

***“SINTESIS Y APLICACIONES DE LIGANDOS
ARSINAS. ESTUDIOS DE SISTEMAS
CATALÍTICOS DE Pd Y Au”***

GI SELA JULIETA QUINTEROS



-2016-

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

Directora

Dra. Sandra E. Martín

Comisión de Tesis

Dra. Alicia B. Peñéory

Dra. Cristina S. Ortiz

Dr. Raúl E. Carbonio

Evaluador Externo

Dr. Ernesto G. Mata

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	vii
-------------------	-----

RESUMEN.....	xi
--------------	----

CAPÍTULO I

EMPLEO DE LIGANDOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15 EN CATÁLISIS HOMOGÉNEA.....	1
Detalle de contenido.....	3
1.1. COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15	5
1.1.1. Enlace metal-ligando. Consideraciones electrónicas y estéricas del ligando.....	6
1.1.1.1. Medición del factor electrónico del ligando.....	9
1.1.1.2. Medición del factor estérico del ligando	12
1.2. CATÁLISIS HOMOGÉNEA CON METALES DE TRANSICIÓN: Pd Y Au ...	15
1.2.1. Consideraciones generales acerca del Pd como catalizador	16
1.2.1.1. Reactividad del Pd: Reacciones de acoplamiento.....	18
1.2.2. Consideraciones generales acerca del Au como catalizador	20
1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS	23
1.4. BIBLIOGRAFÍA.....	23

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE LIGANDOS BIARILARSINA MEDIANTE REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAUURA ASISTIDA POR MICROONDAS.....	29
Detalle de contenido.....	31
2.1. INTRODUCCIÓN.....	33
2.1.1. Importancia del ligando en catálisis homogénea.....	33
2.1.1.1. Ligandos biarilos	33
2.1.1.2. Ligandos arsina	35
2.1.2. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura	41
2.1.3. Empleo de Microondas como fuente de calentamiento.....	43
2.2. OBJETIVOS.....	45

2.2.1. Objetivo general	45
2.2.2. Objetivos específicos	45
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
2.3.1. Introducción del grupo –AsPh ₂	46
2.3.2. Formación del esqueleto biarilo empleando reacción de Suzuki-Miyaura activada por microondas	47
2.3.3. Formación de complejos Pd/Ligandos biarilarsina	54
2.4. CONCLUSIONES	56
2.5. BIBLIOGRAFÍA.....	58

CAPÍTULO III

APLICACIÓN DE LIGANDOS BIARILARSINA EN REACCIONES CATALIZADAS POR Pd. REACCIÓN DE HECK Y REACCIÓN DE STILLE.....	65
Detalle de contenido	67
3.1. INTRODUCCIÓN.....	69
3.1.1. Reacción de Heck	70
3.1.1.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción	70
3.1.1.2. Empleo de ligandos biarilos en la reacción de Heck.....	73
3.1.1.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Heck	74
3.1.2. Reacción de Stille.....	76
3.1.2.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción	76
3.1.2.2. Empleo de ligandos biarilo en la reacción de Stille	79
3.1.2.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Stille	80
3.2. OBJETIVOS.....	82
3.2.1. Objetivo general	82
3.2.2. Objetivos específicos	83
3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	83
3.3.1. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Heck	84
3.3.2. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Stille.....	95
3.3.3. Aplicación sintética de las reacciones de Stille-Heck acopladas.....	101
3.4. CONCLUSIONES	103
3.5. BIBLIOGRAFÍA.....	104

CAPÍTULO IV

SINTESIS DE COMPLEJOS LIGANDOS ARSINA-Au(I) Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE 1,6-ENINAS	115
Detalle de contenido	117
4.1. INTRODUCCIÓN.....	119
4.1.1. Complejos de Au(I).....	119
4.1.1.1. Tipos de complejos de Au(I).....	121
4.1.1.2. Síntesis de complejos de Au(I).....	125
4.1.2. Reactividad de los complejos de Au(I)	127
4.1.2.1. Reacciones de rearrreglo intramolecular: cicloisomerización de 1,6-eninas	129
4.2. OBJETIVOS.....	133
4.2.1. Objetivo general	133
4.2.2. Objetivos específicos	134
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	135
4.3.1. Síntesis de complejos de Au(I).....	135
4.3.2. Actividad catalítica de complejos de Au(I)-ligandos arsina en ciclizaciones de eninas.....	153
4.4. CONCLUSIÓN	161
4.5. BIBLIOGRAFÍA.....	163

CAPÍTULO V

C-H ACTIVACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR Pd. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS FUSIONADOS.....	169
Detalle de contenido	171
5.1. INTRODUCCIÓN.....	173
5.1.1. Consideraciones generales acerca de las reacciones de C-H activación	173
5.1.1.1. Indoles como sustratos en las reacciones de C-H activación	177
5.1.2. Indoloquinolinonas	186
5.2. OBJETIVOS.....	191
5.2.1 Objetivo general	191
5.2.2 Objetivos específicos	192

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	193
5.3.1. Síntesis de los sustratos de reacción	193
5.3.2. Reacciones de C-H activación catalizadas por Pd	96
5.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.....	196
5.3.2.2. Evaluación de distintas <i>N</i> -metilcarboxamidas como sustratos de reacción.....	203
5.3.2.3. Mecanismos de reacción propuestos	207
5.4. CONCLUSIÓN	214
5.5. BIBLIOGRAFÍA.....	216

CAPÍTULO VI

6.1. CONCLUSIONES GENERALES	227
-----------------------------------	-----

CAPÍTULO VII

SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	231
Detalle de contenido	233
7.1. PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS GENERALES.....	235
7.1.1. Instrumental de análisis.....	235
7.1.2. Materiales generales	236
7.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO II.....	236
7.2.1. Reactivos utilizados.....	236
7.2.2. Métodos sintéticos.....	237
7.2.2.1. Síntesis de 2-(bromofenil)difenilarsina (14).....	237
7.2.2.2. Síntesis de los ligandos biarilarsina L1-L9	238
7.2.2.3. Síntesis del complejo Pd/ L6 (18)	239
7.2.3. Caracterización de los compuestos sintetizados.....	239
7.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO III	243
7.3.1. Reactivos utilizados.....	243
7.3.2. Métodos sintéticos.....	244
7.3.2.1. Síntesis del ligando diOMeBP L10	244
7.3.3. Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd.....	245
7.3.3.1. Reacción de Heck	245
7.3.3.2. Reacción de Stille	246

7.3.3.3. Secuencia Stille-Heck para la obtención del estilbeno 60	247
7.3.4. Caracterización de los compuestos sintetizados	247
7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO IV	253
7.4.1. Instrumental de análisis.....	253
7.4.2. Materiales generales	254
7.4.3. Reactivos utilizados.....	254
7.4.4. Métodos sintéticos.....	255
7.4.4.1. Síntesis de los complejos LAuCl (64)	255
7.4.4.2. Síntesis de los complejos LAuX, [LAu(S)]X, [L ₂ Au]X y [LAuL']X (X= NTf ₂ y SbF ₆).....	255
7.4.4.3. Síntesis de la 1,6-enina 89	256
7.4.5. Procedimiento general para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I)	258
7.4.4. Caracterización de los compuestos sintetizados.....	258
7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO V	263
7.5.1. Reactivos utilizados.....	263
7.5.2. Métodos sintéticos.....	263
7.5.2.1. Síntesis de 2-bromo- <i>N</i> -metilanilina (131).....	263
7.5.2.2. Síntesis de las indolocarboxamidas 125 , 129 y 132	264
7.5.2.3. Síntesis de las indolocarboxamidas 127 y 130 : metilación de los nitrógenos del indol y de la amida.....	265
7.5.3. Procedimiento general para las reacciones de C-H activación catalizadas por Pd.....	266
7.5.4. Caracterización de los compuestos sintetizados.....	267
7.6. BIBLIOGRAFÍA.....	276

ANEXO

Estudio computacional de los posibles mecanismos de reacción involucrados en el cierre intramolecular del sustrato 127a vía la reacción de C-H activación catalizada por Pd.....	283
---	-----

ABREVIATURAS Y ACLARACIONES

Ar: Arilo

NCMe: Acetonitrilo

[Au]: Catalizador de oro

B-: Base

BAs: Bifenil-2-il-difenilarsina

BINAs: 2,2'-bis(difenilarsano)-1,1'-binaftilo

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

bph: Bifenilo

Brett-Phos: 2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo

Boc: tert-butiloxicarbonilo

Bu: *n*-Butilo

t-Bu: tert-Butilo

t-BuOH: tert-Butanol

°C: grados centígrados

CG: Cromatografía gaseosa

CF₃BAs: 2-Difenilarsina-2'-trifluorometilbifenil

CMD: Concerted Metalation-Deprotonation

Conv.: Conversión

COSY: Correlated Spectroscopy

Cy: Ciclohexilo

Dave-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo

dba: Dibencilidenacetona

DFT: Density Functional Theory

diMeBAs: 2-Difenilarsina-2',6'-dimetilbifenil

diMeNBAs: 2-Difenilarsina-4'-*N,N*-dimetilbifenil

diOMeBAs: 2-Difenilarsina-2',6'-dimetiltobifenil

DMC: Dimetilcarbonato

DMA: Dimetilacetamida
DMF: Dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
DRX: Difracción de Rayos X
e.e.: Exceso Enantiomérico
ec.: Ecuación
Et: Etilo
eq.: Equivalente
Ed.: Editor
EM: Espectro de Masas
EOM: Etoximetil-éter
eq.: Equivalentes
ER₃: Organoderivado de elementos del grupo 15
h: hora
Het.: Heteroátomo
HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
K: Kelvin
L: Ligando
LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M: Metal
Me: Metilo
MeBAs: 2-Difenilarsina-2'-metilbifenil
MeOH: Metanol
min.: Minutos
MW: Microondas
nafBAs: 1-(2-Difenilarsinafenil)naftaleno

NBO: Natural Bond Orbital
NHC: Carbeno *N*-heterocíclico
NOE: Nuclear Overhauser Effect
NMP: *N*-metilpirrolidona
NTf₂: bis(trifluorometanosulfonil)amida
Nu: Nucleófilo
OAc: Acetato
OMeBAs: 2-Difenilarsina-2'-metoxibifenil
OTf: Triflato
[Pd]: Catalizador de Paladio
P. f.: Punto de fusión
Ph: Fenilo
Pr: Propilo
i-Pr: Isopropilo
Rend.: Rendimiento
RF_n: Perfluoralquilo
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
S: solvente
S_EAr: Sustitución Electrofílica Aromática
Select.: Selectividad
S-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
T. amb.: Temperatura ambiente
THF: Tetrahidrofurano
TLC: Thin-layer chromatography
Tol: Tolilo
X: Contraion
X-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

RESUMEN

Los métodos de síntesis orgánica moderna se han visto beneficiados en los últimos años con importantes avances en el área de catálisis homogénea empleando complejos organometálicos de metales de transición. Si bien las propiedades de estos complejos están regidas por el metal, el ligando es el encargado de regular finamente las propiedades estéricas y electrónicas del mismo. En este trabajo de Tesis Doctoral nos enfocamos en el diseño y la síntesis de ligandos biarilarsina y su aplicación en reacciones catalizadas por metales de transición, estudiando sistemas con metales como Pd y Au.

El *Capítulo II* del presente trabajo de Tesis Doctoral trata la síntesis de una familia de ligandos biarilarsina a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizada por Pd, con el empleo de microondas como fuente alternativa y eficiente de calentamiento.

En el *Capítulo III* se detallan los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad catalítica de ligandos arsina sintetizados en reacciones de acoplamiento de Heck y Stille, haciendo especial énfasis en el efecto de la estructura del ligando sobre el ciclo catalítico.

En el *Capítulo IV* se describe la síntesis de complejos Au(I)-ligandos arsina, detallando su caracterización y estudiando su capacidad de coordinación. A su vez se presentan los resultados obtenidos durante la evaluación catalítica de los mismos en reacciones de cicloisomerización de eninas.

Como otro de los objetivos del presente trabajo, estudiamos aplicaciones sintéticas del Pd para la obtención de moléculas complejas. El *Capítulo V* hace referencia a reacciones de C-H activación catalizadas por Pd como una herramienta eficiente para la síntesis de heterociclos fusionados derivados del indol. Asimismo se realiza un análisis de los mecanismos que conducen a los productos obtenidos.

En el *Capítulo VI* se discuten las conclusiones generales y algunas posibles proyecciones y finalmente, en el *Capítulo VII* se muestran en detalle los aspectos experimentales inherentes a este trabajo de Tesis Doctoral.

CAPÍTULO I

EMPLEO DE LIGANDOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15 EN CATÁLISIS HOMOGÉNEA



CAPÍTULO I

EMPLEO DE LIGANDOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15 EN CATÁLISIS HOMOGÉNEA

Detalle del contenido

1.1. COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15

1.1.1. Enlace metal-ligando. Consideraciones electrónicas y estéricas del ligando

1.1.1.1. Medición del factor electrónico del ligando

1.1.1.2. Medición del factor estérico del ligando

1.2. CATÁLISIS HOMOGÉNEA CON METALES DE TRANSICIÓN: Pd Y Au

1.2.1. Consideraciones generales acerca del Pd como catalizador

1.2.1.2. Reactividad del Pd: Reacciones de acoplamiento

1.2.2. Consideraciones generales acerca del Au como catalizador

1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS

1.4. BIBLIOGRAFÍA

1.1. COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DERIVADOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 15

La química organometálica de los complejos con metales de transición ha demostrado ser una herramienta fundamental para la formación de enlaces carbono-carbono (C-C) y carbono-heteroátomo (C-Heter) de manera regio-, quimio-, y estereoselectiva. Un compuesto organometálico se define como aquel que posee al menos un enlace metal-carbono (M-C), o aquel donde el metal está unido a una molécula orgánica.¹

En principio, todos los grupos funcionales orgánicos pueden coordinarse a un metal de transición y de esta forma, la reactividad de la molécula puede modificarse significativamente. En este sentido, luego de la coordinación, especies electrofílicas pueden volverse nucleofílicas o viceversa, y compuestos estables pueden pasar a ser altamente reactivos.² Al ser las reacciones catalizadas por metales altamente específicas, se disminuye la necesidad de protección-desprotección de un grupo funcional, lo cual muchas veces es necesario en las reacciones orgánicas clásicas. En comparación con el carbono, los metales de transición tienen numerosos estados de oxidación, así como también geometrías y números de coordinación, y por ende los compuestos organometálicos participan en complejos mecanismos de reacción, muchas veces difíciles de predecir o racionalizar.²

Los metales de transición que dan lugar a los compuestos organometálicos en su mayoría se encuentran unidos a ligandos espectadores, formando complejos de coordinación del tipo ML_n . Si bien la reactividad de los mismos depende fundamentalmente de la naturaleza del metal, el ligando juega un rol primordial ya que es el responsable de regular finamente las propiedades estéricas y electrónicas del complejo, determinando a su vez el número de coordinación del centro metálico.² Simples modificaciones en la estructura del ligando pueden cambiar completamente la reactividad, la distribución de productos, la regioquímica o la enantioselectividad de las reacciones catalizadas por estos metales.

Los complejos organometálicos derivados de metales de transición son ampliamente utilizados en catálisis homogénea y gran parte de las

investigaciones desarrolladas en el área han apuntado al diseño y síntesis de ligandos con el objetivo de modular la reactividad del metal, estudiando su efecto en distintas reacciones catalizadas. Existe una gran variedad de ligandos capaces de coordinarse a un metal, entre los que se encuentran compuestos conteniendo oxígeno, azufre, selenio, carbono, telurio y principalmente derivados de elementos del grupo 15, como fósforo o nitrógeno, y en menor proporción, arsina y estibinas, siendo las fosfinas los ligandos más ampliamente difundidos.³

Durante el desarrollo de esta Tesis nos enfocamos principalmente en los ligandos derivados del grupo 15, en particular ligandos arsina. A continuación se tratarán propiedades generales de los elementos de este grupo y su capacidad para actuar como ligandos en complejos organometálicos con metales de transición.

1.1.1. Enlace metal-ligando. Consideraciones electrónicas y estéricas del ligando

Como se mencionó anteriormente, la reactividad de los complejos ML_n (con M = metal de transición) depende de la naturaleza del metal y de los ligandos unidos en la esfera de coordinación. Los metales de transición que forman parte de estos complejos poseen orbitales d parcialmente llenos, y orbitales s y p vacantes, de mayor energía. Por otra parte, los ligandos más utilizados son derivados del grupo 15, conformado por los elementos nitrógeno (N), fósforo (P), arsénico (As), antimonio (Sb) y bismuto (Bi), los cuales poseen orbitales atómicos ns y np , y los elementos más pesados de la serie poseen orbitales nd vacíos.² Estos elementos pueden formar compuestos de estructura general ER_3 ($E = N, P, As, Sb$; $R = H, \text{alquilo}, \text{arilo}, \text{halógenos}$), los cuales presentan una geometría tetrahédrica, ubicando en uno de sus vértices el par de electrones no compartido (**Figura 1.1**). Este par de electrones tiene la capacidad de actuar como base de Lewis.⁴

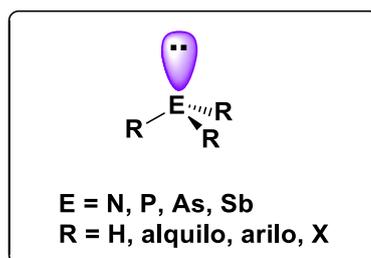


Figura 1.1. Ligandos ER_3 derivados del grupo 15

La habilidad de este tipo de compuestos de coordinarse a los metales de transición y formar complejos $M-ER_3$ estables depende de factores estéricos y electrónicos, siendo el enlace $M-E$ de naturaleza covalente. Los ligandos ER_3 , también conocidos como ligandos pnictógenos, son descritos comúnmente como ácidos π o ligandos donadores σ /aceptores π en función de la coordinación que establezcan con el metal.⁵

Estos ligandos se coordinan a los metales del bloque d por medio de dos tipos de enlace que tienen lugar simultáneamente: el enlace donador σ y aceptor π (**Figura 1.2**). El enlace donador σ se establece entre el par de electrones no enlazantes del ligando ER_3 , pertenecientes al orbital HOMO del ligando (*Highest Occupied Molecular Orbital*) y los orbitales vacantes del metal (LUMO del metal, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Por otra parte, el enlace π , denominado retroenlace, se da entre los orbitales llenos o semillenos del metal (HOMO del metal) y los orbitales σ antienlazantes del ligando $E-R$ y/o los orbitales d vacíos del heteroátomo (E).^{2,6}

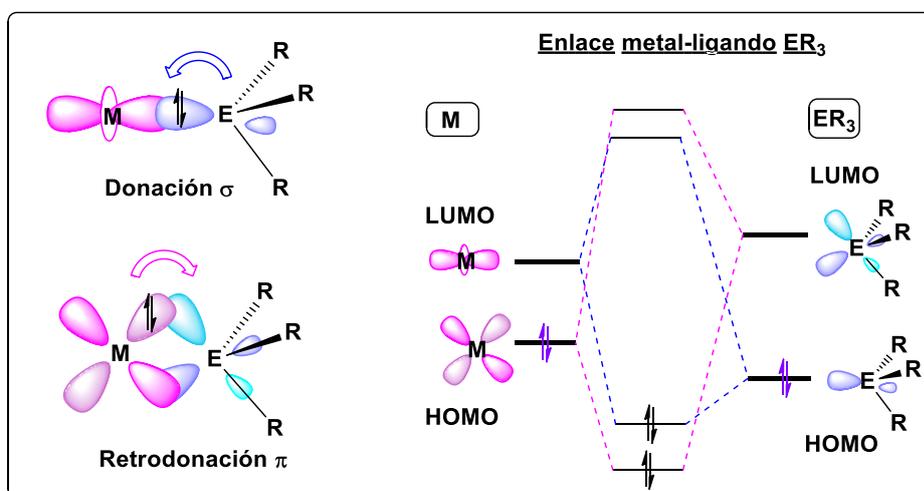


Figura 1.2. Enlace donador σ y aceptor π metal- ER_3

La importancia relativa de ambas contribuciones en el enlace M-E dependerá del estado de transición del metal y de su densidad electrónica, como así también de las características particulares del ligando ER_3 . Durante los últimos 50 años se ha estudiado extensamente la naturaleza del enlace M-P en complejos con fosfinas terciarias, y los modelos resultantes han sido aplicados a los complejos M-AsR₃ y M-SbR₃ con modificaciones menores.^{6a}

Las propiedades periódicas de los elementos del grupo 15 afectan significativamente las propiedades estéricas y electrónicas de los complejos organometálicos que forman. En este sentido, considerando los ligandos ER_3 (con R siendo un derivado de carbono), a medida que se desciende en el grupo, aumenta la separación de energía entre los orbitales ns/np y como consecuencia se observa un aumento en el carácter p del enlace E-C y en el carácter s del par de electrones no enlazantes del heteroátomo. Este cambio de hibridización también se hace notorio en la disminución del ángulo de enlace C-E-C en ligandos EPh_3 al descender en el grupo (PPh_3 103°, $AsPh_3$ 100°, $SbPh_3$ 96°). Cuanto mayor es el carácter s del par de electrones libres del heteroátomo, estos se encuentran enlazados más fuertemente y por lo tanto menos disponibles para la coordinación σ con el metal. Este comportamiento explica la tendencia observada en la basicidad de Lewis: $NR_3 > PR_3 > AsR_3 > SbR_3$.⁵

Si bien todos los elementos del grupo pueden actuar cediendo sus electrones no compartidos para formar enlaces σ con el metal, el nitrógeno difiere notablemente del resto de sus congéneres, ya que los derivados NR_3 se comportan como bases de Lewis duras, mientras que los derivados ER_3 de fósforo, arsénico y antimonio son considerados bases de Lewis blandas, lo que facilita su coordinación con el metal.⁷ A su vez, el nitrógeno no posee orbitales d de valencia, por lo que no participa del enlace aceptor π o retroenlace, mientras que el resto de los elementos del grupo poseen orbitales d vacantes de baja energía disponibles para el enlace π .⁴

Otra característica importante en lo que respecta a los ligandos del grupo 15 está relacionada con la suave disminución de la electronegatividad al descender en el grupo. El nitrógeno es el elemento más electronegativo de la serie (3,07), siendo las electronegatividades del fósforo (2,25) y el arsénico (2,21) muy similares entre sí, como también lo son las electronegatividades entre el antimonio (1,98) y el bismuto (1,90).⁸ La disminución en la electronegatividad,

como así también el aumento del tamaño de los orbitales al descender en el grupo, conlleva a una disminución de la capacidad aceptora π de estos ligandos, especialmente en el caso de Sb y Bi.^{5,6b}

Además de las diferencias observadas al cambiar el heteroátomo, los grupos R unidos a los elementos E también modifican las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos, y por ende, del complejo organometálico. En este sentido es importante resaltar que los efectos estéricos pueden tener importantes consecuencias electrónicas y viceversa. Por ejemplo, aumentar el ángulo R-E-R con sustituyentes más voluminosos en los ligandos ER_3 disminuye el carácter s del par no enlazante de electrones del heteroátomo, aumentando la capacidad donadora σ del ligando. Por otra parte, un cambio en la electronegatividad de los sustituyentes no sólo tiene consecuencias electrónicas sino que también afecta a las distancias M-E y E-R y a los ángulos R-E-R.⁹ Por ejemplo, en el caso particular de las fosfinas PR_3 la retrodonación es más efectiva cuanto más electronegativos son los sustituyentes unidos al fósforo (R = OMe, F), ya que aumentan la acidez π del heteroátomo. Este aumento en la capacidad aceptora π del ligando se traduce en un acortamiento de la distancia M-P, un aumento en la distancia P-R y un pequeño aumento en el ángulo C-P-C.^{1,6b}

De esta manera, al encontrarse los factores estéricos y electrónicos íntimamente relacionados, no pueden ser separados fácilmente. Asimismo, se han establecido modelos para tratar de medir estas contribuciones por separado en ligandos fosfina, y luego han sido extendidos a otros ligandos auxiliares. A continuación se presenta una breve descripción de los métodos empleados en la medición del factor electrónico y estérico del ligando.

1.1.1.1. Medición del factor electrónico del ligando

El carácter electrónico de un ligando se encuentra determinado por una combinación entre la capacidad de donación σ y su habilidad de comportarse como aceptor π . Si bien se han desarrollado varios métodos para medir estas contribuciones, separarlas resulta una tarea difícil de llevar a cabo.¹⁰

Una de las aproximaciones más directas para tener una idea general acerca de la capacidad donadora σ de los ligandos fosfina es medir el valor del pKa de los correspondientes fosfonios (ligando fosfina protonado). A pesar de que la interacción H⁺-fosfina es dura-blanda y la interacción metal-fosfina es blanda-blanda, se han obtenido buenas correlaciones. Cuanto mayor es la capacidad donadora σ de la fosfina, mayor es el pKa del fosfonio, siendo las fosfinas alquílicas bases más fuertes que aquellas que contienen sustituyentes tomadores de electrones (pKa: P(*p*-ClPh)₃ 1,03; PPh₃ 2,73; P(*t*-Bu)₃ 11,4).^{10,11}

El método clásico para evaluar la contribución electrónica σ corresponde al parámetro electrónico de Tolman (ν),⁹ el cual fue estudiado inicialmente para ligandos fosfina y posteriormente extendido a otros ligandos. Este parámetro se determina midiendo las frecuencias de vibración de ligandos CO (buenos aceptores π) coordinados en complejos del tipo [Ni(L)(CO)₃], en donde *L* corresponde a un ligando ER₃. En este sistema específico, Tolman determinó que los efectos medidos son prácticamente independientes del factor estérico de los ligandos fosfinas.¹²

La presencia de ligandos con gran capacidad donadora σ en complejos [Ni(L)(CO)₃] favorece la retrodonación π del metal hacia los grupos CO. Esto se debe a que ligandos donadores σ fuertes tienden a incrementar la densidad electrónica sobre el metal y éste, por su parte, transfiere parte de esta densidad a los ligandos CO, los cuales son muy buenos aceptores π . Esto lleva a un estiramiento de los enlaces C-O, que se ve reflejado en una disminución de la frecuencia de vibración para el estiramiento del enlace C-O ($\nu(\text{CO})$) (**Figura 1.3**). En contraposición, los ligandos donadores σ débiles que no aumentan significativamente la densidad electrónica sobre el Ni, no modifican notoriamente la retrodonación π del metal hacia los ligandos CO, y por ende $\nu(\text{CO})$ permanece alta (**Figura 1.3**).^{1,10}

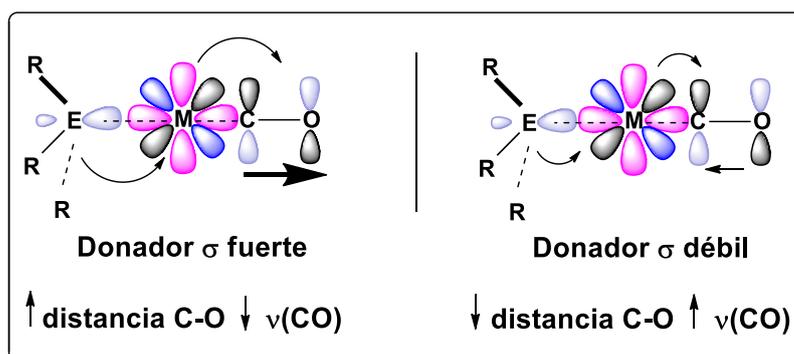


Figura 1.3. Determinación del parámetro electrónico de Tolman

En la **Tabla 1.1** se muestran algunos ejemplos donde es posible apreciar la variación de la frecuencia del estiramiento $\nu(\text{CO})$ en función de las características donadoras de ligandos ER_3 en complejos $[\text{Ni}(\text{L})(\text{CO})_3]$.^{13a,14}

Tabla 1.1. Valores de $\nu(\text{CO})$ en complejos $[\text{Ni}(\text{L})(\text{CO})_3]$.

	ER_3	$\nu(\text{CO}_{\text{Ni}}) \text{ cm}^{-1}$
1 ^{13a}	PEt_3	2062
2 ^{13a,14}	PPh_3	2068
3 ^{13a}	$\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	2091
4 ¹⁴	AsEt_3	2067
5 ¹⁴	AsPh_3	2072
6 ¹⁴	SbPh_3	2074

Considerando una familia de ligandos derivados de fósforo PR_3 , la frecuencia $\nu(\text{CO})$ cambia notablemente dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R unidos al heteroátomo (**Entradas 1-3, Tabla 1.1**). En este sentido, cuando los sustituyentes R son donadores de electrones como en el caso de grupos alquílicos, aumenta la disponibilidad del par de electrones no enlazantes de la fosfina y el ligando pasa a tener una mayor capacidad donadora σ , observándose una menor $\nu(\text{CO})$. Esta tendencia también se cumple si se consideran otros heteroátomos, como puede apreciarse para las arsinas AsEt_3 y AsPh_3 (**Entradas 4 y 5, Tabla 1.1**).

Al modificar el heteroátomo de fósforo por arsénico y estibina en ligandos EPh_3 , (**Entradas 2, 5 y 6, Tabla 1.1**), se observa un incremento en $\nu(CO)$. Como ya fue mencionado, al descender en el grupo 15 disminuye la basicidad del par de electrones no compartidos, aumentando el carácter s del orbital en el que se encuentran. Como consecuencia, considerando los mismos sustituyentes R, la capacidad donadora σ de los ligandos es menor en los elementos más pesados de la serie, siguiendo el orden $PPh_3 > AsPh_3 > SbPh_3$.

La alta toxicidad y volatilidad de los complejos $[Ni(L)(CO)_3]$ dificulta su manipulación y en este sentido, complejos tipo Vaska *trans* $[Rh(CO)(L)_2Cl]$ han sido utilizados para medir la capacidad donadora σ de los ligandos ER_3 .^{6b,133} Si bien se observa una buena correlación con los datos obtenidos según el parámetro de Tolman con ligandos fosfina PR_3 , se detectaron algunas dificultades con ligandos AsR_3 y SbR_3 .

Los métodos detallados hasta el momento permiten determinar la contribución donadora σ del enlace M- ER_3 . En lo que respecta a la contribución aceptora π , la misma ha sido medida por métodos computacionales de NBO (*Natural Bond Orbital*) para distintos ligandos.^{10,15} En los complejos de Pd con ligandos derivados de fósforo, la capacidad aceptora π fue mayor para ligandos PR_3 con sustituyentes R tomadores de electrones como así también para fosfitos, en comparación con ligandos derivados de nitrógeno los cuales presentaron un retroenlace casi nulo.¹⁵ Este resultado está directamente relacionado con la disminución de la capacidad donadora σ para ligandos con sustituyentes tomadores de electrones de acuerdo al parámetro electrónico de Tolman (**Tabla 1.1**).

1.1.1.2. Medición del factor estérico del ligando

Las propiedades estéricas de los ligandos son usualmente descriptas en términos del ángulo cónico (θ), el cual fue introducido por Tolman para medir el espacio físico que ocupa el ligando.⁹ Las fosfinas PR_3 fueron las más estudiadas, aunque también este modelo fue aplicado hacia otros ligandos derivados de elementos del grupo 15. Si bien los ligandos del tipo ER_3 presentan tamaños

estéricos variables que se relacionan con las propiedades periódicas de los elementos del grupo 15, los sustituyentes R tienen una gran influencia en la determinación del factor estérico.

La naturaleza estérica del ligando es uno de los factores que influye a la hora de determinar cuántos ligandos se unen al centro metálico.¹⁰ A diferencia de lo que ocurre con los ligandos CO, que son pequeños y pueden unirse al metal tantos como sean necesarios para formar complejos saturados de 18 electrones, sólo un cierto número de PR_3 entran en la esfera de coordinación del metal. Por ejemplo, cuando $R = Cy$, sólo dos ligandos fosfinas pueden unirse al metal como máximo. Si $R = Ph$, tres o cuatro ligandos pueden coordinarse, y con $R = Me$, hasta seis moléculas de PMe_3 pueden acomodarse alrededor del centro metálico.¹ De esta forma, con ligandos voluminosos se pueden obtener complejos coordinativamente insaturados, los cuales pueden ser más reactivos en las reacciones catalizadas por metales de transición, como se verá en el Capítulo II, de allí la importancia de medir la componente estérica.

El valor del ángulo cónico θ para ligandos PR_3 simétricamente sustituidos (todos los R iguales) se define como el ángulo generado a partir de un cono cilíndrico que se extiende 2,28 Å (distancia típica Ni-P) desde el centro metálico hasta el átomo más alejado del sustituyente R del ligando, encontrándose estos plegados hacia atrás al máximo (**Figura 1.4.**)¹⁰

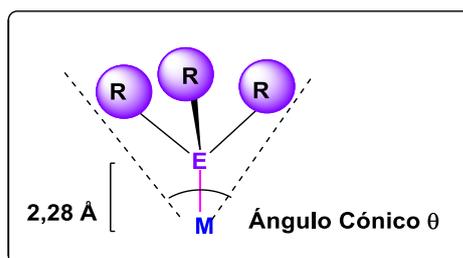
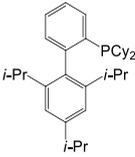


Figura 1.4. Ángulo cónico de Tolman (θ)

Esta medición se realiza utilizando un modelo denominado CPK, en honor a los científicos que primero lo emplearon (Corey, Pauling, Kolton). Para fosfinas con diferentes sustituyentes R, existe un factor de corrección, donde se determinan los ángulos cónicos parciales para cada R y posteriormente se hace la sumatoria.¹⁰ En la **Tabla 1.2** se detallan los valores de ángulo cónico para algunos ligandos fosfinas.

Tabla 1.2. Valores de ángulo cónico (θ) para distintas fosfinas¹⁰

PR₃	θ°
PMe ₃	118
PPh ₃	145
PCy ₃	170
	256
X-Phos	

Si bien el parámetro estérico de Tolman fue introducido para tratar las propiedades estéricas de los ligandos fosfina, también ha sido empleado, con ciertas aproximaciones, a los otros elementos del grupo 15. Considerando los ligandos ER₃, a igual sustituyente R, se observa una pequeña disminución en el ángulo cónico al descender en el grupo 15, siguiendo la tendencia PR₃>AsR₃>SbR₃. Este efecto se corresponde con el aumento del radio atómico para los elementos más pesados del grupo (P = 1,10 Å; As = 1,21 Å y Sb = 1,41 Å), como así también con la disminución del ángulo C-E-C debido al cambio de hibridización observado al bajar en la serie, tal como se discutió previamente. Esto explicaría la formación de complejos con mayor número de coordinación en presencia de los ligandos más pesados del grupo 15.^{5,6b}

Si bien el modelo del ángulo cónico de Tolman es el más ampliamente utilizado y el más difundido, no resulta apropiado para muchos ligandos, dificultando la comparación entre los mismos. Este modelo no es representativo en ligandos que no poseen estructura tetrahédrica o presentan una distancia M-L muy diferente a la Ni-P que se considera, como así también aquellos ligandos que no forman conos perfectos con el metal. Tal es el caso de ligandos bidentados o carbenos *N*-Heterocíclicos, observándose también ciertas inconsistencias con otros heteroátomos o para ligandos bifenilo.^{10,16}

A raíz de esto, se han diseñado modelos computacionales para determinar el ángulo cónico, considerando la estructura cristalina obtenida por Rayos X de los ligandos o la geometría optimizada por DFT (*Density Functional Theory*) sin emplear aproximaciones, destacándose entre ellos el trabajo de Allen y colaboradores.¹⁷

Asimismo, Nolan y colaboradores¹⁶ introdujeron un parámetro denominado “porcentaje de volumen ocupado” ($\% V_{bur}$) para la determinar los parámetros estéricos en ligandos que no se ajustan al cono planteado por el modelo de Tolman. El $\% V_{bur}$ se define como el porcentaje del volumen total ocupado por el ligando en una esfera de radio definido (2,00-2,28 Å) con el metal ubicado en el centro de la misma (**Figura 1.5**).

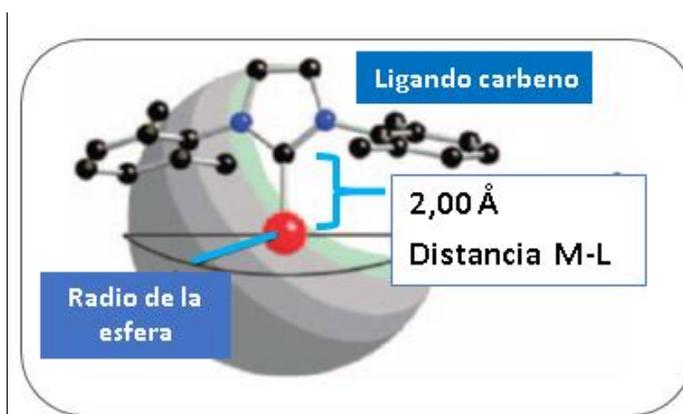


Figura 1.5. Definición de $\% V_{bur}$

Con los datos cristalográficos del ligando es posible obtener el porcentaje $\% V_{bur}$ empleando el software online SambVca gratuito.¹⁸ Con esta metodología se obtuvieron buenas correlaciones con respecto al ángulo cónico de Tolman para fosfinas terciarias, y a su vez posibilitó llevar a cabo comparaciones con diferentes tipos de ligandos.¹⁹

1.2. CATÁLISIS HOMOGÉNEA CON METALES DE TRANSICIÓN: Pd Y Au

La catálisis homogénea es uno de los métodos más eficientes e importantes para llevar a cabo transformaciones químicas. En este sentido, los metales de transición son los más ampliamente utilizados. Los avances en la síntesis de complejos organometálicos más eficientes y selectivos han tenido un gran impacto en el área de la catálisis homogénea, con una vasta aplicación no sólo en procesos a escala de laboratorio, sino también en la industria.

A continuación se hará una breve reseña acerca del empleo de Pd y Au como catalizadores en síntesis orgánica.

1.2.1. Consideraciones generales acerca del Pd como catalizador

Los primeros trabajos que conciernen al empleo de cantidades catalíticas de paladio (Pd) se remontan a finales del siglo XIX-principios del siglo XX, principalmente en lo que respecta a procesos de oxidación y de reducción, no obstante no era uno de los metales de transición más difundidos. No fue sino hacia 1959, con el descubrimiento de la oxidación de Wacker llevada a cabo por Monsanto, que el Pd comenzó a tomar mayor participación en la química orgánica. Si bien este proceso comenzó utilizando Pd en cantidades estequiométricas, pocos años después se llevó a cabo su versión catalítica.²⁰

Estos descubrimientos abrieron las puertas para el desarrollo de la formación de enlaces C-C catalizada por Pd, y desde entonces el número de transformaciones químicas llevadas a cabo con este metal como catalizador ha crecido enormemente. Hoy es uno de los metales más utilizados en la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo a nivel académico e industrial.²⁰

El Pd es un metal de transición que pertenece a la segunda fila del grupo 10 de la tabla periódica (**Figura 1.6**), presentando una configuración electrónica [Kr] 4d¹⁰. Su versatilidad, selectividad y utilidad en síntesis orgánica pueden ser comprendidas en función de sus propiedades fundamentales.

Fe 55.845	Co 58.933	Ni 58.693	Cu 63.546	Zn 65.38
44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd
101.07	102.91	106.42	107.87	112.41
76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg
190.23	192.22	195.08	196.97	200.59

Figura 1.6. Elementos del grupo 10 de la tabla periódica

Los complejos organometálicos de Pd presentan una estabilidad moderada respecto de los otros elementos del grupo 10 (Ni<Pd<Pt), y a su vez siguen siendo reactivos.²⁰ En contraposición, el Ni forma los complejos más inestables, mientras que el Pt da lugar a complejos muy estables que son menos reactivos, y su comportamiento se asemeja más al de metales electrofílicos como el Au.²¹

Los estados de oxidación más frecuentes del Pd son 0 y +2, aunque también son posibles los estados +1, +3 y +4. Los estados de oxidación 0 y +2 están separados por una pequeña diferencia de energía, lo que posibilita una reactividad reversible en procesos redox que involucran dos electrones. A diferencia del Ni, que forma especies de Ni(I), el Pd no es propenso a participar en procesos que involucran un electrón o en reacciones radicalarias. Esto hace que disminuyan las reacciones secundarias y por ende, las transformaciones químicas llevadas a cabo con Pd resulten más quimio- y estereoselectivas que las que emplean catalizadores de Ni.²⁰

La moderada electronegatividad que presenta el Pd hace que el enlace C-Pd sea relativamente no polar, y por lo general no es tan reactivo frente a grupos funcionales comunes a los reactivos de Grignard u organolíticos, como ser aldehídos, cetonas, ésteres y nitrocompuestos, no obstante existen excepciones.

Como aproximación general, puede decirse que el Pd puede actuar tanto como electrófilo o como nucleófilo, dependiendo del estado de oxidación que posea, y por ende reaccionará frente a diferentes grupos funcionales. Los complejos de Pd(II) poseen configuración d^8 , con un orbital de valencia vacante (LUMO), que les permite actuar como ácidos de Lewis, coordinándose a enlaces π (alquenos, alquinos y arenos) o formando enlaces σ con pares de electrones no enlazantes como aminas, iminas, fosfinas, derivados de azufre y oxígeno entre otros. Por otra parte, los complejos de Pd(0) (configuración electrónica d^{10}), al tener los orbitales no enlazantes llenos (HOMO) pueden comportarse como bases de Lewis o nucleófilos y de esta forma reaccionar con halogenuros de arilo o acilo.²⁰

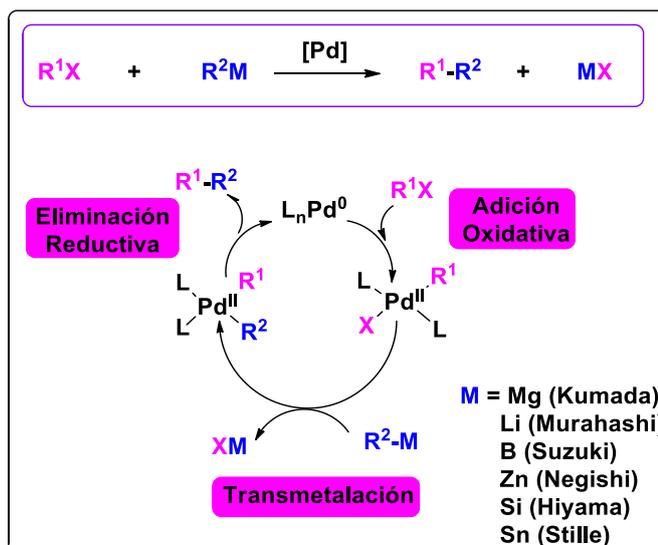
Es necesario remarcar que si bien el ciclo catalítico puede comenzar con el Pd(0) ó el Pd(II) (lo que dará lugar a la selectividad frente al sustrato), la interconversión entre ambos estados de oxidación se puede llevar a cabo rápidamente en el medio de reacción. El fácil acceso a estos dos estados de

oxidación es la clave del amplio espectro de las reacciones en las que participa el Pd, y a su vez posibilita su empleo en cantidades catalíticas, dado que la especie reactiva puede ser recuperada tras un ciclo de óxido-reducción. Asimismo, la síntesis de cualquier compuesto orgánico empleando complejos de organopaladio involucra la formación y la ruptura de enlaces C-Pd, y estos procesos son los que permiten la interconversión entre las distintas especies de Pd en el medio de reacción.

