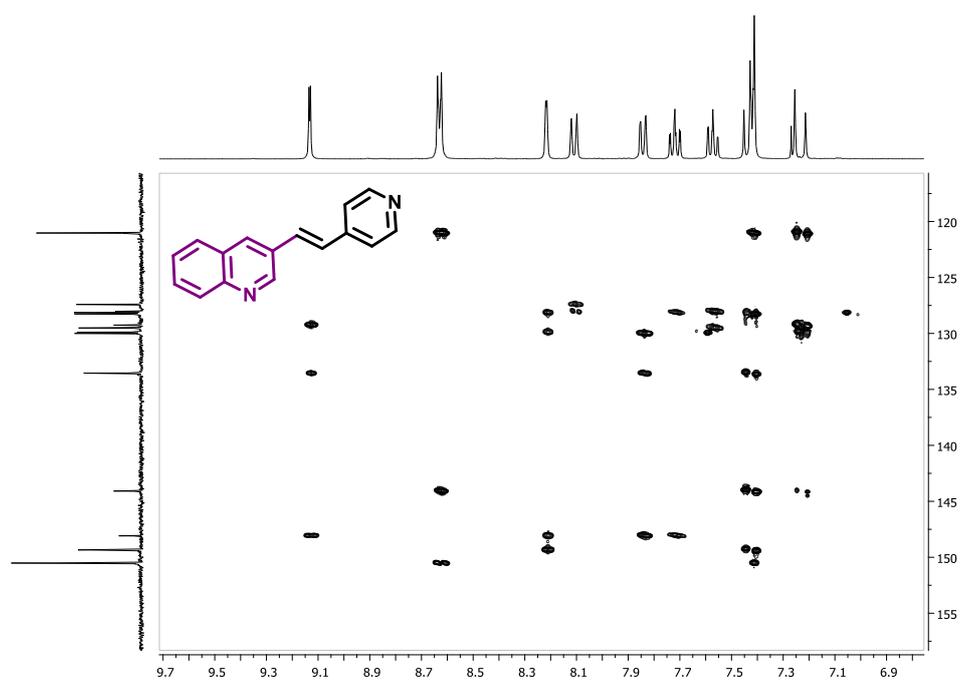
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina (2.24)



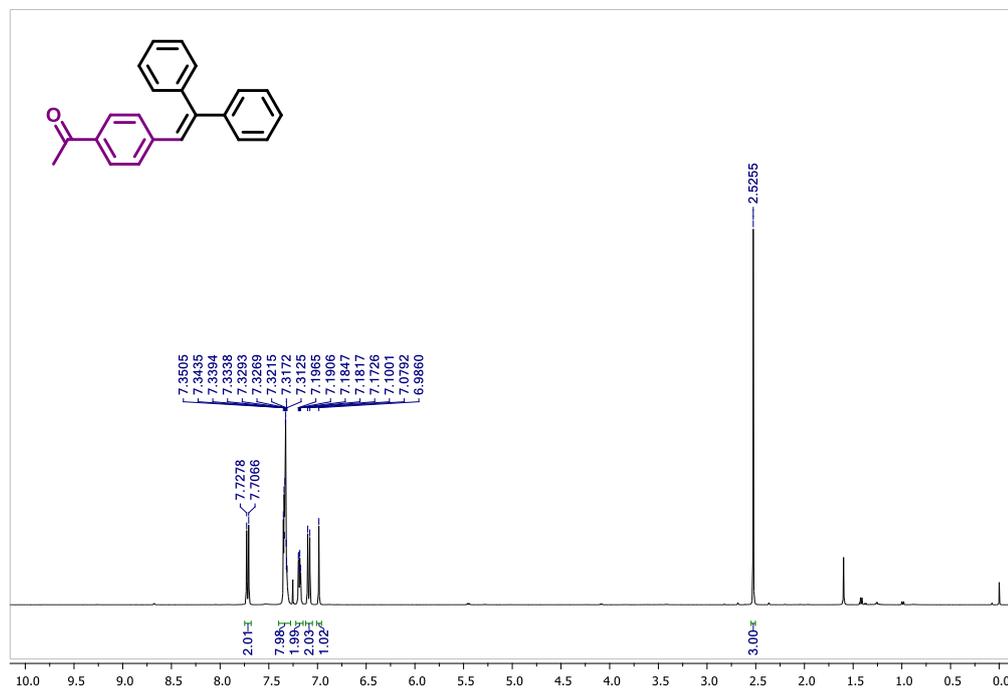
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina  
(2.24)



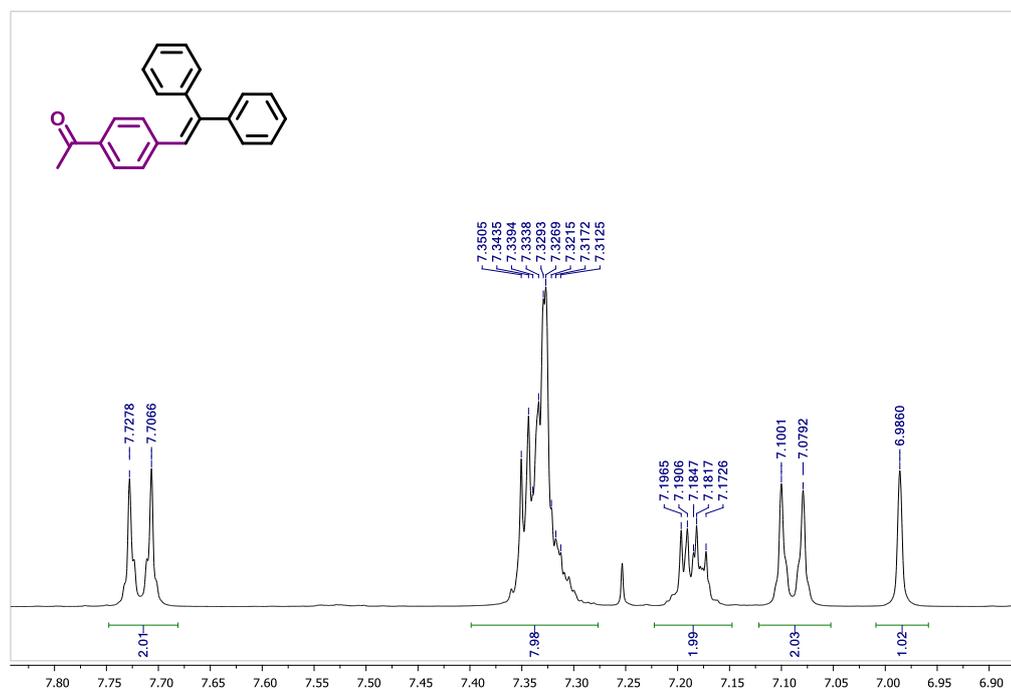
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-3-(2-(piridin-4-il)vinil)quinolina  
(2.24)

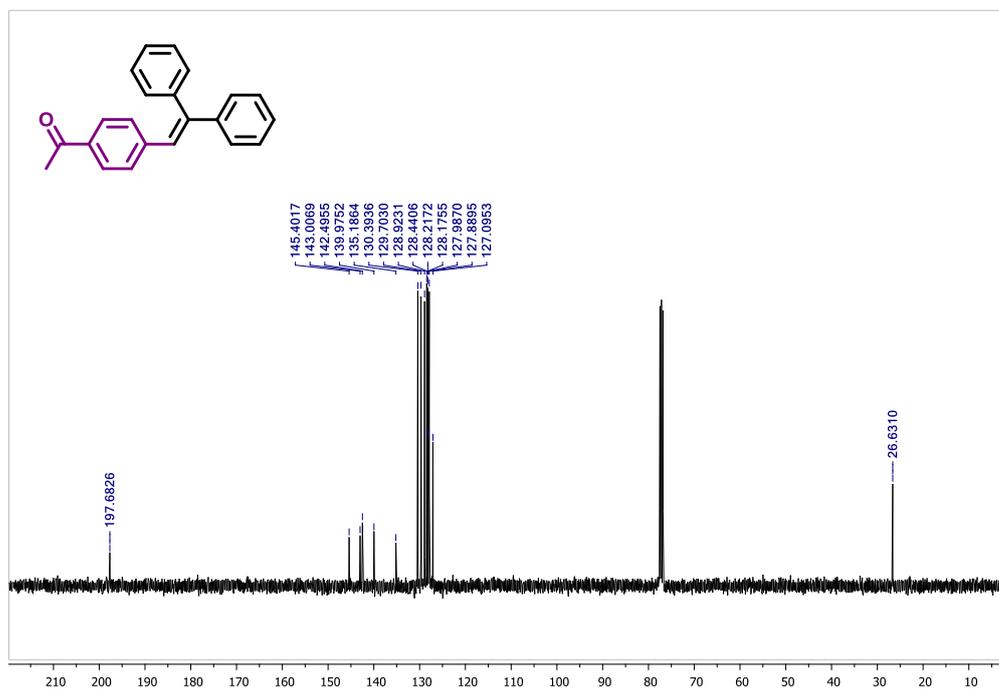
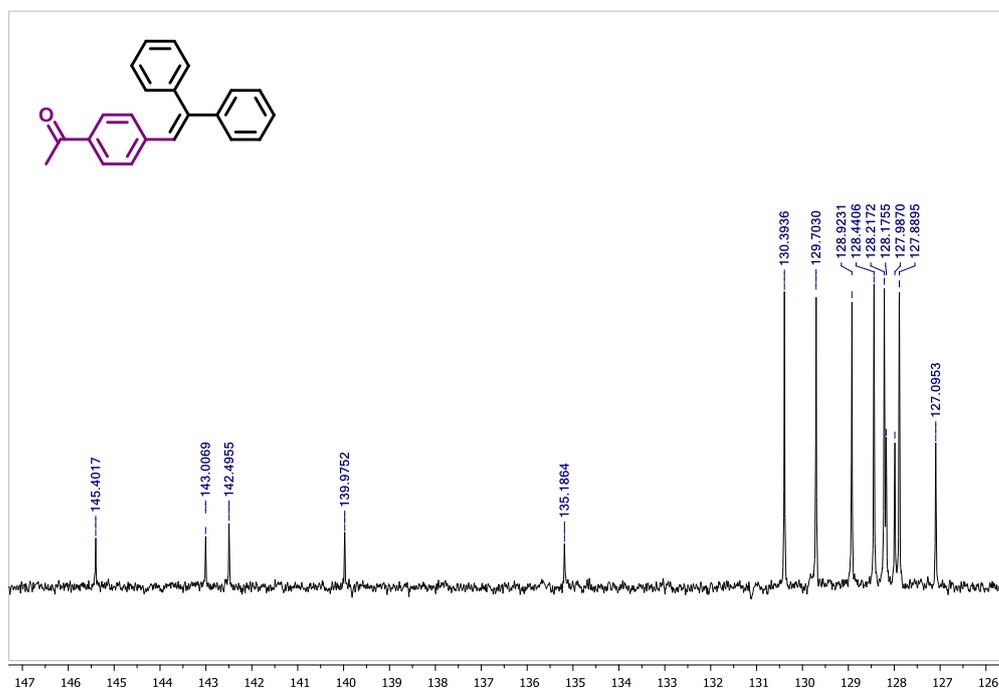


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)

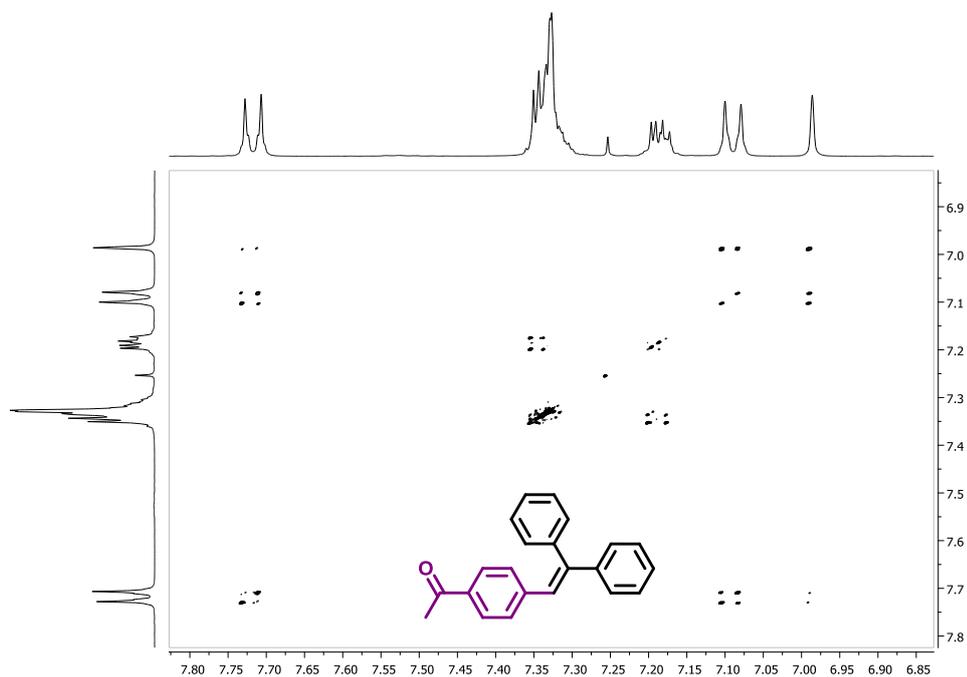


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)

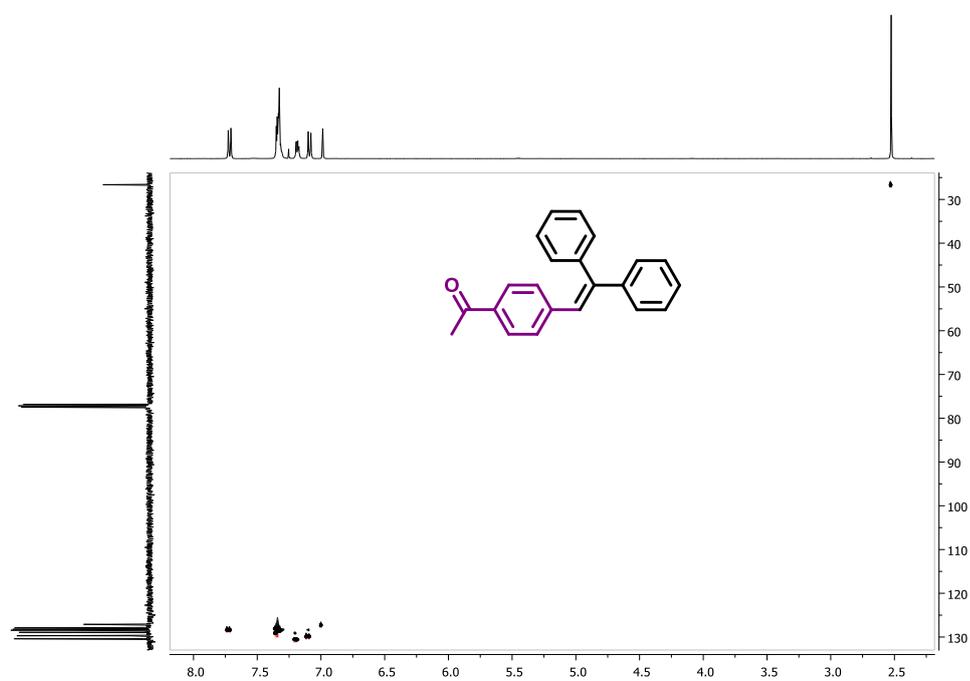


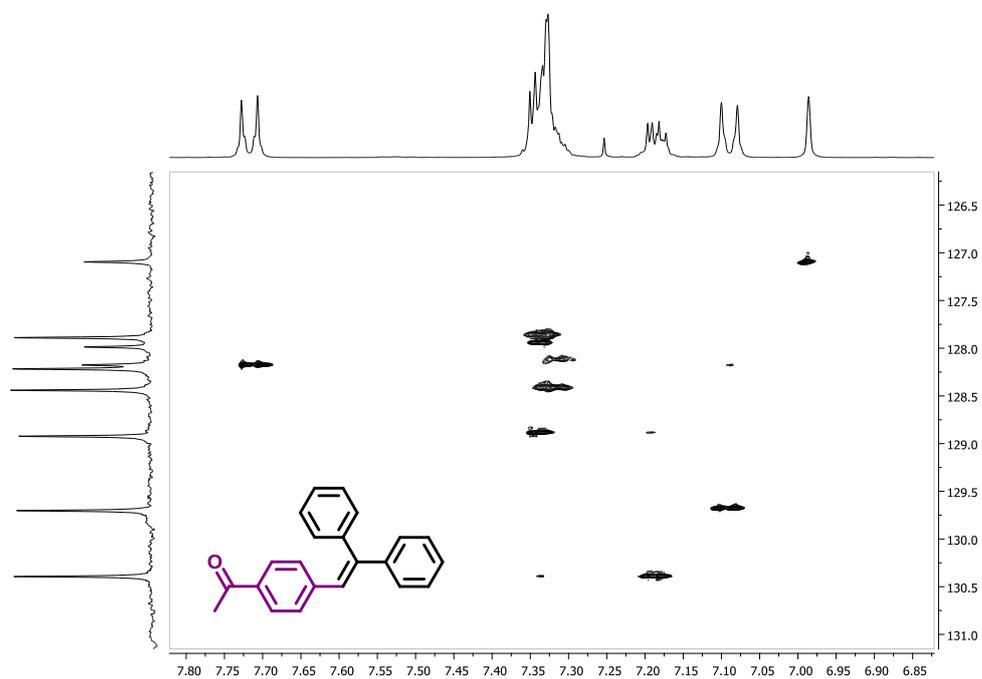
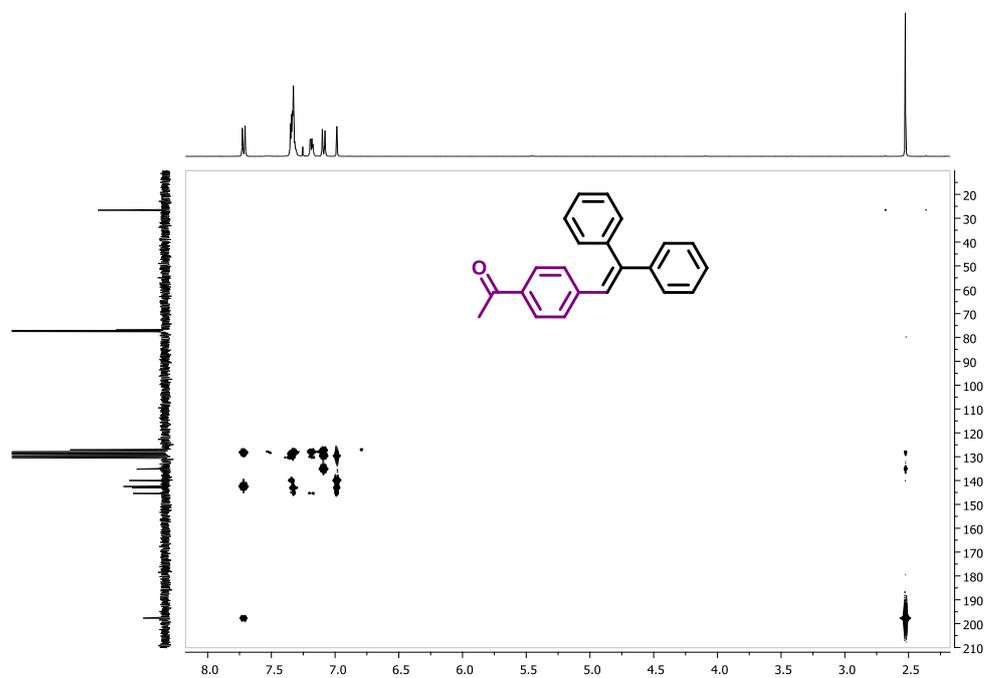
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)**

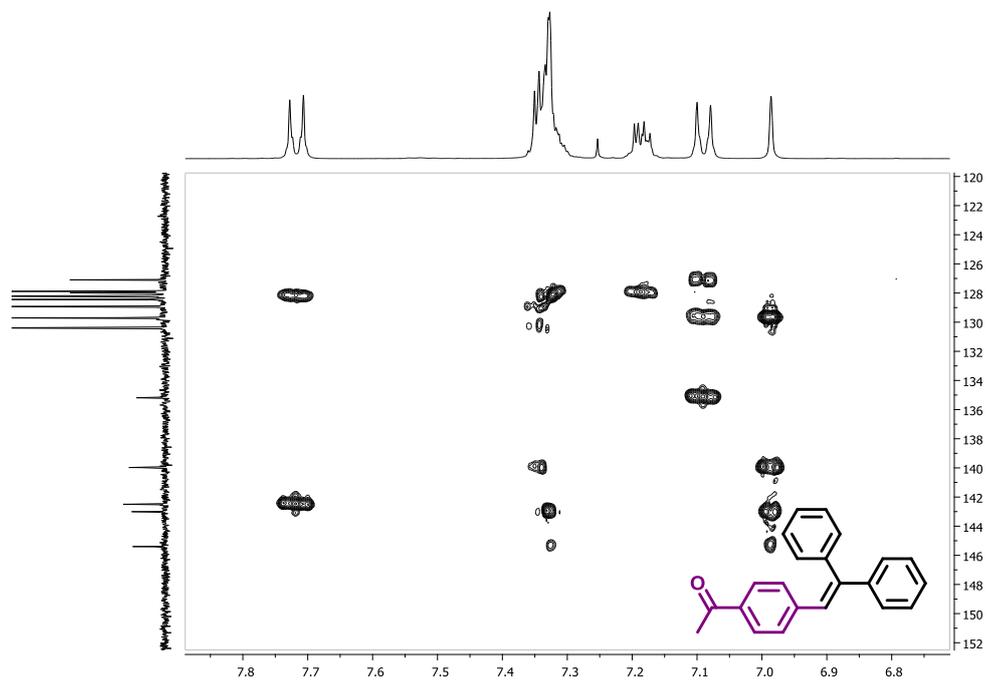


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)**

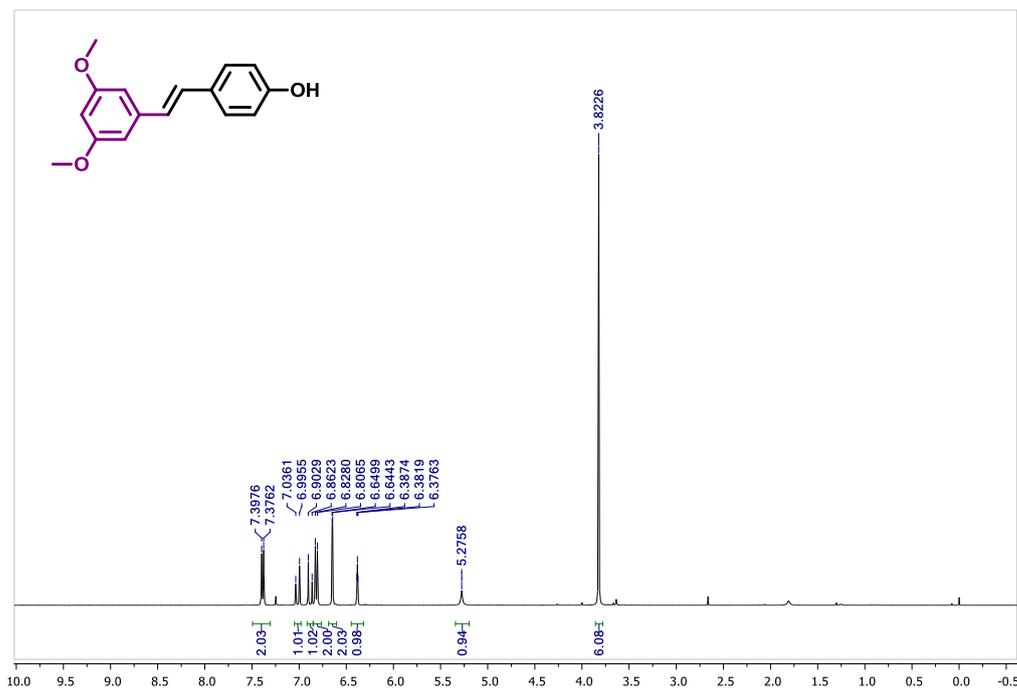


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)

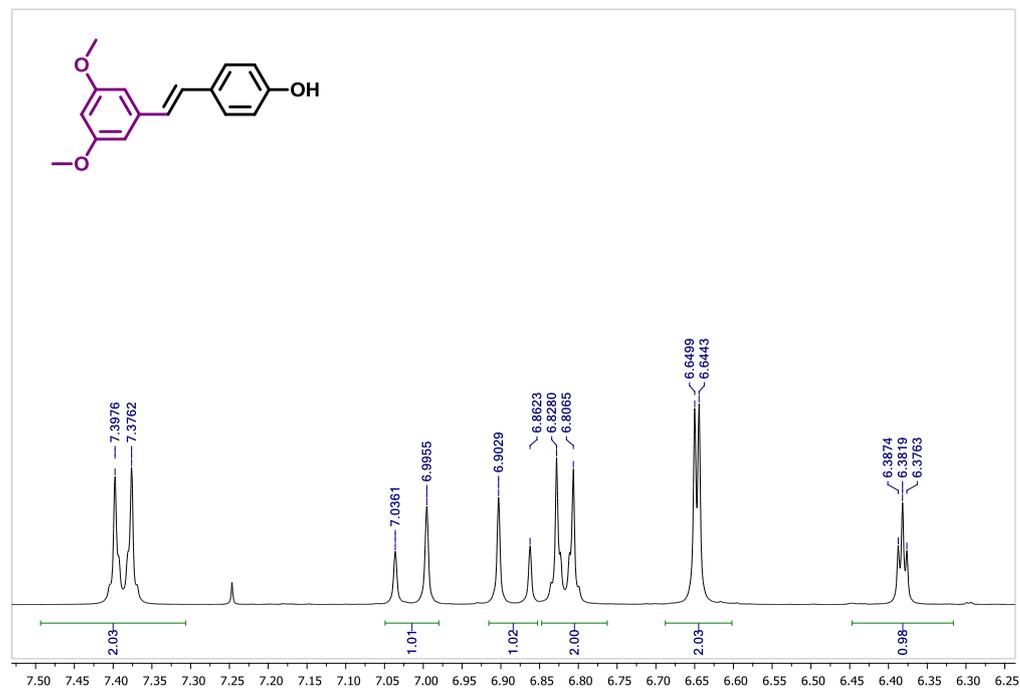
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(2,2-difenilvinil)fenil)etanona (2.25)



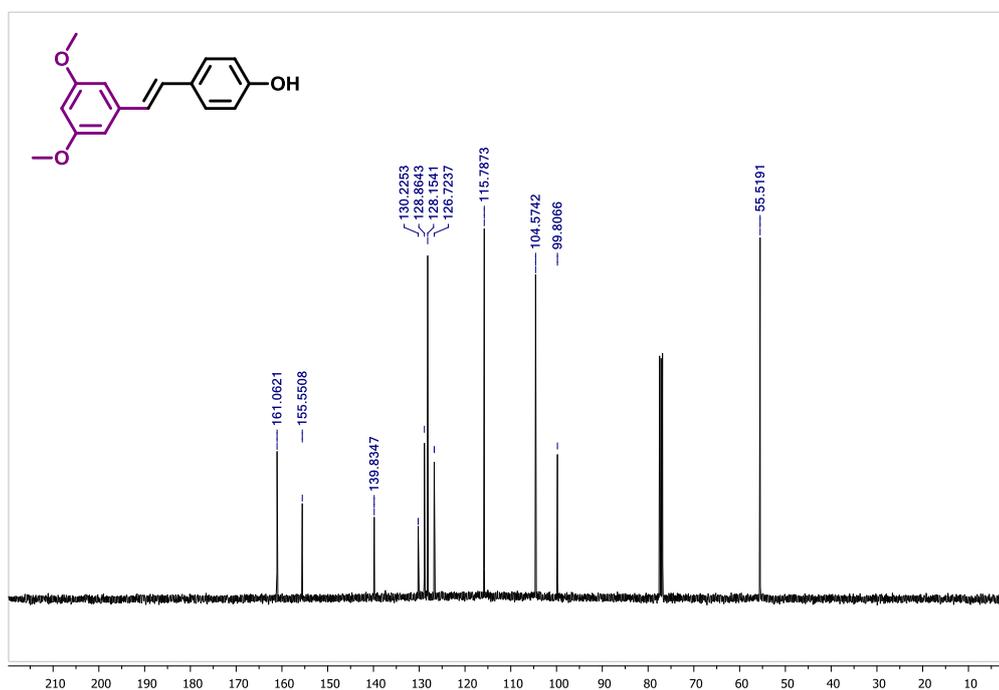
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-pteroestilbeno  
(2.26)



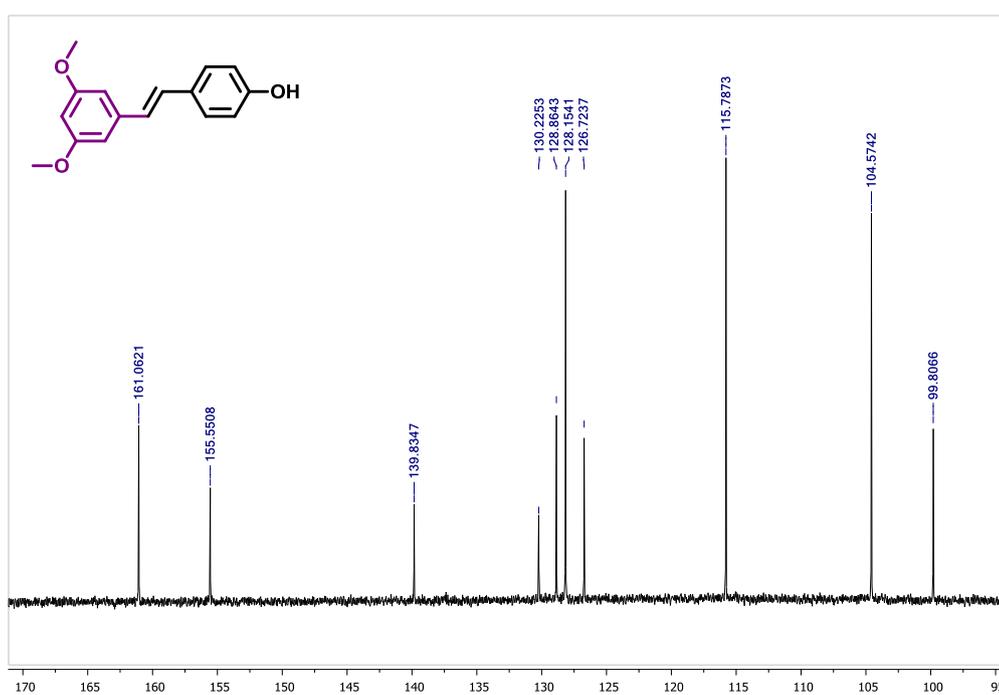
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-pteroestilbeno  
(2.26)



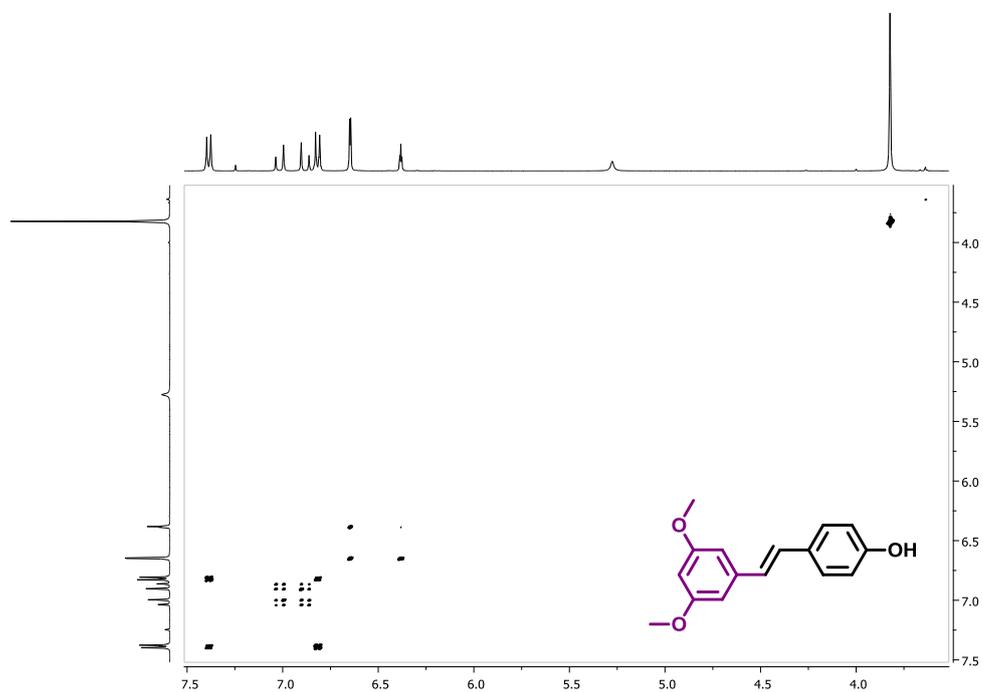
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)



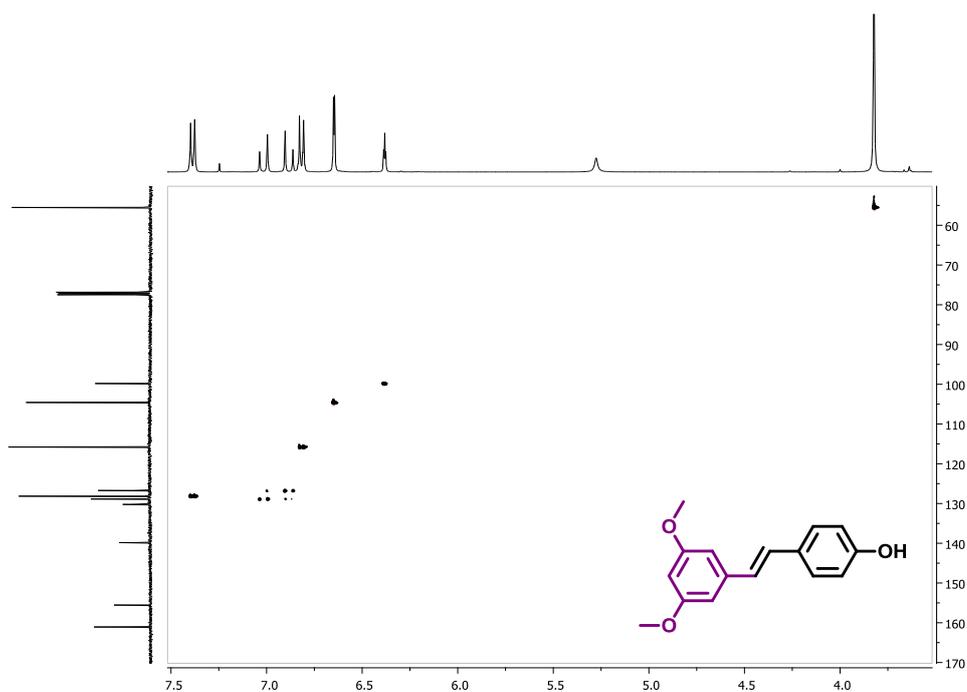
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)



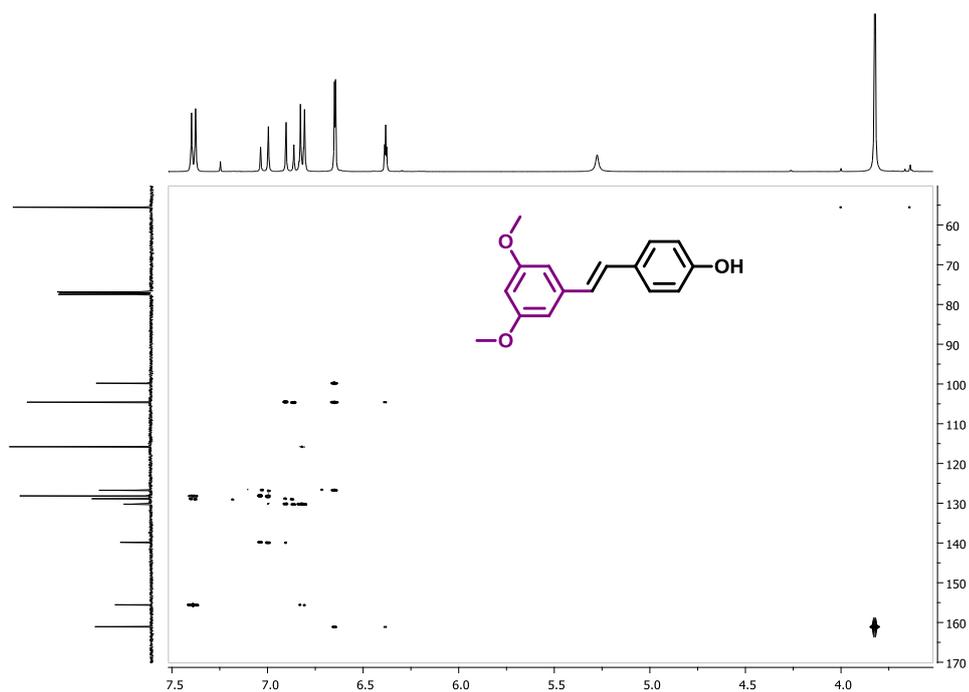
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)



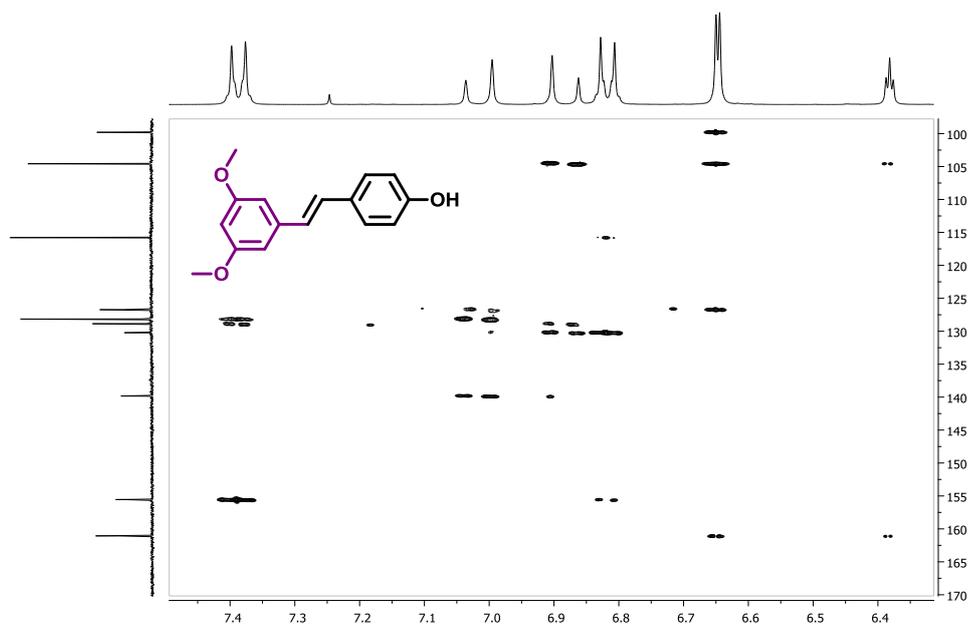
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)

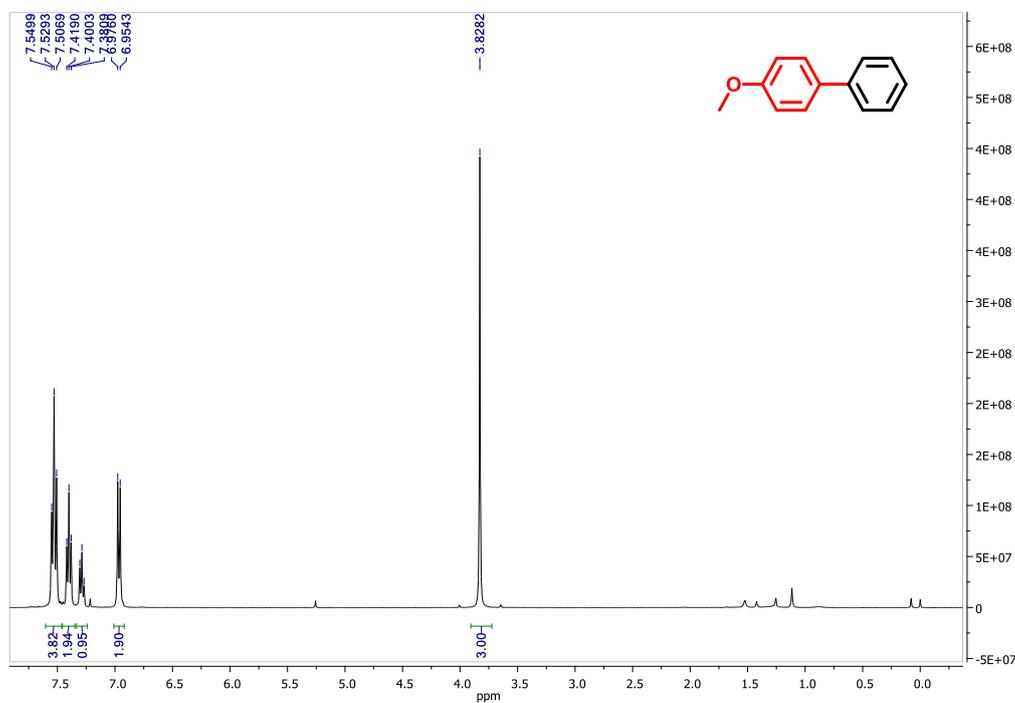
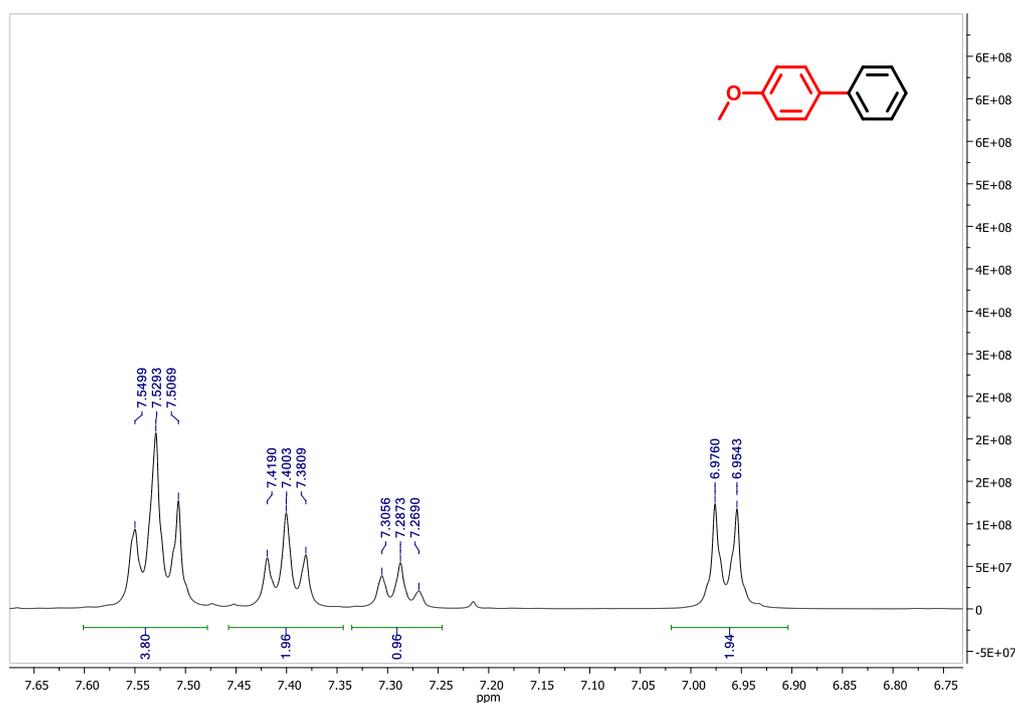


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)

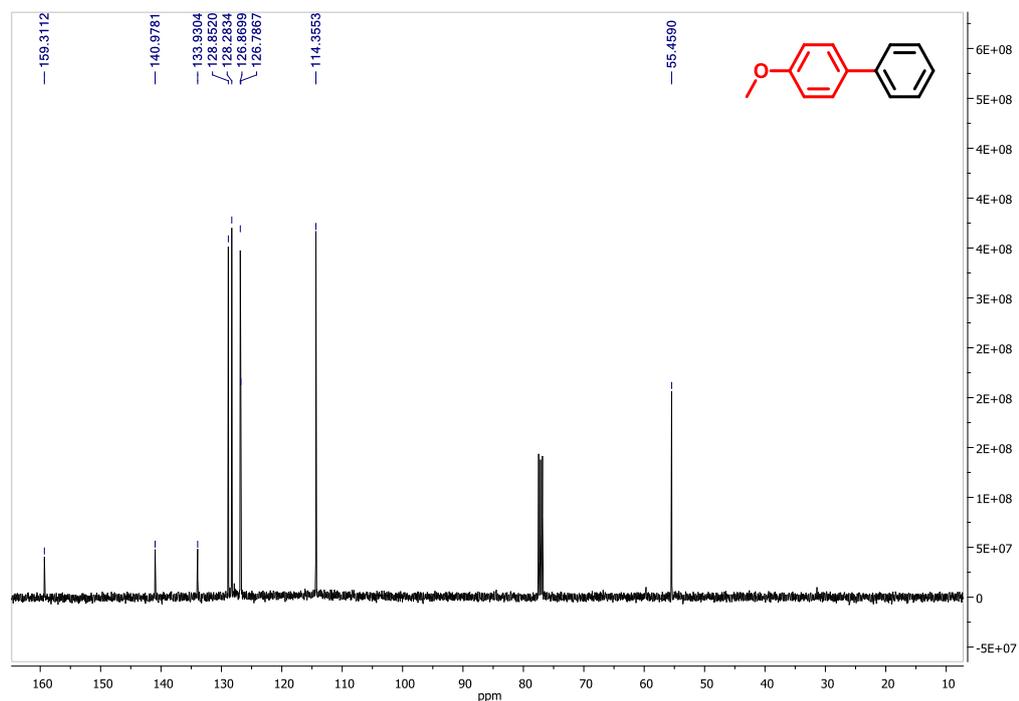


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-4-(3,5-dimetoxiestiril)fenol o (*E*)-  
pteroestilbeno (2.26)

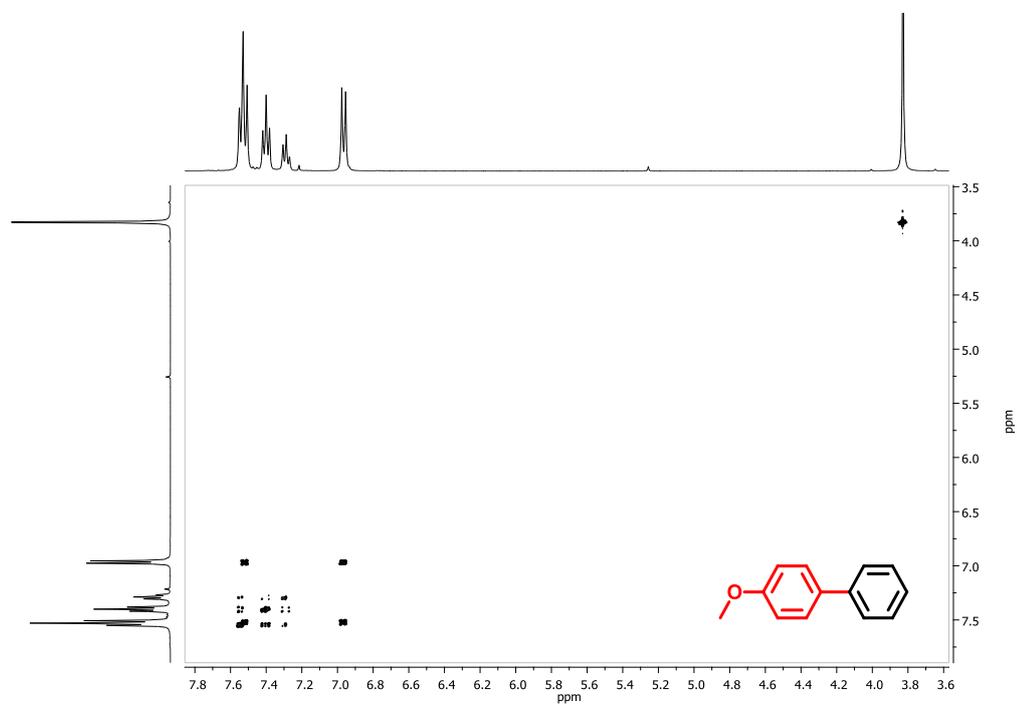


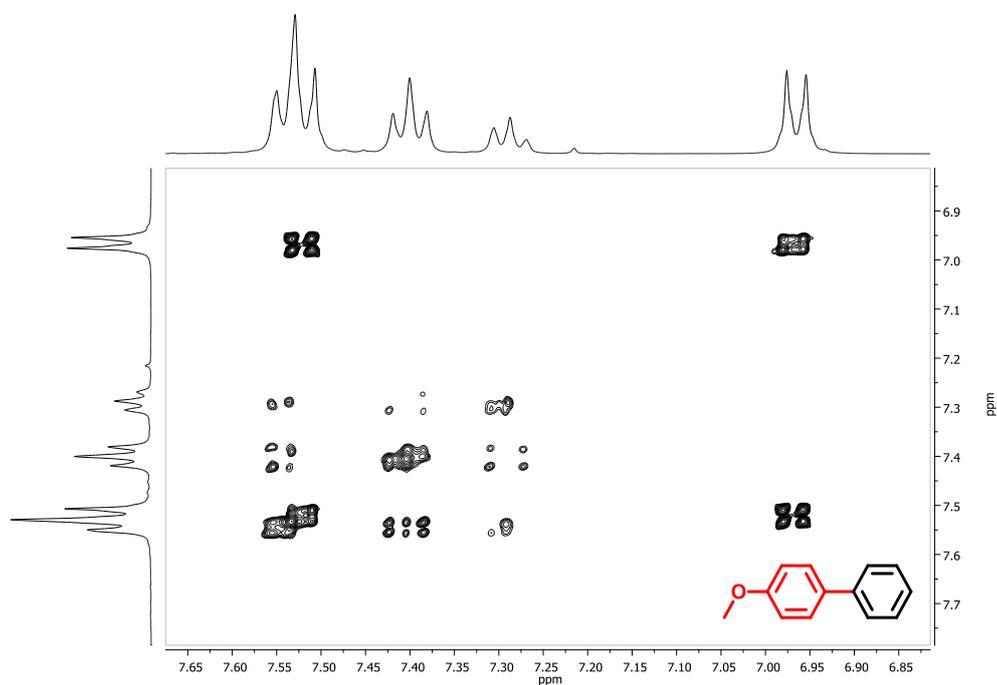
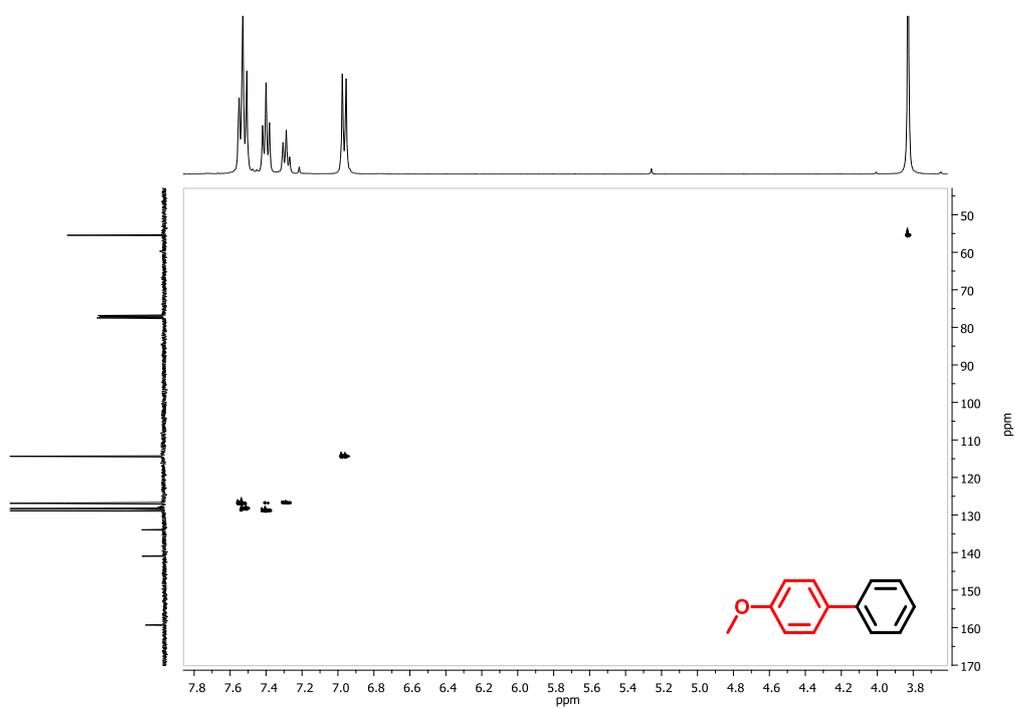
**II-Sección experimental Capítulo III****II.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.** **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)** **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

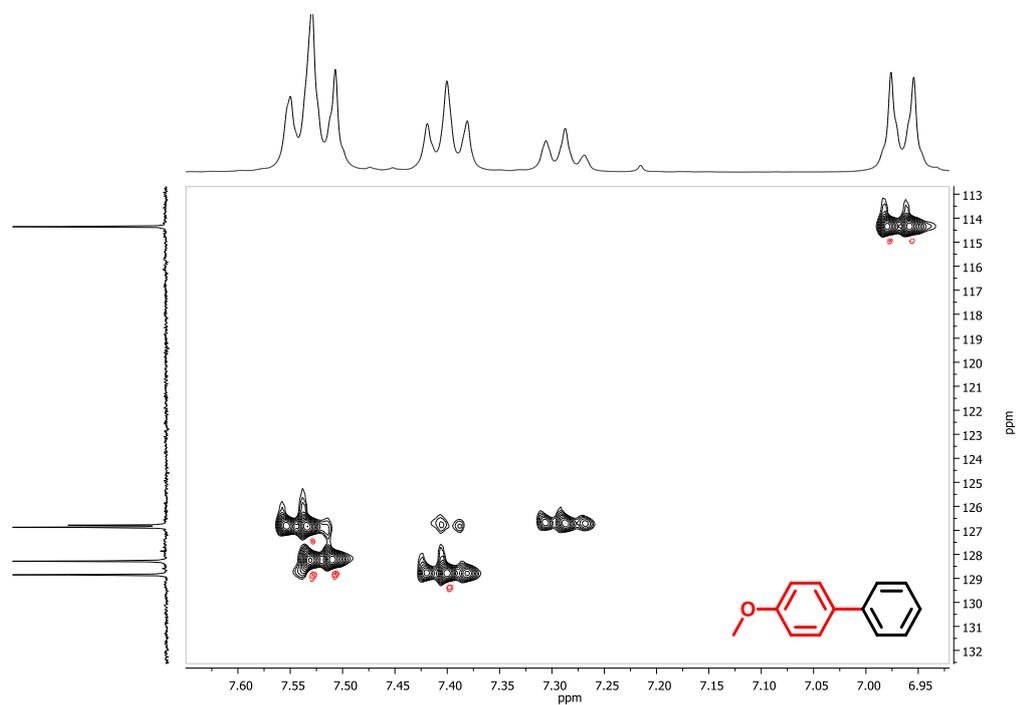


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

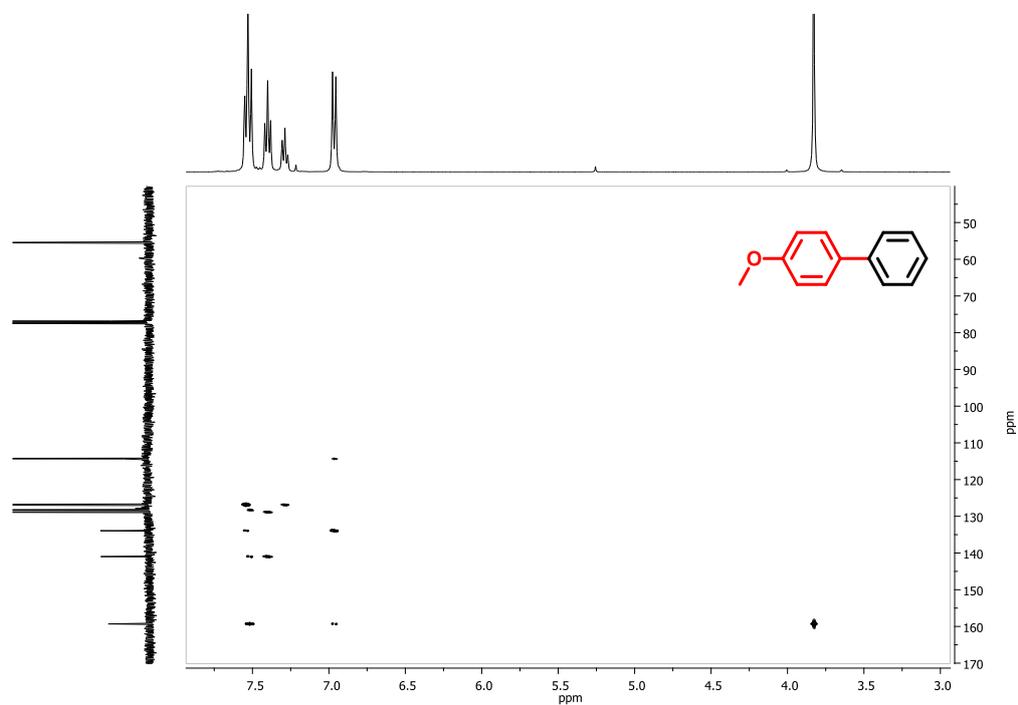


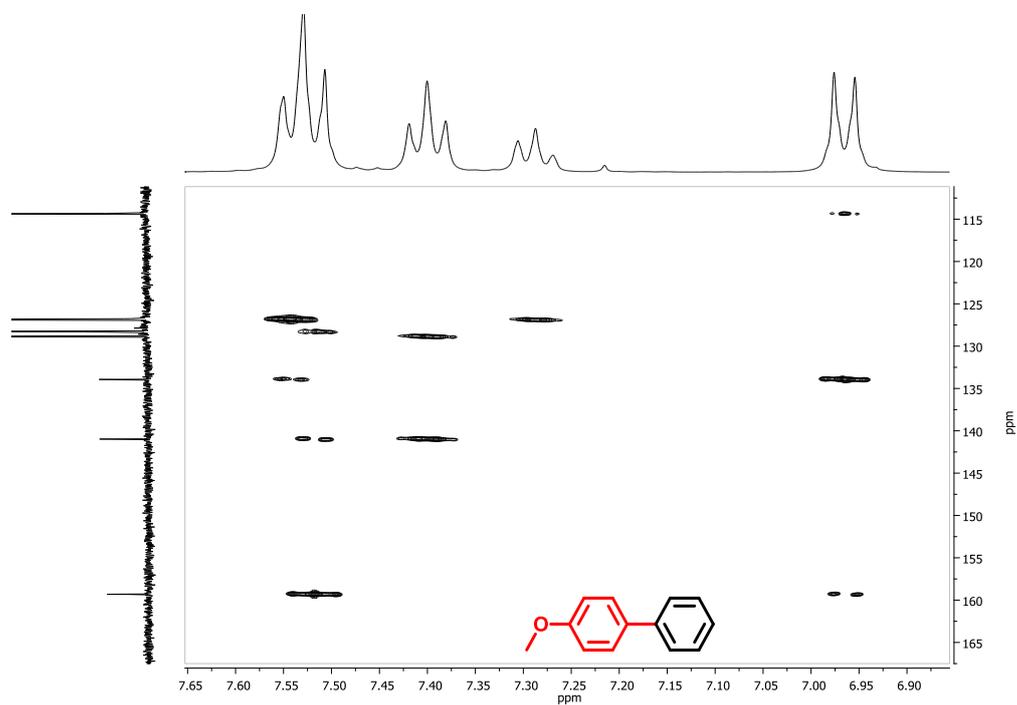
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