1.2.1.1. Reactividad del Pd: Reacciones de acoplamiento

Durante los últimos 30 años, los métodos de síntesis orgánica han sufrido una dramática expansión gracias al empleo de los metales de transición, entre los que se destacan los catalizadores de Pd como los más utilizados.²⁰ Si bien existe un variado espectro de reacciones donde el Pd actúa como catalizador, las reacciones de acoplamiento cruzado son consideradas uno de los conjuntos de transformaciones sintéticas más importantes de la química orgánica moderna.^{22,23} Estas reacciones han sido recientemente galardonadas con el Premio Nobel 2010.^{22b} Este conjunto de reacciones se ha convertido en una herramienta fundamental para la construcción de enlaces C-C y C-Heteroátomo con aplicación en síntesis de productos naturales, compuestos farmacéuticos, agroquímicos, materiales con aplicaciones electrónicas, entre otros.^{22e,d}

Las reacciones de acoplamiento cruzado se llevan a cabo en presencia de un catalizador de Pd entre un electrófilo orgánico, como ser un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico y un nucleófilo, el cual corresponde a un reactivo organometálico derivado de Sn, B, Si, entre otros (**Esquema 1.1**). El mecanismo general de las reacciones de acoplamiento consta de tres etapas fundamentales (**Esquema 1.1**): a) Adición Oxidativa; b) Transmetalación y c) Eliminación Reductiva.

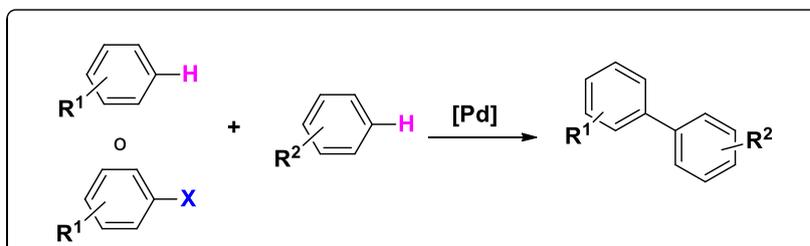


Esquema 1.1. Mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd

Desde el descubrimiento de estas reacciones ha existido un gran esfuerzo para entender el mecanismo de las mismas, siendo que cada etapa del mecanismo general descrito en el **Esquema 1.1** comprende numerosos pasos de reacción y es muy susceptible a las condiciones de reacción empleadas.²³ Cada una de las etapas del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento posee exigencias particulares. Como una tendencia general, la etapa de Adición Oxidativa requiere de especies de Pd ricas en electrones que reaccionan con grupos electrofílicos, mientras que la Transmetalación ocurre formalmente con grupos orgánicos nucleofílicos, por lo que suele verse favorecida con complejos de Pd voluminosos y deficientes de electrones, al igual que la Eliminación Reductiva.^{22c} En este sentido, el ligando del complejo de Pd ocupa un rol primordial, ya que la naturaleza estérica y electrónica del mismo tendrán una gran influencia en las distintas etapas de la reacción. De esta forma, ligandos con mayor capacidad donadora σ suelen favorecer la etapa de Adición Oxidativa mientras que ligandos donadores σ débiles o mejores aceptores π tienden a facilitar la etapa de Transmetalación.¹⁰ En el Capítulo II se puede encontrar una reseña acerca de las reacciones de acoplamiento de Suzuki, y en el Capítulo III respecto de las reacciones de Heck y Stille.

Si bien las reacciones de acoplamiento son una poderosa herramienta sintética para la síntesis de moléculas complejas, en muchos casos se requiere

el empleo de reactivos organometálicos prefuncionalizados. Como una alternativa, la activación de enlaces C-H en moléculas orgánicas catalizada por Pd ha sido intensamente estudiada en los últimos años, a fin de evitar el empleo de reactivos organometálicos (**Esquema 1.2**).²⁴



Esquema 1.2. Reacciones de C-H Activación

Teniendo en cuenta la gran variedad de enlaces C-H presentes en las moléculas orgánicas, es posible llevar a cabo nuevas desconexiones para una estrategia retrosintética.^{24a} De esta forma las reacciones de C-H activación se presentan como una atractiva metodología para la funcionalización de diversas estructuras entre las que se destacan los compuestos heterocíclicos, mostrando una reactividad complementaria respecto de las reacciones de acoplamiento cruzado.^{24b,c} En el Capítulo V del presente trabajo de Tesis se presenta un resumen de los aspectos más relevantes de estas reacciones.

1.2.2. Consideraciones generales acerca del Au como catalizador

El oro (Au) presenta una química de coordinación y organometálica importante, sin embargo fue considerado catalíticamente inactivo por muchos años. Los primeros antecedentes del empleo de Au como catalizador corresponden a ejemplos de catálisis heterogénea, y recién a finales del siglo pasado comenzaron a surgir los primeros ejemplos de su empleo en catálisis homogénea, adquiriendo gran popularidad a finales del 2003.²⁵

El Au es un metal de transición que pertenece al grupo 11 de la tabla periódica (**Figura 1.7**). Dentro de los estados de oxidación posibles para este

metal, los más comunes son 0, +1 y +3, siendo estos dos últimos los que se presentan en reacciones catalizadas por este metal.

Fe 55.845	Co 58.933	Ni 58.693	Cu 63.546	Zn 65.38
44 Ru 101.07	45 Rh 102.91	46 Pd 106.42	47 Ag 107.87	48 Cd 112.41
76 Os 190.23	77 Ir 192.22	78 Pt 195.08	79 Au 196.97	80 Hg 200.59

Figura 1.7. Grupo 11 de la tabla periódica

El Au es considerado un metal electrofílico que actúa como ácido de Lewis, coordinándose preferentemente a sustratos con enlaces múltiples. El Au(I), por presentar mayor reactividad y selectividad, ha sido más estudiado que el Au(III) en catálisis homogénea. El Au(I) es más carbofílico que el Au(III), reaccionando principalmente con ligandos suaves, como dobles y triples enlaces, alenos, etc; mientras que el Au(III) es más oxofílico y reacciona con compuestos con centros más duros como compuestos oxigenados.^{21,26}

En comparación con el resto de los metales de transición de la tabla periódica, el Au presenta ciertas propiedades que lo diferencian y lo convierten en un catalizador muy atractivo para ser empleado en síntesis orgánica. Estas propiedades están directamente relacionadas con su estructura electrónica ($Au = [Xe]4f^{14} 5d^{10} 6s^1$), y corresponden a los fuertes efectos relativistas de contracción de los orbitales de valencia *s* y *p* (6*s* y 6*p*) y expansión de los orbitales *d* (5*d*). Estos efectos son máximos para aquellos elementos con los orbitales 4*f* y 5*d* llenos, como es el caso del Au, y son los responsables de su particular reactividad.²⁷

En el Au estos efectos se traducen en la contracción en la longitud del enlace metal-ligando, haciendo más efectivo el solapamiento entre los orbitales involucrados, lo que genera un aumento en la fuerza de enlace Au-ligando. Otra consecuencia de los efectos relativistas es la formación de agregados supramoleculares originados a partir de interacciones Au-Au (fenómeno de aurofilicidad), así como un alto potencial para la primera ionización de Au.^{21,27}

Particularmente en los complejos de Au(I), los efectos relativistas son responsables de:^{21,27}

- ❖ preferencia del Au(I) por un **número de coordinación 2**, a diferencia de lo que ocurre con los otros elementos del grupo 11, que forman complejos tri y tetracoordinados con ligandos orgánicos, como Ag(I) y Cu(I).
- ❖ **interacción con enlaces π** . Sus orbitales d expandidos hacen que interaccione con ligandos que no tienen cargas puntuales, como los alquinos, alquenos y alenos. Esto permite que sea altamente selectivo para reaccionar con alquinos y alquenos frente a otros grupos funcionales.
- ❖ **elevada acidez de Lewis**. El orbital LUMO (6s) del Au(I) se encuentra más bajo en energía respecto al de los otros elementos del grupo 11. Esto hace que el Au(I) sea un ácido de Lewis más fuerte, lo que está íntimamente relacionado con su alta electronegatividad.
- ❖ **estabilidad redox** del Au(I) a temperatura ambiente, lo que lo vuelve tolerante al agua, al aire y a la humedad, sin necesidad de trabajar bajo atmósfera inerte. Por otra parte, esto ocasiona que no esté favorecido para participar de ciclos catalíticos redox de Adición Oxidativa/ Eliminación Reductiva, comunes en otros metales como Pd y Ni, entre otros.²⁸
- ❖ capacidad para **estabilizar intermediarios catiónicos**. Si bien muchas veces se ha comparado la reactividad del Au(I) con la del H^+ o el Hg(II) a la hora de activar enlaces π , a diferencia de otros electrófilos el Au puede estabilizar los carbocationes intermediarios por retrodonación.²⁹

En el Capítulo IV del presente trabajo de Tesis se ahondará en la química de coordinación del Au(I) con ligandos derivados del grupo 15 y la reactividad de los complejos Au(I)-ligando.

1.3. OBJETIVO GENERAL DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

El objetivo principal de este trabajo de Tesis es aportar nuevos conocimientos en el área de las reacciones catalizadas por metales de transición, particularmente Pd y Au, y sus aplicaciones en síntesis orgánica. Uno de los objetivos generales es la síntesis y el diseño de ligandos; fundamentalmente ligandos arsinas, con el fin de desarrollar alternativas sintéticas más eficientes para su obtención y evaluar su aplicación en catálisis. El estudio se orientó a ligandos con esqueleto biarilo del tipo bifenilos, los cuales han demostrado ser muy eficientes en diferentes reacciones de catálisis cuando se trata de derivados fosfinas. Se planteó la evaluación de la actividad de los ligandos arsina sintetizados en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, como las reacciones de Heck y Stille. Asimismo, se propuso estudiar la coordinación de ligandos arsina en complejos de Au(I) y evaluar la actividad catalítica de los complejos resultantes.

El otro objetivo general involucra ampliar las aplicaciones de las reacciones catalizadas por Pd, por lo que se orientó el estudio hacia la síntesis de heterociclos fusionados mediante reacciones de C-H activación intramoleculares catalizadas por Pd.

1.4. BIBLIOGRAFÍA

1 Crabtree, R. (Ed.) *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Cuarta edición. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2005**.

2 Hegedus, L. *Formalisms, Electron Counting, Bonding. (How Things Work)*. En *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; Ed: Hegedus, L. Segunda edición. University Science Books, Sausalito, CA, **1999**, 1.

3 Clarke, M.; Frew, J. Ligand Electronic Effects in Homogeneous Catalysis Using Transition Metal Complexes of Phosphine Ligands. *Organomet. Chem.* **2009**, *35*, 19.

4 Cotton, F. A; Wilkinson, G. (Eds.) *Química Inorgánica Avanzada*. Cuarta edición. LIMUSA, D. F., México, 1998.

5 Bojan, V.; Fernández, E.; Laguna, A.; López-de-Luzuriaga, J.; Monge, M.; Olmos, E.; Puelles, R.; Silvestru, C. Study of the Coordination Abilities of Stibine Ligands to Gold(I). *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5530.

6 a) Burt, J.; Levason, W.; Reid, G. Coordination Chemistry of the Main Group Elements with Phosphine, Arsine and Stibine Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *260*, 65. b) Levason, W.; Reid, G. Developments in the Coordination Chemistry of Stibine Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2565.

7 a) Jensen, W. The Lewis Acid-Base Definitions: a Status Report. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1. b) Pearson, R. Chemical Hardness and Bond Dissociation Energies. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7684.

8 Allen, L. Electronegativity is the Average One-Electron Energy of the Valence-Shell Electrons in Ground-State Free Atoms. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9003.

9 Tolman, C. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

10 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.

11 Kamer, P.; van Leeuwen, P. (Eds.) *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis. Design and Synthesis*. Wiley, Chichester, **2012**.

12 Tolman, C. Electron Donor-Acceptor Properties of Phosphorus Ligands. Substituent Additivity. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953.

13 a) Otto, S.; Roodt, A. Quantifying the Electronic Cis Effect Of Phosphine, Arsine and Stibine Ligands by Use of Rhodium(I) Vaska-type Complexes. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 3571, 10. b) Roodt, A.; Otto, S.; Steyl, G. Structure and Solution Behaviour of Rhodium(I) Vaska-type Complexes for Correlation of Steric and Electronic Properties of Tertiary Phosphine Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 245, 121.

14 Levason, W.; Matthews, M.; Reid, G.; Webster, M. Synthesis and Properties of New Ditertiary Stibines Based Upon *o*-, *m*- or *p*-xylyl and *m*- or *p*-phenylene Backbones and Their Complexes with Tungsten, Iron and Nickel Carbonyls. *Dalton Trans.* **2004**, 51.

15 Leysens, T.; Peeters, D.; Orpen, A.; Harvey, J. How Important is Metal-Ligand Back-Bonding Toward YX_3 Ligands ($Y = N, P, C, Si$)? An NBO Analysis. *Organometallics* **2007**, 26, 2637.

16 Clavier, H.; Nolan, S. Percent Buried Volume for Phosphine and *N*-Heterocyclic Carbene Ligands: Steric Properties in Organometallic Chemistry. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 841.

17 Bilbrey, J.; Kazez, A.; Locklin, J.; Allen, W. Exact Ligand Cone Angles. *J. Comput. Chem.* **2013**, 34, 1189.

18 a) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. SambVca: A Web Application for the Calculation of the Buried Volume of *N*-Heterocyclic Carbene Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759. b) <https://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca.php>.

19 Yang, J.; Li, P.; Zhang, Y.; Wang, L. A New Library of Arsine, Stibine-Stabilized *N*-Heterocyclic Carbene Palladium Complexes: Synthesis, Structures and Activities in C–C and C–N Coupling Reactions. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 14114.

20 Negishi, E. *Fundamental Properties of Palladium and Patterns of the Reactions of Palladium and Its Complexes*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Ed: Negishi, E. John Wiley and Sons, New York, **2002**, Vol. 1, 17.

21 Fürstner, A.; Davies, P. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

22 a) Buchwald, S. Cross Coupling. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439. 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**, *51*, 5062. c) 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 No. 21, Cambridge **2015**, 1. d) Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. e) Magano, J.; Dunetz, J. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

23 Colacot, T. (Ed.) *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; RSC Catalysis Series N^o. 21, Cambridge **2015**. b) de Meijere, A., Diederich, F. (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.

24 a) Sezen, B.; Sames, D. In *Handbook of C-H Transformations*; Ed: Dyker, G.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2005**. b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. c) Beck, E.; Gaunt, M. Pd-Catalyzed C-H Bond Functionalization on the Indole and Pyrrole Nucleus. *Top Curr. Chem.* **2010**, *292*, 85.

25 a) Hashmi, S.; Hutchings, G. Gold Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. b) Hashmi, S. Homogeneous Catalysis by Gold. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. c) Hashmi, A. Gold-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. d) Hashmi, S.; Toste, D. (Eds.). *Modern Gold Catalyzed Synthesis*; Wiley-VCH Verlag; Weinheim, Germany **2012**.

26 Yamamoto, Y. From σ - to π -Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformations. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

27 Gorin, D. J.; Toste, F. D. Relativistic Effects in Homogeneous Gold Catalysis. *Nature* **2007**, *446*, 395.

28 a) Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. Reactivity and Stability of Organocopper(I), Silver(I), and Gold(I)ate Compounds and Their Trivalent Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446. b) Livendahl, M.; Goehry, C.; Maseras, F.; Echavarren, A. Rationale for the Sluggish Oxidative Addition of Aryl Halides to Au(I). *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1533.

29 Benitez, D.; Shapiro, N.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W.; Toste, D. A Bonding Model for Gold(I) Carbene Complexes. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 482.

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE LIGANDOS BIARILARSINA MEDIANTE REACCIÓN DE SUZUKI-MIYaura ASISTIDA POR MICROONDAS



CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE LIGANDOS BIARILARSINA MEDIANTE REACCIÓN DE SUZUKI- MIYaura ASISTIDA POR MICROONDAS

Detalle del contenido

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Importancia del ligando en catálisis homogénea

2.1.1.1. Ligandos biarilos

2.1.1.2. Ligandos arsina

2.1.2. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

2.1.3. Empleo de microondas como fuente de calentamiento

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

2.2.2. Objetivos específicos

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1. Introducción del grupo $-AsPh_2$

2.3.2. Formación del esqueleto biarilo empleando la reacción de Suzuki-Miyaura activada por MW

2.3.3. Formación de complejos Pd/Ligandos biarilarsina

2.4. CONCLUSIONES

2.5. BIBLIOGRAFÍA

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Importancia del ligando en catálisis homogénea

En catálisis homogénea, la reactividad y selectividad de los complejos organometálicos se encuentran directamente relacionadas con los ligandos unidos al metal, ya que los efectos estéricos y propiedades electrónicas de estos son los que dirigen la actividad del catalizador.¹ Para el desarrollo de catalizadores más estables y selectivos, la elección del ligando es un factor crucial, por lo que el diseño de ligandos con nuevas propiedades electrónicas y estructurales resulta un área de intensos estudios.

Los ligandos derivados de elementos del grupo 15 de la tabla periódica se encuentran entre los más difundidos en catálisis homogénea con metales de transición. Dentro de este grupo las fosfinas terciarias (PR_3) han sido las más empleadas.² El éxito de las mismas se debe a que son una de las pocas familias de ligandos donde las propiedades estéricas y electrónicas se modifican con cierta facilidad al emplear distintos sustituyentes. Por otra parte, las fosfinas son capaces de formar complejos estables con un gran número de metales de transición. Estos factores impulsaron el desarrollo de numerosas metodologías para la síntesis de nuevos ligandos fosfina.

2.1.1.1. Ligandos biarilos

Los ligandos más utilizados en la actualidad en catálisis con metales de transición corresponden a la familia de las fosfinas estéricamente impedidas, destacándose las fosfinas biarilo.^{1,3} La estructura de biarilo ha resultado clave en el diseño racional de nuevos ligandos fosfinas monodentados y bidentados (**Figura 2.1**), los cuales han demostrado ser muy eficientes en reacciones catalizadas por Pd para la formación de nuevos enlaces C-C y C-Heteroátomo.^{1,4}

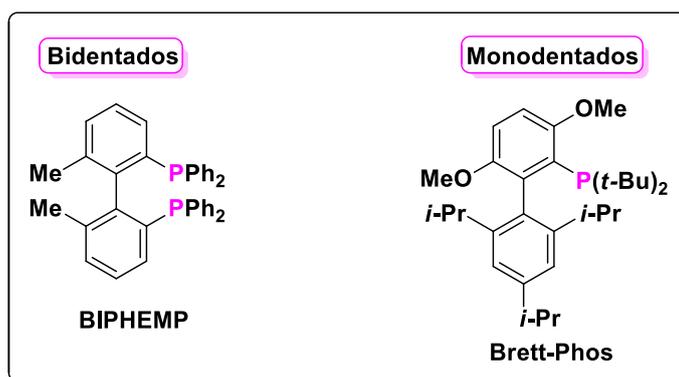


Figura 2.1. Ejemplos de ligandos biarilfosfina monodentados y bidentados

Los ligandos biarilfosfina monodentados introducidos por Buchwald a finales de los '90 pertenecen a la clase de fosfinas estéricamente impedidas y ricas en electrones, resultando ser particularmente efectivos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.^{1,4,5,6}

Como fue mencionado en el Capítulo I, cada una de las etapas del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado posee exigencias particulares, donde el ligando de los complejos de Pd juega un papel preponderante. La naturaleza electrónica y estérica del ligando y el número de coordinación de las especies de Pd catalíticamente activas influyen significativamente en el curso de estas reacciones, habiéndose estudiado su efecto en las distintas etapas del ciclo catalítico.^{1;5b,c}

La estructura de los ligandos biarilo permite realizar modificaciones en los sustituyentes, que originan importantes cambios en las propiedades estereoelectrónicas del ligando. La adecuada combinación de estos factores es responsable del éxito de los ligandos biarilfosfinas en las reacciones de acoplamiento. Como una aproximación general, en la **Figura 2.2** es posible apreciar cómo las diferentes partes del ligando afectarían las distintas etapas del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado.^{1;4a}

La densidad electrónica de estos ligandos y su gran impedimento estérico estabilizan la formación de especies monoligadas coordinativamente insaturadas de Pd, del tipo LPd, las cuales se consideran claves en el ciclo catalítico, dado que se les atribuye mayor reactividad respecto de complejos diligados como L₂Pd.⁷ Las especies monoligadas aumentarían la velocidad en los procesos de Adición Oxidativa-Eliminación Reductiva.⁸

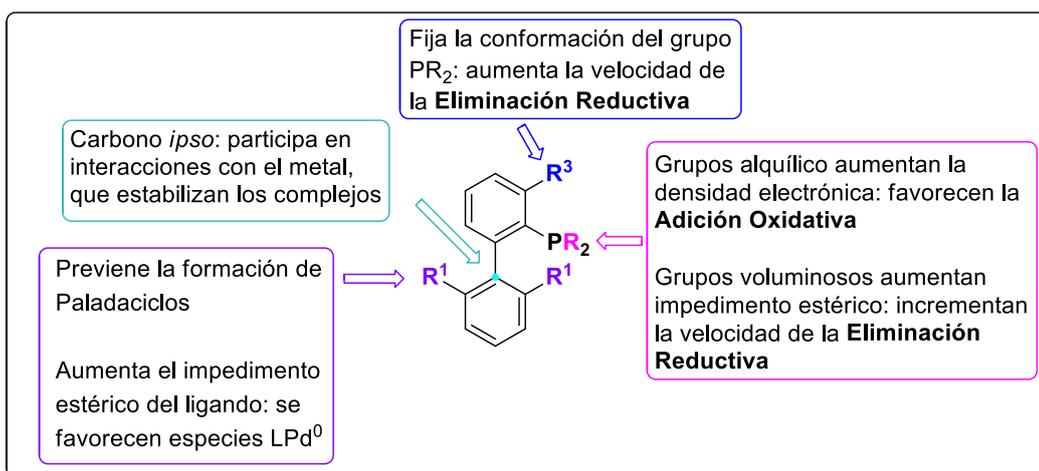


Figura 2.2. Aspectos estructurales de los ligandos biarilfosfina y su impacto en el ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento

Por otra parte, el anillo aromático del bifenilo que no contiene el átomo de fósforo participa en interacciones π con el metal o a través del carbono *ipso*, otorgando una estabilidad adicional a la especie catalíticamente activa, evitando su descomposición y garantizando de esta forma un mayor número de ciclos catalíticos.^{4a}

2.1.1.2. Ligandos arsina

Las propiedades estéricas y electrónicas de un ligando son las responsables del tipo de coordinación que establezca con un determinado metal. Como pudo apreciarse en la sección anterior, las mismas pueden verse afectadas por los sustituyentes que forman parte del ligando, siendo otra posibilidad la modificación del heteroátomo que se coordina al centro metálico.

Debido a que las arsinas poseen algunos comportamientos similares a las fosfinas, las mismas pueden ser utilizadas como ligandos en reacciones donde usualmente se emplean ligandos de fósforo. Según fue analizado en el Capítulo I, los derivados ER₃ (E =, P, As, Sb) pueden actuar como ligandos uniéndose a la esfera de coordinación de distintos metales de transición y gracias a las diferentes propiedades que poseen pueden establecer modos particulares de coordinación. En función de cómo varían las propiedades

periódicas a lo largo del grupo 15, las arsinas terciarias (AsR_3) son menos voluminosas y son menos donadoras σ /mejoresceptoras π que las fosfinas PR_3 , lo que afecta significativamente al complejo organometálico generado.⁹ Asimismo, las arsinas han demostrado ser excelentes ligandos, satisfaciendo los requerimientos estéricos y electrónicos de varios procesos catalíticos. A pesar del predominio de los ligandos derivados de fósforo, existen numerosos ejemplos donde las arsinas resultaron ser más eficientes y selectivas que fosfinas análogas.^{9,10,11,12,13}

En contraposición a la gran variedad de ligandos fosfina desarrollados, pocos ligandos arsina han sido sintetizados y empleados en catálisis, limitándose la mayor cantidad de ejemplos al empleo de AsPh_3 comercial. Algunos de estos ligandos arsina sintetizados pueden encontrarse en la **Figura 2.3**.

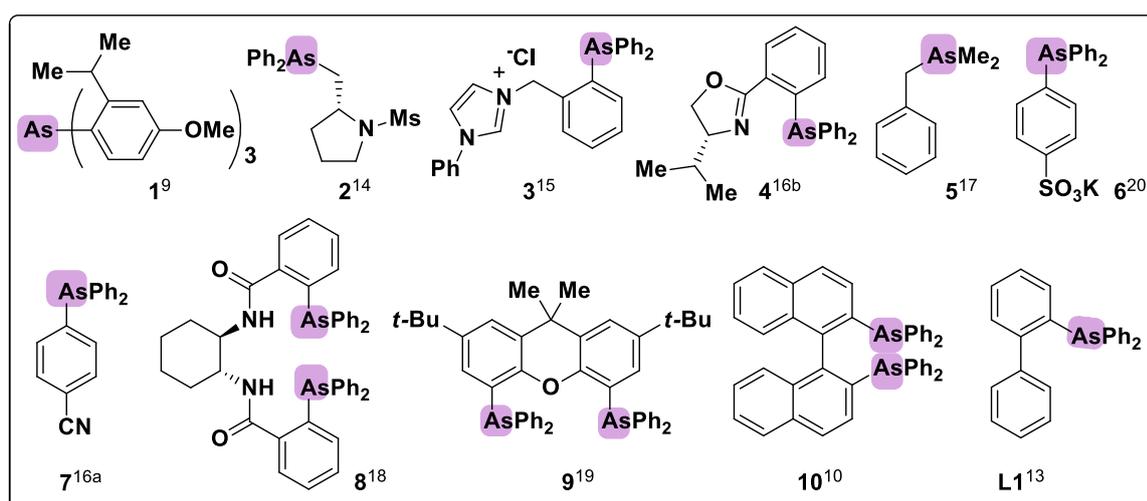


Figura 2.3. Ejemplos de ligandos arsinas que han sido empleados en catálisis homogénea

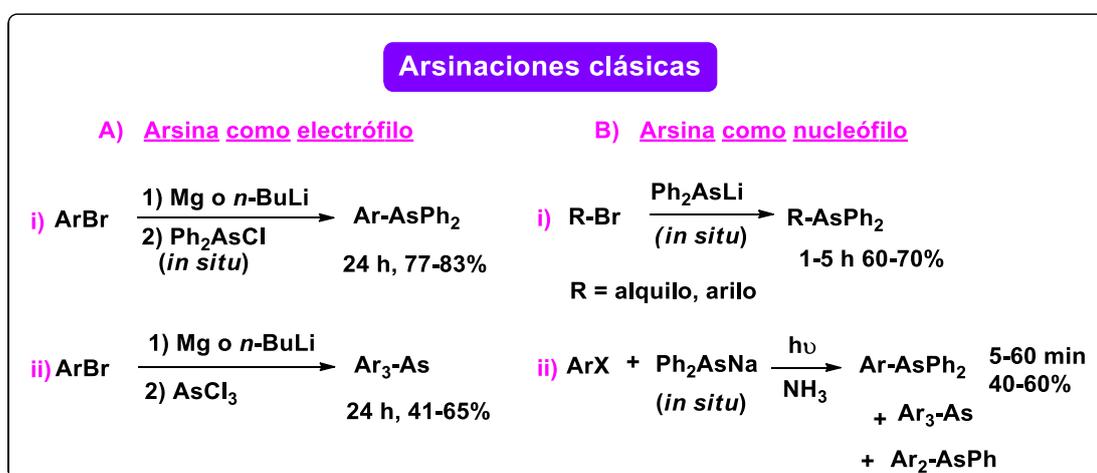
La escasa disponibilidad de métodos sintéticos versátiles para la formación del enlace C-As es quizá una de las limitantes para el desarrollo de nuevos ligandos arsina. A continuación se presenta una breve reseña de los métodos de síntesis de organoarsinas desarrollados hasta el momento.

➤ Síntesis de ligandos arsina

En lo que respecta a los métodos de síntesis de arsinas terciarias, es posible diferenciarlos en dos grandes grupos:^{16a}

- arsinaciones clásicas
- arsinaciones catalizadas por metales de transición

Dentro de las *arsinaciones clásicas* podemos encontrar ejemplos donde la formación del enlace C-As se lleva a cabo a partir de reactivos de Grignard u organolíticos y haloarsinas como electrófilos de reacción (**A, Esquema 2.1**).



Esquema 2.1. Métodos sintéticos para arsinaciones clásicas

Los derivados de difenilarsina como ser los ligandos **3** y **9** (**0**) se obtuvieron a partir de bromuros de arilo en presencia de Mg o *n*-BuLi y la haloarsina Ph₂AsCl, la cual se genera *in situ* partiendo del óxido As₂O₅ (**A-i, Esquema 2.1**).^{15,19}

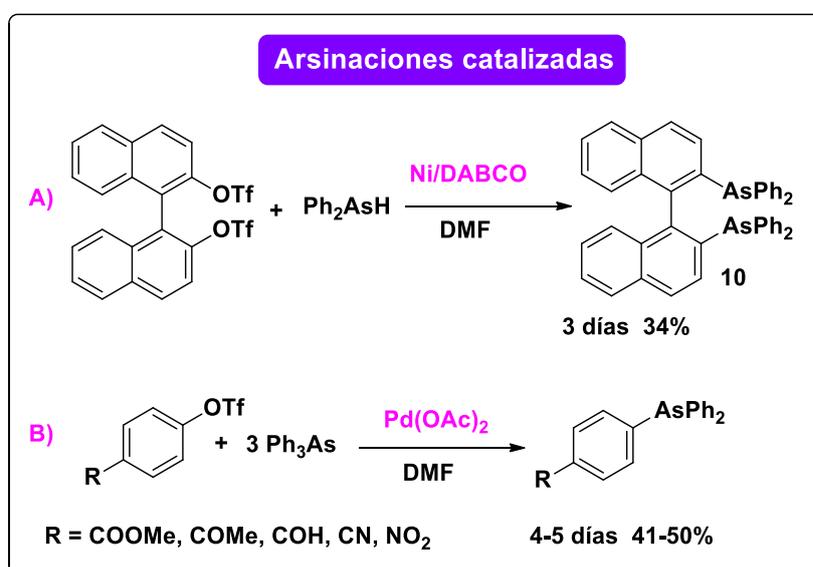
Por otra parte, empleando AsCl₃ como fuente de arsina (**A-ii, Esquema 2.1**) se llevó a cabo la síntesis de organoarsinas con estructura como las del ligando **1** (**0**).⁹ Dado la incompatibilidad de los reactivos de Grignard con numerosos grupos funcionales, el alcance de estas metodologías es limitado.

Dentro de los métodos clásicos también podemos encontrar ejemplos donde las arsinas actúan como nucleófilos del tipo Ph₂AsM (M = Li, Na, K), los cuales se generan *in situ* y reaccionan frente a halogenuros de alquilo (**B-i, Esquema 2.1**), para dar lugar, por ejemplo, al ligando quiral **2** (**0**),¹⁴ o frente a halogenuros de arilo como es el caso del ligando arilsulfonato **6** (**0**).²⁰ El

nucleófilo Ph_2AsK , a su vez, ha sido empleado para la síntesis de ligandos arsina soportados en polímeros de sílica.²¹

Por otra parte, se han empleado reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria ($\text{S}_{\text{RN}}1$) para obtener arilarsinas en cortos tiempos de reacción, evitando el empleo de reactivos organometálicos, no obstante esta metodología condujo a mezclas de productos difíciles de separar (**B-ii, Esquema 2.1**).²²

En lo que respecta a las *arsinaciones catalizadas por metales de transición*, existen pocos antecedentes en bibliografía, y su empleo se ha orientado al uso de ariltriflatos (**Esquema 2.2**).



Esquema 2.2. Arsinaciones catalizadas por metales de transición

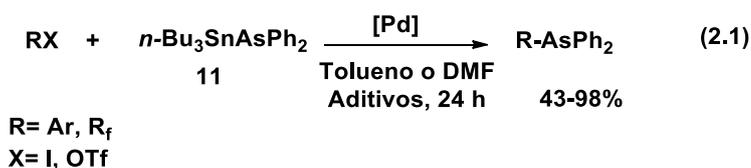
El primer reporte de arsinaciones catalizadas corresponde a la síntesis del ligando quiral bidentado BiNAS (**10**, **0**), donde se empleó catálisis con Ni y Ph_2AsH como reactivo para la arsinación (**A, Esquema 2.2**).¹⁰ Este compuesto volátil es inestable y altamente tóxico.

Empleando catálisis con Pd y AsPh_3 en exceso, Kwong y colaboradores¹⁶ obtuvieron diferentes arilarsinas con diversos sustituyentes y rendimientos moderados por medio de un intercambio Pd-Ar/As-Ph (**B, Esquema 2.2**), entre ellas la organoarsina **7 (0)**, la cual permitió luego la síntesis del ligando quiral **4 (0)**.

Si bien en las arsinaciones catalizadas por metales de transición no se emplean reactivos organometálicos u organolíticos, las mismas resultaron ser

menos eficientes que las arsinaciones clásicas presentando elevados tiempos de reacción (hasta 5 días), y dando lugar a rendimientos moderados.

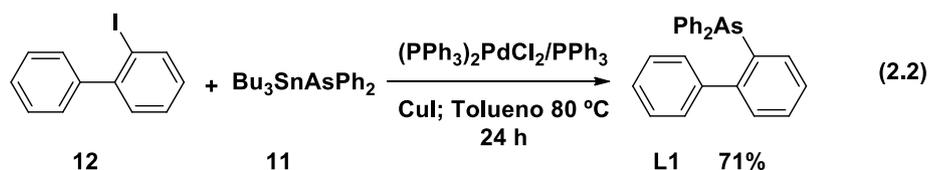
Empleando una reacción de arsinación catalizada por Pd, en nuestro grupo de trabajo se desarrolló una metodología para la formación de enlaces C-As.²³ A través de un proceso de tipo *one-pot*, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado de Stille con el estannano *n*-Bu₃SnAsPh₂ (**11**) generado *in situ* y diferentes electrófilos (ioduros de arilo y pseudoarilo, como así también iodo perfluoroalquilos) (ec. 2.1).^{23,24}



Esta metodología resultó ser muy versátil dada la compatibilidad con numerosos grupos funcionales en el arilo, tales como NH₂ y COOMe entre otros, proporcionando las correspondientes arsinas terciarias con muy buenos rendimientos y de manera selectiva. Con esta estrategia, a su vez, se sintetizaron ligandos similares a **L1** (**Figura 2.3**), como se detallará a continuación.^{13,25}

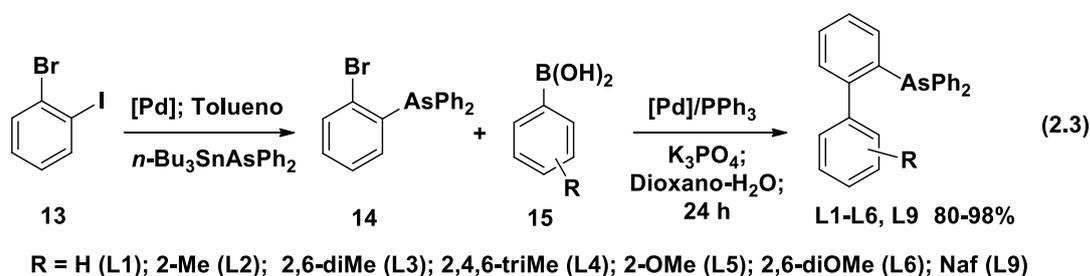
➤ Síntesis de ligandos biarilarsina

Como fue discutido anteriormente, el esqueleto biarilo ha resultado un bloque constructor importante en el desarrollo de nuevos ligandos gracias a la factibilidad de modificar propiedades estéricas y electrónicas mediante la sustitución en los anillos aromáticos, siendo los ligandos más ampliamente difundidos los derivados de fósforo. Tomando como base esta estructura, en nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo la síntesis del ligando biarilarsina **L1** (ec. 2.2) empleando la arsinación catalizada por Pd (ec. 2.1) como la estrategia clave para la introducción del heteroátomo.



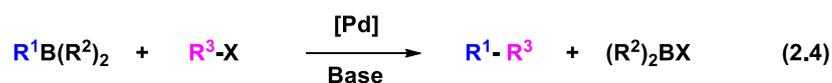
El ligando **L1** fue sintetizado a través de la reacción de Stille empleando el estannano de arsina (**11**) y como electrófilo 2-iodobifenilo (**12**) para dar la correspondiente biarilarsina con muy buen rendimiento.²⁵ De esta forma fue descrito por primera vez la síntesis de un ligando biarilo derivado de arsina. Dado que la incorporación de sustituyentes en esta estructura está restringida a la disponibilidad de iodobifenilos con diferentes grupos funcionales, esta vía sintética resulta limitada para el desarrollo de ligandos con diferentes propiedades estructurales.

Con el objetivo de desarrollar una familia de ligandos biarilarsina con diferentes sustituyentes, se desarrolló una metodología más versátil. La misma involucró la arsinación catalizada por Pd (descrita en la ec. 2.1) para obtener el precursor de arsina **14** a partir de 1-bromo-2-iodobenceno (**13**) y la posterior reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con diferentes ácidos borónicos (**15**), para construir el esqueleto biarilo (ec. 2.3). De este modo, fueron sintetizados una serie de ligandos biarilarsina con diferentes propiedades estéricas y electrónicas (**L1-L6** y **L9**), obteniéndose los mismos con muy buenos rendimientos (ec. 2.3).¹³ Estos ligandos fueron aplicados con éxito en la síntesis de perfluoroalquilarsinas vía la reacción de Stille, resultando ser los mejores ligandos frente a AsPh_3 y diferentes fosfinas evaluadas.



2.1.2. Reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd entre organoboranos y halogenuros de alquilo, vinilo o arilo o pseudohalogenuros, que requiere la presencia de una base ya sea orgánica o inorgánica (ec. 2.4).²⁶



R^1 = alquilo; vinilo; alquinilo; arilo

R^2 = OH; OMe; *O-iPr*; F_3K ; etc.

R^3 = alquilo; vinilo; alquinilo; arilo

X = I; Br; Cl; OTf

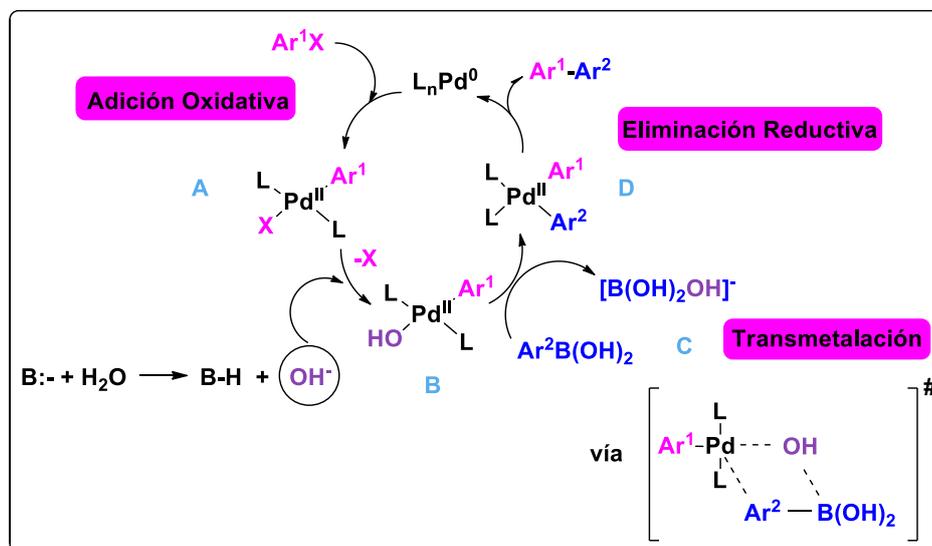
Esta reacción se considera como uno de los métodos más eficientes para la formación de enlaces C-C. Se ha convertido en una herramienta sintética fundamental para la construcción de biarilos no simétricos, y se utiliza no sólo a nivel académico, sino también a nivel industrial en la síntesis de compuestos de alto valor agregado.^{5d,e}

El éxito de la vasta aplicación de la reacción de Suzuki-Miyaura se basa en:

- las condiciones suaves de reacción requeridas, siendo posible emplear agua como solvente o co-solvente;
- la disponibilidad comercial de diferentes organoboranos;
- la tolerancia de un gran número de grupos funcionales a las condiciones de reacción;
- la fácil manipulación de los reactivos, como así también de los subproductos de reacción derivados de boro.^{26a,b}

El mecanismo general de esta reacción comparte las tres etapas fundamentales del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado mencionadas en el Capítulo I, donde la base juega un papel primordial.²⁶ En lo que respecta a la síntesis de biarilos a partir de ácidos borónicos ($\text{ArB}(\text{OH})_2$) y halogenuros de arilo, el rol específico de la base ha sido intensamente estudiado.^{4a,26,27} Históricamente se ha considerado que la base interaccionaba

con el reactivo organometálico para generar especies más nucleófilicas del tipo $[\text{ArB}(\text{OR})_3]^-$, facilitando así la etapa de Transmetalación,^{26a,b,c} no obstante estudios mecanísticos recientes descartan esta posibilidad.^{4a,26e,27} En este sentido, Amatore y Jutand^{27a} caracterizaron los intermediarios involucrados en las etapas de Transmetalación y Eliminación Reductiva entre diferentes ácidos borónicos y halogenuros de arilo con distintas bases. Estos complejos fueron caracterizados por RMN y por sus potenciales de óxido-reducción empleando técnicas electroquímicas. Los estudios cinéticos llevados a cabo en el sistema indicaron que la base se coordina al Pd sustituyendo al halógeno X en el complejo que surge tras la Adición Oxidativa (**A-B**, **Esquema 2.3**), generando complejos oxo-Pd que aceleran la Transmetalación del ácido borónico vía el estado de transición **C** (**Esquema 2.3**). La especie $[\text{ArB}(\text{OH})_3]^-$, si bien está presente en el medio de reacción, es menos reactiva que la especie neutra $\text{ArB}(\text{OH})_2$ para realizar la Transmetalación.^{27a} Estudios cinéticos empleando ^{31}P y UV-Visible arribaron a las mismas conclusiones.^{27b,c}



Esquema 2.3. Mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura empleando ácidos borónicos

2.1.3. Empleo de microondas como fuente de calentamiento

La radiación por microondas (MW) como fuente alternativa de calentamiento ha sido extensamente utilizada en síntesis orgánica en los últimos años.²⁸ Con esta fuente de calentamiento es posible reducir considerablemente los tiempos de reacción de días-horas a tan sólo minutos, como así también disminuir reacciones secundarias y aumentar el rendimiento de numerosas transformaciones químicas.²⁸

La radiación por MW no es lo suficientemente energética para ocasionar la ruptura de los enlaces de las moléculas, por lo que no es capaz de inducir reacciones químicas, no obstante otorga calentamiento eficientemente controlado del medio de reacción. La eficacia de este tipo de radiación electromagnética se basa en la habilidad de los componentes de reacción (reactivos o solvente) de absorber la energía de MW y a través de la interacción con la componente eléctrica de la radiación, transformarla en calor. Esto da lugar a un calentamiento rápido en el seno de la solución, pudiéndose alcanzar en pocos segundos temperaturas por encima de los puntos de ebullición de los solventes. La temperatura de la reacción aumenta simultáneamente en todo el volumen ocupado debido a la interacción directa de la radiación con el solvente y los reactantes, a diferencia de lo que ocurre en los sistemas de calentamiento convencional, donde el calor se transfiere desde las paredes del recipiente a la mezcla de reacción. Estos gradientes de temperatura pueden observarse en la **Figura 2.3**, donde las zonas de mayor temperatura están señaladas en rojo y las de menor temperatura en azul.^{28b}

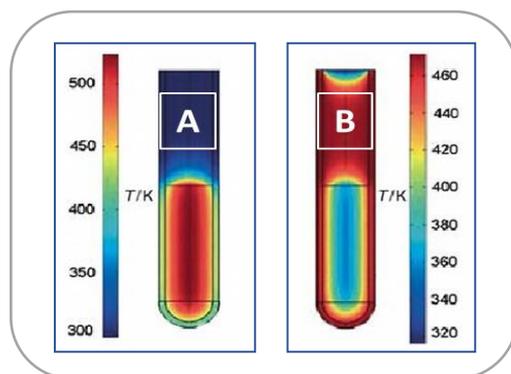
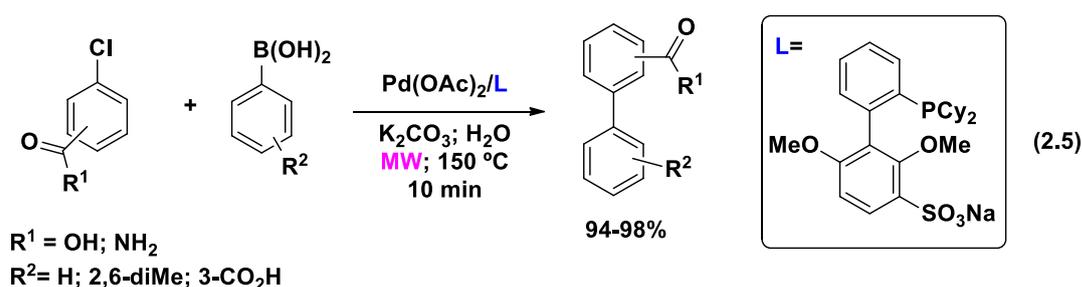


Figura 2.3. Gradientes de temperatura en un reactor de microondas (A) y un baño de aceite (B) después de 1 min de calentamiento.^{28b}

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición representan uno de los tipos de reacciones más estudiadas por irradiación con MW, observándose un importante aumento en la velocidad de la reacción sin verse alterado el catalizador.^{29a} En particular, existen numerosos ejemplos del empleo de MW en la reacción de Suzuki-Miyaura, permitiendo de esta forma disminuir tiempos de reacción y temperatura, como así también subproductos.^{26c} Dado que esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo empleando agua como solvente o cosolvente, se ve altamente beneficiada con el calentamiento por MW ya que este solvente es muy eficiente para absorber esta radiación electromagnética y transformarla en calor.^{28b,29b} Un ejemplo de esto puede encontrarse en la ec. 2.5.



Por medio de la reacción de Suzuki-Miyaura asistida por MW, diferentes biarilos fueron sintetizados a partir de cloroarenos y diversos ácidos borónicos empleando un ligando fosfina bifenilo (ec. 2.5).^{29e} El calentamiento eficiente del sistema permitió disminuir no sólo el tiempo de reacción, sino también la

cantidad de catalizador empleada respecto del sistema convencional (de 2 mol% a 0,1 mol%).

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Como objetivo general para esta etapa del trabajo de Tesis nos propusimos optimizar metodologías sintéticas para la obtención de ligandos biarilarsinas. Teniendo en cuenta la importancia de los ligandos con esqueleto de biarilo en las reacciones catalizadas por metales de transición y el escaso desarrollo en el área de los ligandos arsina, consideramos importante explorar la síntesis de biarilarsinas a través de una metodología que permita la fácil modificación del esqueleto biarilo. De esta forma, se planteó la síntesis de una familia de ligandos biarilarsina con diferentes propiedades estéricas y electrónicas para que posteriormente puedan ser utilizados en diferentes procesos catalíticos.

2.2.2. Objetivos específicos

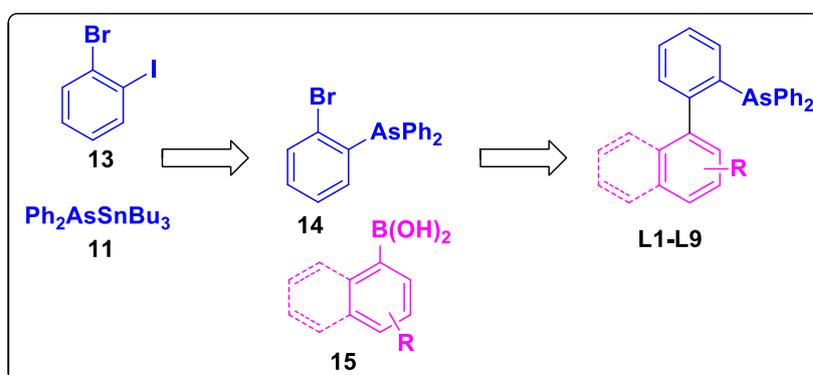
Los objetivos específicos propuestos fueron:

- Optimizar la síntesis de ligandos biarilarsina a través del empleo de radiación por MW
- Evaluar diferentes métodos de calentamiento por MW para llevar a cabo la síntesis de biarilos vía la reacción de Suzuki-Miyaura
- Desarrollar nuevos ligandos biarilarsina con diferentes propiedades estéricas y electrónicas

- Sintetizar complejos Pd/Ligandos biarilarsina

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

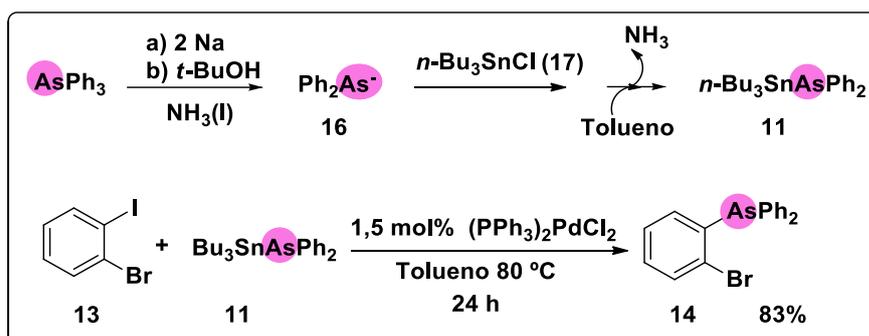
La síntesis de los ligandos arsina se llevó a cabo a partir de una estrategia sintética que incluyó primero la arsinación catalizada por Pd para la incorporación del heteroátomo de As, y posteriormente la formación del esqueleto biarilo a partir de la reacción de Suzuki-Miyaura empleando irradiación por MW (**Esquema 2.4**).



Esquema 2.4. Estrategia sintética empleada en la síntesis de los ligandos biarilarsina

2.3.1. Introducción del grupo $-\text{AsPh}_2$

Teniendo en cuenta la metodología ya descrita en nuestro grupo de trabajo para las arsinaciones catalizadas por metales de transición (ec. 2.1), el paso clave para la introducción del heteroátomo de arsina consiste en la formación del estannano **11** (ec. 2.5). El procedimiento general para la síntesis del heteroestannano **11** y su posterior empleo en reacciones de acoplamiento cruzado se detalla en el **Esquema 2.5**.^{23,25}



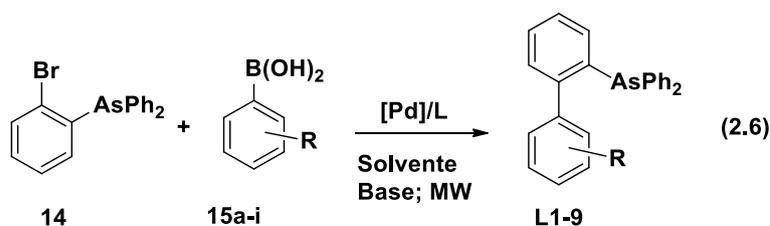
Esquema 2.5. Síntesis de 2-(bromofenil)difenilarsina (**13**)

Estas reacciones fueron efectuadas mediante una reacción de tipo *one-pot* en dos etapas, ya que el estannano **11** se obtuvo en un paso previo a su utilización, y se empleó sin necesidad de etapas de purificación. Todo el procedimiento se llevó a cabo bajo atmósfera inerte. La preparación del organoheteroestannano **11** se realizó generando en primer lugar el anión de la difenilarsina (**16**), por reacción de trifenilarsina con 2 equivalentes de Na metálico en amoníaco líquido. Este anión se hizo reaccionar con cloruro de tributilestaño (**17**), formándose *in situ* el estannano de arsina **11**.^{23a}

Posteriormente, se dejó evaporar el amoníaco líquido y el estannano **11** fue disuelto en un solvente orgánico apropiado para realizar la reacción de acoplamiento cruzado de Stille. De esta forma, la solución del heteroestannano **11** fue transvasada, mediante cánulas y jeringas, a un tubo de reacción que contenía el electrófilo (**13**) y el catalizador de Pd, previamente disueltos en el solvente de reacción. La reacción se mantuvo a 80°C durante 24 horas, y se obtuvo la correspondiente arsina bromada (**14**) con muy buen rendimiento.²⁵

2.3.2. Formación del esqueleto biarilo empleando la reacción de Suzuki-Miyaura activada por MW

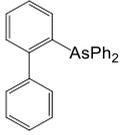
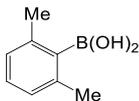
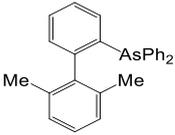
Una vez sintetizado el precursor de arsina correspondiente (**14**), la construcción del esqueleto biarilo se llevó a cabo empleando la reacción de Suzuki-Miyaura asistida por MW empleando diferentes ácidos borónicos comerciales (**15**) (ec. 2.6).



Considerando los antecedentes del grupo de trabajo para la síntesis de biarilarsinas,¹³ se evaluaron las condiciones de reacción descriptas previamente para el sistema de calentamiento convencional (Condiciones iniciales: Pd(OAc)₂ 1 mol%; PPh₃ (Pd:L 1:4); 1 eq. de arsina bromada **14**; 1,5 eq. de ácido borónico **15**; K₃PO₄ 2 eq.; Dioxano-H₂O). Como sustratos modelo para llevar a cabo la optimización con calentamiento por MW se seleccionaron el ácido fenilborónico (**15a**) y el ácido 2,6-dimetilfenilborónico (**15b**), con mayor impedimento estérico. Se exploraron diferentes métodos de irradiación por MW, trabajando en sistema cerrado, a fin de lograr condiciones más reproducibles.²⁸ En este sentido, dependiendo del equipo de MW empleado, existen diferentes métodos de irradiación, entre los que se destacan el método dinámico y el método a potencia fija, entre otros. En el método dinámico, la temperatura se mantiene constante mientras varía la potencia de irradiación. Se aplica un pico elevado de potencia inicial hasta alcanzar la temperatura elegida y después la potencia baja presentando pocas variaciones. En el método a potencia fija la temperatura fluctúa en un determinado rango de 20-30 °C y la potencia se aplica de manera continua o a través de pulsos de irradiación, manteniéndose constante durante todo el tiempo de irradiación. En las condiciones de trabajo, el método más eficiente y reproducible resultó ser el método dinámico, ya que los métodos a potencia fija (tanto el continuo, como el de pulsos) no dieron lugar a la conversión completa de la arsina **14**.

Los resultados más relevantes obtenidos con los ácidos borónicos **15a-b** se encuentran condensados en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1. Optimización de la reacción de Suzuki-Miyaura con 2-(bromofenil)difenilarsina (**14**) empleando MW.^a

Ent.	Ácido borónico	Pd/L (Pd mol%)	Base (eq.)	Tiempo (min)	Producto	Rend. (%) ^b						
1	 15a	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (1 mol%)	K ₃ PO ₄ (2)	10	 L1	93						
2 ^c				10		90						
3	 15b			Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (3 mol%)	K ₃ PO ₄ (2)	40	 L2	37				
4 ^d						40		31				
5 ^e						40		12				
6						40		30				
7						Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (1 mol%)		K ₃ PO ₄ (3,3)	40	57		
8									Ba(OH) ₂ (2)	40	-	
9						Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ (1 mol%)		Na(OH) (1,5)	40	60		
10									Pd(OAc) ₂ /PCy ₃ (1 mol%)	K ₃ PO ₄ (2)	40	15
11 ^f											80	37
12 ^f											80	45
13 ^f	80			70								

a- Condiciones de reacción: 1 eq. de bromoarsina (**14**), 1,5 eq. de ácido borónico (**15a-b**), catalizador de Pd, ligando fosfina (Pd:L 1:4), base y dioxano:H₂O (4 :1) 5 mL. La reacción se llevó a cabo a 150 °C empleando el método dinámico

de calentamiento por MW, en sistema cerrado y bajo atmósfera de N₂. Luego de un pico inicial de potencia, la misma se mantuvo cercana a los 20 W. b- Cuantificación por CG empleando estándar interno. c- Sin atmósfera de N₂. d- Método de potencia constante: 50 W. La temperatura se mantuvo entre 100-130 °C. e-Método de potencia fija con sistema de pulsos. Potencia: 70 W. La temperatura se mantuvo en el intervalo de 120-150 °C. f- La reacción se llevó a cabo con 1,5 eq. de ácido borónico **15b** y se realizó un agregado extra de 1,5 eq. después de 40 min. El tiempo total de reacción fue de 80 min.

Se comenzó evaluando la reacción de acoplamiento entre la arsina bromada (**14**) y el ácido fenilborónico (**15a**) empleando MW en método dinámico a 150 °C. Con K₃PO₄ como base y Pd(OAc)₂/PPh₃ en dioxano:H₂O se obtuvo el ligando **L1** (BAs) con excelente rendimiento en tan sólo 10 minutos (**Entrada 1, Tabla 2.1**). Este resultado implicó una marcada disminución del tiempo de reacción, considerando que bajo calentamiento convencional este ligando se obtenía luego de 24 horas de reacción.¹³ Se observó una leve disminución del rendimiento cuando la reacción se realizó sin atmósfera de nitrógeno (**Entrada 2, Tabla 2.1**).

Al evaluar un sustrato con mayor impedimento estérico como el ácido 2,6-dimetilfenilborónico (**15b**), bajo las condiciones antes mencionadas pero a un mayor tiempo de reacción, sólo se obtuvo bajo rendimiento del producto deseado **L2** (diMeBAs) (**Entrada 3, Tabla 2.1**). Por ello, se evaluaron otros métodos de calentamiento por MW, manteniendo la potencia fija. Tanto el método de potencia constante como el de pulsos condujeron a un muy bajo rendimiento del biarilo (**Entradas 4 y 5, Tabla 2.1**), por lo que se continuó la optimización del sistema con el método dinámico. Un aumento en la cantidad de Pd empleada o en los equivalentes de base no condujo a la conversión completa del sustrato de partida (**Entradas 6 y 7, Tabla 2.1**).

La dificultad que presentaron estos sustratos deriva del gran impedimento estérico tanto del bromuro de arilo (**14**), como así también del ácido borónico (**15b**), ya que ambos poseen sustituyentes voluminosos en las posiciones *orto* del anillo aromático. La síntesis de biarilos con ácidos borónicos di-*orto* sustituidos constituye un desafío importante para la reacción de Suzuki-Miyaura, por lo que se han estudiado diferentes sistemas catalíticos para optimizar dichas transformaciones.^{4a,26d,30} En este sentido, el empleo de bases más fuertes en algunos casos dio lugar a un aumento del rendimiento del producto.^{26b,d} Cuando se evaluó Ba(OH)₂ como base en la reacción entre el ácido borónico **15b** y la

arsina bromada **14**, no se obtuvo el producto de reacción (**Entrada 8, Tabla 2.1**), no obstante el empleo de NaOH sí condujo a un aumento del rendimiento (**Entrada 9, Tabla 2.1**).

Asimismo, teniendo en cuenta que ligandos fosfina estéricamente impedidos y ricos en electrones tienen una gran influencia en la reacción de Suzuki-Miyaura,^{4a,30} y han sido empleados para la síntesis de biarilos con alto impedimento estérico, se evaluó el efecto de PCy₃ como ligando auxiliar.^{30a} El cambio de ligando no proporcionó mejoras en la síntesis del ligando arsina **L2** (**Entrada 10, Tabla 2.1**). Los ligandos fosfina biarilos (*o*-bph)PCy₂ y (*o*-bph)P^tBu₂ también fueron evaluados, sin embargo no condujeron a resultados satisfactorios.

Uno de los principales subproductos de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura es el homoacoplamiento del ácido borónico.^{26b,d} Particularmente en la reacción evaluada, en las distintas condiciones se observó una gran proporción del biarilo correspondiente al homoacoplamiento del ácido borónico **15b** y arsina bromada **14** sin reaccionar. Dado que este subproducto de reacción consumía el ácido borónico disponible, se decidió aumentar los equivalentes del reactivo organometálico agregándolo al sistema de reacción en dos etapas.¹³ Con el agregado de un equivalente extra de ácido borónico **15b** durante la reacción (luego de transcurridos 40 min) y llevando el tiempo de irradiación a 80 min totales no se obtuvieron mejoras en el rendimiento de la arsina **L2** con 1 mol% de Pd(OAc)₂ (**Entrada 11, Tabla 2.1**). Sin embargo, la cantidad de producto se incrementó cuando bajo estas mismas condiciones se utilizó 3 mol% del catalizador (**Entrada 12 vs Entrada 6, Tabla 2.1**). Finalmente, siguiendo esta metodología pero cambiando la fuente de Pd a Pd(dba)₂, se obtuvo el mejor rendimiento para el ligando biarilarsina **L2**, en 80 min (**Entrada 13, Tabla 2.1**). Cabe destacar que la síntesis de este ligando se llevó a cabo con calentamiento convencional en 48 horas.¹³

De este modo, se lograron optimizar dos condiciones generales de reacción, una para sustratos con menor impedimento estérico como el ácido fenilborónico (**15a**), empleando Pd(OAc)₂ 1 mol% y la otra para sustratos altamente impedidos como el sustrato **15b**, con 3 mol% de Pd(dba)₂ como fuente de Pd, y con un doble agregado de ácido borónico. En ambos casos el sistema

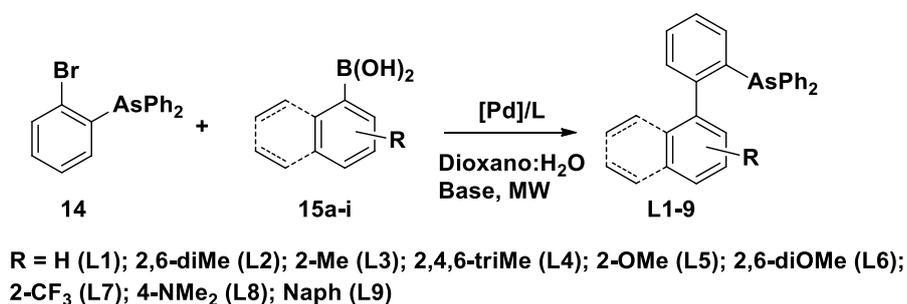
de irradiación más eficiente resultó ser el método dinámico a 150 °C, utilizando K_3PO_4 como base y la mezcla de solvente dioxano-agua 4:1.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de los biarilos, se llevó a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura entre ácidos borónicos con distintos sustituyentes (**15a-i**) y la arsina bromada **14**, obteniéndose los ligandos **L3-L9** con excelentes rendimientos (70-99%). Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 2.2**.

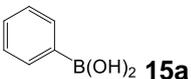
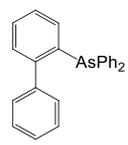
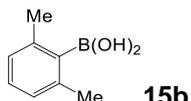
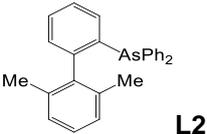
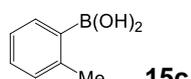
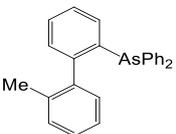
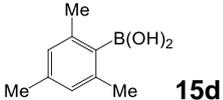
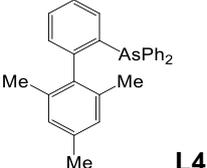
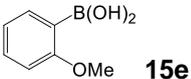
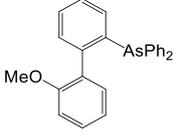
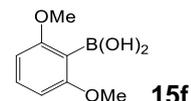
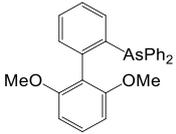
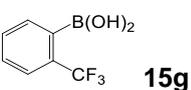
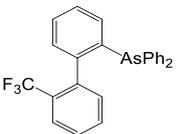
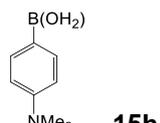
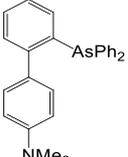
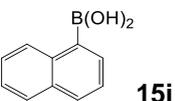
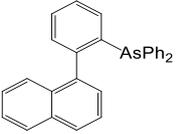
El ácido *orto*-metil borónico (**15c**) dio lugar al correspondiente biarilo **L3** (MeBAs) con un excelente rendimiento (**Entrada 3, Tabla 2.2**) bajo las mismas condiciones empleadas para el ligando **L1** (BAs), con un leve incremento en el tiempo de reacción. Cuando la reacción se llevó a cabo con el ácido 2,4,6-trimetilfenilborónico (**15d**) bajo las condiciones optimizadas para sustratos impedidos (**Entrada 13, Tabla 2.2**), se obtuvo el ligando **L4** en un 71% de rendimiento (**Entrada 4, Tabla 2.2**).

La reacción de acoplamiento empleando los ácidos borónicos mono- y dimetoxi **15e** y **15f** en presencia de 1 mol% $Pd(OAc)_2$ transcurrió en 20 y 40 min respectivamente (**Entradas 5 y 6, Tabla 2.2**). El grupo -OMe presenta un impedimento estérico menor que el resto -Me, por esta razón, para la síntesis del ligando **L6** no fue necesario emplear las condiciones optimizadas para los ligandos **L2** y **L4**.

Tabla 2.2. Reacción de Suzuki-Miyaura entre 2-(bromofenil)difenilarsina (**14**) y ácidos borónicos con distintos sustituyentes (**15a-i**).^a



Continuación **Tabla 2.2**

Ent.	Ácido borónico	Catalizador (mol%)	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) ^b
1	 15a	Pd(OAc) ₂ (1 mol%)	10	 L1	93 (85)
2 ^c	 15b	Pd(dba) ₂ (3 mol%)	80	 L2	70 (65)
3	 15c	Pd(OAc) ₂ (1 mol%)	20	 L3	96 (88)
4 ^c	 15d	Pd(dba) ₂ (3mol%)	100	 L4	71 (62)
5	 15e	Pd(OAc) ₂ (1 mol%)	20	 L5	90 (83)
6	 15f		40	 L6	91 (83)
7	 15g		50	 L7	86 (75)
8	 15h		50	 L8	99 (92)
9	 15i		10	 L9	80 (70)

a- Condiciones de reacción: 1 eq. de bromoarsina (**14**), 1,5 eq. de ácido borónico (**15**), catalizador de Pd, ligando fosfina (Pd:L 1:4), 2 eq. de K₃PO₄ y dioxano:H₂O (4 :1) 5 mL. La reacción se llevó a cabo a 150 °C empleando método dinámico de calentamiento por MW, en sistema cerrado y bajo atmósfera de N₂. Luego de un pico inicial de potencia, la misma se mantuvo cercana a los 20 W. b- Cuantificación por CG empleando estándar interno. Entre paréntesis se indica el rendimiento aislado. c- La reacción se llevó a cabo con 1,5 eq. de ácido borónico **15** y se realizó un agregado extra de 1,5 eq. después de 40 min. (**15b**) o 50 min. (**15d**). El tiempo total de reacción fue de 80 min. para **L2** y 100 min. para **L4**.

Empleando un ácido borónico sustituido con un grupo tomador de electrones como CF₃ (**15g**) fue posible sintetizar el nuevo ligando **L7** (CF₃BA) con un rendimiento del 86% (**Entrada 7, Tabla 2.2**). A su vez, se obtuvo de manera cuantitativa un ligando con sustituyente amino (**L8**) (**Entrada 8, Tabla 2.2**), diversificando de esta forma las propiedades electrónicas de los ligandos arsina. Por último, con el ácido 1-naftilborónico (**15i**), el cual presenta un impedimento estérico moderado, se sintetizó el ligando **L9** (nafBA) en un 80% en sólo 10 min (**Entrada 9, Tabla 2.2**).

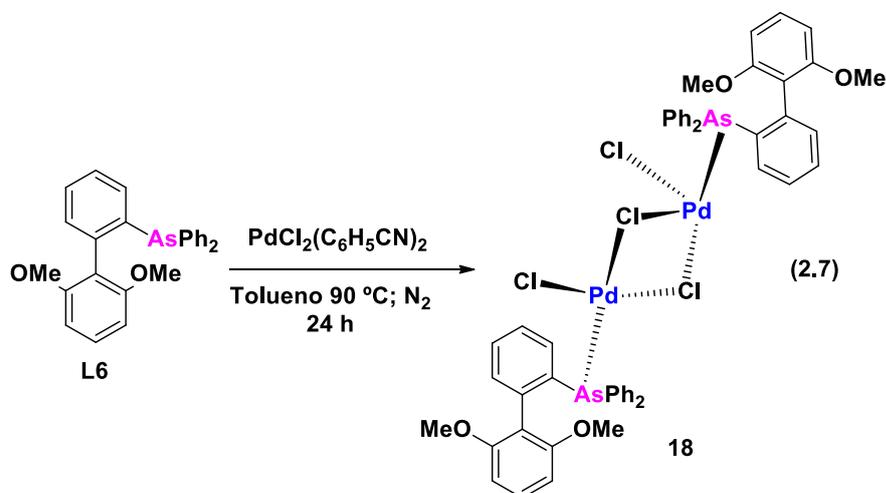
De esta forma, fue posible obtener los ligandos arsina biarilo **L1-L9** con muy buenos rendimientos en muy cortos tiempos de reacción, gracias al calentamiento eficiente y controlado proporcionado por el MW que condujo a un notable aumento de la reactividad.

2.3.3. Formación de complejos Pd/Ligandos biarilarsina

Si bien los catalizadores de Pd pueden generarse *in situ* con el ligando apropiado en el medio de reacción, la posibilidad de aislar dichos complejos permite establecer el tipo de coordinación del ligando con el metal. Con el objetivo de estudiar la coordinación de los ligandos arsina sintetizados, se intentó llevar a cabo la síntesis de complejos Pd/Ligandos biarilarsina. Para ello se tomó como base una metodología descrita en bibliografía para la síntesis de complejos de Pd con ligandos biarilfosfina.^{31,32} Dado que se trata de ligandos con un gran impedimento estérico, los mismos formarían complejos donde participaría un sólo ligando biarilo.

Se eligió como ligando modelo el ligando diOMeBA (**L6**). Con PdCl₂(C₆H₅CN)₂ como fuente de Pd en tolueno, se calentó la mezcla a 90 °C por 3 horas y posteriormente se continuó con agitación durante 24 horas (ec. 2.7).

Según lo reportado para una fosfina análoga,³¹ esta reacción debería dar lugar al dímero **18**.



Una vez purificado el sólido obtenido por filtración al vacío y posterior columna con sílica gel, se analizó la muestra por HPLC-EM de alta resolución. Esta experiencia reveló la presencia de numerosas especies, entre las que se puede destacar el dímero **18** con Na⁺, no obstante la calidad del espectro no dio lugar a un resultado concluyente para determinar el número de coordinación del Pd.

Por otra parte, por RMN se obtuvieron señales con corrimientos químicos y desdoblamientos diferentes a las del ligando puro, indicando la coordinación del mismo al centro metálico y la posible formación de un complejo Pd/**L6** monoligado o dimérico simétrico. En la **Figura 2.5** puede apreciarse una comparación entre los espectros del complejo sintetizado y el ligando puro. En el espectro de ¹H RMN puede observarse que la mayoría de las señales pertenecientes al complejo **18** muestran un corrimiento químico hacia mayores frecuencias respecto del ligando puro, como puede apreciarse para H_b, H_c y para los protones pertenecientes a los fenilos del grupo difenilarsina (**Figura 2.5**). Por otra parte, la señal atribuible a los grupos -OMe (H_a, **Figura 2.5**) muestra un corrimiento químico hacia menores frecuencias en el complejo **18**. Este comportamiento es diferente al observado con complejos con ligandos análogos de fósforo, donde todas las señales presentan corrimientos químicos hacia mayores frecuencias respecto del ligando fosfina.²⁸

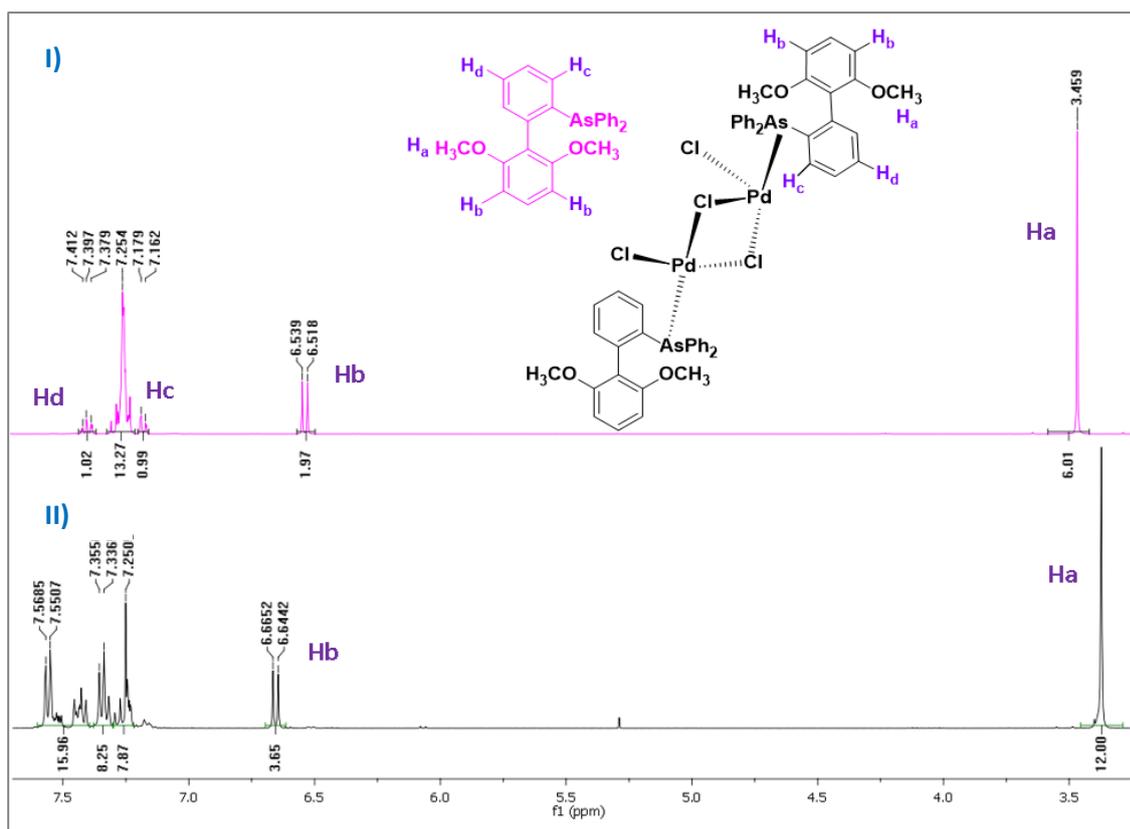


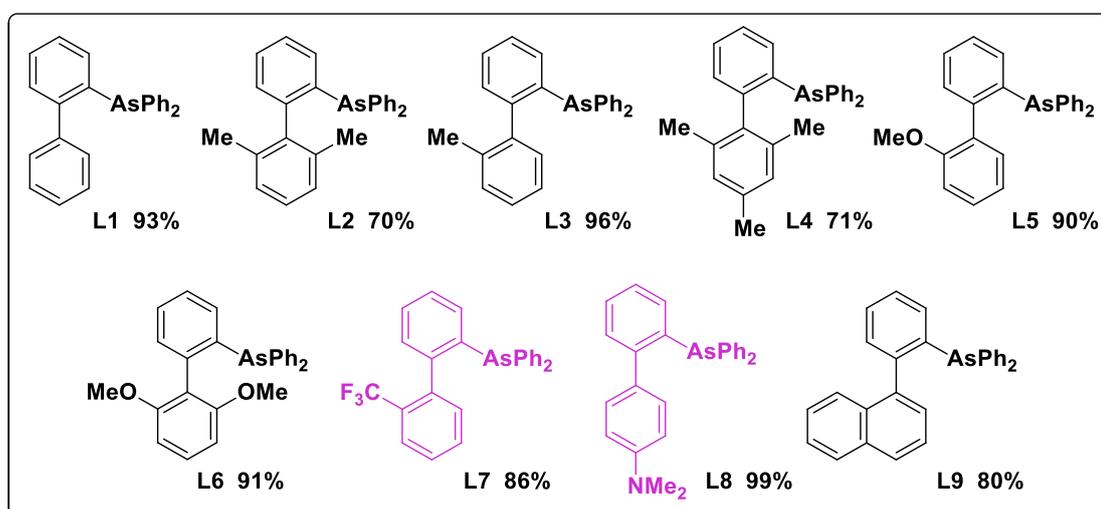
Figura 2.5. Espectros correspondientes al ligando arsina **L6** (I) y al posible complejo Pd/**L6** (II).

Para confirmar la estructura del complejo se necesita obtener cristales y analizarlos por Difracción de Rayos X. Es así que se llevaron a cabo numerosos intentos en diferentes solventes para obtener los cristales por medio del método de vaporización difusa y por evaporación lenta del solvente,³³ no obstante, en ningún punto fue posible la obtención de un cristal, manteniendo la muestra una consistencia de polvo. Es necesario continuar trabajando en diferentes metodologías para sintetizar y aislar el complejo de Pd-ligando arsina.

2.4. CONCLUSIONES

Empleando la reacción de Suzuki-Miyaura activada por MW fue posible obtener una familia de ligandos biarilarsina **L1-9** con diferentes propiedades estéricas y electrónicas, con muy buenos rendimientos y en cortos tiempos de reacción.

El paso crucial para la introducción del grupo $-\text{AsPh}_2$ se llevó a cabo por medio de la arsinación catalizada por Pd empleando el organoestannano $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$. La formación del biarilo se realizó por medio de la reacción de Suzuki-Miyaura mediante activación por MW, evaluando diferentes condiciones de calentamiento por MW. Las altas temperaturas de reacción y el calentamiento eficiente y controlado proporcionado por la irradiación por MW condujeron a un notable aumento de la reactividad en relación al calentamiento convencional. Este procedimiento permitió reducir notablemente el tiempo de reacción respecto de protocolos previos en condiciones térmicas, de 48-24 horas a minutos. La metodología pudo ser aplicada con diversos tipos de sustituyentes, y fue posible optimizar condiciones para sustratos con alto impedimento estérico. A medida que aumentó la sustitución en la posición *orto* del anillo aromático fue necesario incrementar el tiempo de irradiación por MW. Los ácidos borónicos di-*orto* sustituidos requirieron de una optimización especial empleando otra fuente de Pd y equivalentes extra del organoborano. Asimismo, se sintetizaron dos nuevos ligandos biarilarsina (**L7** y **L8**), diversificando de esta forma las propiedades electrónicas las arsinas sintetizadas (**Esquema 2.6**).



Esquema 2.6. Ligandos biarilarsina sintetizados

A su vez se evaluó la síntesis de complejos Pd/Ligando arsina con el ligando biarilarsina **L6**, pudiendo identificarse por RMN la presencia de por lo menos un complejo. Si bien se intentó por diversas metodologías, no fue posible obtener cristales del mismo para su completa caracterización, por lo que es

necesario continuar trabajando para optimizar la obtención de este tipo de complejos.

Los resultados obtenidos en el presente Capítulo fueron publicados como parte del siguiente trabajo: 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**, 2698. DOI: 10.1002/ejoc.201403658.

2.5. BIBLIOGRAFÍA

1 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.

2 a) Downing, J. H.; Smith, M. B. *Phosphorus Ligands*. En *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Lever, A. B. P., Ed.; Elsevier: Oxford, **2004**; Vol. 1, 253. b) Clarke, M.; Frew, J. Ligand Electronic Effects in Homogeneous Catalysis Using Transition Metal Complexes of Phosphine Ligands. *Organomet. Chem.* **2009**, 35, 19.

3 Lundgren, R.; Stradiotto, M. Addressing Challenges in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Through Ligand Design. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9758.

4 a) Martin, R.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461. Ejemplos recientes: b) Dufert, M.; Billingsley, K.; Buchwald, S. Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Unprotected, Nitrogen-Rich Heterocycles: Substrate Scope and Mechanistic Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12877. c) Maiti, D.; Fors, B.; Henderson, J.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Coupling of Functionalized Primary and Secondary Amines with Aryl and Heteroaryl Halides: Two Ligands Suffice in Most Cases. *Chem. Sci.*

2011, 2, 57. d) Cheung, C.; Buchwald, S. Mild and General Palladium-Catalyzed Synthesis of Methyl Aryl Ethers Enabled by the Use of a Palladacycle Precatalyst. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3998.

5 a) Buchwald, S. Cross Coupling. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1439. 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**, 51, 5062. c) Colacot, T. (Ed.) *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*; RSC Catalysis Series No. 21, Cambridge **2015**. d) Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442. e) Magano, J.; Dunetz, J. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177.

6 de Meijere, A., Diederich, F. (Eds.) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.

7 a) Christmann, U.; Vilar, R. Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 366. b) Kozuch, S.; Martin, J. What makes for a good catalytic cycle? A theoretical study of the SPhos ligand in the Suzuki–Miyaura reaction. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4935.

8 a) Barrios-Landeros; F.; Hartwig, J. Distinct Mechanisms for the Oxidative Addition of Chloro-, Bromo-, and Iodoarenes to a Bisphosphine Palladium(0) Complex with Hindered Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6944. b) Hartwig, J.; Paul, F. Oxidative Addition of Aryl Bromide after Dissociation of Phosphine from a Two-Coordinate Palladium(0) Complex, Bis(tri-*o*-tolylphosphine) Palladium(0). *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373. c) Hartwig, J. Electronic Effects on Reductive Elimination to Form Carbon–Carbon and Carbon–Heteroatom Bonds from Palladium(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1936. d) Barder, T.; Buchwald, S. Insights into Amine Binding to Biaryl Phosphine Palladium Oxidative Addition Complexes and Reductive Elimination

from Biaryl Phosphine Arylpalladium Amido Complexes Via Density Functional Theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003.

9 Baber, R. A.; Collard, S.; Hopper, M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Wilkinson, M. J.; Wingad, R. L. Bulky Triarylsines are Effective for Palladium Catalysed Heck Olefination. *Dalton Trans.* **2005**, 1491.

10 Kojima, A.; Boden, C. D. J.; Shibasaki, M. Synthesis and Evaluation of a New Chiral Arsine Ligand: 2,2'-Bis(diphenylarsino)-1,1'-binaphthyl (BINAs). *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3459.

11 Trost, B.; Edstrom, E.; Carter-Petillo, M. Cycloisomerization Approach to Tetrahydrofurans. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4489.

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. b) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D.; Roth, G. Palladium-Catalyzed Coupling of Arylstannanes with Organic Sulfonates: A Comprehensive Study. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434.

13 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.

14 Namyslo, J.; Kaufmann, D. Chemistry in the Ambient Field of the Alkaloid Epibatidine, 2: Triphenylarsine as an Efficient Ligand in Pd-Catalyzed Synthesis of Epibatidine and Analogs. *Synlett* **1999**, 114.

15 Stiemke, F.; Gjikaj, M.; Kaufmann, D. Novel Triphenylarsinyl-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene Ligands in Palladium-Catalyzed C–C Coupling Reactions. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 5.

16 a) 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. b) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Chan, K. S. 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.

17 Phadnis, P.; Jain, V.; Klein, A.; Weber, M.; Kaim, W. Configurational Selectivity in Benzyldimethylarsine Complexes of Palladium(II) and Platinum(II): Synthesis, Spectroscopy and Structures. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *346*, 119.

18 Uberman, P.; Caira, M.; Martín, S. A Chiral Bis(arsine) Ligand: Synthesis and Applications in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations. *Organometallics* **2013**, *32*, 3220.

19 van der Veen, L.; Keeven, P.; Kramer, P.; van Leeuwen, P. Novel Arsine Ligands for Selective Hydroformylation of Alk-1-Enes Employing *Platinum/Tin Catalysts*. *Chem. Commun.* **2000**, 333.

20 Wallow, T.; Goodson, F.; Novak, B. New Methods for the Synthesis of $ArPdL_2I$ (L =TertiaryPhosphine) Complexes. *Organometallics* **1996**, *15*, 3708.

21 Cai, M.; Huang, Y.; Zhao, H.; Song, C. Silica-Supported Bidentate Arsine Palladium(0) Complex: a Highly Active and Stereoselective Catalyst for Arylation of Conjugated Alkenes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 20.

22 Alonso, R.; Rossi, R. Photostimulated Reaction of Diphenylarsenide and Diphenylstibide Ions with Haloaromatic Compounds by the $S_{RN}1$ Mechanism. Electron Transfer vs. Bond Breaking of the Radical Anion Intermediate. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 77.

23 a) Bonaterra, M.; Martín, S.; Rossi, R. One-Pot Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Stannylarsanes and Stannylstibanes. *Org.*

Lett. **2003**, *5*, 2731. b) Bonaterra, M.; Rossi, R.; Martín, S. Organoheteroatom Stannanes in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with 1-Naphthyl Triflate. *Organometallics* **2009**, *28*, 933.