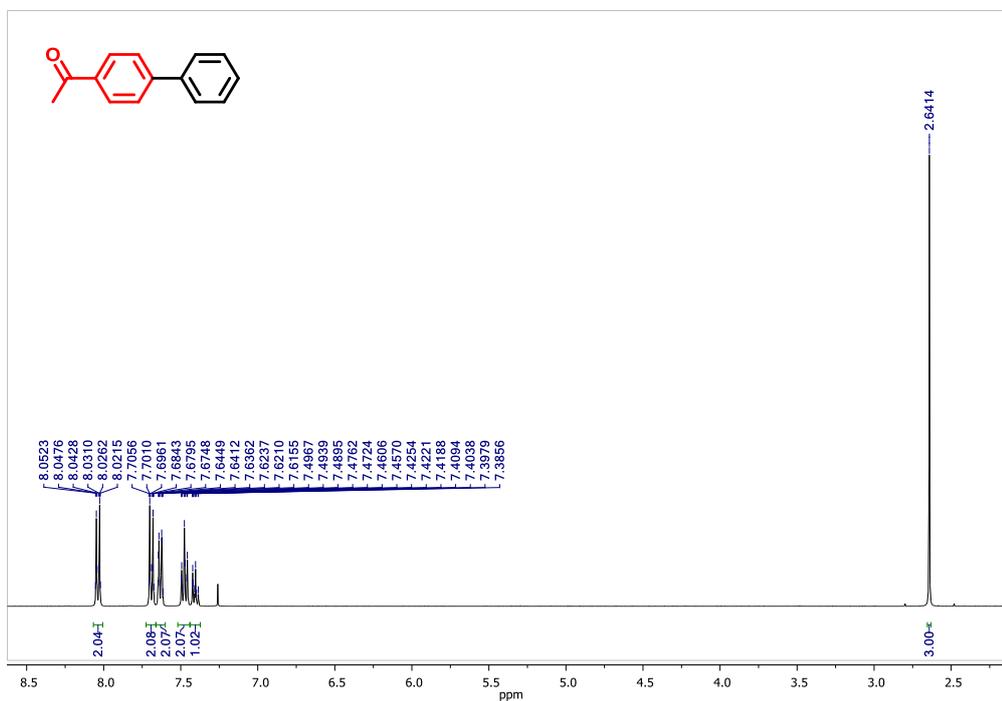


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

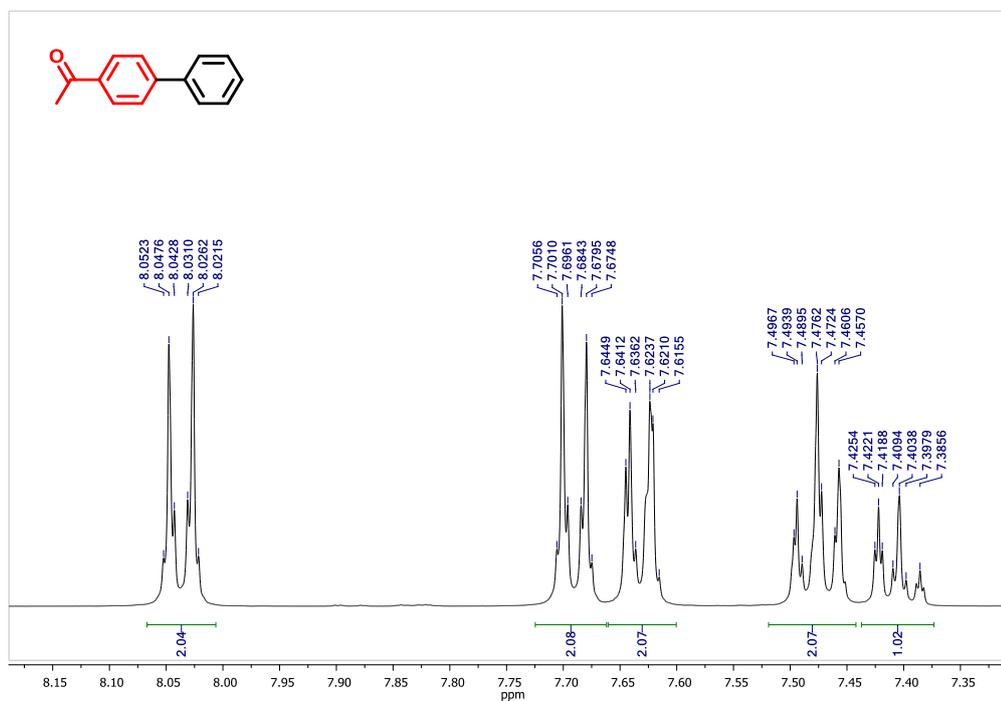


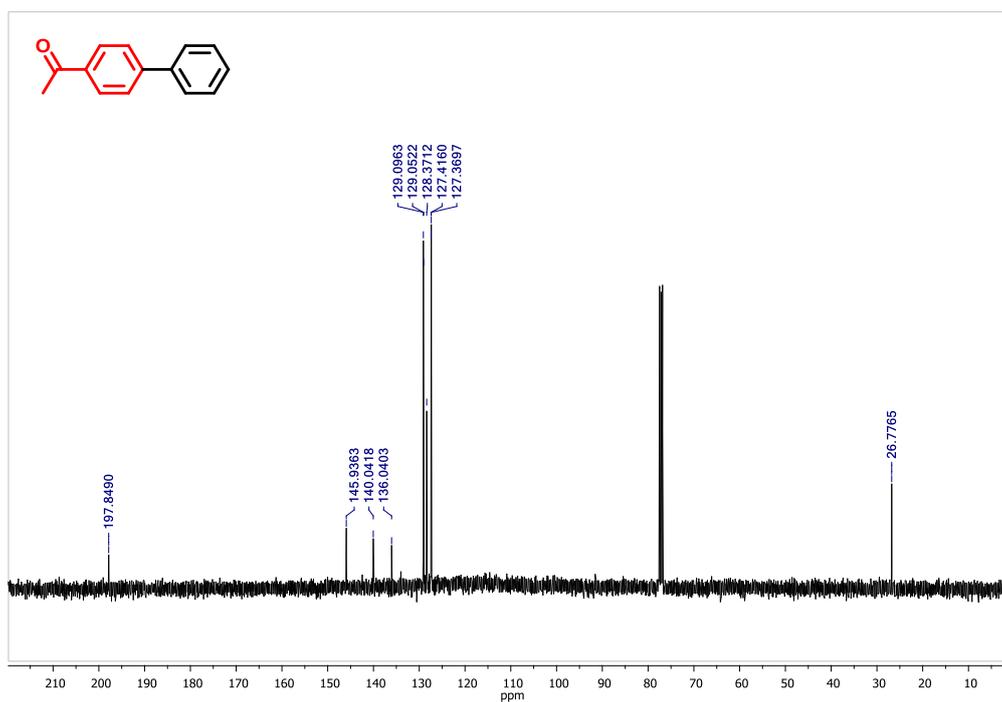
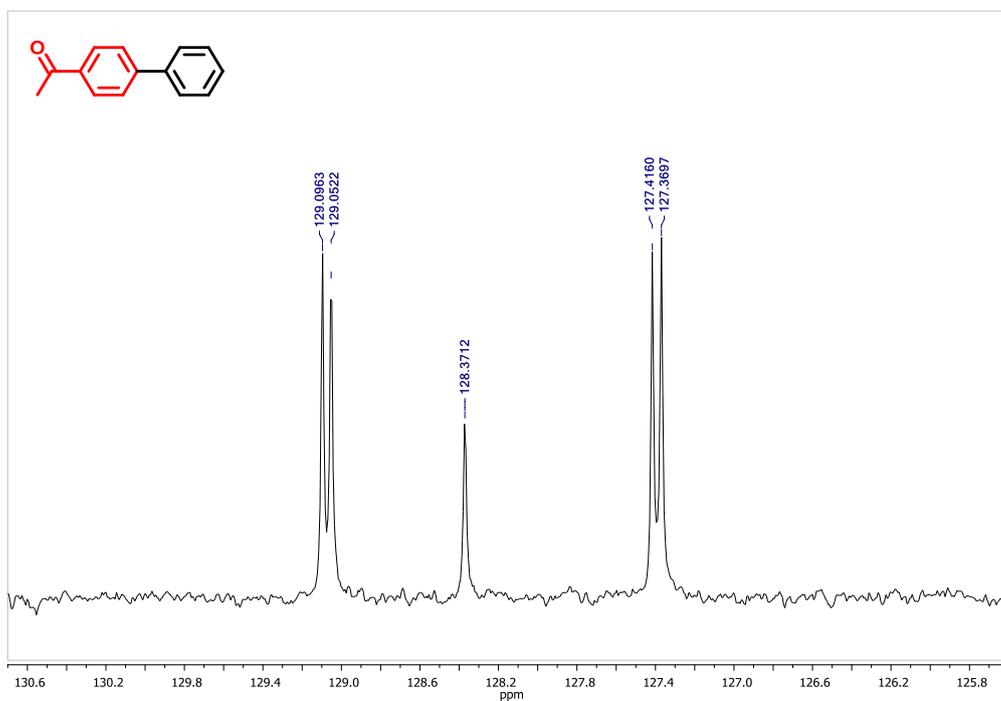
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metoxi-1,1'-bifenilo (3.24)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)

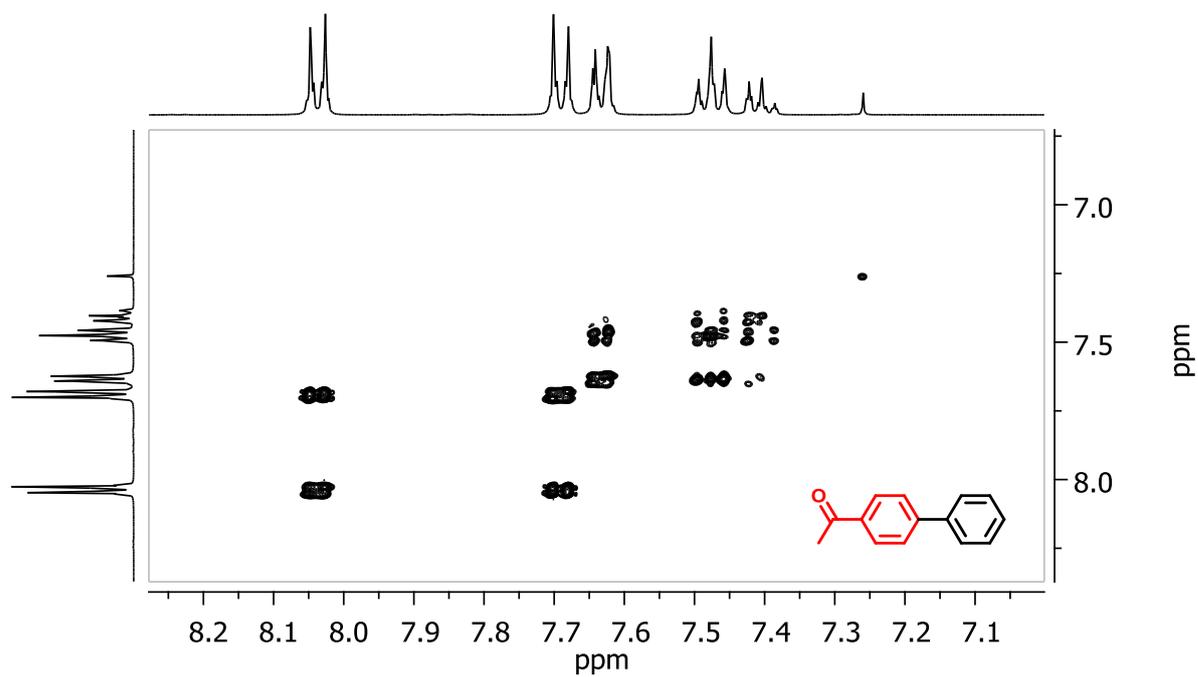


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)

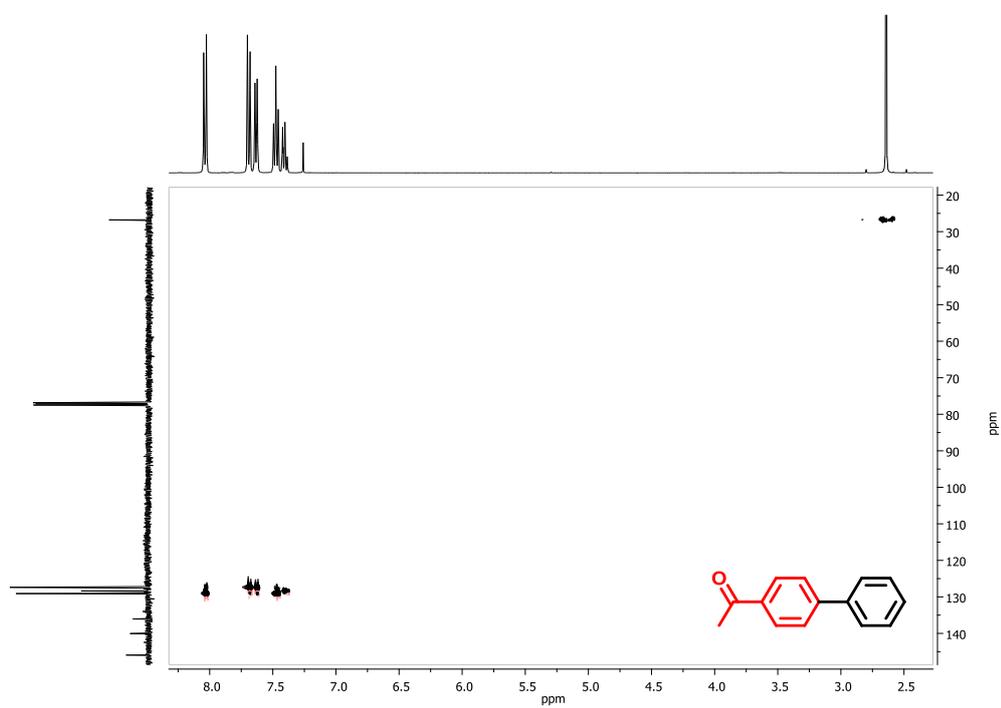


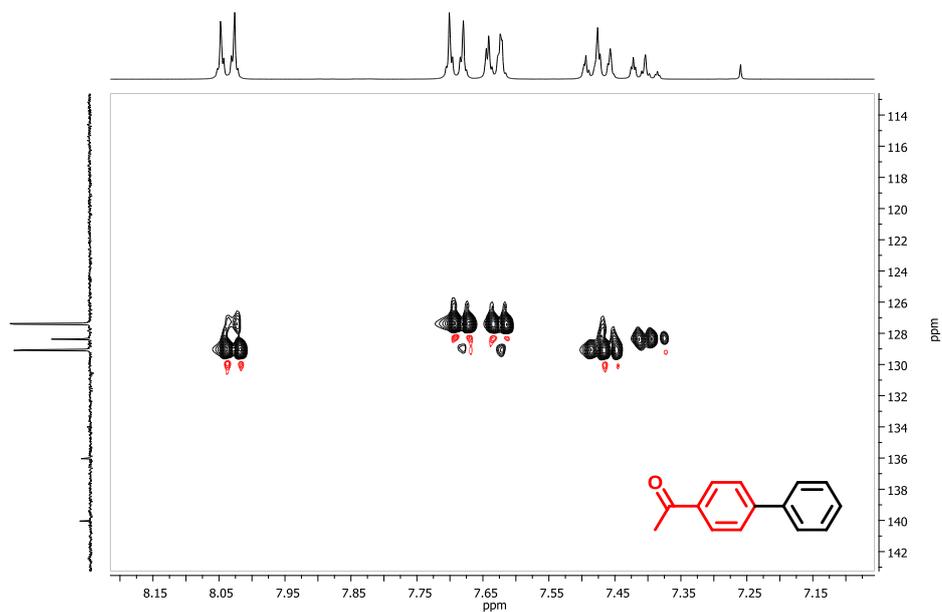
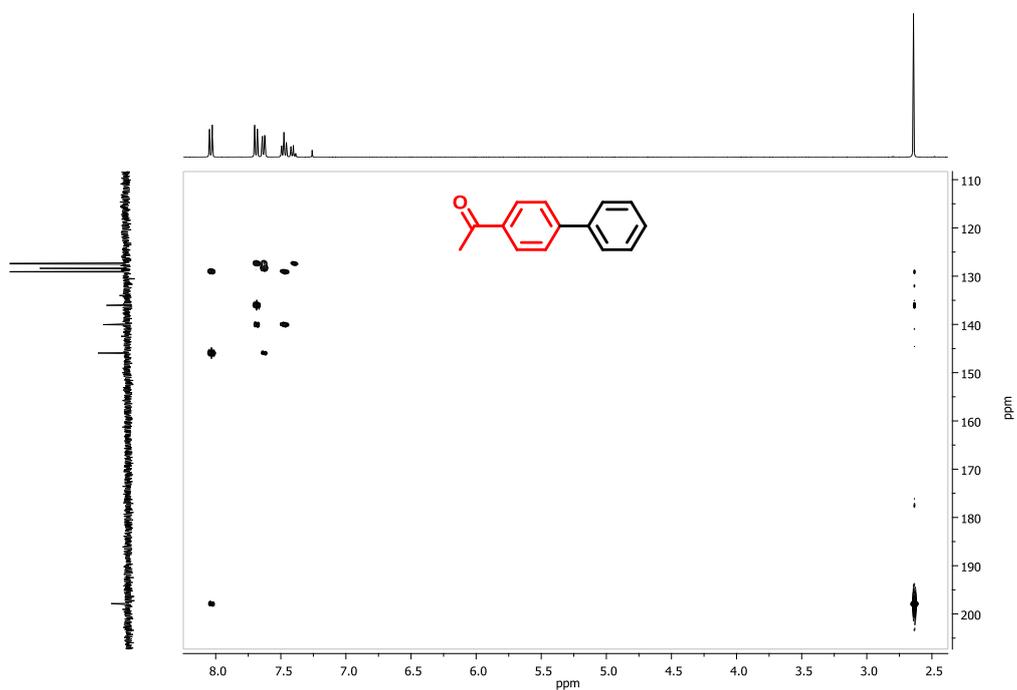
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)** $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)**

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)**

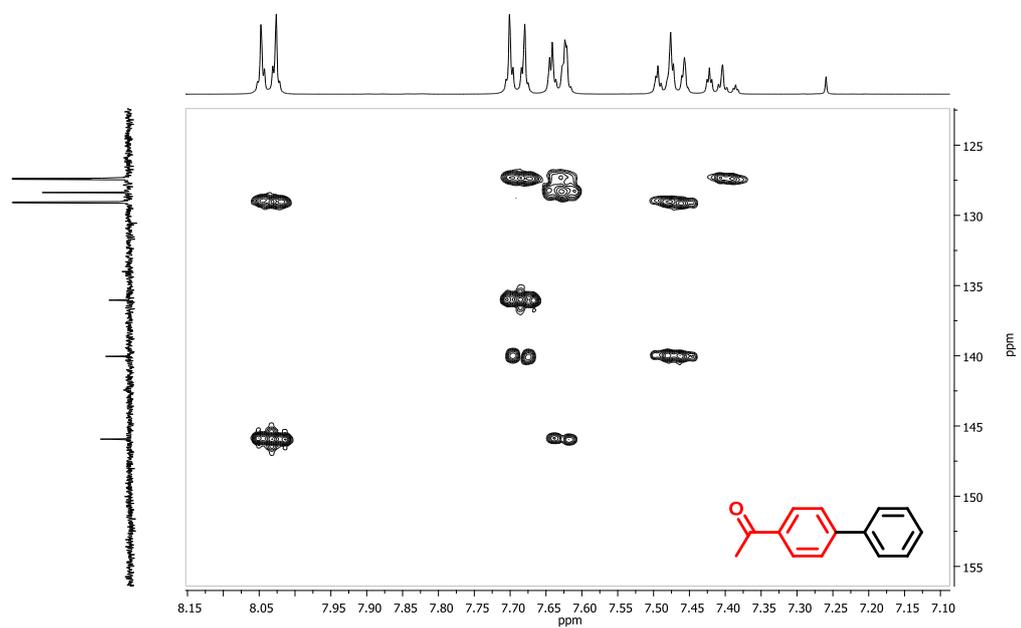


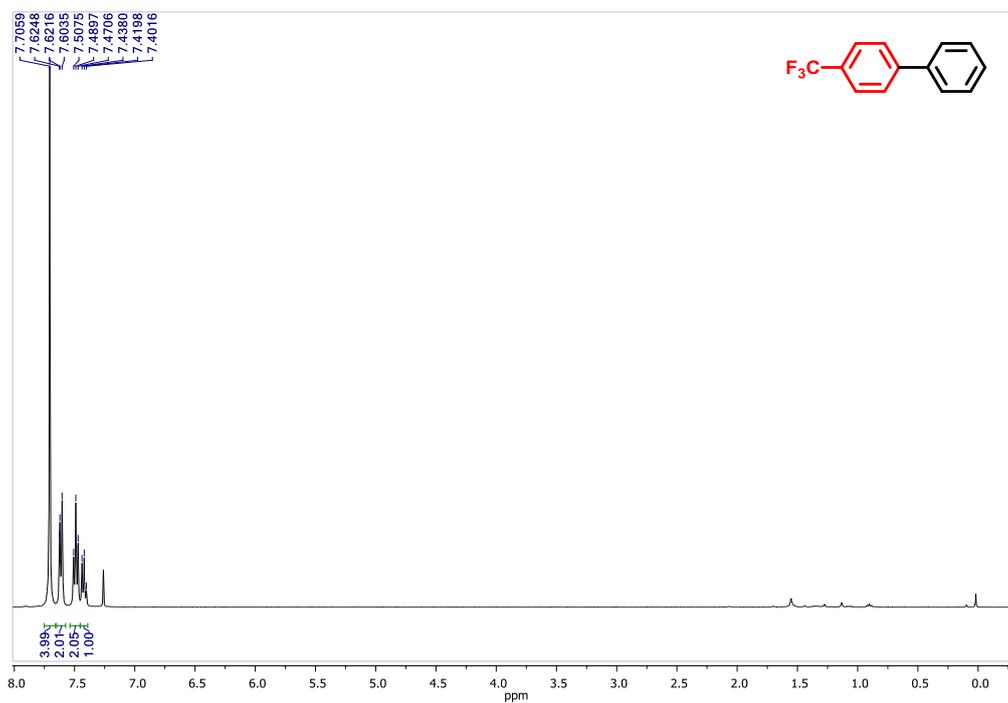
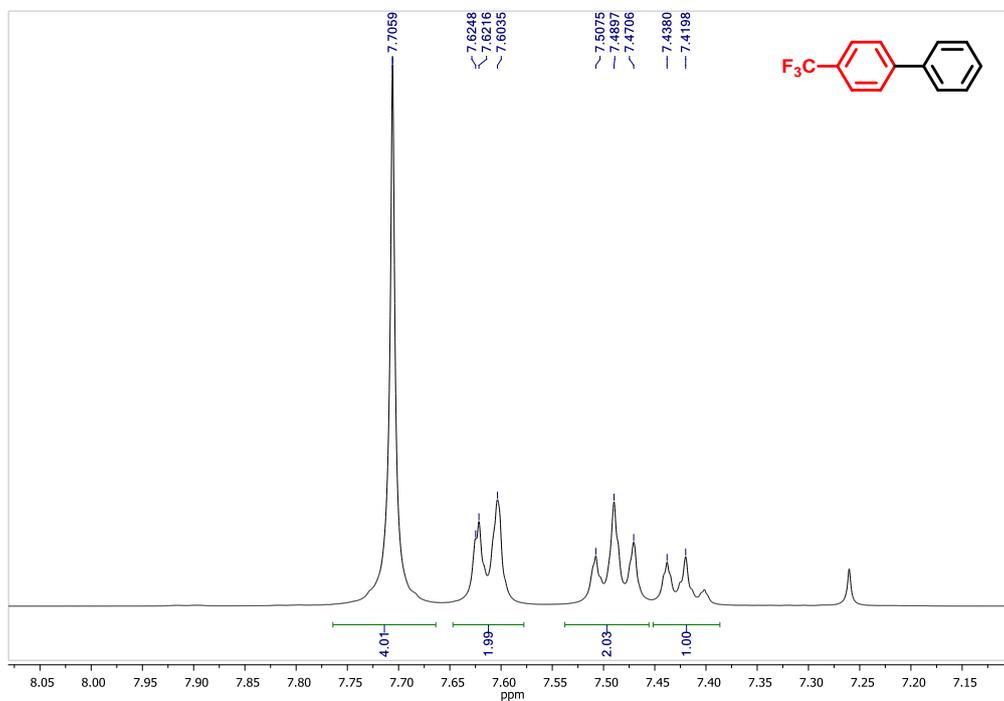
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)**



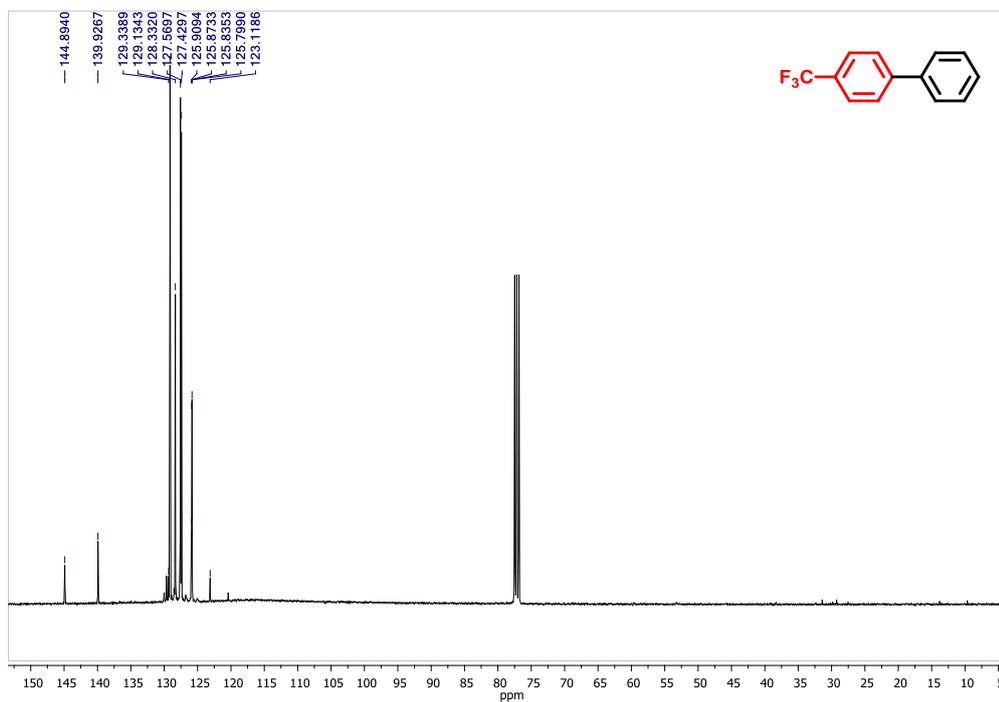
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-([1,1'-bifenilo]-4-il)etanona (3.16)**

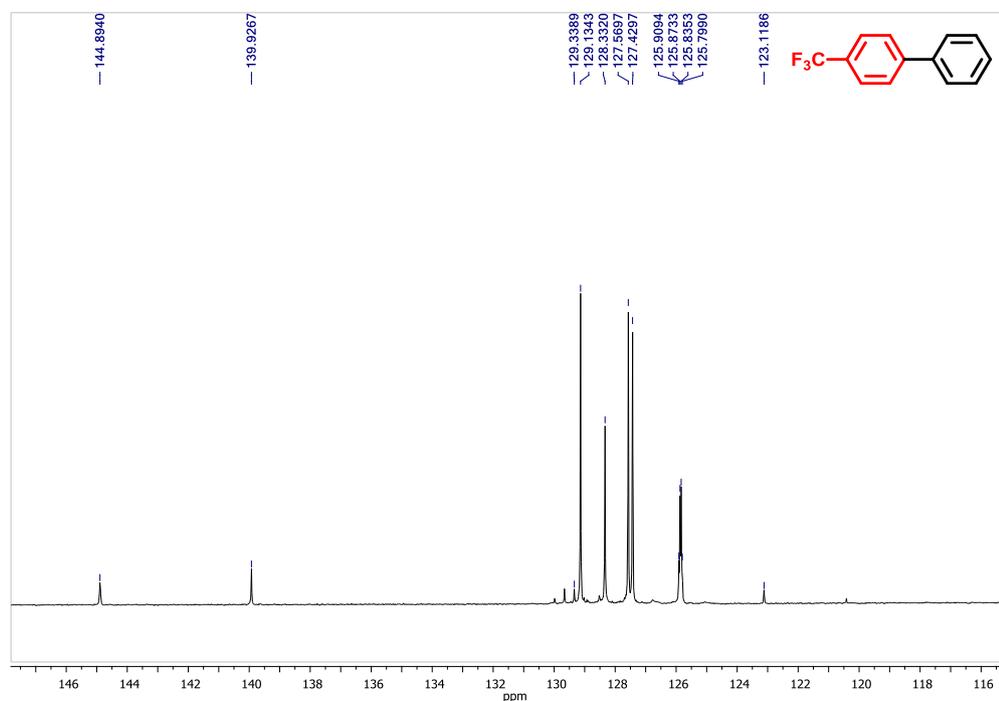


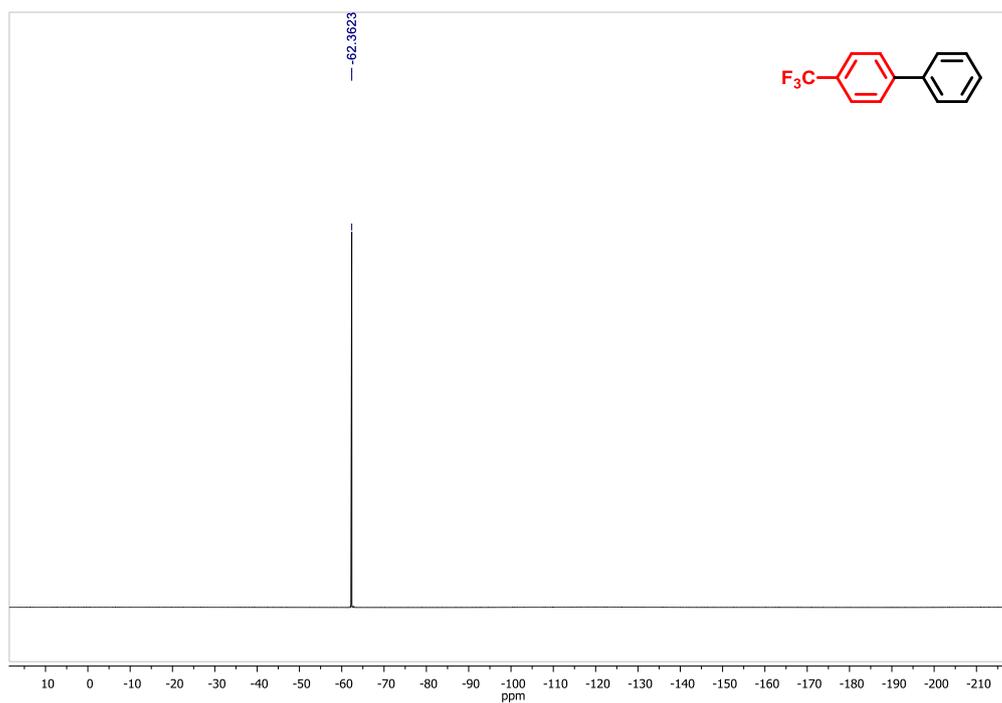
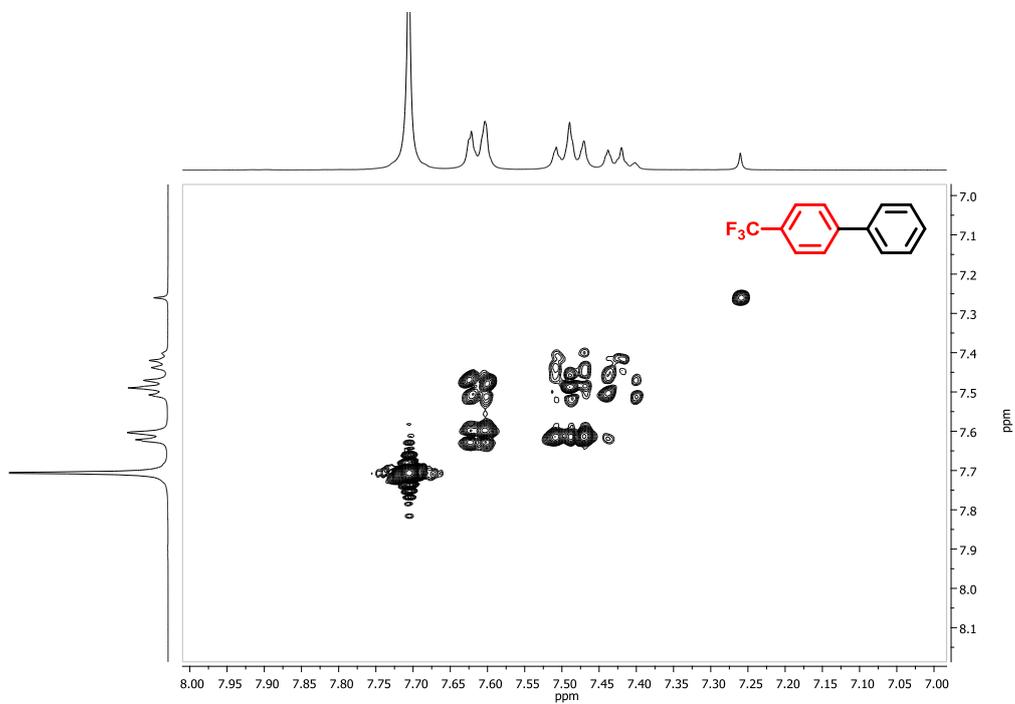
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)

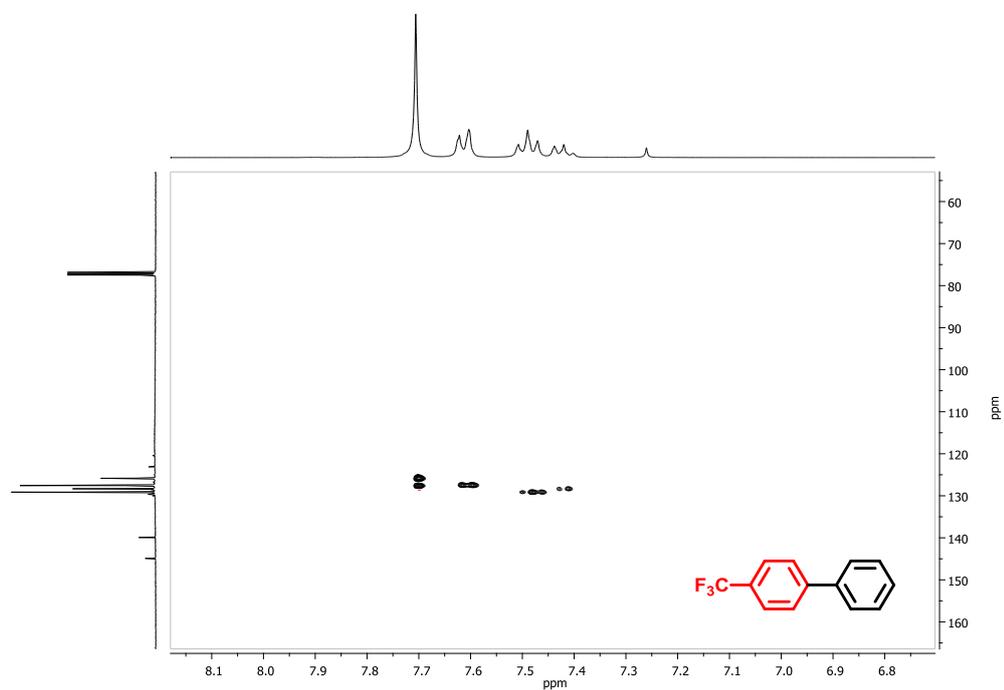


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)

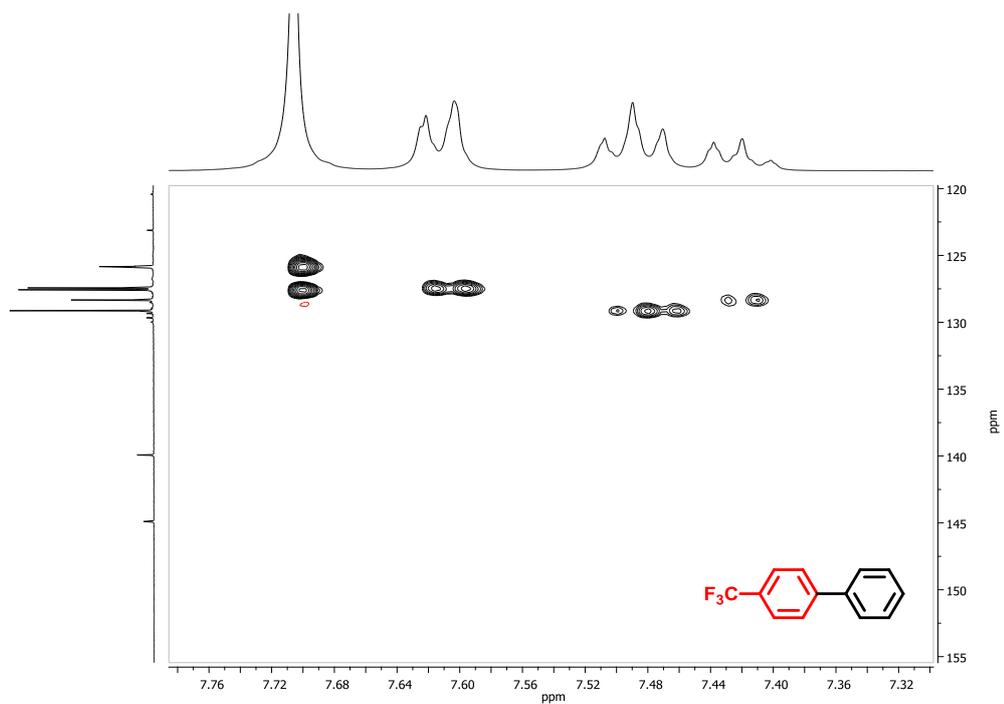


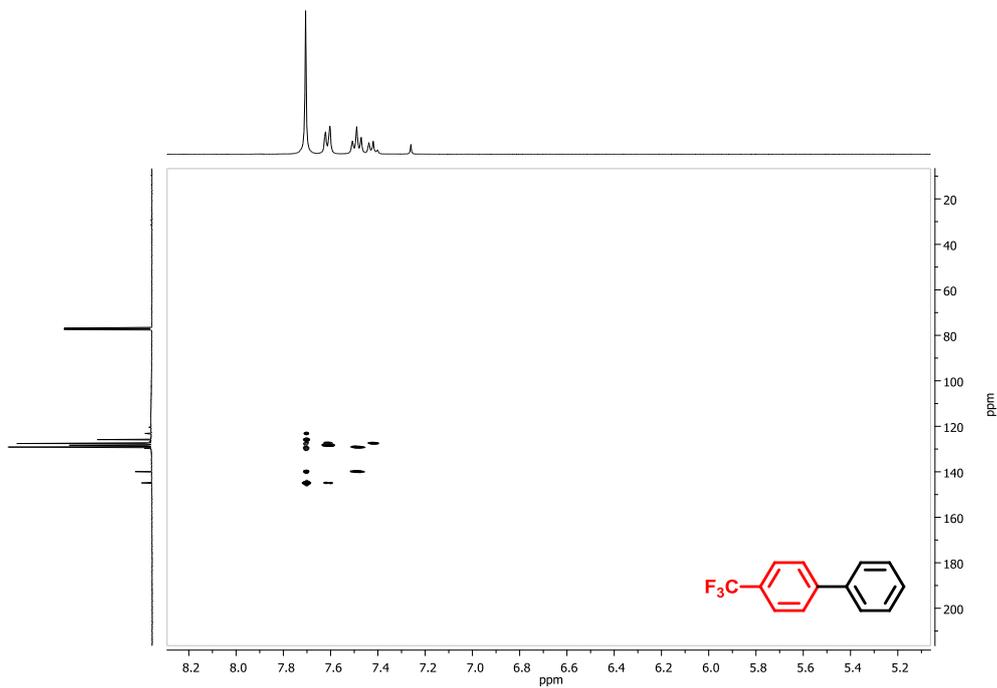
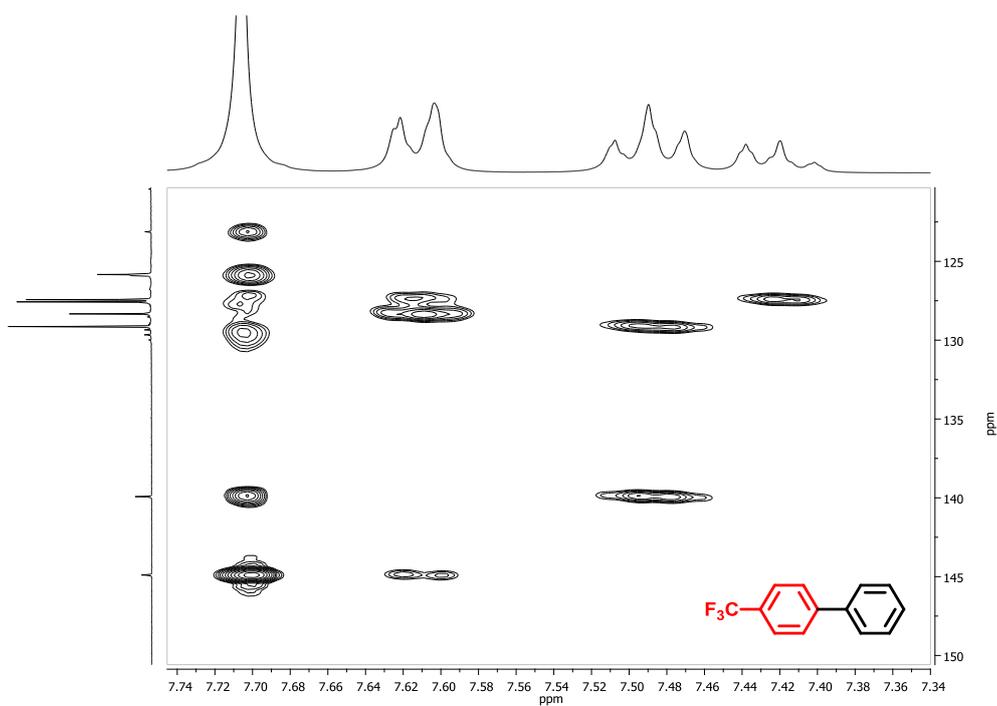
$^{19}\text{F}$  RMN (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)** $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)**

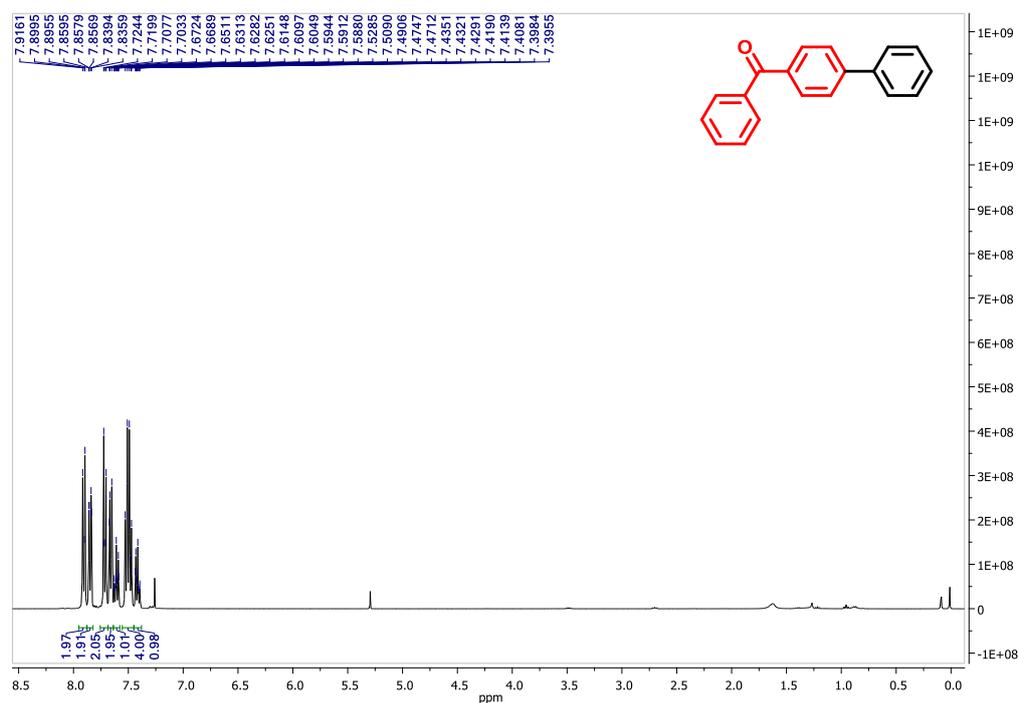


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)**

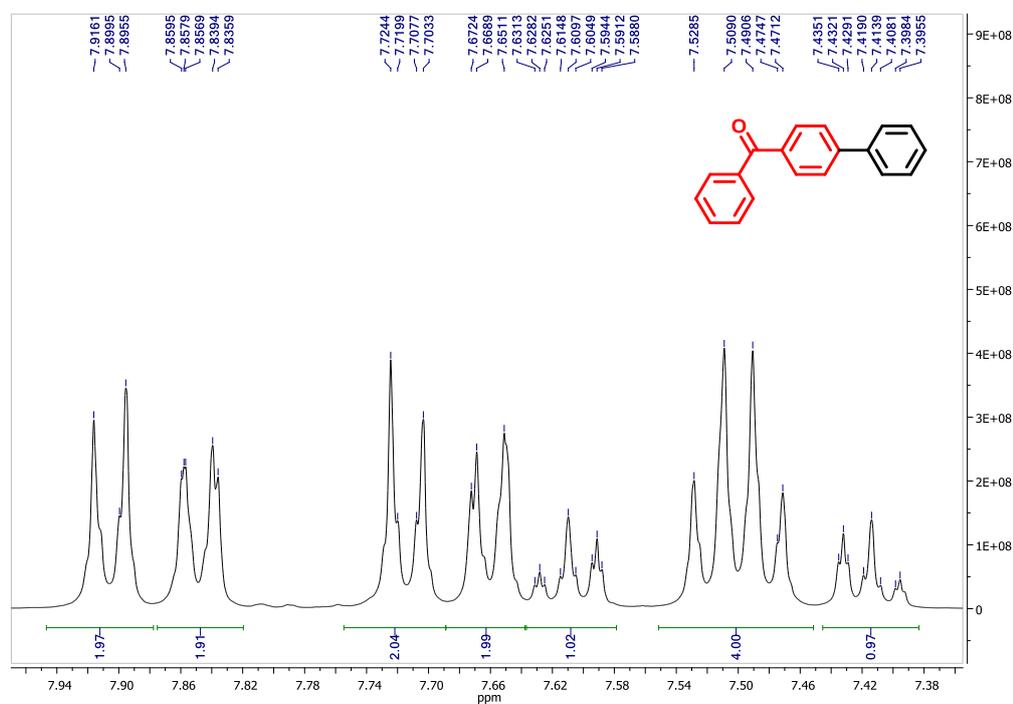


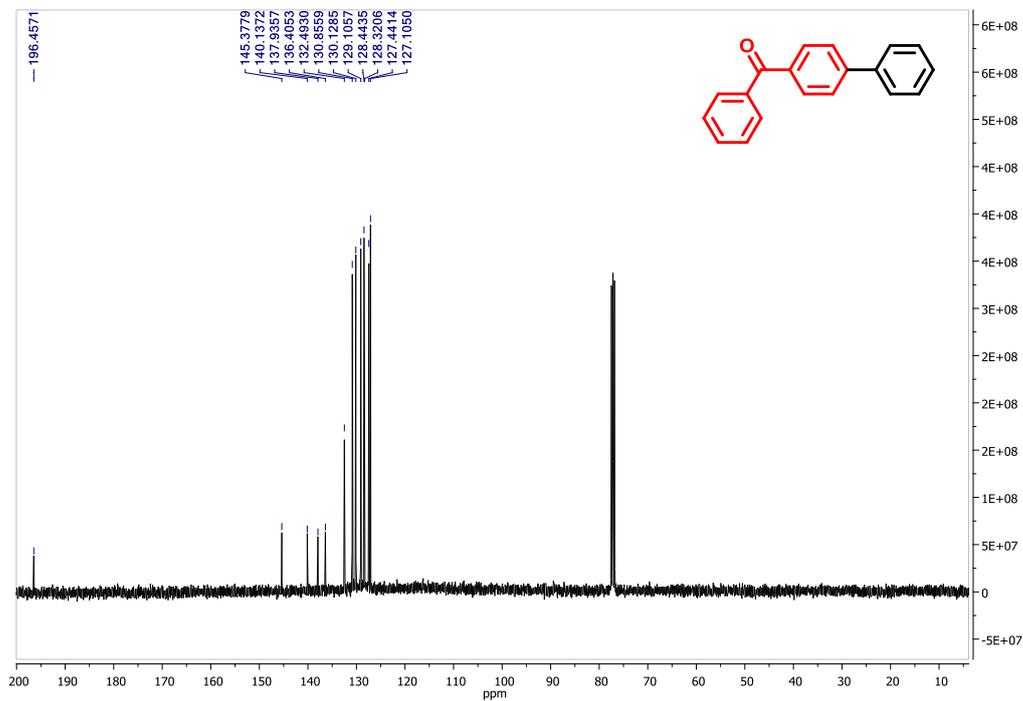
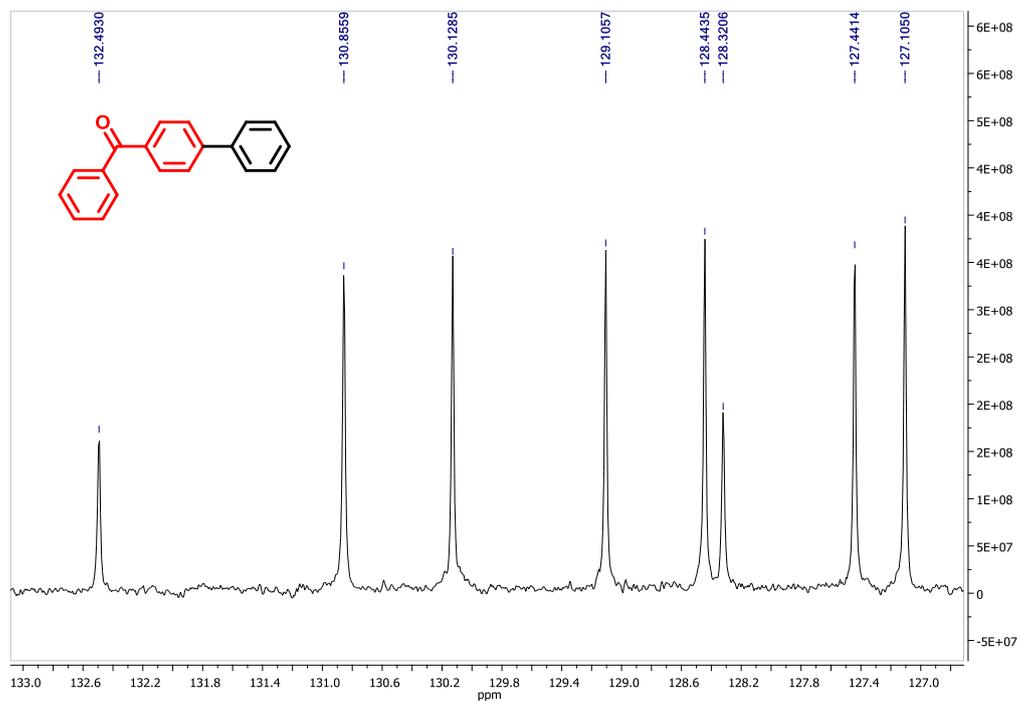
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (3.17)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)

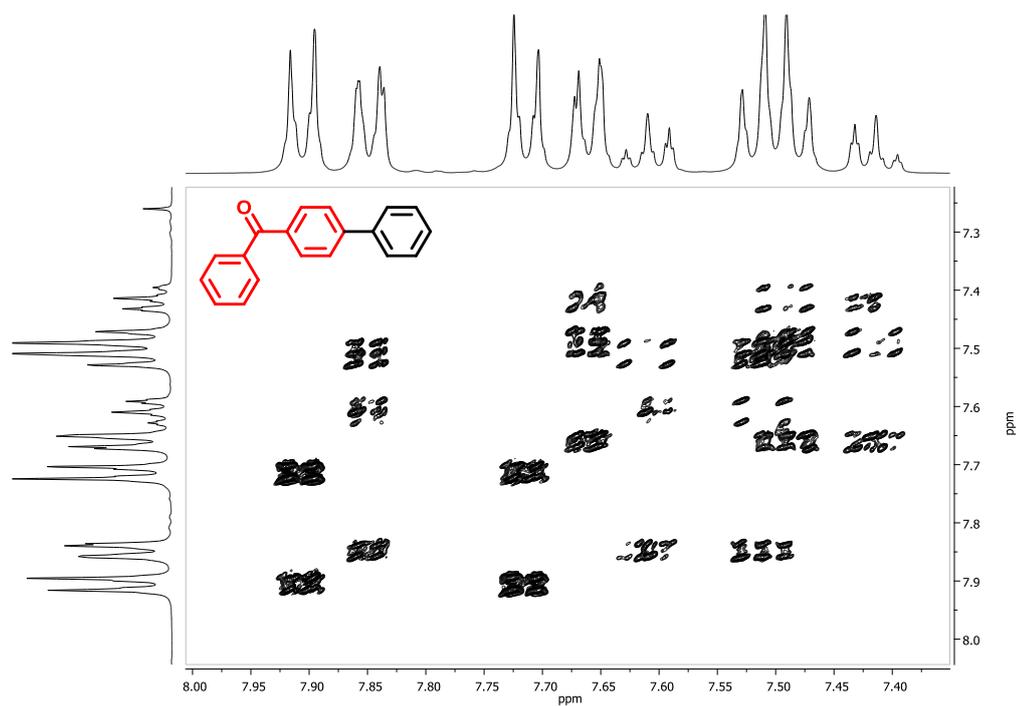


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)

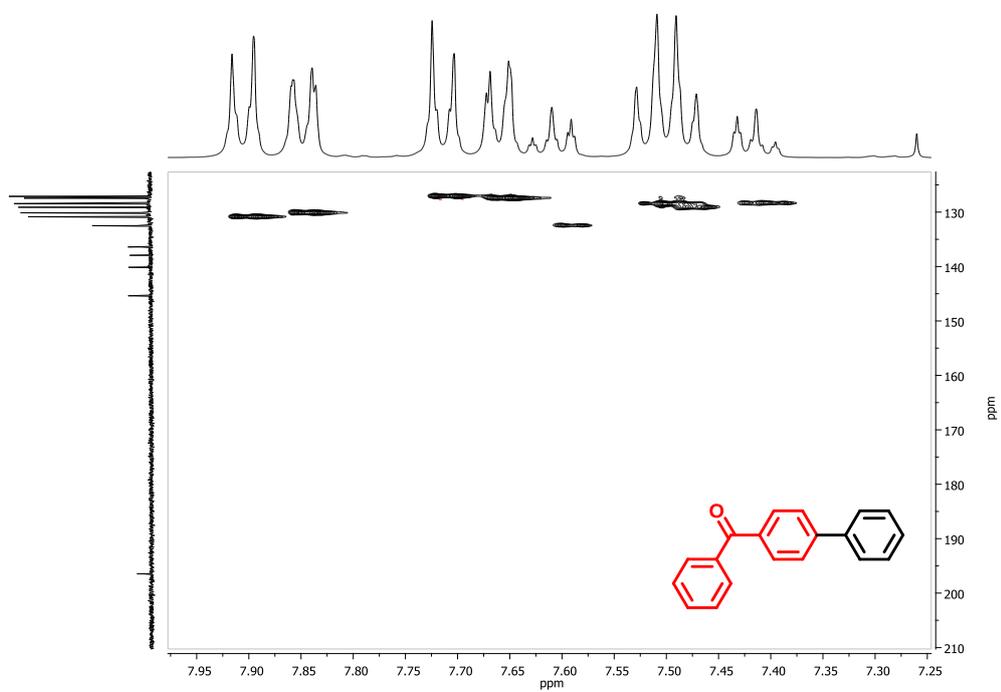


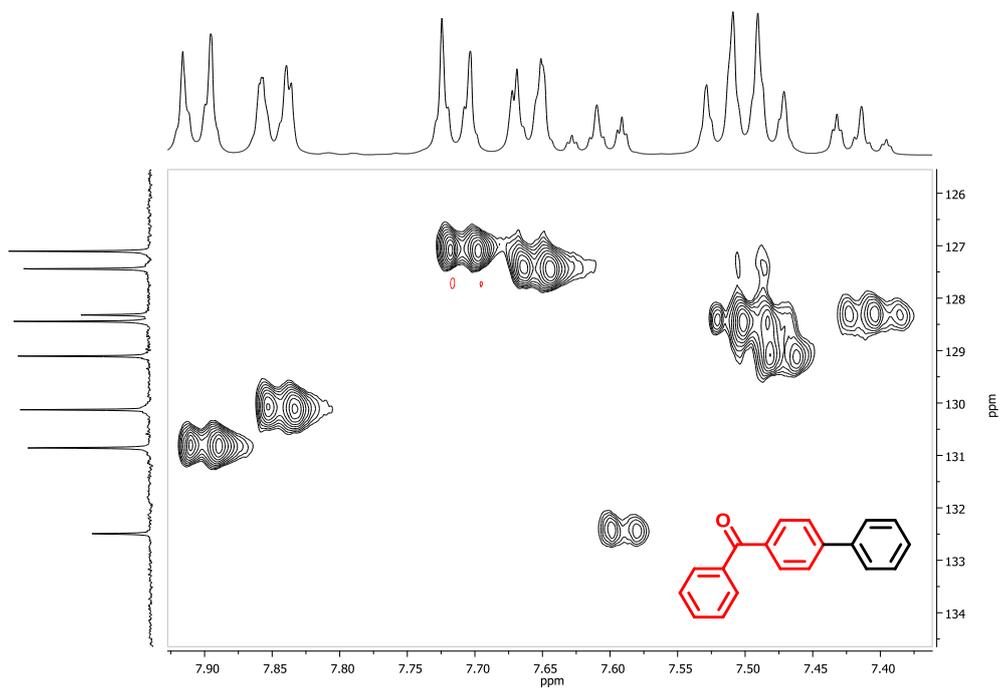
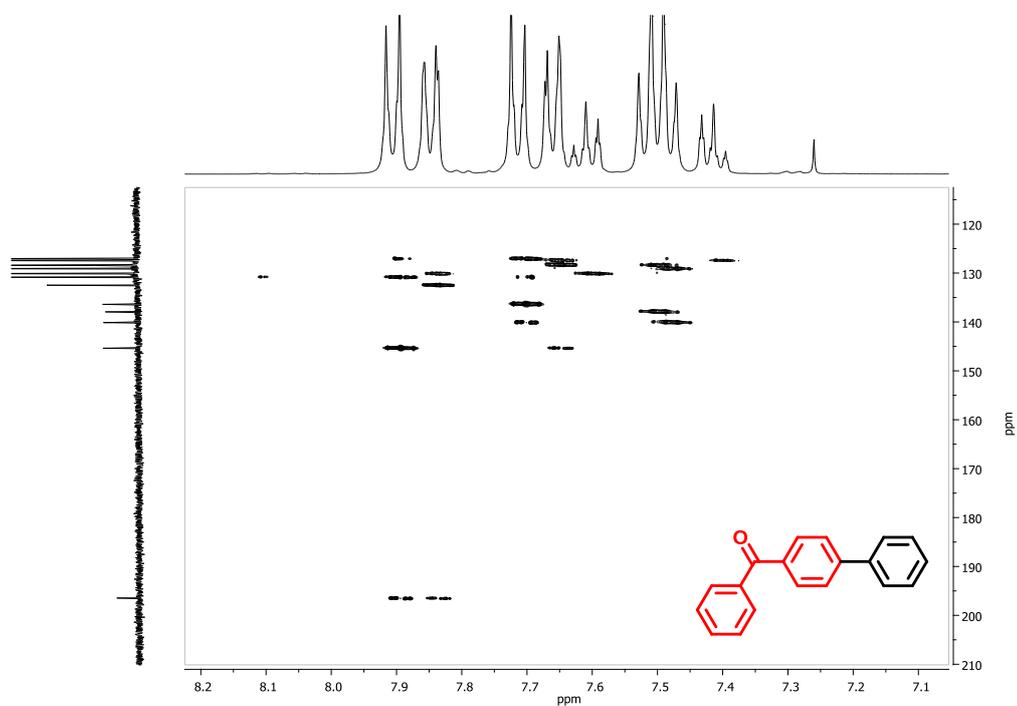
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **[1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)**