24 Lanteri, M.; Rossi, R. A.; Martín, S. Perfluoroalkylphosphines and Arsines Obtained by Pd-catalyzed Cross-coupling Reaction with Organoheteroatom stannanes. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3425.

25 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.

26 a) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) Miyaura, N. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*. Eds.: Diederich, F.; de Meijere, A. Wiley-VCH, New York **2004**, 41. c) Alonso, F., Beletskaya, I. P., Yus, M. Non-conventional Methodologies for Transition-Metal Catalysed Carbon-Carbon Coupling: a Critical Overview. Part 2: The Suzuki Reaction. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047. d) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. e) Lennox, A.; Lloyd-Jones, G. Selection of Boron Reagents for Suzuki–Miyaura Coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.

27 a) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. Mechanism of Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions: Multiple and Antagonistic Roles of Anionic “Bases” and Their Counterions. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082. b) Carrow, B.; Hartwig, J. Distinguishing Between Pathways for Transmetalation in Suzuki–Miyaura Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116. c) Schmidt, A.; Kurokhtina, A.; Larina, E. Role of a Base in Suzuki-Miyaura Reaction. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 1573.

28 a) Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088. b) Kappe, C.

O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.

29 a) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717. **Algunos ejemplos del empleo de MW en la reacción de Suzuki:** b) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Aqueous Media: Green and Sustainable Syntheses of Biaryls. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 502. c) Leadbeater, N.; Marco, M. Rapid and Amenable Suzuki Coupling Reaction in Water Using Microwave and Conventional Heating. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888. d) Arvela, R.; Leadbeater, N. Suzuki Coupling of Aryl Chlorides with Phenylboronic Acid in Water, Using Microwave Heating with Simultaneous Cooling. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2101. e) Anderson, K.; Buchwald, S. General Catalysts for the Suzuki–Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173. f) Lépine, R.; Zhu, J. Microwave-Assisted Intramolecular Suzuki–Miyaura Reaction to Macrocycle, a Concise Asymmetric Total Synthesis of Biphenomycin B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981. g) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. Microwave-Assisted Transition-Metal-Catalyzed Synthesis of N-Shifted and Ring-Expanded Buflavine Analogues. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6452.

30 a) Littke, A.; Dai, C.; Fu, G. Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. b) Yin, J.; Rainka, M.; Zhang, X.-X.; Buchwald, S. A Highly Active Suzuki Catalyst for the Synthesis of Sterically Hindered Biaryls: Novel Ligand Coordination. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162. c) Fu, G. The Development of Versatile Methods for Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Electrophiles through the Use of P(*t*-Bu)₃ and PCy₃ as Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555.

31 Ackermann, L.; Kapdi, A.; Schulzke, C. Air-Stable Secondary Phosphine Oxide or Chloride (Pre)Ligands for Cross-Couplings of Unactivated Alkyl Chlorides. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2298.

32 Barder, T.; Walker, S.; Martinelli, J.; Buchwald, S. Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.

33 Cunha, S. Métodos Simples de Formação de Monocristal de Substância Orgânica para Estudo Estrutural por Difração de Raios X. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 906.

CAPÍTULO III

APLICACIÓN DE LIGANDOS BIARILARSINA EN REACCIONES CATALIZADAS POR Pd. REACCIÓN DE HECK Y REACCIÓN DE STILLE



CAPÍTULO III
APLICACIÓN DE LIGANDOS
BIARILARSINA EN REACCIONES
CATALIZADAS POR Pd. REACCIÓN DE
HECK Y REACCIÓN DE STILLE

Detalle del contenido

3.1. INTRODUCCIÓN

3.1.1. Reacción de Heck

3.1.1.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

3.1.1.2. Empleo de ligandos biarilos en la reacción de Heck

3.1.1.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Heck

3.1.2. Reacción de Stille

3.1.2.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

3.1.2.2. Empleo de ligandos biarilo en la reacción de Stille

3.1.2.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Stille

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo general

3.2.2. Objetivos específicos

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.3.1. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Heck

3.3.2. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Stille

3.3.3. Aplicación sintética de las reacciones de Stille-Heck acopladas

3.4. CONCLUSIONES

3.5. BIBLIOGRAFÍA

3.1. INTRODUCCIÓN

Como se mencionó en los Capítulos I y II, el ligando juega un papel primordial en las reacciones catalizadas por metales de transición ya que es el responsable de modificar las propiedades estereoelectrónicas del catalizador. Dado que las reacciones catalizadas por metales de transición son muy dependientes de las condiciones de reacción y a su vez presentan numerosas etapas en su mecanismo, las cuales tienen requerimientos estéricos y electrónicos particulares, no es posible diseñar un ligando único que satisfaga todas esas necesidades. Debido a esto, el desarrollo de nuevos ligandos es usualmente un proceso iterativo que consiste en el diseño, la síntesis y la evaluación del ligando, y estas etapas serán repetidas hasta alcanzar el sistema catalítico óptimo para una dada transformación. Si bien los estudios realizados con modelado molecular han contribuido considerablemente al diseño de nuevos ligandos, etapas como la síntesis y la evaluación del catalizador resultan indispensables para el desarrollo de nuevos complejos catalíticos eficientes, versátiles y sustentables.¹

En lo que respecta a las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, los ligandos más ampliamente utilizados son los ligandos derivados de fósforo, en especial las fosfinas terciarias, aunque también es posible destacar el empleo de ligandos *N*-carbenos como por ejemplo los carbenos *N*-heterocíclicos. En este sentido, las fosfinas biarilo han dado lugar a importantes avances en los sistemas catalíticos a través de la generación de especies de Pd más reactivas, como fue descrito en el Capítulo II.²

En cuanto al empleo de ligandos arsina, estos se han visto relegados probablemente por la falta de estrategias sintéticas para la obtención de arsinas funcionalizadas. Si bien las arsinas presentan un modo de coordinación similar al de las fosfinas, son menos voluminosas, donadoras σ débiles y mejores aceptores π que las correspondientes fosfinas, dando lugar a modificaciones en la esfera de coordinación y en las propiedades electrónicas del complejo catalizador.³ Esto afecta profundamente a las reacciones catalizadas por metales de transición, siendo las arsinas en muchas ocasiones los ligandos más eficientes.⁴

Las reacciones de acoplamiento de Heck y Stille, entre otras, constituyen herramientas sintéticas muy importantes en Química Orgánica, especialmente en lo que concierne a la síntesis de productos naturales, como así también en química medicinal.⁵ Estas reacciones de acoplamiento son consideradas reacciones modelo para evaluar el efecto de diferentes tipos de ligando, dado que el rendimiento, la cinética y la selectividad de las mismas está directamente relacionada al complejo de Pd empleado.

A continuación se presenta una breve reseña de los aspectos generales de la reacción de Heck y de la reacción de Stille, como así también se hará referencia a los sistemas catalíticos de estas reacciones de acoplamiento que emplean ligandos biarilo y ligandos arsina.

3.1.1. Reacción de Heck

3.1.1.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

La reacción de Heck es una de las metodologías sintéticas más empleadas para la formación de enlaces Csp²-Csp² y probablemente, dentro de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, es una de las más utilizadas en la industria de la química fina y de productos farmacéuticos.^{5,6}

Una gran variedad de electrófilos como halogenuros o pseudo-halogenuros de arilo, heteroarilo y alquenilo se acoplan con diversas olefinas (estireno, acrilato, etc.) empleando un catalizador de Pd y en presencia de una base, para proporcionar los correspondientes alquenos sustituidos (ec. 3.1).^{6,7}



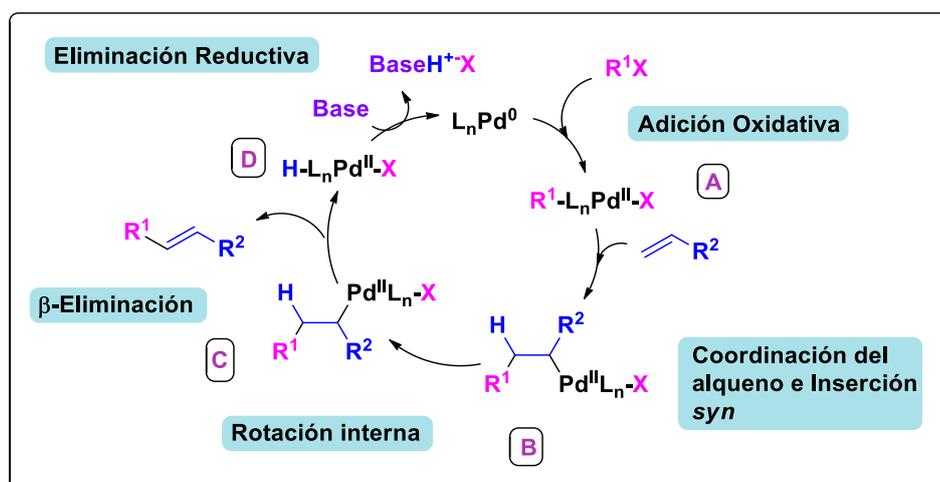
R¹ = vinilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alilo, bencilo

R² = alquil, alquenil, aril, CO₂R, OR, SiR₃, SR, etc.

X = I; Br; Cl; OTf

Esta reacción ha sido explorada tanto en su versión intermolecular como así también en su versión intramolecular, formando parte de numerosos

procesos en cascada.^{6d,8} A diferencia de las demás reacciones de acoplamiento, la reacción de Heck no necesita de un compuesto organometálico, por lo que formalmente puede ser considerada una reacción de activación del enlace C-H. Si bien Heck compartió el premio Nobel de Química 2010 por las reacciones de acoplamiento cruzado junto a Suzuki y Negishi, muchos autores consideran que dicha reacción estrictamente no pertenece a este grupo dado que no involucra una etapa de Transmetalación.⁹ El mecanismo general de la reacción de Heck se encuentra detallado en el **Esquema 3.1**.^{6,10a}



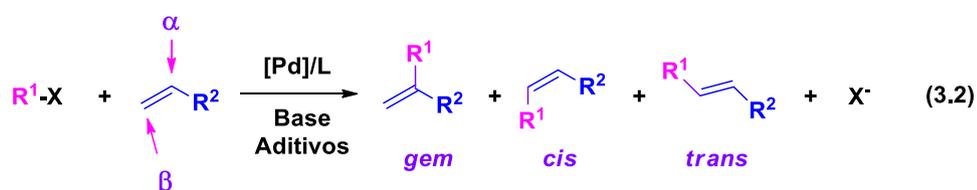
Esquema 3.1. Mecanismo general de la reacción de Heck

El primer paso corresponde a la Adición Oxidativa del electrófilo al catalizador de $Pd(0)$, para dar el complejo **A** (**Esquema 3.1**), siguiendo en general el orden de reactividad $I > OTf > Br > Cl$. Este complejo de $Pd(II)$, por medio de una Inserción *syn* posterior a la coordinación de la olefina al metal, da lugar al complejo σ -alquil Pd **B** (**Esquema 3.1**). Este paso, también conocido como Carbopaladación, es el responsable de la regioselectividad de la reacción de Heck. Tras una rotación interna, el catalizador de Pd logra la conformación adecuada para realizar una β -eliminación de hidruro *syn*, y de esta forma, liberar el producto correspondiente. El complejo hidropaladio formado (**D**, **Esquema 3.1**) sufre una Eliminación Reductiva asistida por la base, regenerando la especie catalíticamente activa de $Pd(0)$.^{10a}

El mecanismo de esta reacción está estrechamente vinculado con el precursor de Pd que se emplee, el tipo de ligando, la naturaleza de la base, la

presencia de aditivos (sales de plata (Ag) y talio (Tl) o sales de amonio cuaternarias) y la sustitución de la olefina.¹⁰ Diversas especies catalíticas han sido identificadas teniendo en cuenta estos factores, siendo estos mecanismos intensamente estudiados por el grupo de Jutand.^{10a} La base juega un papel fundamental en la reacción de Heck, y si bien en el mecanismo general del **Esquema 3.1** se ha explicitado su rol en la Eliminación Reductiva, la misma interviene estabilizando las diferentes especies catalíticas formadas en las distintas etapas del ciclo.^{10a}

Un aspecto muy importante corresponde a la selectividad del sistema. El acoplamiento puede llevarse a cabo tanto en la posición α de la olefina para dar el alqueno *gem* o en la posición β para dar los alquenos *cis* y *trans* (ec. 3.2).^{6,10}

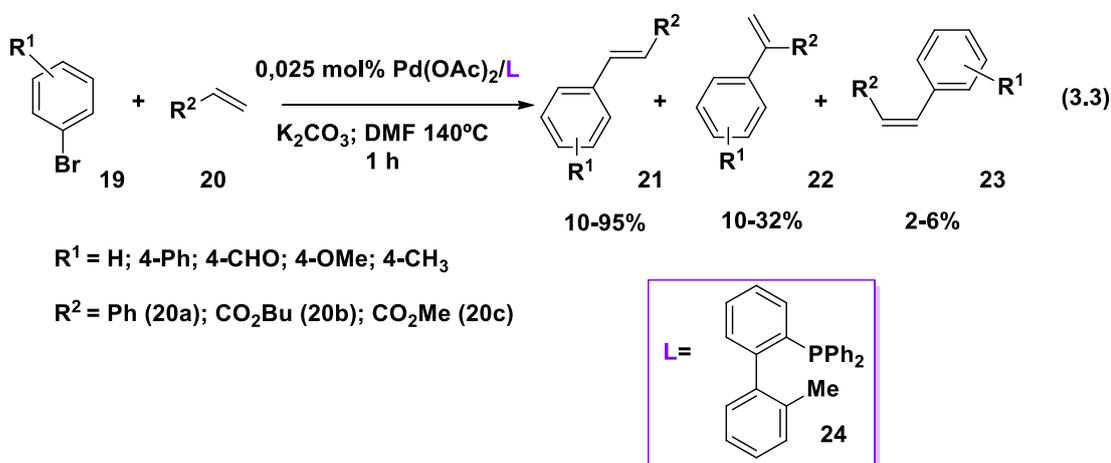


Los mecanismos que conducen a estos productos son diferentes y tienen requerimientos particulares. A modo general, con sustituyentes tomadores de electrones en la olefina (acrilatos) y ligandos monodentados prevalece la arilación en β , siendo el producto *trans* el principal en la mayoría de los casos.^{10a,c} Por otra parte, olefinas ricas en electrones (enamidas, enol éteres) suelen dar mezcla de productos sustituidos en posición α y β . En estos casos, el producto *gem* (arilación α) suele estar favorecido con el empleo de ligandos bidentados, ariltriflatos como electrófilos, sales de Ag y Tl y solventes próticos o líquidos iónicos.^{10c}

Dado que esta reacción es muy susceptible respecto del ligando, la reacción de Heck intermolecular ha sido utilizada como modelo para evaluar diferentes ligandos. Si bien los ligandos fosfina se han empleado con mayor frecuencia, otros ligandos han sido utilizados,^{10b} como por ejemplo carbenos *N*-heterocíclicos¹¹ y carbocíclicos,¹² derivados de fósforo como fosfitos,¹³ fosforamiditos,¹ como así también paladaciclos diversos,¹⁴ entre otros.

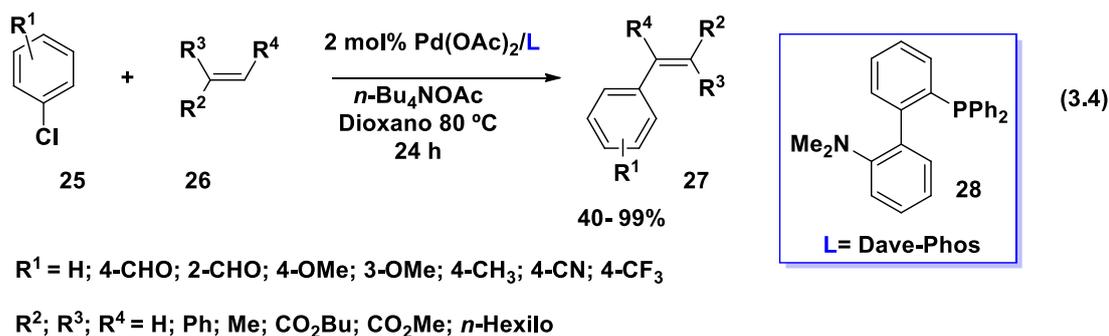
3.1.1.2. Empleo de ligandos biarilos en la reacción de Heck

Sistemas catalíticos basados en fosfinas estéricamente impedidas y ricas en electrones han resultado eficientes en la reacción de Heck,¹⁵ dentro de los cuales se incluyen los ligandos con esqueleto biarilo.^{16,17} En este sentido, es de destacar el trabajo de Joshaghani y colaboradores (ec. 3.3).¹⁶ Empleando una fosfina biarilo estéricamente impedida como ligando (**24**), los autores llevaron a cabo la arilación de alquenos tales como estireno (**20a**) y acrilatos (**20b-c**) con diferentes bromuros de arilo sustituidos (**19**) (ec. 3.3).^{16a}



En todos los casos el producto principal correspondió al alqueno *trans* (**21**), no obstante el sistema no presentó una buena selectividad, especialmente para aquellos acoplamientos menos reactivos, obteniéndose los alquenos *gem* (**22**) y *cis* (**23**). Los autores observaron una marcada diferencia de reactividad entre las distintas olefinas empleadas, resultando más reactivas aquellas olefinas con sustituyentes tomadores de electrones como los acrilatos (**20b-c**). De esta forma concluyen que, en el sistema catalítico desarrollado, la etapa determinante de la velocidad corresponde a la inserción del alqueno, sin importar la sustitución en el electrófilo. El mismo estudio fue realizado a su vez con olefinas 1,1'-disustituidas, observándose una tendencia similar en la reactividad.^{16b}

Por otra parte, Xu y colaboradores¹⁷ informaron el empleo de ligandos biaril fosfina en la reacción de Heck entre diferentes cloroarenos (**25**) con una gran variedad de olefinas (**26**) (ec. 3.4).



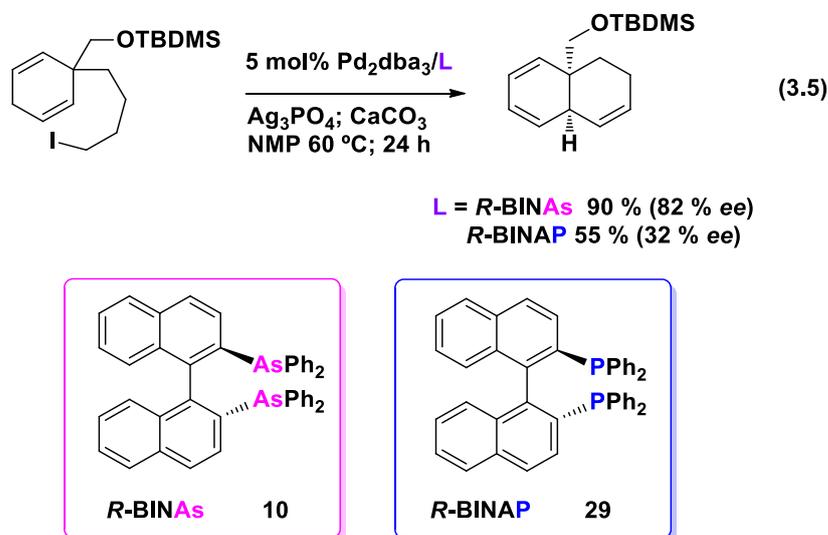
Entre los ligandos fosfina biarilo evaluados en este trabajo, el que condujo a los mejores rendimientos resultó ser el ligando Dave-Phos (**28**). El sistema fue optimizado empleando bases poco comunes, como bases orgánicas con cationes voluminosos como tetrabutilamonio o fosfonio, resultando ser la más eficiente el acetato de tetrabutilamonio (*n*-BuNH₄OAc). El efecto conjunto del ligando biarilo y la base orgánica posibilitó la activación de electrófilos poco reactivos como cloroarenos.¹⁷

3.1.1.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Heck

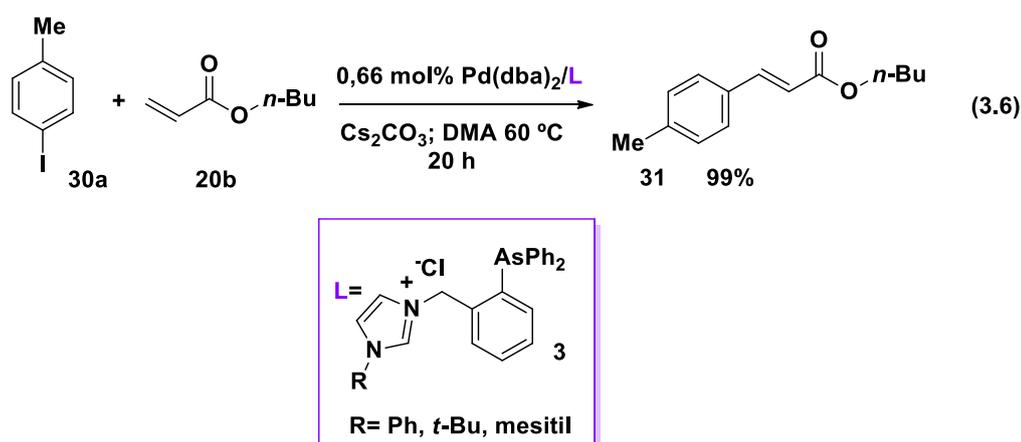
Dadas las diferentes propiedades estéricas y electrónicas que poseen, los ligandos arsina en muchas ocasiones han dado lugar a mejores resultados que fosfinas análogas en las reacciones de acoplamiento de Heck. En este sentido, el ligando AsPh₃ se ha empleado con éxito en protocolos sintéticos para la formación de nucleósidos,^{18a,b} y en la ciclización de enamidas para dar compuestos espiros.^{18c,d} Halovinilferrocenos fueron funcionalizados con distintos polienos empleando la reacción de Heck con tri(*p*-tolil)arsina, resultando este el mejor ligando entre los evaluados.¹⁹ A su vez, Cai y colaboradores²⁰ sintetizaron complejos Pd-As soportados en sílica y los emplearon como catalizadores en la reacción de acoplamiento de Heck entre ioduros y bromuros de arilo y diferentes alquenos, obteniendo muy buenos rendimientos.

El ligando quiral de arsina bidentado BINAs (**10**) fue evaluado en una reacción de Heck intramolecular asimétrica, dando lugar al producto de interés con excelente rendimiento y exceso enantiomérico, siendo ambos mayores que

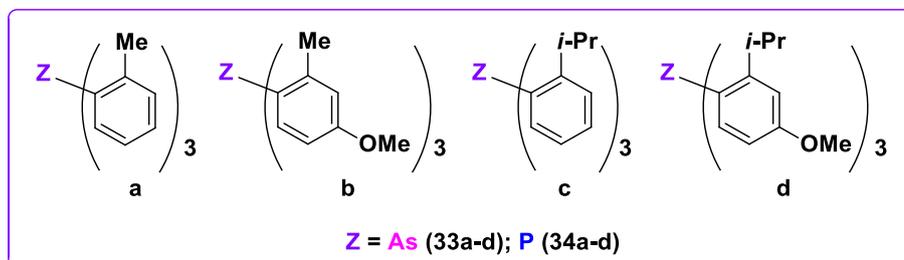
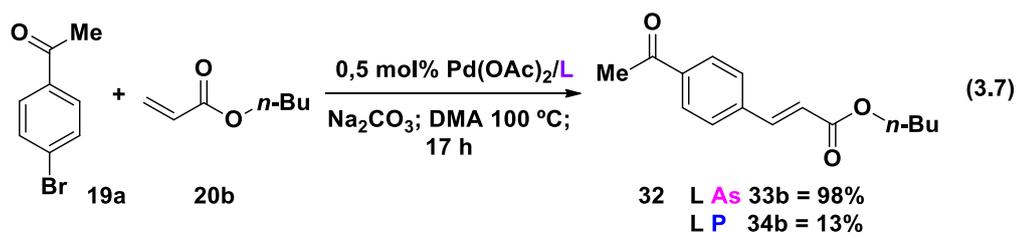
los obtenidos con el ligando fosfina análogo BINAP (**29**), tal como puede apreciarse en la ecuación 3.5.²¹



Recientemente, se han sintetizado carbenos *N*-heterocíclicos derivados de arsinas (**3**) y han sido empleados en la reacción de Heck entre iodotolueno (**30a**) y *n*-butilacrilato (**20b**). El alqueno **31** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo, en condiciones más suaves que las empleadas para los ligandos fosfina análogos (ec. 3.6).²²



Pringle y colaboradores³ investigaron la actividad catalítica de complejos de Pd con una familia de ligandos triarilsarina (**33**) y fosfina (**34**) estéricamente impedidos. Como reacción modelo para llevar a cabo el estudio seleccionaron el acoplamiento entre *p*-bromoacetofenona (**19a**) y *n*-butilacrilato (**20b**) (ec. 3.7).



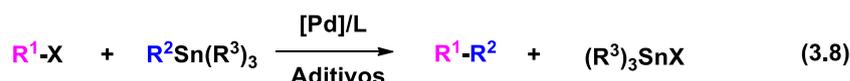
Los ligandos arsina sintetizados resultaron ser en general más eficientes que las correspondientes fosfinas, como puede observarse para los ligandos arsina **33b** y fosfina **34b**. Los autores analizaron las diferentes propiedades estéricas y electrónicas de los ligandos empleados a partir de cristalografía por Rayos X y experimentos de espectroscopía IR, concluyendo que las arsinas sintetizadas resultaron ser menos voluminosas y donadoras σ débiles o mejores aceptores π que las fosfinas análogas. La combinación de estos factores favorecería la coordinación y posterior Inserción *syn* del alqueno, resultando en un mejor desempeño de las triarilsarsinas **33** frente a bromuros de arilo. Estas propiedades de las arsinas, no obstante, van en detrimento de la etapa de Adición Oxidativa, determinante en el caso de cloroarenos y de este modo los ligandos arsina **33** no posibilitaron la activación del enlace C-Cl de la *p*-cloroacetofenona.³

3.1.2. Reacción de Stille

3.1.2.1. Consideraciones generales y mecanismo de reacción

La reacción de Stille, tanto en los acoplamientos intermoleculares como intramoleculares, se ha establecido como una poderosa herramienta sintética para la formación de enlaces C-C de manera regio- y quimioselectiva, como así

también constituye una valiosa metodología para la formación de enlaces C-Heteroátomo.²³ Es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd donde un nucleófilo organoestannano reacciona con un electrófilo orgánico para dar el correspondiente producto de acoplamiento (ec. 3.8). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de Pd, empleando diferentes ligandos y en muchas ocasiones aditivos como sales de flúor, litio o cobre.



R^1 = alquenoilo, bencilo, arilo, acilo

R^2 = vinilo; alquinoilo; arilo; heteroarilo; alilo; bencilo; alquilo; R_2N ; RO; RS; RSe; R_3Sn ; R_2P ; R_2As

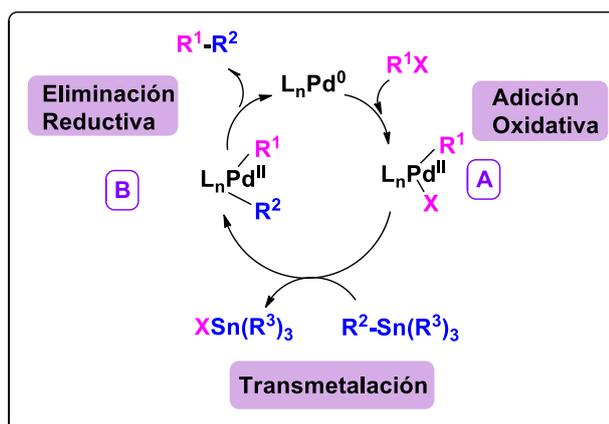
R^3 = Me; *n*-Bu

X = I; Br; Cl; OTf

Uno de los principales atributos de la reacción de Stille es la diversidad de sustratos que pueden emplearse como electrófilos (R^1X) y la disponibilidad de grupos que pueden ser transferidos desde el estannano (R^2), siendo estos comerciales o fácilmente preparados. El estaño es un metal con capacidad para enlazarse con varios elementos de los grupos 14 (Si, Sn, Ge), 15 (N, P, As, Sb) y 16 (O, S, Se), con lo cual es posible preparar organoestannanos del tipo R_3Sn -Het y disponer de valiosos intermediarios sintéticos.^{24,25}

A pesar de que los organoestannanos en su mayoría son estables al aire y a la humedad, muchos de ellos son altamente tóxicos, por lo que su manipulación debe realizarse con cuidado, al igual que el tratamiento de los subproductos de reacción derivados de estaño.²⁵ Esta desventaja es quizás la responsable de su menor aplicación en la industria respecto de las otras reacciones de acoplamiento cruzado,^{5b} no obstante su gran versatilidad y tolerancia a la gran mayoría de los grupos funcionales la posicionan como una importante metodología para la síntesis de moléculas complejas.^{5a;23d-h}

En el **Esquema 3.2** se muestra el mecanismo simplificado de la reacción de Stille.



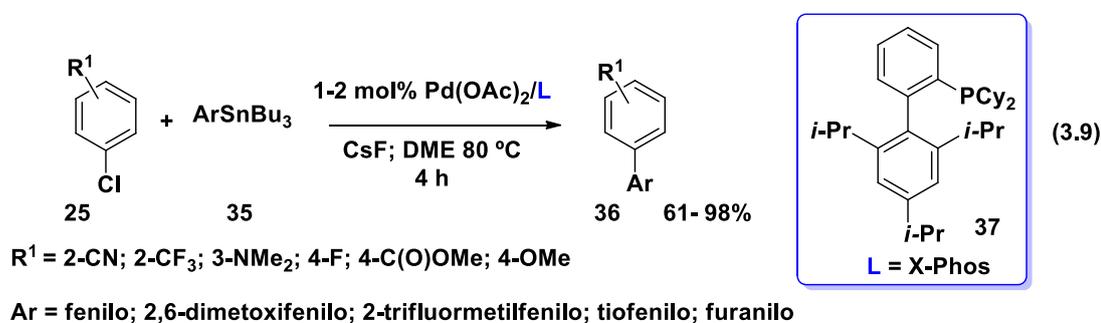
Esquema 3.2. Mecanismo general de la reacción de Stille

En general, este mecanismo comparte las tres etapas básicas de los ciclos catalíticos de acoplamiento cruzado. Primero ocurre la Adición Oxidativa del electrófilo orgánico al complejo de Pd(0), dando lugar al complejo de Pd(II) **A** (**Esquema 3.2**). Luego tiene lugar una Transmetalación del resto transferible del estannano al complejo de Pd, obteniéndose el complejo **B** (**Esquema 3.2**), y esta usualmente es la etapa determinante de la velocidad. Posteriormente, se libera el producto de acoplamiento por medio de una Eliminación Reductiva, donde se regenera la especie catalíticamente activa de Pd(0). En este mecanismo general se han omitido diferentes pasos que implican la isomerización de los complejos de Pd, como así también estados de transición cíclicos y abiertos responsables de la estereoselectividad de los productos, y que han sido intensamente estudiados por los grupos de Echavarren y Espinet.^{23a}

El ligando tiene un efecto muy marcado en esta reacción, afectando las diferentes etapas del ciclo catalítico. En su mayoría, ligandos con mejor capacidad donadora σ han facilitado la etapa de Adición Oxidativa aumentando la densidad electrónica del metal. Las fosfinas alquílicas y voluminosas, ricas en electrones como $P(t\text{-Bu})_3$,²⁶ $P(t\text{-Bu})_2\text{Me}$,²⁷ y PCy_3 ,²⁸ entre otras, han resultado ser ligandos muy eficientes para la reacción de Stille, posibilitando el empleo de sustratos poco reactivos como cloruros de arilo o compuestos alquílicos. Estas fosfinas alquílicas, si bien son muy reactivas, no suelen ser estables. A su vez, se ha determinado que ligandos con mayor capacidad aceptora π han acelerado las etapas de Transmetalación y Eliminación Reductiva, destacándose en este sentido el empleo de AsPh_3 y tri(2-furil)fosfina.^{23b}

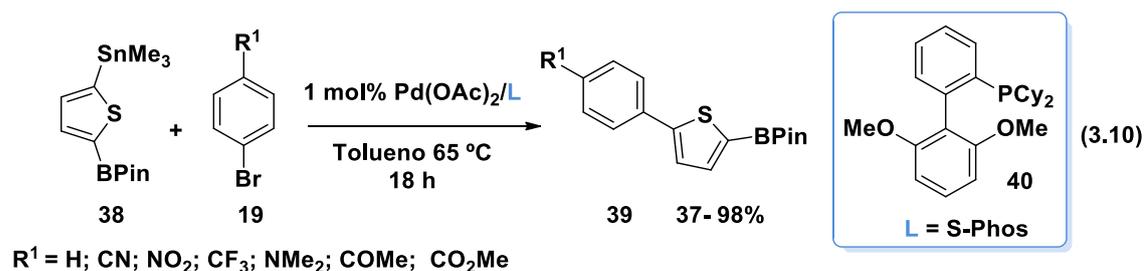
3.1.2.2. Empleo de ligandos biarilo en la reacción de Stille

A diferencia de lo que ocurre con otras reacciones de acoplamiento, como la reacción de Suzuki o las aminaciones de Buchwald-Hartwig, no ha tenido lugar un gran desarrollo en el área de ligandos con esqueletos biarilo aplicados a la optimización de la reacción de Stille. En este sentido, uno de los pocos ejemplos corresponde al grupo de Buchwald y colaboradores.²⁹ Empleando como ligando X-Phos (**37**) para la reacción entre diferentes cloroarenos (**25**) y aril y heteroaril-estannanos (**35**), se obtuvieron los productos de acoplamiento (**36**) con muy buen rendimiento (ec. 3.9).



El ligando biarilfosfina X-Phos (**37**) permitió llevar a cabo la reacción de Stille en cortos tiempos de reacción. Tras una cuidadosa combinación entre electrófilos activados con sustituyentes tomadores de electrones y estannanos reactivos (nucleofílicos) se obtuvieron los correspondientes productos empleando fluoruro de cesio (CsF) como aditivo. Con los sustratos menos activados fue necesario emplear una mayor cantidad de Pd y mayor temperatura.²⁹

Otro ejemplo de ligandos biarilfosfina en esta reacción lo podemos encontrar en el acoplamiento entre el tiofeno **38** y diferentes bromuros de arilo (**19**) (ec. 3.10).³⁰

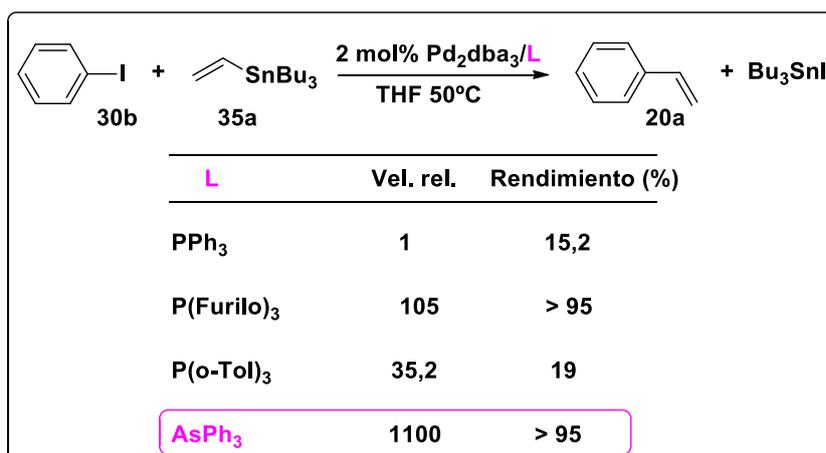


El heterociclo derivado de azufre **38** posee un estannano y un éster de boro (BPin) como sustituyentes, por lo que puede participar tanto en la reacción de Stille como en la reacción de Suzuki. La apropiada elección de las condiciones de reacción y el empleo del ligando S-Phos (**40**) permitieron realizar selectivamente la reacción de Stille a una baja temperatura, manteniéndose intacto el resto borano en el producto final (**39**).³⁰

3.1.2.3. Empleo de ligandos arsina en la reacción de Stille

La coordinación más débil que establecen las arsinas con el Pd a raíz de ser ligandos menos donadores σ /mejores aceptores π resultó beneficiosa en la reacción de Stille. Existen numerosos ejemplos de esta reacción de acoplamiento donde el ligando AsPh_3 ha mostrado un mejor desempeño que las fosfinas análogas,³¹ destacándose su empleo en la síntesis de heterociclos y moléculas complejas.³² Diversos estudios mecanísticos se han realizado para establecer el rol que cumple la arsina como ligando en las distintas etapas del mecanismo de reacción.^{31a,33}

Farina y colaboradores^{31a} fueron pioneros en el empleo de AsPh_3 en la reacción de Stille. Los autores realizaron estudios cinéticos con diferentes ligandos en la reacción de acoplamiento entre iodobenceno (**30b**) y tri(butil)vinilestaño (**35a**) para la obtención de estireno (**20a**). Algunos de estos resultados se encuentran detallados en el **Esquema 3.3**.



Esquema 3.3. Efecto del ligando en la reacción de Stille entre iodobenceno (**30b**) y tri(butil)vinilestaño (**35a**)

Con AsPh₃ se obtuvo la mayor velocidad relativa de reacción, 10³ veces mayor que empleando PPh₃.^{31a} Cuando se trata de ArI, la etapa determinante de la velocidad corresponde a la Transmetalación, y el empleo de la arsina resultó crucial en este paso de la reacción. Dada la gran diferencia de velocidad observada, estudios mecanísticos posteriores atribuyeron a la arsina la formación de complejos de Pd altamente reactivos.^{33b}

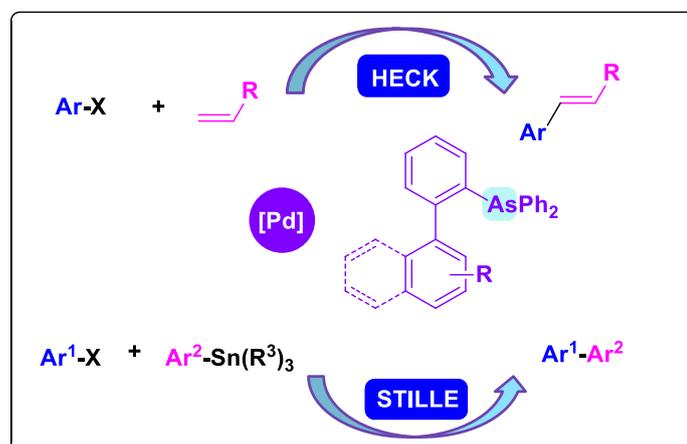
En lo que respecta al empleo de otros ligandos arsina diferentes a la AsPh₃, Chiu y colaboradores³⁴ han sintetizado un poliestireno no entrecruzado a partir del monómero 4-estirildifenilarsina y lo han empleado como ligando para la reacción de Stille entre diferentes haloarenos y estannanos. El sistema catalítico basado en el polímero de arsina mostró una actividad similar al empleo de AsPh₃, con la ventaja de ser fácilmente recuperable y reutilizable.

Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se llevó a cabo la síntesis de ligandos biarilarsina, los cuales fueron empleados con éxito en la reacción de Stille para la síntesis de perfluoroalquilarisinas como **42** a partir de iodoperfluoroalquilos (**41**) y el heteroestannano de difenilarsina **11** (**Esquema 3.4**).³⁵ Se evaluaron sustratos perfluorados con diferente longitud de cadena. A fin de apreciar el efecto de los diferentes ligandos en el sistema de reacción, en el **Esquema 3.4** se pueden observar algunos de los resultados más relevantes para el sustrato C₈F₁₇l.

Combinando las ventajas de los esqueletos biarilo junto con la coordinación que ofrecen las arsinas, los ligandos OMeBAs (**L5**) y diOMeBAs

3.2.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos se propuso evaluar los ligandos biarilarsina sintetizados en las reacciones de acoplamiento de Heck y Stille (**Esquema 3.5**).



Esquema 3.5. Objetivos específicos

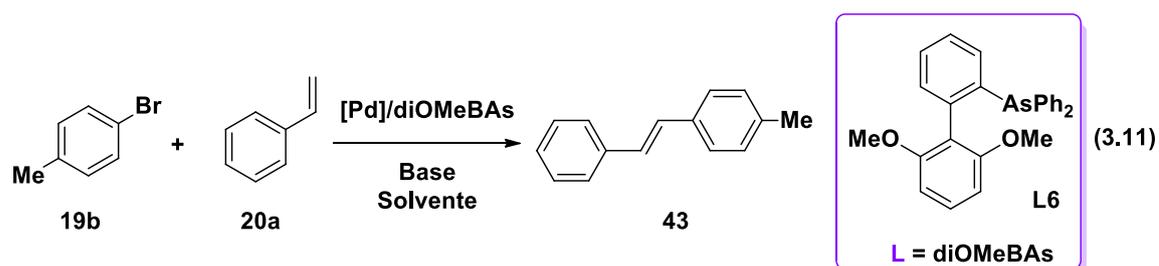
Considerando las diferentes variables que influyen en las reacciones catalizadas por Pd, se planteó llevar a cabo el estudio a partir de la optimización de las condiciones de reacción para un sistema modelo, y posteriormente extender su aplicación a diferentes sustratos.

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluaron los diferentes ligandos biarilarsina sintetizados en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd. Como primer sistema modelo se eligió la reacción de acoplamiento de Heck entre halogenuros de alquilo y diferentes olefinas. A su vez, los ligandos arsina también fueron evaluados en la reacción de Stille entre halogenuros de arilo y diferentes estannanos. Como una aplicación sintética, bajo las condiciones de reacción optimizadas y combinando ambas reacciones de acoplamiento, se llevó a cabo la síntesis de un estilbena sustituido.

3.3.1. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Heck

Con el objeto de evaluar la actividad catalítica de los ligandos biarilarsina, se eligió como reacción modelo para comenzar la optimización de condiciones el acoplamiento correspondiente entre *p*-bromotolueno (**19b**) y estireno (**20a**) (ec. 3.11).



Es necesario destacar que el halogenuro de arilo **19b** está desactivado para el acoplamiento de Heck, teniendo en cuenta que no está sustituido con grupos tomadores de electrones y que se trata de un bromoareno, siendo este menos reactivo que los correspondientes iodoarenos o triflatos. Bajo estas condiciones de reacción más demandantes, se requiere una mayor actividad del catalizador en relación al complejo Pd/ligando.

Se decidió optimizar las condiciones de reacción empleando como ligando la biarilarsina **L6** (diOMeBAs), teniendo en cuenta que había mostrado una excelente actividad en la reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizada por Pd.³⁵ Las condiciones de reacción tales como solvente, base, fuente de Pd, relación Pd:Ligando, temperatura y tiempo de reacción fueron sistemáticamente estudiadas.

Durante la evaluación del solvente de reacción, el más apropiado para el sistema resultó ser un solvente polar aprótico como DMF. Estos resultados son consistentes con numerosos reportes previos donde solventes polares apróticos como DMF, DMA y NMP dieron lugar a los mejores resultados en la reacción de Heck.^{1,3,16,36} En este sentido, la capacidad de coordinación del solvente resulta importante en lo que respecta a la actividad del catalizador, otorgando muchas veces mayor estabilidad a los complejos de Pd catalíticamente activos y

asistiendo a su vez a las especies cargadas del medio de reacción, como ser los halogenuros (liberados durante la reacción) y las bases iónicas.^{10b} Los resultados más relevantes en lo que concierne a la evaluación de las diferentes fuentes de Pd y de las bases se encuentran resumidos en la **Figura 3.1**. Para la evaluación de la fuente de Pd se tomaron como condiciones iniciales 1 mol% de catalizador, 2 mol% del ligando **L6**, 1 eq. de *p*-bromotolueno, 1,5 eq. de estireno y 2 eq. de K₂CO₃ como base en 4 mL de DMF (**a**, **Figura 3.1**). Cuando se evaluaron las distintas bases se utilizaron las mismas condiciones empleando Pd(OAc)₂ como fuente de Pd (**b**, **Figura 3.1**).

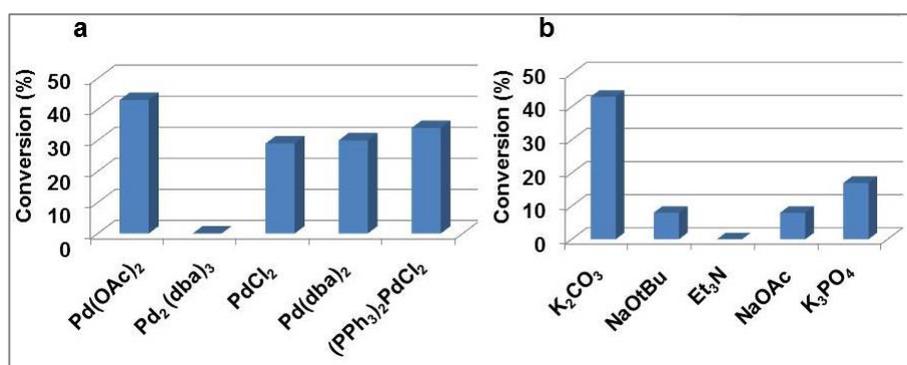


Figura 3.1. Optimización de las condiciones de reacción de Heck con *p*-bromotolueno (**19b**) y estireno (**20a**): **a**) fuente de Pd (se empleó K₂CO₃ como base) y **b**) base (se empleó Pd(OAc)₂ como fuente de Pd).

La especie catalíticamente activa de Pd en la reacción de Heck, como así también en otras reacciones de acoplamiento, es Pd(0). Teniendo en cuenta esto, es posible emplear un complejo de Pd(0) como fuente de Pd o se puede partir de un complejo de Pd(II), que en presencia de diferentes ligandos o bases del medio de reacción puede reducirse a Pd(0) e iniciar así el ciclo catalítico. De esta forma, la fuente de Pd empleada va a influenciar en la disponibilidad de la especie catalíticamente activa.^{10b} Como puede apreciarse en la **Figura 3.1a**, el precursor de Pd tuvo un efecto significativo en el rendimiento del producto **43**, y entre las fuentes de Pd(II) y Pd(0) evaluadas, la más efectiva resultó ser Pd(OAc)₂.

Una vez que la fuente de Pd fue establecida, se estudió el efecto de la base (**b**, **Figura 3.1**). Como se mencionó anteriormente la base cumple diferentes funciones en la reacción de Heck, entre las que se destacan:^{10b}

- participación para regenerar el catalizador de Pd(0), asistiendo en la etapa de Eliminación Reductiva;
- intervención en la reducción de precursores de Pd(II) para dar lugar a la especie activa de Pd(0) y así posibilitar el inicio del ciclo catalítico;
- capacidad para estabilizar los intermediarios de Pd(0) generados haciendo las veces de un ligando débilmente coordinante y evitando la descomposición del catalizador.

Se observó un considerable aumento en la conversión cuando se empleó la base inorgánica K₂CO₃, mientras que K₃PO₄ dio lugar a un menor rendimiento del producto con similar selectividad (*trans:gem:cis*, 17:1:1, selectividad *trans* 89%). Si bien con NaO*t*-Bu sólo se obtuvo el alqueno *trans*, la conversión resultó ser muy baja, al igual que empleando NaOAc. Con el empleo de NEt₃ no fue posible obtener el producto de reacción. Por otra parte, se evaluó la relación sustrato:base, siendo la más apropiada la relación 1:2.

De esta forma, empleando el ligando **L6** con Pd(OAc)₂, K₂CO₃ y DMF a 140°C por 24 horas se alcanzó una conversión del 43% para el sustrato **19b** con una alta selectividad hacia el alqueno **43** *trans* (88% selectividad, *trans:gem:cis* 38:4:1). Cabe destacar que con la fosfina biarilo **24** (ec. 3.3), bajo condiciones de reacción similares se obtuvo mayor conversión de sustrato en menor tiempo de reacción, no obstante la selectividad hacia el alqueno *trans* fue considerablemente menor (64% selectividad, *trans:gem* 58:32), denotando la importancia del ligando en la regioquímica de la reacción.^{16a}

El empleo de 1 mol% de Pd(OAc)₂ en una relación Pd:L 1:2 proporcionó los mejores resultados para la reacción de Heck. Una mayor cantidad de Pd no condujo a incrementos significativos en el rendimiento, y la variación en los equivalentes de ligando (relación Pd:L 1:1 y 1:3) dio lugar a una menor conversión del sustrato.

Estudio del efecto del ligando

Bajo las condiciones de reacción optimizadas, se evaluó la actividad de los demás ligandos biarilarsinas sintetizados, junto con el ligando dimetoxibifenil-2-difenilfosfina (**L10**),³⁷ el cual corresponde al análogo fosfina de la biarilarsina

L6. Con fines comparativos, también se llevó a cabo la reacción en presencia de los ligandos comerciales AsPh_3 , PPh_3 y PCy_3 . Los resultados obtenidos de muestran en la **Figura 3.2**.

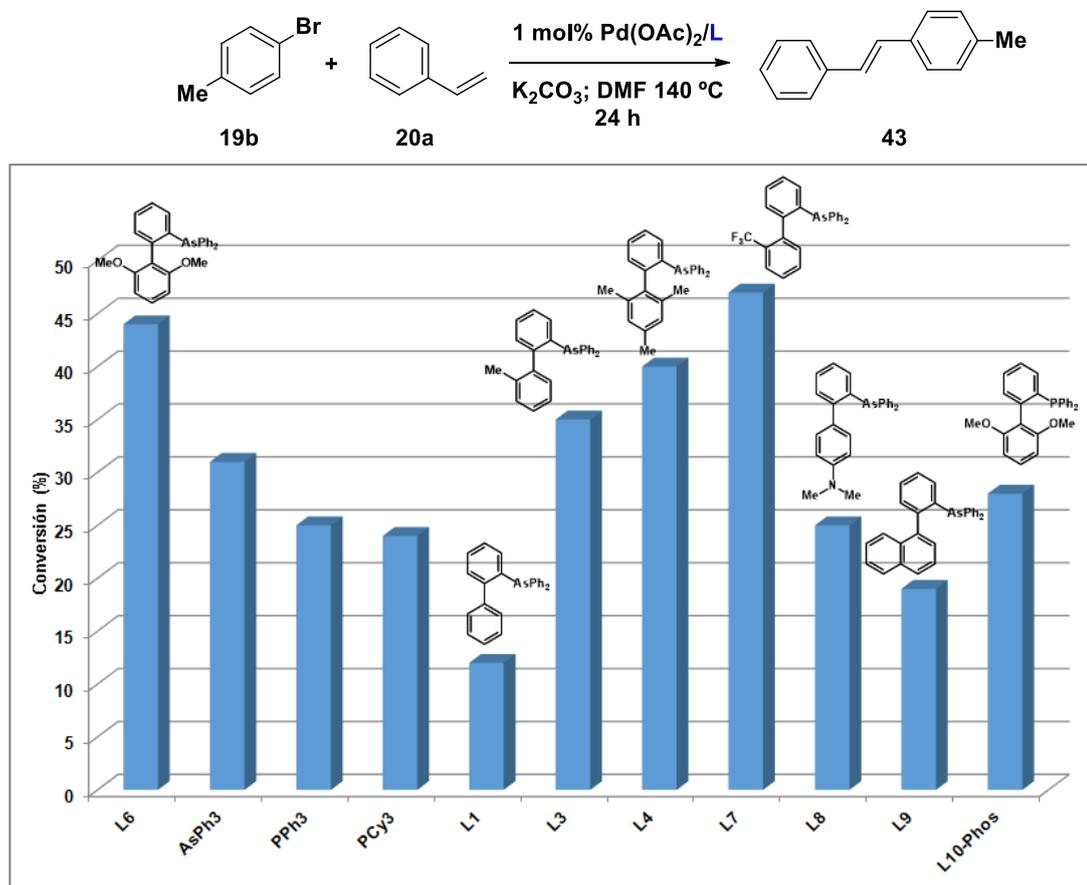


Figura 3.2. Evaluación de distintos ligandos en la reacción de Heck entre *p*-bromotolueno (**19b**) y estireno (**20a**).

Como es posible apreciar en la **Figura 3.2**, la estructura del ligando tuvo un efecto significativo en la conversión del bromoareno **19b**. Es necesario destacar que la reacción sin ligando presentó una baja conversión de sustrato (26%), y cuando se evaluaron ligandos comerciales como AsPh_3 , PPh_3 y PCy_3 no se obtuvieron mejoras en el sistema respecto al ligando diOMeBAs **L6**, aunque la AsPh_3 mostró un mejor desempeño que las fosfinas.

La diferente reactividad entre el ligando **L6** y la AsPh_3 reflejan la importancia del esqueleto biarilo di-*orto* sustituido en las reacciones de acoplamiento cruzado. Como fue discutido en el Capítulo II, la eficiencia de los

catalizadores derivados de los ligandos biarilfosfina *orto* sustituidos se debe a una combinación de factores:²

- capacidad donadora σ del ligando en presencia de sustituyentes alquílicos unidos al heteroátomo, lo que facilita la etapa de Adición Oxidativa;
- impedimento estérico, que da lugar a especies de Pd monoligadas del tipo LPd(0), las cuales resultan más reactivas;
- ausencia de hidrógenos en las posiciones *orto* en el anillo de bifenilo que no contiene el heteroátomo, evitando así la formación de paladaciclos;
- estabilización de complejos intermediarios a partir de interacciones con el anillo aromático que no contiene el átomo de fósforo, ya sea de tipo Pd-areno a través del carbono *ipso* del biarilo o interacciones Pd-O con sustituyentes alcoxi. En la **Figura 3.3** estas interacciones se encuentran ejemplificadas para el complejo que surge de la Adición Oxidativa con el ligando biarilo S-Phos.³⁸ Estas interacciones fueron determinadas a través del análisis por Difracción de Rayos X del complejo, como así también por cálculos computacionales. Los rotámeros A y B (**Figura 3.3**) fueron los que presentaron menor energía por cálculos de DFT (*Density Functional Theory*), y por RMN de ³¹P fue posible observar que se encuentran en equilibrio a temperatura ambiente, prevaleciendo la estructura A.³⁸

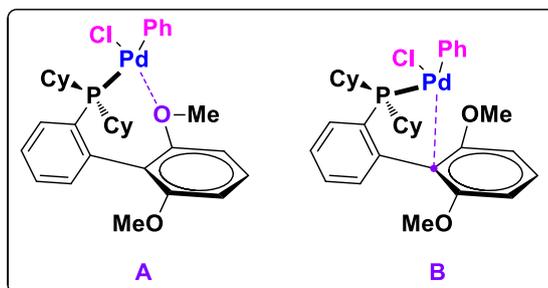


Figura 3.3. Interacciones Pd-O (A) y Pd-carbono *ipso* (B) presentes en el ligando biarilfosfina S-Phos luego de la Adición Oxidativa con clorobenceno (PhCl).

Estas consideraciones pueden hacerse extensivas a la estructura de los ligandos biarilarsina. La inhibición de la reacción observada para el ligando **L1** sin sustituyentes en posición *orto*, probablemente se deba a la formación de paladaciclos estables, que generan la inactivación del catalizador (**Figura 3.2**).³⁹ La posible formación de estos paladaciclos podría explicar también la menor conversión observada para el ligando **L1** en relación al ligando AsPh₃. Los

ligandos bifenilarsina **L8** (diMeNBAs) y **L9** (nafBAs) dieron lugar al alqueno de interés con bajo rendimiento, no obstante los ligandos **L3** (MeBAs) y **L4** (triMeBAs), sustituidos con grupos metilo en el anillo del biarilo que no contiene el átomo de arsénico, dieron lugar a una mayor conversión. Los ligandos **L6** (diOMeBAs) y **L7** (CF₃BAs) demostraron ser los más eficientes dentro de la familia de las biarilarsinas evaluadas, a pesar que ambos poseen propiedades electrónicas diferentes (**Figura 3.2**).

Es importante destacar que en todos los casos el producto de acoplamiento **43** se obtuvo con una alta selectividad hacia el alqueno *trans* (mayor al 88%). Los resultados obtenidos muestran claramente que la sustitución en posición *orto* del anillo del biarilo que no posee el átomo de arsénico tiene un gran impacto en la eficiencia de la reacción (**L1** vs. **L3**, **L4**, **L6** y **L7**). En este sentido, los sustituyentes -OMe del ligando **L6** dieron lugar a un catalizador más reactivo, otorgando mayor estabilidad a las especies catalíticamente activas, probablemente gracias a las interacciones Pd-O con los grupos metoxi y/o Pd-carbono *ipso* con el areno.³⁸ Por otra parte, con el ligando **L7**, el cual posee un sustituyente tomador de electrones, la reactividad observada puede deberse a la generación de complejos de Pd más deficientes de electrones, los cuales sean más reactivos hacia la etapa de Coordinación e Inserción del alqueno.¹

Con el objetivo de comparar el efecto del heteroátomo coordinante, se decidió evaluar la reacción de Heck entre el *p*-bromotolueno (**19b**) y el estireno (**20a**) empleando el ligando fosfina **L10**. Este ligando es el análogo estructural de la arsina **L6**, y fue sintetizado de acuerdo a lo informado en bibliografía.³⁷ Cuando la reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones, se obtuvo una baja conversión de sustrato, en comparación con los resultados obtenidos para la biarilarsina **L6** (**Figura 3.2**). Teniendo en cuenta las diferentes propiedades que presentan los ligandos PR₃ y AsR₃, el cambio del heteroátomo del ligando tuvo un marcado efecto en la reactividad del catalizador, resultando la biarilarsina **L6** más reactiva que la biarilfosfina **L10**.

Si bien las arsinas son menos voluminosas y tienen menor capacidad donadora σ /mejor capacidad como aceptores π que las correspondientes fosfinas, el complejo derivado de Pd/**L6** resultó particularmente eficiente en la reacción de Heck. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Pringle y colaboradores³ para complejos con triarilarsinas al compararlos con complejos

triarilfosfinas (ec. 3.7). En este sentido, otros sistemas con ligandos aceptores π como fosfitos y fosforamiditos impedidos estéricamente también han resultado eficientes en la reacción de Heck.^{1,13}

Con el objeto de determinar el efecto de la estructura del ligando sobre el ciclo catalítico, algunos de los ligandos biarilarsina fueron evaluados empleando *p*-bromoacetofenona (**19a**), un sustrato más activado hacia la Adición Oxidativa, y estireno (**20a**) como olefina (ec. 3.12, **Figura 3.4**).

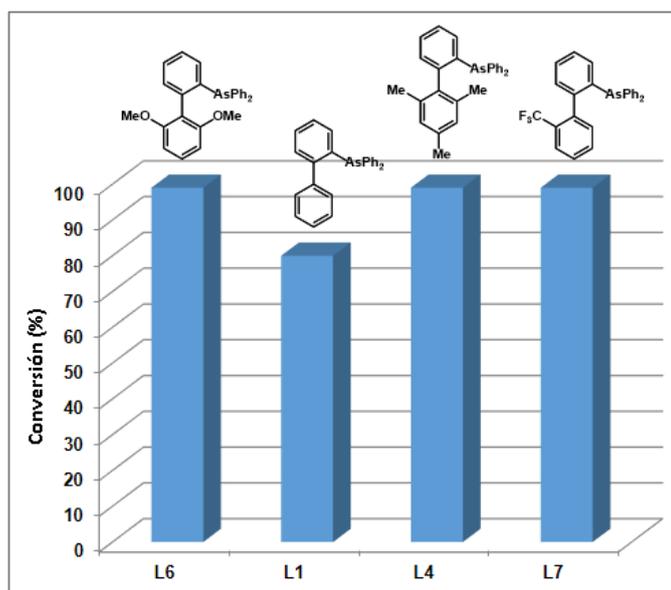
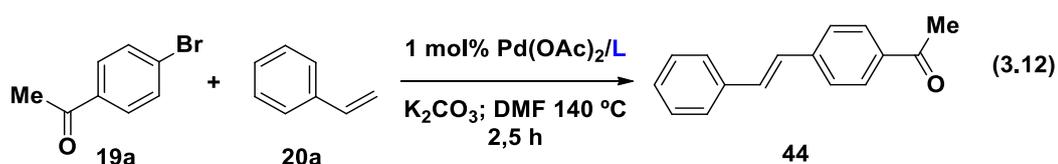


Figura 3.4. Evaluación de ligandos arsina en la reacción de Heck entre *p*-bromoacetofenona (**19a**) y estireno (**20a**).

Debido a la mayor reactividad del sistema, las reacciones pudieron llevarse a cabo en tan sólo 2,5 horas. Para este sustrato, los ligandos **L6**, **L7** y **L4** dieron lugar a una conversión cuantitativa del sustrato de partida, mientras que el ligando **L1** mostró una menor actividad (**Figura 3.4**).

Comparando los resultados obtenidos con *p*-bromotolueno (**Figura 3.2**) y *p*-bromoacetofenona (**Figura 3.4**), es posible apreciar que la etapa de Adición Oxidativa es crítica para los sustratos desactivados, siendo parcialmente determinante en el desempeño de la reacción de Heck. No obstante, la diferencia

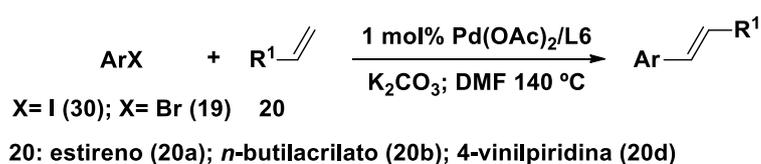
de reactividad observada entre la arsina **L6** y la fosfina **L10** (**Figura 3.2**) indican que la etapa de Coordinación del alqueno/Inserción migratoria tienen a su vez una gran influencia en el sistema de estudio. De esta forma, los ligandos biarilarsina darían lugar a especies más electrofílicas de Pd(II) respecto de los ligandos biarilfosfina, permitiendo una coordinación más rápida de la olefina y la posterior Carbopaladación, justificando así las diferencias observadas.¹ La sustitución con grupos alquílicos en el heteroátomo del ligando arsina probablemente pueda favorecer la Adición Oxidativa, y mejorar aún más la actividad catalítica de los ligandos biarilarsina.^{2,38}

Aplicación del sistema catalítico Pd/L6 con diferentes sustratos de reacción

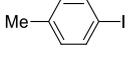
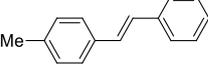
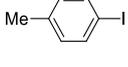
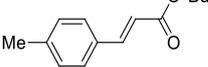
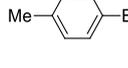
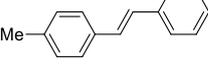
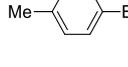
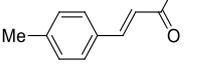
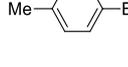
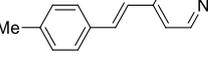
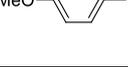
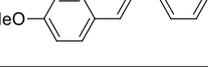
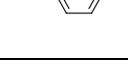
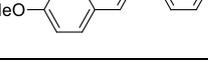
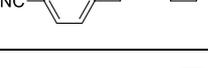
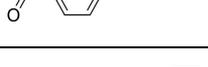
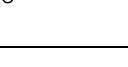
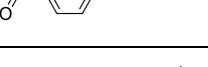
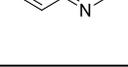
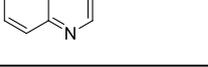
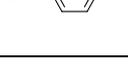
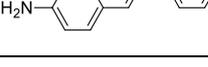
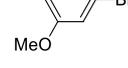
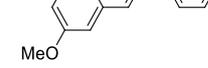
Con el objetivo de explorar los alcances del sistema catalítico optimizado Pd/**L6**, diferentes halogenuros de arilo y alquenos fueron evaluados en la reacción de Heck según las mejores condiciones optimizadas (1 mol% Pd(OAc)₂, 2 mol% **L6**, 2 eq. de K₂CO₃, DMF, 140 °C). Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la **Tabla 3.1**.

Cuando se empleó *p*-iodotolueno (**30a**) como electrófilo, se obtuvo conversión total y un buen rendimiento para los productos de acoplamiento con estireno (**20a**) y con *n*-butilacrilato (**20b**) en cortos tiempos de reacción (**Entradas 1 y 2, Tabla 3.1**). La selectividad hacia el alqueno *trans* fue mayor con el acrilato **20b** (*trans:gem:cis*, 96:1:1) respecto al estireno **20a** (*trans:gem:cis*, 78:9:0). Estos resultados difieren respecto de lo observado con el sustrato modelo *p*-bromotolueno (**19b**) teniendo en cuenta la reactividad del halogenuro para la Adición Oxidativa (ArI>ArBr) (**Entradas 3, 4 y 5 Tabla 3.1**).

Tabla 3.1. Reacción de Heck entre diferentes halogenuros de arilo y alquenos^a



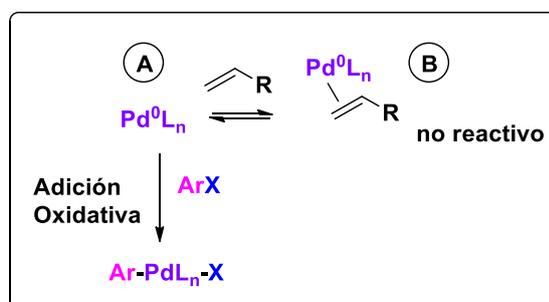
Continuación **Tabla 3.1**

	ArX	R ¹	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) ^b	Conv. (%)
1	 30a	20a	2,5	 43	78	97
2	 30a	20b		 31	96	98
3	 19b	20a	24	 43	38	43
4	 19b	20b		 31	9	16
5	 19b	20d		 45	32	37
6	 30b	20a		 46	84	93
7 ^c	 19c			 46	64	71
8	 19d			2	 47	90
9	 19a		2,5	 44	95	100
10	 19e			 48	83	100
11	 19f			 49	76	100
12	 30c		5	 50	70	95
13	 19g		24	 51	23	33

a- Condiciones de reacción: 1 mmol de ArX ; 1,5 mmol de alqueno; 1 mol % Pd(OAc)₂; 2 mol % L6; 2 mmol de K₂CO₃; 4 mL de DMF a 140 °C y atmósfera de N₂. b- Cuantificación por RMN empleando estándar interno. c- Pd(OAc)₂ 3 mol %.

El sustrato bromado **19b** presentó muy baja reactividad frente al acrilato **20b** (Entrada 4, Tabla 3.1), y una reactividad moderada con vinilpiridina (**20d**) (Entrada 5, Tabla 1).

La diferencia de reactividad observada entre *p*-iodotolueno (**30a**) y *p*-bromotolueno (**19b**) frente al acrilato **20b** (Entrada 4, Tabla 3.1) podría explicarse considerando el rol de la olefina en el ciclo catalítico de la reacción (Esquema 3.6). Estudios mecanísticos llevados a cabo con diferentes halogenuros de arilo y alquenos sugieren que la olefina no sólo participa en la etapa de Inserción Migratoria, sino que también se acompleja al catalizador de Pd(0) (B, Esquema 3.6), desactivando la especie catalíticamente activa que inicia el ciclo catalítico en la Adición Oxidativa (A, Esquema 3.6).^{10a,40}



Esquema 3.6. Efecto de la olefina en el ciclo catalítico de la reacción de Heck

Este efecto es más pronunciado para aquellos alquenos con sustituyentes tomadores de electrones, como los acrilatos, los cuales son más afines a coordinarse al Pd(0). Para aquellos sustratos desactivados hacia la Adición Oxidativa, como es el caso de bromoarenos con sustituyentes donadores de electrones o cloroarenos, el complejo con la olefina (B, Esquema 3.6) disminuye aún más la velocidad de este paso de reacción.^{10a} Este efecto podría explicar la baja reactividad del *p*-bromotolueno (**19b**) frente al *n*-butilacrilato (**20b**), considerando que la activación del enlace C-Br es determinante para este sustrato, y a su vez, la disponibilidad de la especie catalíticamente activa de Pd es menor debido a la presencia del acrilato.

Un sustrato más desactivado como anisol proporcionó excelentes resultados con $\text{X} = \text{I}$ (**30b**), aunque fue necesario un mayor tiempo de reacción en comparación con el *p*-iodotolueno (**30a**) (Entrada 6 vs Entrada 1, Tabla 3.1).

Con *p*-bromoanisol (**19c**) se obtuvo una conversión moderada del sustrato empleando una mayor cantidad de Pd (**Entrada 7, Tabla 1**).

Al emplear bromoarenos activados con grupos tomadores de electrones, se obtuvo conversión cuantitativa de los sustratos de partida, y un alto rendimiento en cortos tiempos de reacción (**Entradas 8, 9 y 10, Tabla 3.1**). Inclusive, empleando un heterociclo derivado de nitrógeno como 3-bromoquinolina (**19f**) como sustrato se obtuvo el alqueno **49** con muy buen rendimiento y una selectividad del 99% hacia el alqueno *trans* (**Entrada 11, Tabla 3.1**). Es importante destacar que este tipo de estructuras forman parte de una variedad de compuestos con actividad biológica, y existen pocos ejemplos en literatura donde han sido empleados heterociclos como electrófilos para la reacción de Heck.⁴¹ En este sentido, resultados similares fueron obtenidos empleando mayor cantidad de catalizador y mayor tiempo de reacción para la síntesis del alqueno **49**.^{41a}

A su vez, en una aproximación de aplicar el sistema catalítico optimizado a la síntesis de compuestos bioactivos, se empleó *p*-iodoanilina (**30c**) como sustrato de reacción. Se obtuvo el estilbena **50** con muy buen rendimiento en cortos tiempos de reacción (**Entrada 12, Tabla 3.1**), considerando que se trata de un electrófilo desactivado por la presencia de un grupo donador de electrones como el grupo amino. Esta estructura ha sido descrita por presentar actividad inhibitoria de la enzima Quinona Reductasa 2 (QR₂) y Aromatasa, ambas involucradas en el tratamiento de cáncer de mama.⁴² Por otra parte, el precursor metilado del producto natural pinosilvina (**51**), un potente antimicrobiano y antifúngico,⁴³ se llevó a cabo empleando 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (**19g**), no obstante la conversión del sustrato fue baja y no mejoró con el aumento en la cantidad de Pd o en el tiempo de reacción (**Entrada 13, Tabla 3.1**).

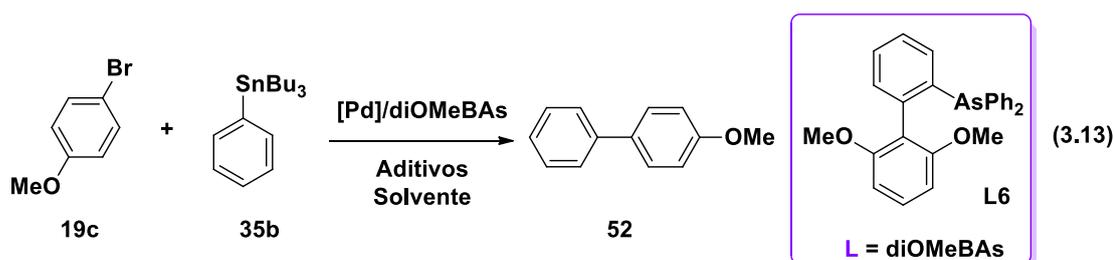
Asimismo, se llevó a cabo la reacción entre *p*-cloroacetofenona y estireno en las condiciones de reacción optimizadas, no obstante la reacción no tuvo lugar, aun aumentando el tiempo de reacción o la cantidad de catalizador. El ligando arsina **L6** no resultó efectivo para activar el enlace C-Cl, en concordancia con las observaciones de Pringle y colaboradores para distintas triarilarsinas empleadas en la reacción de Heck.³ En el caso de cloroarenos, la etapa determinante corresponde a la Adición Oxidativa, la cual no se ve favorecida con la menor capacidad donadora σ de las arsinas.

El complejo Pd/**L6** demostró ser eficiente en la reacción de Heck frente a una gran variedad de ioduros y bromuros de arilo. Los productos de acoplamiento se obtuvieron con muy buenos rendimientos y alta selectividad empleando baja cantidad de Pd, en cortos tiempos de reacción para aquellos electrófilos activados. Sustratos más demandantes, sustituidos con grupos donadores de electrones, dieron lugar a los correspondientes alquenos con buen rendimiento en tiempos de reacción más prolongados o con mayor carga de catalizador.

3.3.2. Evaluación de los ligandos biarilarsina en la reacción de Stille

Como pudo apreciarse en la sección previa, el complejo Pd/**L6** resultó muy reactivo en la reacción de acoplamiento de Heck entre diferentes ioduros y bromuros de arilo y distintas olefinas. Asimismo, como fue mencionado anteriormente, este complejo fue empleado en la síntesis de perfluoroalquilarsinas vía la reacción de Stille, para la formación de enlaces C-As (**Esquema 3.4**).³⁵ Considerando estos antecedentes, se evaluó la actividad catalítica del complejo Pd/**L6** en reacciones de acoplamiento cruzado de Stille, extendiendo de esta forma su aplicación a la formación de enlaces C-C en la síntesis de biarilos y estirenos sustituidos.

Para optimizar las condiciones de reacción, se eligió como sistema modelo el acoplamiento correspondiente entre *p*-bromoanisol (**19c**) y tri(butil)fenilestaño (PhSnBu₃, **35b**) para dar el correspondiente biarilo (**52**) (ec. 3.13).



Esta reacción resulta adecuada para estudiar las condiciones del sistema si se tiene en cuenta la baja reactividad de los sustratos, exigiendo de esta forma una mayor actividad del complejo catalítico. Para optimizar las condiciones de reacción se evaluaron diferentes aspectos, tales como la cantidad de Pd, el solvente, la temperatura y el empleo de aditivos. Se comenzó evaluando el efecto de sales como ioduro de cobre (CuI) y CsF empleando como solvente dioxano a 80 °C (**Figura 3.5**), teniendo en cuenta que en sistemas similares los solventes más eficientes resultaron ser éteres.^{26,29}

Se ha demostrado que el empleo de bases de Lewis como aditivos puede aumentar la nucleofilicidad del estannano, presumiblemente por la generación de especies hipercoordinadas de estaño, destacándose en este sentido las sales de flúor.^{26,29} De esta forma, al evaluar el CsF como agente activante, se obtuvo un gran aumento en la conversión del sustrato en relación con la reacción sin aditivos, como puede apreciarse en la **Figura 3.5**.

Otro aditivo importante en la reacción de Stille lo constituyen las sales de Cu(I), las cuales suelen emplearse en cantidades catalíticas como co-catalizador. Se ha postulado que estas sales de Cu pueden actuar por dos mecanismos. Por un lado, pueden facilitar la etapa de Transmetalación, interaccionando con el estannano y formando un organocuprato *in-situ*, el cual puede en una segunda etapa transmetalarse con el Pd. La otra posibilidad implica la coordinación del Cu con los ligandos presentes en el medio de reacción, favoreciendo así la disociación de ligandos del Pd y aumentando la reactividad de los complejos organometálicos en la Transmetalación, que puede ser la etapa lenta en la reacción de Stille.²³

El empleo de CuI tuvo un efecto negativo sobre la reacción entre *p*-bromoanisol (**19c**) y PhSnBu₃ (**35b**). Esto puede ser atribuido al hecho de que tiene lugar un mecanismo de asociación de ligandos. Si bien en la reacción de Stille la etapa determinante suele ser la Transmetalación, el Cu se coordinaría al ligando arsina, no permitiendo que este asista a las otras etapas del ciclo catalítico, evitando así la estabilización de especies catalíticamente activas.

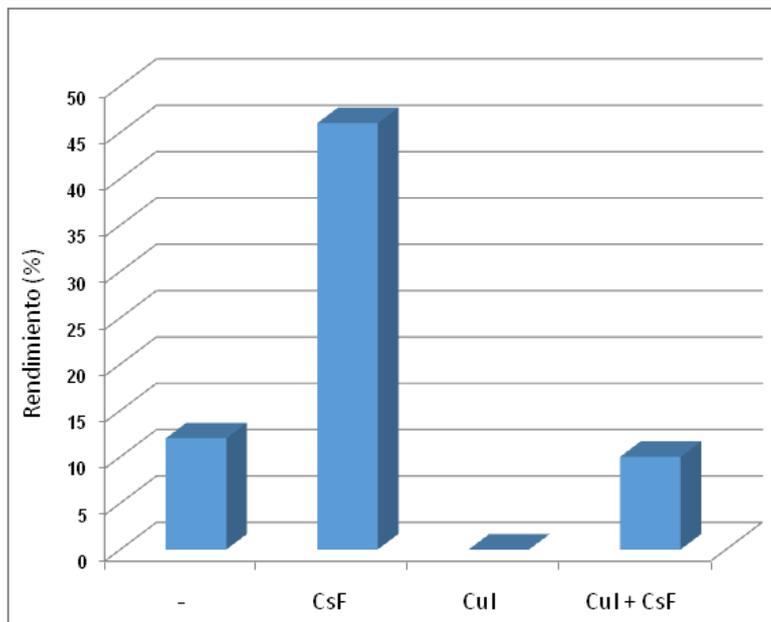
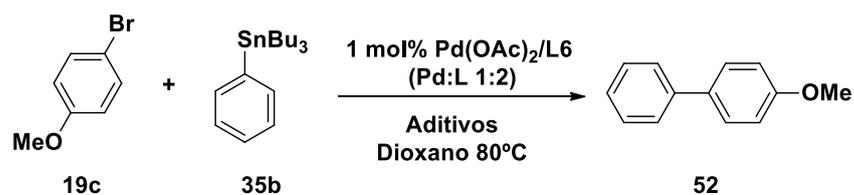


Figura 3.5. Efecto de los aditivos para el acoplamiento entre *p*-bromoanisol (**19c**) y PhSnBu₃ (**35b**)

Por último, se evaluó la combinación CuI-CsF debido a que existen ejemplos en literatura donde se observó un efecto sinérgico entre ambos aditivos.⁴⁴ En el sistema de estudio, si bien se obtuvieron mejores resultados que empleando sólo sales de Cu, la presencia de Cu disminuyó notablemente la reactividad.

Una vez optimizado el empleo de CsF como aditivo para la reacción, se procedió a evaluar otros solventes de reacción (**Figura 3.6**). Ninguno de los solventes evaluados produjo mejoras en el sistema respecto al dioxano. En presencia de otro éter muy similar como dimetoxietano (DME) se obtuvo menor conversión. El dioxano resultó ser el solvente más eficiente, siendo 80 °C la temperatura adecuada. Cuando la reacción se llevó a cabo a la temperatura de ebullición del dioxano (101 °C) se observó la descomposición de los reactantes.

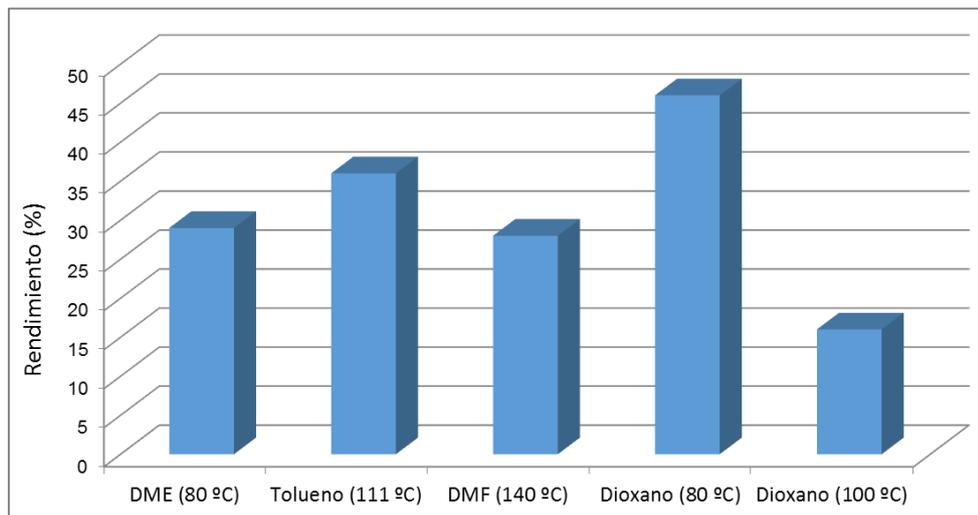
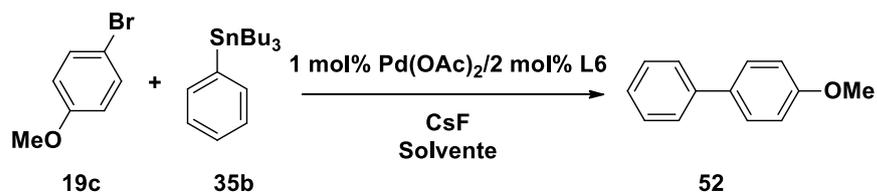


Figura 3.6. Evaluación del solvente en la reacción de Stille entre *p*-bromoanisol (19c) y PhSnBu₃ (35b).

En lo que respecta al efecto del ligando, con el complejo Pd/L4 (triMeBAs) se obtuvo una menor conversión de sustrato respecto del complejo con el ligando L6 (Figura 3.7), resaltando la importancia del efecto estabilizador de los grupos OMe en los complejos con ligandos biarilo. Estas observaciones concuerdan con los resultados informados previamente para la síntesis de perfluoroalquilarsinas vía la reacción de Stille (Esquema 3.4).

Cuando se evaluó el empleo del ligando fosfina X-Phos (37), uno de los ligandos biarilo que había sido empleado con éxito en la reacción de Stille,²⁹ la conversión del sustrato fue levemente mayor que la obtenida con el ligando diOMeBAs L6. (Figura 3.7). El ligando fosfina 37 está sustituido con grupos alquílicos no sólo en el esqueleto biarilo sino también en el heteroátomo, y esto resulta beneficioso para el desempeño del complejo organometálico, tal como fue discutido previamente. Teniendo en cuenta la reactividad similar que presentaron el ligando arsina L6 y el ligando X-Phos (37) en el sistema de estudio, la sustitución del átomo de arsina con grupos alquílicos podría dar lugar a mejoras considerables en la eficiencia del ligando diOMeBAs.

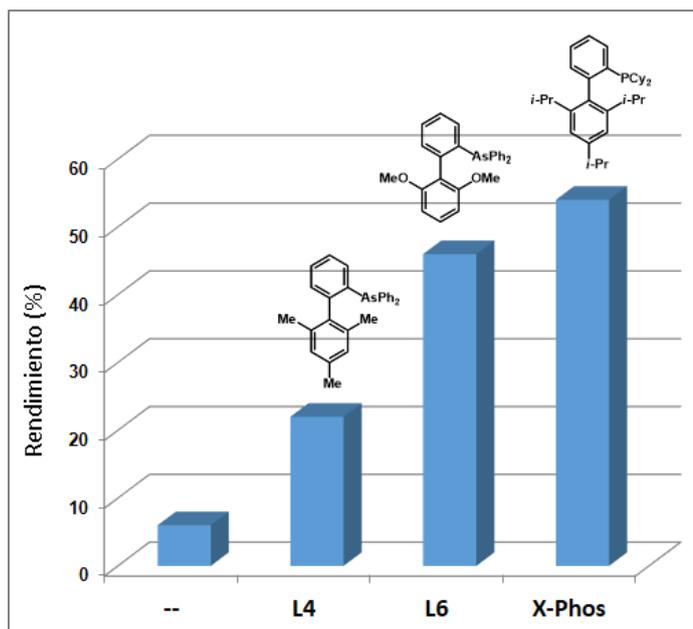


Figura 3.7. Evaluación de ligandos en la reacción de Stille entre *p*-bromoanisol (**19c**) y PhSnBu_3 (**35b**).

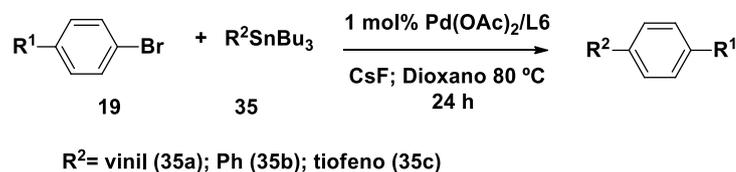
Las mejores condiciones encontradas correspondieron al empleo de 1 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2 mol% de ligando **L6**, 2,2 eq. de CsF, dioxano a 80 °C, obteniéndose un 46% del producto de acoplamiento **52**. Cabe destacar que si bien la conversión del sustrato fue del 60% en las mejores condiciones, se obtuvo una pequeña proporción de sustrato deshalogenado y de homoacoplamiento del bromoareno. Incrementos en la cantidad de Pd no condujeron a un aumento en el rendimiento del producto.

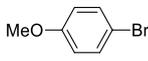
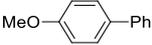
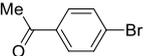
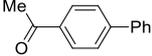
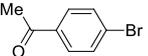
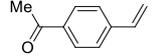
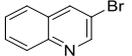
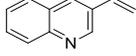
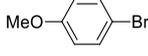
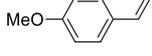
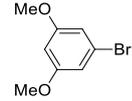
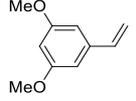
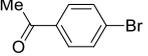
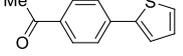
Con el objetivo de explorar los alcances del sistema catalítico Pd/**L6** en la reacción de Stille, diferentes halogenuros de arilo y estannanos fueron evaluados en las condiciones de reacción optimizadas con *p*-bromoanisol (**19c**). Los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 3.2**.