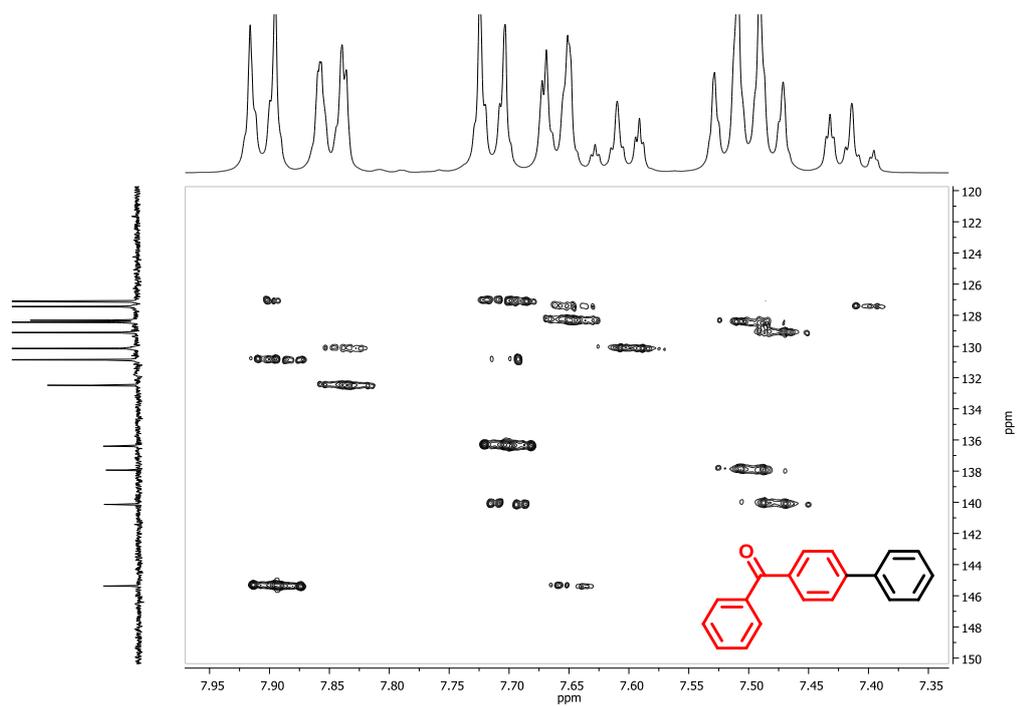


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **[1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)**

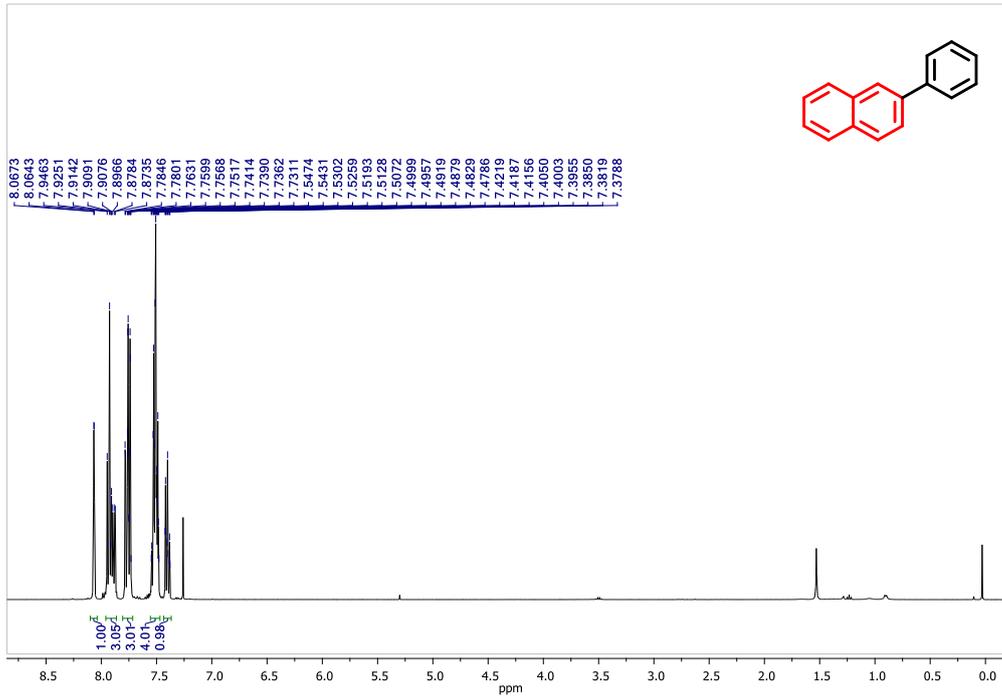


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **[1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **[1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)**

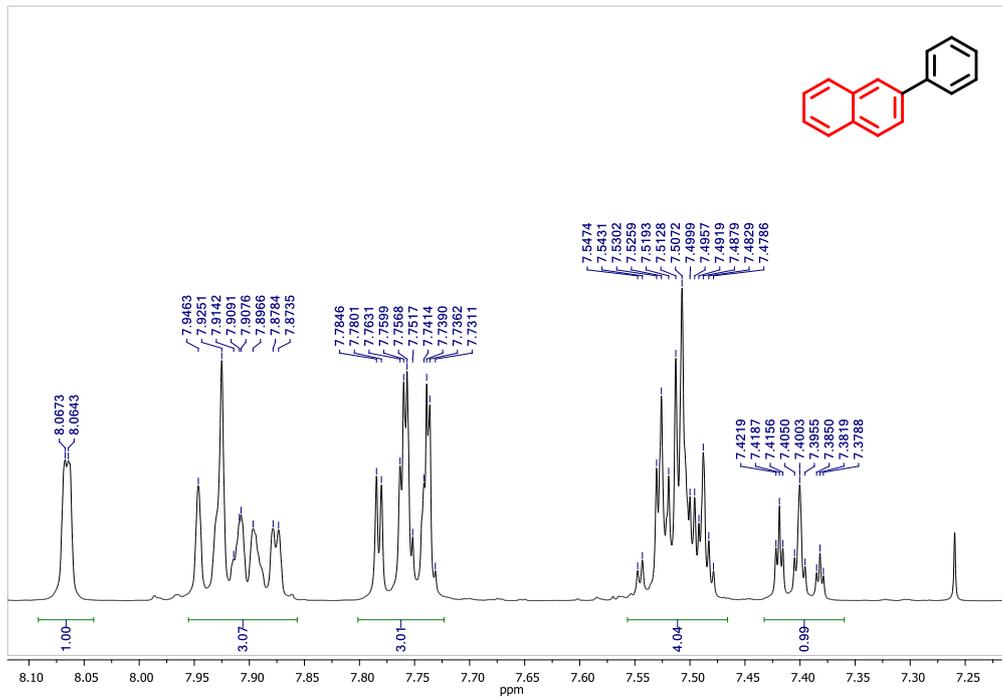
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-il(fenil)metanona (3.18)



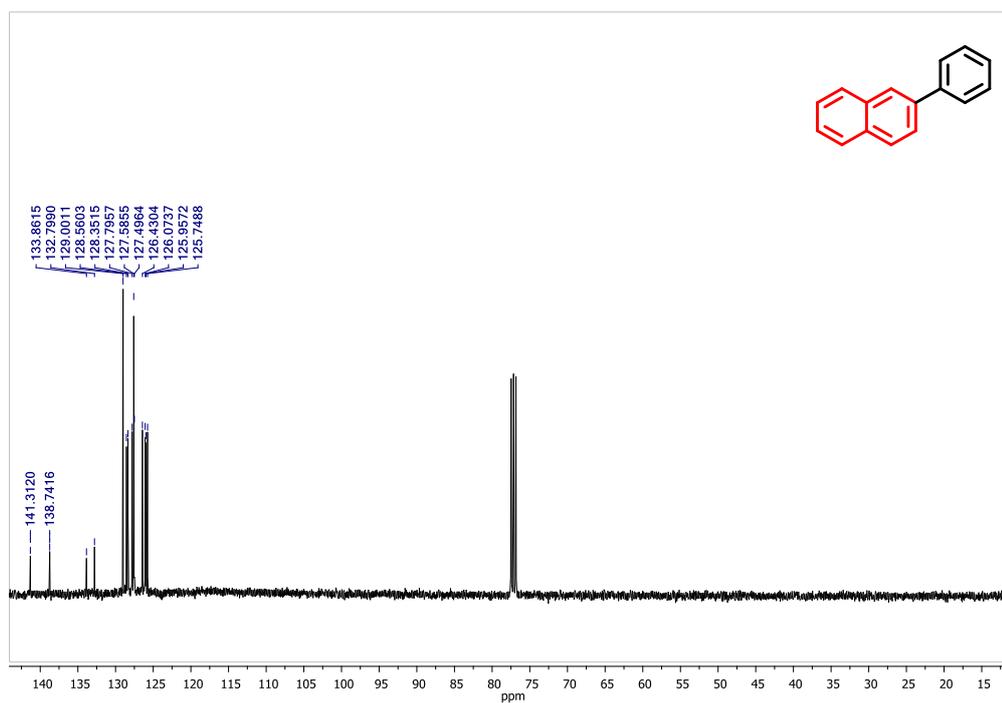
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**



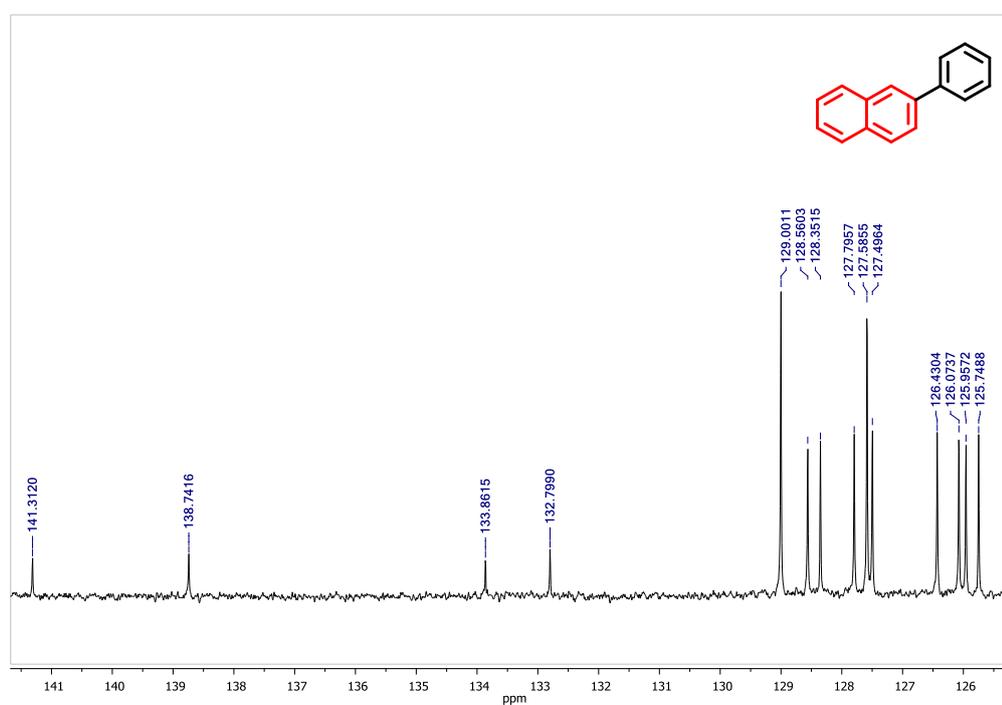
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**

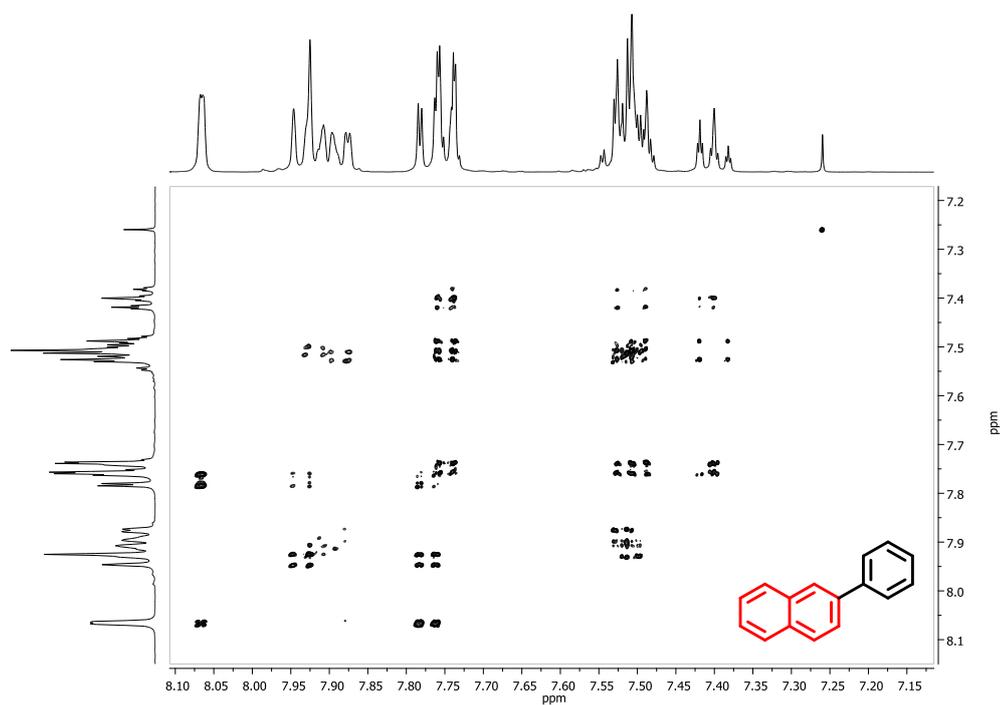
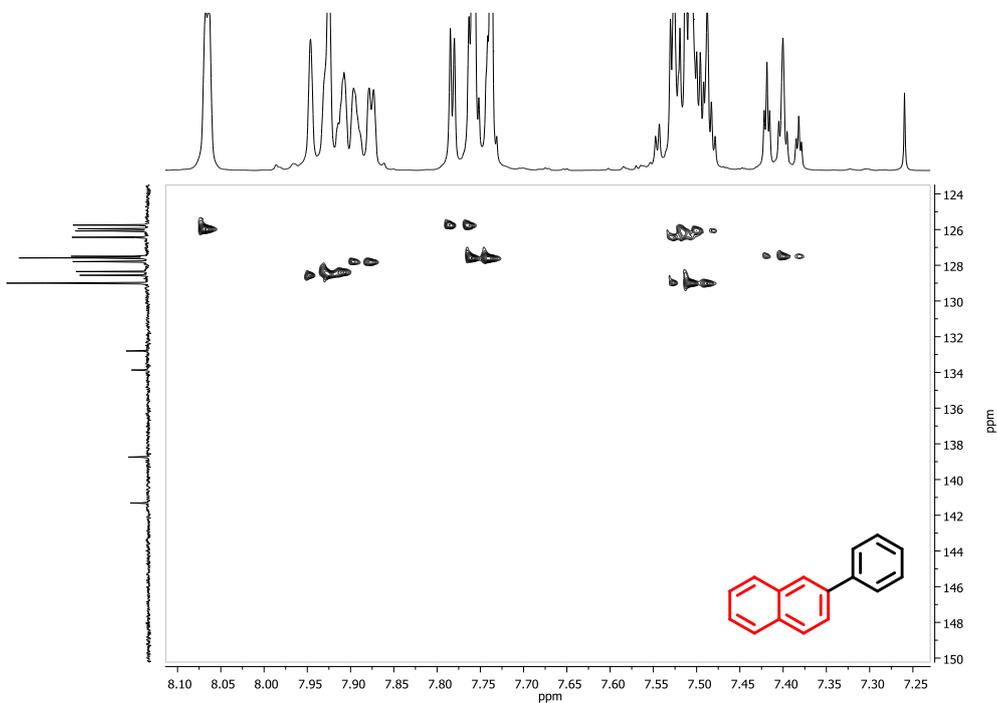


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**

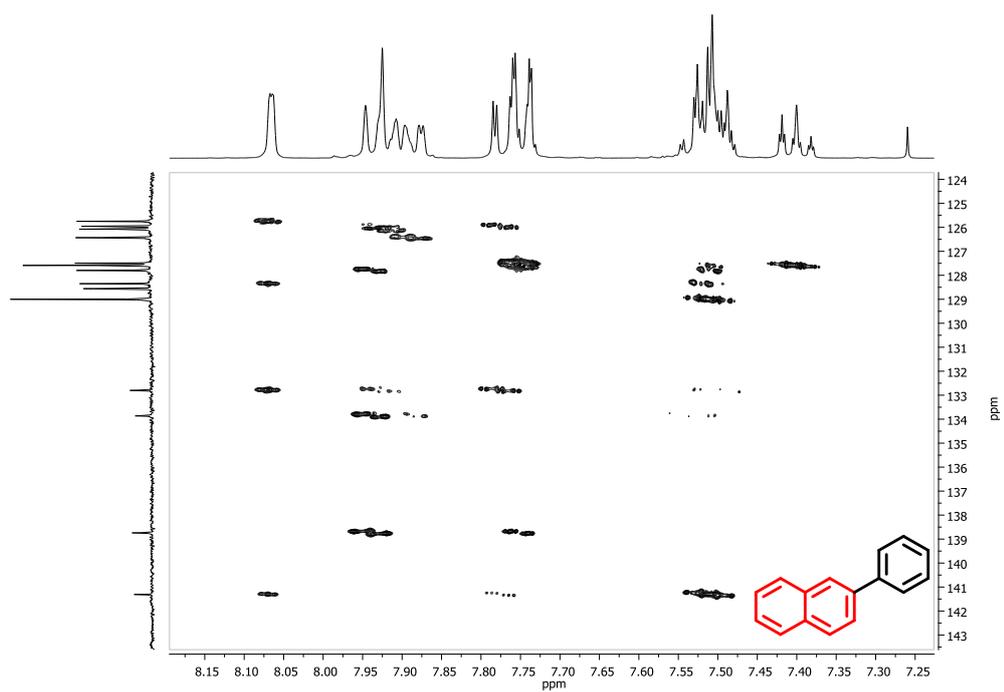


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**

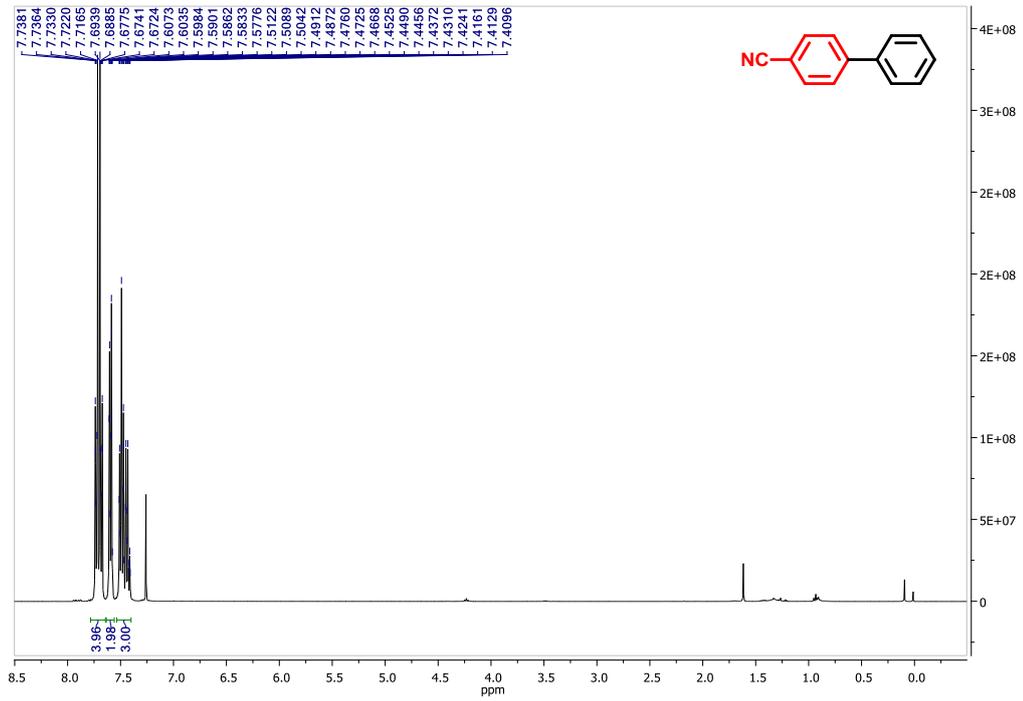


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**

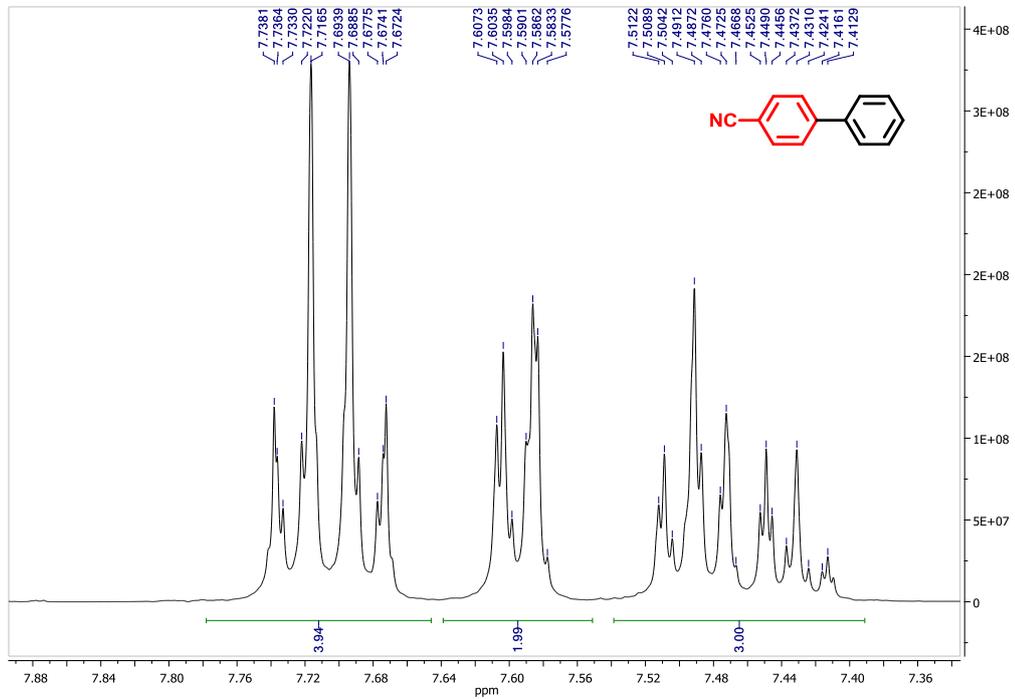
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-fenilnaftaleno (3.20)**



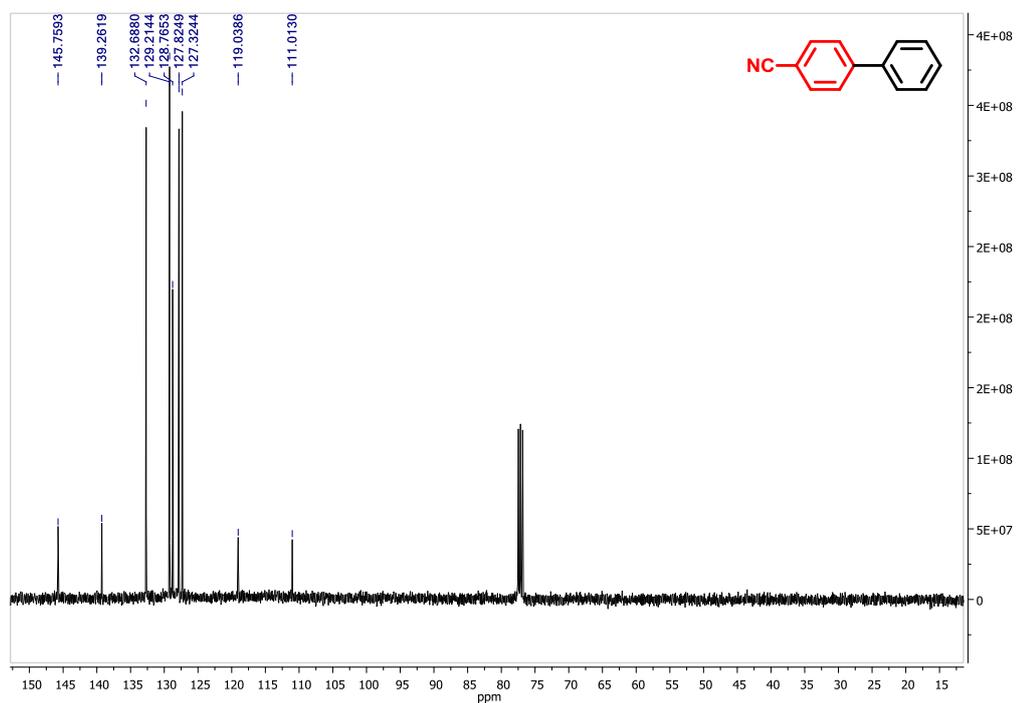
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)



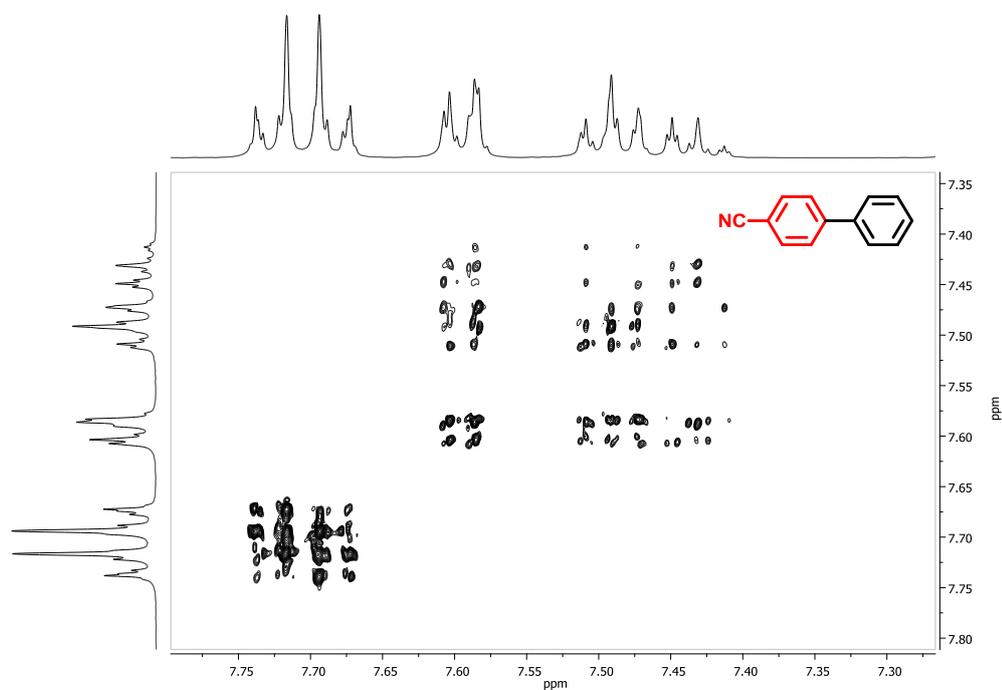
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)

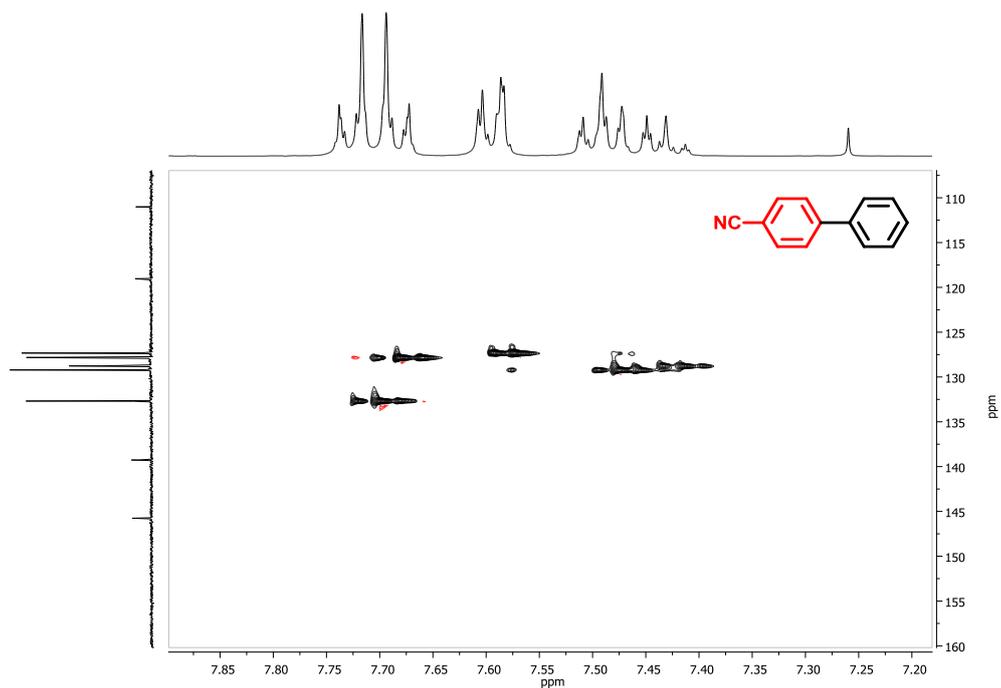
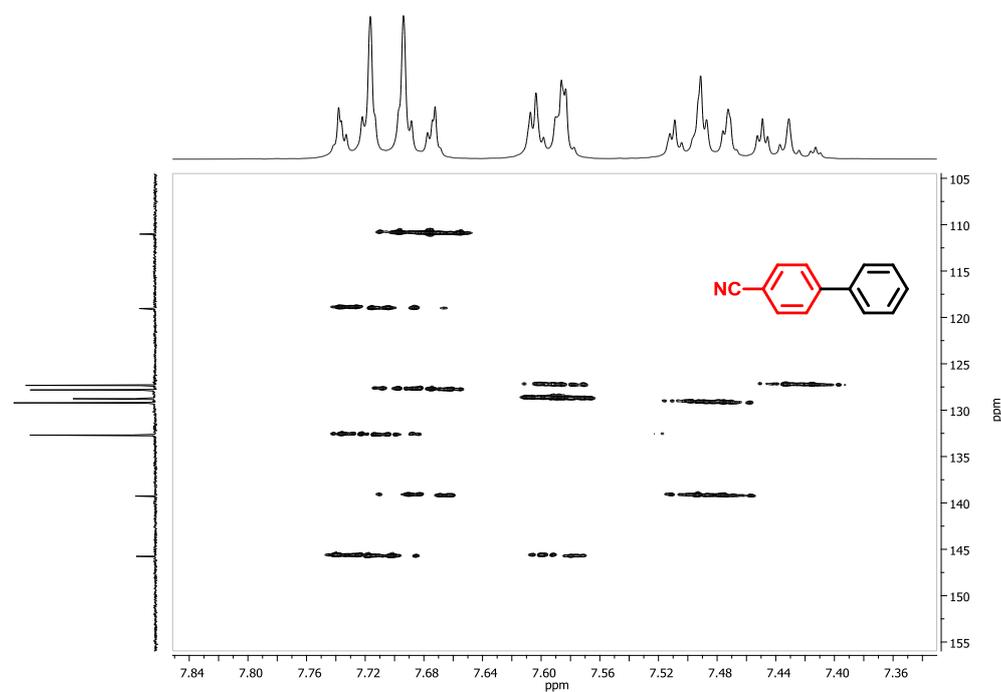


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)

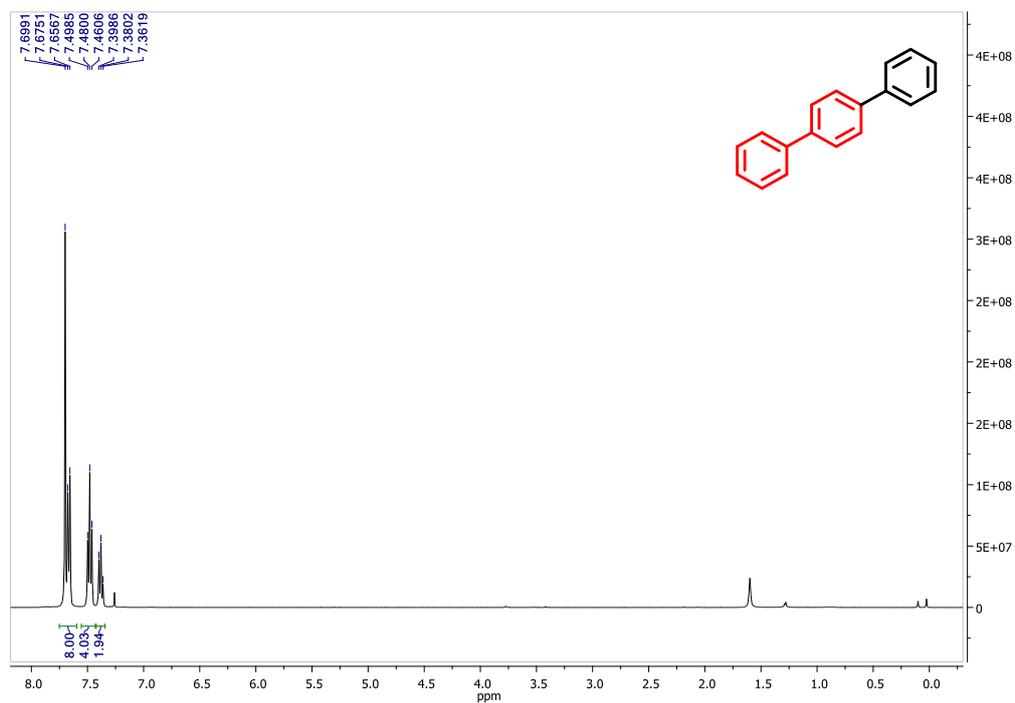


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)

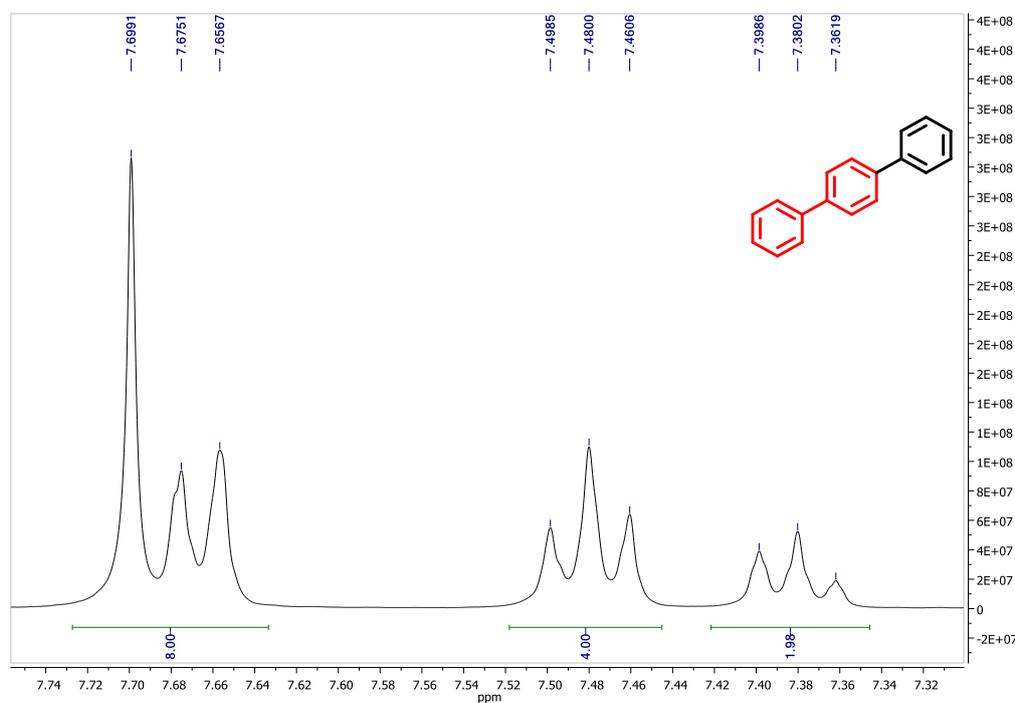


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (3.19)

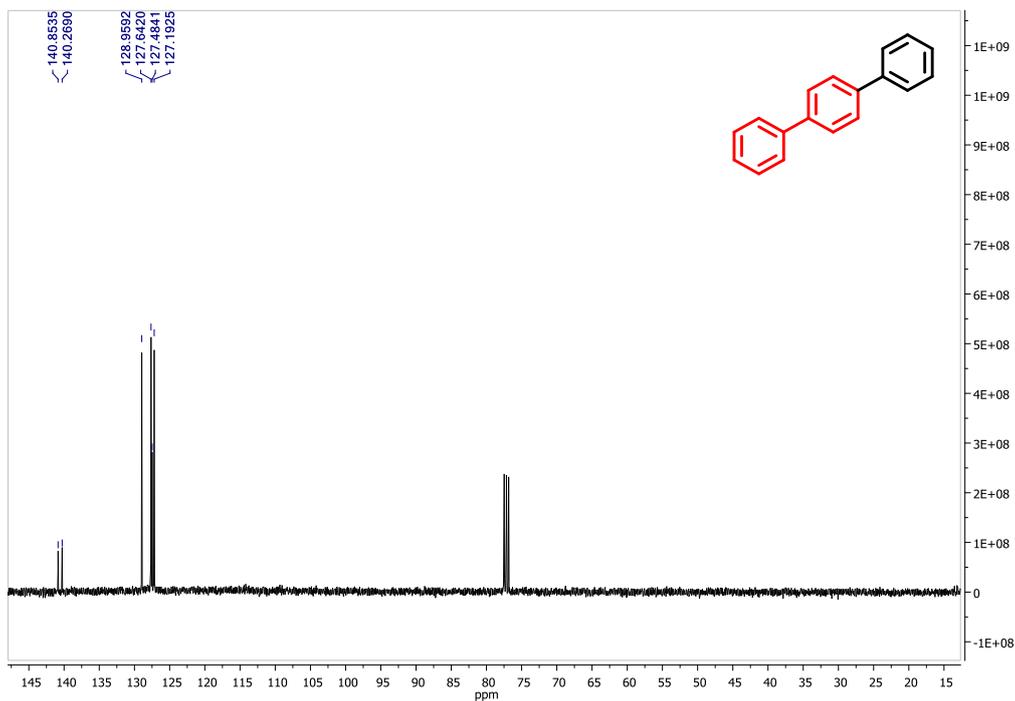
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***p*-terfenilo (3.21)**



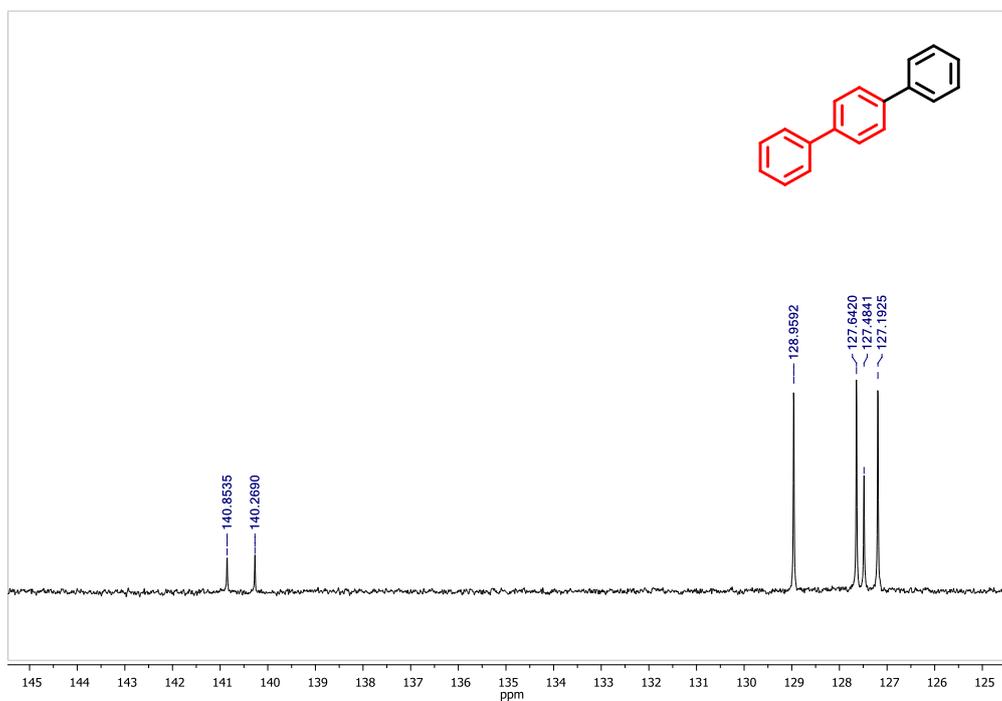
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***p*-terfenilo (3.21)**



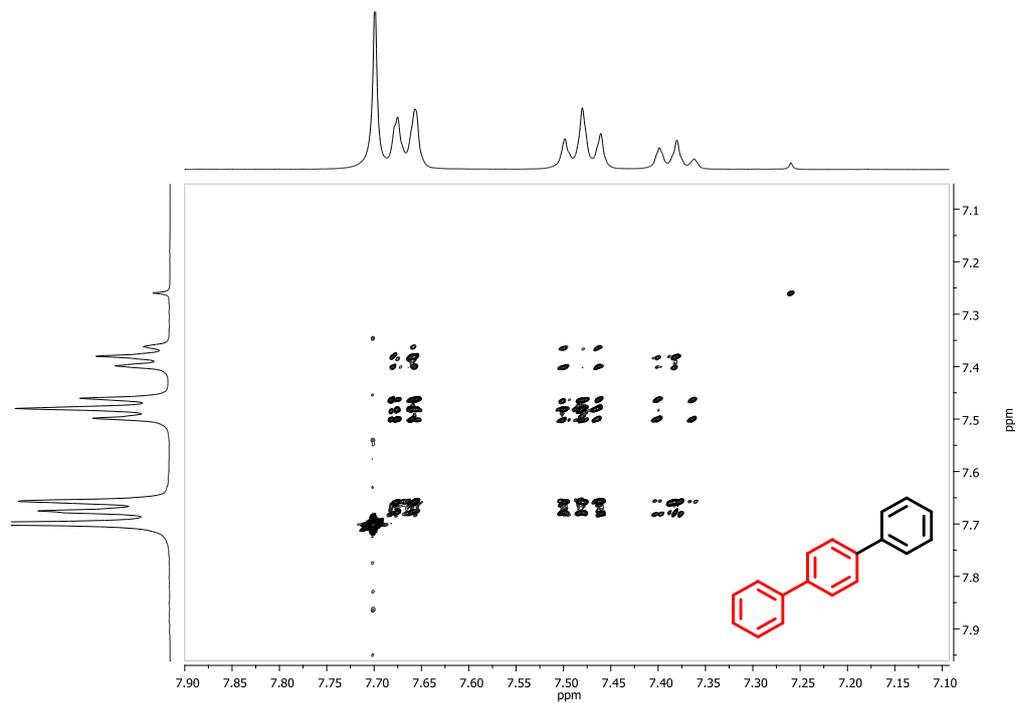
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *p*-terfenilo (3.21)



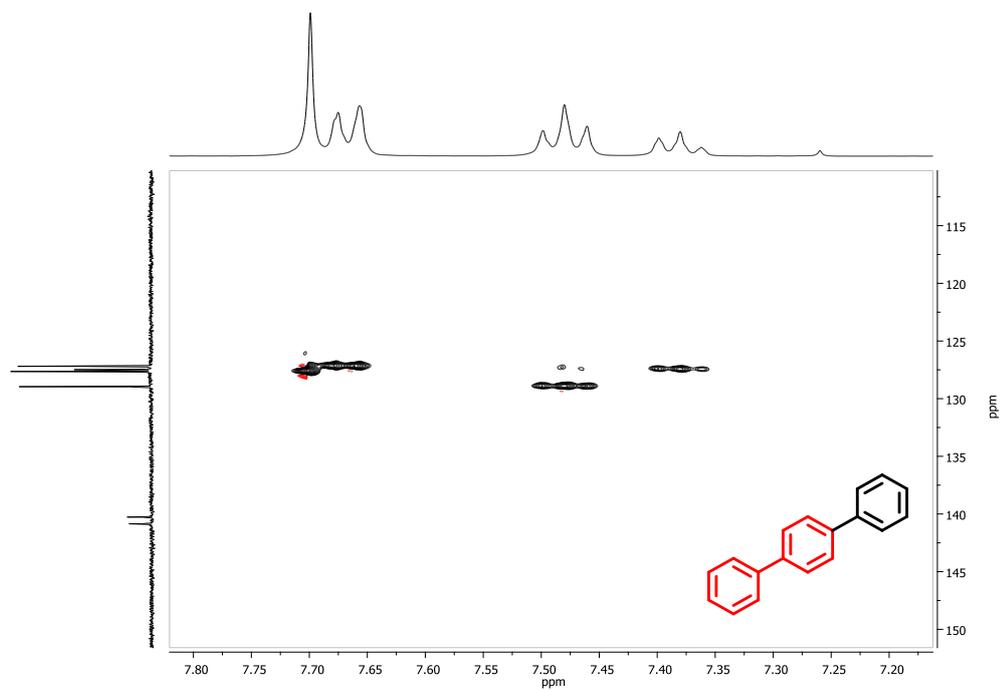
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) *p*-terfenilo (3.21)

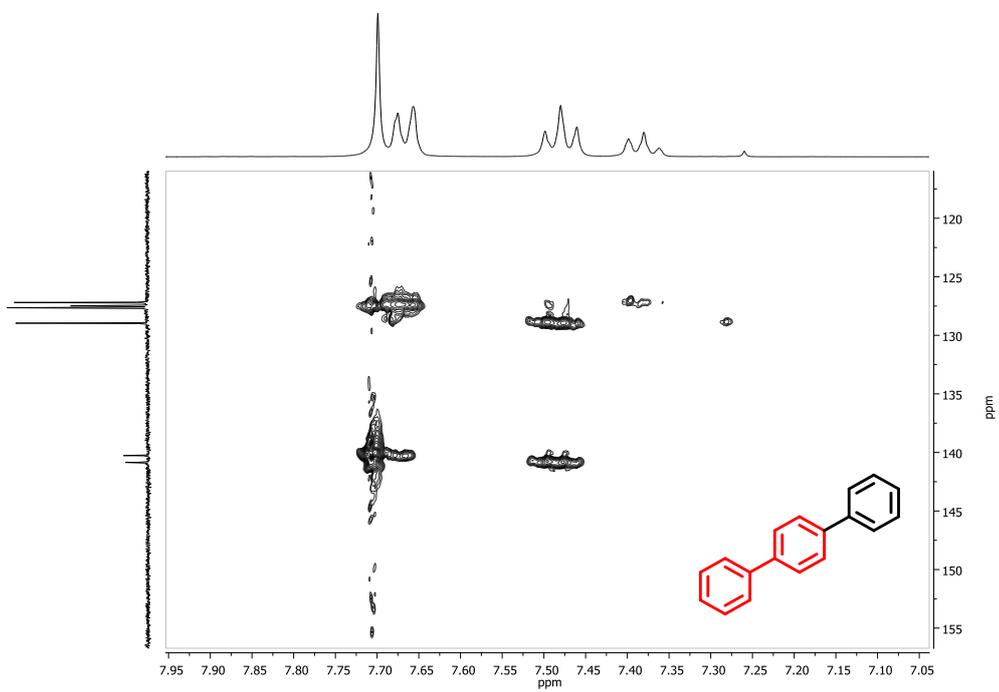


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***p*-terfenilo (3.21)**

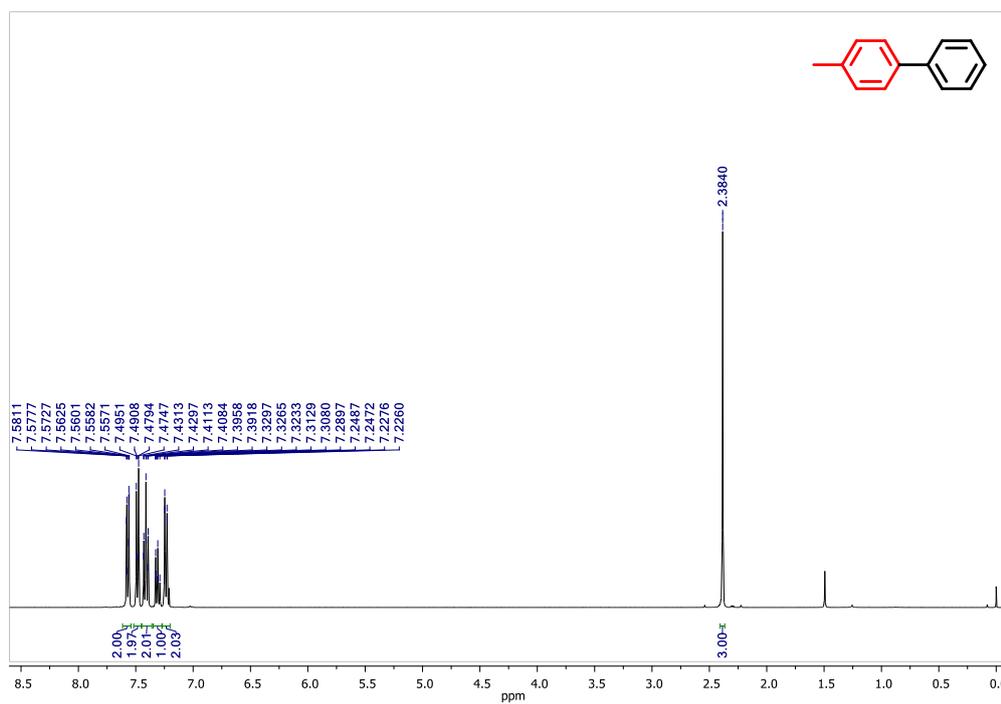


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***p*-terfenilo (3.21)**

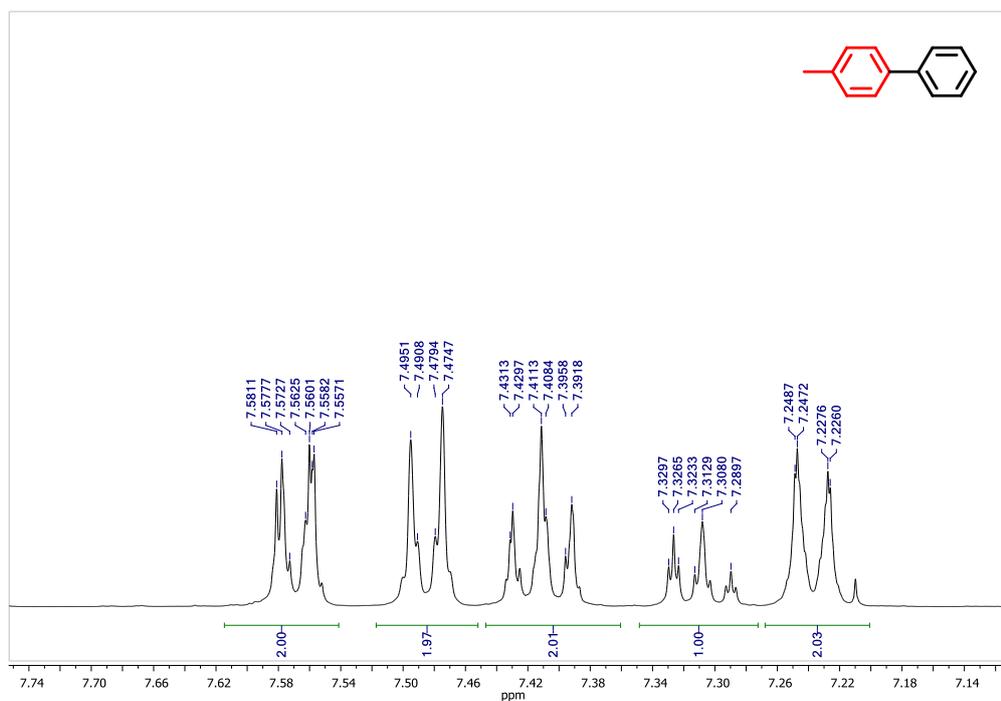


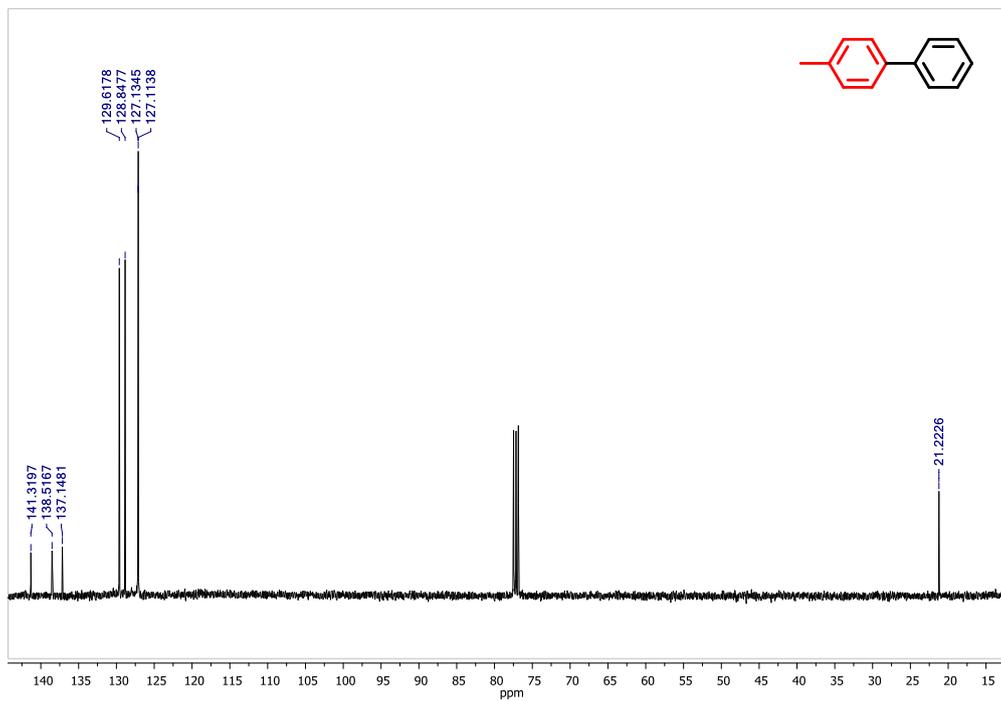
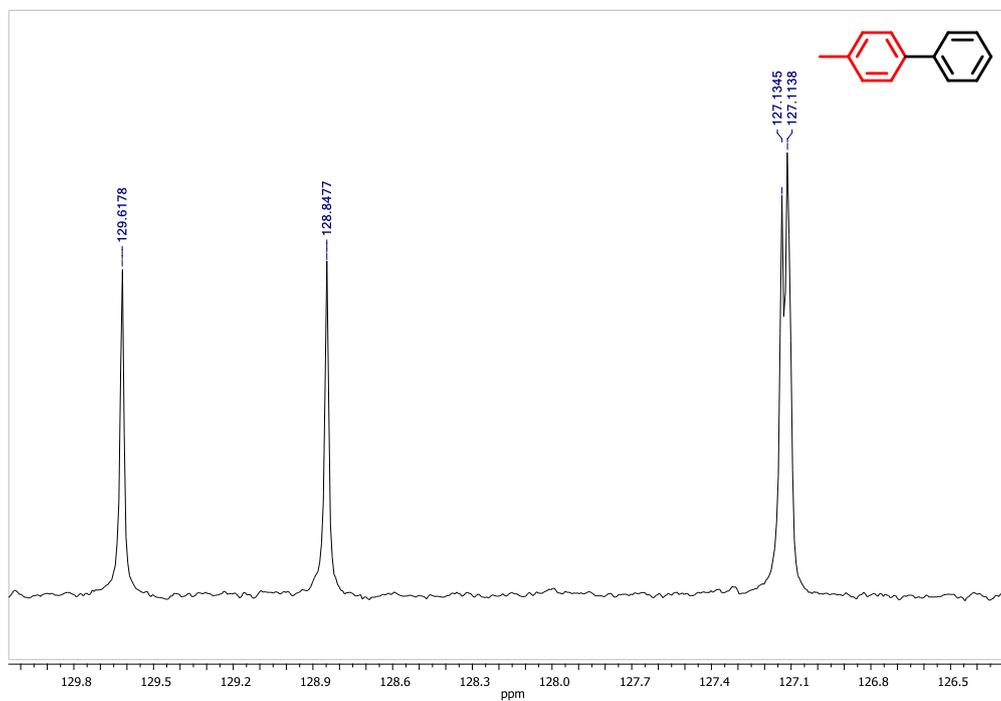
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **p-terfenilo (3.21)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

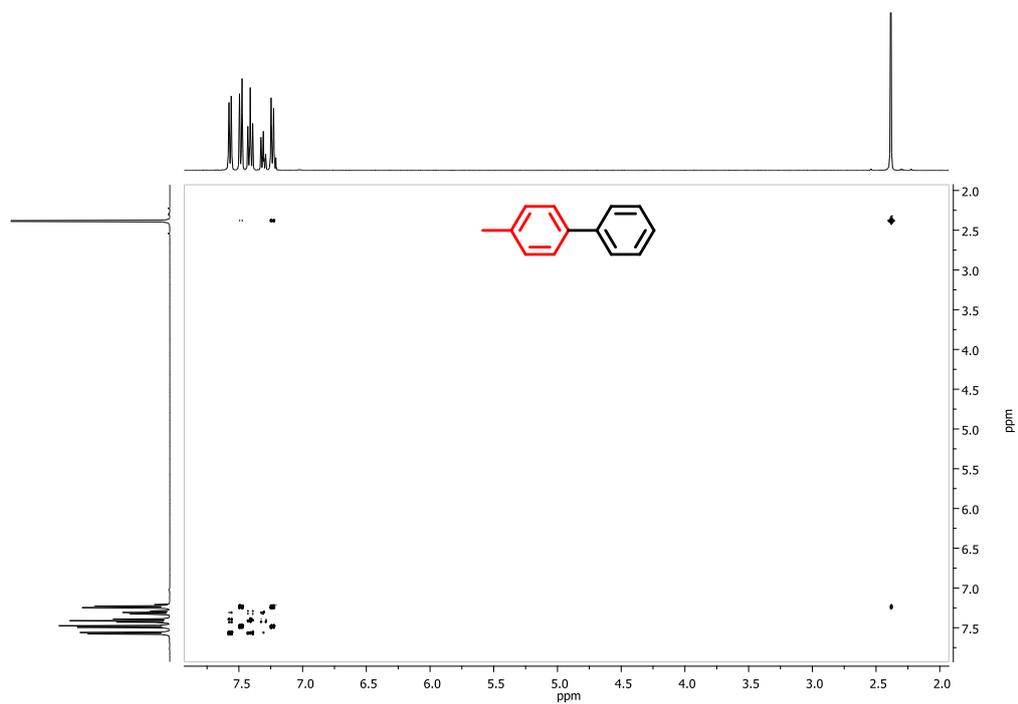


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

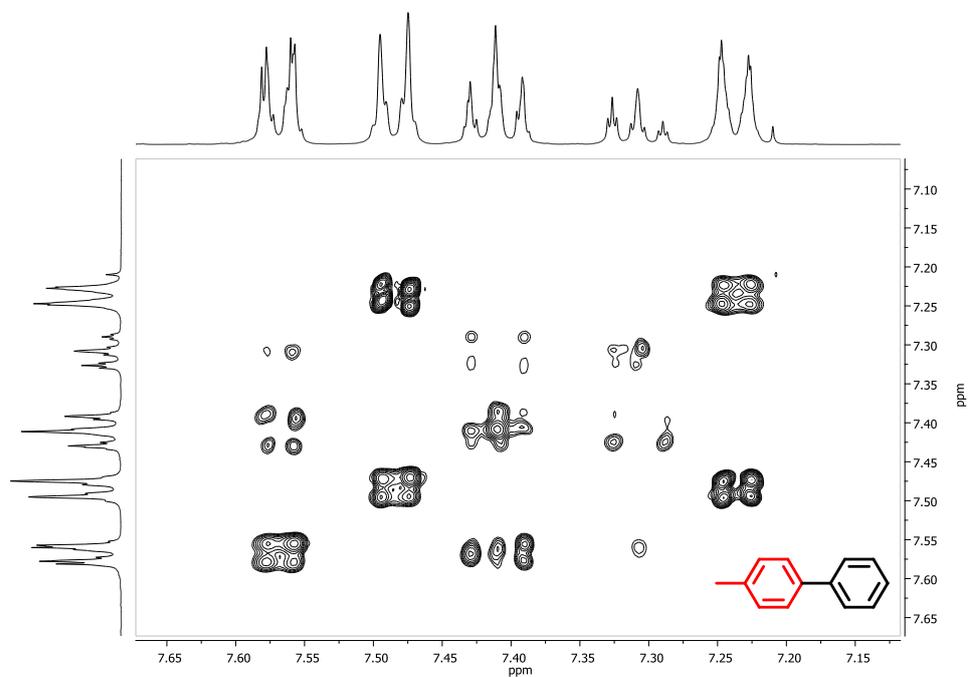


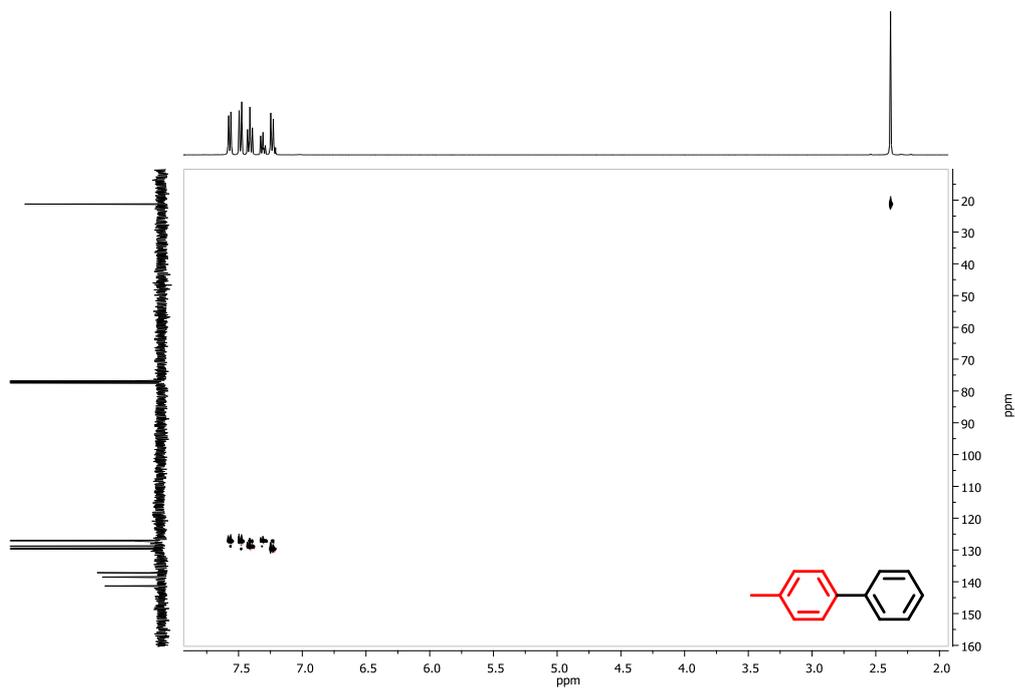
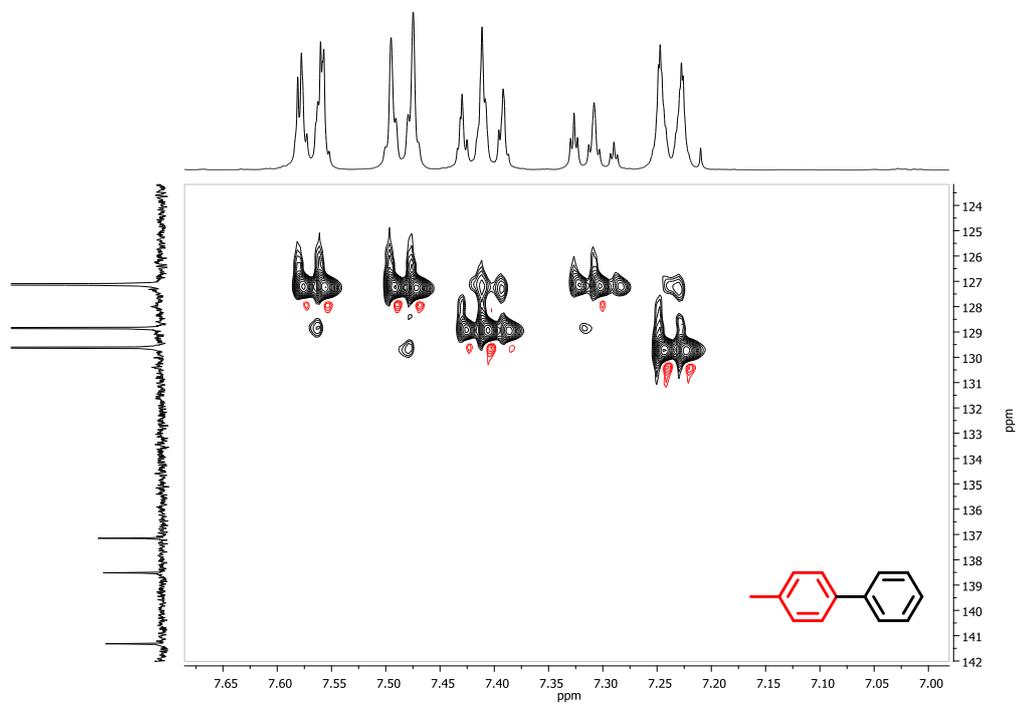
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-metil-1,1'-bifenilo (3.22) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

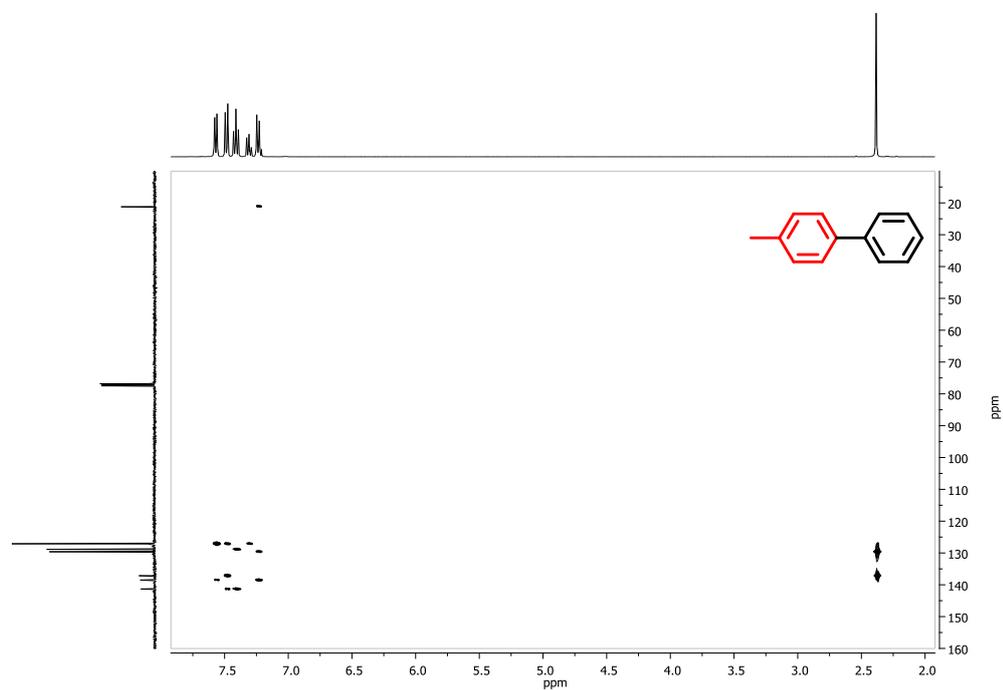


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

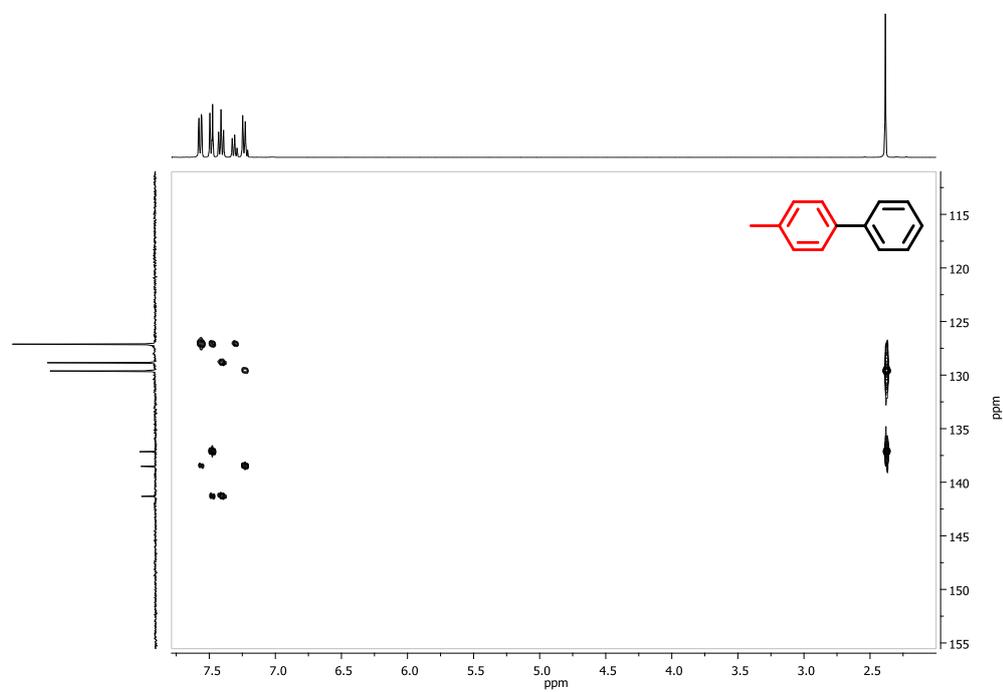


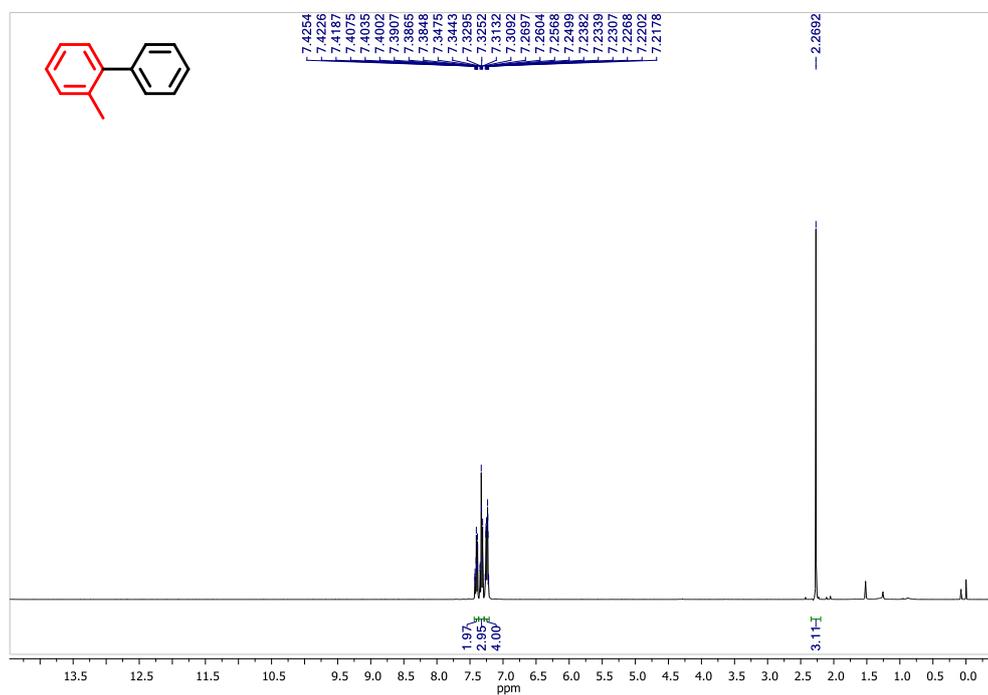
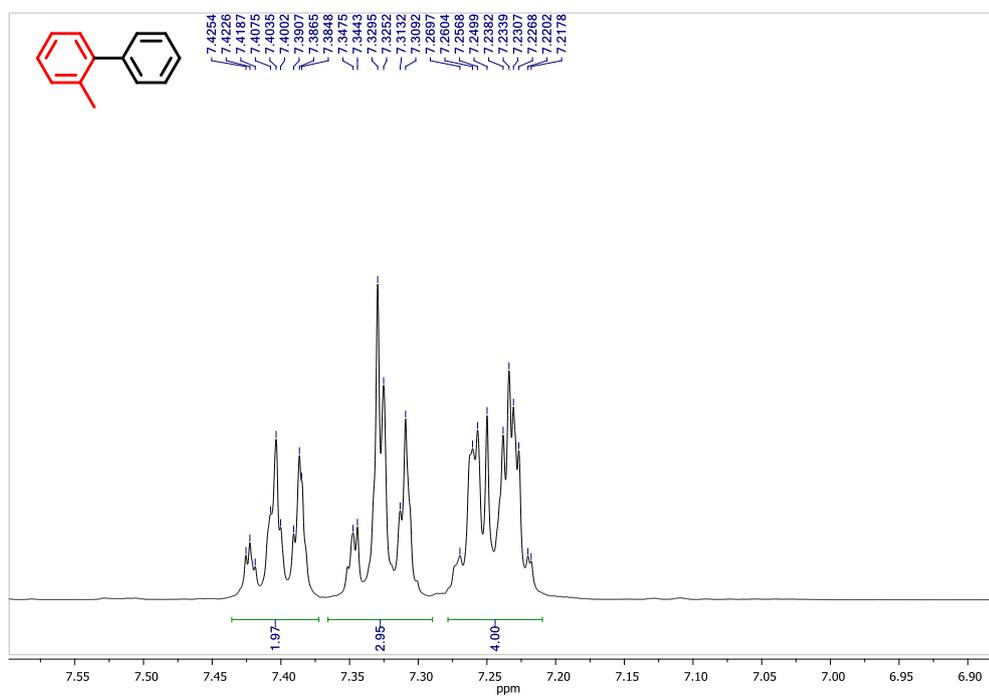
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

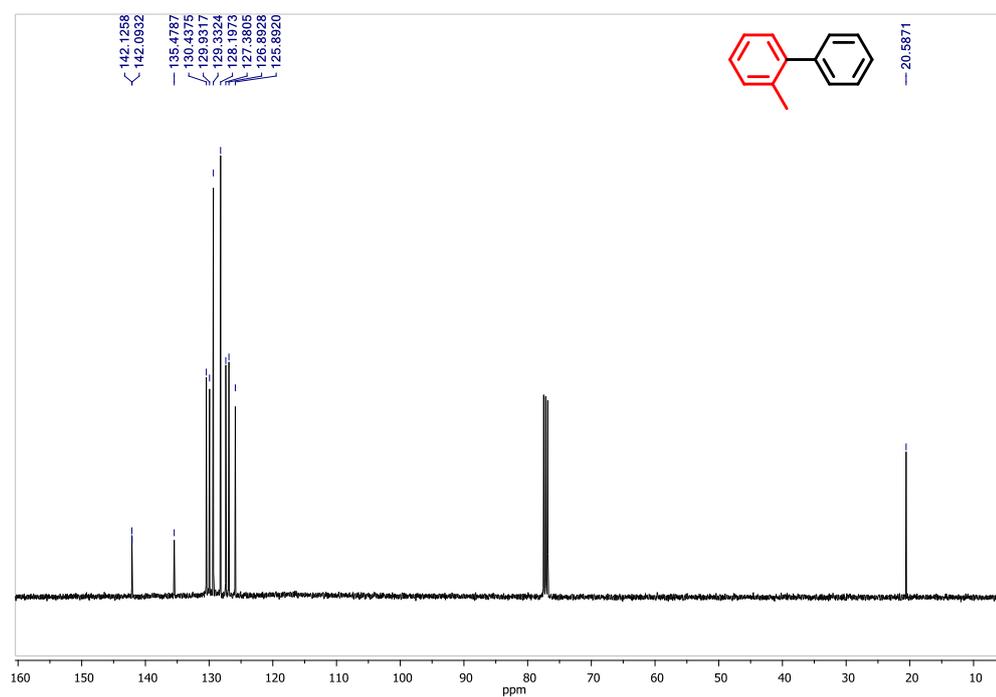


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-metil-1,1'-bifenilo (3.22)**

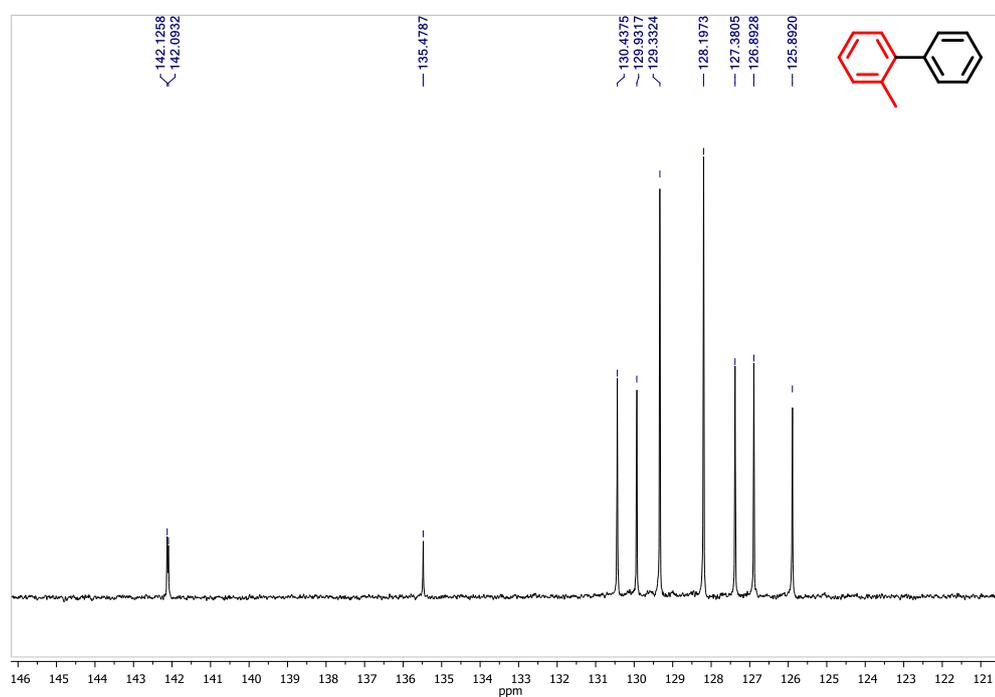


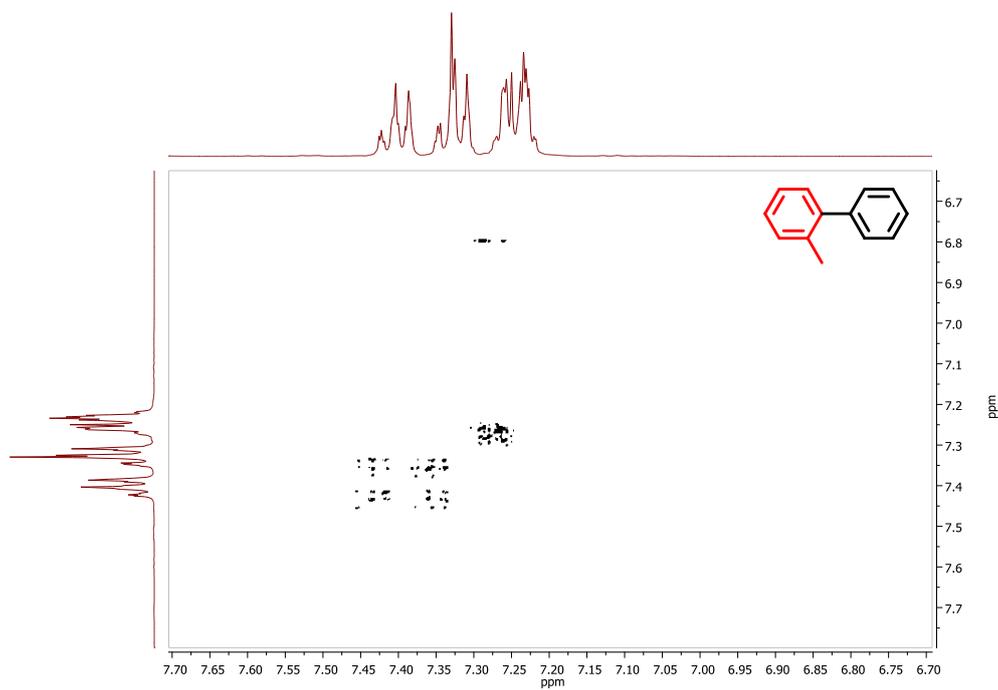
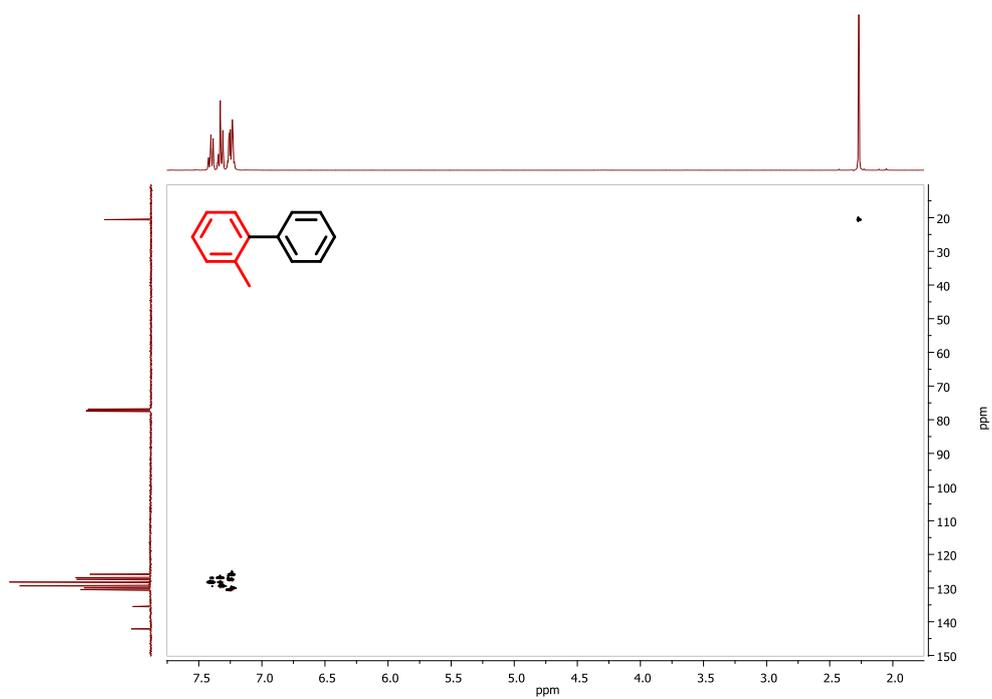
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

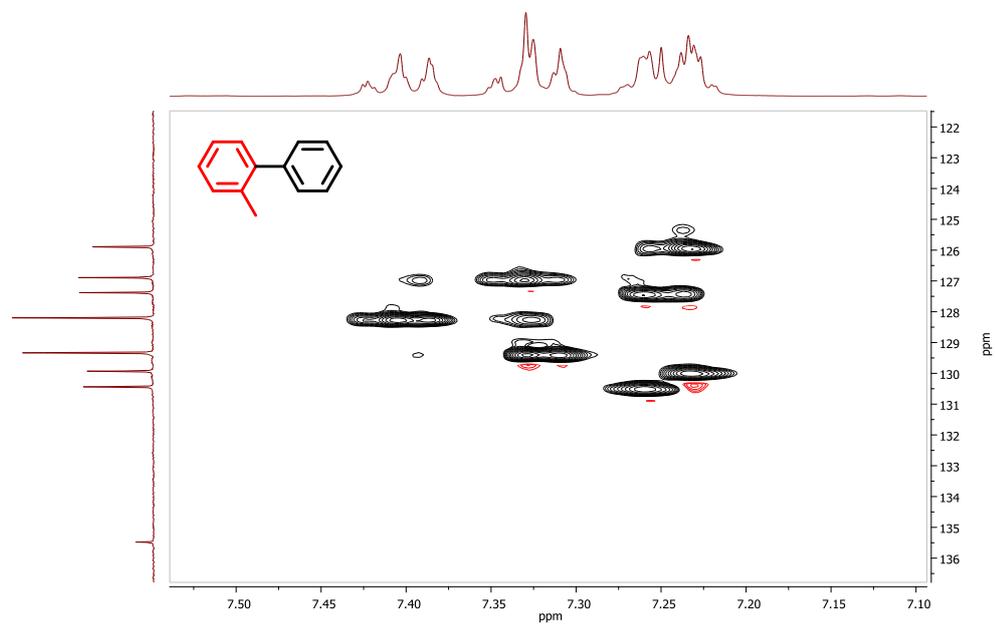


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

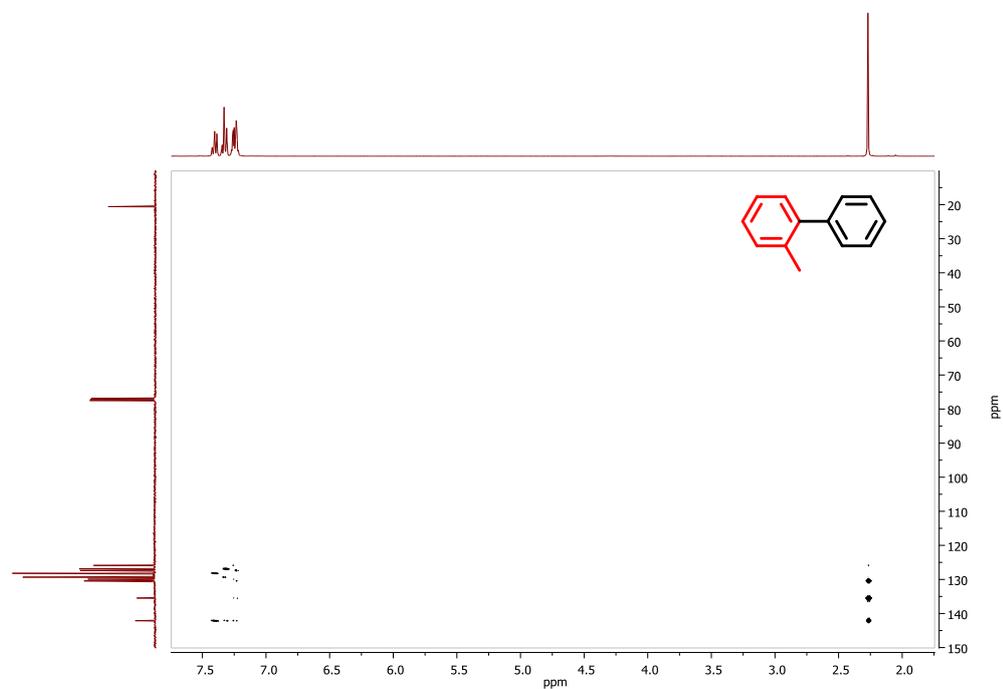


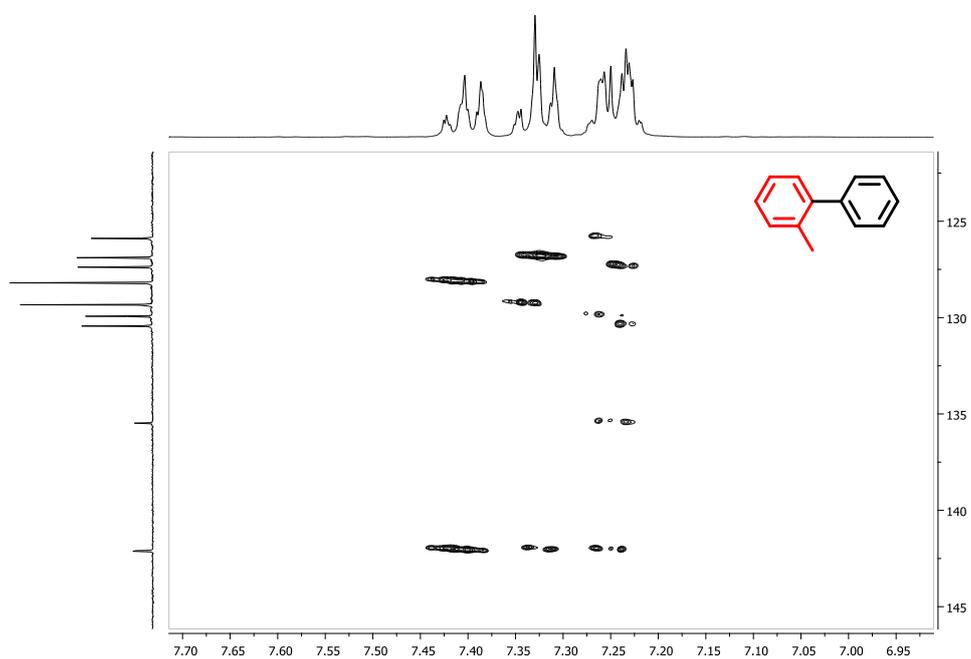
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

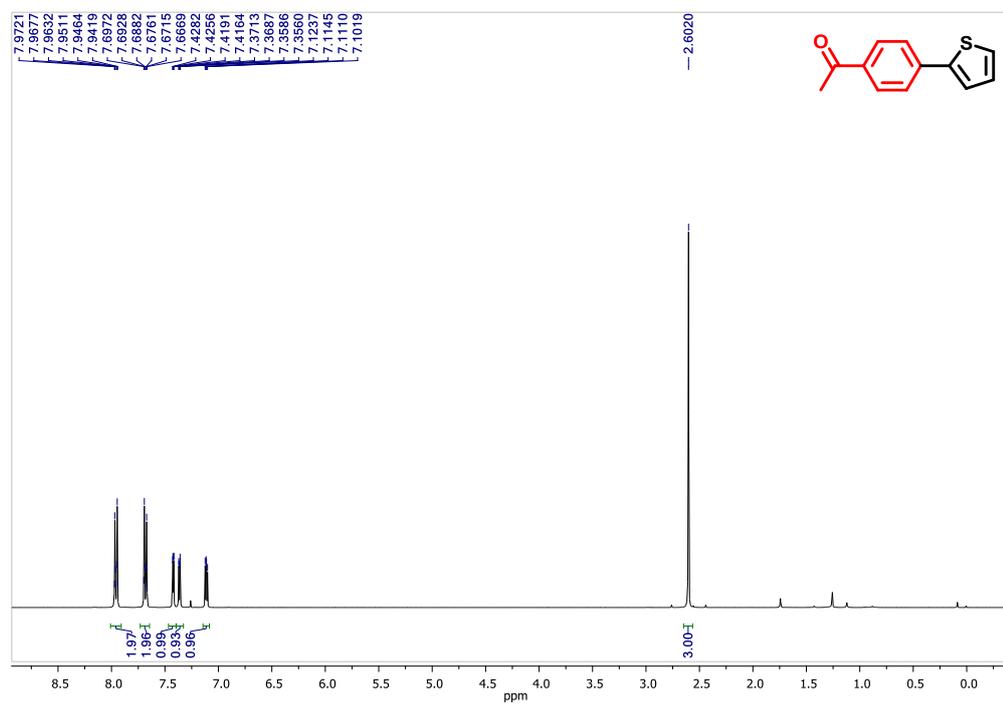


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

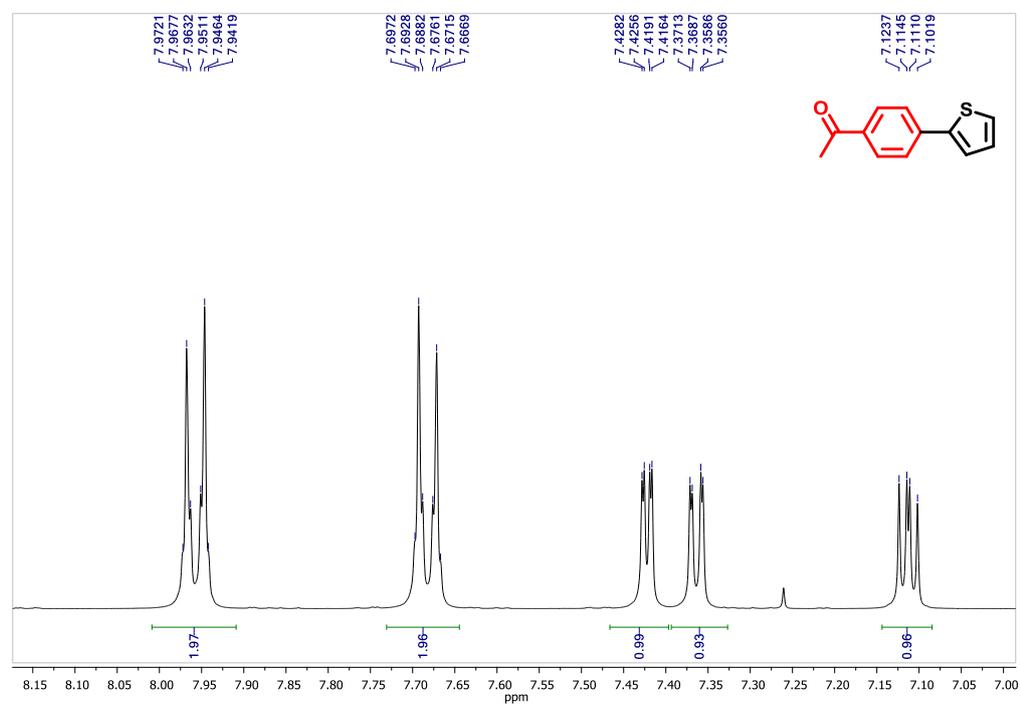


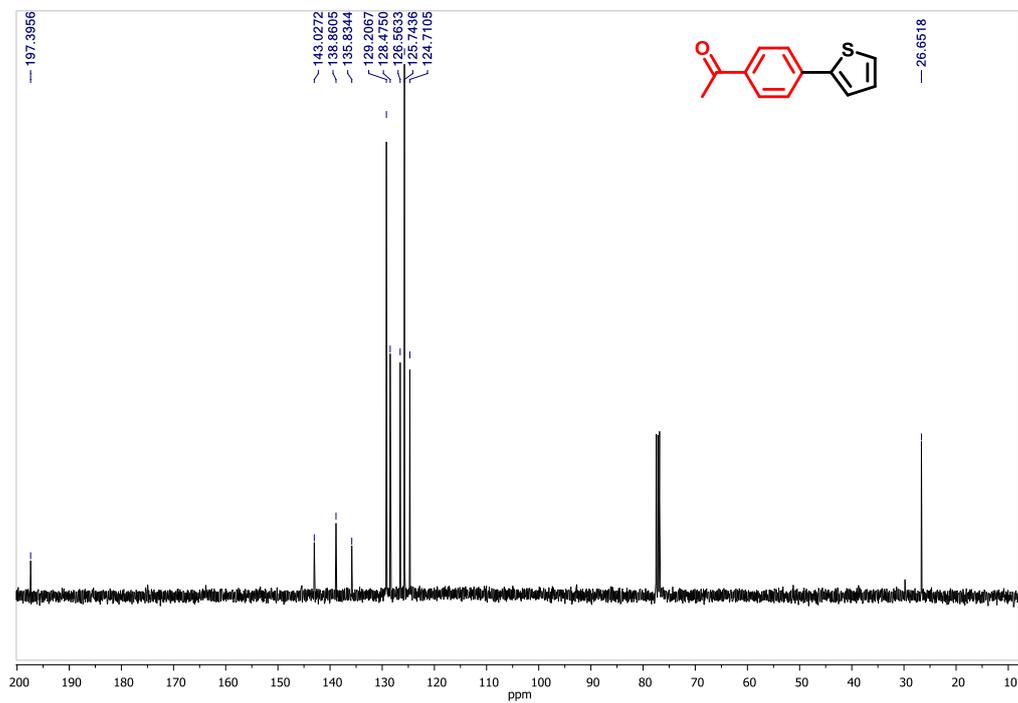
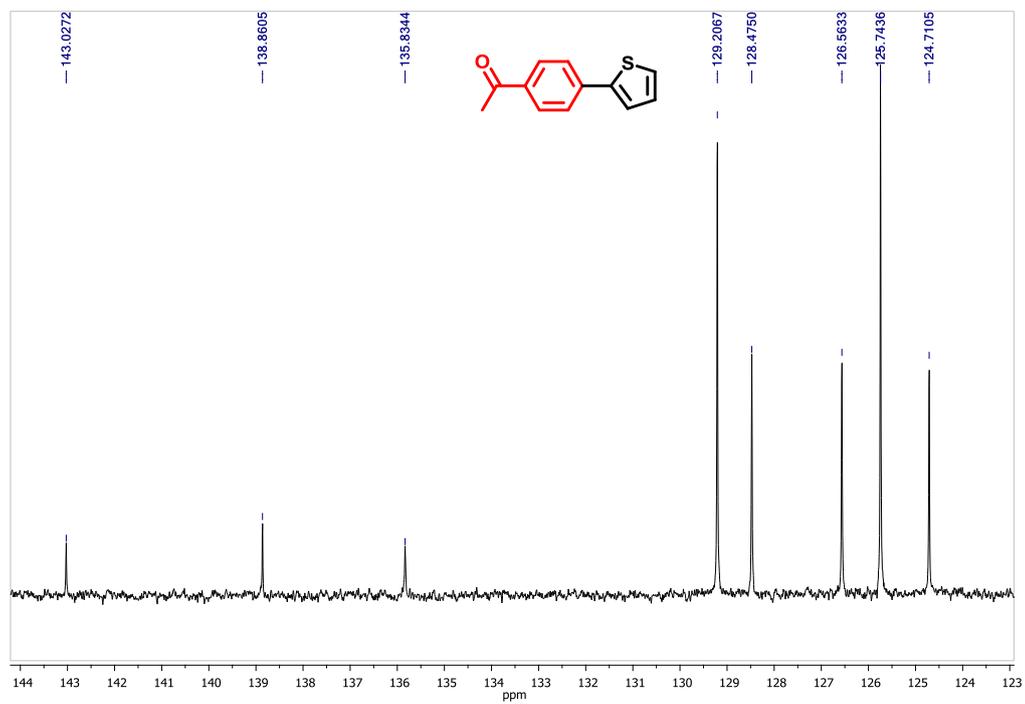
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-metil-1-1'-bifenilo (3.23)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)

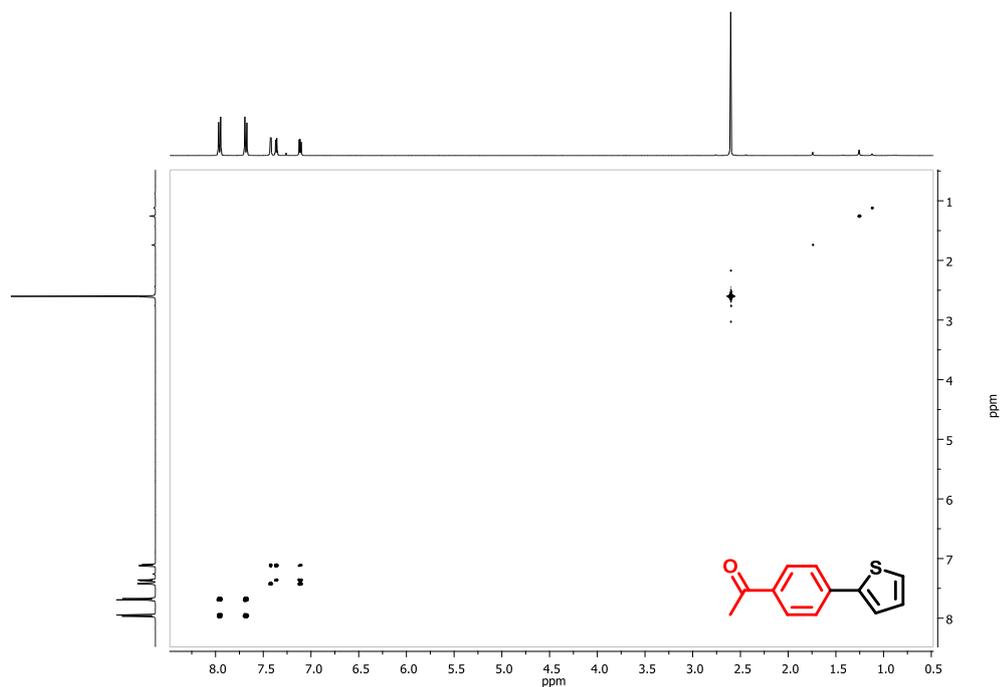


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)

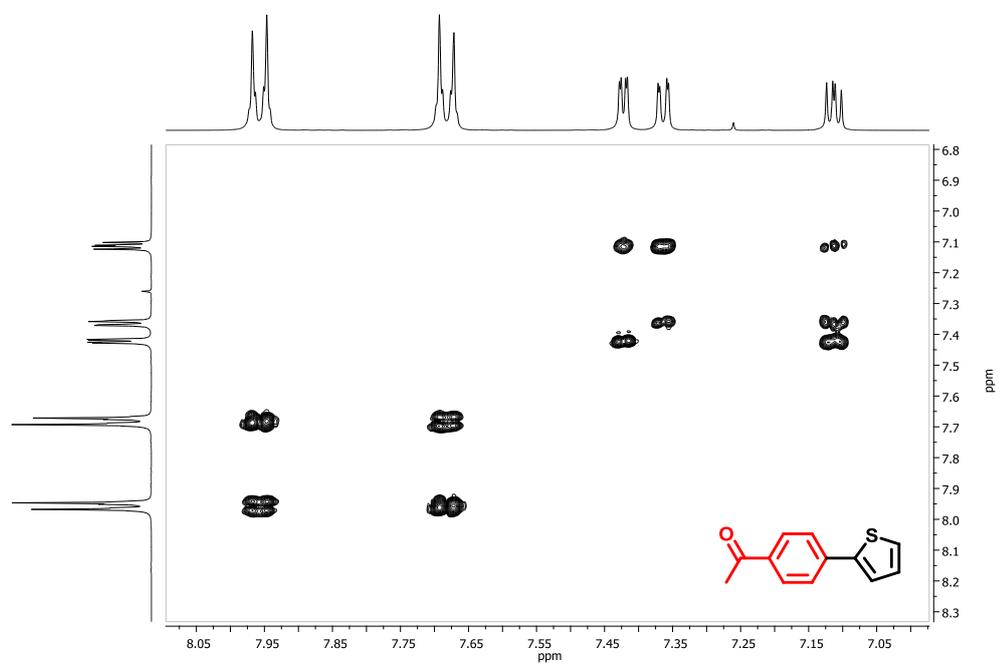


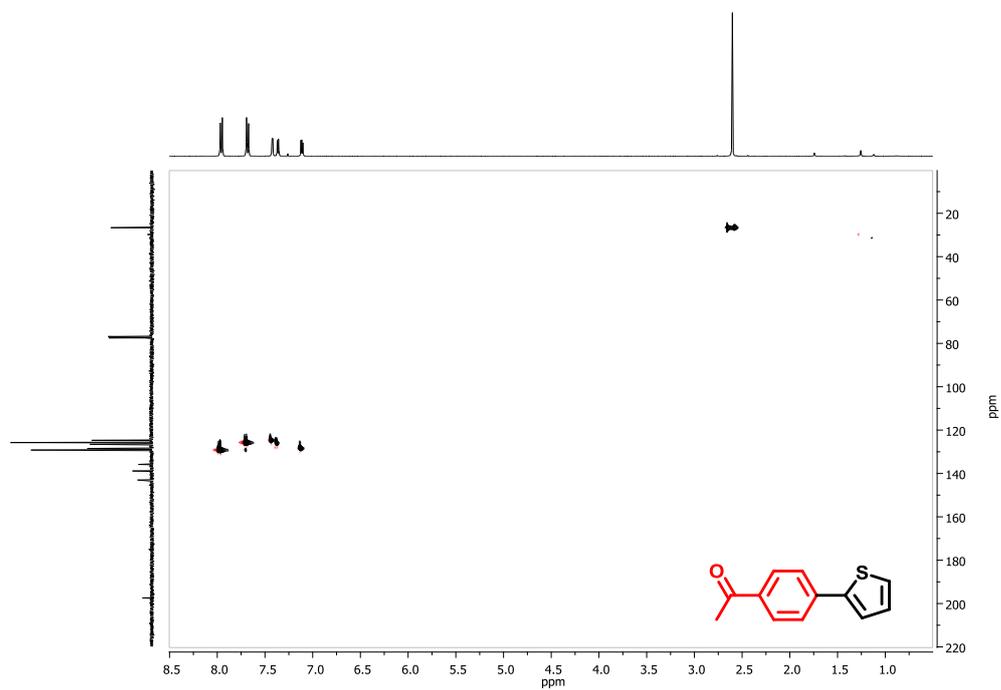
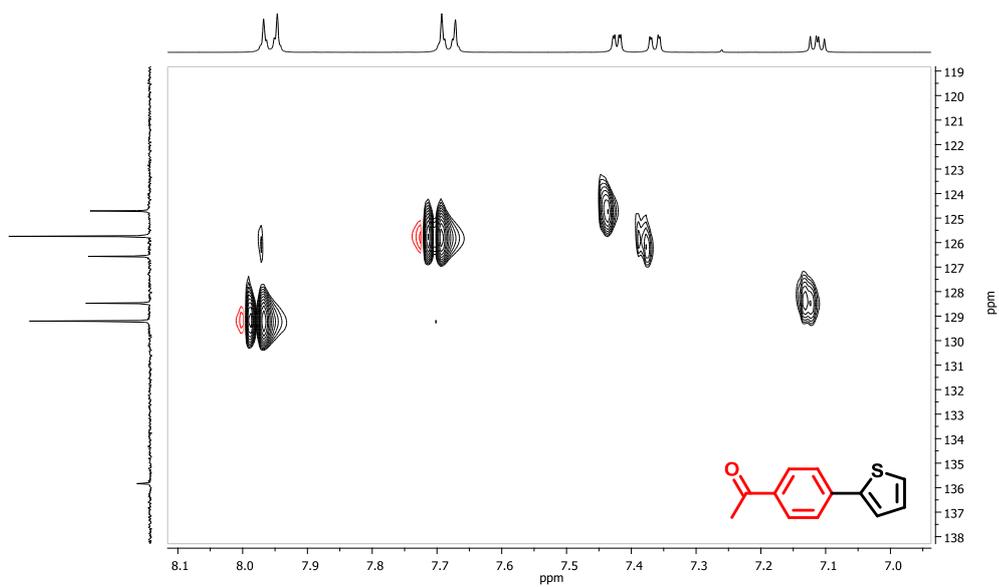
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)** $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**

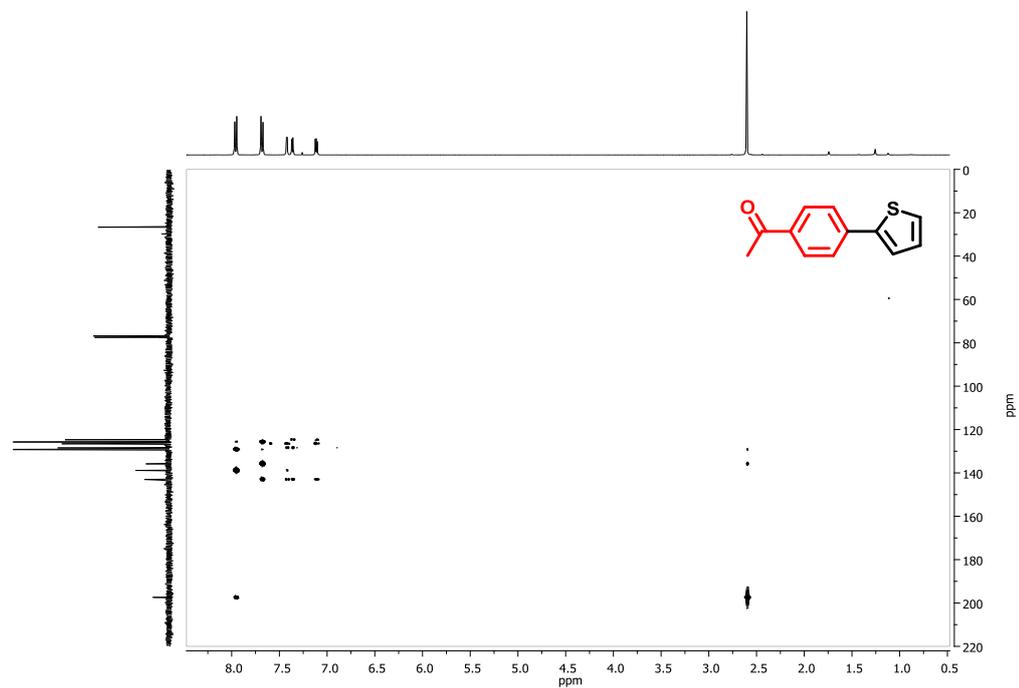


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**

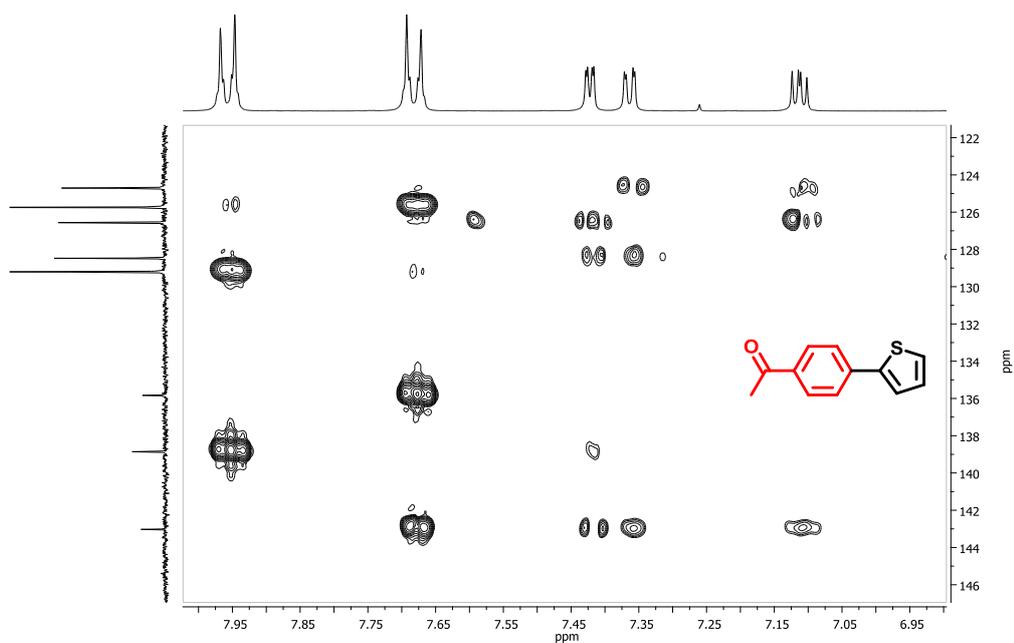


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**

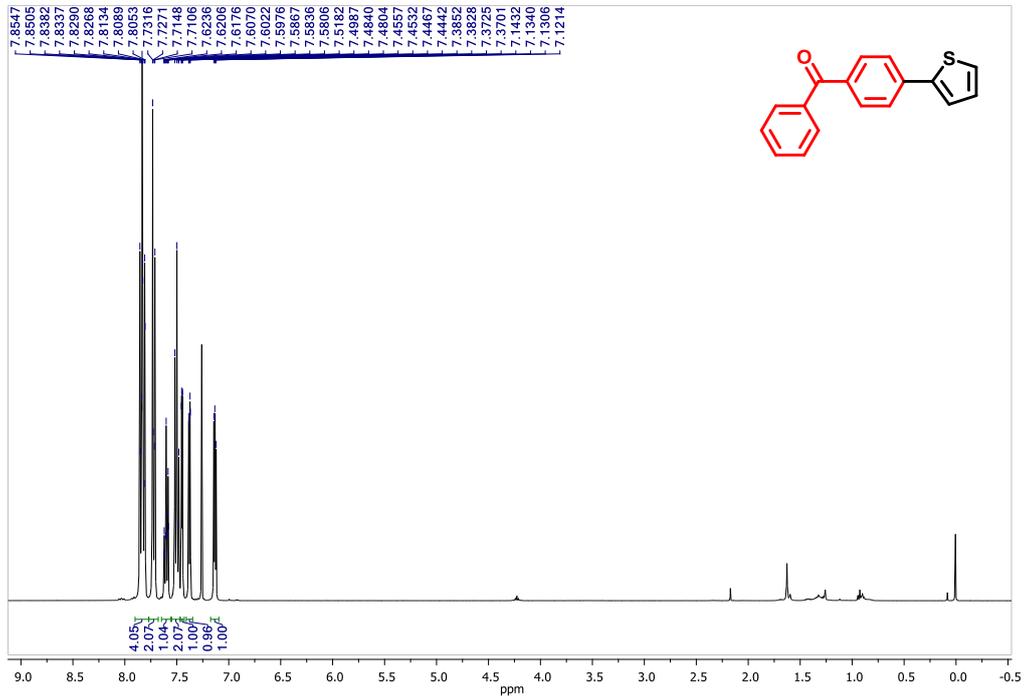
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**



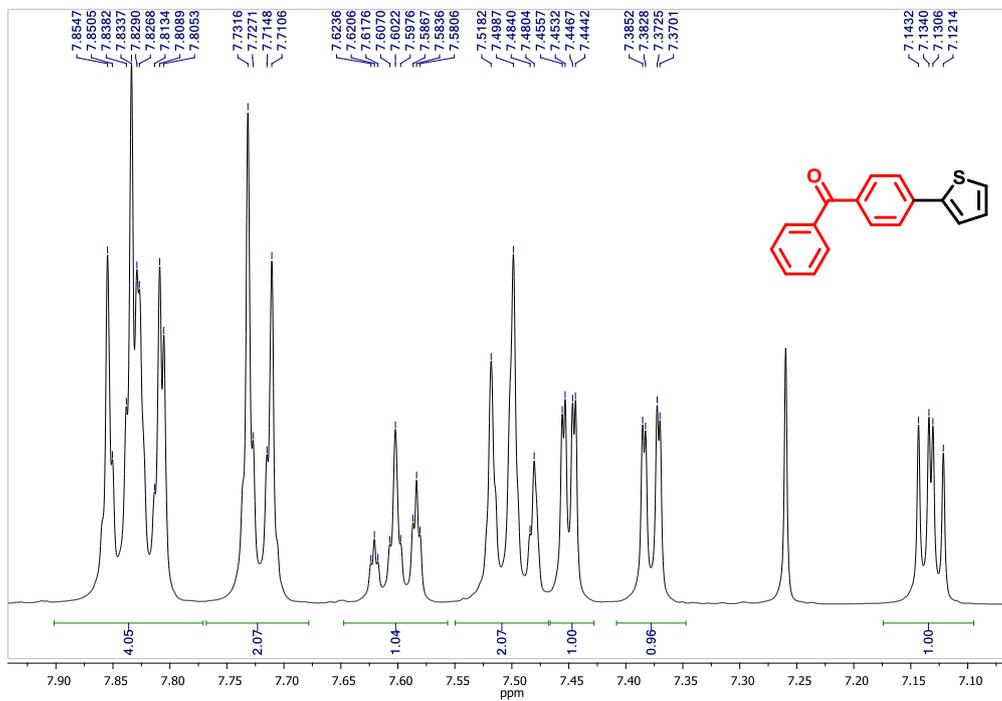
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(tiofeno-2-il)fenil)etanona (3.25)**



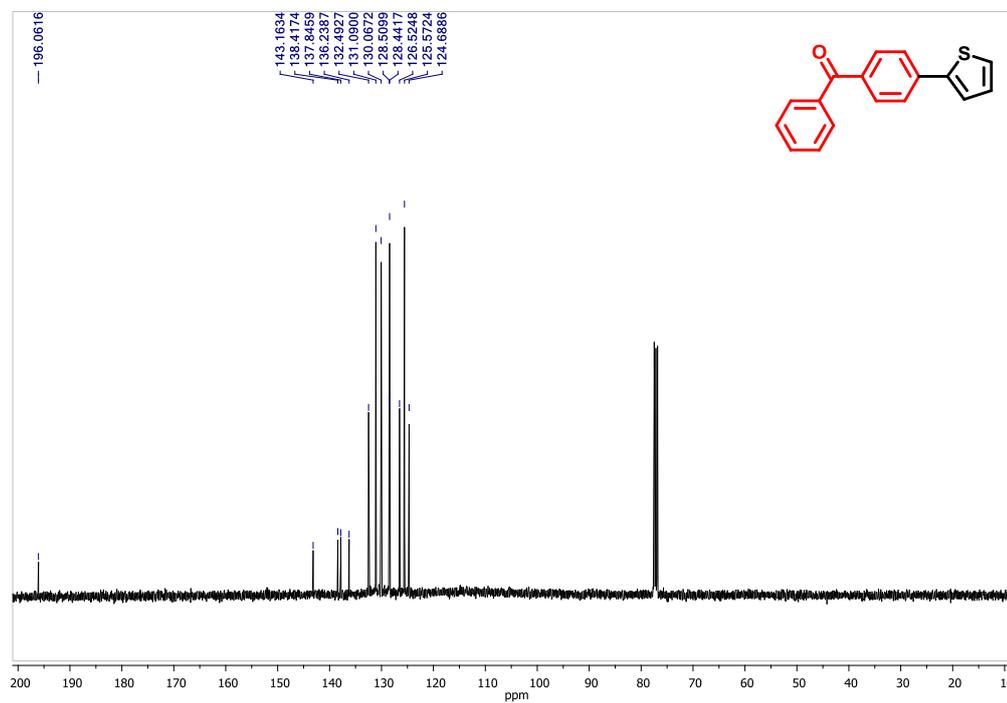
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**



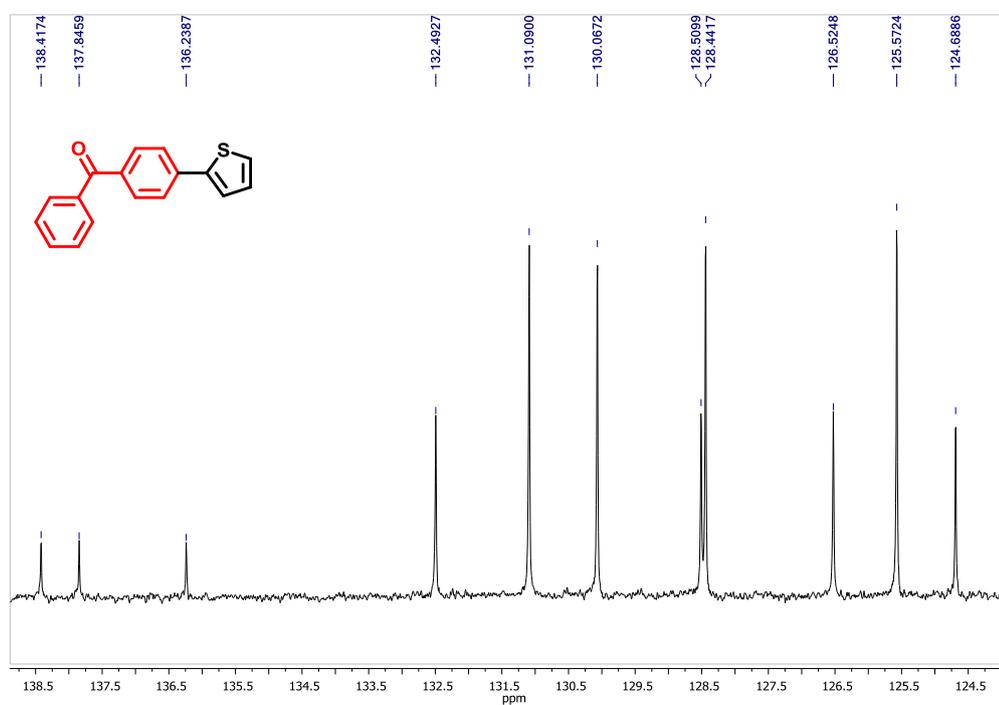
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