A modo comparativo, en la **Entrada 1 (Tabla 3.2)** se incluyeron los resultados optimizados con *p*-bromoanisol (**19c**). Cuando se emplearon sustratos con sustituyentes tomadores de electrones (**19d** y **19a**), activados hacia la Adición Oxidativa, la reacción con PhSnBu_3 (**35b**) dio lugar a un aumento en la conversión y en el rendimiento de los biarilos **53** y **54 (Entradas 2 y 3, Tabla 3.2)**. Sin embargo, con estos bromoarenos que son más reactivos, se observaron los subproductos correspondientes al acoplamiento del areno con el grupo no

transferible del estannano, es decir, el resto *n*-butilo, conjuntamente con el homoacoplamiento del sustrato.

Tabla 3.2. Reacción de Stille entre diferentes halogenuros de arilo y estannanos^a



	ArX	R ¹ -SnBu ₃	Producto	Rendimiento (%) ^b	Conversión (%)
1	 19c	35b	 52	46	60
2	 19d		 53	63	95
3	 19a		 54	64	95
4	 19a	35a	 55	96	99
5	 19f		 56	60	99
6	 19c		 57	53	95
7	 19g		 58	20	48
8	 19a	35c	 59	60	62

a- Condiciones de reacción: 1 mmol de ArX; 1,1 mmol de estannano; 1 mol % Pd(OAc)₂, 2 mol % L6; 2,2 mmol de CsF; 4 mL de dioxano a 80 °C y atmósfera de N₂. b- Cuantificación por RMN empleando estándar interno.

Cuando se evaluó el empleo de un estannano más nucleofílico como tri(butil)vinilestaño (**35a**) se obtuvo un excelente rendimiento del estireno **55** (**Entrada 4, Tabla 3.2**) y un buen rendimiento con el heterociclo 3-bromoquinolina (**19f**) (**Entrada 5, Tabla 3.2**). Los estirenos sustituidos son importantes estructuras base en química fina para la obtención de heterociclos y compuestos con actividad biológica, como así también son ampliamente

utilizados en la síntesis de polímeros. En este sentido la reacción de Stille es una buena aproximación para la obtención de los mismos.

El sustrato bromoanisol **19c** presentó una reactividad moderada hacia el vinilestannano **35a** (**Entrada 6, Tabla 3.2**), y el sustrato 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (**19g**) resultó ser muy poco reactivo (**Entrada 7, Tabla 3.2**). Cabe destacar que si bien los rendimientos de los alquenos **56** y **57** resultaron moderados, la conversión del sustrato fue elevada, sin embargo, no se observaron subproductos de reacción. La diferencia observada se debería a pérdidas de masa durante el procesado de la reacción, y a pesar de probar diferentes metodologías, no fue posible lograr la completa recuperación de la misma.

A su vez, se llevó a cabo la reacción con el estannano del tiofeno **35c**, dando lugar al biarilo **59** con un 60% de rendimiento (**Entrada 8, Tabla 3.2**). Es necesario mencionar que el empleo de derivados de tiofeno en la reacción de Stille constituye un desafío considerando la afinidad que posee el azufre para coordinarse al Pd, reduciendo la actividad del catalizador, y si bien otros sistemas dieron mejores rendimientos para este producto, han requerido el empleo de mayor cantidad de catalizador, como así también extensos tiempos de reacción.⁴⁵

En resumen, el complejo Pd/**L6** mostró una reactividad moderada en la reacción de Stille frente a bromuros de arilo y diferentes estannanos. La etapa de Transmetalación es probablemente la determinante de este sistema catalítico, considerando que estannanos más reactivos dieron lugar a los mejores resultados. La generación de especies de Pd deficientes en electrones gracias al empleo del ligando arsina **L6** favorecieron la Transmetalación con organoestannos más nucleofílicos.

3.3.3. Aplicación sintética de las reacciones de Stille-Heck acopladas

Considerando que la reacción de Stille permitió la obtención de estirenos con diversos sustituyentes, y entre ellos el estireno derivado de acetofenona **55**

3.4. CONCLUSIONES

Los ligandos biarilarsina sintetizados durante la primera etapa de este trabajo de Tesis (Capítulo II) fueron evaluados en la reacción de Heck. Fue posible observar una marcada relación estructura/actividad con respecto a los distintos sustituyentes del esqueleto biarilo de los ligandos arsina.

En este sentido, aquellos ligandos con las posiciones *orto*-sustituídas en el anillo del biarilo que no contiene el heteroátomo resultaron ser los más efectivos, destacándose el ligando diOMeBAs **L6**. El mismo a su vez fue evaluado frente a diferentes electrófilos y distintas olefinas, dando lugar a los correspondientes alquenos con excelente selectividad y rendimiento para ioduros de arilo y bromoarenos activados, incluyendo heterociclos. En el caso de sustratos desactivados, la Adición Oxidativa procedió con dificultad resultando el paso lento del proceso. Los sustratos clorados no fueron reactivos en las condiciones optimizadas.

Es necesario considerar que una reacción catalizada consiste en numerosos pasos de reacción, los cuales tienen diferentes requerimientos electrónicos y estéricos, y por ende no son influenciados de igual manera por el ligando. Ligandos donadores σ débiles/mejores aceptores π como las arsinas darían lugar a un complejo de Pd deficiente en electrones que podría favorecer las otras etapas del ciclo catalítico de la reacción de Heck como la Coordinación del alqueno y posterior Inserción Migratoria, de allí su alta eficacia en el sistema estudiado. La introducción de sustituyentes alquílicos unidos al heteroátomo de arsina en el ligando **L6** podría aumentar la reactividad de los sustratos desactivados para la Adición Oxidativa.

La reactividad del complejo Pd/**L6** probablemente se deba al impedimento estérico que posee, lo que permitiría la generación de especies insaturadas de Pd del tipo LPd, y a la ausencia de hidrógenos en posición *orto* evitando así la formación de paladacillos poco reactivos. Asimismo, la estabilidad y la eficiencia catalítica del ligando estarían relacionadas con los sustituyentes metoxi que posee, gracias a interacciones del tipo Pd-O o Pd-C *ipso*.

Por otra parte, el complejo Pd/**L6** fue evaluado en la reacción de Stille entre distintos bromoarenos y estannanos, no obstante en esta reacción mostró

un desempeño moderado para la síntesis de biarilos y estirenos sustituidos. La etapa de Transmetalación es probablemente la determinante de este sistema catalítico, considerando que estannanos más reactivos dieron lugar a los mejores resultados, siendo beneficiosa la generación de especies de Pd deficientes en electrones gracias al empleo del ligando arsina **L6**.

Con las mejores condiciones optimizadas en ambos sistemas, fue posible llevar a cabo la síntesis de un estilbeno sustituido en ambos anillos aromáticos a través de una secuencia de reacciones Stille-Heck acoplada. Estas reacciones en tándem constituyen una alternativa para la formación de estilbenos sustituidos, muchos de los cuales presentan importante actividad biológica.

Parte de los resultados obtenidos en el presente Capítulo fueron publicados como parte del siguiente trabajo: 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**, 2698. DOI: 10.1002/ejoc.201403658.

3.5. BIBLIOGRAFÍA

1 Dodds, D.; Boele, M.; van Strijdonck, G.; de Vries, J.; van Leeuwen, P.; Kamer, P. Design, Testing and Kinetic Analysis of Bulky Monodentate Phosphorus Ligands in the Mizoroki–Heck Reaction. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1660.

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.

3 Baber, R. A.; Collard, S.; Hopper, M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Wilkinson, M. J.; Wingad, R. L. Bulky Triarylarsines are Effective for Palladium Catalysed Heck Olefination. *Dalton Trans.* **2005**, 1491.

4 a) Bedford, R.; Cazin, C.; Coles, S.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M.; Scordia, V. Phosphine and Arsine Adducts of *N*-Donor Palladacycles as in the Suzuki Coupling of Aryl Bromides. *Dalton Trans.* **2003**, 3350. b) Lau, K.; He, H.; Chiu, P.; Toy, P. Polystyrene-Supported Triphenylarsine Reagents and Their Use in Suzuki Cross-Coupling Reactions. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 955. c) Denmark, S.; Ober, M. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Substituted Aryl(dimethyl)silanols. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1703. d) van der Veen, L.; Keeven, P.; Kramer, P.; van Leeuwen, P. Novel Arsine Ligands for Selective Hydroformylation of Alk-1-Enes Employing *Platinum/Tin Catalysts*. *Chem. Commun.* **2000**, 333. e) Casares, J.; Espinet, P.; Salas, G. Palladium Catalysts for Norbornene Polymerization. A Study by NMR and Calorimetric Methods. *Organometallics* **2008**, *27*, 3761. f) Uberman, P.; Caira, M.; Martín, S. A Chiral Bis(arsine) Ligand: Synthesis and Applications in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations. *Organometallics* **2013**, *32*, 3220. g) 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.

5 a) Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. b) Magano, J.; Dunetz, J. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

6 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**, *51*, 5062. b) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. From Nobel Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047. 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. d) 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.

7 Oestreich, M. (Ed.). *The Mizoroki-Heck Reaction*. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom **2009**.

8 Tietze, L.; Levy, L. *The Mizoroki-Heck Reaction in Domino Processes*. En *The Mizoroki-Heck Reaction*; Ed: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2009**.

9 a) 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 No. 21, Cambridge **2015**, 1.
b) Buchwald, S. Cross Coupling. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439.

10 a) Jutand, A. *Mechanisms of the Mizoroki-Heck Reaction*. En *The Mizoroki-Heck Reaction*; Ed: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2009**, 1. b) Beletskaya, I.; Cheprakov, A. *Focus on Catalyst Development and Ligand Design*. En *The Mizoroki-Heck Reaction*; Ed: Oestreich, M. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2009**, 51. c) Ruan, J.; Xiao, J. From α -Arylation of Olefins to Acylation with Aldehydes: A Journey in Regiocontrol of the Heck Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 614.

11 a) Marion, N.; Nolan, S. Well-Defined N-Heterocyclic Carbenes-Palladium(II) Precatalysts for Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440. b) Zhang, X.; Xi, Z.; Liu, A.; Chen, W. Facile and Efficient Olefination of Aryl Halides Catalyzed by a Palladium Complex Containing a Heteroarene-Functionalized N-Heterocyclic Carbene. *Organometallics* **2008**, *27*, 4401. c) Meyer, D.; Taige, M.; Zeller, A.; Hohlfeld, K.; Ahrens, S.; Strassner, T. Palladium Complexes with Pyrimidine-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Structure and Catalytic Activity. *Organometallics* **2009**, *28*, 2142.

12 a) Herrmann, W.; Ofele, K.; Schneider, S.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. A Carbocyclic Carbene as an Efficient Catalyst Ligand for CC Coupling Reactions *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3859. b) Yao, Q.; Zabawa, M.; Woo, J.; Zheng, C. Carbocyclic Carbene Ligands Derived from Aromatic Nitrones: Formation and Catalytic Activity of Their Pd(II) Complexes *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3088.

13 Jung, E.; Park, K.; Kim, J.; Jung, H.-T.; Oh, I.-K.; Lee, S. Palladium-Catalyzed Mizoroki–Heck Coupling Reactions using Sterically Bulky Phosphite Ligand. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 1329.

14 a) 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. b) Hajipour, A.; Rafiee, F. Application of Dimeric Cyclopalladated Complex of Tribenzylamine as an Efficient Catalyst in the Heck Cross-Coupling Reaction. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2669.

15 a) Shaughnessy, K.; Kim, P.; Hartwig, J. A Fluorescence-Based Assay for High-Throughput Screening of Coupling Reactions. Application to Heck Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123. b) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. A New Efficient Palladium Catalyst for Heck Reactions of Deactivated Aryl Chlorides *Synlett* **2000**, 1589. c) Fu, G. The Development of Versatile Methods for Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Electrophiles through the Use of P(*t*-Bu)₃ and PCy₃ as Ligands. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1555.

16 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) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. Selective Arylation of 1,1-Disubstituted Olefins using a Biphenyl-Based Phosphine in Heck Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5470.

17 Xu, H.-J.; Zhao, Y.-Q.; Zhou, X.-F. Palladium-Catalyzed Heck Reaction of Aryl Chlorides under Mild Conditions Promoted by Organic Ionic Bases. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8036.

18 a) Temburnikar, K; Brace, K; Seley-Radtke, K. Synthesis of 2'-Deoxy-9-deaza Nucleosides Using Heck Methodology. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7305. b) Zhang, H.-C.; Daves, G. Syntheses Of 2'-Deoxypseudouridine, 2'-Deoxyformycin B, and 2',3'-Dideoxyformycin B by Palladium-Mediated Glycal-Aglycon Coupling. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4690. c) Ripa, L.; Hallberg, A. Intramolecular Enantioselective Palladium-Catalyzed Heck Arylation of Cyclic Enamides. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 595.

19 Naskar, D.; Das, S.; Giribabu, L.; Maiya, B.; Roy, S. Novel Catalytic Hunsdiecker-Heck (CHH) Strategy toward All-*E* Stereocontrolled Ferrocene-Capped Conjugated Push-Pull Polyenes. *Organometallics* **2000**, *19*, 1464.

20 Cai, M.; Huang, Y.; Zhao, H.; Song, C. Silica-Supported Bidentate Arsine Palladium(0) Complex: a Highly Active and Stereoselective Catalyst for Arylation of Conjugated Alkenes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 20.

21 Kojima, A.; Boden, C. D. J.; Shibasaki, M. Synthesis and Evaluation of a New Chiral Arsine Ligand: 2,2'-Bis(diphenylarsino)-1,1'-binaphthyl (BINAs). *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3459.

22 Stiemke, F.; Gjikaj, M.; Kaufmann, D. Novel Triphenylarsinyl-Functionalized *N*-Heterocyclic Carbene Ligands in Palladium-Catalyzed C-C Coupling Reactions. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 5.

23 a) Espinet, P.; Echavarren, A. The Mechanisms of the Stille Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704. b) Espinet, P.; Genov, M. Cross-Coupling of Organotin Compounds for Carbon Carbon Bond Formation. *En Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Eds: Davies, A.; Gielen, M.; Pannell, K.; Tiekink, E. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2008**, 561. c)

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. **Algunas aplicaciones de la reacción de Stille:** d) Pascual, S.; Echavarren, A. *Stille Cross-Coupling for the Synthesis of Natural Products*. En *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Eds: Davies, A.; Gielen, M.; Pannell, K.; Tiekink, E. John Wiley & Sons, Chichester, United Kingdom, **2008**, 579. e) Lord, A.-M.; Mahon, M.; Lloyd, M.; Threadgill, M. Design, Synthesis, and Evaluation in Vitro of Quinoline-8-carboxamides, a New Class of Poly(adenosine-diphosphate-ribose)polymerase-1 (PARP-1) Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 868. f) Masters, K.-S.; Flynn, B. L. An Efficient Synthesis of (\pm)-Fronodosin B using a Stille–Heck Reaction Sequence. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1290. g) Candy, M.; Audran, G.; Bienayme, H.; Bressy, C.; Pons, J.-M. Total Synthesis of (+)-Crocacin C Using Hidden Symmetry. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1354. h) Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. Stille Polycondensation for Synthesis of Functional Materials. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1493.

24 Esta ventaja de los derivados organoestannanos fue utilizada para la formación del estannano de arsina $n\text{-BuSnAsPh}_2$, precursor para la síntesis de los ligandos biarilarsina revisada en el Capítulo II. Ver Bonaterra, M.; Martín, S.; Rossi, R. One-Pot Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Stannylarsanes and Stannylstibanes. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2731 y referencia 4g.

25 Rossi, R.; Martín, S. Syntheses and Applications of Organostannanes Bonded to Elements of Groups XIV, XV, and XVI. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 575.

26 Littke, A.; Schwarz, L.; Fu, G. Pd/P(t-Bu)₃: A Mild and General Catalyst for Stille Reactions of Aryl Chlorides and Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343.

27 Tang, H.; Menzel, K.; Fu, G. Ligands for Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Alkyl Halides: Use of an Alkyldiaminophosphine Expands the Scope of the Stille Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5079.

28 Bedford, R.; Cazin, C.; Hazelwood (née Welch), S. Simple Palladium Complexes as Efficient for the Stille Coupling of Deactivated Aryl Chlorides. *Chem. Commun.* **2002**, 2608.

29 Narber, J.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Stille Cross-Coupling Reaction of Aryl Chlorides using a Pre-Milled Palladium Acetate and X-Phos Catalyst System. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 957.

30 Linshoeft, J.; Heinrich, A.; Segler, S.; Gates, P.; Staubitz, A. Chemoselective Cross-Coupling Reactions with Differentiation between Two Nucleophilic Sites on a Single Aromatic Substrate. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5644.

31 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. b) Farina, V.; Roth, G. Catalyst Tailoring for Palladium-Mediated Cross Coupling of Arylstannanes with Vinyl Triflates. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4243. c) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D.; Roth, G. Palladium-Catalyzed Coupling of Arylstannanes with Organic Sulfonates: A Comprehensive Study. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434. d) Bellina, F.; Carpita, A.; De Santis, M.; Rossi, R. Synthesis of Various 2-Substituted Alkyl (*Z*)- and (*E*)-2-alkenoates and (*Z*)- and (*E*)- α -ylidene- γ -butyrolactones Via Palladium-Mediated Cross-Coupling Reactions Between Organostannanes and Organic Halides. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12029. e) Obara, Y.; Tsuji, Y. Stille Coupling Reaction Using 4-(Trimethylsilyl)-2-butenylstannanes To Afford Allylic Silanes. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4647–4649. f) Larhed, M.; Hallberg, A. Microwave-Promoted Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582.

32 a) Artmitage, M.; Lathbury, D.; Sweeney, J. Preparation of 2-Aryl And 2-Heteroaryl Substituted Penems by Palladium Mediated Cross Coupling. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 775. b) Pal, K. An Improved Synthesis of 5-Ethenyl-4a-methyl-2-oxo-2,3,4,4a,7,8-hexahydronaphthalene and Similar 1,3-Dienes

using Palladium Catalyzed Cross-Coupling Methodology. *Synthesis* **1995**, 1485. c) Jeanneret, V.; Meerpoel, L.; Vogel, P. C-Glycosides and C-disaccharide Precursors Through Carbonylative Stille Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 543. d) Arsenyan, P.; Ikaunieks, M.; Belyakov, S. Stille Coupling Approaches for the Synthesis of 8-aryl Guanines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 961. e) Quéron, E.; Lett, R. Synthetic Studies on Bafilomycin A₁: First Formation of the 16-Membered Macrolide Via an Intramolecular Stille Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4539.

33 a) Amatore, C.; Bahsoun, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; Ricard, L. Mechanism of the Stille Reaction Catalyzed by Palladium Ligated to Arsine Ligand: PhPdI(AsPh₃)(DMF) is the Species Reacting with Vinylstannane in DMF. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4212. b) Amatore, C.; Bucaille, A.; Fuxa, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A. Rate and Mechanism of the Oxidative Addition of Phenyl Iodide to Pd(0) Ligated by Triphenylarsine: Evidence for the Formation of a T-Shaped Complex [PhPdI(AsPh₃)] and for the Decelerating Effect of CH₂=CH-SnBu₃ by Formation of [Pd⁰(η²-CH₂=CH-SnBu₃)(AsPh₃)]. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2134.

34 Lau, K.; Chiu, P. The Application of Non-Cross-Linked Polystyrene-Supported Triphenylarsine in Stille Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1813.

35 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.

36 a) Zapf, A.; Beller, M. Palladium Catalyst Systems for Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides and Olefins. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2908. b) Böhm, B.-V.; Herrmann, A. Mechanism of the Heck Reaction Using a Phosphapalladacycle as the Catalyst: Classical versus Palladium(IV) Intermediates. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4191.

37 Rafter, E.; Gilheany, D.; Reek, J.; van Leeuwen, P. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation Using Hindered Phosphine Ligands: An In Situ Study. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 387.

38 Martin, R.; Buchwald, S. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. b) Barder, T.; Biscoe, M.; Buchwald, S. Structural Insights Into Active Catalyst Structures and Oxidative Addition to (Biaryl)Phosphine-Palladium Complexes Via Density Functional Theory and Experimental Studies. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183.

39 Strieter, E.; Buchwald, S. Evidence for the Formation and Structure of Palladacycles during Pd-Catalyzed C-N Bond Formation with Catalysts Derived from Bulky Monophosphinobiaryl Ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925.

40 Jutand, A. Dual Role of Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Heck, Stille, and Sonogashira Reactions. *Pure App. Chem.* **2004**, *76*, 565.

41 a) M. Lakshmi Kantam, P. Vishnuvardhan Reddy, P. Srinivas, S. Bhargava, Ligand and base-free Heck reaction with heteroaryl halides. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4490. b) Oberholzer, M.; Gerber, R.; Frech, C. Mizoroki–Heck Reactions Catalyzed by Dichloro{bis[1-(dicyclo-hexylphosphanyl) piperidine]} palladium: Palladium Nanoparticle Formation Promoted by (Water-Induced) Ligand Degradation. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 627.

42 Sun, B.; Hoshino, J.; Jermihov, K.; Marler, L.; Pezzuto, J.; Mesezar, A.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Resveratrol Analogues as Aromatase and Quinone Reductase 2 Inhibitors for Chemoprevention of Cancer. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5352.

43 López-Nicolás, J.; Rodríguez-Bonilla, P.; García-Carmona, F. Complexation of Pinosylvin, an Analogue of Resveratrol with High Antifungal and Antimicrobial

Activity, by Different Types of Cyclodextrins. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 10175.

44 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.

45 Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P.; Verkade, J. Highly Active Palladium Catalysts Supported by Bulky Proazaphosphatrane Ligands for Stille Cross-Coupling: Coupling of Aryl and Vinyl Chlorides, Room Temperature Coupling of Aryl Bromides, Coupling of Aryl Triflates, and Synthesis of Sterically Hindered Biaryls. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433.

46 Pye, C.; Fronczek, F.; Isovitsch, R. The Synthesis, Photophysical Characterization, and X-Ray Structure Analysis of two Polymorphs of 4,4'-Diacetylstilbene. *Helvet. Chim. Acta* **2010**, *93*, 1162.

47 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.

48 Gordillo, A.; De Jesús, E.; López-Mardomingo, C. Consecutive Palladium-Catalyzed Miyama–Heck Reactions in Aqueous Media Under Ligand-Free Conditions. *Chem. Commun.* **2007**, 4056.

49 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 Lett.* **2003**, *44*, 193.

50 Kormos, C.; Leadbeater, N. Preparation of Nonsymmetrically Substituted Stilbenes in a One-Pot two-Step Heck Strategy Using Ethene as a Reagent. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854.

CAPÍTULO IV

SÍNTESIS DE COMPLEJOS LIGANDOS ARSINA-Au(I) Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE 1,6-ENINAS



CAPÍTULO IV

SINTESIS DE COMPLEJOS LIGANDOS ARSINA-Au(I) Y SU APLICACIÓN EN REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE 1,6-ENINAS

Detalle de contenido

4.1. INTRODUCCIÓN

4.1.1. Complejos de Au(I)

4.1.1.1. Tipos de complejos de Au(I)

4.1.1.2. Síntesis de complejos de Au(I)

4.1.2. Reactividad de los complejos de Au(I)

4.1.2.1. Reacciones de rearrreglo intramolecular: cicloisomerización de 1,6-eninas

4.2. OBJETIVOS

4.2.1. Objetivo general

4.2.2. Objetivos específicos

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1. Síntesis de complejos de Au(I)

4.3.2. Actividad catalítica de complejos de Au(I)-ligandos arsina en ciclizaciones de eninas

4.4. CONCLUSIÓN

4.5. BIBLIOGRAFÍA

4.1. INTRODUCCIÓN

Si bien la química del oro (Au) empleando cantidades estequiométricas de este metal es y ha sido intensamente estudiada, sus aplicaciones en catálisis homogénea se remiten a mediados de la década pasada. Dentro de los estados de oxidación posibles para el Au, los más comunes son 0, +1 y +3, siendo el Au(I) el más estudiado en catálisis homogénea por presentar mayor reactividad y selectividad.¹

La particular reactividad de los complejos de Au(I) tiene su origen en los fuertes efectos relativistas que lo afectan, descritos en el Capítulo I. En los últimos años estos complejos se han posicionado como los catalizadores más eficientes y versátiles para llevar a cabo la activación electrofílica de alquinos y alquenos.^{2,3} La mayor parte de los esfuerzos se han focalizado en el desarrollo de novedosas transformaciones sintéticas catalizadas por Au(I), y el diseño de nuevos sistemas catalíticos ha sido menos explorado. En este sentido existe la necesidad de continuar investigando complejos organometálicos de Au(I) con nuevos ligandos que otorguen mayor estabilidad térmica, selectividad y eficiencia.

A continuación se presenta una breve reseña acerca de los complejos organometálicos que forma el Au(I) y la reactividad de los mismos, especialmente en reacciones de cicloisomerización de eninas.

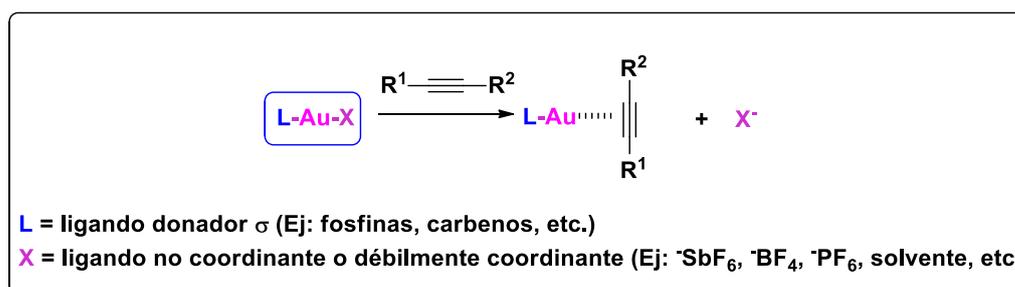
4.1.1. Complejos de Au(I)

Una de las principales consecuencias de los efectos relativistas que afectan al Au(I) puede apreciarse en la marcada preferencia que presenta para formar complejos dicoordinados.² Dentro del grupo 11 de la tabla periódica, el Au(I) forma principalmente complejos de 14 electrones de geometría lineal, con un número de coordinación 2, a diferencia de lo que ocurre con la Ag(I) y el Cu(I), los cuales son más afines a formar complejos tri y tetracoordinados.⁴

Un estudio computacional realizado por Álvarez⁴ con ligandos fosfina determinó que uno de los factores que influye en la no formación de complejos

tricoordinados y tetracoordinados de Au(I) es la elevada energía de deformación de la esfera de coordinación del Au debido a la incorporación de un nuevo ligando fosfina. Este factor afecta profundamente al Au en comparación con los otros elementos del grupo 11, y tiene su origen en los fuertes efectos relativistas. La contracción de los orbitales 6s-6p y expansión de los 5d ocasiona una menor diferencia de energía entre los orbitales s, p y d del metal, dando lugar a hibridaciones s/d y s/p más eficientes metal-ligando para la formación de complejos dicoordinados.⁵ Si bien ha sido posible aislar complejos mononucleares tri y tetracoordinados de Au(I) con ligandos fosfina, los mismos presentan ángulos L-Au-L cercanos a la linealidad, con el resto de los ligandos ubicados a una mayor distancia, por lo que su geometría no es plana trigonal o tetrahédrica.^{2,5}

La mayoría de los complejos de Au(I) catalíticamente activos están formados por un ligando donador σ como fosfina o carbenos *N*-heterocíclicos (NHC, *Nitrogen Heterocyclic carbene*) y un ligando débilmente coordinante o no coordinante (contraiones como SbF_6^- , BF_4^- , solventes, etc). En este sentido, la preferencia por un número de coordinación 2 en estos complejos tiene implicancias en la reactividad. El ligando débilmente coordinante debe ser fácilmente desplazado por el sustrato, para dar lugar a un complejo lineal compuesto por el ligando donador σ y el enlace π del sustrato (**Esquema 4.1**).^{2,3}



Esquema 4.1. Complejos lineales de Au(I) con el sustrato

El ligando juega un papel fundamental a la hora de modificar las propiedades estéricas y electrónicas del metal en complejos organometálicos utilizados como catalizadores. A diferencia de lo que ocurre con otros metales de transición como por ejemplo Pd, hay muy pocos estudios que contemplen un

diseño racional de ligandos para mejorar la eficiencia de los catalizadores de Au.⁶

En lo que respecta a las propiedades electrónicas, la capacidad donadora σ del ligando unido al Au(I) debe ser regulada de tal forma que permita que el catalizador sea lo suficientemente reactivo para activar enlaces múltiples, pero a su vez estable para poder participar en numerosos ciclos catalíticos.^{2,3a,7}

En este sentido, las fosfinas han dado lugar a complejos altamente reactivos, en especial los ligandos fosfinas biarilos gracias a sus propiedades estéricas y electrónicas. Por otra parte, ligandos voluminosos y donadores σ más fuertes como carbenos *N*-heterocíclicos han moderado la electrofilicidad del metal, aumentando la selectividad en reacciones con sustratos muy reactivos.^{3b,8,9} El empleo de ligandos con menor capacidad donadora σ /aceptora π como fosfitos,^{6a} AsPh_3 ,¹⁰ SbPh_3 ¹¹ ha sido menos explorado.

Una de las ventajas que presentan los complejos de Au(I) es que continúan siendo alquino-fílicos aún en presencia de ligandos donadores σ con estructuras diversas y fácilmente modificables. Para otros complejos con metales electrofílicos como los complejos de Pt(II), los ligandos a emplear son muy limitados, siendo moléculas simples como COD (1,5-ciclooctadieno), beta-pineno o CO.^{2,3a} La diversidad estructural de los ligandos que forman parte de los complejos de Au(I) permite modular más fácilmente las propiedades del catalizador, logrando una mejor reactividad y selectividad.^{2,3}

4.1.1.1. Tipos de complejos de Au(I)

Durante la última década se ha estudiado intensamente la formación de complejos de Au(I) con diferentes ligandos. Si bien estos complejos son muy reactivos bajo condiciones suaves de reacción (temperaturas entre -78 °C a 78 °C), esta característica también se presenta como una desventaja. La baja estabilidad térmica de los complejos de Au genera la descomposición de los mismos a temperaturas mayores a 80 °C, ocasionando la reducción *in situ* de Au(I) o principalmente de Au(III) a Au(0), o dando lugar a agregados de nanopartículas.^{1c} Por esta razón, existe un gran interés en el desarrollo de

nuevos sistemas catalíticos estables en un amplio rango de temperatura, como así también altamente reactivos.

Es posible diferenciar los complejos de Au(I) en dos grandes grupos:^{12,13} complejos mononucleares de Au(I), coordinados en su mayoría a ligandos monodentados (**a, Figura 4.1**) y complejos dinucleares (**b, Figura 4.1**), estos últimos unidos a ligandos bidentados, empleados principalmente en reacciones enantioselectivas (**Figura 4.1**).⁹

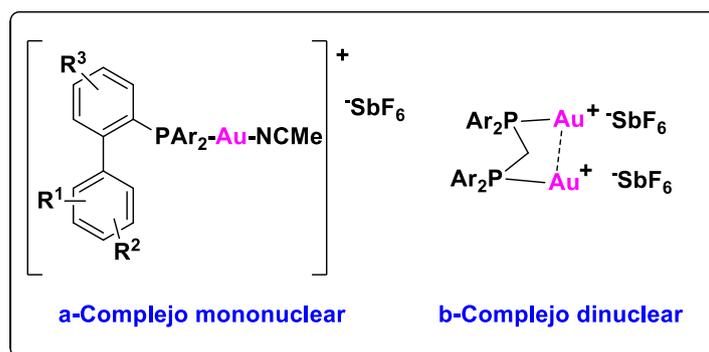


Figura 4.1. Ejemplos de complejos mononucleares y dinucleares de Au(I)

Durante el desarrollo de este capítulo nos centraremos en el estudio de complejos mononucleares de Au(I).

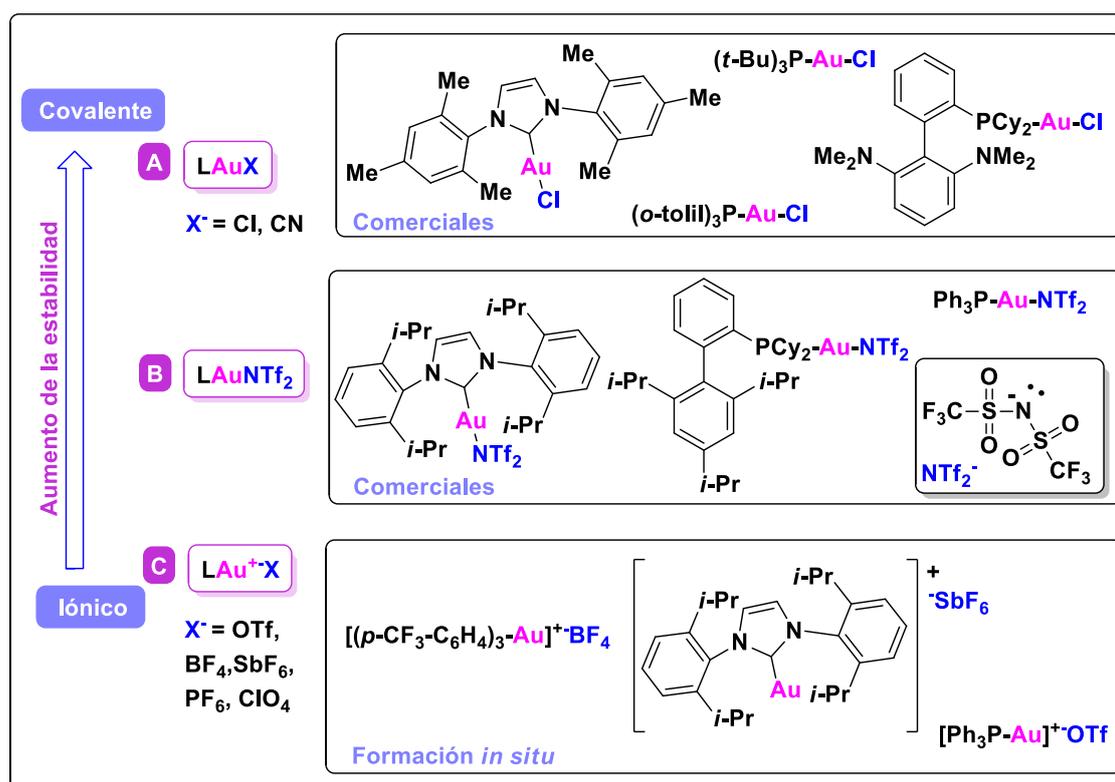
Complejos mononucleares de Au(I) con ligandos monodentados

Los complejos mononucleares son los más ampliamente utilizados en las reacciones de catálisis homogénea con Au(I). Dentro de este grupo podemos reconocer dos clases de complejos: complejos de tipo LAuX y complejos de tipo [LAuS]X.^{12,13}

❖ *Complejos catiónicos y neutros del tipo LAuX*

Este tipo de complejos requieren la presencia de ligandos con gran capacidad donadora σ para estabilizar el centro metálico, como ser carbenos *N*-heterocíclicos o fosfinas y el empleo de un contraión (**Esquema 4.2**). El contraión X⁻ por lo general es un anión no coordinante o débilmente coordinante que

puede ser desplazado fácilmente durante la catálisis. Dependiendo de la naturaleza del enlace Au-X será la estabilidad del complejo. Existen complejos de tipo covalentes como los que contienen contraiones Cl⁻, muchos de los cuales son comerciales (**A**, **Esquema 4.2**). Los complejos iónicos son inestables, especialmente aquellos que contienen flúor, por lo que usualmente se generan *in situ*. Estos últimos son los que presentan mayor actividad catalítica, y por ende han sido los más estudiados (**C**, **Esquema 4.2**).^{14,15a}



Esquema 4.2. Complejos del tipo LAuX

Los complejos neutros con aniones triflimidas (⁻NTf₂) desarrollados por Gagosz (**B**, **Esquema 4.2**) constituyen un caso intermedio entre los complejos covalentes e iónicos.¹⁶ Este anión, si bien es menos coordinante que el ⁻SbF₆ o el ⁻ClO₄, es fácilmente desplazado por el sustrato porque establece un equilibrio dinámico de coordinación con el metal. Esta capacidad de coordinarse y descoordinarse del centro metálico da una gran estabilidad al complejo, posibilitando que pueda ser aislado. La naturaleza de este enlace se encuentra entre un enlace puro covalente, como el del complejo LAuCl y un enlace iónico de LAu⁺SbF₆. Al tener el complejo LAuNTf₂ menor carácter iónico puede resultar

menos reactivo, no obstante esta es la propiedad que le permite estabilizar adecuadamente el centro metálico para que pueda ser aislado.^{13,16}

❖ *Complejos catiónicos del tipo [LAuS]X*

Este tipo de complejos catiónicos han sido ampliamente estudiados por Echavarren y colaboradores.¹⁷ Por lo general, están formados por dos ligandos neutros coordinados al centro metálico, donde uno es un ligando donador σ como una fosfina y el otro ligando es una molécula de un solvente coordinante como acetonitrilo, benzonitrilo, tolueno, *p*-xileno (**Figura 4.2**).

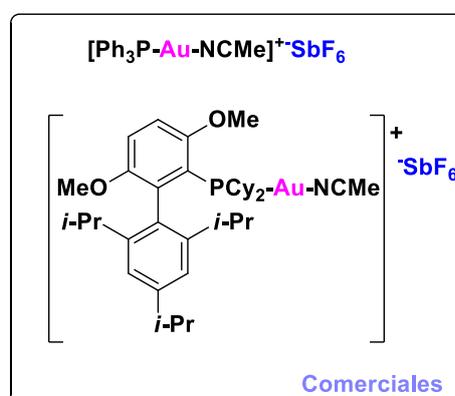
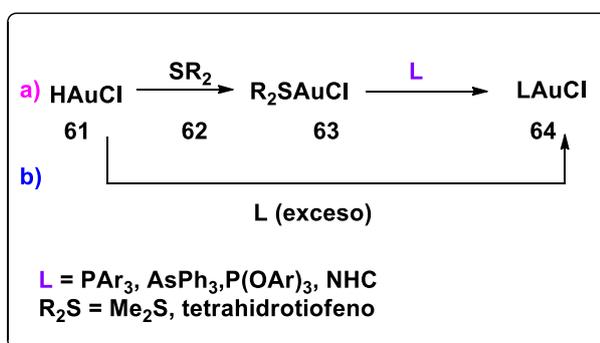


Figura 4.2. Complejos del tipo [LAuS]X

Dado que el contraión de este tipo de complejos es un anión no coordinante como SbF_6^- o PF_6^- , el solvente actúa como otro ligando que estabiliza al Au, y hace posible que muchos complejos de este tipo puedan ser aislados, dependiendo del ligando donador σ que se emplee. Los complejos de este tipo son más estables con ligandos fosfinas que con carbenos *N*-heterocíclicos, ya que los últimos se descomponen fácilmente.¹⁸ Son muy reactivos debido a que el solvente que hace las veces de ligando soporte y el contraión débilmente coordinante pueden ser desplazados fácilmente por el sustrato durante la reacción.^{17c}

4.1.1.2. Síntesis de complejos de Au(I)

Los métodos de síntesis de complejos de Au(I) fueron evolucionando para desarrollar metodologías más sencillas y en condiciones más suaves de reacción. Los complejos covalentes del tipo LAuCl (**64**), al tener poca actividad catalítica, suelen ser precursores de complejos catiónicos con contraiones menos coordinantes. Estos complejos clorados usualmente se preparan a partir de complejos con ligandos azufrados del tipo R₂SAuCl (**63**), que a su vez se sintetizan por reducción de la sal comercial de Au(III) HAuCl (**61**) (a, **Esquema 4.3**).¹⁹



Esquema 4.3. Síntesis de complejos LAuCl

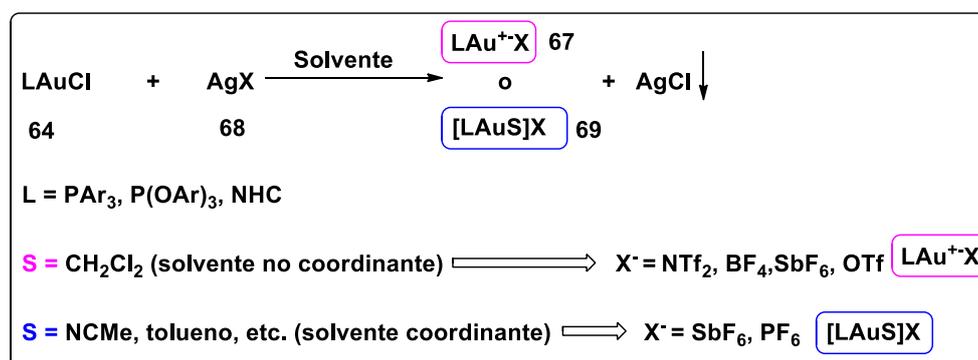
El ligando azufrado del precursor puede ser fácilmente desplazado por distintos tipos de ligandos donadores σ y aceptores π . Si bien la síntesis del complejo LAuCl también se puede llevar a cabo directamente por reducción de HAuCl con un gran exceso de ligando, esta metodología es poco práctica teniendo en cuenta el elevado costo del ligando auxiliar (b, **Esquema 4.3**).¹⁹

Los complejos catiónicos del tipo LAuX, donde X es un contraión no coordinante, se comenzaron sintetizando a partir de la protonación de complejos neutros del tipo LAuMe (**65**) con ácidos fuertes (**66**) (ec. 4.1).¹⁴ Las fuertes condiciones ácidas limitan el alcance de la metodología, ya que no es compatible con muchos sustratos, sin embargo en la actualidad han sido utilizados en algunas reacciones.^{15a}



HX (66) = HSO₃Me, H₂SO₄, HBF₄
L = PAr₃, P(OAr)₃, NHC

Actualmente, el método más utilizado para la síntesis de catalizadores de Au consiste en el empleo de precursores halogenados (**64**) y sales de plata (Ag) (**68**) (**Esquema 4.4**).^{15,16,17}



Esquema 4.4. Síntesis de complejos de Au empleando sales de Ag(I)

En este caso, el complejo de Au(I) (**67** y **69**) se forma a partir de la abstracción del ion Cl⁻ desde un complejo de tipo LAuCl (**64**), generándose un precipitado de AgCl (**Esquema 4.4**). Dependiendo de la naturaleza del contraión que aporte la sal de Ag, del ligando unido al Au y del solvente empleado, el complejo podrá ser aislado o se generará *in situ*. De todas formas, las sales de Ag en el medio de reacción pueden ser eliminadas a través de una filtración con celite. A menos que el solvente empleado sea un solvente coordinante como ocurre con los complejos del tipo **69**,¹⁷ sólo los complejos LAuNTf₂ resultan lo suficientemente estables para poder ser aislados.¹⁶

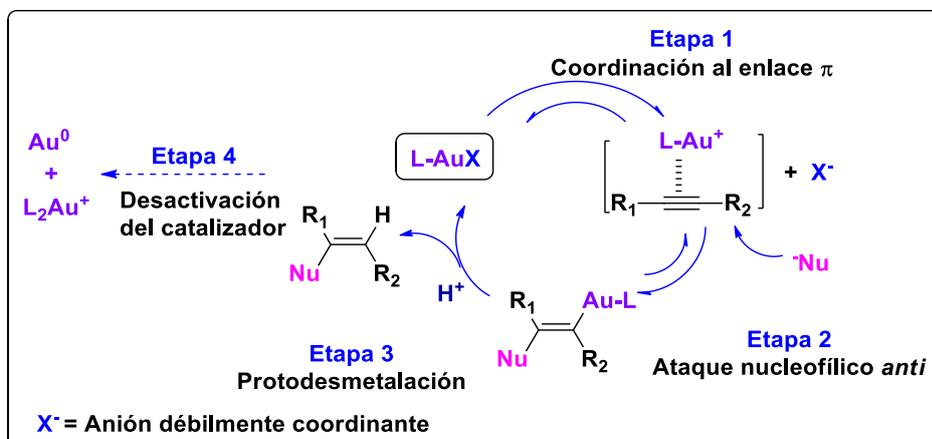
La posibilidad de aislar y caracterizar el catalizador permite tener mayor información acerca del complejo que dará lugar a las especies catalíticamente activas en la reacción. La mayoría de los sistemas catalíticos optimizados con catalizadores de Au(I), han sido desarrollados con complejos generados *in situ*, inclusive con sales de Ag presentes en el medio de reacción. Al no eliminar la sal AgCl, no es posible descartar el efecto de cocatalizador o de sinergismo que pueda ejercer la Ag. Por lo tanto, aislar el complejo de Au(I) es la manera más

adecuada de asegurarse que el Au sea el único metal presente capaz de catalizar la reacción.²⁰

4.1.2. Reactividad de los complejos de Au(I)

Debido a los efectos relativistas que presenta el Au(I), no es proclive a participar en reacciones que transcurran vía ciclos catalíticos que involucren procesos redox de Adición Oxidativa/ Eliminación Reductiva, a diferencia de lo que ocurre, por ejemplo, con el Pd, tal como fue mencionado en el Capítulo I.²¹ Estudios teóricos indican que los electrones en los orbitales 5d (HOMO, *Highest Occupied Molecular Orbital*) del Au(I) sufren una menor repulsión electrónica y por ende se encuentran más retenidos al núcleo en comparación con el resto de los elementos del grupo 11. Este efecto, conjuntamente con la baja energía del orbital HOMO del Au(I) lo vuelven más electronegativo y por ende no tiende a formar complejos nucleofílicos que participan en procesos de Adición Oxidativa.^{21a} A su vez, cálculos computacionales y experimentales llevados a cabo en complejos LR₃Au(III) indican que las reacciones de Eliminación Reductiva para dar lugar a especies de Au(I) están igualmente desfavorecidas, por lo que ciclos catalíticos Au(I)/Au(III) no son fácilmente accesibles.^{3a}

En el **Esquema 4.5** es posible apreciar un ciclo catalítico típico y general para las reacciones catalizadas por Au(I).^{1c,9,12,22}



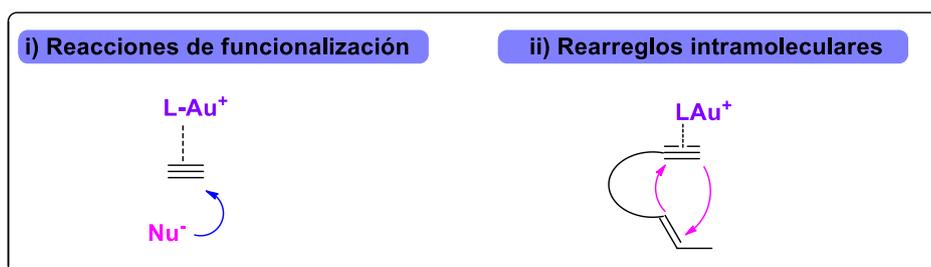
Esquema 4.5. Ciclo catalítico típico de Au(I)

La reactividad de los catalizadores de Au(I) se basa a su capacidad de coordinarse a un enlace múltiple del sustrato (alqueno, alquino, alleno), y privarlo de su densidad electrónica, volviéndolo electrofílico y susceptible al ataque de un nucleófilo (**Etapa 1 y 2, Esquema 4.5**). El anión débilmente coordinante (X) es desplazado del complejo por el sustrato, estableciéndose la coordinación del Au(I) con el enlace π (**Etapa 1, Esquema 4.5**) y el posterior ataque del nucleófilo (**Etapa 2, Esquema 4.5**). Por la adición de un electrófilo, como por ejemplo H^+ , tiene lugar la etapa de Protodesmetalación, dando lugar al producto de interés y regenerando el catalizador (**Etapa 3, Esquema 4.5**). En numerosas ocasiones es común distinguir una cuarta etapa, correspondiente a la desactivación del catalizador, por reducción del Au(I) a Au(0), que lleva a la formación de especies catalíticamente inactivas del tipo L_2Au^+ o aglomerados de nanopartículas de Au (**Etapa 4, Esquema 4.5**).⁷ Si bien en este ciclo catalítico se ha ejemplificado el mecanismo para reacciones intermoleculares de funcionalización de alquinos, el mismo es extensivo a procesos intramoleculares donde el nucleófilo forma parte del sustrato de partida.