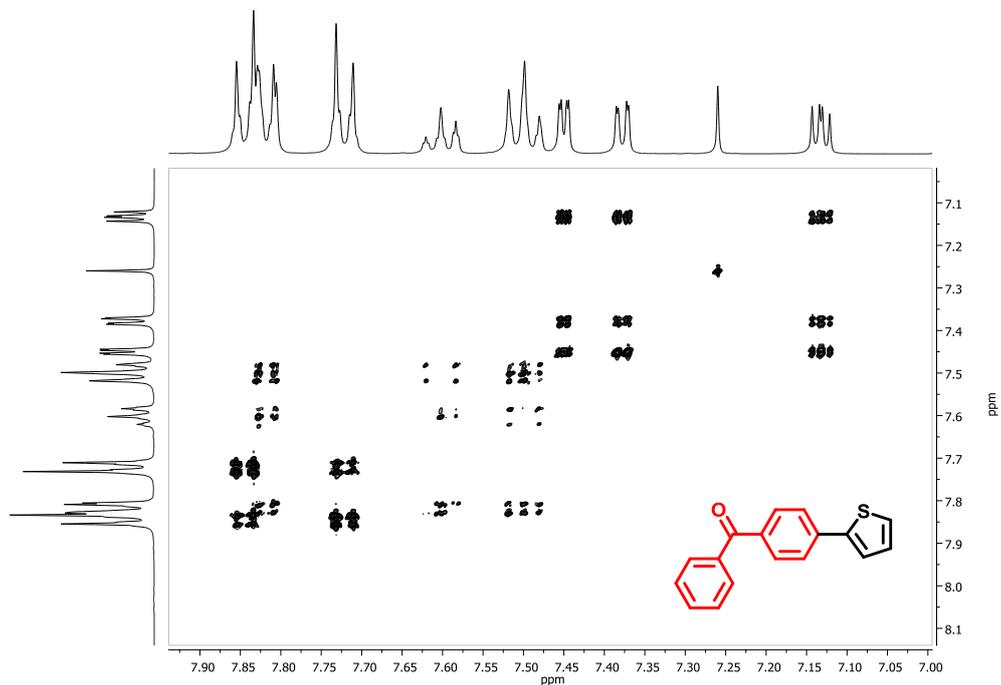
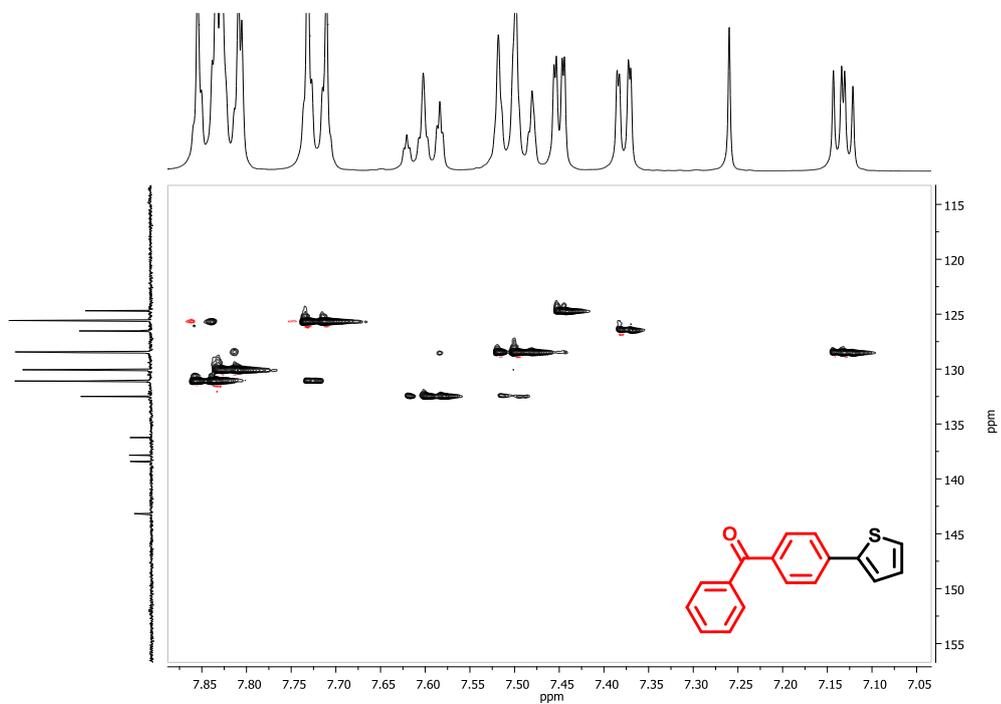


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

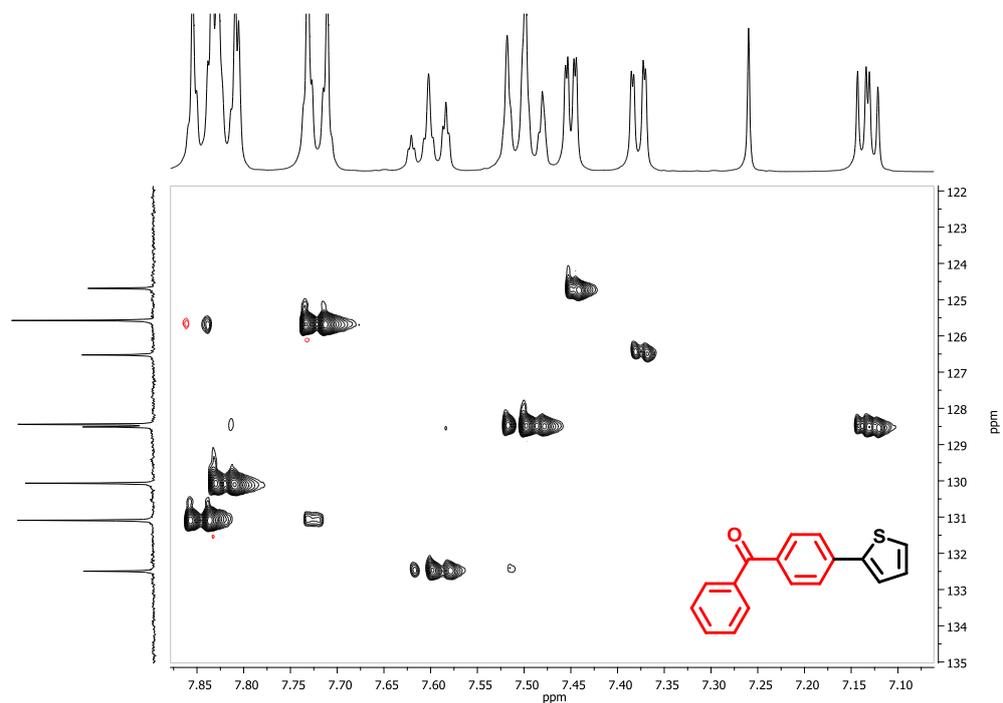


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

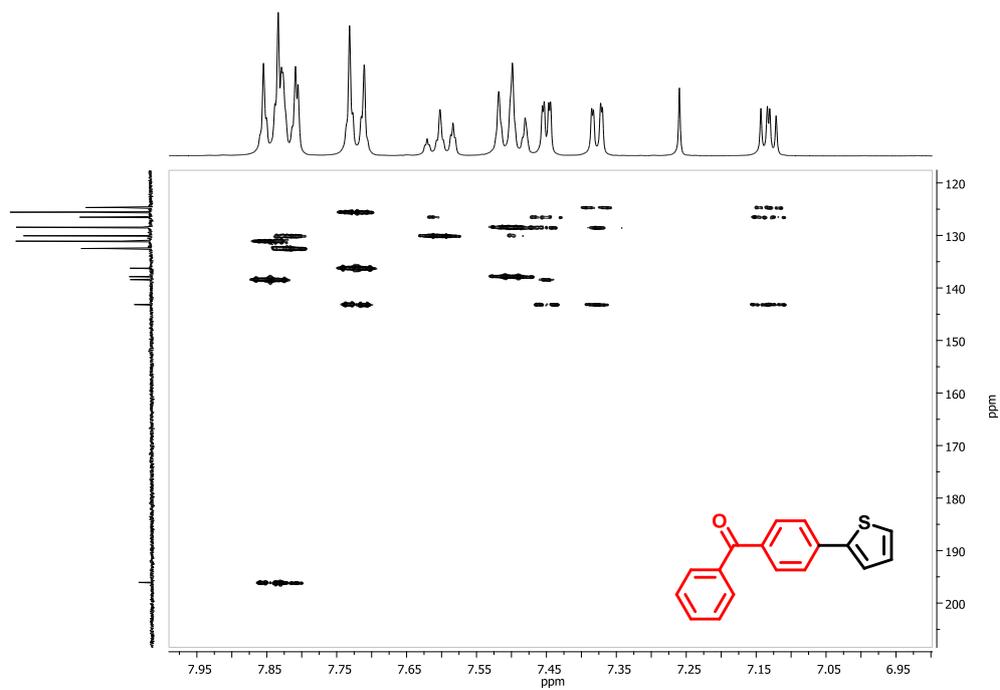


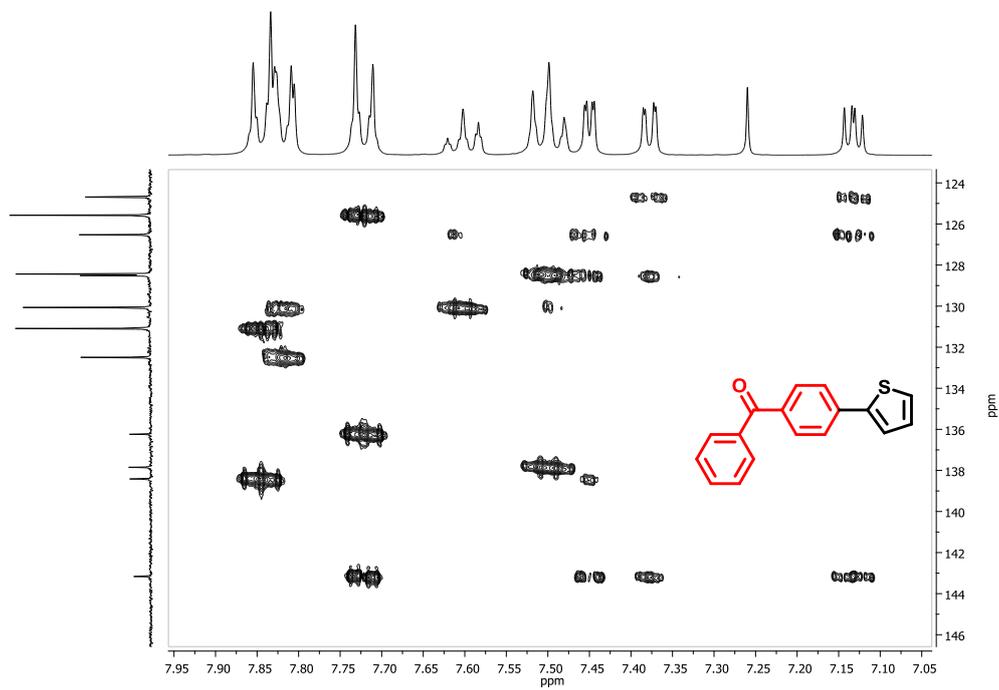
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

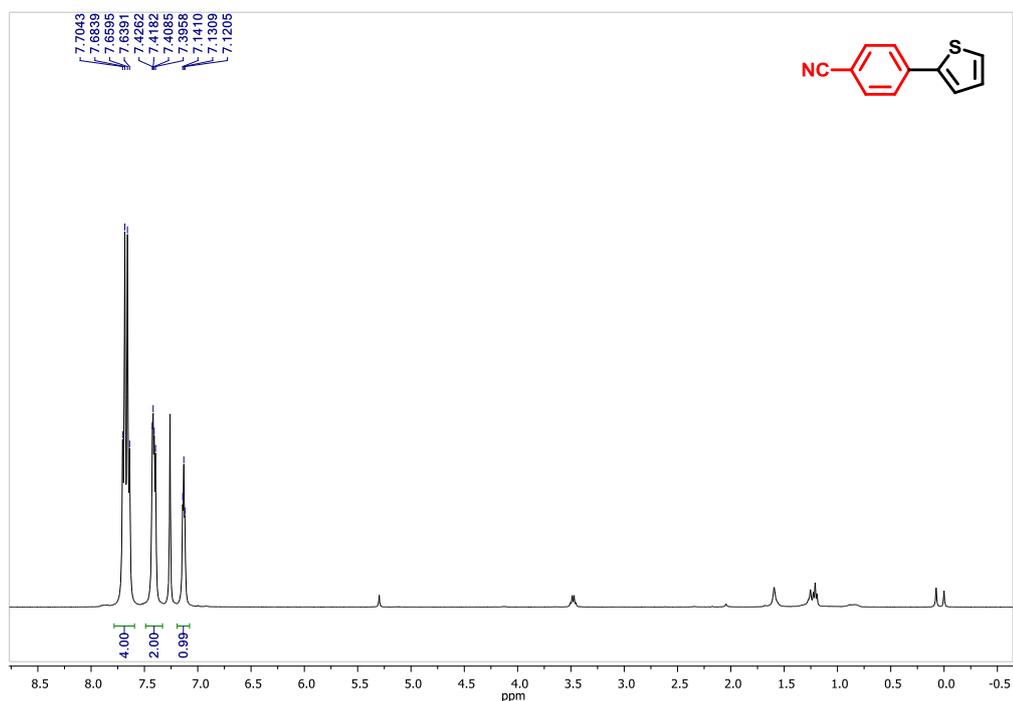


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

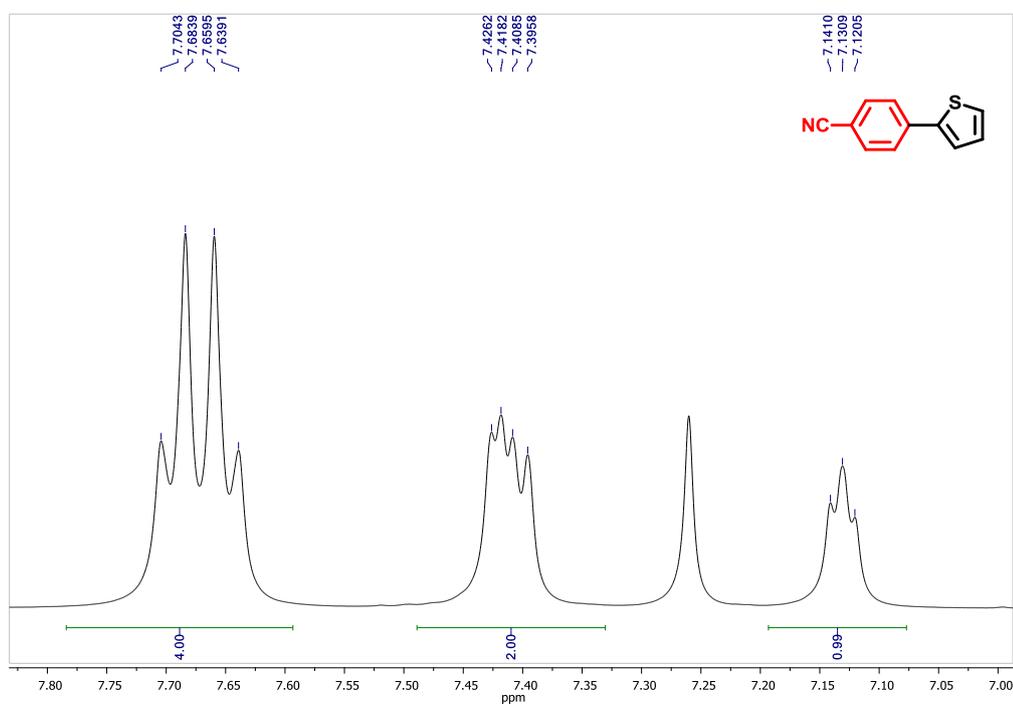


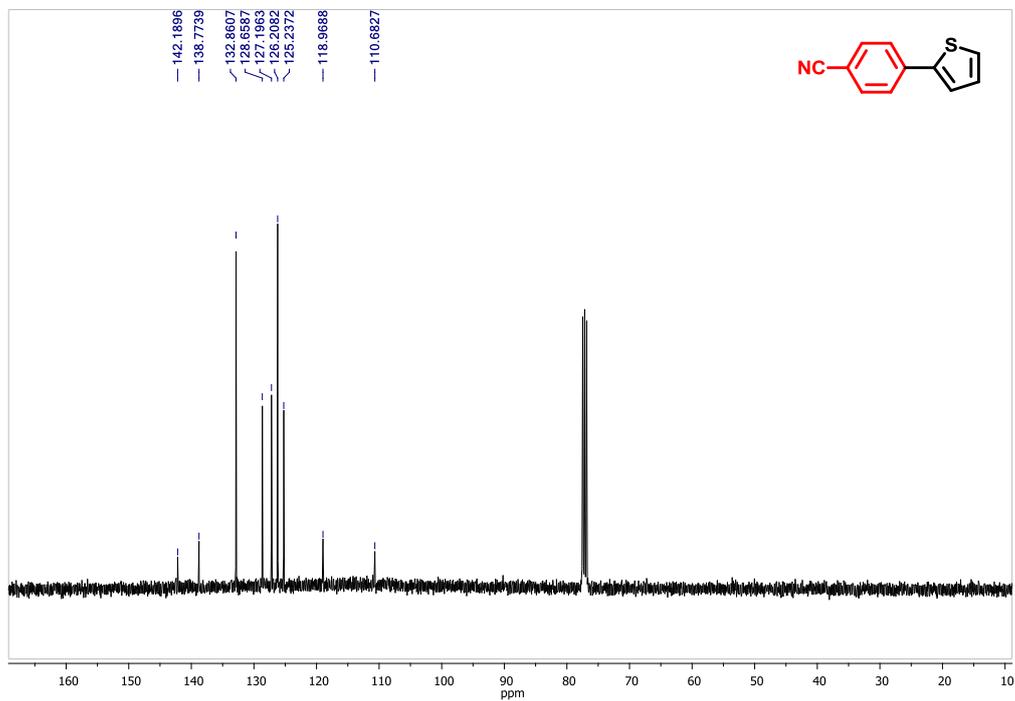
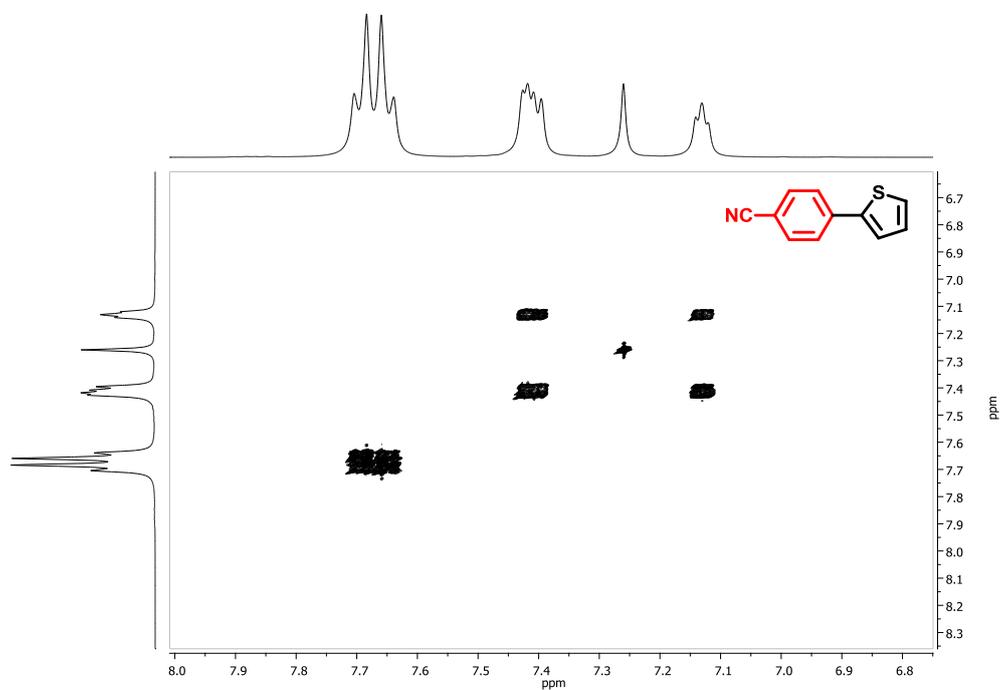
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **fenil(4-(tiofen-2-il)fenil)metanona (3.26)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

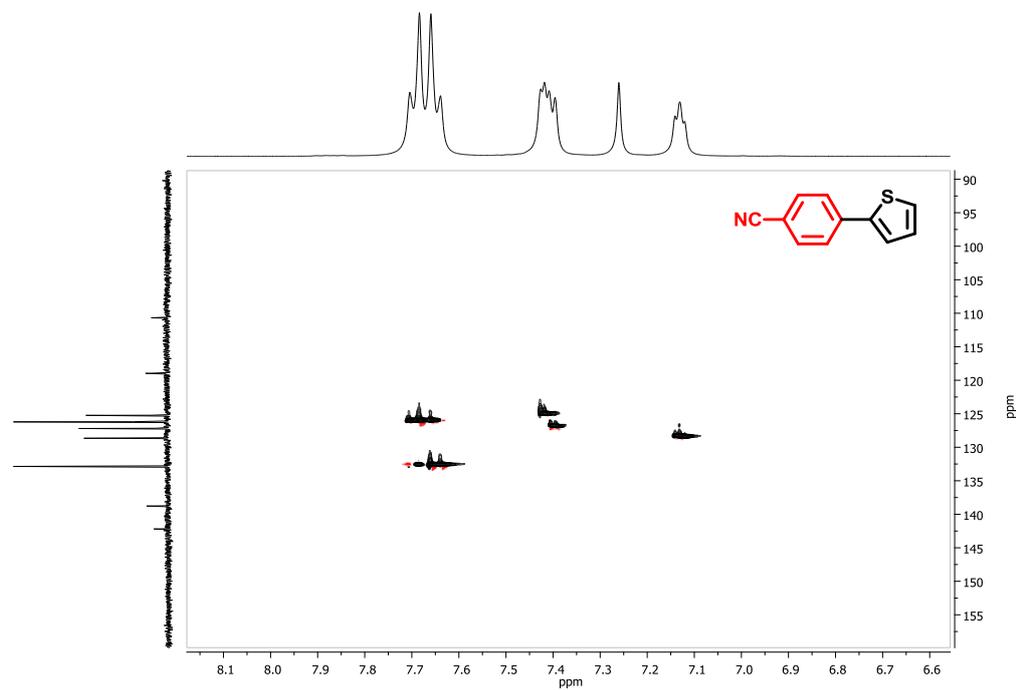


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

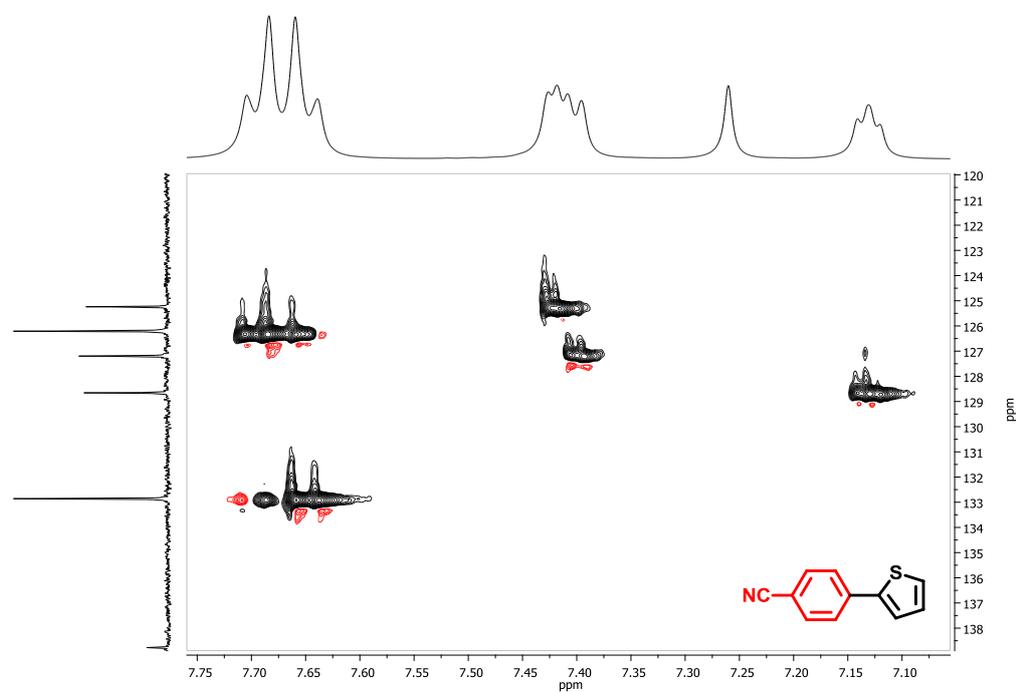


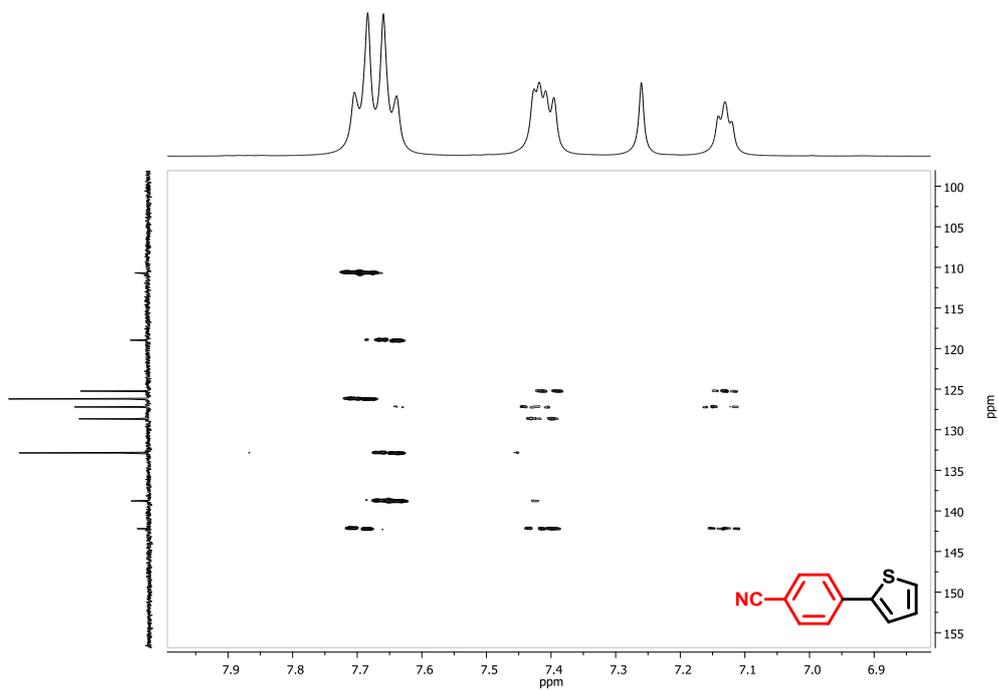
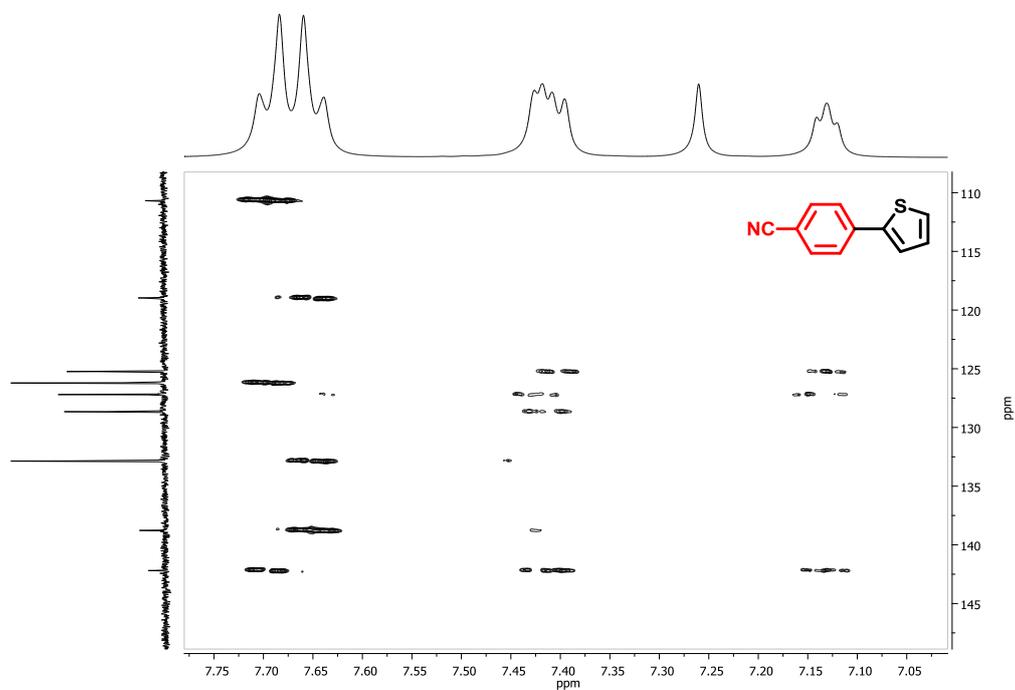
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)** $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

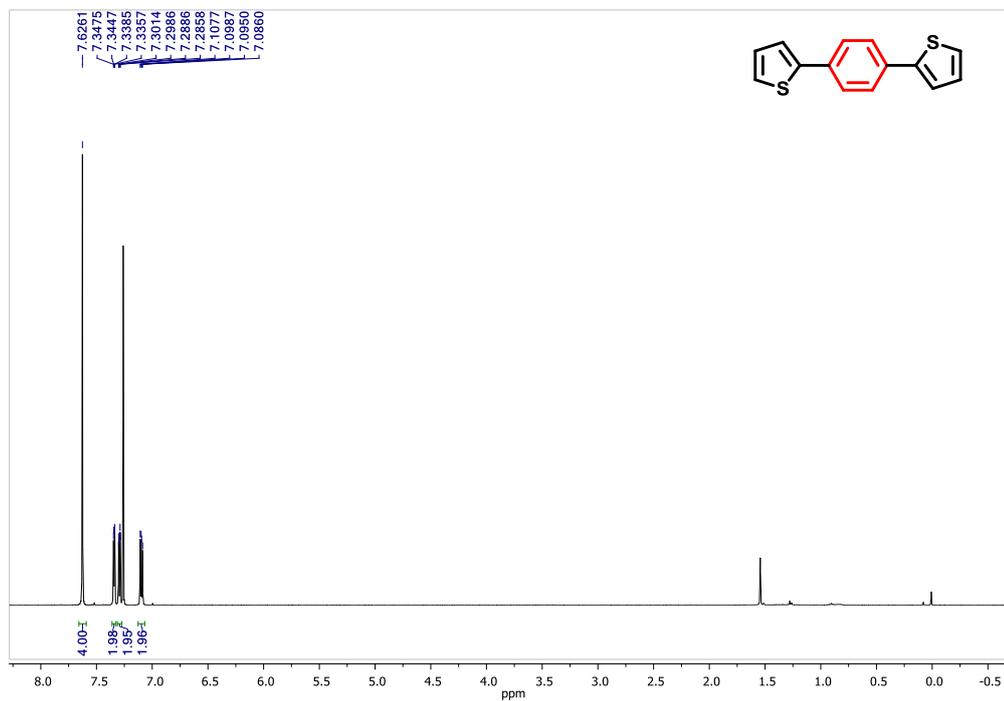


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

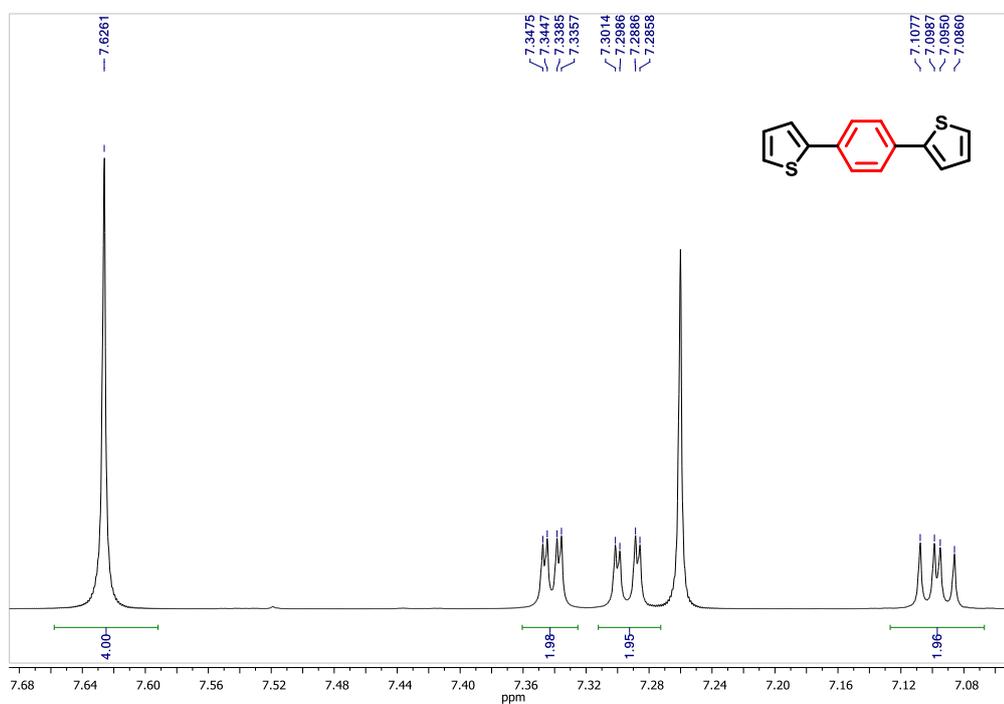


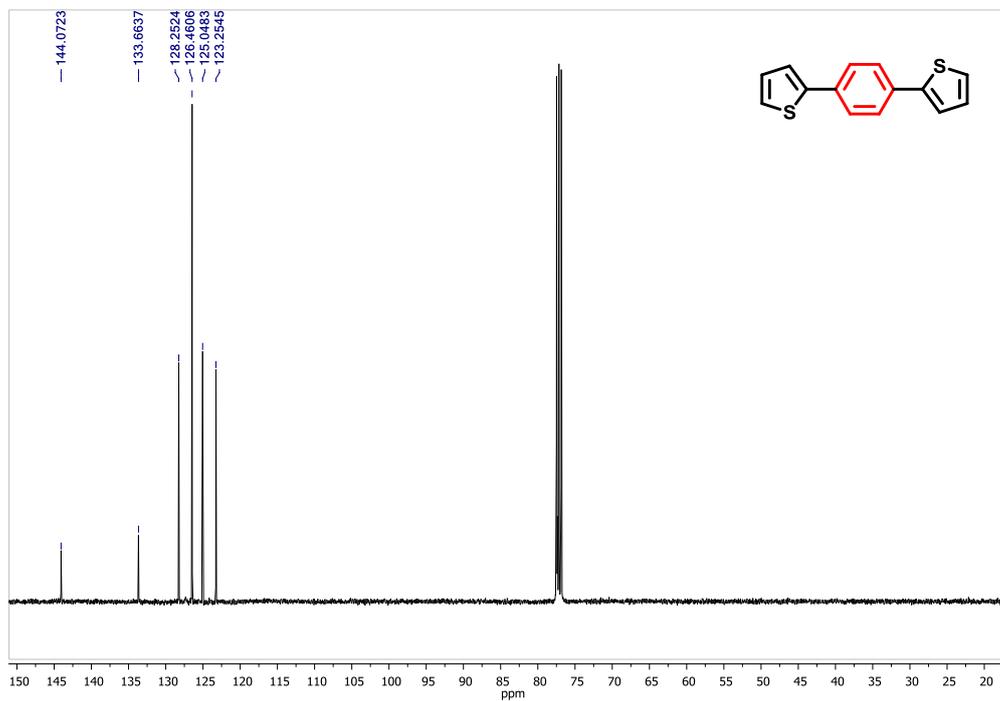
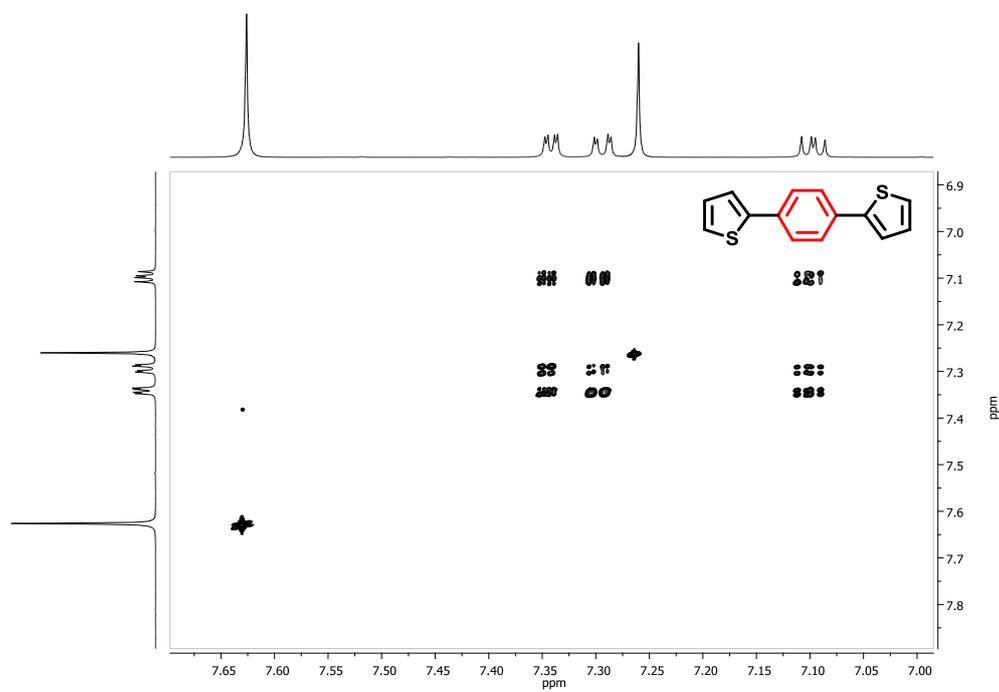
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(tiofen-2-il)benzonitrilo (3.27)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

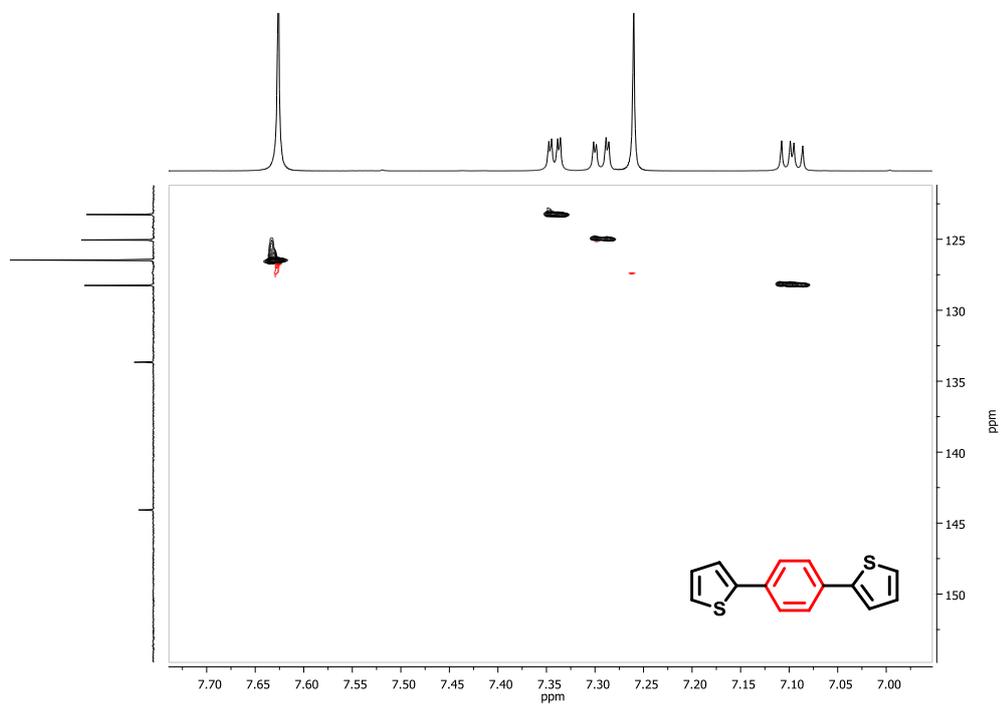


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

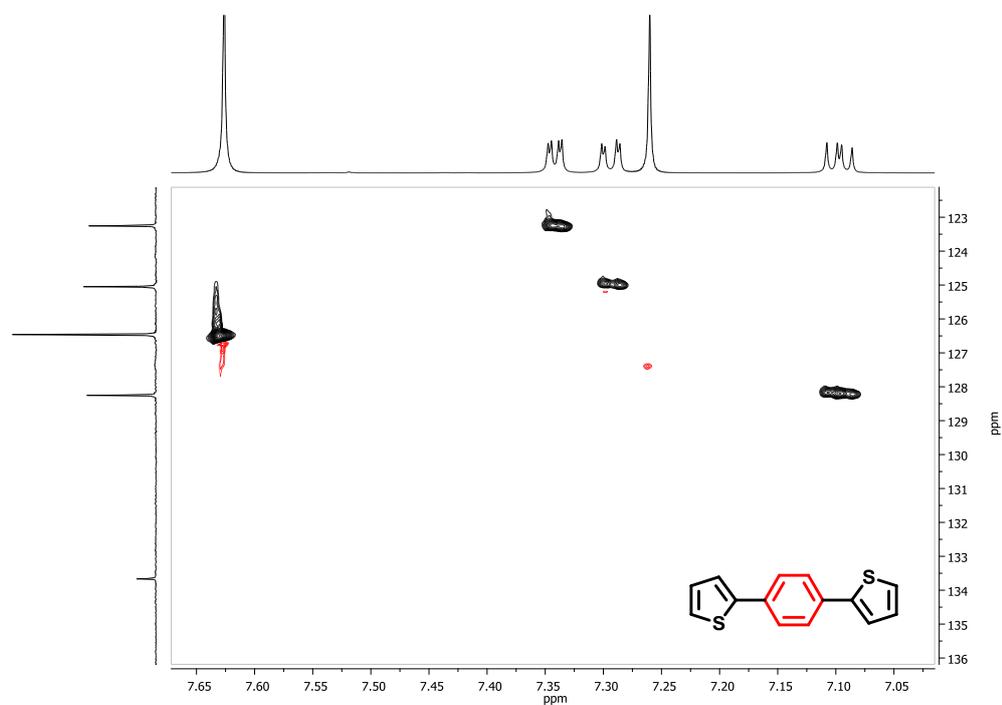


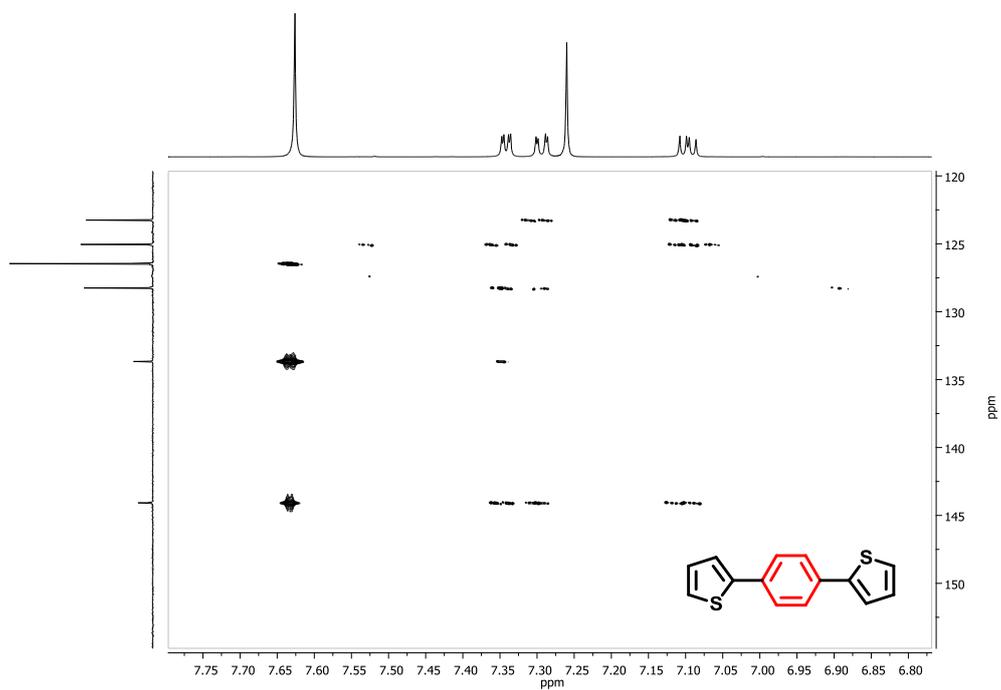
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)** $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

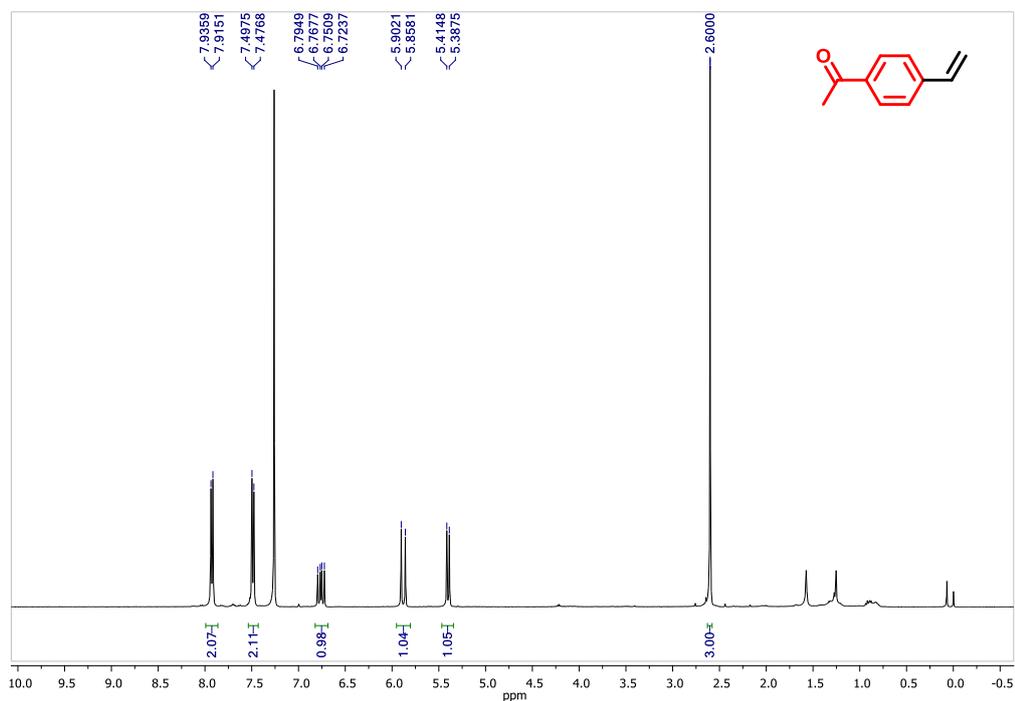


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

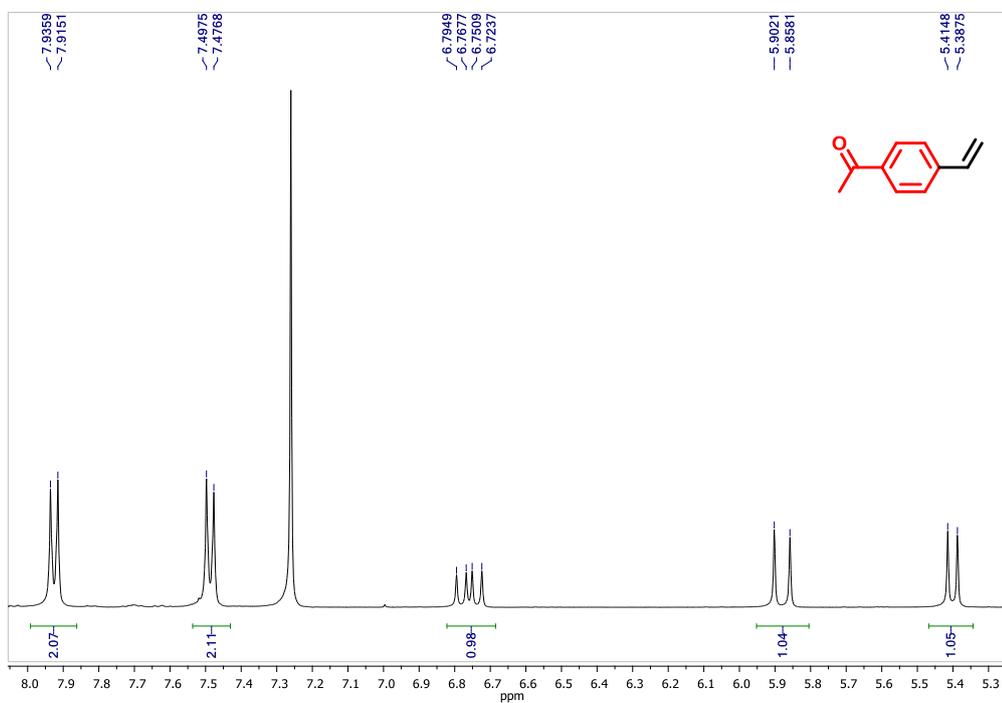


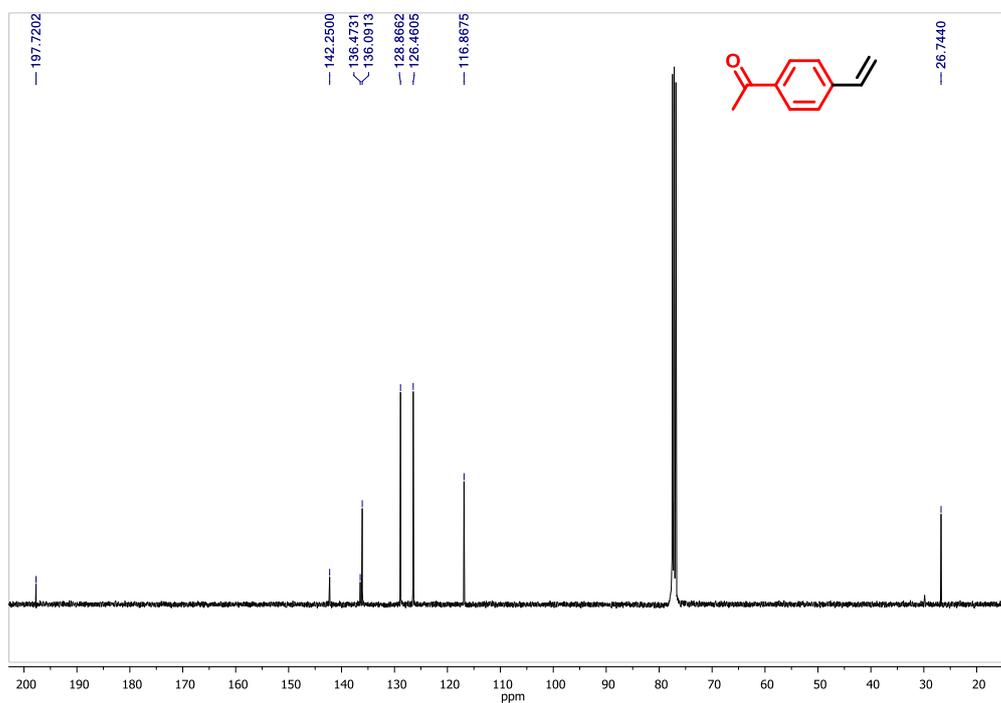
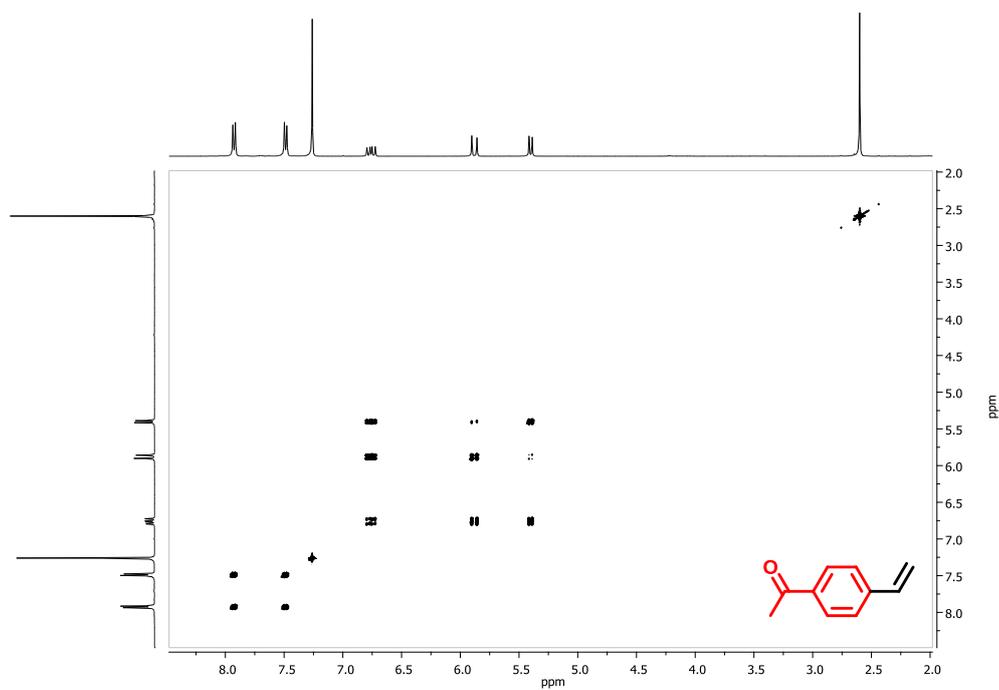
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1,4-di(tiofen-2-il)benceno (3.27)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

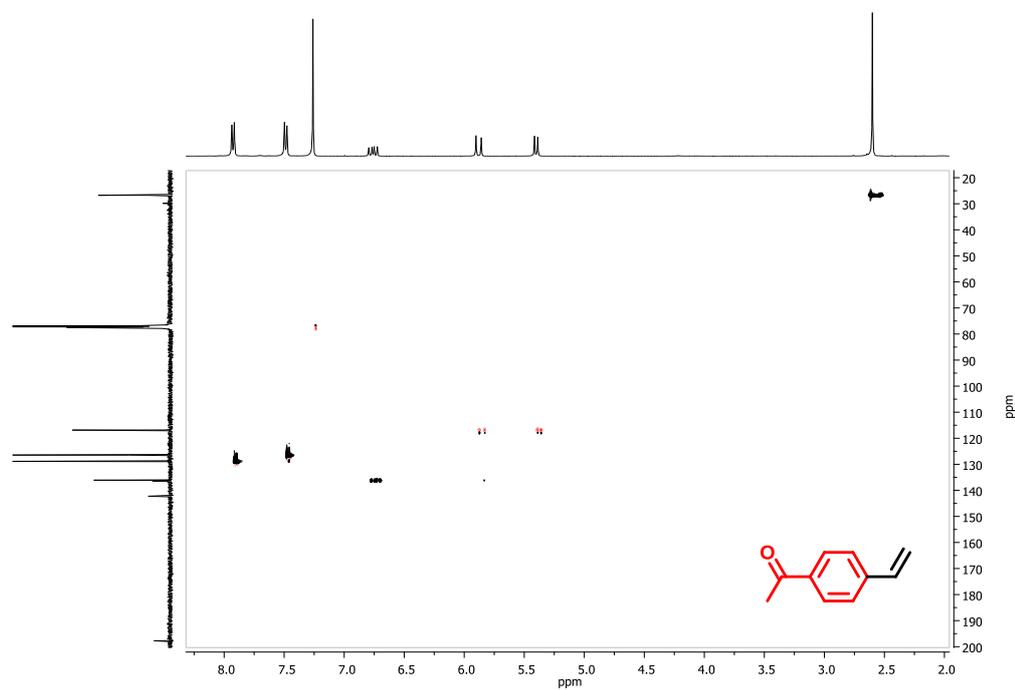


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

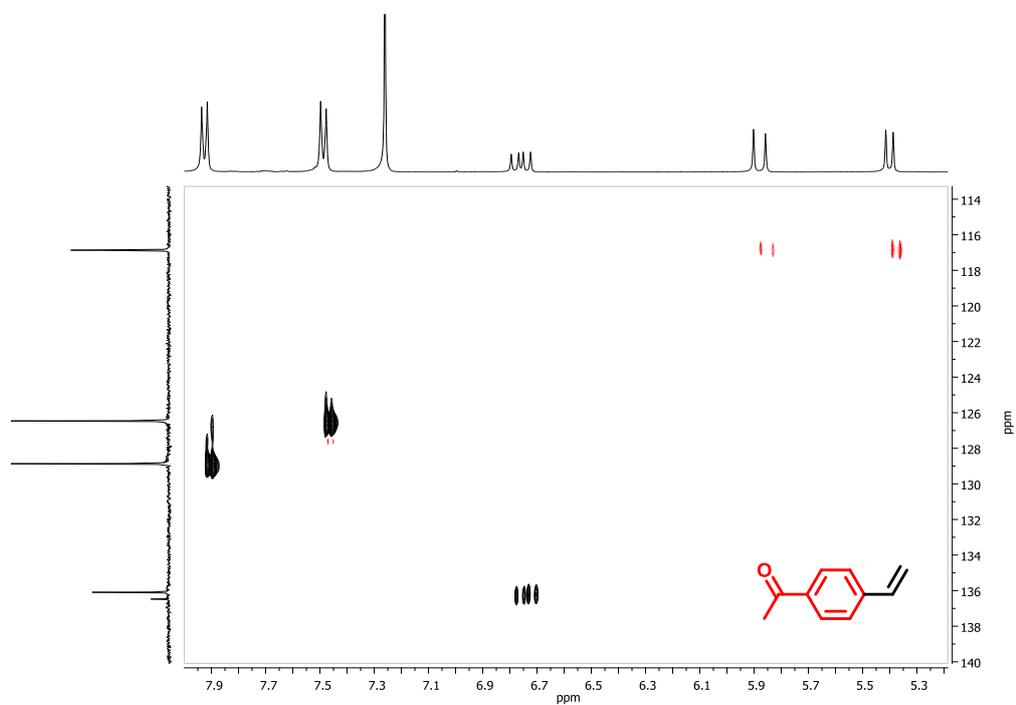


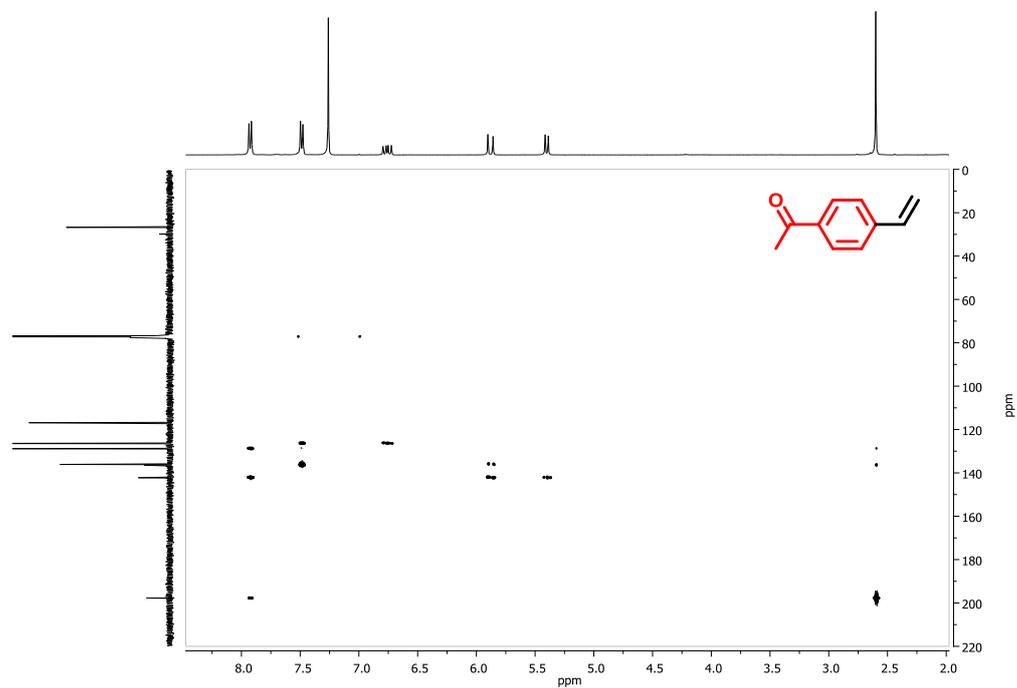
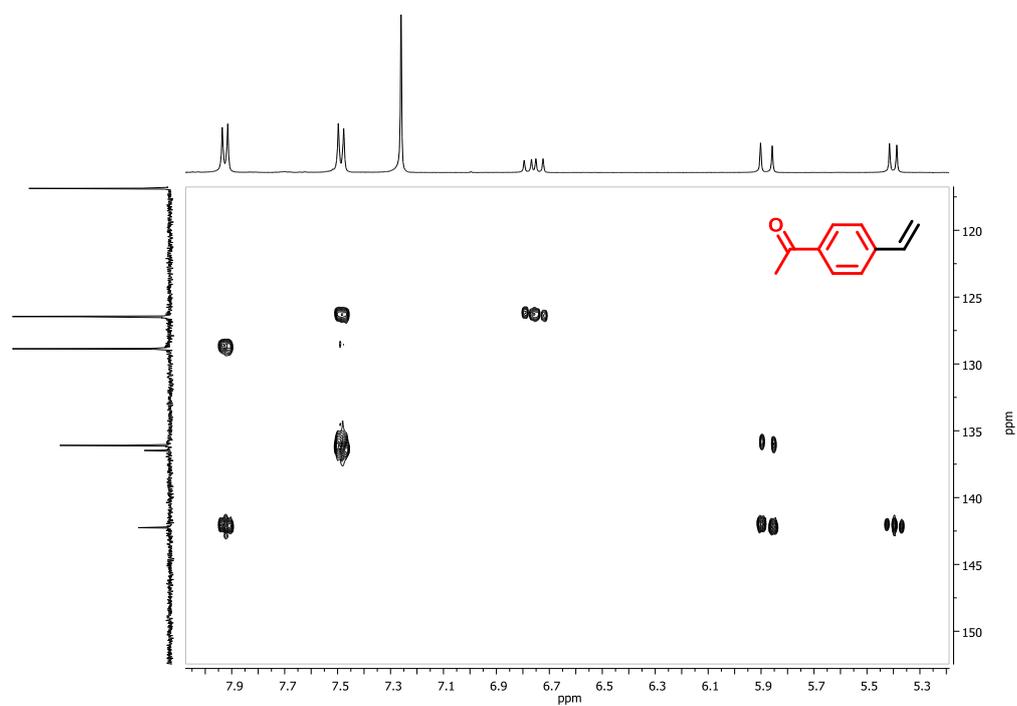
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)** $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

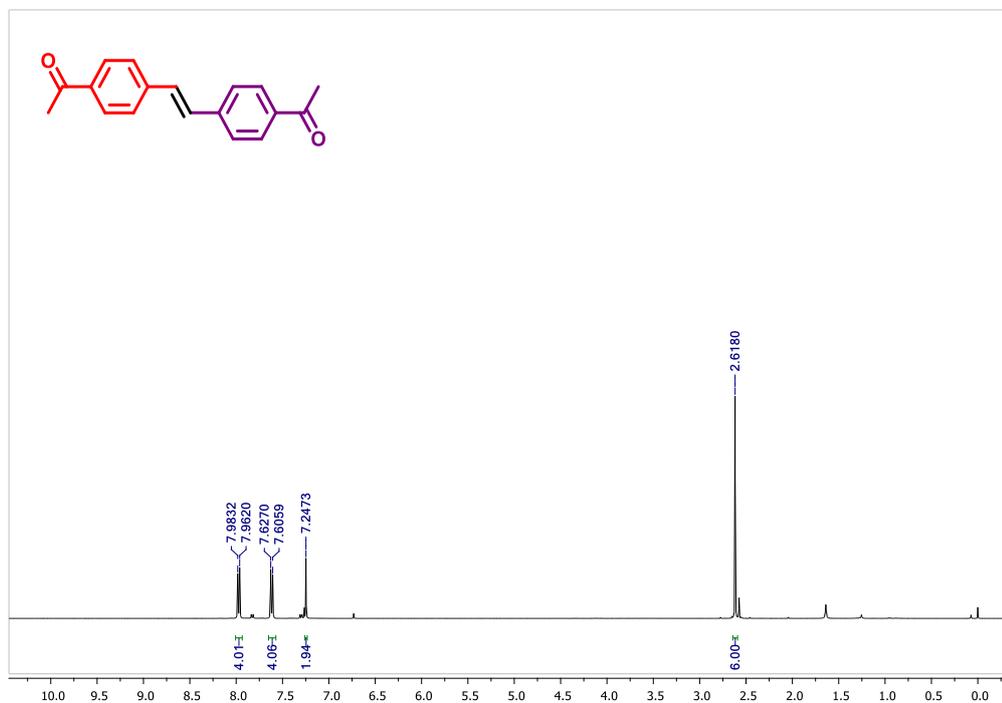


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

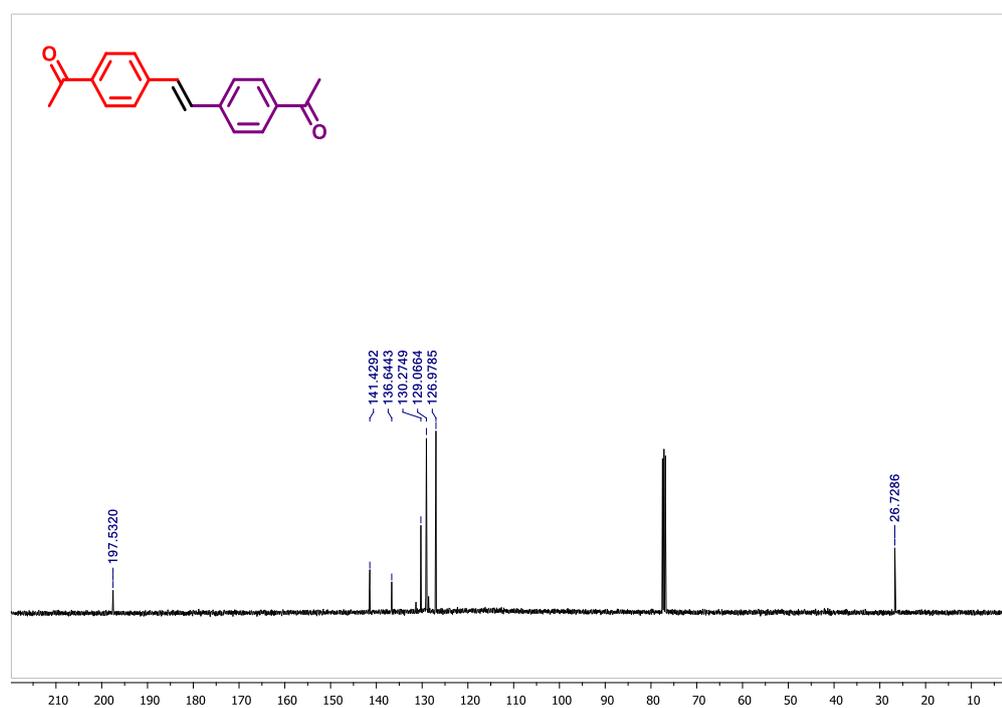


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-vinilfenil)etanona (3.29)**

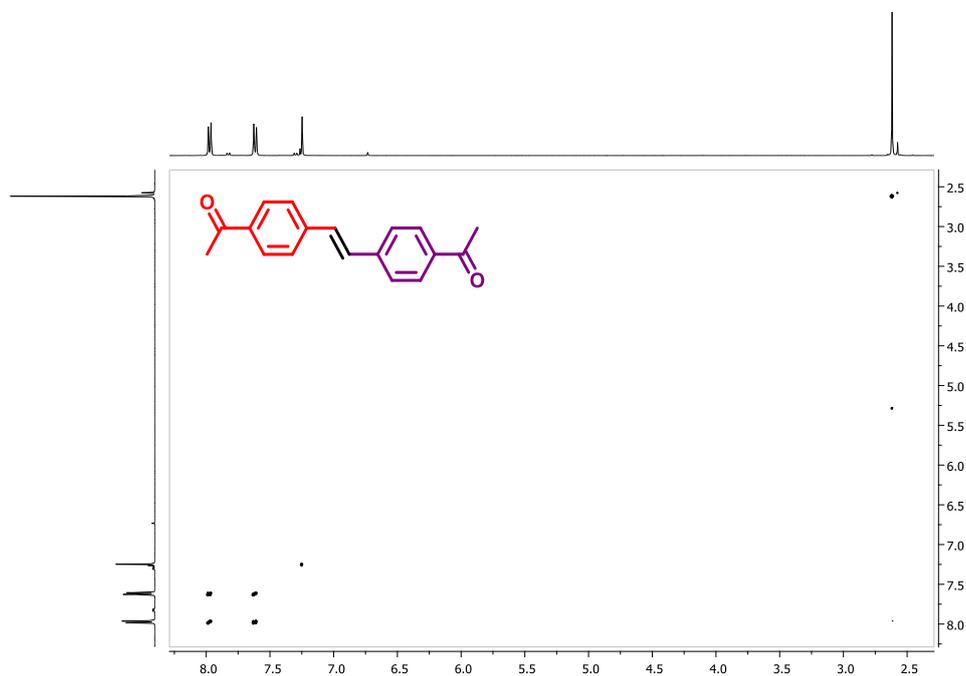
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona  
(3.30)



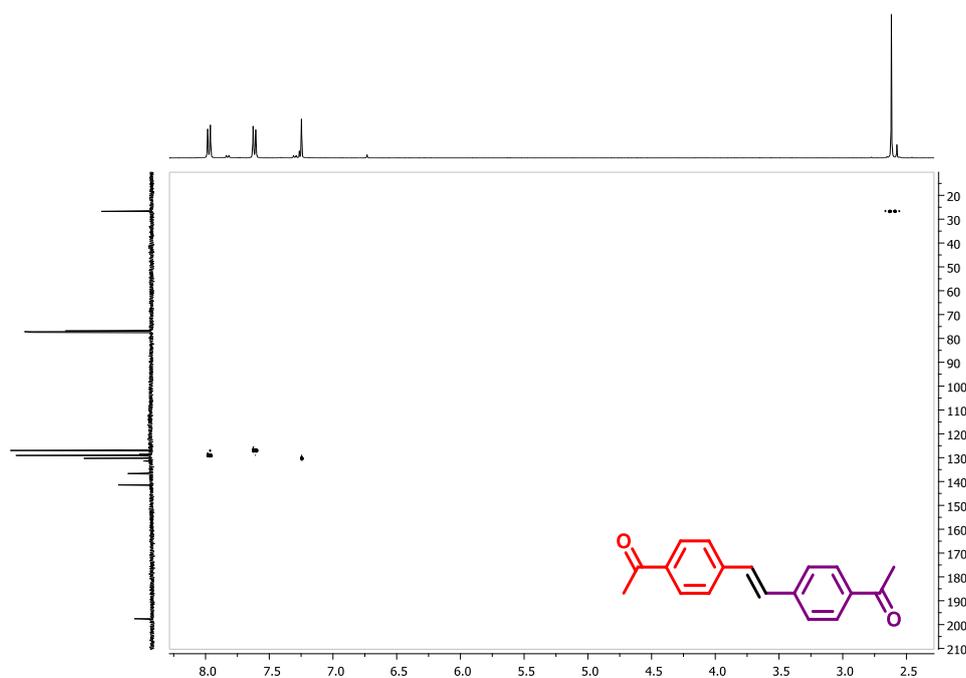
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona  
(3.30)



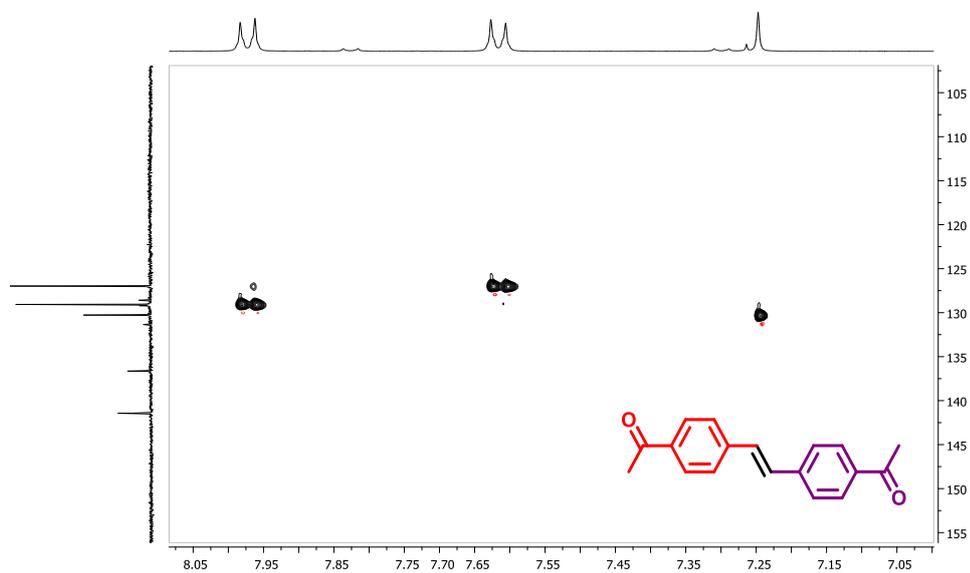
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona (3.30)



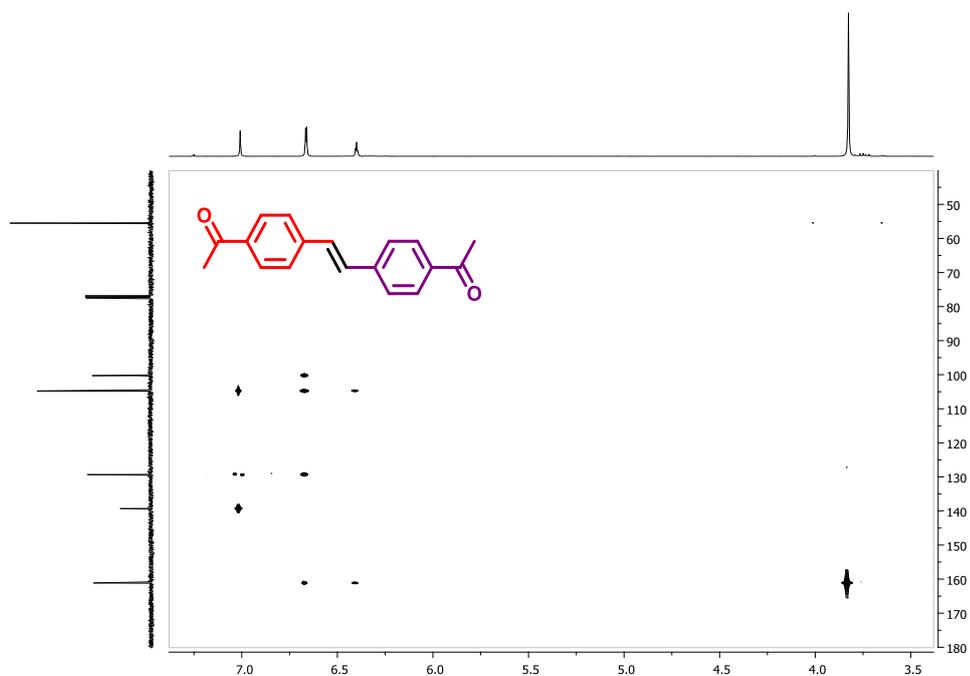
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona (3.30)

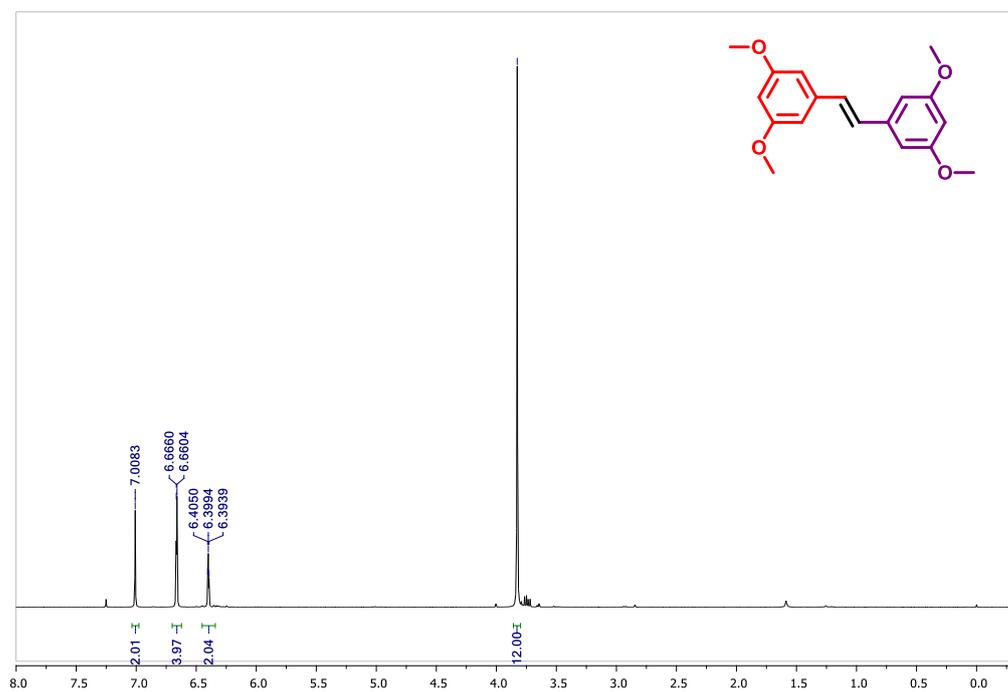
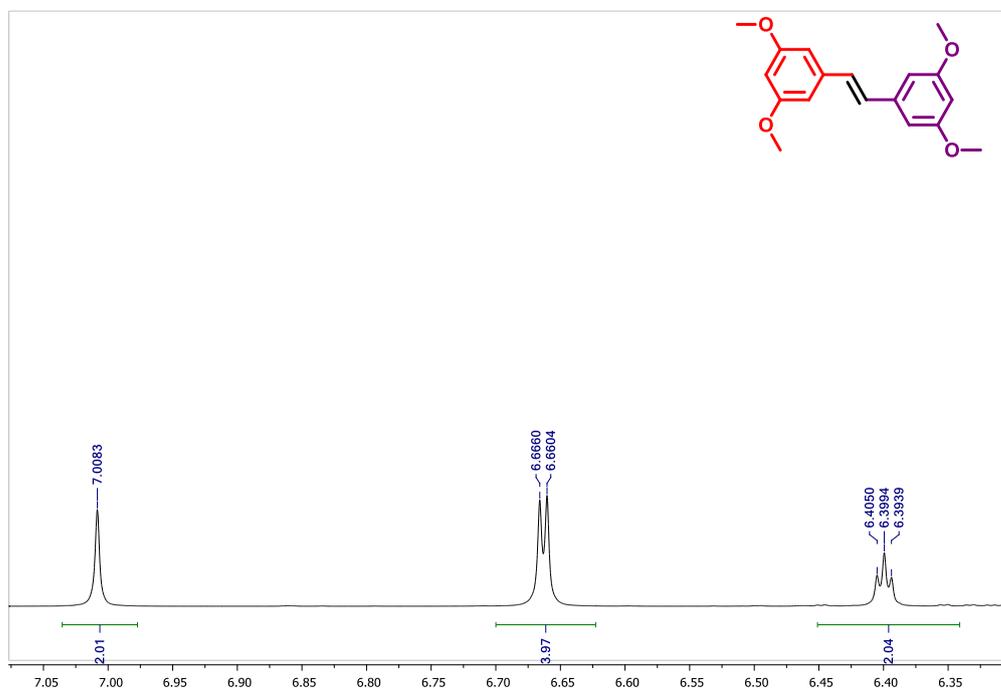


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietatnona (3.30)

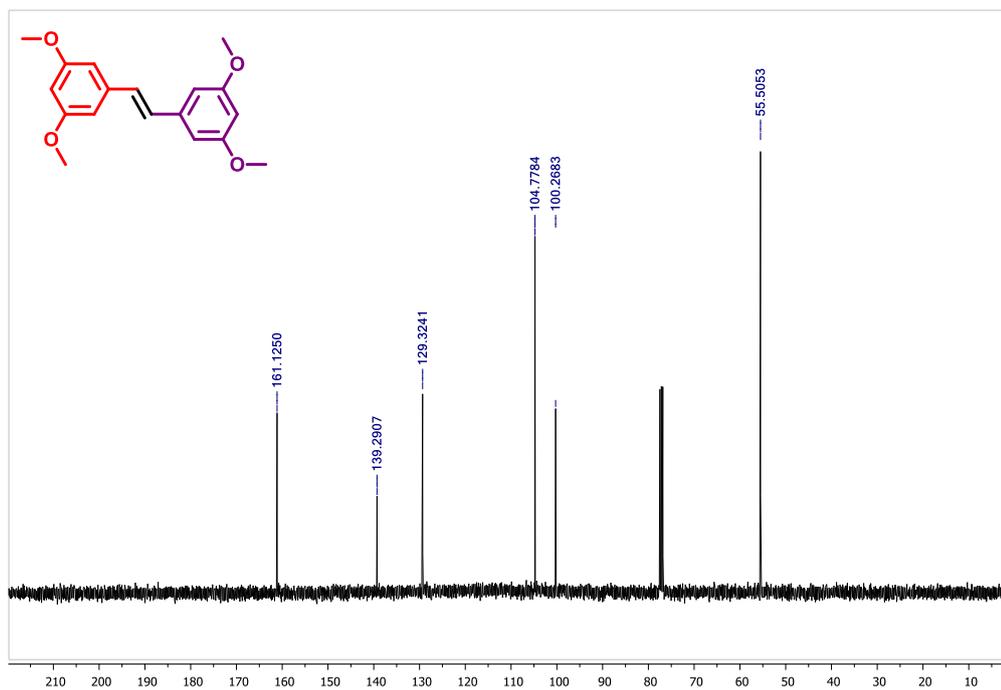


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,1'-(eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen))dietanona (3.30)

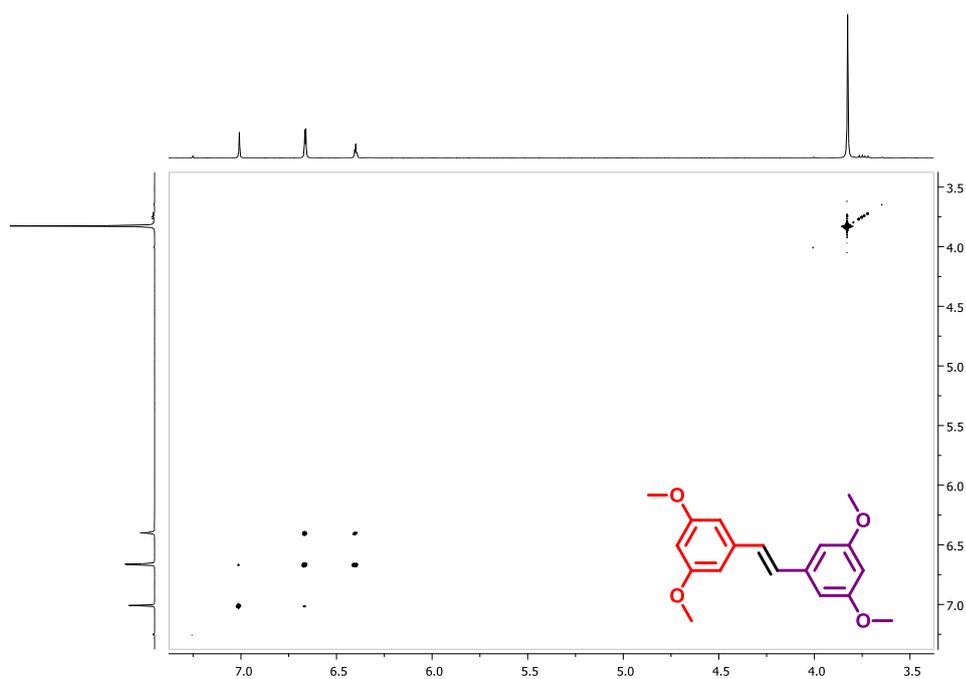


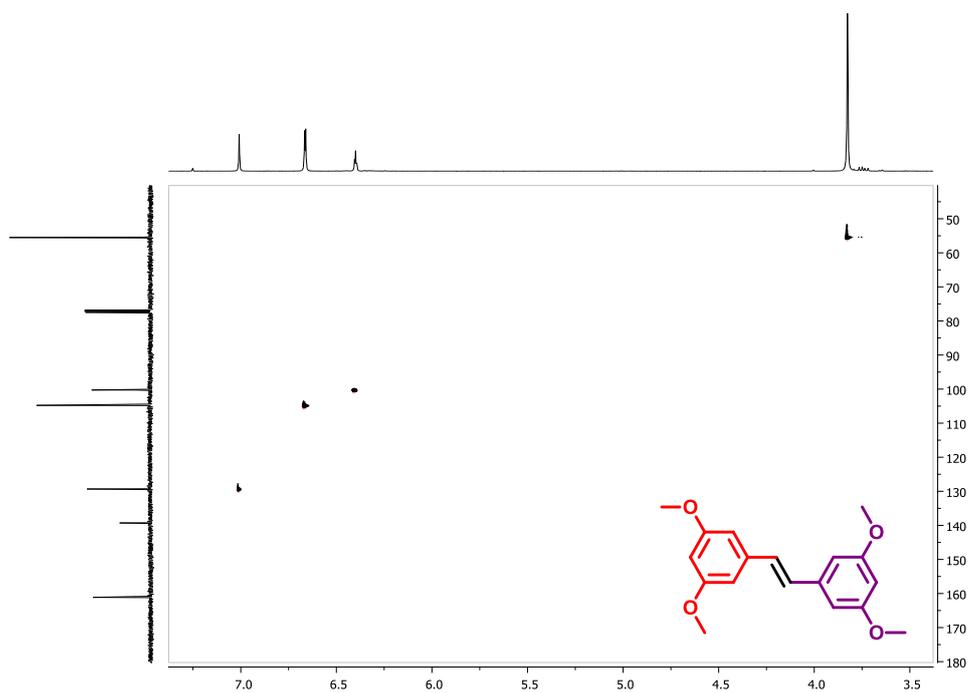
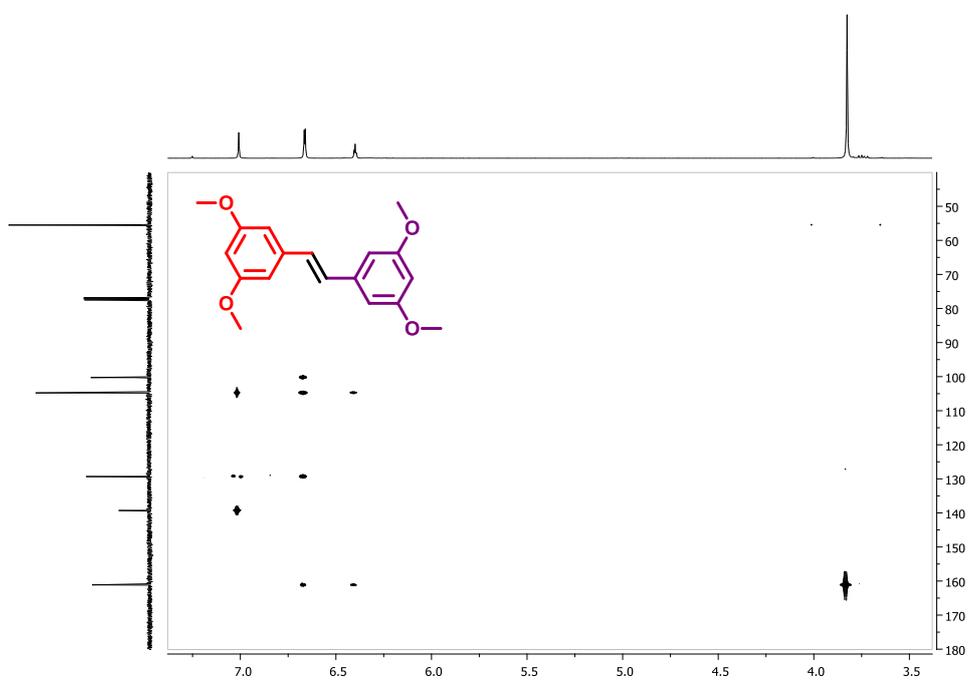
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)



$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)

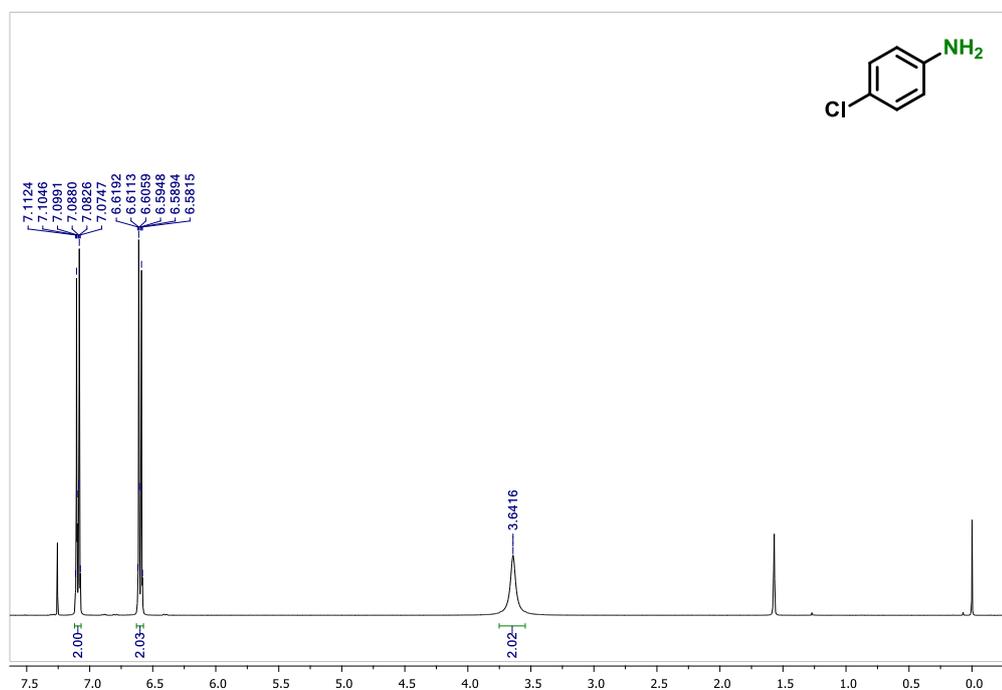


$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31) $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (*E*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)eteno (3.31)

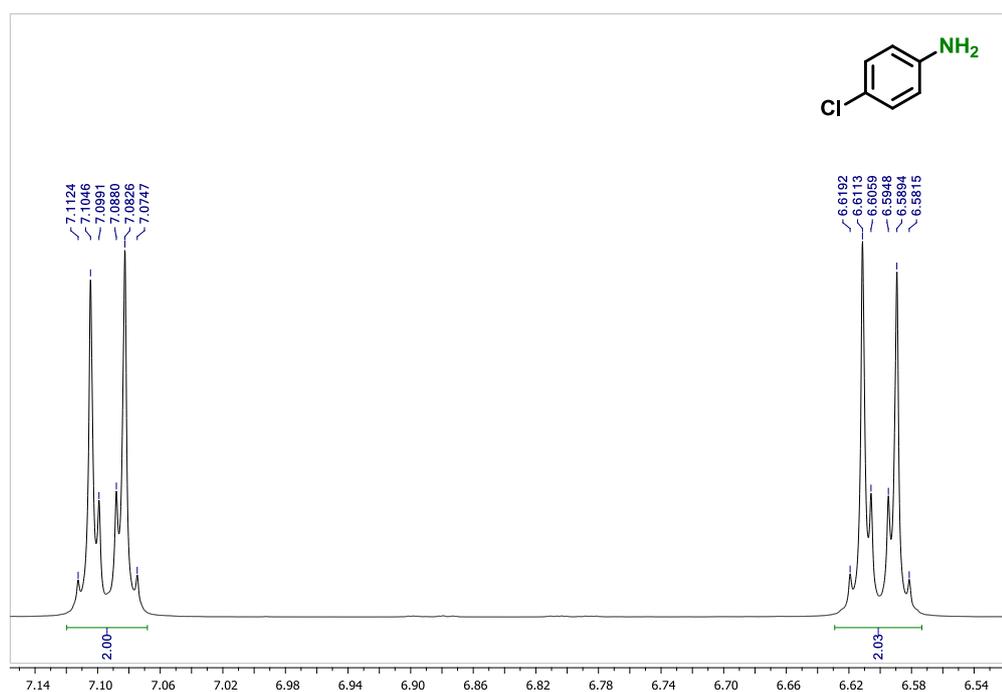
### III-Sección experimental Capítulo IV

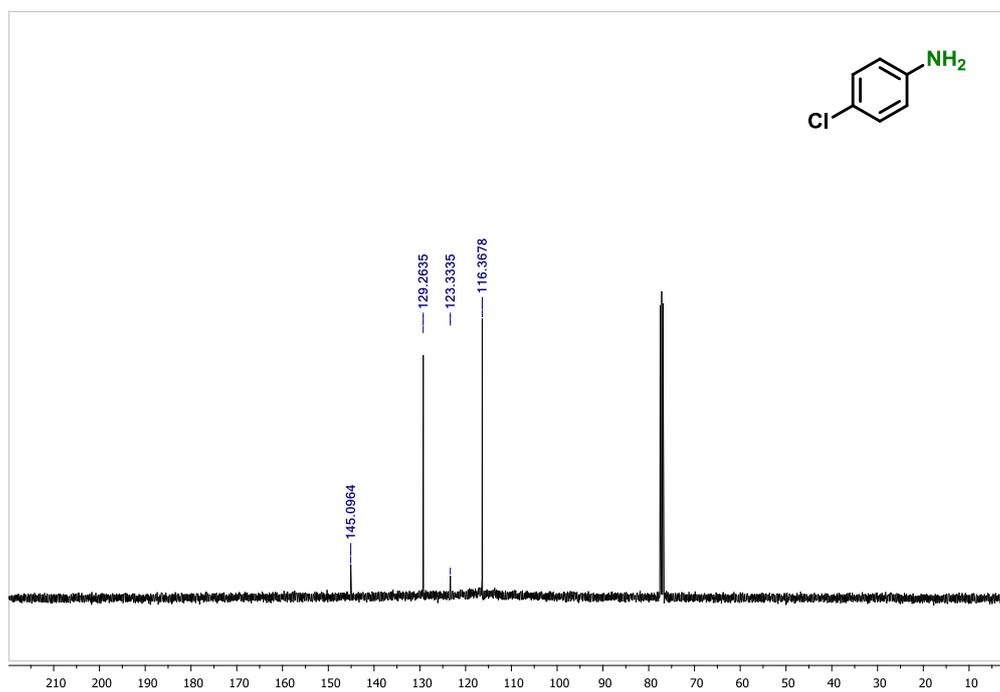
#### III.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-cloroanilina (4.12)

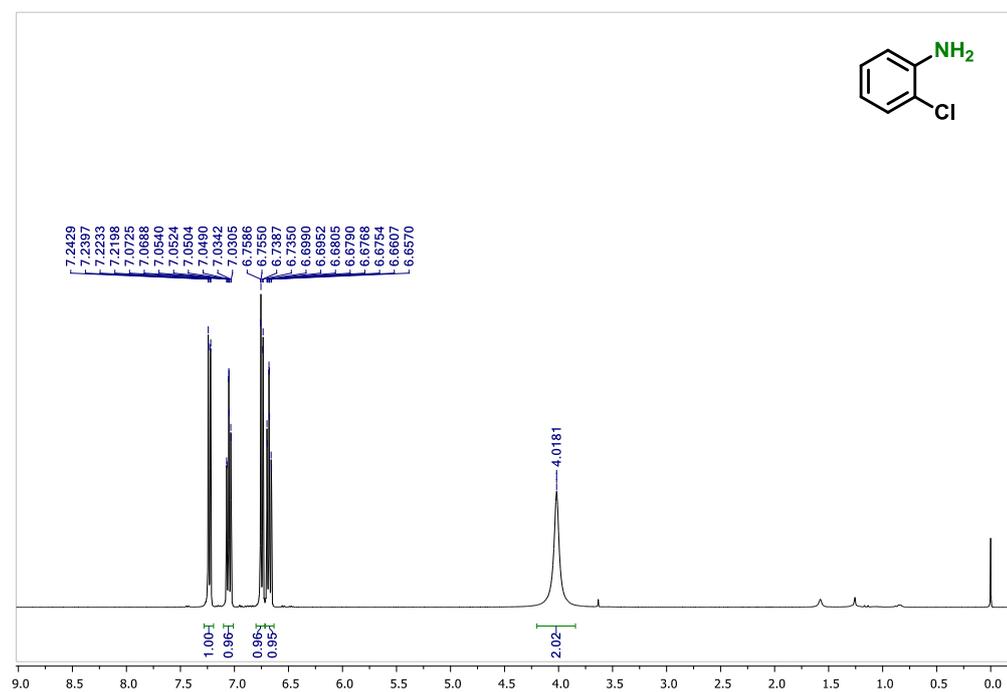


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-cloroanilina (4.12)

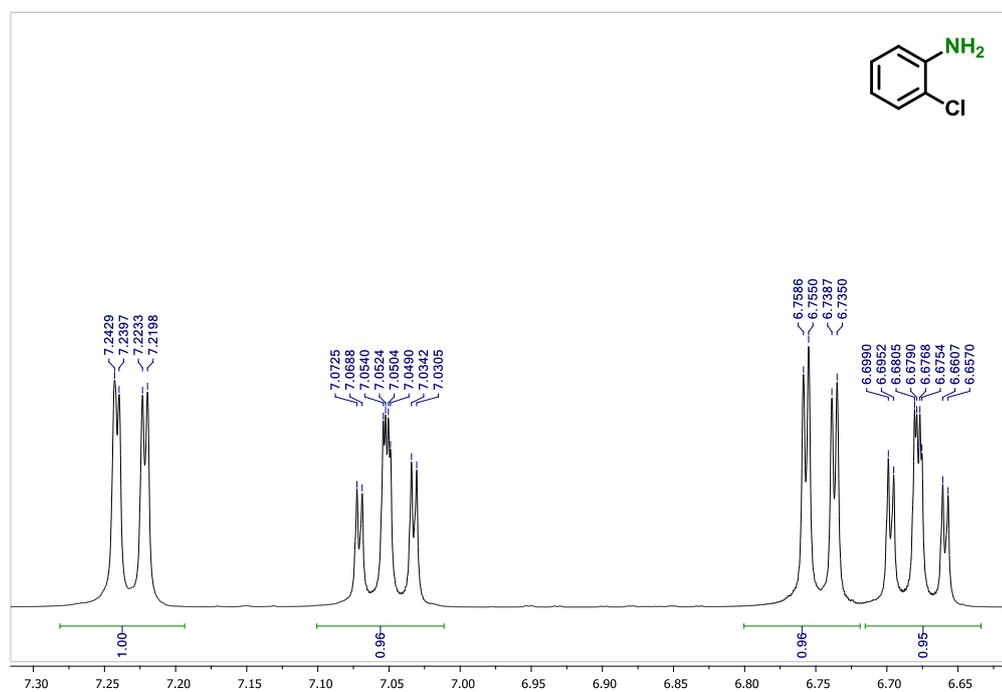


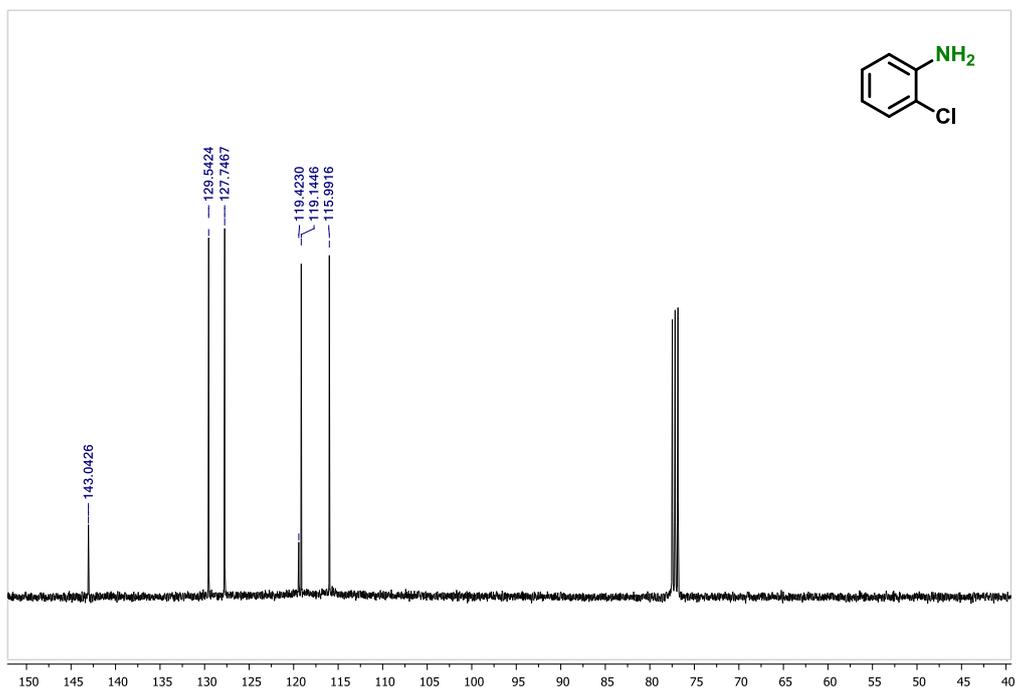
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-cloroanilina (4.12)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-cloroanilina (4.13)**

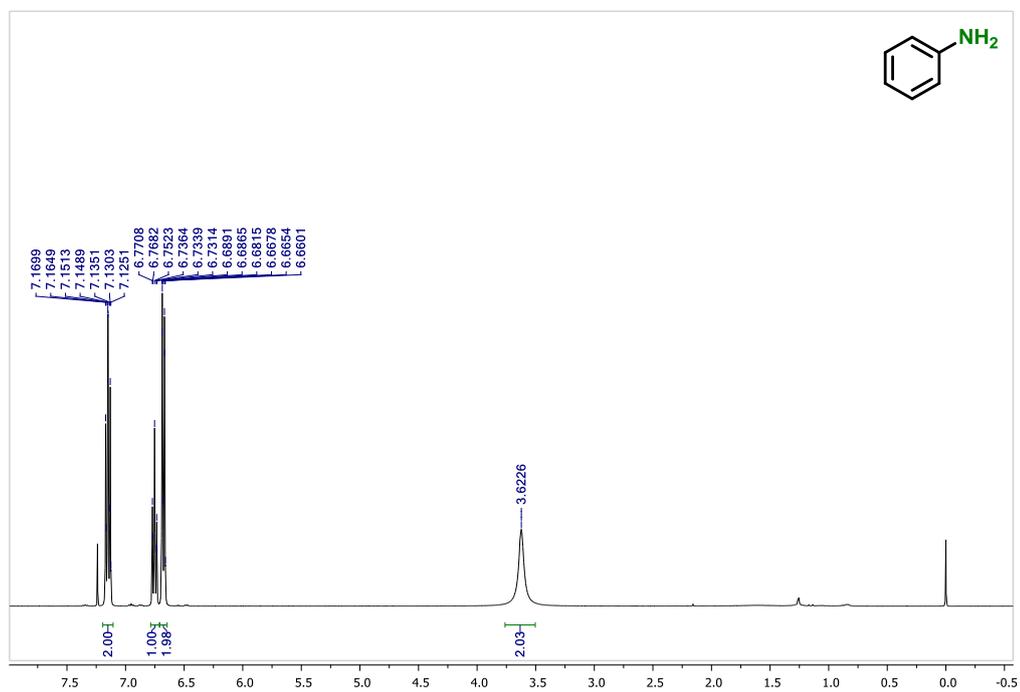


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-cloroanilina (4.13)**

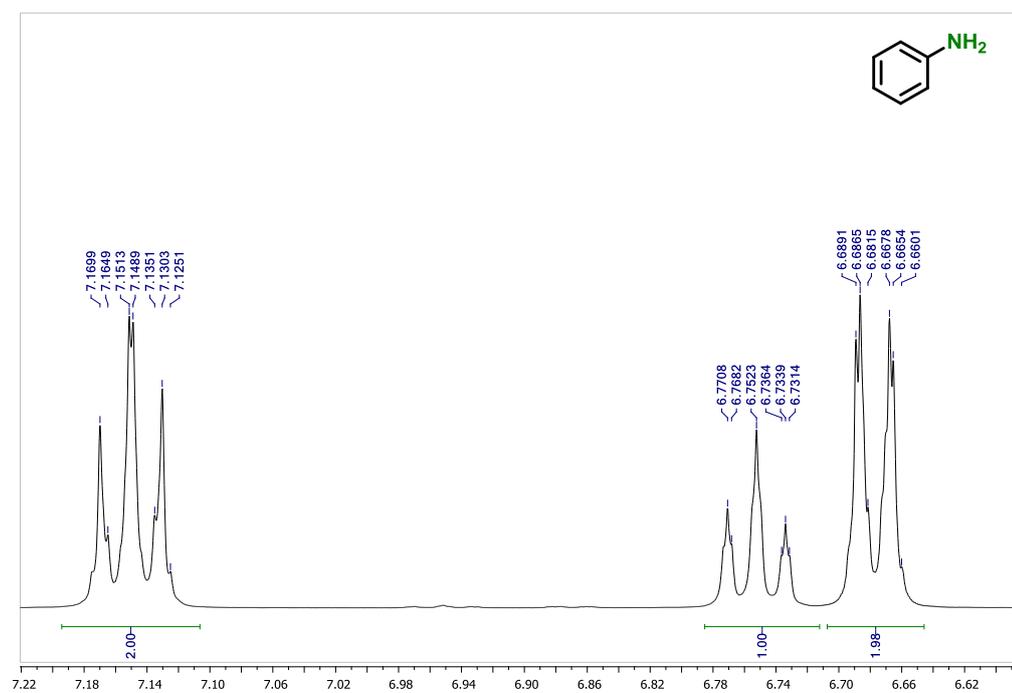


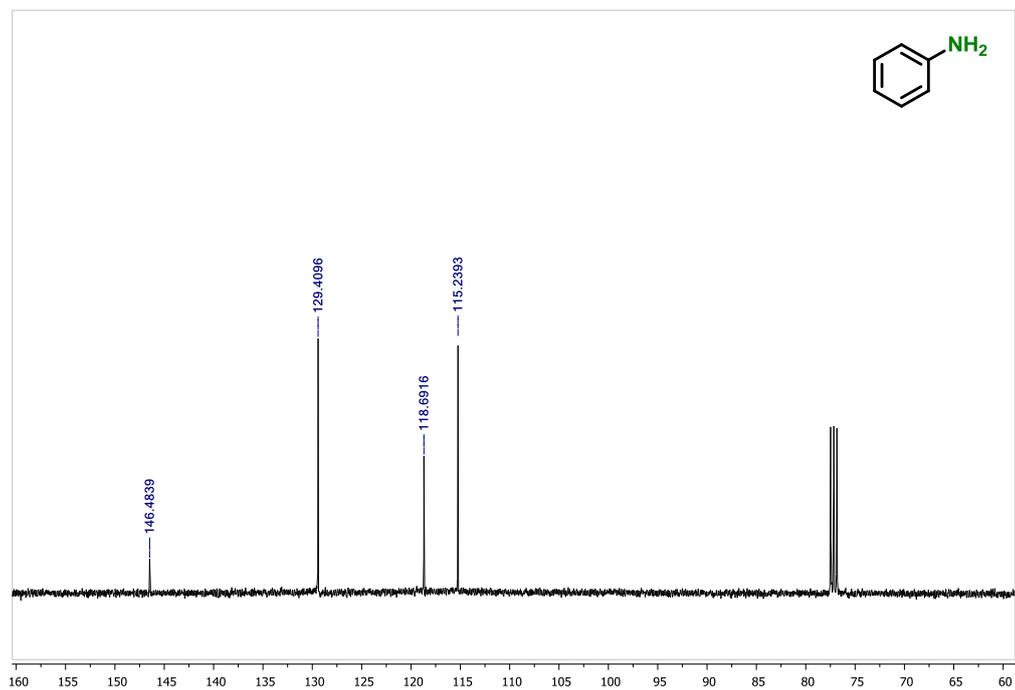
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-cloroanilina (4.13)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anilina (4.14)**

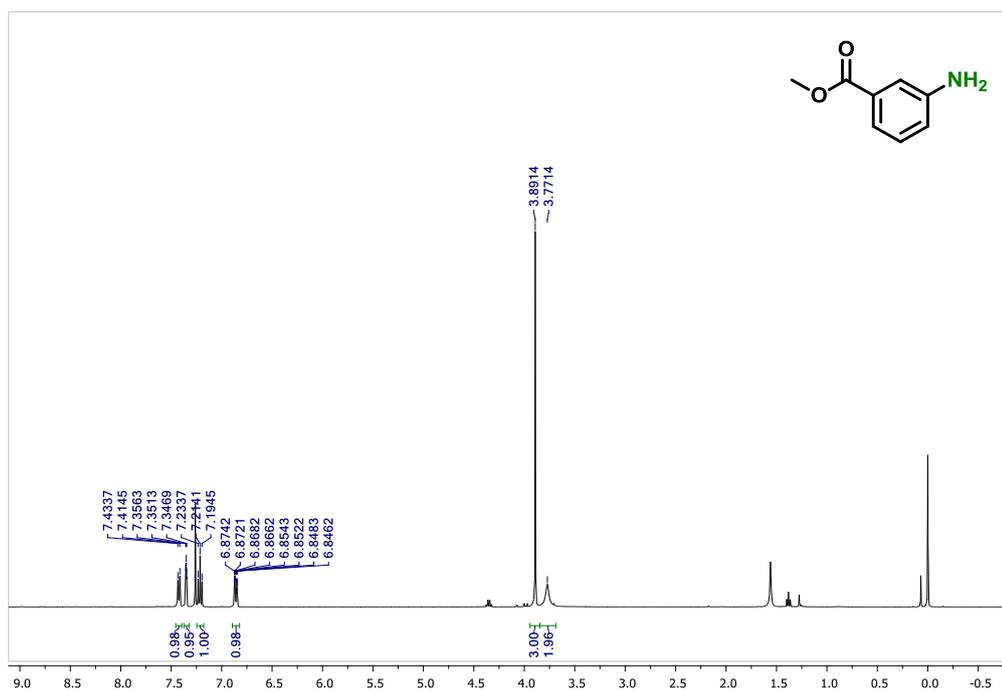


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anilina (4.14)**

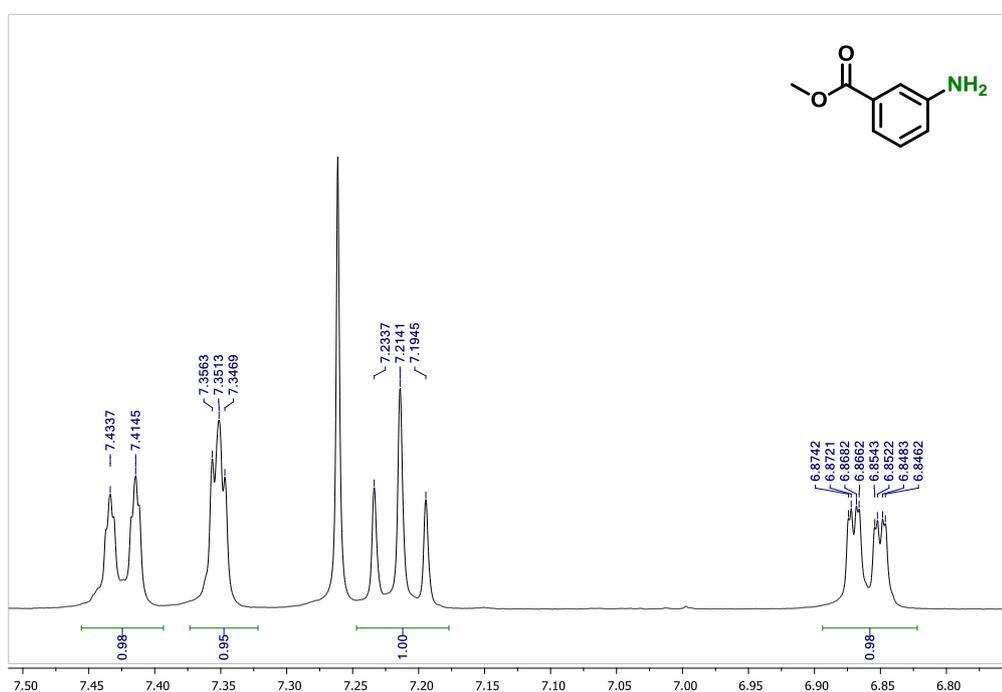


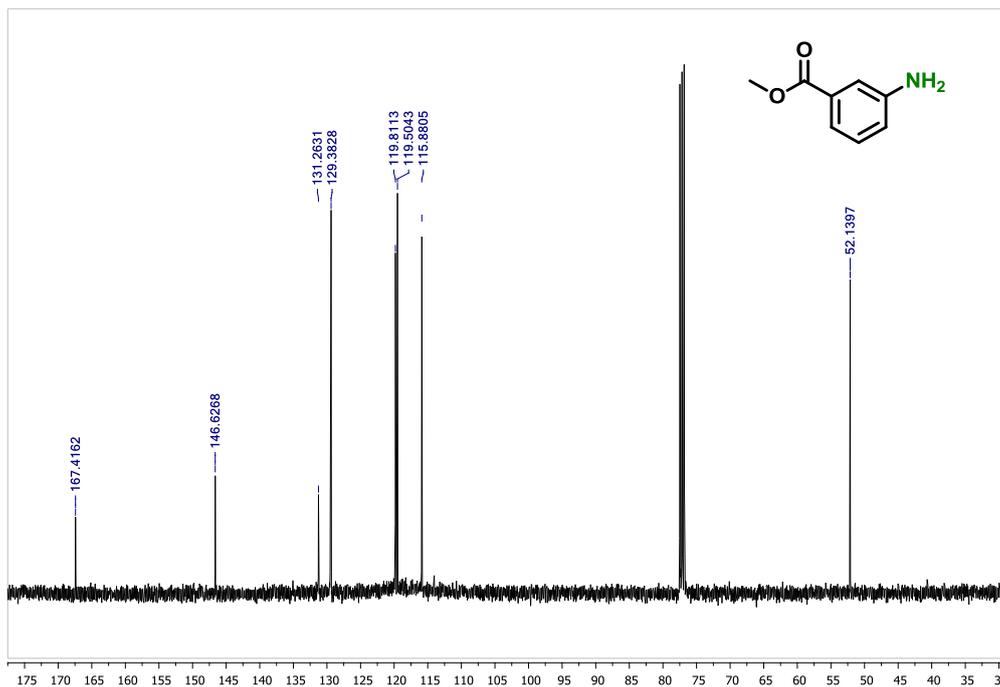
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anilina (4.14)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-aminobenzoato de metilo (4.15)**

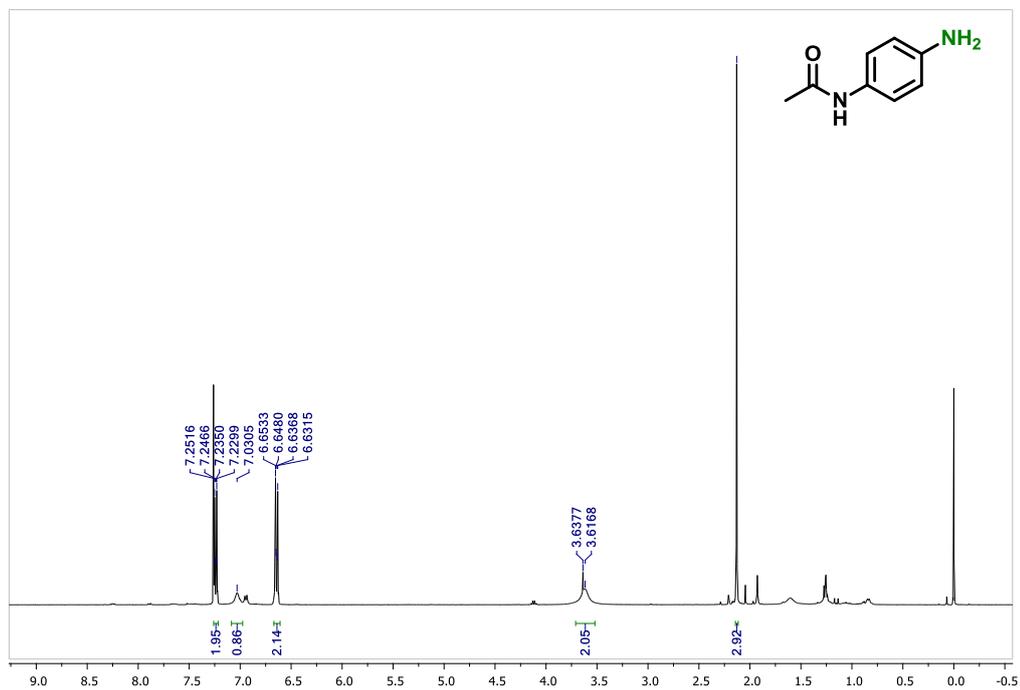


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-aminobenzoato de metilo (4.15)**

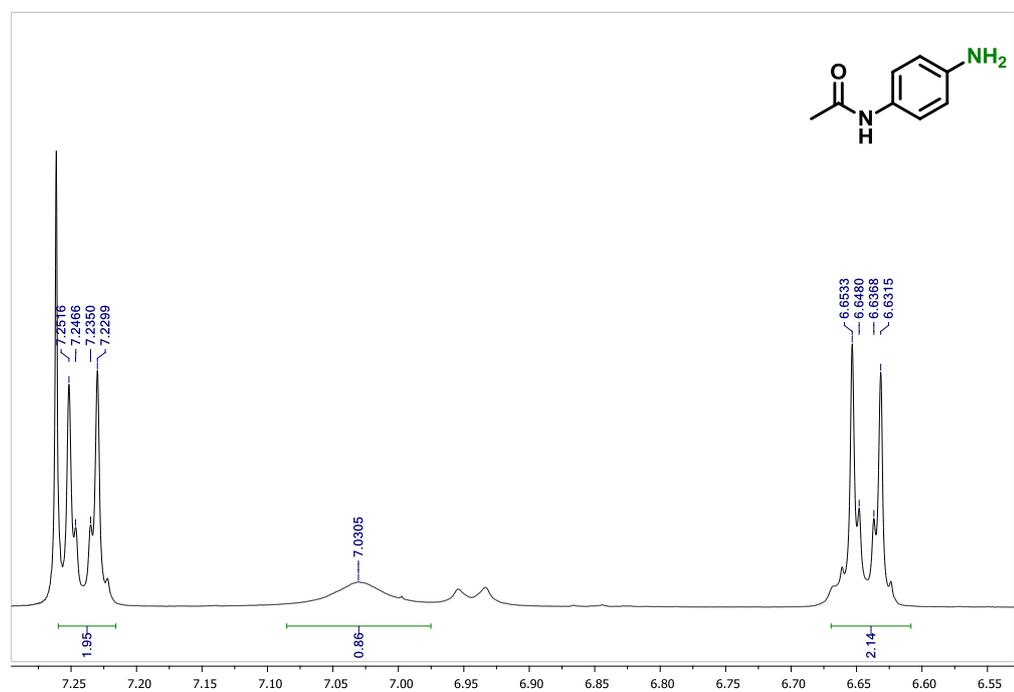


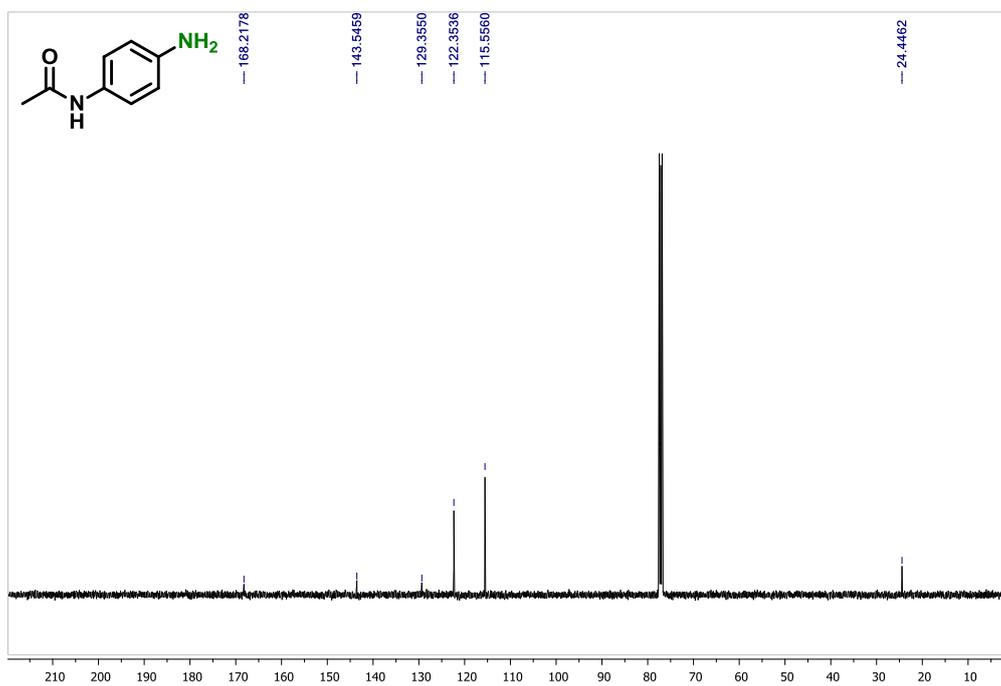
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-aminobenzoato de metilo (4.15)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***N*-(4aminofenil)acetamida (4.16)**