Frente a diversos grupos funcionales el Au(I) presenta una selectividad total hacia dobles y triples enlaces, no obstante es necesario destacar que en presencia de varios tipos de enlaces π , reacciona preferentemente con alquinos. Esta '*alquino-filicidad*' está dada por el nucleófilo y no por el catalizador, que prefiere adicionarse a complejos Au-alquino antes que Au-alqueno, debido a que los primeros presentan un orbital LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) de menor energía para unirse al HOMO del nucleófilo.^{3,12}

Si bien el Au(I) es capaz de catalizar numerosos tipos de transformaciones, entre ellas oxidaciones e hidrogenaciones, es posible diferenciar dos grandes grupos de reacciones en las que participa en catálisis homogénea (**Esquema 4.6**):⁹

- i) **reacciones intermoleculares de funcionalización** de alquinos, como así también de alquenos y allenos, donde el Au activa al enlace π para que este pueda ser sustituido por distintos nucleófilos como ser aminas, alcoholes, etc.
- ii) **reacciones de rearreglo intramolecular**, como por ejemplo cicloisomerizaciones, cicloadiciones y demás reacciones de carbociclización, donde el enlace π que es activado por el Au y el nucleófilo se encuentran en la misma molécula, separados por un puente apropiado.



Esquema 4.6. Principales tipos de reacciones catalizadas por Au(I)

4.1.2.1. Reacciones de rearrreglo intramolecular: cicloisomerización de 1,6-eninas

Las eninas son compuestos que contienen en su estructura un alqueno y un alquino, separados por un puente apropiado, tal como puede apreciarse en la **Figura 4.3**.

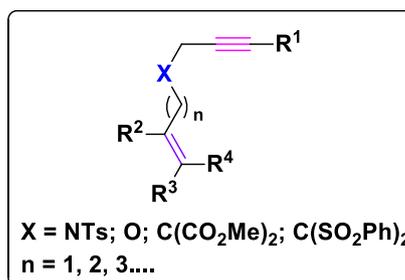
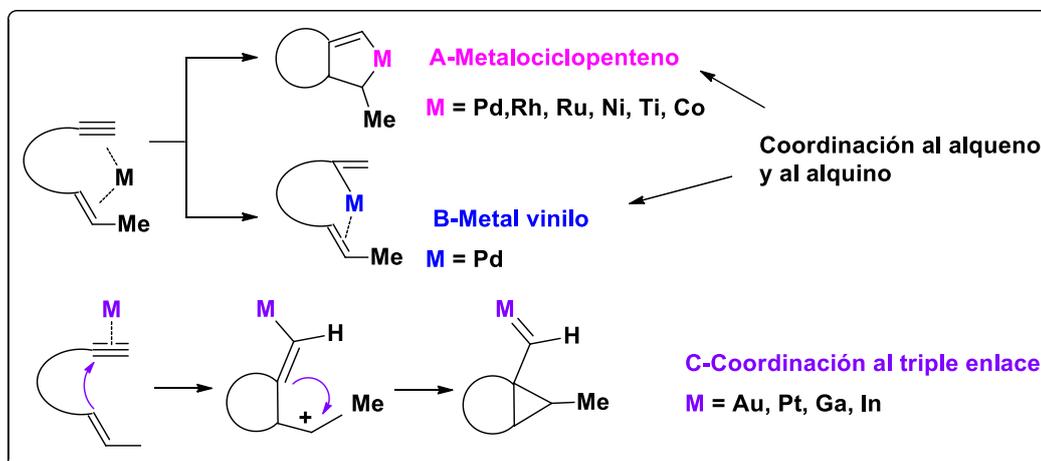


Figura 4.3. Estructura general de una enina

Las reacciones de cicloisomerización de eninas son reacciones muy importantes dentro de la síntesis orgánica debido a que, a partir de sustratos simples, es posible obtener moléculas con alta complejidad estructural por medio de diversos reordenamientos intramoleculares.²³ Una gran cantidad de metales de transición, tales como Pd, Rh, Fe, Ru, Ni, Ti, Co, Au, Pt, Ga e In han sido empleados como catalizadores en este tipo de reacciones. Dependiendo de la estructura del sustrato de partida, de las condiciones de reacción y del metal empleado tendrán lugar diferentes mecanismos e intermediarios de reacción.^{23,24} Si el catalizador participa en ciclos catalíticos que involucran procesos de Adición Oxidativa/ Eliminación Reductiva, como es el caso del Pd, el metal se coordinará

simultáneamente al alqueno y al alquino, para dar intermediarios de tipo metalociclopentenos (**A, Esquema 4.7**) o especies metal vinilo (**B, Esquema 4.7**).²³



Esquema 4.7. Intermediarios comunes en reacciones de cicloisomerización catalizadas por metales de transición

Dado que el Au presenta ciertas dificultades para participar en ciclos catalíticos con procesos redox, los catalizadores de Au se coordinan sólo al alquino que forma parte de la enina para dar un complejo η^2 (**C, Esquema 4.7**), que posteriormente evoluciona en un carbocatión ciclopropilo de tipo no clásico (esto será tratado con mayor detenimiento en el **Esquema 4.9**).^{12,22} Este mecanismo, a su vez, es compartido por otros metales electrofílicos como Pt, Ga e In.^{23,24,25}

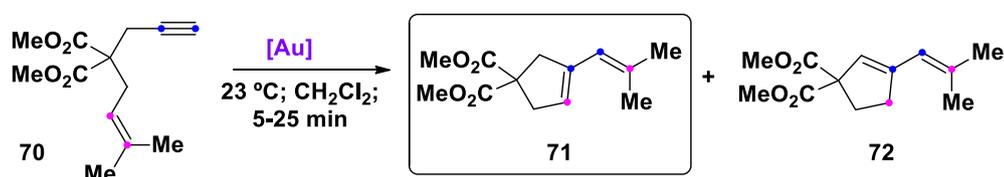
En lo que respecta a los catalizadores de metales electrofílicos, los complejos de Au(I) se posicionan como los más reactivos y selectivos frente a las reacciones de cicloisomerización de eninas. En este sentido, los complejos de Au(I) con ligandos fosfinas han demostrado ser los más eficientes respecto a otros metales electrofílicos, como Pt y Ga.^{15a,26} Esto se debe a la capacidad del Au para activar selectivamente alquinos en presencia de alquenos y a su facilidad para estabilizar los intermediarios de reacción por retrodonación.²⁶

Un ejemplo importante de esta clase de reacciones corresponde a la cicloisomerización de 1,6-eninas. Cuando este tipo de eninas reaccionan en presencia de Au(I) es posible obtener una gran variedad de productos provenientes de complicados reordenamientos intramoleculares.^{25,26} La

estructura de los productos de reacción, el rendimiento y la selectividad dependerán de la sustitución de la 1,6-enina de partida y del complejo de Au(I) que se utilice, por lo que la ciclización de este tipo de sustratos se considera una reacción modelo a la hora de evaluar la actividad de un nuevo sistema catalítico.

Distintos grupos de investigación evaluaron diferentes catalizadores de Au(I)-fosfina en la cicloisomerización de la 1,6-enina derivada de malonato **70** en las mismas condiciones de reacción (**Tabla 4.1**). El producto principal de esta reacción corresponde al 1,3-dieno **71**, que se forma a partir de un cierre intramolecular 5-exo. Este producto, en las condiciones de reacción, isomeriza para dar el dieno reordenado **72**.^{24,25,26b}

Tabla 4.1. Catalizadores evaluados en la cicloisomerización de la 1,6-enina **70**



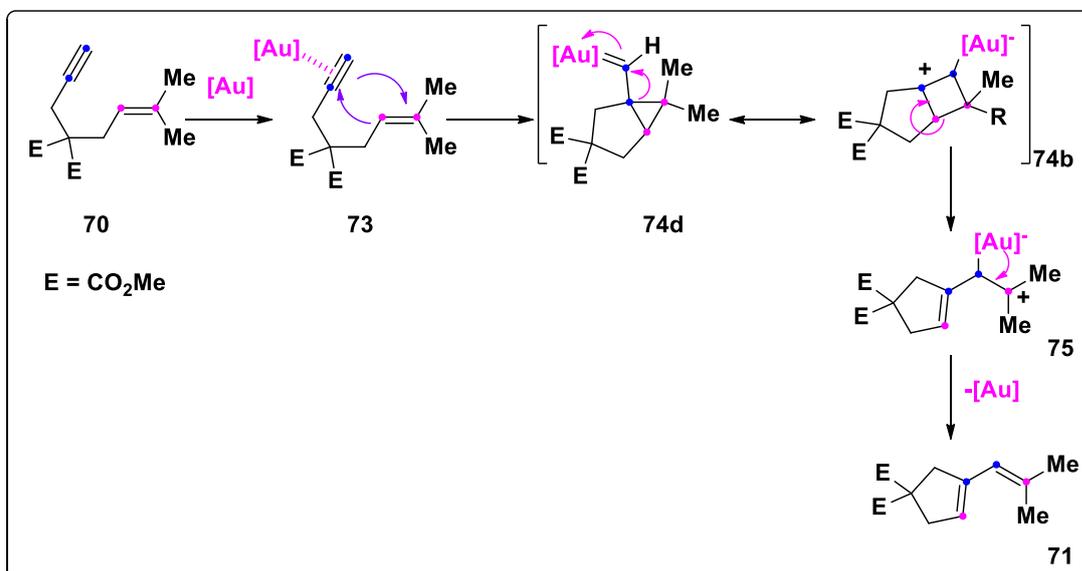
	[Au]	[Au] mol%	71 (%)	72 (%)
1 ²⁷	 *Mes = 2,4,6-(<i>t</i> -Bu) ₃ -Ph	2,5	100	-
2 ^{15c}	PPh₃AuCl + AgSbF₆ (<i>in situ</i>)	2	91	< 5
3 ^{15c}	 + ⁻ SbF ₆	2	98	-
4 ^{16a}	PPh₃AuNTf₂	0,01	96	-

A excepción del complejo dinuclear de Au (**Entrada 1, Tabla 4.1**), los demás catalizadores de Au(I)-ligando fosfina resultaron ser altamente reactivos para este sistema. Se informaron excelentes rendimientos en muy cortos tiempos con PPh₃, como así también con ligandos fosfina biarilo en presencia de diferentes contraiones (**Entradas 2, 3 y 4, Tabla 4.1**). Con el catalizador Au(I)-

PPh₃ generado *in situ*, se observó el dieno **72** en pequeña proporción (**Entrada 2, Tabla 4.1**).

En todos los casos los complejos Au(I)-fosfina resultaron ser más eficientes que los sistemas catalíticos con otros metales electrofílicos como Pt, Ga e In.

El mecanismo de estas reacciones ha sido intensamente estudiado por el grupo de Echavarren y colaboradores^{15c,26} mediante estudios cinéticos y marcación isotópica, como así también por cálculos computacionales. En el **Esquema 4.8** puede apreciarse el mecanismo general de formación del dieno **71** a partir de la enina **70**.

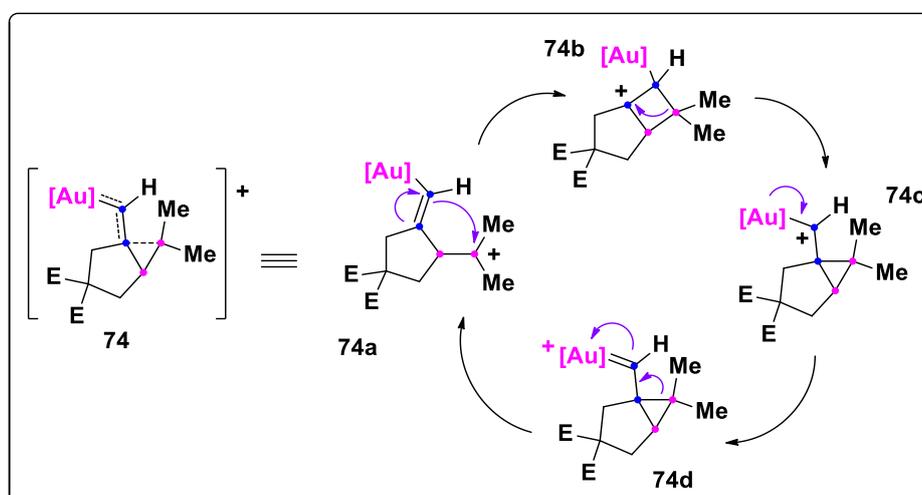


Esquema 4.8. Mecanismo general para la cicloisomerización de la 1,6-enina **70**

El paso inicial corresponde a la coordinación del metal al triple enlace de la enina **70**, generando un intermediario de tipo η^2 (**73**, **Esquema 4.8**). El posterior ataque nucleofílico intramolecular del alqueno conduce a un intermediario de tipo ciclopropilcarbeno (**74d**). La apertura exocíclica del mismo da lugar a un catión ciclobutilo **74b**, que a través del catión terciario **75** y posterior eliminación del metal genera el dieno **71** (**Esquema 4.8**).^{25,26}

Es necesario destacar que tanto las especies **74d** y **74b** fueron indicadas en el **Esquema 4.8** a fin de visualizar más fácilmente el reordenamiento intramolecular, no obstante representan dos de las estructuras resonantes del

carbocatión no clásico **74** que es intermediario en esta reacción (**Esquema 4.9**).^{12,22}



Esquema 4.9. Intermediarios en la cicloisomerización de la 1,6-enina **70**

Durante la última década se han llevado a cabo muchas investigaciones para determinar la naturaleza exacta de estos intermediarios (**74a-d**), existiendo una gran controversia respecto a si se trataba de un intermediario tipo carbeno (**74d**) o un carbocatión estabilizado por el metal.^{2,3b} En la actualidad se ha llegado a la conclusión de que todas estas estructuras constituyen formas canónicas en resonancia y de acuerdo a la naturaleza electrónica del ligando unido al metal y del sustrato se favorecerá una respecto de la otra en el híbrido de resonancia, dando lugar a una gran diversidad de productos y complejas estructuras.^{12,22}

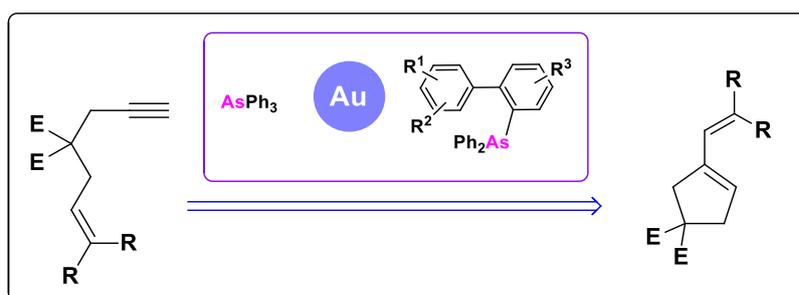
4.2. OBJETIVOS

4.2.1. Objetivo general

El ligando espectador tiene una gran influencia en el número de coordinación y en la reactividad de los complejos organometálicos. Los complejos de Au(I) más difundidos son los que emplean ligandos donadores σ fuertes como fosfinas y carbenos *N*-heterocíclicos. Por otra parte, existen pocos

antecedentes del estudio de complejos de Au(I) con ligandos con menor capacidad donadora σ como las arsinas.

Teniendo en cuenta esto se planteó como objetivo general estudiar la coordinación de ligandos arsina en la formación de complejos Au(I)-arsina. Los ligandos arsinas presentan un modo de coordinación similar al de las fosfinas, aunque son menos voluminosas y menos donadoras σ / mejores aceptoras π que los correspondientes ligandos de fósforo. Dado que el ligando es el encargado de modular las propiedades estéricas y electrónicas de un complejo organometálico, un cambio en el heteroátomo conducirá a un cambio de reactividad del metal, por lo que también se propuso como objetivo general la evaluación de los complejos sintetizados en reacciones de catálisis homogénea de cicloisomerización de 1,6-eninas (**Esquema 4.10**)



Esquema 4.10. Objetivo general

Este trabajo fue realizado como parte de una estadía doctoral llevada a cabo en el Laboratoire de Synthèse Organique (DSCO), en el Insituto Ecole Polytechnique (Palaiseau, Francia) bajo la dirección del Dr. Fabien Gagosz.

4.2.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos de este trabajo se planteó:

- coordinación de sales de Au(I) con ligandos arsina, entre ellos el ligando comercial AsPh₃ y ligandos biarilarsina sintetizados en el grupo de trabajo
- caracterización completa de los complejos sintetizados por RMN y por Difracción de Rayos X en caso de ser posible

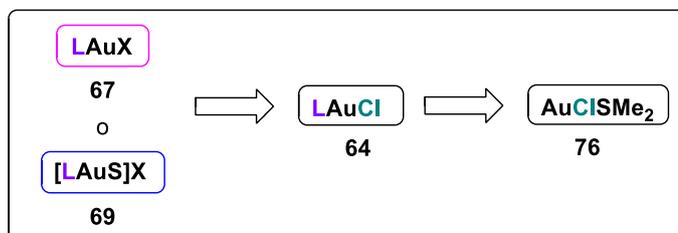
- comparación con complejos fosfina análogos a los complejos Au(I)-arsina
- evaluación de la actividad catalítica de los complejos Au(I)-ligandos arsina en reacciones estándares catalizadas por Au, como la cicloisomerización de 1,6 eninas

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.3.1. Síntesis de complejos de Au(I)

Complejos del tipo LAuX y [LAuS]X

Como se mencionó anteriormente, una de las metodologías más utilizadas para la síntesis de complejos de Au(I) es a partir de complejos de tipo LAuCl (**64**) y sales de Ag (**Esquema 4.4**). De esta forma se planteó la síntesis de los complejos de Au(I) neutros del tipo LAuX (**67**) y catiónicos del tipo [LAuS]X (**69**) según la estrategia sintética presentada **Esquema 4.11**.



Esquema 4.11. Estrategia sintética para la formación de complejos Au(I)-ligandos arsina

Se emplearon como ligandos AsPh₃ comercial y el ligando diOMeBAs **L6** sintetizado en nuestro grupo de investigación (**Figura 4.4**). Con fines comparativos, también se llevó a cabo la síntesis del complejo con el ligando bifenil fosfina diOMeBP análogo (**L10**),²⁸ el cual fue previamente sintetizado (**Figura 4.4**).

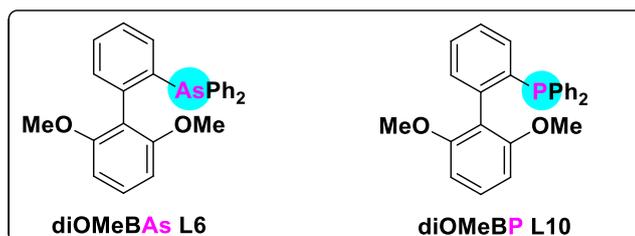
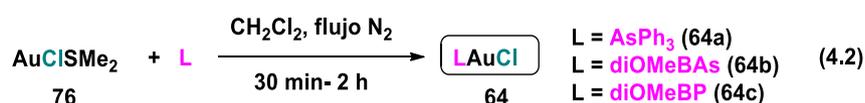


Figura 4.4. Ligandos arsina y fosfina biarilos empleados en la síntesis de complejos de Au(I)

Los complejos clorados precursores como **64** se sintetizaron teniendo en cuenta las metodologías descritas en el **Esquema 4.4**. Partiendo de la sal comercial de Au(I) **76** y un equivalente de ligando en diclorometano como solvente, se obtuvieron los complejos clorados **64a-c** (ec. 4.2).



La formación de los mismos se determinó por ¹H RMN, y en el caso de **64a** los espectros estuvieron en concordancia con el ya descrito en bibliografía.^{15b} Con ligandos fosfinas y carbenos *N*-heterocíclicos, el complejo se forma fácilmente en tan sólo 30 min.¹⁶ Con los ligandos arsina fue necesario aumentar el tiempo de reacción a 2 horas y llevar a cabo la síntesis con flujo de nitrógeno para favorecer el desplazamiento del ligando dimetilsulfuro (SMe₂) del complejo de partida **76** y poder lograr así la conversión completa. La reacción fue monitoreada por RMN, observando la desaparición de la señal correspondiente al dimetilsulfuro del complejo precursor **76**. Esta dificultad de los ligandos arsinas para desplazar al ligando SMe₂ puede deberse a que las arsinas son ligandos donadores σ más débiles que las correspondientes fosfinas, y por lo tanto estas últimas están más favorecidas para estabilizar el centro metálico y desplazar al ligando SMe₂.

Una vez evaporado el solvente y sin necesidad de purificarlo, el complejo clorado **64** fue disuelto nuevamente en el solvente apropiado, y se llevó a cabo la reacción de metátesis con la correspondiente sal de Ag (**68a-b**) (ecs. 4.3 y 4.4). De esta forma se obtuvieron cuantitativamente los complejos neutros con

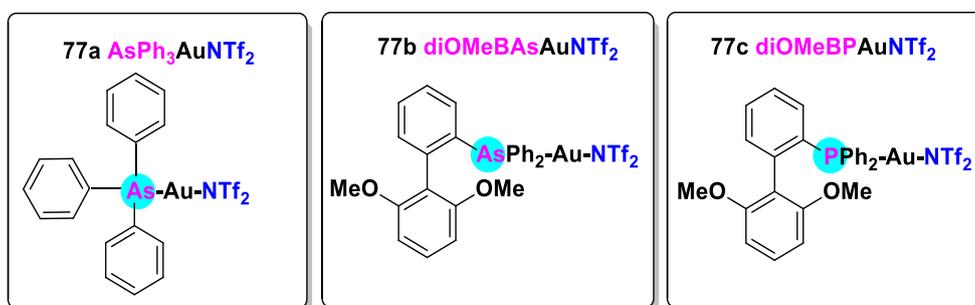
aniones triflimidas (NTf_2^-) (**77**, ec. 4.3) y iónicos con aniones SbF_6^- (**79**, ec. 4.4), los cuales fueron separados del precipitado de AgCl por filtración con celite.

➤ Complejos neutros LAuNTf₂

Los complejos con el contraión más coordinante NTf_2^- (**77a-c**) se obtuvieron cuantitativamente empleando como solvente de reacción diclorometano (ec. 4.3).



L = AsPh₃; diOMeBAs; diOMeBP



Los complejos con el contraión de triflimida **77a-c** fueron aislados y caracterizados por ^1H RMN, ^{13}C RMN y ^{31}P RMN (para el complejo **77c**). Sólo fue posible obtener cristales adecuados para Difracción de Rayos X (DRX) del complejo AsPh₃AuNTf₂ **77a**, lo que posibilitó su completa caracterización (**Figura 4.5**). El complejo arsina **77a** presentó un ángulo de enlace As-Au-N de 175,41°, correspondiente a una geometría cercana a la linealidad, al igual que su análogo fosfina PPh₃AuNTf₂ (174,19°) descrito en bibliografía.^{16a} La diferencia principal entre el complejo con AsPh₃ **77a** y el complejo con PPh₃ está dada por un aumento en la longitud del enlace. La distancia As-Au es mayor en comparación con la distancia P-Au (2.329 Å vs 2.231 Å), lo cual concuerda con la relación entre los radios atómicos de estos elementos.

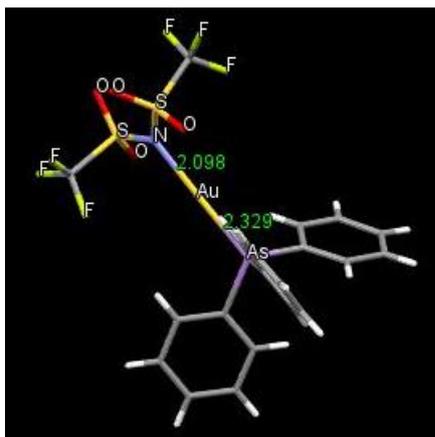


Figura 4.5. Estructura del complejo $\text{AsPh}_3\text{AuNTf}_2$ (**77a**) determinada por DRX de monocristal

Si bien no fue posible obtener cristales de los complejos con ligandos biarilo **77b-c**, la formación de los mismos fue determinada por RMN al observarse un cambio en el corrimiento químico respecto de las señales correspondientes a los complejos clorados precursores **64b-c**.

En cuanto a la estabilidad de los complejos sintetizados, el complejo con ligando fosfina **77c** no presentó cambio de color ni signos de descomposición después de un mes de almacenamiento. Por otra parte, los complejos arsina **77a-b**, luego de ser almacenados durante una semana, presentaron cambio de color y la aparición de $\text{Au}(0)$. Las muestras recuperadas tras la descomposición fueron analizadas por DRX de monocristal y por ^1H RMN. En el caso de **77a** fue identificado por DRX el complejo $[(\text{AsPh}_3)_4\text{Au}]\text{NTf}_2$ (**78**), con cuatro ligandos trifenilarsina unidos al Au (**Figura 4.6**).

Esta estructura tetracoordinada es poco común en complejos de $\text{Au}(\text{I})$, que en su mayoría son diligados,^{2,4} tal como se mencionó en la introducción de este capítulo. El complejo $[(\text{AsPh}_3)_4\text{Au}]\text{NTf}_2$ (**78**) presentó una estructura de tipo tetraédrica, con ángulos de enlace As-Au-As entre $108,74^\circ$ y $110,24^\circ$ y todos los ligandos arsina prácticamente equidistantes respecto del $\text{Au}(\text{I})$ (2,548 Å-2,563 Å). El complejo es iónico y el contraión NTf_2^- no se encuentra unido Au por un enlace covalente, a diferencia del complejo monoarsina **77a**. La distancia de enlace As-Au es mayor en el complejo tetracoordinado **78** (promedio 2,555 Å) que en el complejo monoarsina **77a** (2,329 Å), lo cual es necesario para que el metal pueda incorporar más ligandos en su esfera de coordinación. Este tipo de

complejos tetrahédricos iónicos habían sido descriptos previamente en bibliografía con un anión menos coordinante, como fue el caso de $[(AsPh_3)_4Au]BF_4$.^{10b}

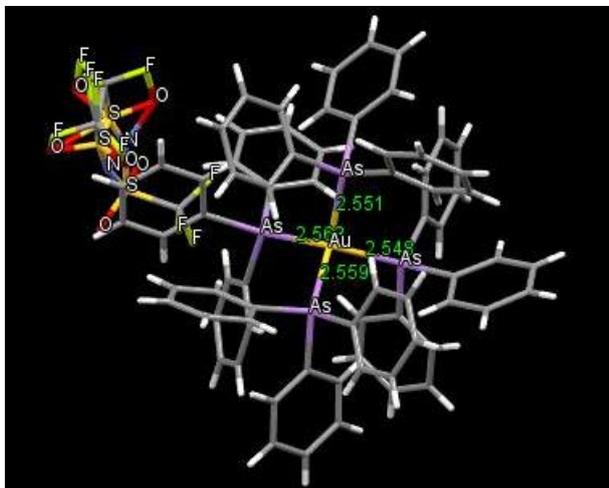


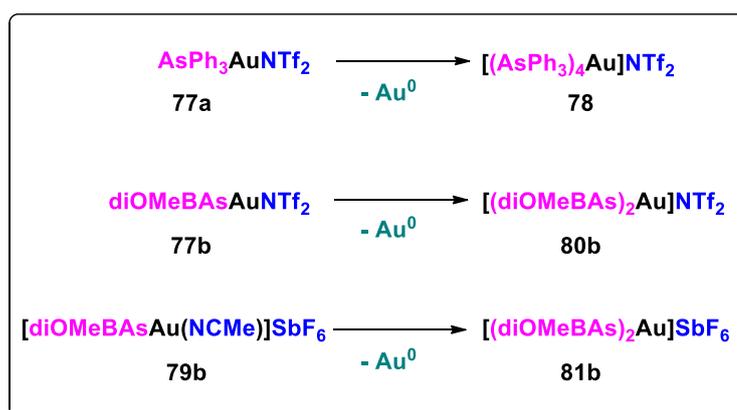
Figura 4.6. Estructura del complejo $[(AsPh_3)_4Au]NTf_2$ (**78**) determinada por DRX de monocristal

Por otra parte, tras una semana de almacenamiento, el complejo diOMeBAsAuNTf₂ **77b** presentó indicios de descomposición como cambio de color y aparición de Au(0). Cuando esta muestra fue analizada por ¹H RMN, se observaron señales adicionales respecto de la caracterización obtenida inicialmente luego de su síntesis. Al realizar el análisis de esta muestra por DRX se identificó el complejo diarsina $[(diOMeBAs)_2Au]NTf_2$ **80b**, cuya estructura fue corroborada posteriormente por síntesis y se discutirá más adelante (ver **Figura 4.7**). Estos resultados posibilitaron relacionar las señales observadas por RMN con la estructura determinada por DRX, indicando que la descomposición del complejo diOMeBAsAuNTf₂ **77b** condujo a la formación del complejo diarsina $[(diOMeBAs)_2Au]NTf_2$ **80b**.

➤ Complejos $[LAu(NCMe)]SbF_6$

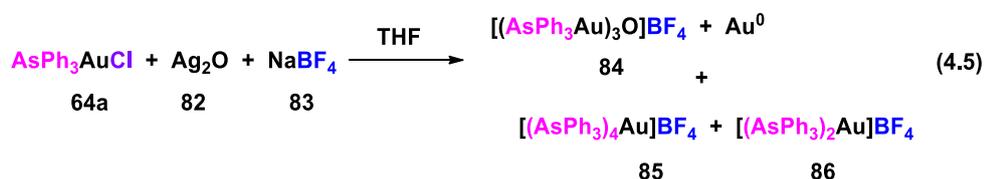
Siguiendo la misma metodología empleada con el contraión ⁻NTf₂, se llevó a cabo la síntesis de los complejos iónicos con un anión menos coordinante, como ⁻SbF₆ (ec. 4.4).

más coordinante NTf_2 **77a-b** fueron levemente más estables que los que contenían el anión SbF_6 , en todos los casos se observó la descomposición de los mismos. Como producto de la descomposición se observó la reducción de Au(I) a Au(0) y la formación de complejos iónicos de Au(I)-ligando arsina con un mayor número de coordinación (**78**, **80b** y **81b**), siendo estos más estables que los correspondientes complejos monoarsina LAuNTf_2 (**77a-b**) y $[\text{LAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ (**79a-b**) (Esquema 4.12).



Esquema 4.12. Descomposición de los complejos de tipo LAuNTf_2 (**77**) y $[\text{LAu}(\text{NCMe})]\text{SbF}_6$ (**79**) con ligandos arsina

Asimismo, se ha informado la generación de complejos di y tetracoordinados de arsina como subproductos de reacción en la síntesis de sales de oxonio de Au(I) con un contraión débilmente coordinante como BF_4 (ec. 4.5).^{10a}



Partiendo del complejo clorado **64a**, por reacción con óxido de plata (**82**) y tetrafluorborato de sodio (**83**) se llevó a cabo la síntesis del complejo oxigenado **84** (ec. 4.5). El producto de interés **84** se obtuvo en una mínima proporción, y como producto mayoritario fue identificado el complejo tetracoordinado **85**, junto con el diligado **86** y restos de Au metálico. Cuando se llevó a cabo esta reacción

con PPh₃ en lugar de AsPh₃, sólo se obtuvo como único producto la sal de oxonio de interés.^{10a}

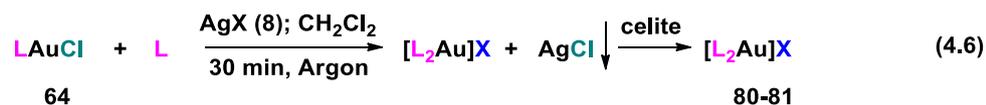
A diferencia de lo que ocurre con los elementos más pesados del grupo 15, los complejos de Au(I) tetracoordinados con PPh₃ son inestables, con una geometría trigonal plana donde un ligando PPh₃ se encuentra alejado del metal, como es el caso del complejo [(PPh₃)₄Au]BPh₄.^{2,5} Por otra parte, con AsPh₃ y SbPh₃ los complejos tetracoordinados son estables, formando una estructura tetrahédrica, con los cuatro ligandos equidistantes del centro metálico,^{10b,11} tal como se observó para el complejo arsina **88**.

Las diferencias observadas en la coordinación de ligandos ER₃ (E = P, As, Sb) y Au(I) se debe a la disminución en el ángulo cónico y a la basicidad de Lewis a medida que se desciende en el grupo 15 de la tabla periódica, siguiendo el orden PR₃>AsR₃>SbR₃. La disminución del ángulo cónico permite la incorporación de mayor cantidad de ligandos en la esfera de coordinación del Au(I), mientras que una mayor cantidad de ligandos es necesaria a fin de estabilizar el centro metálico al disminuir la basicidad de Lewis del ligando.^{11,29}

Complejos del tipo [L₂Au]X

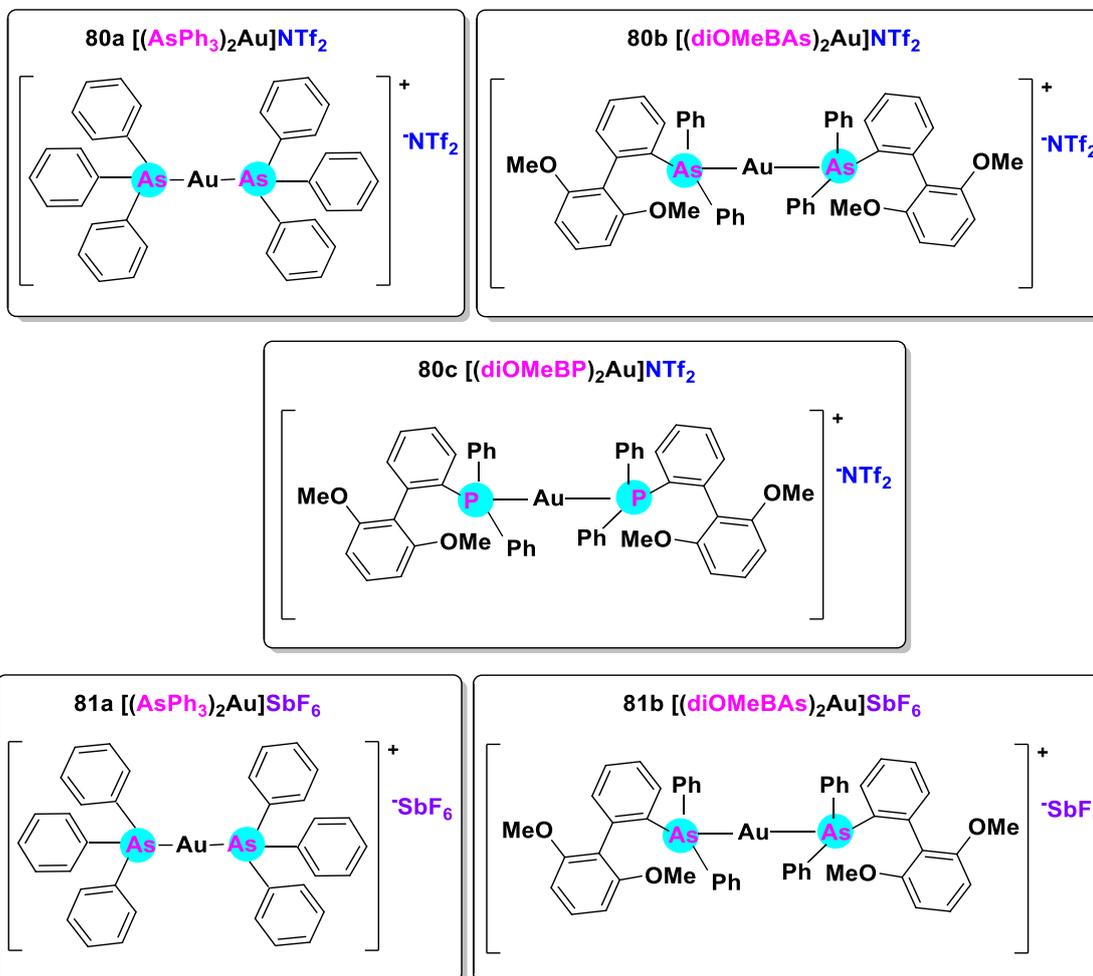
Considerando que los complejos monoarsina dieron lugar a complejos de Au(I) más estables con un número de coordinación mayor, se planteó llevar a cabo directamente la síntesis de los complejos diligados de arsina con AsPh₃ (**80a** y **81a**) y diOMeBAs (**80b** y **81b**) (ec. 4.6). A su vez se sintetizó el complejo difosfina con el ligando diOMeBP (**80c**) (ec. 4.6).

La síntesis se realizó a partir del complejo clorado **64**, empleando diclorometano como solvente. El agregado del segundo equivalente de ligando se realizó antes de adicionar la sal de Ag (ec. 4.6), para evitar la formación de los complejos monoligados **77** y **79**. Se emplearon tanto sales de Ag con un anión coordinante como el ⁻NTf₂ y con un anión no coordinante como el ⁻SbF₆. Los cinco complejos se obtuvieron de forma cuantitativa y resultaron ser estables y cristalinos, por lo que pudieron ser caracterizados por ¹H, ¹³C, y ³¹P RMN para el complejo **20c**, así como por DRX (**Figura 4.7**).



L = AsPh₃; diOMeBAs; diOMeBP

X⁻ = NTf₂; SbF₆



Complejos con dos ligandos AsPh₃ habían sido descritos previamente con un anión poco coordinante como ⁻BF₄,^{10a} mostrando los ligandos **80a** y **81a** un corrimiento químico similar. En lo que respecta a los complejos con ligandos arsina biarilo **80b** y **81b**, no se observaron variaciones significativas en los corrimientos químicos de RMN en presencia de los distintos contraiones. Al comparar los espectros de ¹H RMN de los complejos diligados **80b** y **81b** con los espectros de los complejos monoligados **77b** y **79b**, estos últimos presentaron señales a mayores frecuencias.