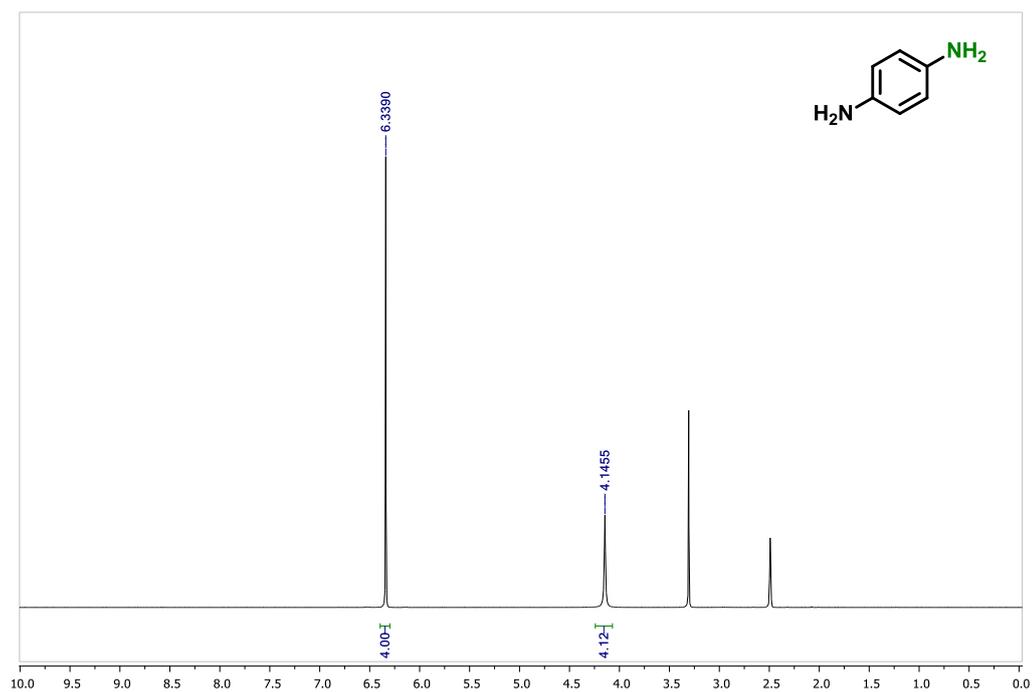


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***N*-(4aminofenil)acetamida (4.16)**

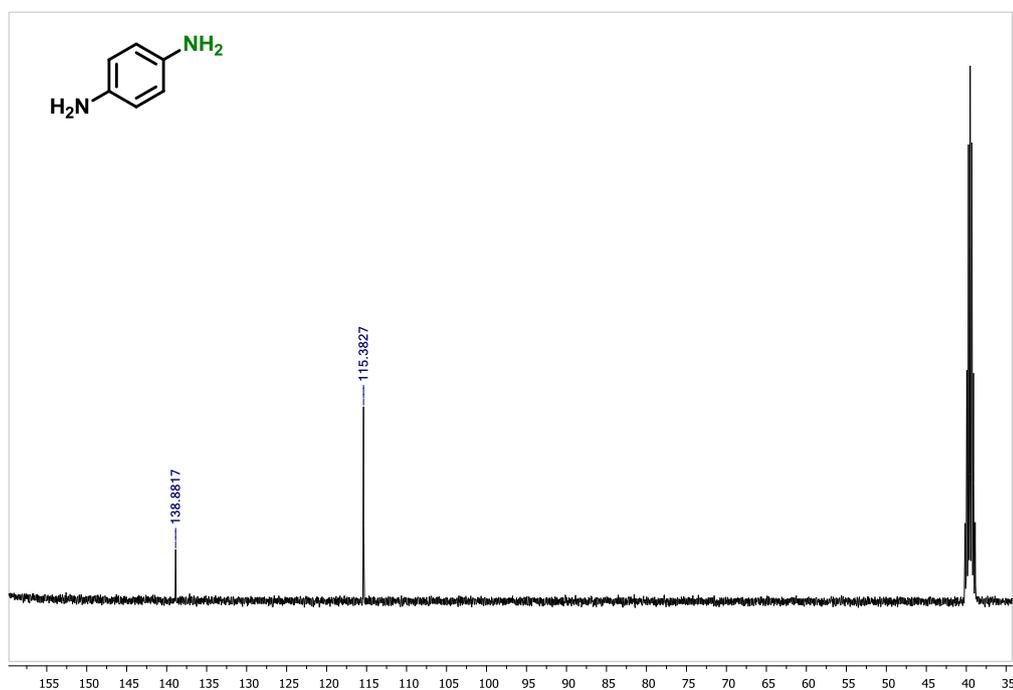


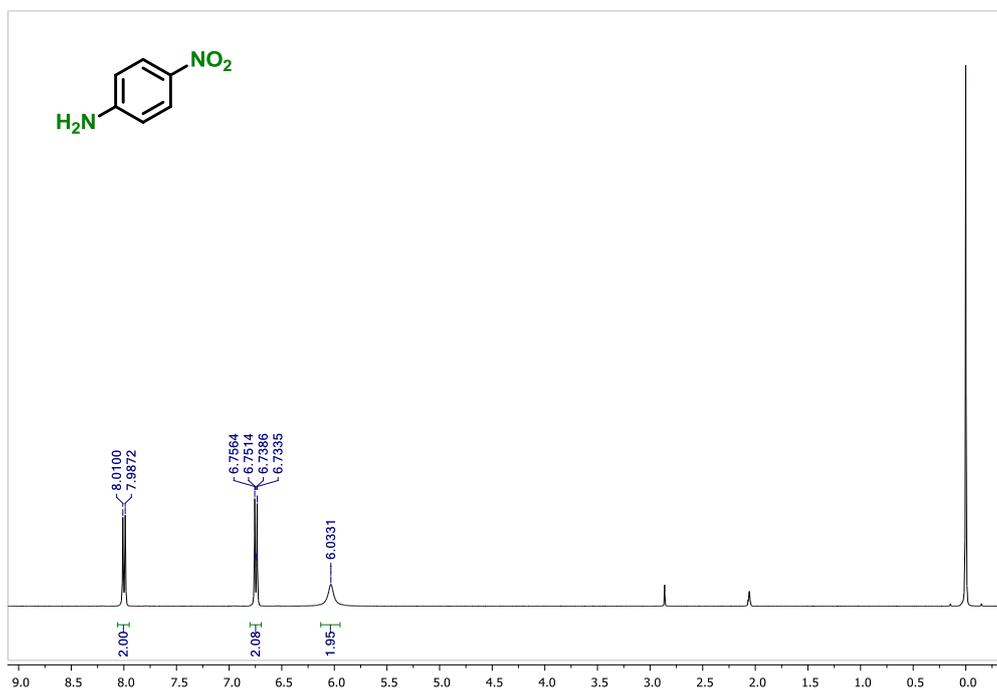
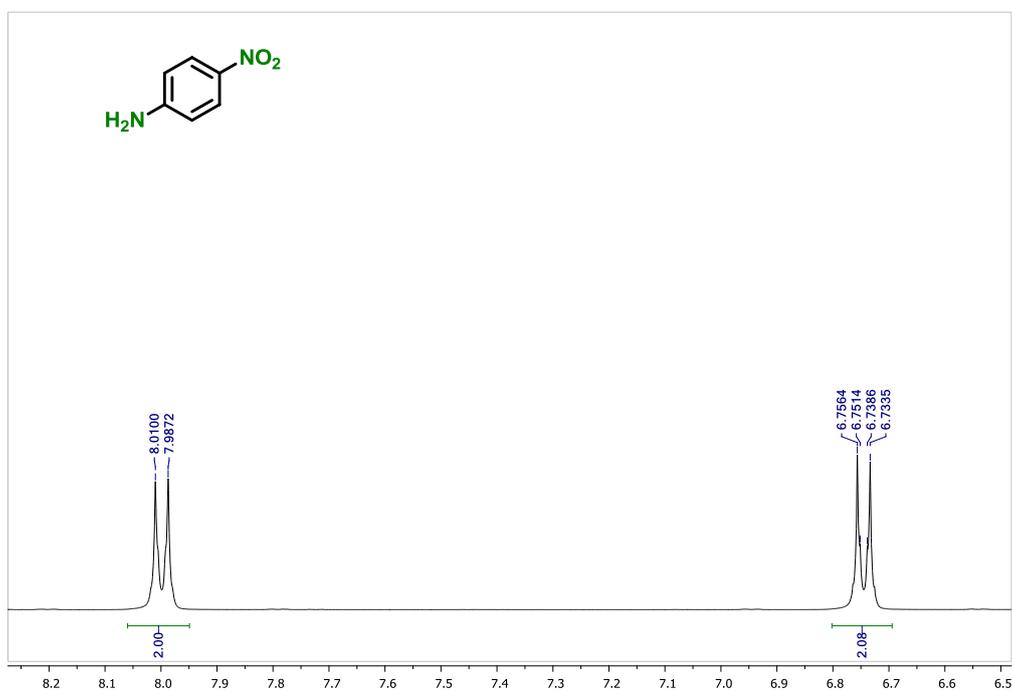
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ***N*-(4aminofenil)acetamida (4.16)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **1,4-diaminobenceno (4.17)**

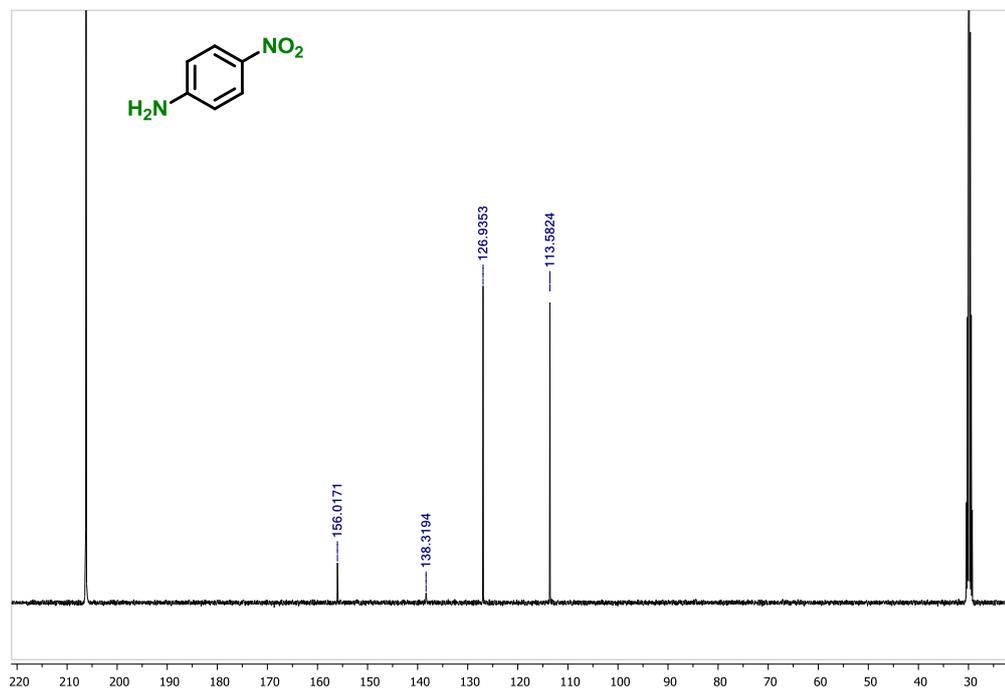


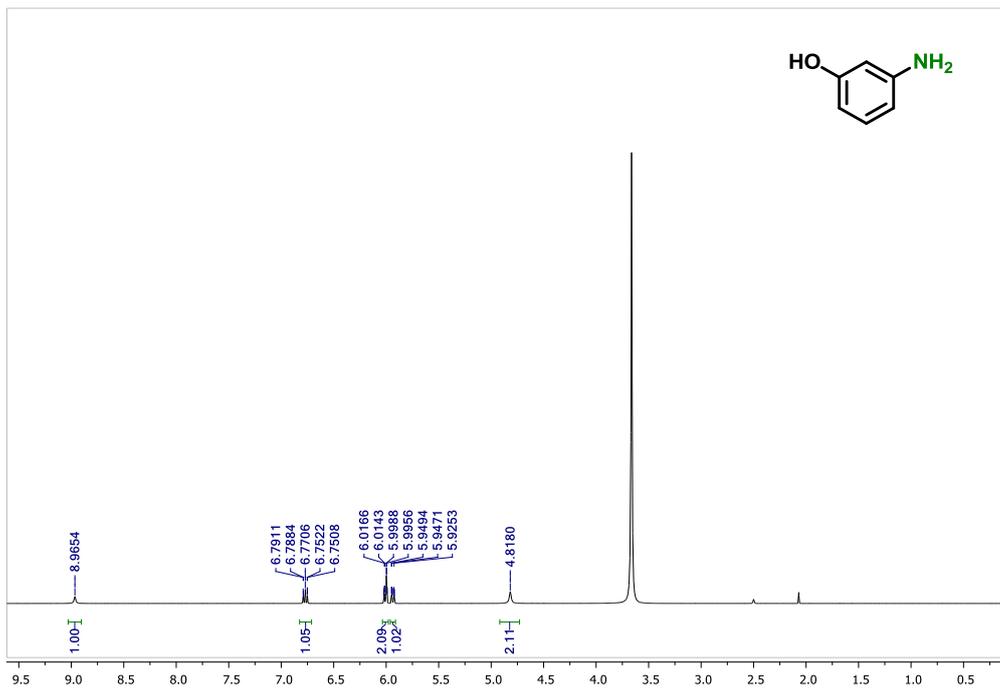
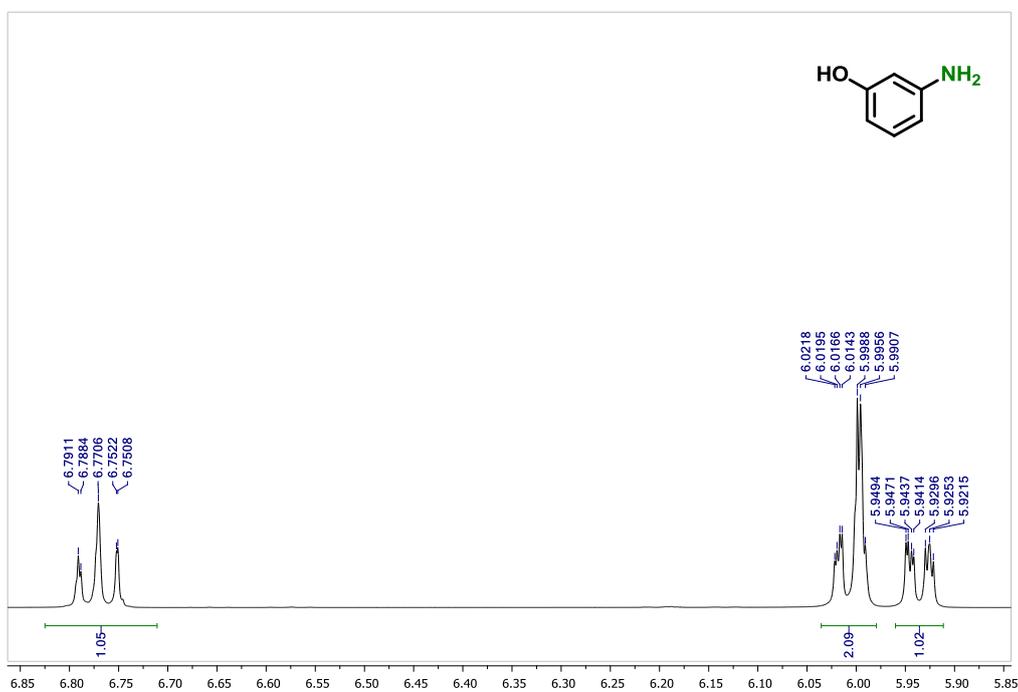
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **1,4-diaminobenceno (4.17)**



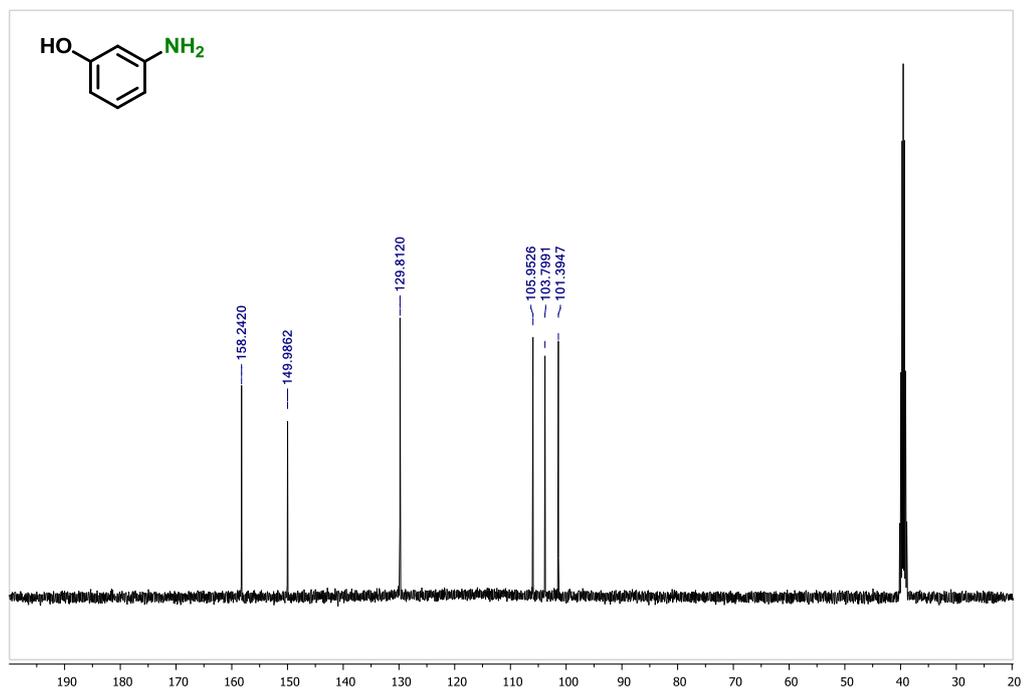
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) **4-nitroanilina (4.6)** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) **4-nitroanilina (4.6)**

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) **4-nitroanilina (4.6)**

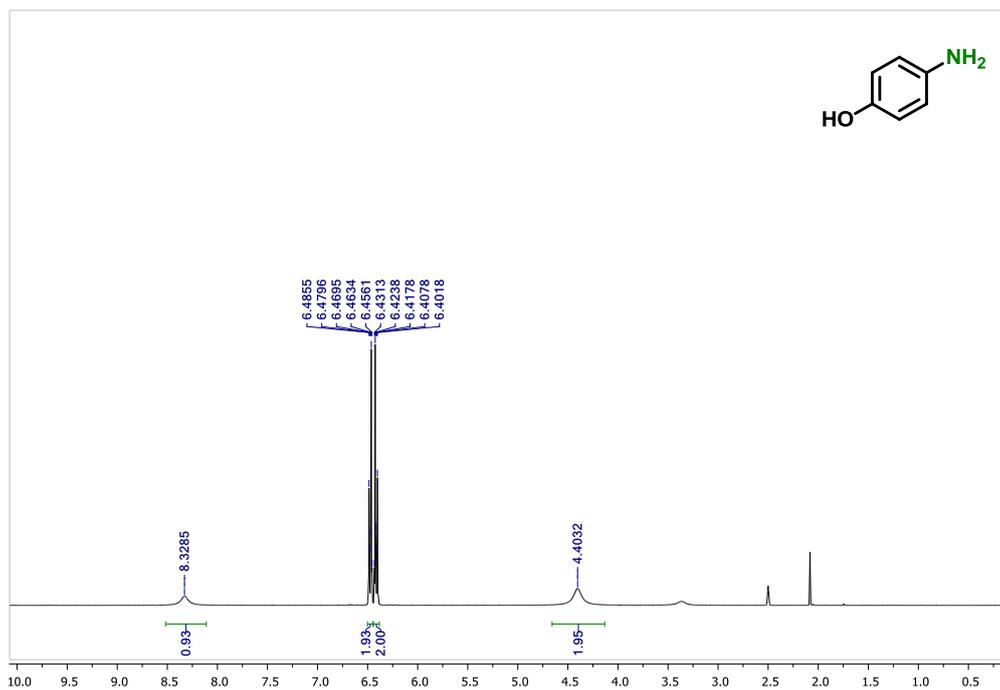


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **3-aminofenol (4.18)** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **3-aminofenol (4.18)**

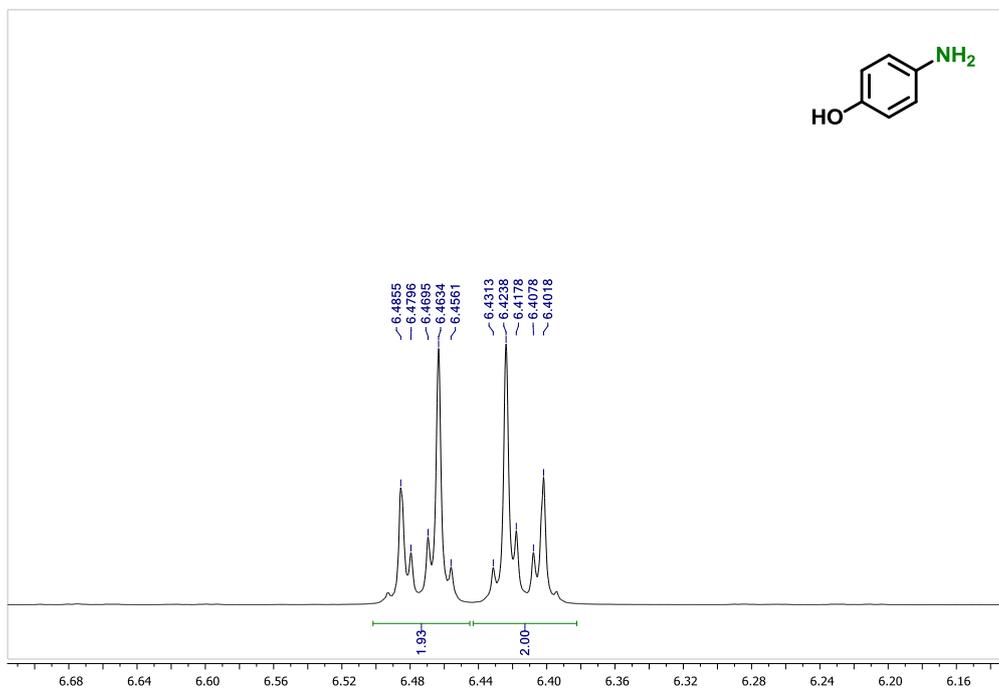
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **3-aminofenol (4.18)**



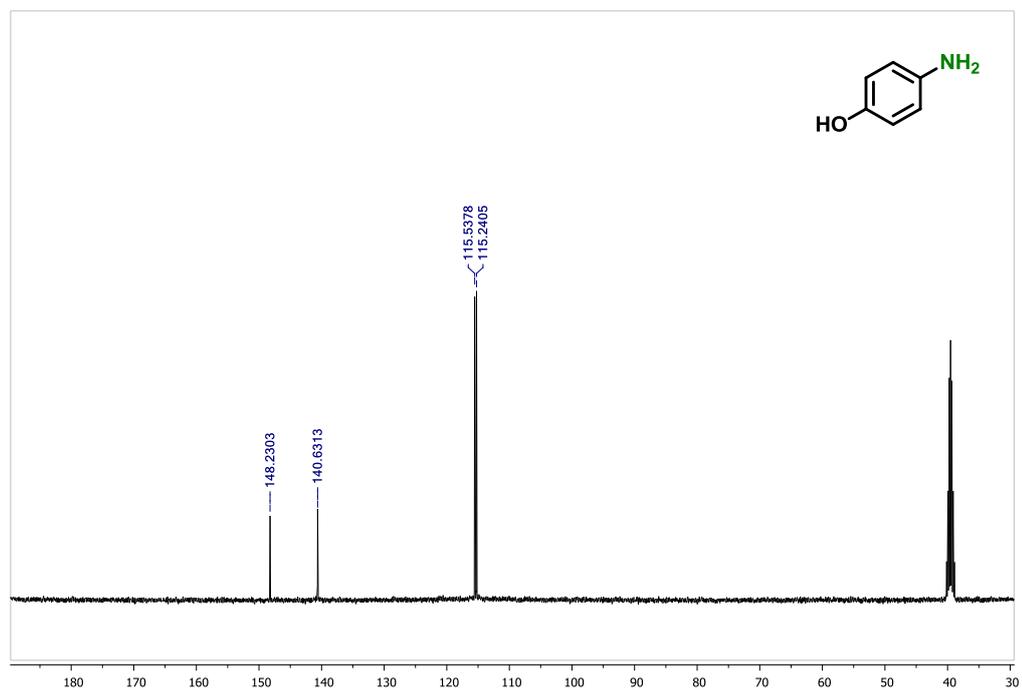
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **4-aminofenol (4.19)**

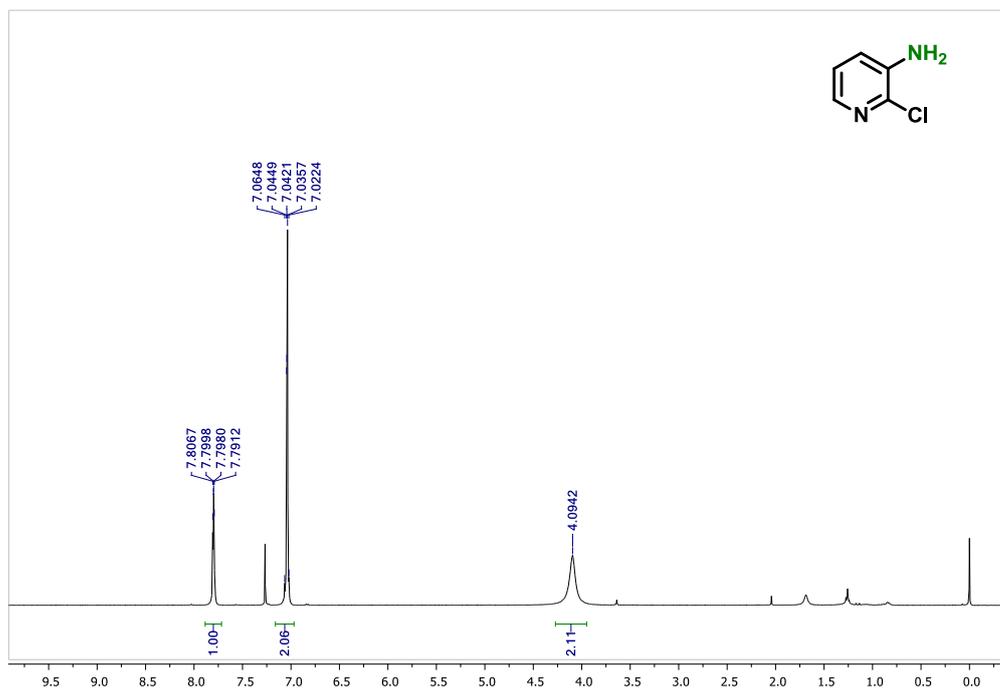
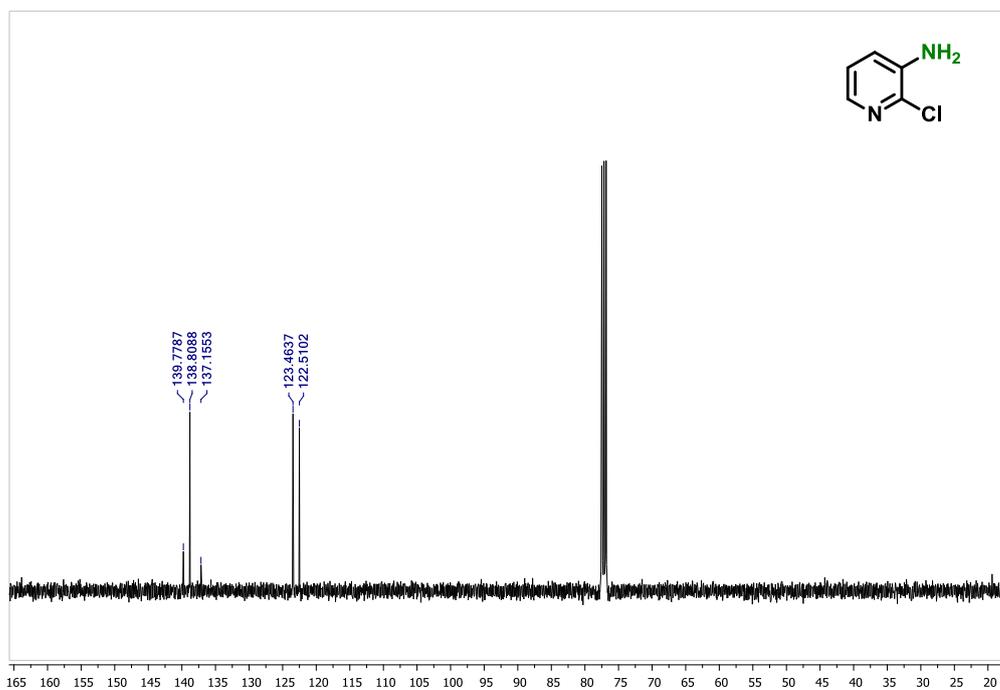


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **4-aminofenol (4.19)**

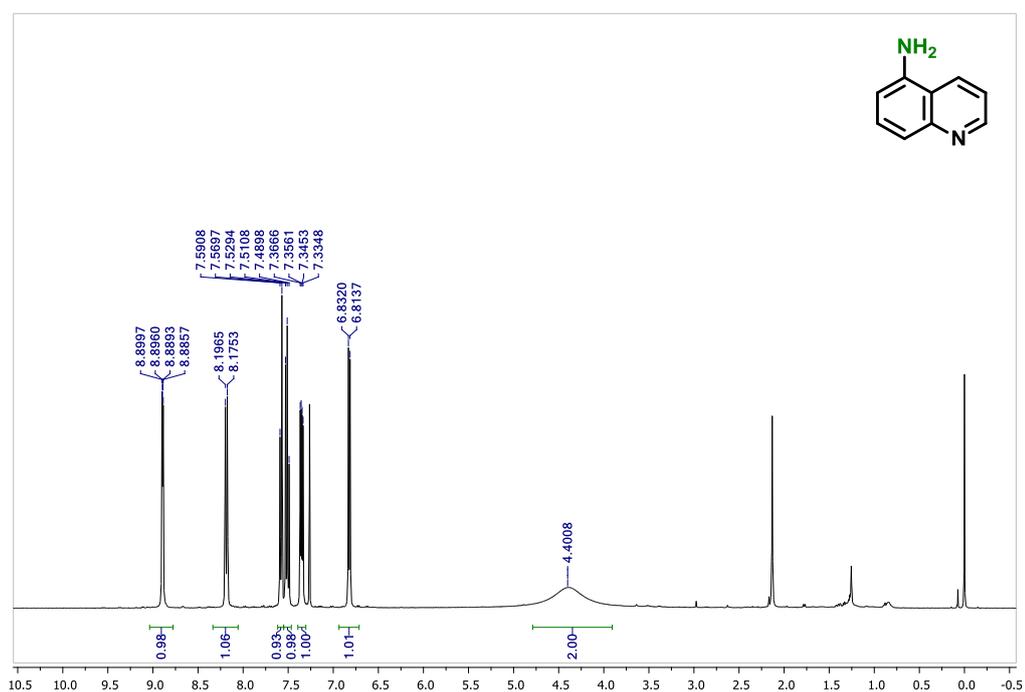


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) **4-aminofenol (4.19)**

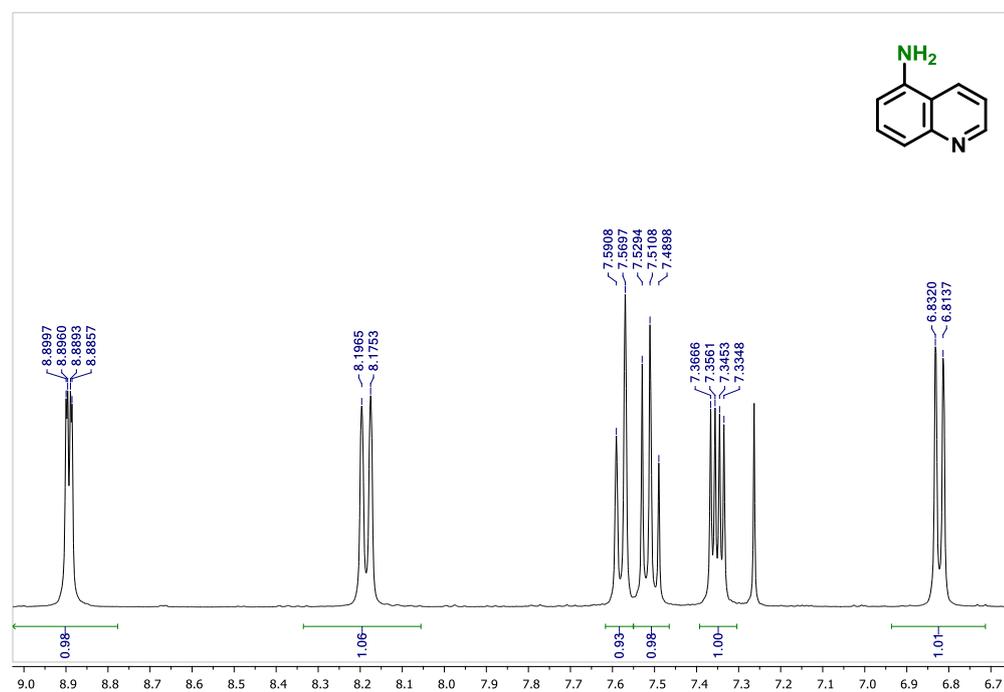


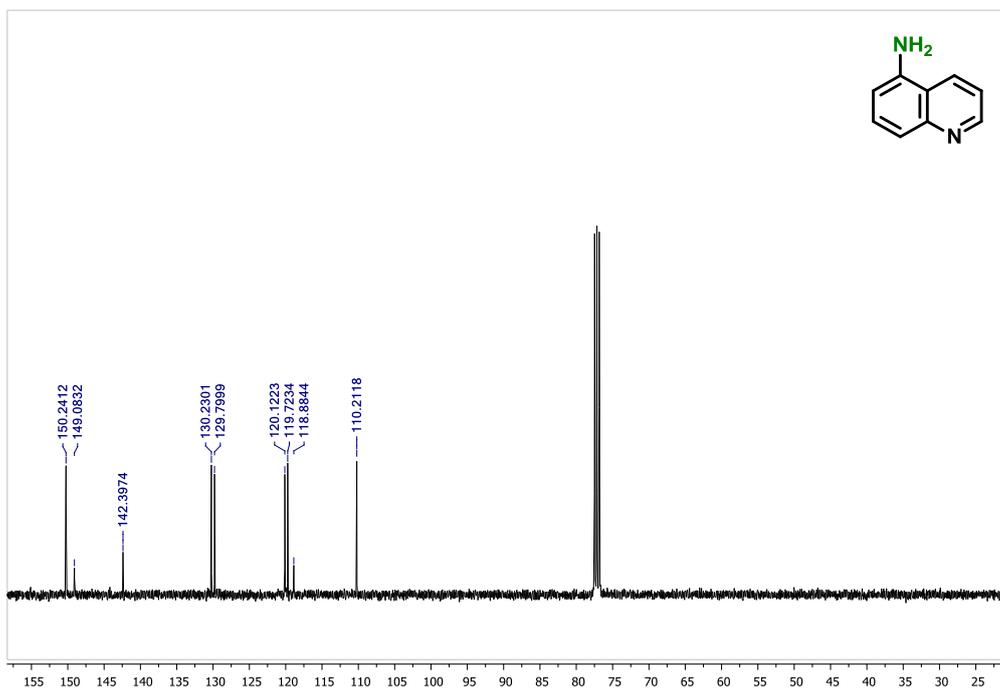
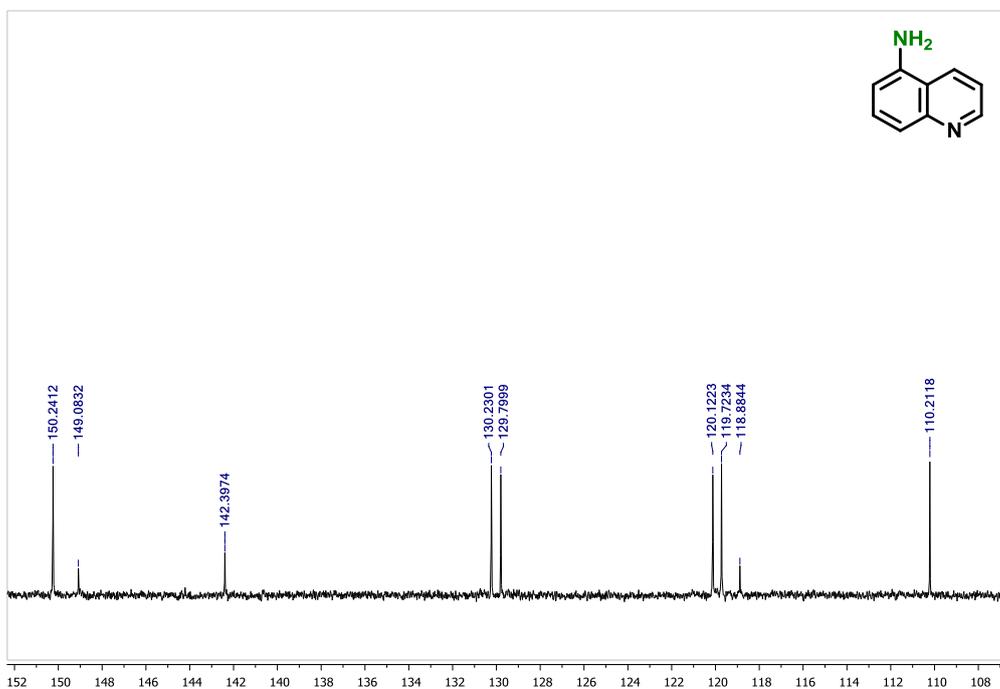
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-cloro-3-aminopiridina (4.20)** $^{13}\text{C}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-cloro-3-aminopiridina (4.20)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5-aminoquinolina (4.21)

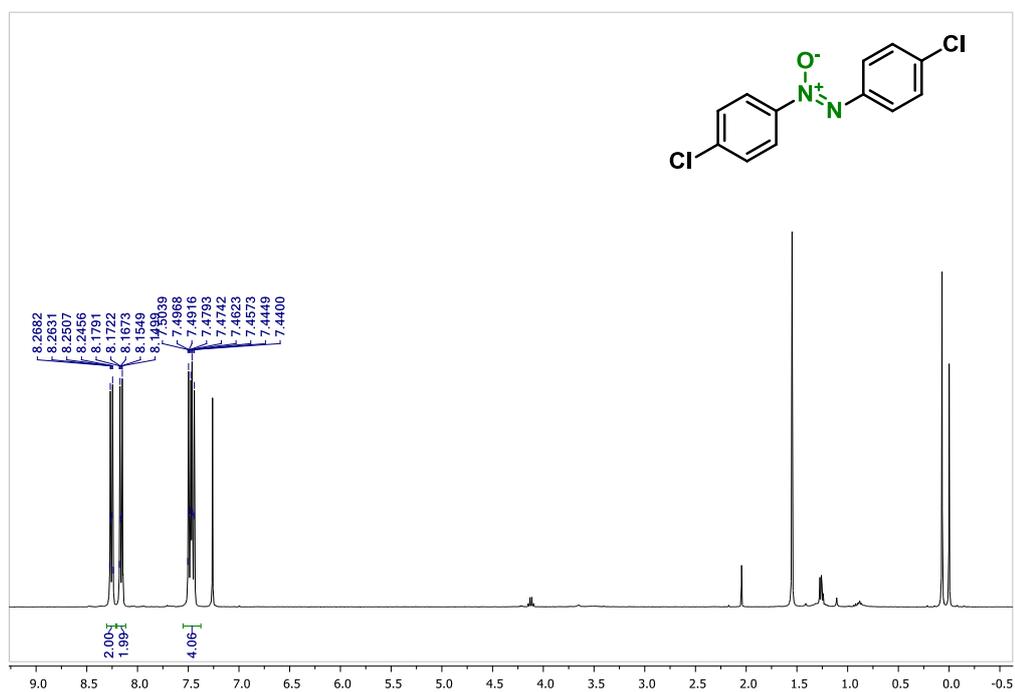


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5-aminoquinolina (4.21)

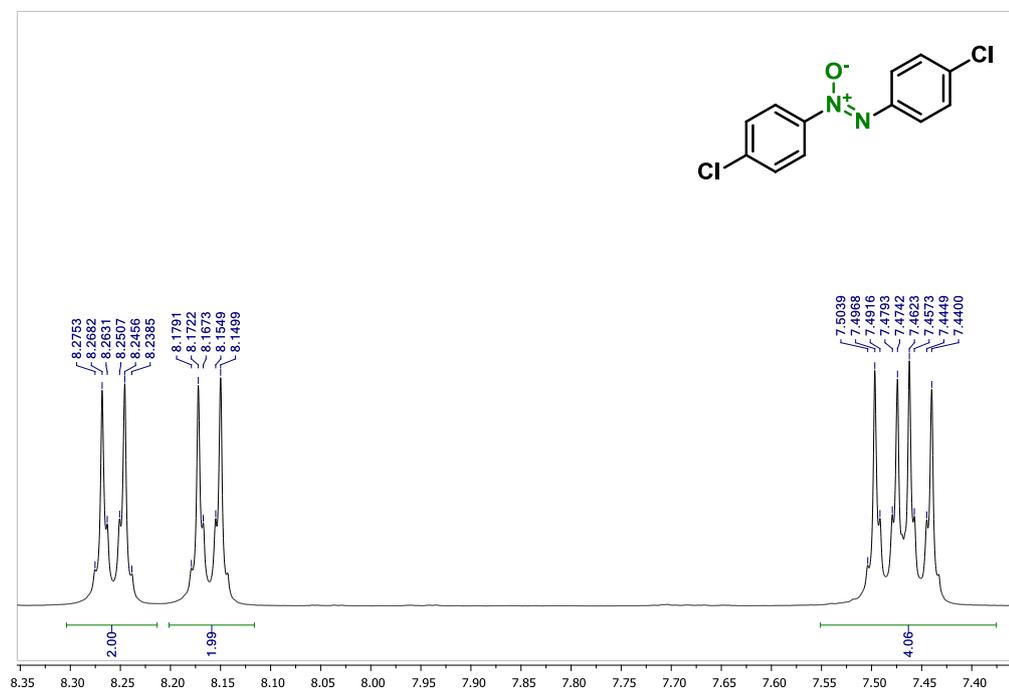


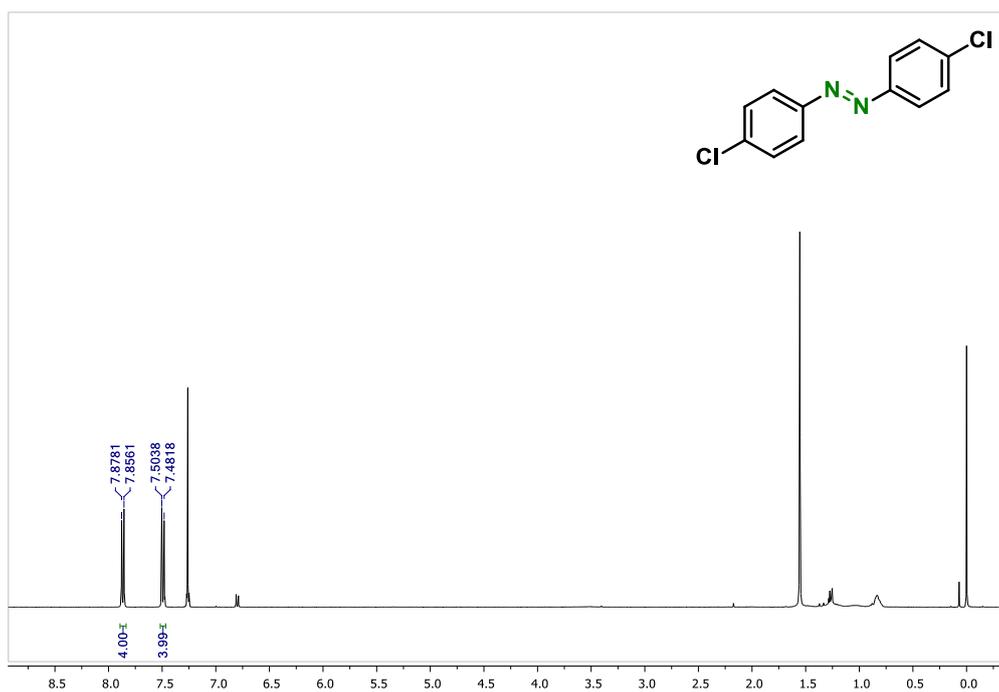
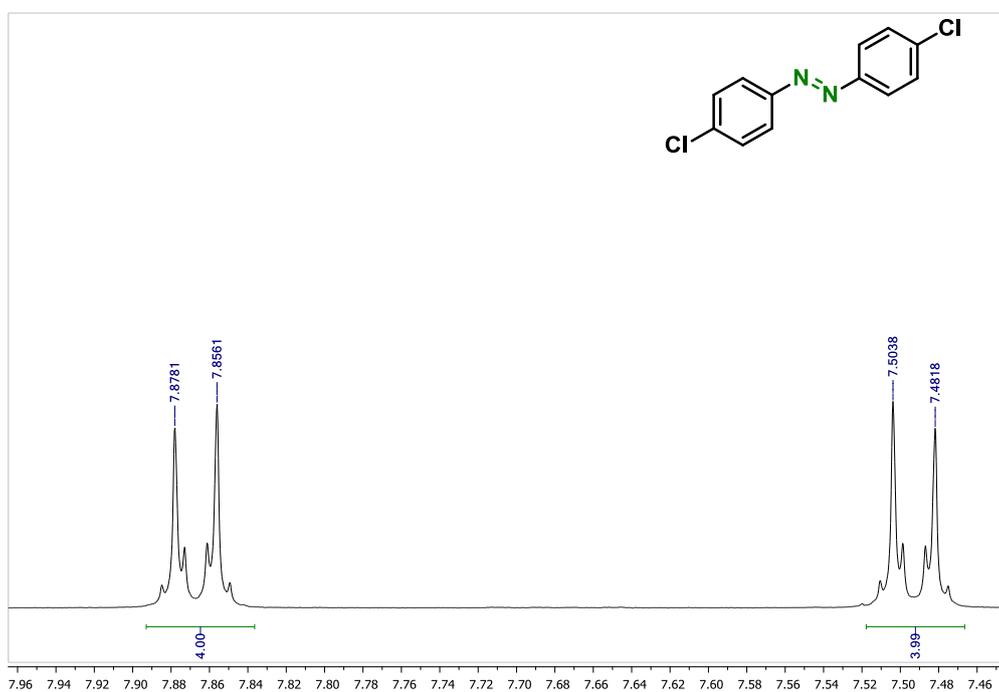
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **5-aminoquinolina (4.21)** $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **5-aminoquinolina (4.21)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4,4'-dicloroazoxibenceno (4.22)**



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4,4'-dicloroazoxibenceno (4.22)**

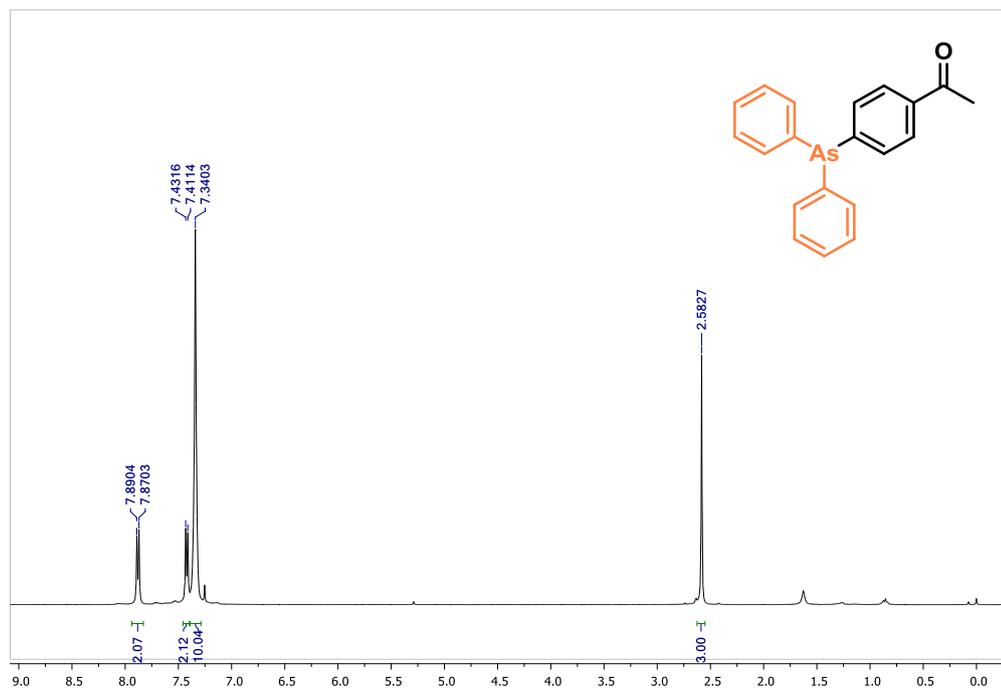


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,4'-dicloroazobenceno (4.22) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,4'-dicloroazobenceno (4.22)

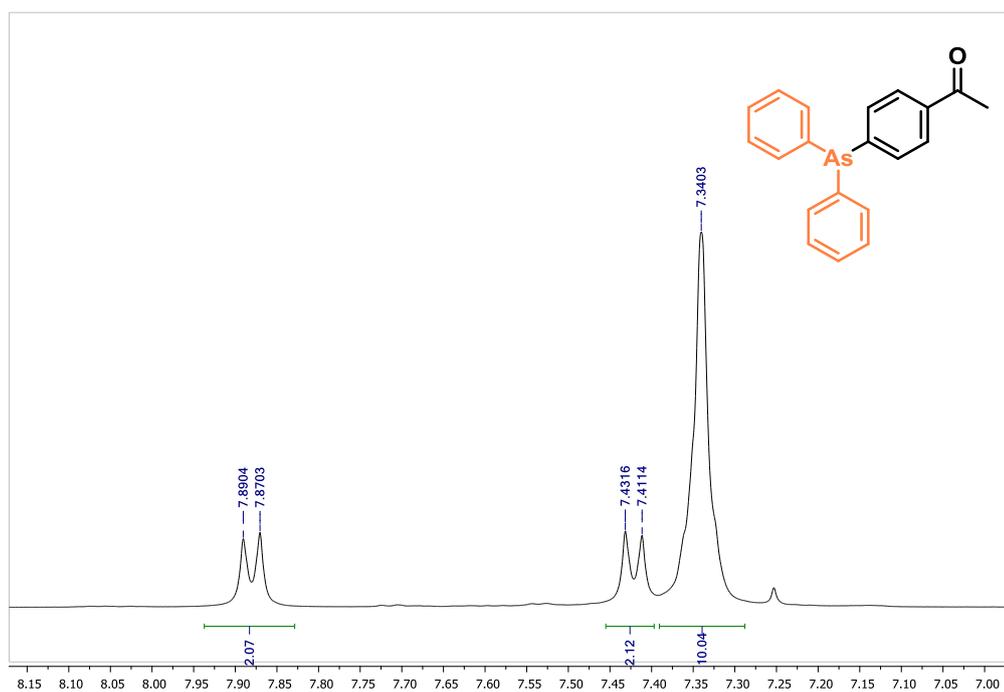
## IV-Sección experimental Capítulo V

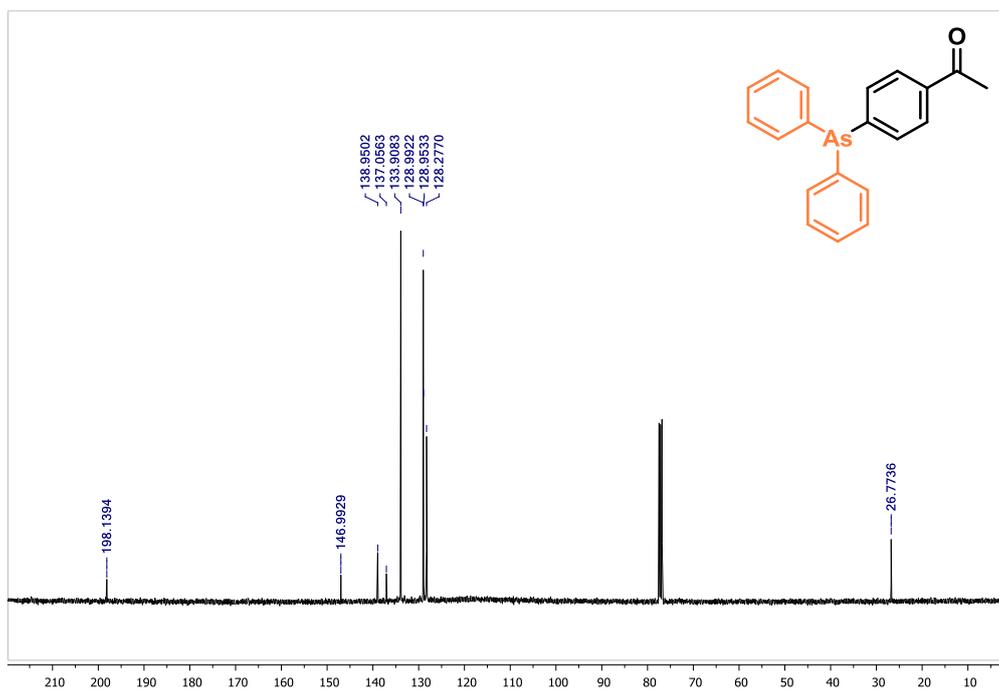
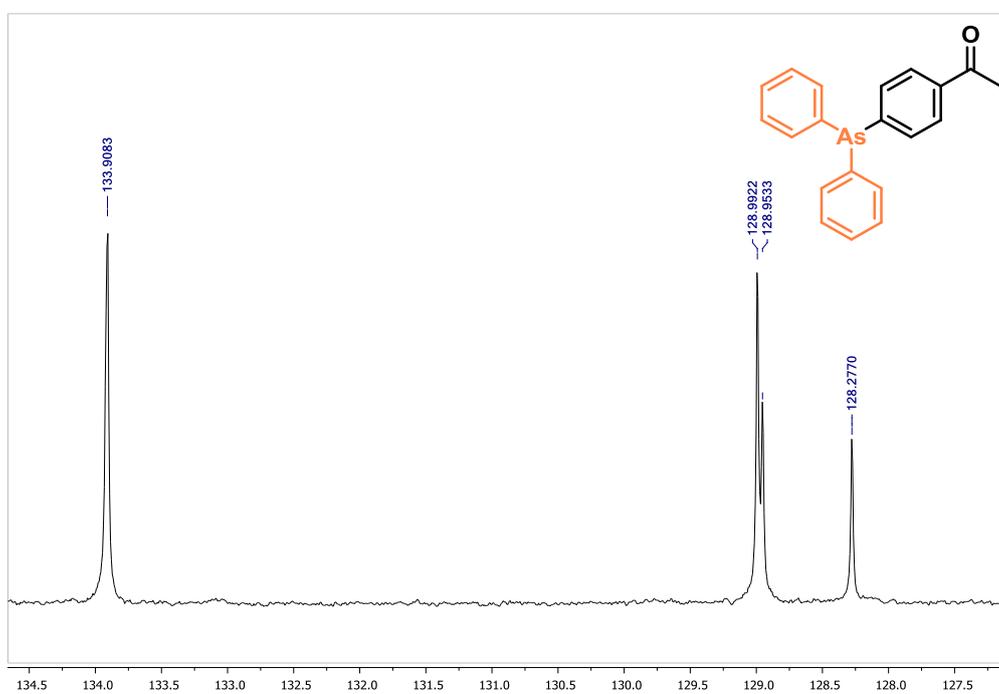
### VI.A- Caracterización de los compuestos sintetizados.

#### $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)

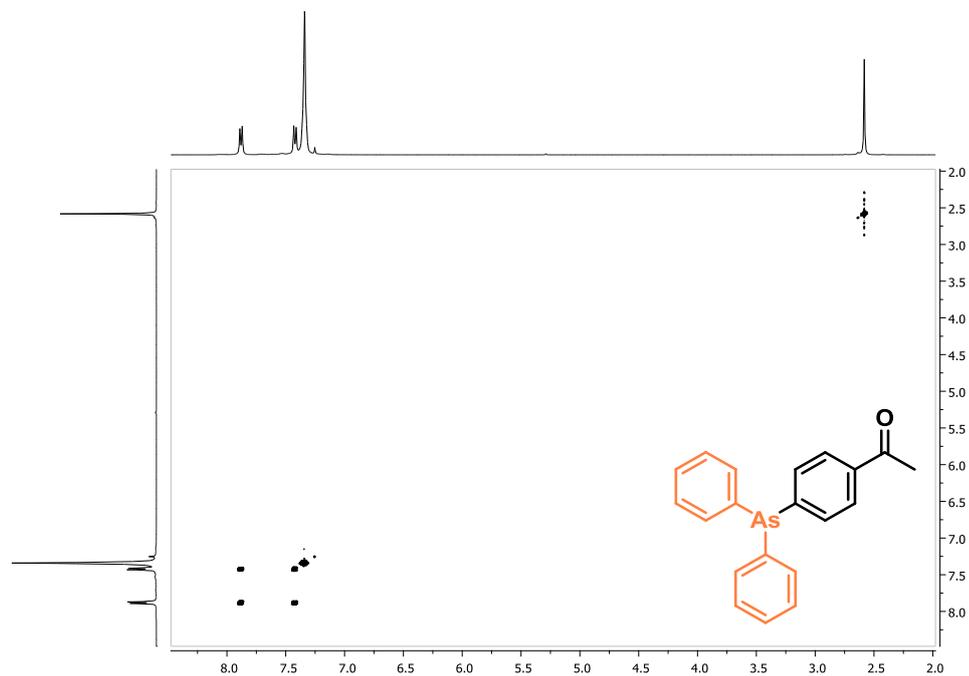


#### $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)

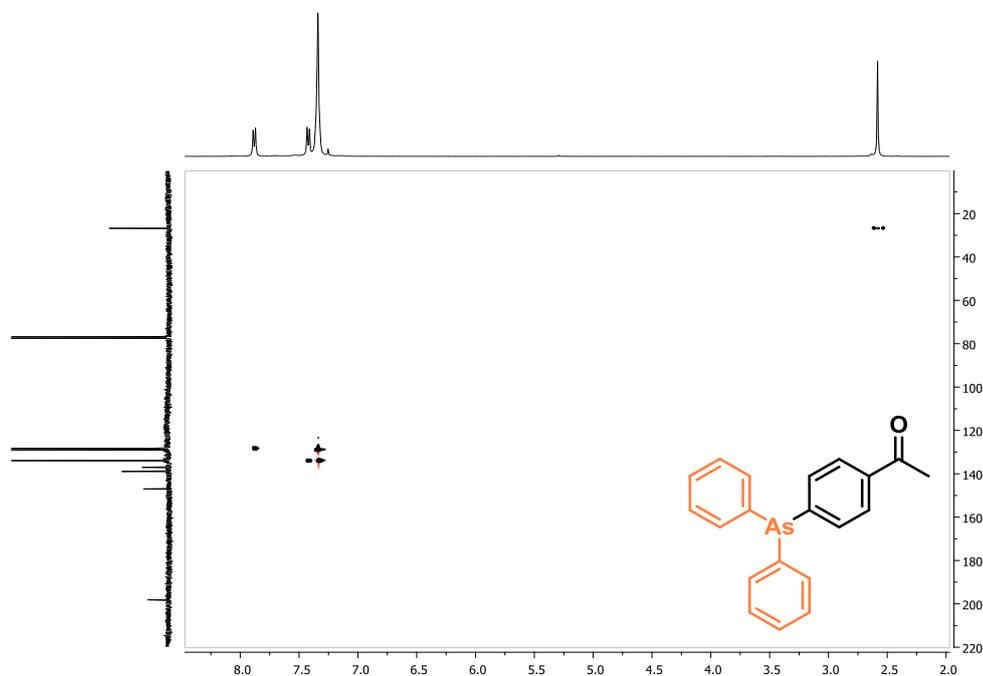


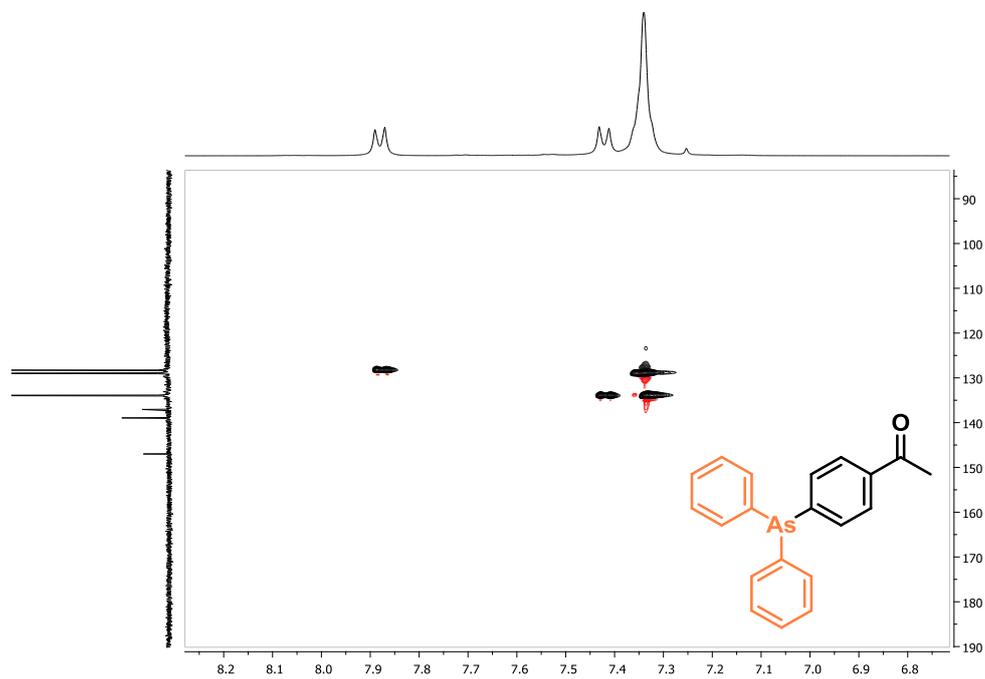
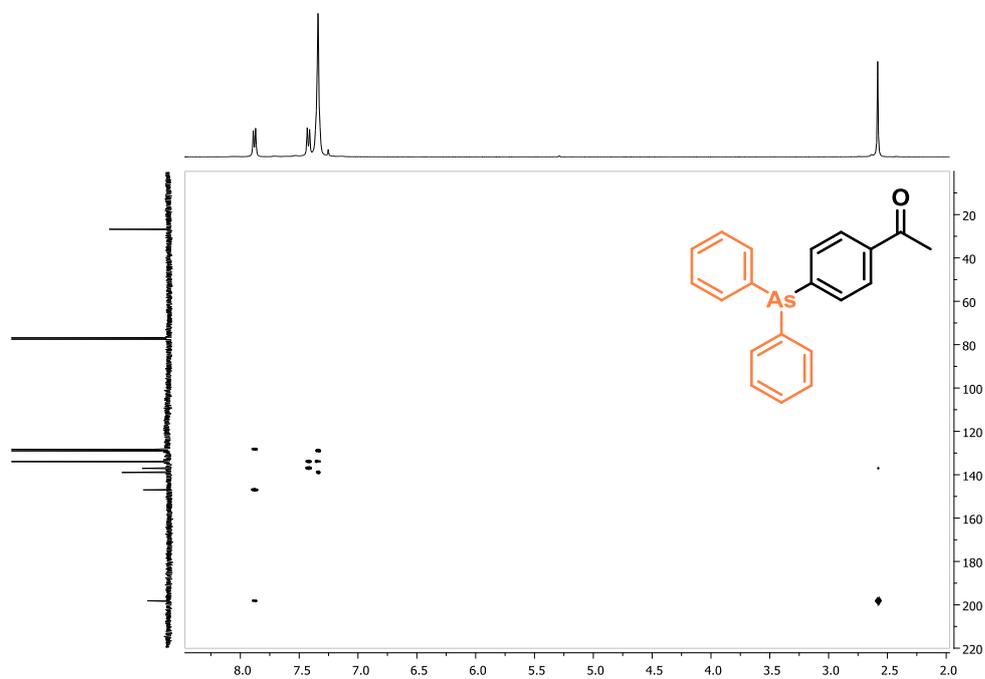
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11) $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)

$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)**

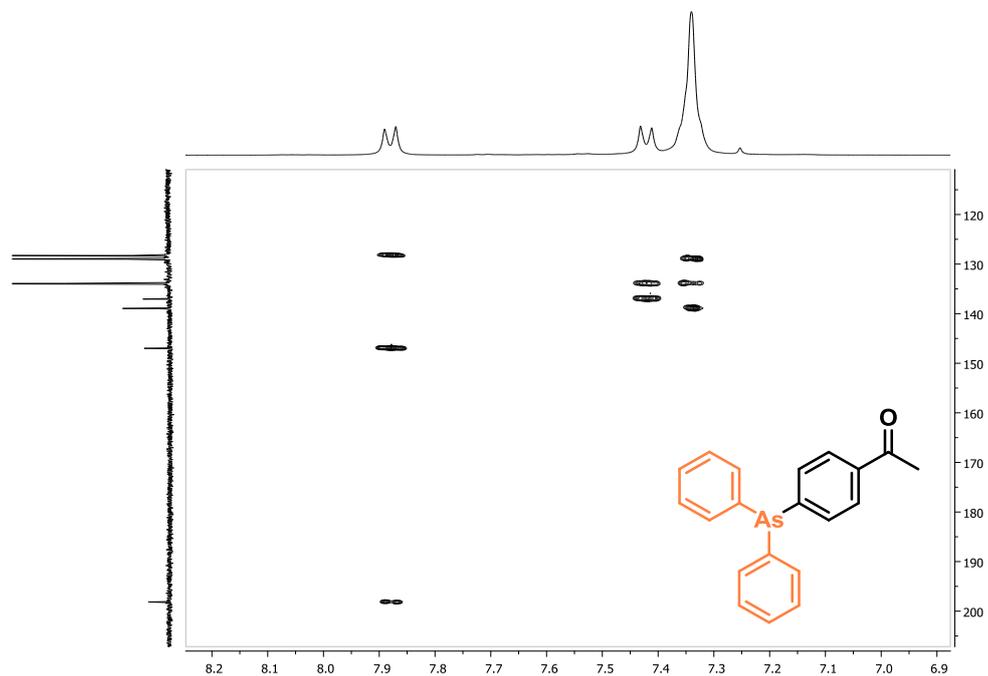


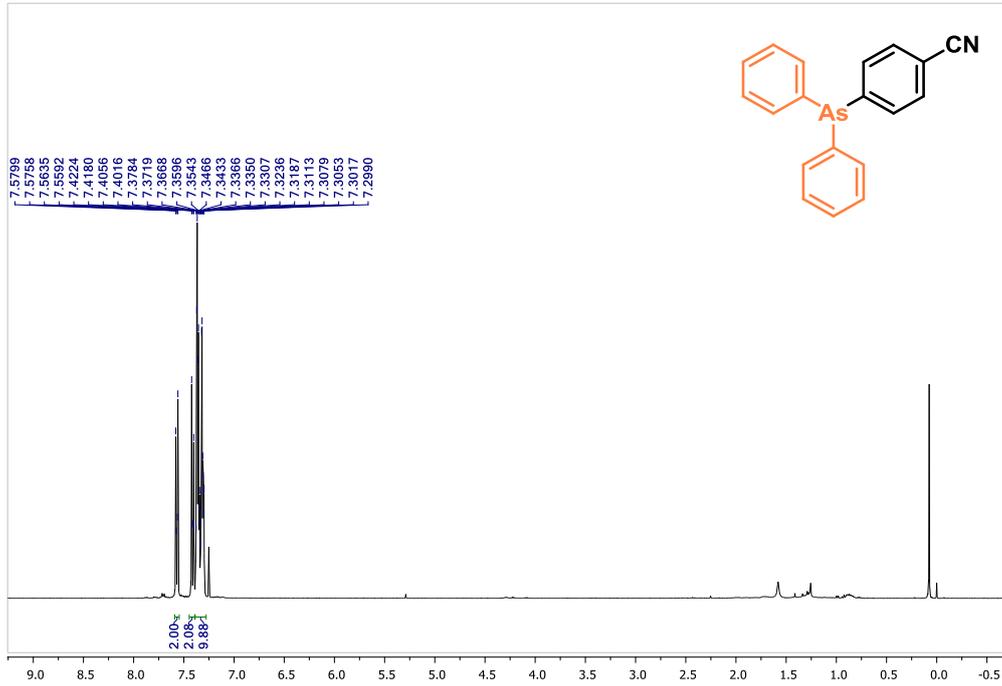
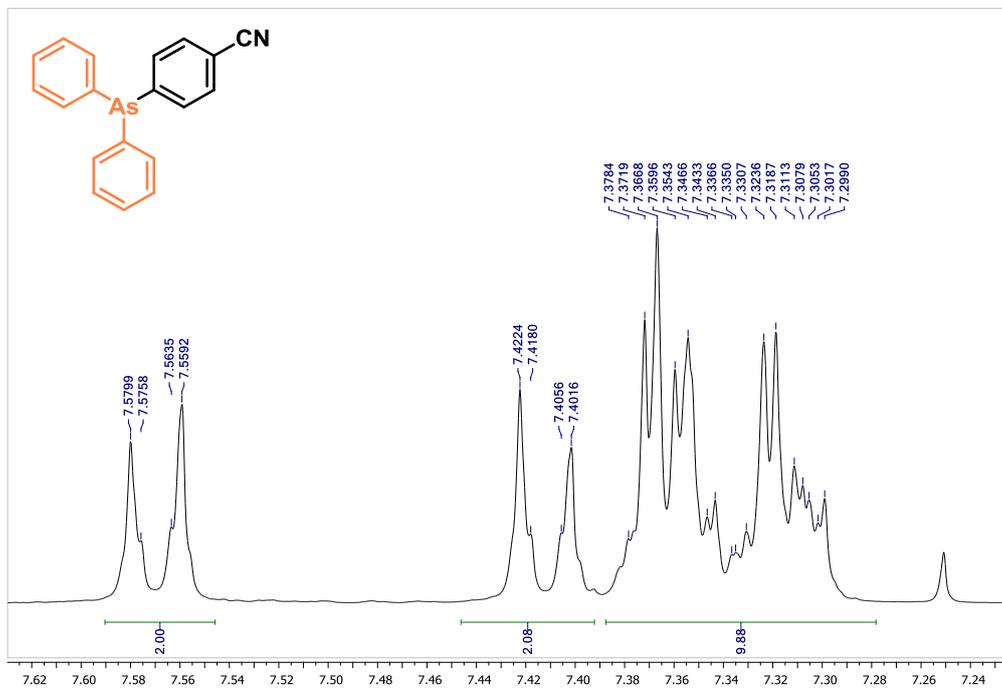
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)**



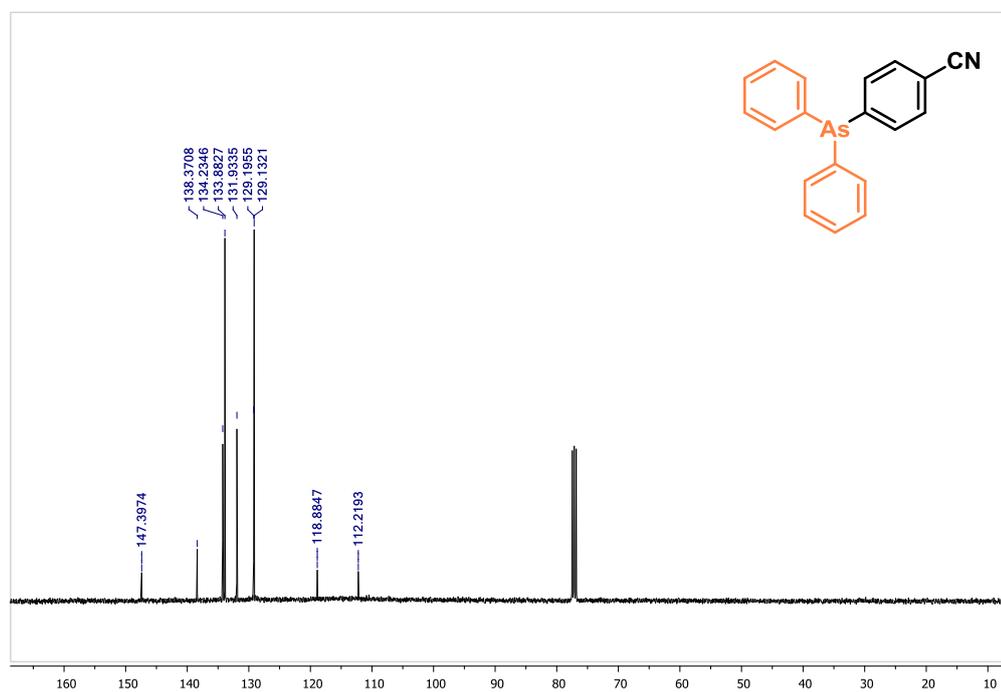
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **1-(4-(difenilarsino)fenil)etanona (5.11)**

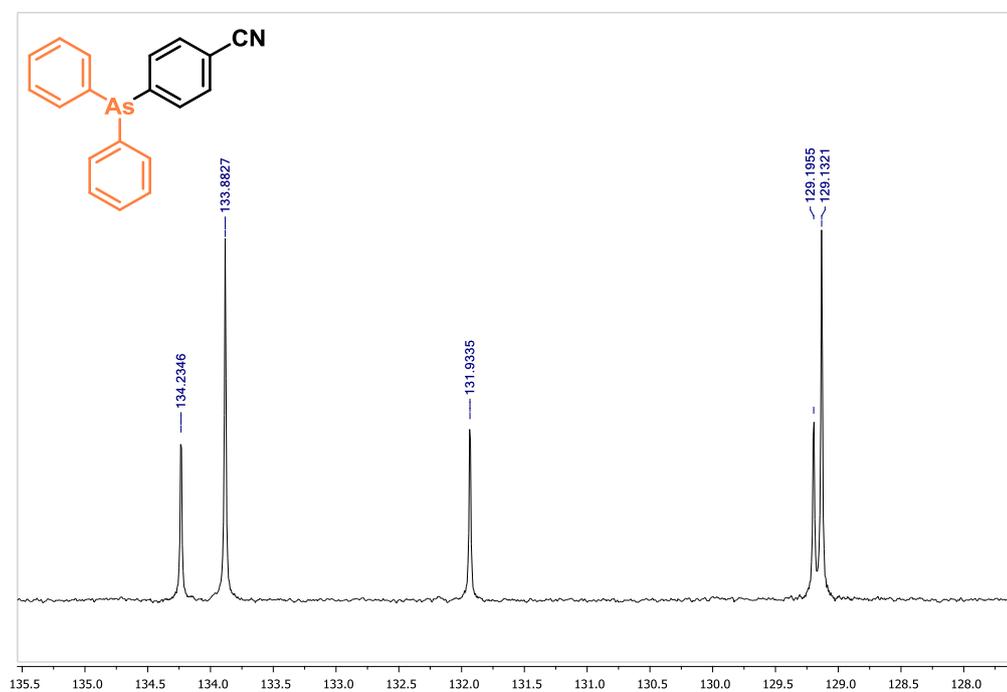


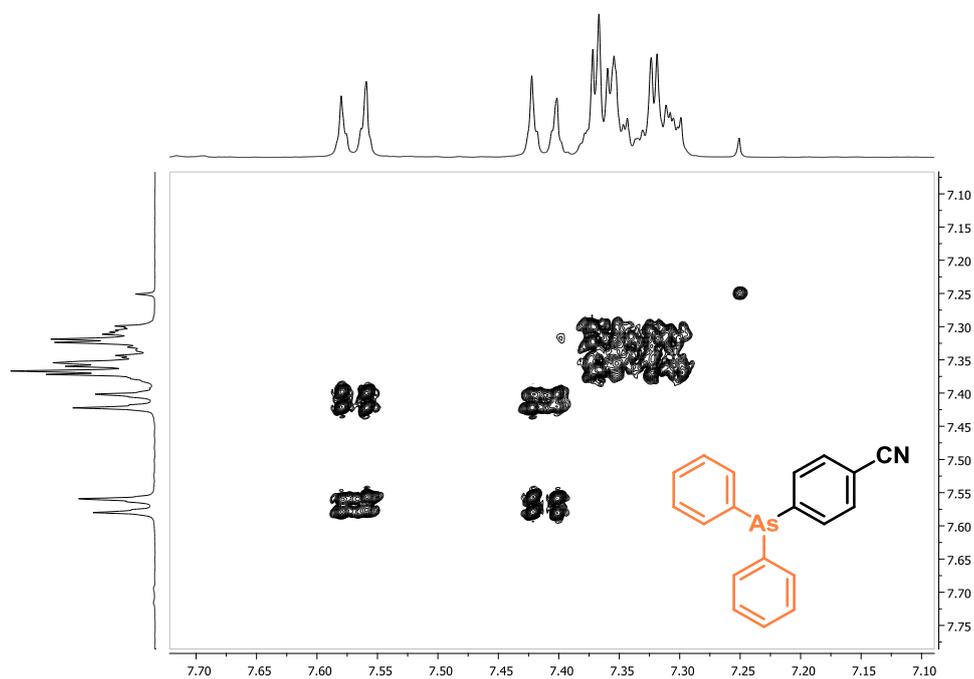
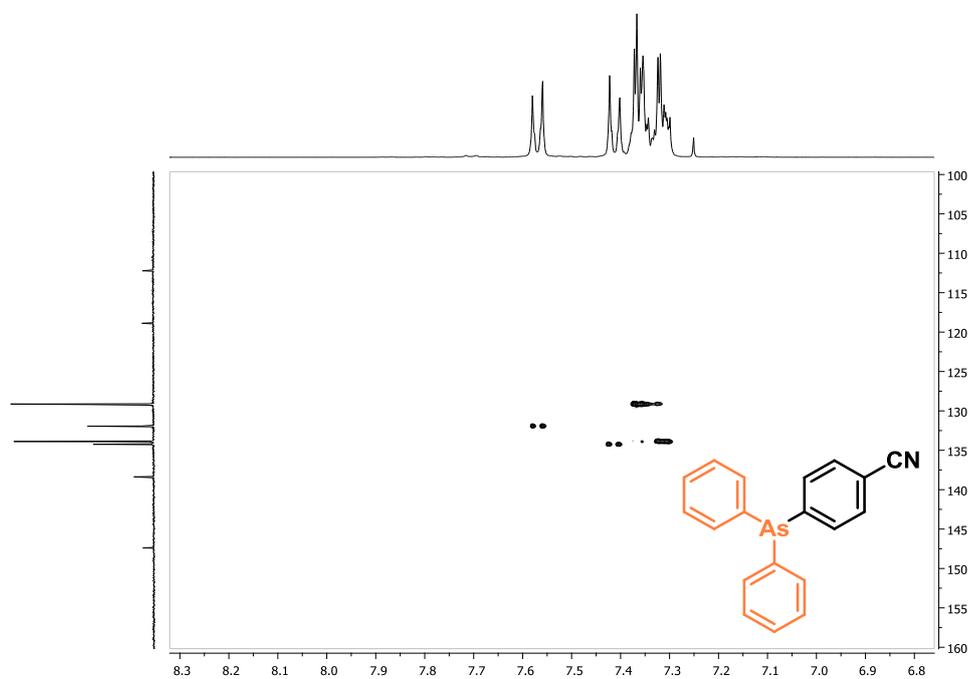
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12) $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)**

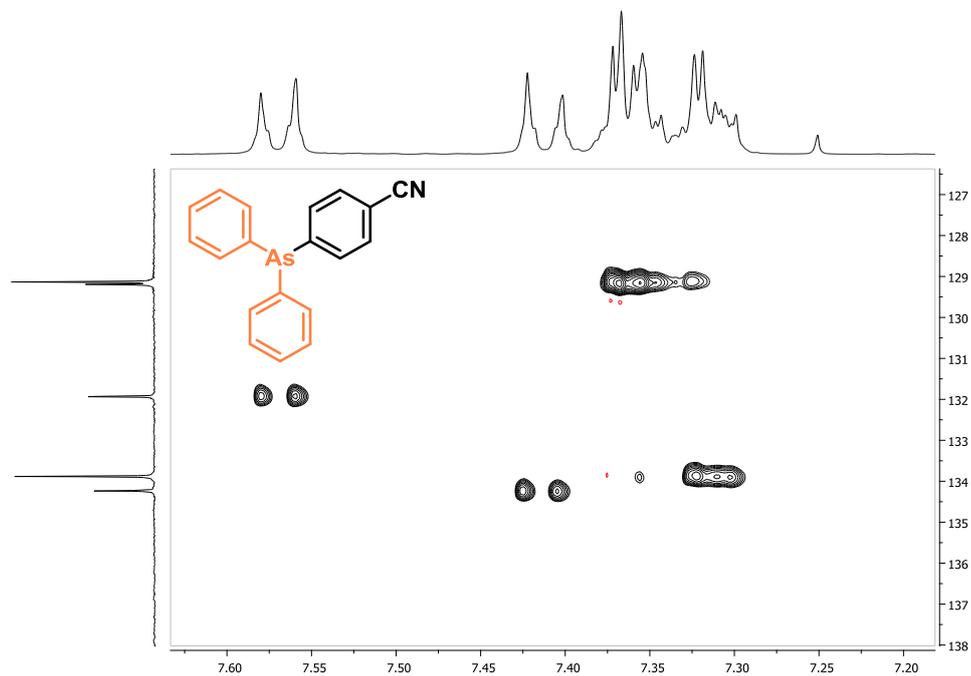


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)**

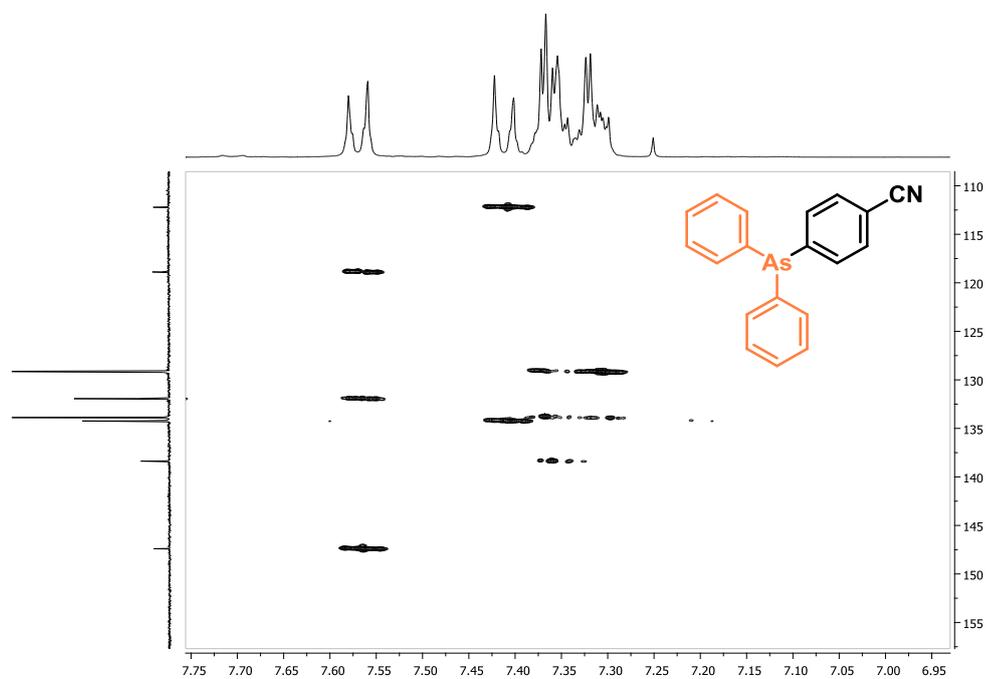


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzotrilo (5.12)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzotrilo (5.12)**

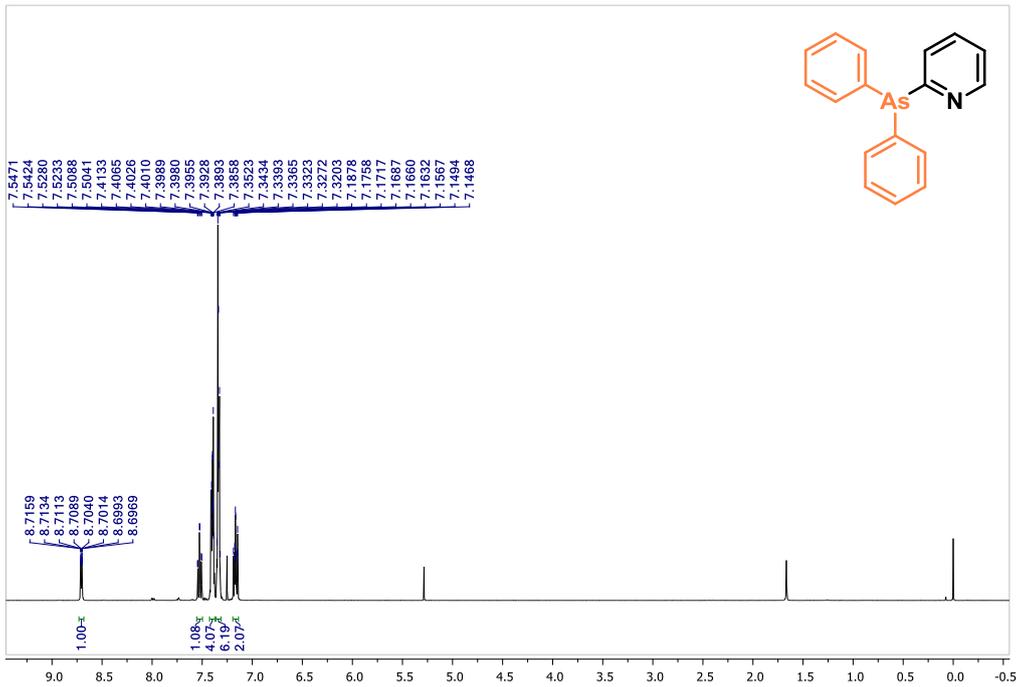
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)**



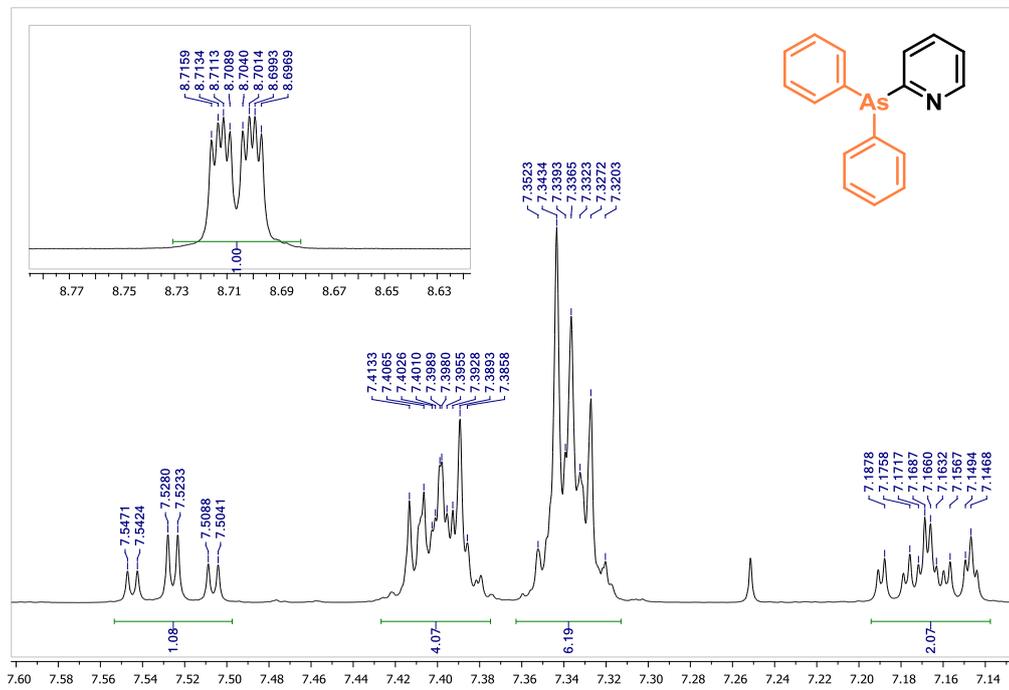
$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **4-(difenilarsino)benzonitrilo (5.12)**



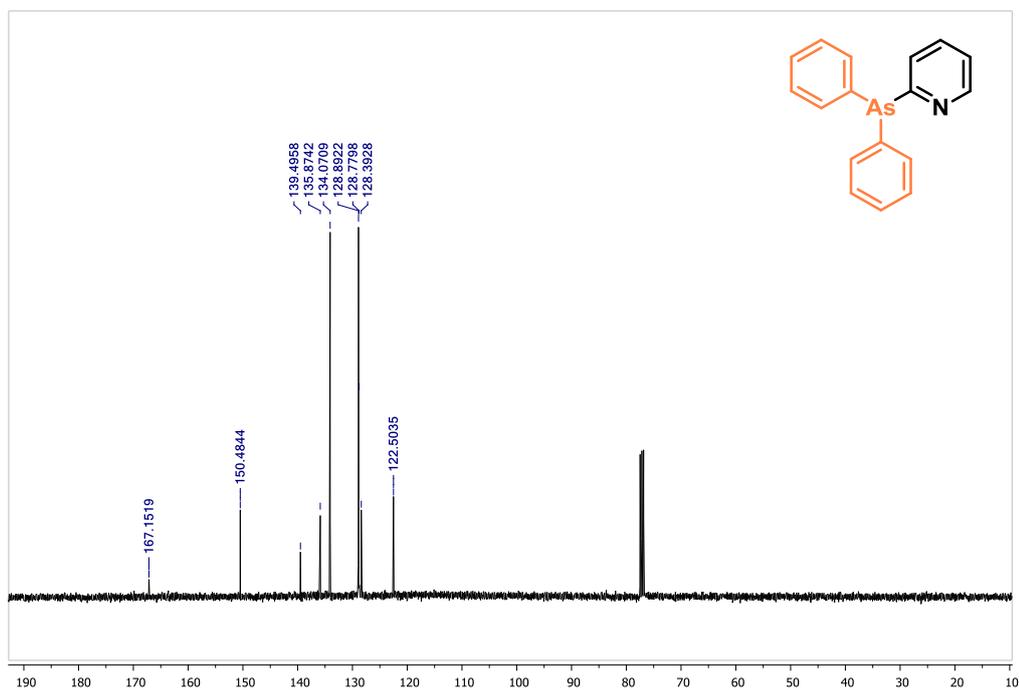
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**



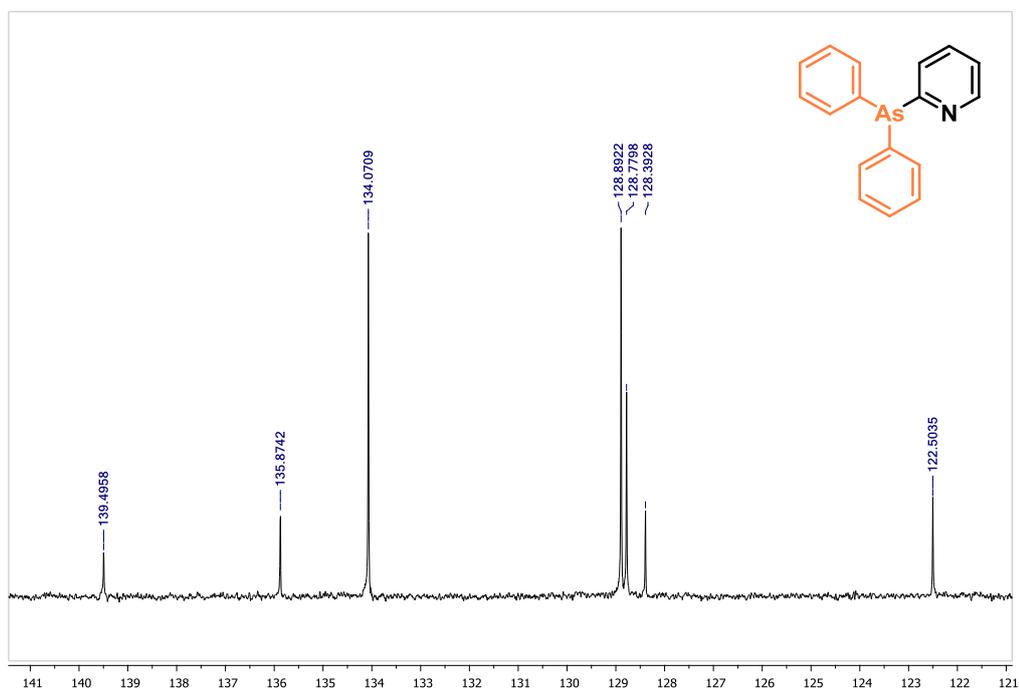
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**

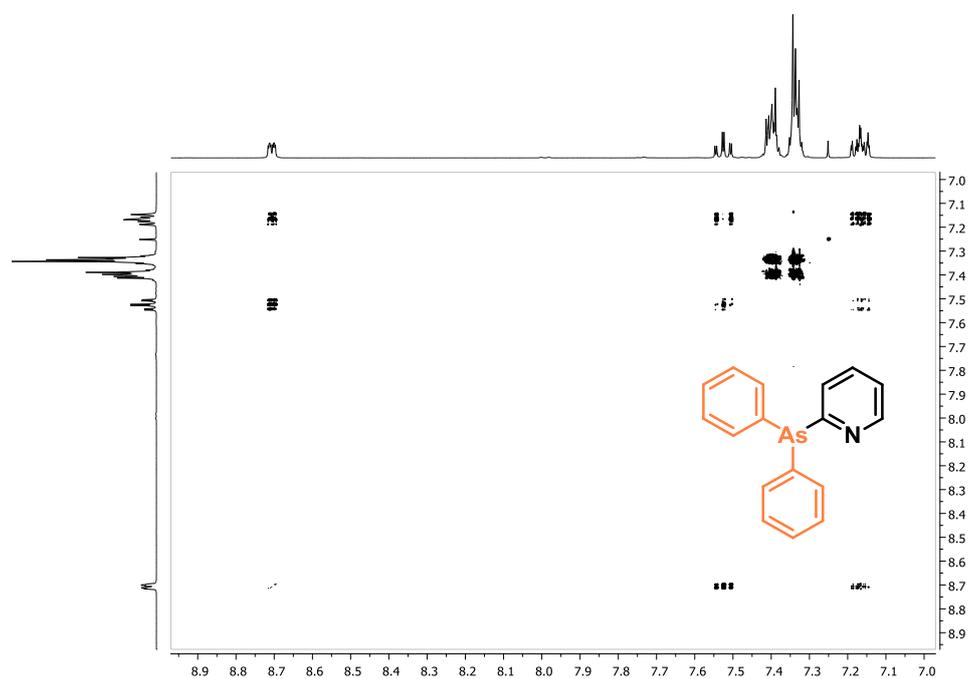
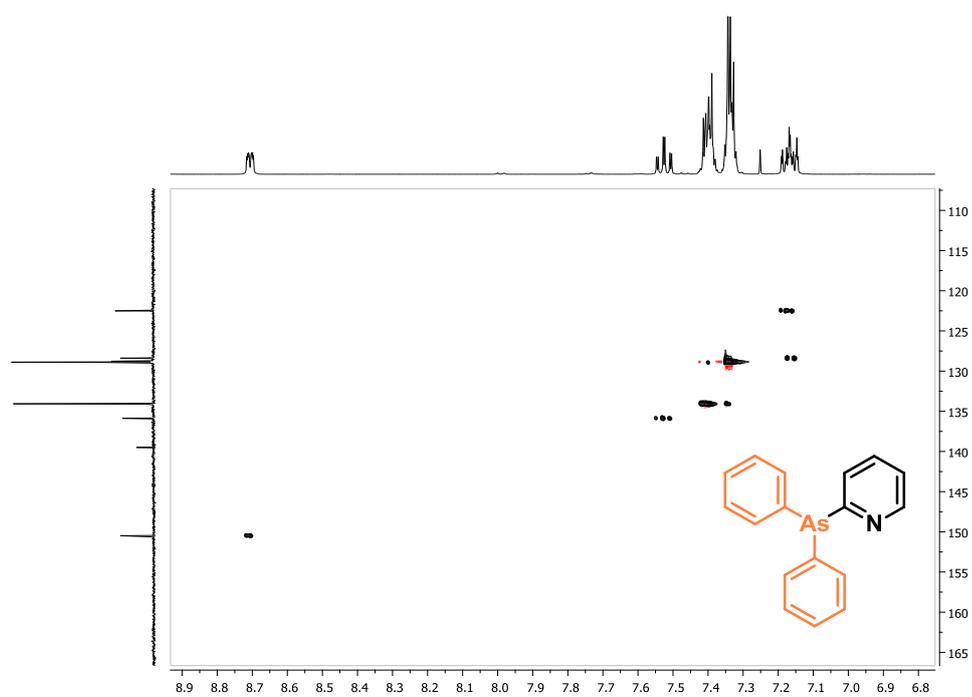


$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**

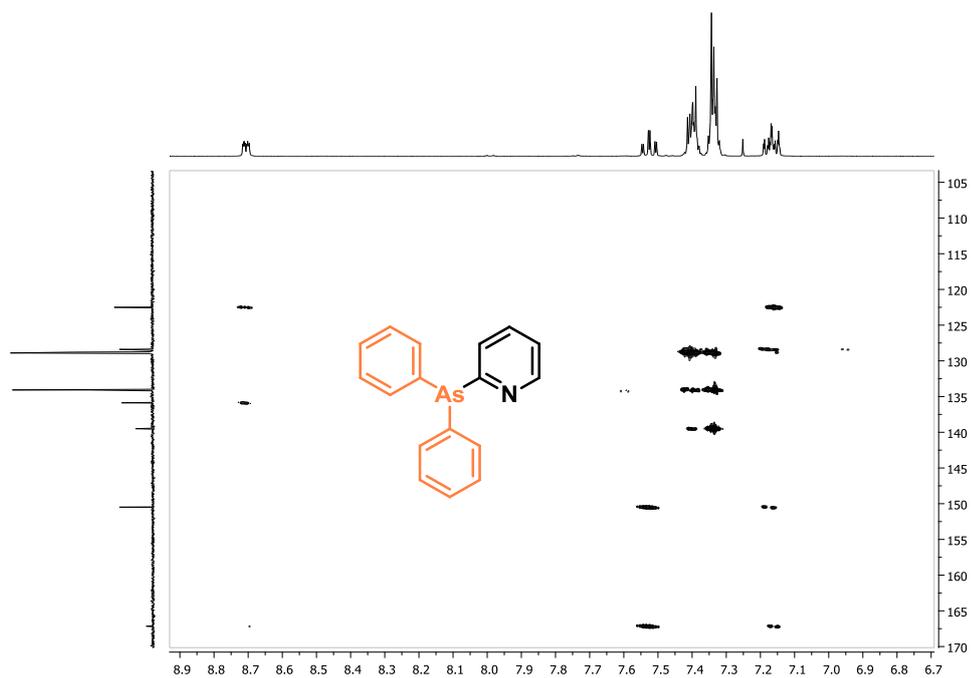


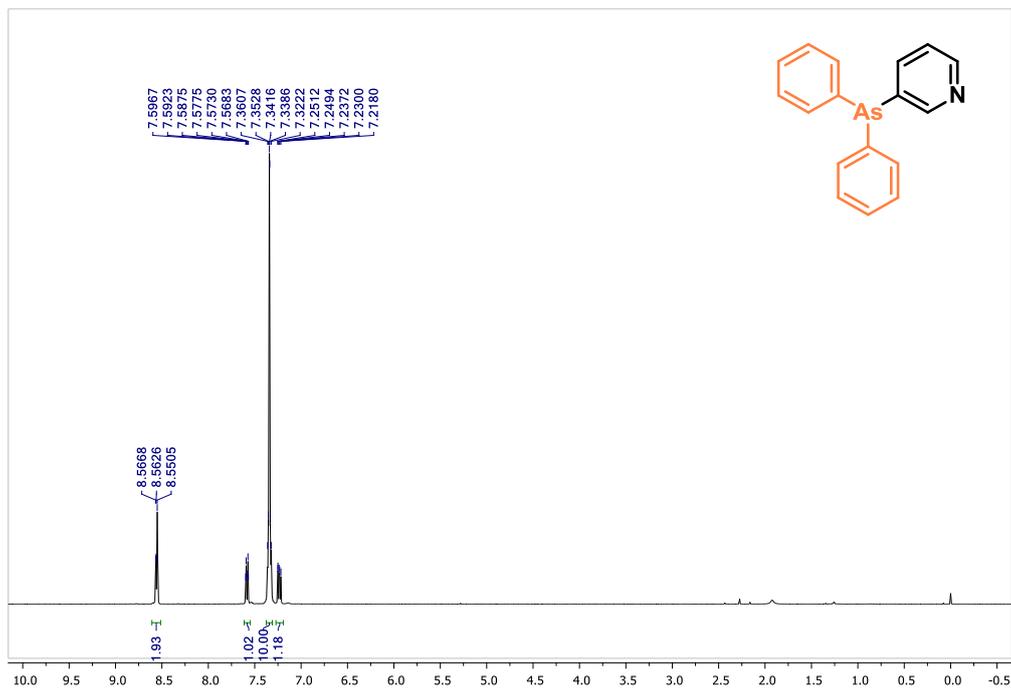
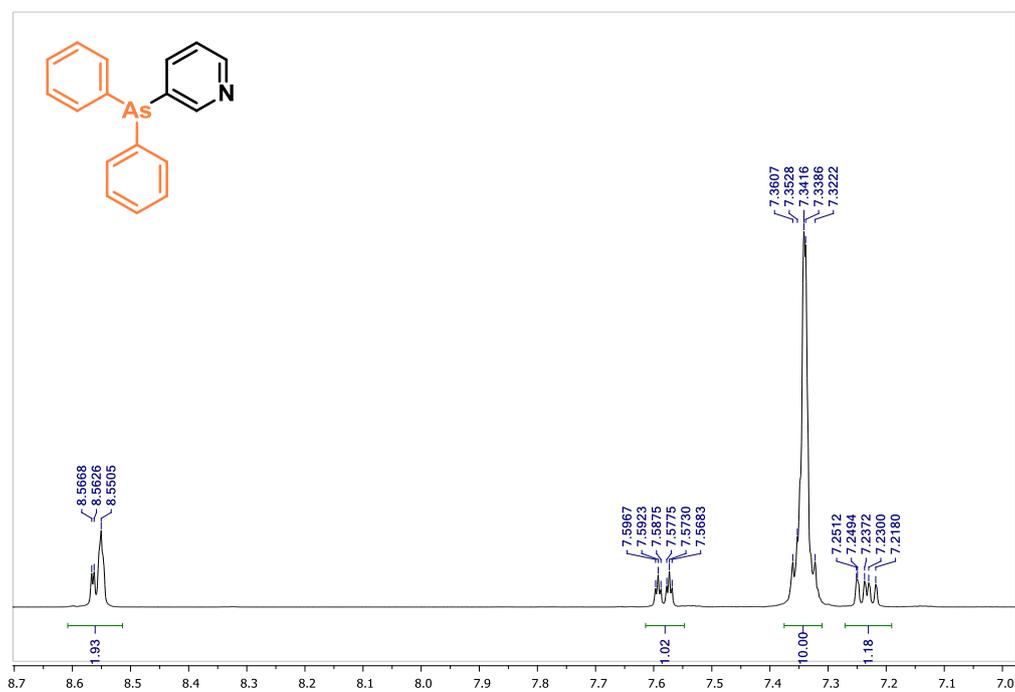
$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**



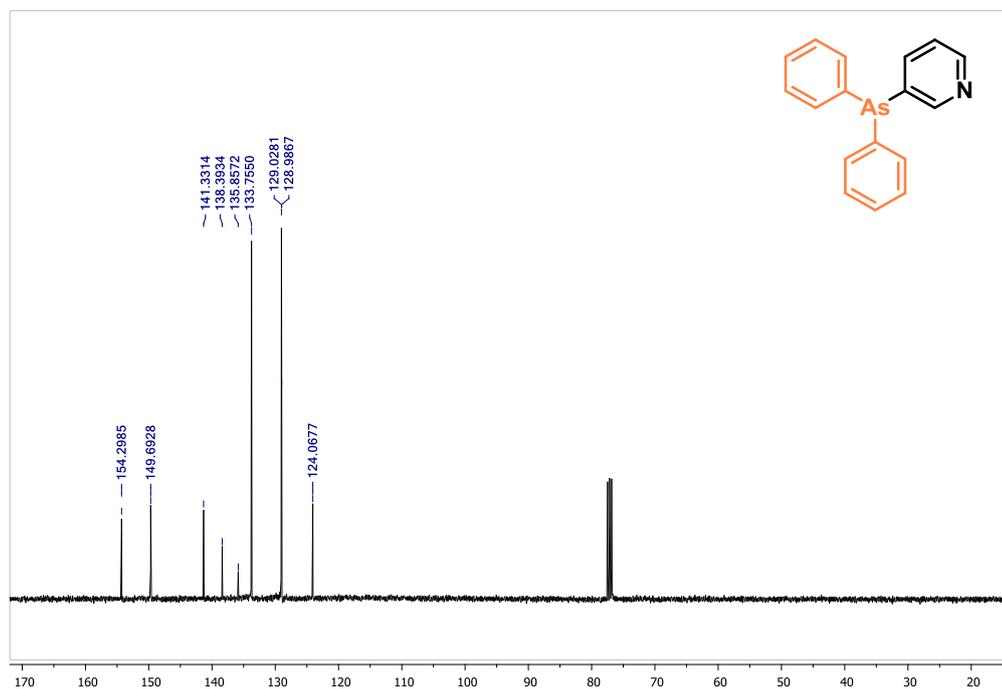
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**

$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**

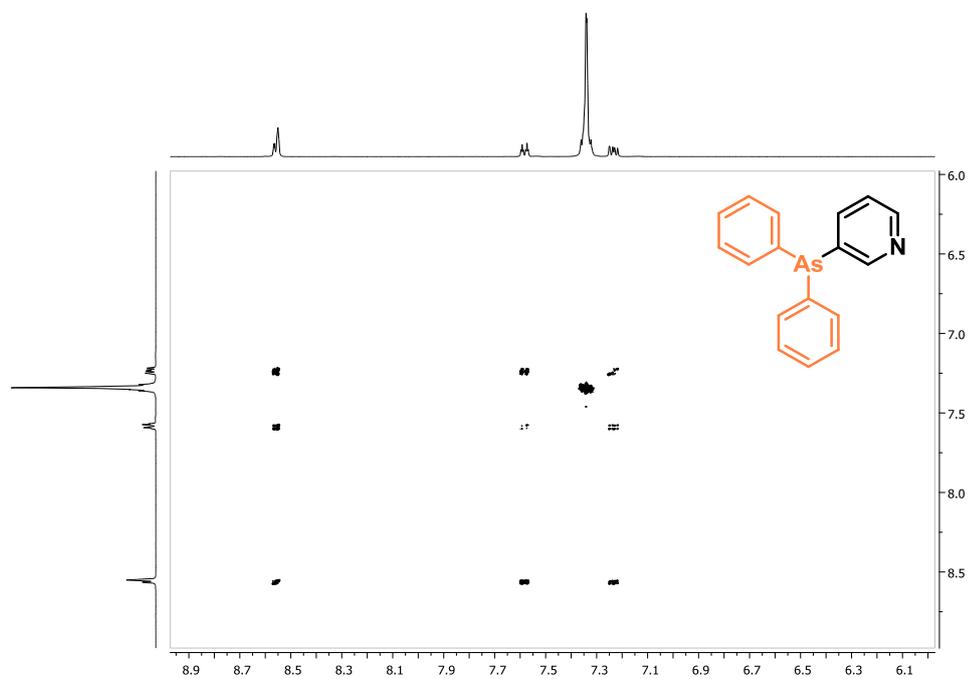


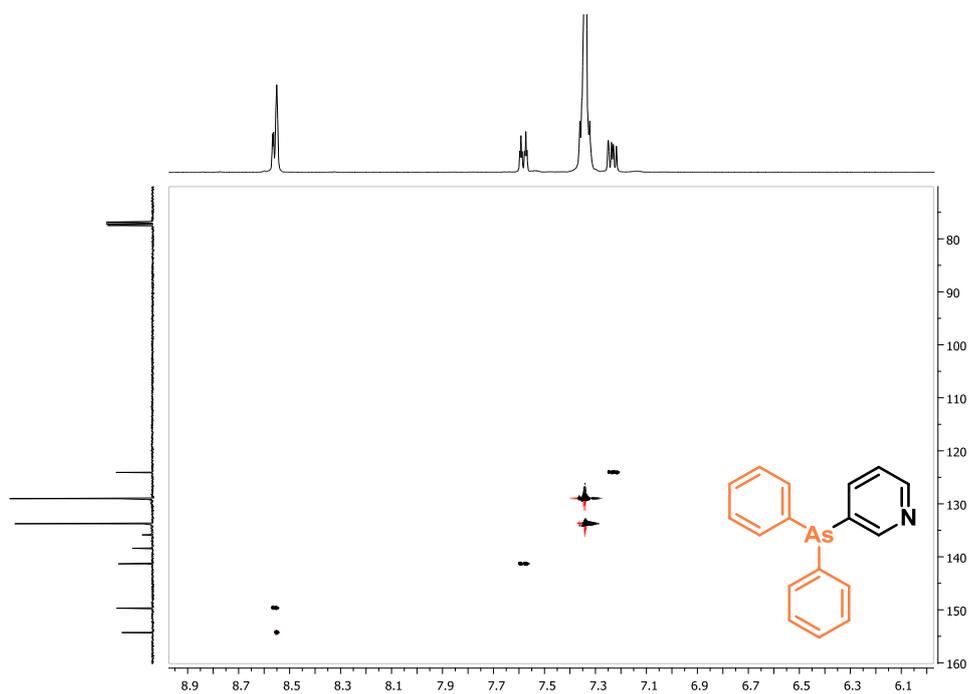
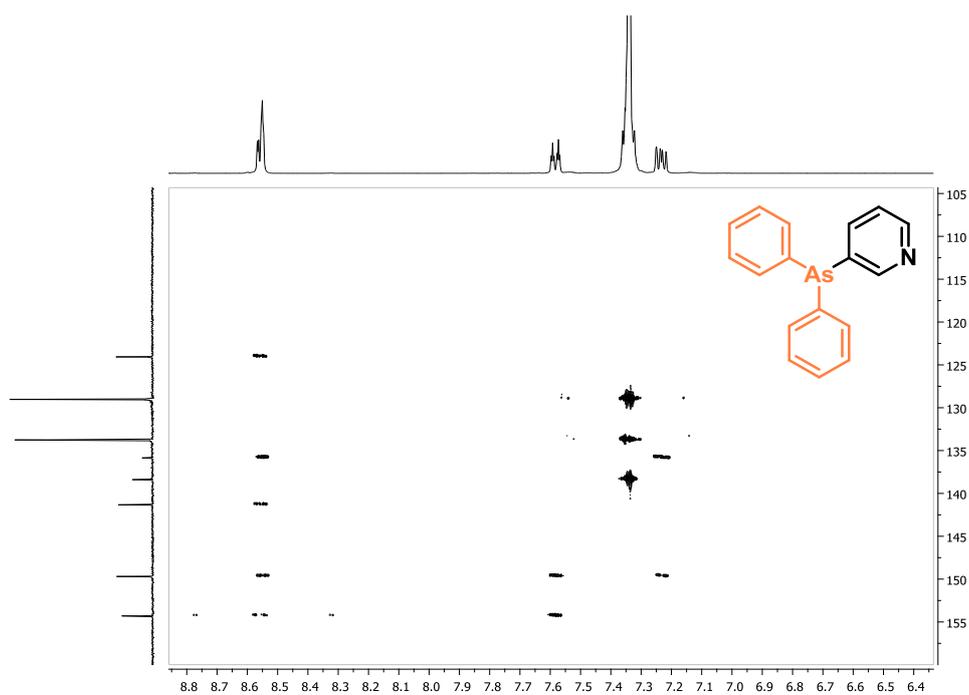
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-(difenilarsino)piridina (5.14)** $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-(difenilarsino)piridina (5.14)**

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-(difenilarsino)piridina (5.14)**



$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **3-(difenilarsino)piridina (5.14)**



$^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)** $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **2-(difenilarsino)piridina (5.13)**

## **AGRADECIMIENTOS**

Es muy difícil sentarse a escribir esta última parte. Seguro que me voy a olvidar de alguien, sepan perdonarme.

En primer lugar quería agradecer a la Facultad y la Universidad por la educación gratuita y el espacio para seguir desarrollándome como profesional. A Conicet por la beca y a los organismos que no dieron apoyo económico para poder desarrollar el trabajo en el laboratorio.

A la comisión de tesis que me acompañó los 5 años y en especial a la Dra. Pierini que me ayudó mucho en la parte final de la escritura. A Sandra por haberme dado un lugar en el grupo y por ayudarme en mi crecimiento tanto personal como profesional.

A mis compañeros del laboratorio 107 por ser los mejores compañeros que podría haber tenido. Aprendí muchísimo de química y disfrute todos los momentos adentro y afuera del laboratorio. No podría haber terminado la tesis si no fuera por ustedes. A Euge por todo. Aprendí mucho de química y de la vida, gracias por tu amistad y complicidad. A Walter por tener esa energía que contagia a cualquiera y por bancarme en mis momentos difíciles. Sos un groso chiquitín, sabelo. A Gise, mi hermana académica, por todo lo que ayudaste siempre, sin importar nada. A Javi B, por darme una mano en todo aunque estés ocupado en otra cosa, siempre tuviste tiempo para ayudar y transmitir tus conocimientos. A Javi G, por apoyarme cada vez que lo necesité y por todos los mates a la mañana tempranito (la verdad es que se extrañan). A Silvia B, por acompañarme en todos los momentos. A Pauli, por dejarme ser tu compañera en esta aventura de las NPs, aprendí muchísimo de vos. A Daiann, mi otro hermano académico, por toda la buena onda y nuestras charlas de la vida. A Matthias, por sus ganas de aprender y paciencia para entender mi inglés rústico.

Obvio que no puedo olvidarme del resto del ET team!!! A Nativity por ser muy buena compañera conmigo, cada vez que necesité algo, fuiste la primera en ayudar! A Dani Caminos, gracias por la tapa. Lograste retratar todo lo que me gusta en una muy buena forma. A Pupi (se te va a extrañar), Marce, Solsito, Beto, Jorge, Nati P, Rodri (para mi sos de orgánica jaja!), Paty, Lili, Fede, Gaby, Manu, Tinchito, Juan Pablo, Luci, Silvi S, Willber, Adrián, Fabri B, Lydia, Tomás, Dafne (con su buena onda siempre), Leandro y Mariana por ser parte de esta tesis. A los profes del grupo Dr. Rossi, Alicia, Ana, Juan y María Teresa.

A los pequeños del grupo: Nacho, Andrés, Sofi, Juli y Mica. A Sofi que se animó a trabajar conmigo. La verdad es que terminé aprendiendo más de lo que te pude transmitir. Gracias por la buena onda y la predisposición a trabajar y aprender. Nacho (para mi sos del 107, aunque digas lo contrario, jajaja!) y Andrés por compartir mis locuras musicales entre el teatro y la música irlandesa. Son unos grosos chicos.

Quiero hacer un apartado especial para mi amigo Adrián, la persona más buena, brillante, honesta, humilde y apasionada por la química. No pierdas eso amigo. Necesitamos mucha gente como vos, que ama lo que hace. Aquí aplica la frase célebre de nuestro Dr. Barbicio: "Cuando sea grande quiero ser como el Adri". Es cierto, si alguna vez crezco, sos mi modelo a seguir.

A mis queridísimas colombianas Diana P. y Cata C. Gracias por su amistad. Fue muy lindo poder conocerlas! Diana P. gracias por todo, sabes que valoro mucho todo lo que hiciste y haces por mí. A Fabri Politano por ayudarme con el equipo de microondas cada vez que lo necesité (El Capítulo II lo terminé gracias a vos!) y a Willy White por su gran ayuda con el HPLC.

En fin, a todo el Departamento de Química Orgánica de la Facultad, incluyendo a Gloria, Kike, Julio, Raúl y Ma. Laura (para mi sos de Orgánica, qué es eso de INFIQC, jajaja!).

Por otro lado no quiero olvidarme de mis compañeros de la carrera: Meli, Cintia, Christian M, Pili, Agus DB, Guido, Pupi y Vir con los que compartí muchísimas horas y risas. A la Dra. Gabriela Lacconi y al Dr. Luis Pérez por ayudarme cada vez que lo necesité cuando me aventuré en el campo de la electroquímica.

A mis amigos de la vida y mis maestros: Guille, Nati, Meli, Iván, Silvia, Daniel, Damián y Fernando. Ustedes son los que me hicieron creer que podía tener amigos y también que podía hacer música y compartirla nuevamente. Por darme ánimo cada vez que lo necesité y también un par de retos que nunca estuvieron de más. Siempre me ayudaron a crecer como persona y en la música. Mil gracias!!! Son mi cable a tierra. A Tere por saber escucharme y reírse de las pavadas que hablo. A mis nuevos compañeros de la Szkoła Mikołaj Kopernik, que me han hecho el aguante en este último tramo a pesar de mi cerebro quemado, y que pronto se darán cuenta que salí fallada de fábrica, la tesis era la excusa.

Y finalmente a la familia. Yo creo que ellos saben todo lo el esfuerzo y las ganas que dejé en estos años que pasaron. Son los que me veían irme temprano y volver entrada la tarde. Ma y Pa, aunque no entiende de química (jaja), entienden de la vida y eso es lo más importante y ojalá pudieran tener un doctorado *honoris causa* por eso. Tincho y Seba que entienden de Física y eso me salvó las papas muchas veces, supieron acompañarme en cada cambio de humor los cuales son muy frecuentes en mí, en fin, desde que nací. A Nacha y Diana A. por aceptarme así como soy, sin preguntar nada. A Betty por todo su cariño.

En fin, gracias a todas aquellas personas que de una forma u otra me acompañaron en algún momento y formaron parte de mi vida *“porque después de todo he comprendido que lo que el árbol tiene de florido, vive de lo que tiene sepultado.”*