En cuanto a la estructuras obtenidas por DRX para los complejos con ligandos arsina (**Figuras 4.7**), puede apreciarse un resumen de los ángulos y distancias de enlace en la **Tabla 4.2**.

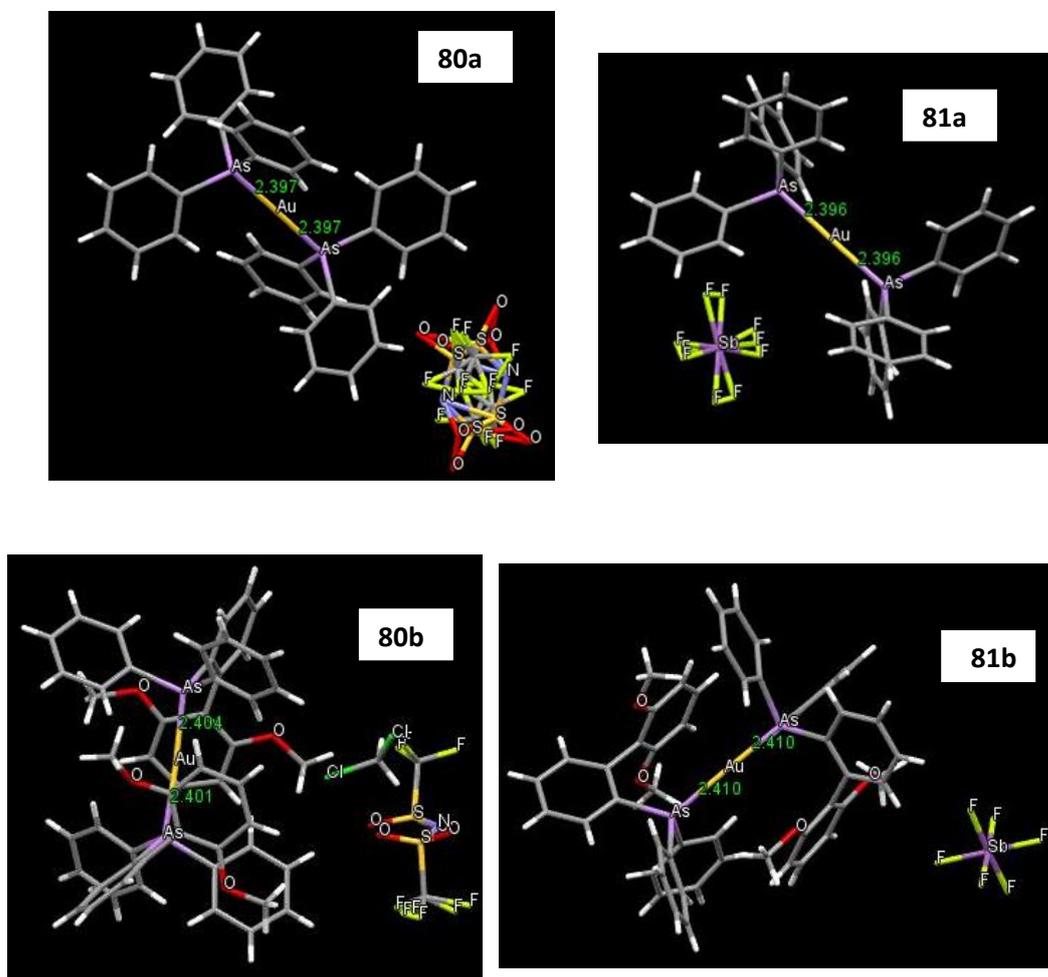


Figura 4.7. Estructura de los complejos $[(AsPh_3)_2Au]NTf_2$ **80a**, $[(AsPh_3)_2Au]SbF_6$ **81a**, $[diOMeBAS)_2Au]NTf_2 \cdot CH_2Cl_2$ **80b** y $[diOMeBAS)_2Au]SbF_6$ **81b** determinadas por DRX de monocristal

En los cuatro complejos diarsina ambos ligandos se ubican equidistantes del metal, con distancias comprendidas entre 2,396-2,410 Å, y en todos los casos la estructura muy cercana a la linealidad. Las distancias As-Au y los ángulos As-Au-As en los complejos no varían significativamente con el ligando (**Tabla 4.2**), no obstante puede observarse claramente el gran impedimento estérico alrededor del metal en los complejos con ligandos biarilo **80b** y **81b** (**Figura 4.7**). El contraión no se encuentra unido covalentemente al centro

metálico y su presencia no altera ni las distancias de enlace ni los ángulos en ninguno de los cuatro complejos (**Figuras 4.7**).

Tabla 4.2. Ángulos y distancias de enlace en los complejos diarsina **80** y **81**

	Complejo	Distancias de enlace Au-As (Å)	Ángulos Z-Au-Z (°)
1	80a [(AsPh ₃) ₂ Au]NTf ₂	2,397	180,00
2	81a [(AsPh ₃) ₂ Au]SbF ₆	2,396	178,17
3	80b [diOMeBAs) ₂ Au]NTf ₂	2,401 y 2,404	176,44
4	81b [diOMeBAs) ₂ Au]SbF ₆	2,410	177,63

Si se comparan las distancias As-Au entre los complejos con AsPh₃, los complejos diarsina **80a** y **81a** presentan un valor intermedio entre el complejo monoarsina **77a** (2,329 Å) y el tetracoordinado **78** (2,548 Å-2,563 Å). A medida que aumenta el número de coordinación, aumenta la distancia de enlace entre el metal y el ligando, siendo esto necesario para la incorporación de mayor cantidad de ligandos en la esfera de coordinación.

Al comparar los espectros de RMN obtenidos para el complejo difosfina **80c** con los del complejo monofosfina **77c**, por ¹H RMN se observó el mismo comportamiento que para los complejos arsina. A medida que aumenta el número de ligandos en el complejo, las señales se mueven hacia menores frecuencias, mientras que en el espectro de ³¹P RMN, a medida que aumenta el número de fosfinas unidas al Au puede observarse un corrimiento de la señal del fósforo hacia mayores frecuencias.

Por DRX se determinó que tres moléculas del complejo **80c** cristalizaron juntas. A fin de facilitar la visualización de la estructura, en la **Figura 4.8** se muestra una sola molécula del complejo.

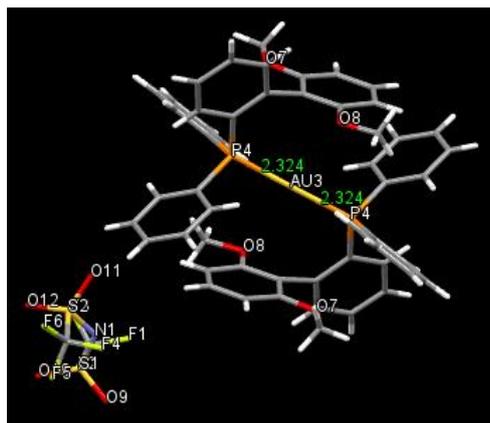


Figura 4.8. Estructura del complejo [(diOMeBP)₂Au]NTf₂ **80c** determinada por DRX de monocristal

Si se compara la estructura cristalográfica del complejo diarsina **80b** (**Figura 4.7**) con la del complejo difosfina **80c** (**Figura 4.8**), ambos con ligandos biarilo y el contraión NTf₂, se observa una diferencia en la distancia de enlace del heteroátomo del ligando con el Au. Si bien ambos complejos presentan una estructura cercana a la linealidad (el ángulo As-Au-As es de 176,44° para **80b** y el ángulo P-Au-P es de 180,00° para **80c**), la distancia de enlace P-Au es menor que la distancia As-Au (2,324 Å vs 2,401-2,404 Å). Esto se encuentra en concordancia con el mayor radio atómico de la arsina, tal como se observó para los complejos AsPh₃AuNTf₂ **77a** y PPh₃AuNTf₂.

Todos los complejos diligados sintetizados resultaron estables tras varias semanas de almacenamiento, sin observarse alteraciones en el aspecto físico de los mismos, ni cambios en los corrimientos químicos de los espectros de RMN. La presencia de un ligando extra otorgó mayor estabilidad a los complejos con ligandos menos donadores σ como las arsinas (**80a-b** y **81**), sin importar el contraión empleado, a diferencia del comportamiento que presentaron los complejos monoarsina **77a-b** y **79a-b**.

Complejos mixtos del tipo [LAuL']X

Como pudo apreciarse en las secciones anteriores, los complejos de Au(I) con ligandos arsina resultaron más estables si se encontraban unidos a dos ligandos, a diferencia de lo que ocurre con los complejos con ligandos fosfina.

Teniendo en cuenta estos resultados se propuso la síntesis de complejos mixtos con dos ligandos diferentes, ya sea dos ligandos arsina distintos o un ligando arsina y otro fosfina.

La posibilidad de utilizar dos ligandos distintos permitiría modular la estabilidad y la reactividad de los complejos de un modo diferente. De esta forma, uno de los ligandos podría estabilizar al centro metálico y el otro ofrecer un entorno estérico capaz de modular la selectividad en una reacción. Otra opción es que las propiedades electrónicas de ambos ligandos se combinen para dar mayor estabilidad al catalizador. Tal es el caso de complejos mixtos con PPh_3 y triazoles, donde la combinación de ambos ligandos otorgó mayor estabilidad térmica a los complejos de Au(I) . Un ejemplo de este tipo de complejos puede apreciarse en la **Figura 4.9**.³⁰

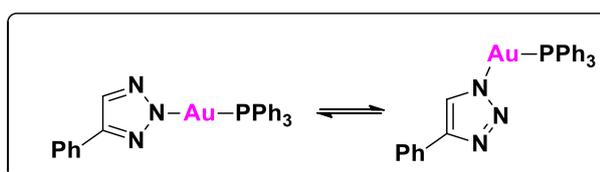


Figura 4.9. Equilibrio dinámico de coordinación en los complejos con Au(I) -ligandos triazoles

Estos complejos neutros presentaron un equilibrio dinámico de coordinación del Au con los distintos nitrógenos de la molécula de triazol. Los autores sostienen que este equilibrio es el responsable de la alta reactividad de estos catalizadores y de su estabilidad térmica.³⁰

Teniendo en cuenta estos antecedentes se llevó a cabo la síntesis de complejos mixtos empleando dos ligandos arsinas diferentes, y la combinación ligando arsina-ligando fosfina, siguiendo la metodología sintética empleada para los complejos diligados **80** y **81** (ec. 4.6).

Se comenzó evaluando la formación del complejo mixto diarsina con AsPh_3 y el ligando biarilo diOMeBAs **L6** (**Esquema 4.13**).

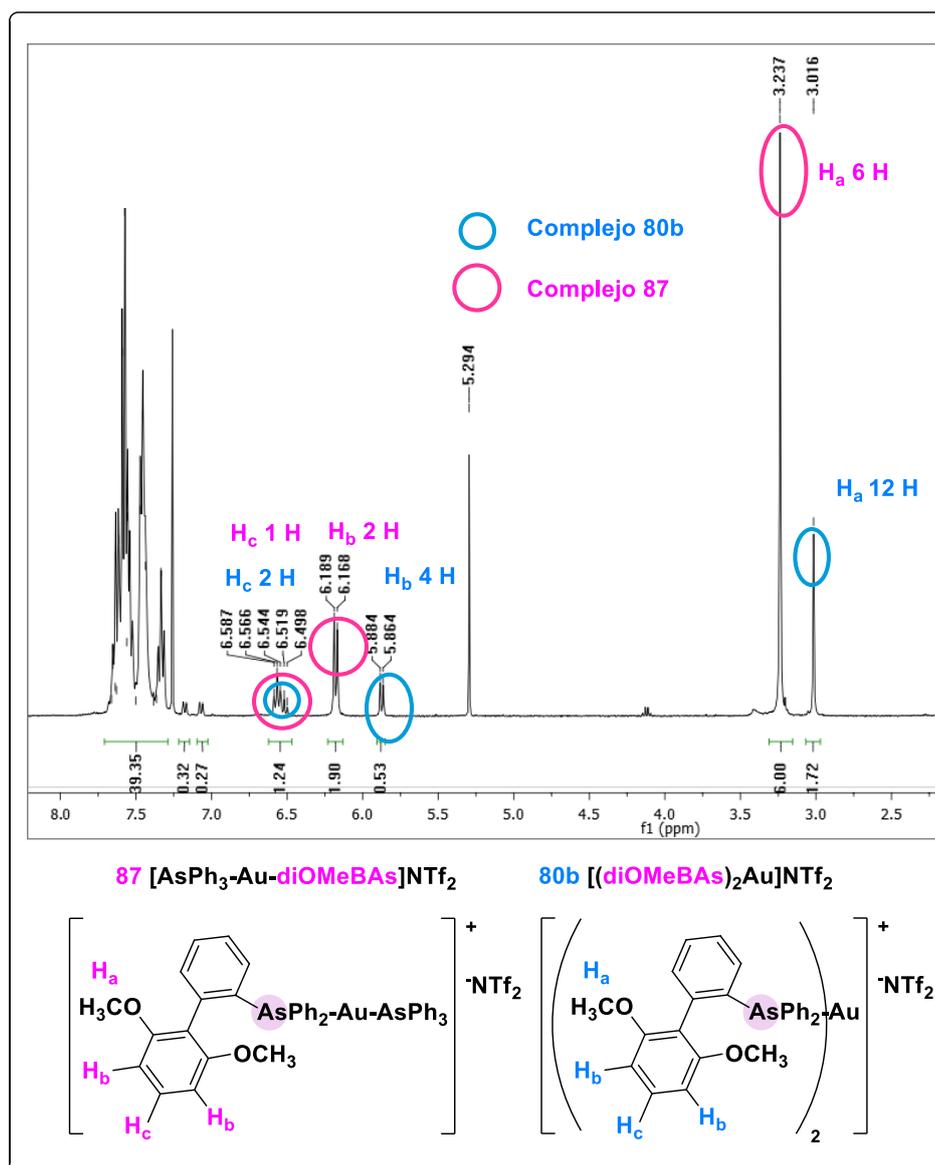


Figura 4.10. Espectro de ^1H RMN correspondiente a la mezcla de los complejos **87** y **80b**

Se obtuvieron los mismos resultados y espectros de ^1H RMN para los complejos con los dos contraiones empleados, NTf_2 y SbF_6 . Teniendo en cuenta las señales de ^1H RMN del grupo $-\text{OMe}$, los corrimientos químicos del complejo **87** presentaron valores intermedios entre el complejo monoarsina **77b** y el complejo diarsina **80b** (Figura 4.10).

Siguiendo la misma metodología empleada para la síntesis del complejo mixto diarsina **87**, se llevó a cabo la síntesis del complejo mixto **88** con el ligando fosfina **L10** y la AsPh_3 (Esquema 4.14).

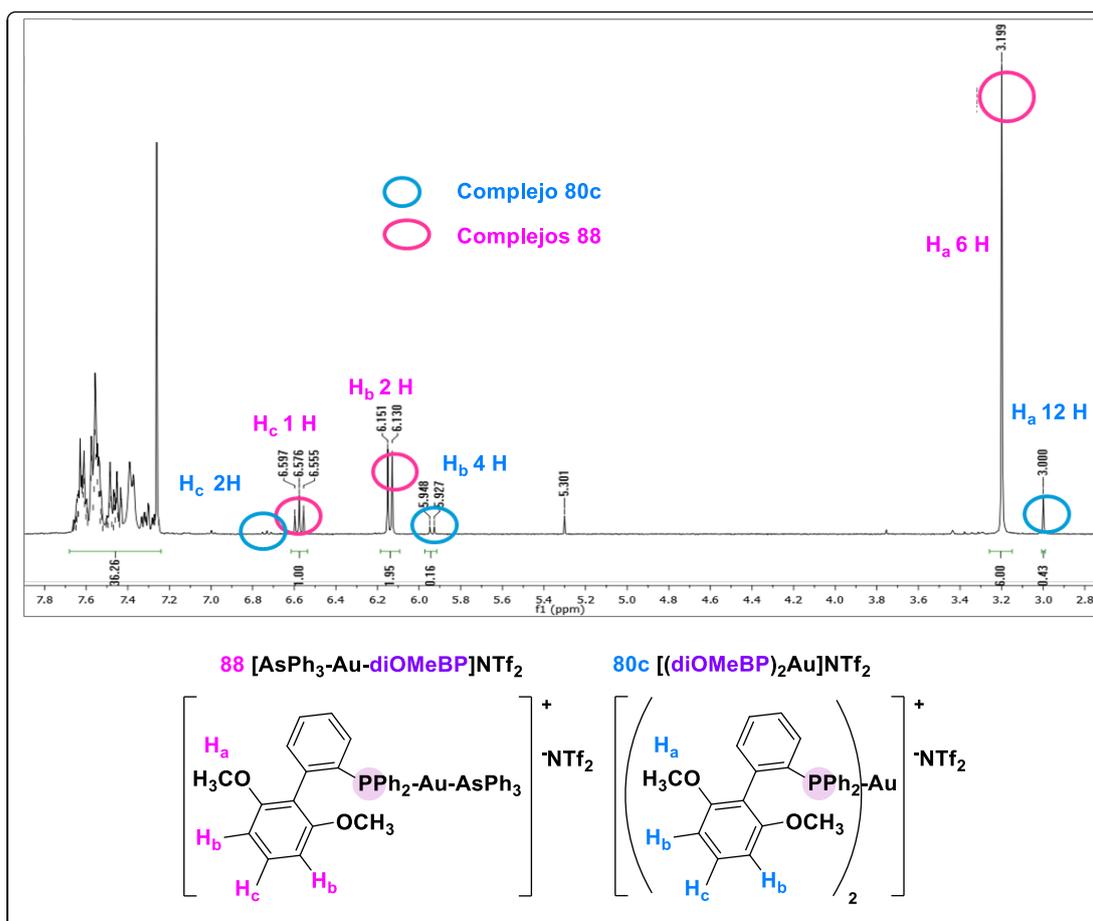


Figura 4.11. Espectro de ^1H RMN correspondiente a la mezcla de los complejos **88** y **80c**

La formación de los complejos diligados **80b** y **80c** en la síntesis de los complejos mixtos **87** y **88** puede explicarse si se tienen en cuenta los equilibrios descritos en el **Esquema 4.15**.

Considerando la formación del complejo mixto diarsina **87**, el mismo se encuentra en equilibrio con los complejos diligados con idénticos ligandos **80a** y **80b**. Si bien el complejo diligado con AsPh_3 **80a** no pudo ser detectado por RMN debido a la superposición de señales, su formación fue determinada por DRX³¹ y es necesaria para poder explicar la presencia del complejo diligado con ligandos biarilo **80b**. Partiendo del complejo clorado con AsPh_3 **64a** o del complejo clorado con ligando biarilo **64b**, se obtiene el complejo mixto **87**. Asimismo, el ligando extra que se adiciona (ligando AsPh_3 en el caso A y ligando biarilo **L6** en el caso B) se intercambia con uno de los ligandos del complejo mixto **87**. El ligando desplazado se une al complejo clorado de partida **64a** o **64b** presente en el

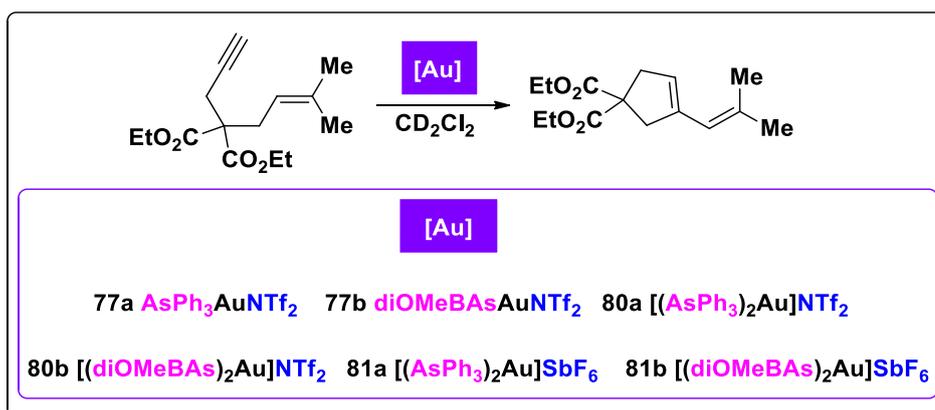
gran impedimento estérico que presenta. Como fue discutido en el Capítulo I, al comparar ligandos fosfina y arsina con idénticos sustituyentes, los ligandos fosfina son más voluminosos que sus análogos arsina,³³ por ende el impedimento estérico en el complejo difosfina **80c** debería ser mayor que en el complejo diarsina biarilo **80b**. Este factor sería el responsable de la menor relación del complejo difosfina **80c** respecto del complejo mixto **88** (**Esquema 4.14**), en comparación con la mayor proporción del complejo diarsina biarilo **80b** y el complejo mixto **87** (**Esquema 4.13**).

Este tipo de equilibrios, como pudo observarse, se ven íntimamente afectados por la densidad electrónica y el impedimento estérico de los ligandos involucrados. A partir de estos resultados es posible inferir que el enlace Au-As es lo suficientemente lábil como para ser desplazado fácilmente por otro ligando, a diferencia del enlace Au-P. Eventualmente, uno de los dos ligandos del complejo podría ser reemplazado por el sustrato en una reacción catalítica, siguiendo un mecanismo asociativo para el intercambio de ligandos. De esta forma, a diferencia de los complejos difosfina, los cuales se sabe que son catalíticamente inactivos,^{10c} los complejos diarsina o fosfina-arsina podrían ser reactivos.

4.3.2. Actividad catalítica de complejos de Au(I)-ligandos arsina en ciclizaciones de eninas

Como fue mencionado en la introducción, la reacción de cicloisomerización de eninas catalizada por Au(I) es una reacción que usualmente se emplea para evaluar la eficiencia de nuevos complejos catalíticos. En dichas transformaciones no había sido informado previamente el empleo de complejos Au(I)-ligandos arsina.³⁴

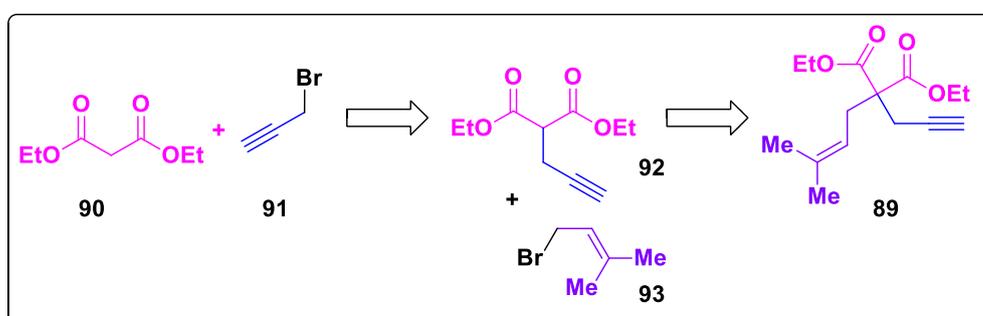
Teniendo en cuenta los escasos ejemplos de complejos Au(I)-ligandos arsina empleados hasta el momento en catálisis y siendo el único ligando arsina empleado la AsPh₃, se llevó a cabo la evaluación de la actividad catalítica de los complejos Au(I)-ligando arsina sintetizados en la cicloisomerización de 1,6-eninas (**Esquema 4.16**).



Esquema 4.16. Reacción modelo para la evaluación de los complejos de Au(I)-ligando arsina

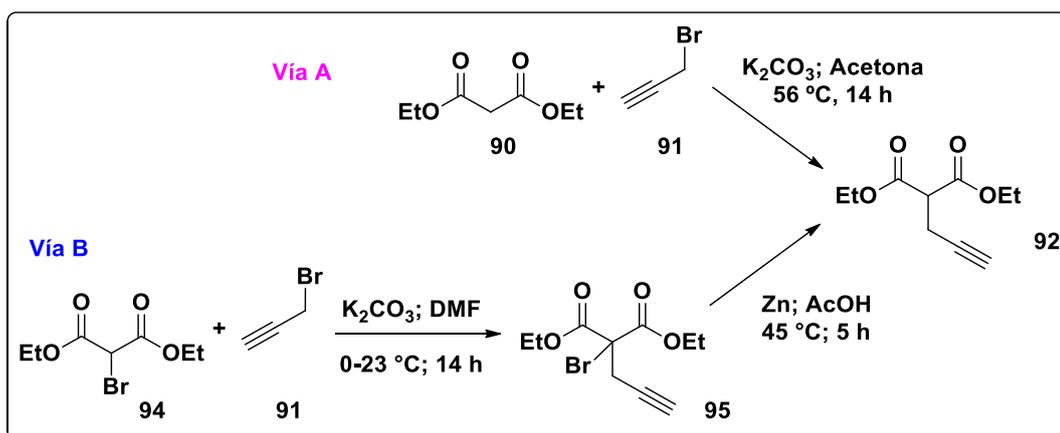
Síntesis del sustrato de reacción

Como sustrato modelo se empleó la 1,6-enina **89** la cual se sintetizó tomando como base metodologías ya descritas en bibliografía y optimizadas en el grupo de trabajo,³⁵ según la estrategia sintética del **Esquema 4.17**.



Esquema 4.17. Estrategia sintética para la síntesis de la 1,6-enina **89**

La síntesis del precursor **92** puede llevarse a cabo de dos maneras diferentes. Es posible partir de dietilmalonato (**90**), generar el anión correspondiente con una base y llevar a cabo una sustitución nucleofílica con bromuro de propargilo (**91**) (Vía A, **Esquema 4.18**).³⁶

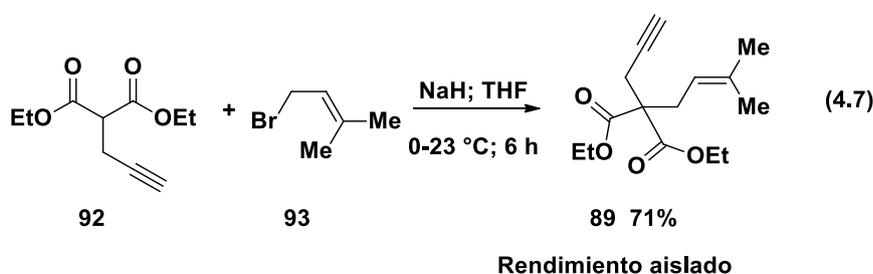


Esquema 4.18. Síntesis de propargilmalonato (**92**)

Si bien la **Vía A (Esquema 4.18)** es la más empleada para introducir el alquino de la enina, proporciona un bajo rendimiento del producto de reacción. La conversión no es completa y se obtiene además el producto de disustitución, como parte de una mezcla muy difícil de separar.

Por otra parte, si se genera el anión del bromodietilmalonato (**94**) y se lleva a cabo la reacción de sustitución con el bromuro de propargilo (**91**), es posible obtener el derivado **95**.^{35b} Tras una reacción de deshalogenación empleando Zn en ácido acético se obtiene el compuesto de interés (**92**) (**Vía B, Esquema 4.18**). Aunque este procedimiento requiere de un paso más de reacción, todas las etapas son cuantitativas, por lo que se obtiene el propargilmalonato **92** como único producto, facilitando su purificación.

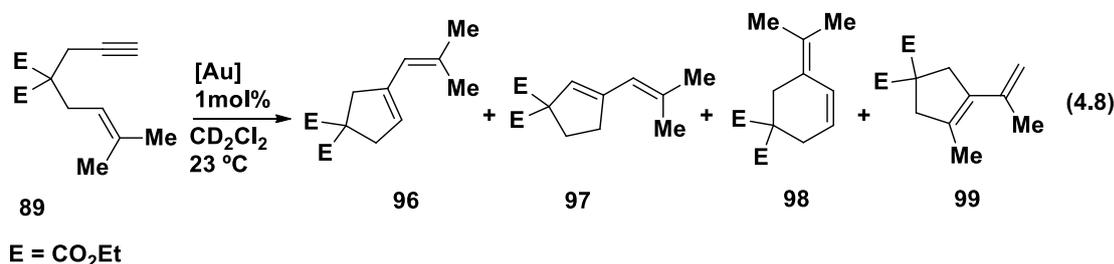
Una vez obtenido el derivado de malonato **92** según la vía sintética **B (Esquema 4.18)**, se generó el anión del mismo con NaH, y mediante una sustitución nucleofílica con el alqueno apropiado se obtuvo la enina **89** con muy buen rendimiento (ec. 4.7).^{35a}



Evaluación de complejos de Au(I)-ligandos arsina en reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninas

Los complejos de Au(I) con AsPh_3 **77a**, **80a** y **81a**, y los complejos con el ligando diOMeBAs **77b**, **80b** y **81b** fueron evaluados en la cicloisomerización de la 1,6-enina **89** (ec. 4.8). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en tubos de RMN, empleando diclorometano deuterado como solvente, lo que facilitó su seguimiento por ^1H RMN a distintos tiempos de reacción.

Como productos de reacción se obtuvieron 1,3-dienos (ec. 4.8), siendo el compuesto **96** el correspondiente al cierre 5-*exo* y el dieno **97** el producto de isomerización del dieno **96**, en concordancia con lo ya descrito en bibliografía para estos sistemas.^{15c} A su vez se obtuvo el producto 6-*endo* (**98**), y otro producto de reordenamiento (**99**) (ec. 4.8). Si bien en menor proporción, este tipo de dienos también han sido observados en la cicloisomerización de 1,6-eninas similares a **89**.^{10c,15c}

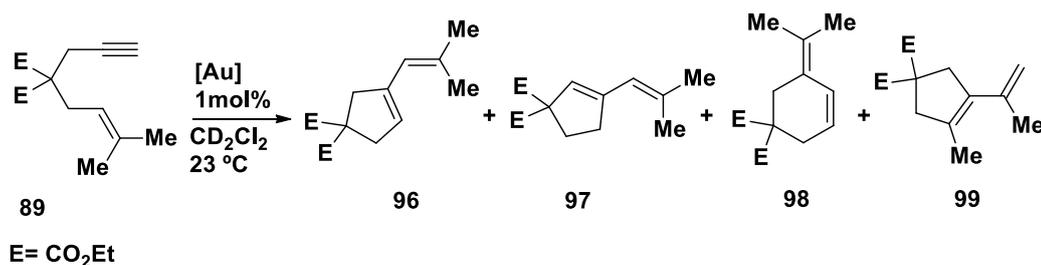


En la **Tabla 4.3** se presentan los resultados más relevantes correspondientes a los complejos de Au(I) con ligando AsPh_3 sintetizados (**77a**, **80a** y **81a**). Como puede apreciarse en la **Entrada 1 (Tabla 4.3)**, el complejo monoarsina neutro **77a** resultó ser muy reactivo, obteniéndose una conversión casi cuantitativa, siendo el producto mayoritario el dieno **97**, correspondiente a la isomerización del ciclopenteno **96**. Al comparar con el complejo fosfina análogo, $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, para el mismo tiempo de reacción, se obtuvieron resultados similares (**Entrada 2, Tabla 4.3**).

El alto porcentaje del dieno **97** obtenido con los complejos monoarsina y monofosfina (**Entradas 1 y 2, Tabla 4.3**) probablemente se deba al tiempo de reacción empleado, que favorece la isomerización del producto **96**, dado que en 5 min, con $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, la reacción presenta conversión completa según lo

informado en bibliografía.^{16a} Una vez finalizada la reacción, el complejo **77a** presentó signos de descomposición, dando lugar a la formación de un sólido violeta. Durante la síntesis de este complejo ya se había observado la inestabilidad del mismo.

Tabla 4.3. Reactividad de los complejos Au(I)-AsPh₃ en la cicloisomerización de la 1,6-enina **89**^a



	[Au]	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Rendimiento de los productos 96:97:98:99 (%) ^c
1	AsPh ₃ AuNTf ₂ (77a)	0,5	93	30:44:12:7
2	PPh ₃ AuNTf ₂	0,5	100	33:49:12:6
3	AsPh ₃ AuNTf ₂ (77a) + AsPh ₃ ^d	2,5	10	6:0:1:3
4	[(AsPh ₃) ₂ Au]NTf ₂ (80a)	2,5	34	23:0:3:8
		24	86	62:4:7:12
5	[(AsPh ₃) ₂ Au]SbF ₆ (81a)	2,5	47	36:0:4:7
		24	97	59:18:10:10
6	AsPh ₃ AuCl (64a) + AsPh ₃ + AgNTf ₂ (<i>in situ</i>) ^e	2,5	68	26:28:7:7
		24	97	39:44:7:7

^a-Condiciones de reacción: 0,25 mmol de sustrato, 1 mol% de catalizador y 0,7 mL de CD_2Cl_2 . ^b- Conversión del sustrato de partida a partir del sustrato sin reaccionar. ^c- Áreas relativas por RMN. ^d- 1 mol% de AsPh₃. ^e- 1 mol% de AsPh₃ y 1 mol% de AgSbF₆, catalizador generado *in situ* sin filtración con celite.

El agregado de ligando arsina extra disminuyó la reactividad del complejo **77a**, posiblemente debido a la competencia entre la AsPh₃ y el alquino de la enina para coordinarse al Au (**Entrada 3, Tabla 4.3**). De todas formas, la presencia del ligando extra otorgó estabilidad al complejo de Au(I), ya que no se

observó descomposición del catalizador incluso después de transcurridas 56 horas de reacción.

Cuando se evaluaron los complejos iónicos diligados con AsPh_3 fue una grata sorpresa observar que los mismos resultaron ser reactivos, dado que sus análogos $[(\text{PPh}_3)_2\text{Au}]\text{X}$ son catalíticamente inactivos (**Entradas 4 y 5, Tabla 4.3**).^{10c,34} Con los complejos diarsina **80a** y **81a** la reactividad fue menor en comparación con el complejo monoarsina **77a**, ya que la reacción finalizó tras 24 horas, no obstante, resultó más selectiva. Es importante destacar que con los complejos diarsina el producto mayoritario fue el dieno **96**, disminuyendo así el rendimiento del producto de isomerización **97** (**Entradas 4 y 5, Tabla 4.3**). En ninguno de los dos casos se observó la descomposición del catalizador, indicando la estabilidad de los complejos diarsina **80a** y **81a**.

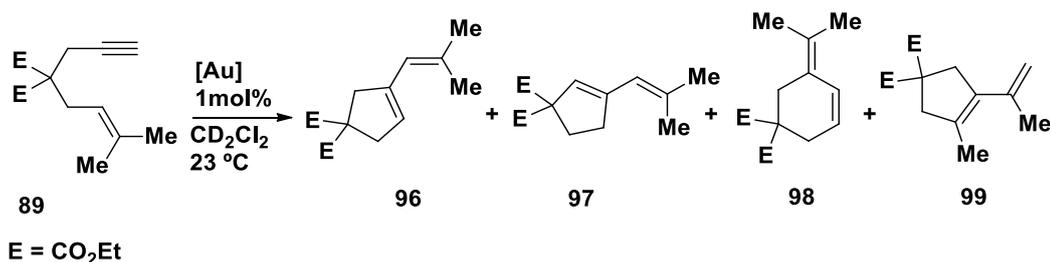
En lo que respecta al efecto del contraión, el empleo de un anión menos coordinante como $^-\text{SbF}_6$ (**81a**) permitió una mayor conversión del sustrato de partida, en relación a los resultados obtenidos con $[(\text{AsPh}_3)_2\text{Au}]\text{NTf}_2$ (**80a**) (**Entrada 5 vs Entrada 4, Tabla 4.3**).

Cuando el complejo diarsina **80a** fue generado *in situ*, y por ende la reacción se llevó a cabo en presencia de sales de Ag, se observó un aumento en la velocidad de la reacción (**Entrada 6, Tabla 4.3**). Se obtuvo una mayor conversión del sustrato a 2,5 horas respecto del catalizador aislado (**Entrada 6 vs Entrada 4, Tabla 4.3**). El dieno **97** resultó ser el producto principal, obteniéndose porcentajes similares de los productos a los observados con los complejos monoarsina y monofosfina (**Entradas 1 y 2, Tabla 4.3**). De esta forma, fue posible confirmar que las sales de Ag no son inocuas en la cicloisomerización de eninas, y que a su vez promueven la reacción, en concordancia con estudios llevados a cabo en sistemas similares.²⁰

Asimismo, fueron evaluados los complejos de Au(I) con ligando diOMeBAs **77b**, **80b** y **81b**. Los resultados obtenidos se encuentran condensados en la **Tabla 4.4**.

En lo que respecta a los complejos con ligando biarilarsina, el complejo monoarsina **77b** resultó ser el más reactivo, pero se observó su descomposición al finalizar la reacción (**Entrada 1, Tabla 4.4**). Los resultados obtenidos con este complejo fueron muy similares a los que presentó el complejo con AsPh_3 análogo **77a** (**Entrada 1, Tabla 4.3**).

Tabla 4.4. Reactividad de los complejos Au(I)-diOMeBAs en la cicloisomerización de la enina **89**^a



	[Au]	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Rendimiento de los productos 96:97:98:99 (%) ^c
1	diOMeBAsAuNTf ₂ (77b)	0,5	87	31:42:9:5
2	[(diOMeBAs) ₂ Au]NTf ₂ (80b)	2,5	22	16:0:2:4
3	[(diOMeBAs) ₂ Au]SbF ₆ (81b)	2,5	18	14:0:2:2

a- Condiciones de reacción: 0,25 mmol de sustrato, 1 mol% de catalizador y 0,7 mL de CD₂Cl₂. b- Conversión del sustrato de partida a partir del sustrato sin reaccionar. c- Áreas relativas por RMN.

Los complejos diarsina **80b** y **81b**, a igual tiempo de reacción, resultaron ser menos reactivos que los complejos con ligando AsPh₃ **80a** y **81a** (Entradas 2 y 3, Tabla 4.4 vs Entradas 4 y 5, Tabla 4.3). La baja reactividad de los complejos biarilo puede estar relacionada al gran impedimento estérico que presenta el complejo, lo que dificulta la coordinación entre el metal y el alquino de la enina. En este caso, el efecto del contraíón fue menos pronunciado que con los complejos de AsPh₃, como puede apreciarse en el estudio de conversión en función del tiempo para la ciclización de la enina **89** con los distintos complejos (Figura 4.12).

Los complejos monoarsina **77a** y **77b**, si bien fueron los más reactivos en la cicloisomerización de la 1,6-enina **89**, presentando un comportamiento similar al complejo PPh₃ análogo, se descompusieron una vez finalizada la reacción. Con respecto a los complejos arsina **80a-b** y **81a-b**, los mismos resultaron ser reactivos en contraposición a los complejos difosfina, siendo estos últimos catalíticamente inactivos.^{10c} Este comportamiento estaría relacionado con las propiedades electrónicas de ambos ligandos y su influencia en la electrofilicidad del Au, y a su vez, con la fuerza del enlace ligando-Au(I).

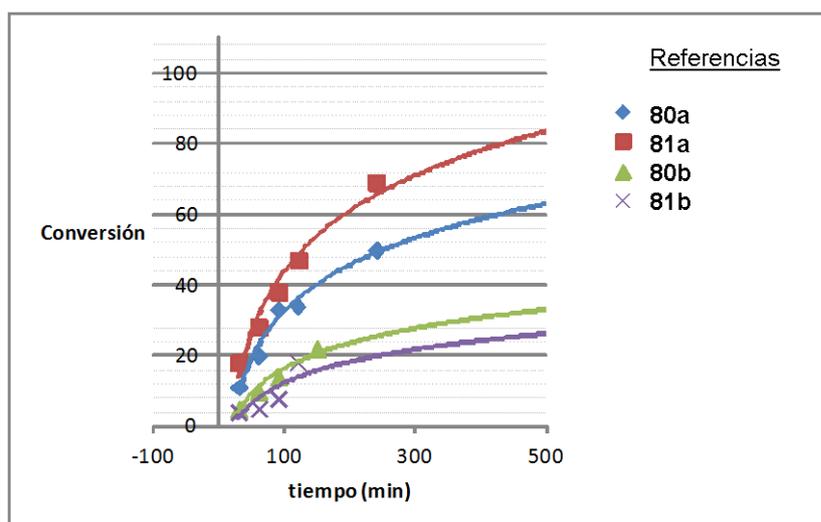
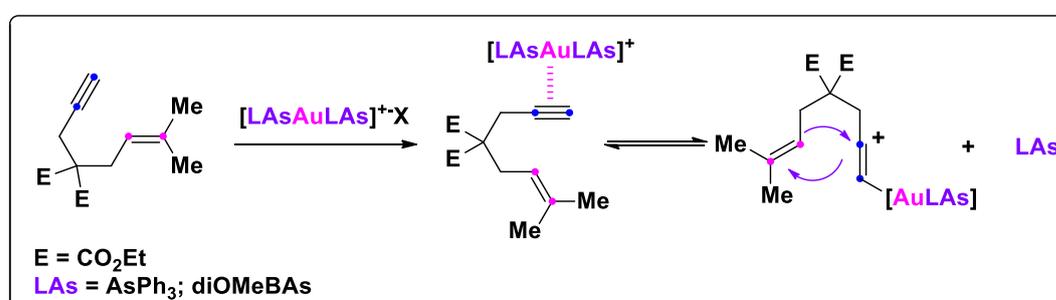


Figura 4.12. Gráfico de conversión en función del tiempo para la ciclización de la enina **89** empleando complejos Au(I)-ligando arsina

Considerando que las arsinas son donadoras σ más débiles que las fosfinas, es probable que en los complejos diarsina el Au continúe siendo electrofílico, capaz de coordinarse al alquino del sustrato. Esto no ocurriría en los complejos con dos ligandos fosfinas, donde la densidad electrónica de los dos ligandos provocaría una disminución de la alquinoafinidad del Au al punto de volverlo catalíticamente inactivo. Se sabe que el mecanismo de intercambio de ligandos en los complejos de Au(I) es asociativo,^{1c,12,32} y considerando que el sustrato es otro ligando más, las dos arsinas de los complejos dicoordinados estarían unidas al Au en el momento en que se coordina al alquino. Para que el metal recupere la geometría lineal predicha por los efectos relativistas, una de las arsinas debería descoordinarse (**Esquema 4.19**).



Esquema 4.19. Mecanismo de intercambio de ligando con el sustrato de reacción en los complejos diarsina

La fuerza del enlace metal-ligando es otro factor que podría explicar la diferencia de reactividad entre los complejos Au(I)-diarsina y difosfina. Teniendo en cuenta los resultados observados en la formación de los complejos mixtos **87** y **88**, el enlace As-Au es más lábil que el enlace P-Au, por lo que el ligando arsina podría ser fácilmente desplazado por otro. La facilidad de los ligandos arsina de coordinarse y descoordinarse del centro metálico, estableciendo un equilibrio dinámico permitiría la adecuada coordinación del sustrato y evitaría la descomposición del catalizador, tal como fue descrito para complejos fosfina-triazoles (**Figura 4.9**).³⁰

Otra posible explicación para la reactividad de los complejos diarsina es que el complejo diligado sea el catalíticamente activo, y ninguna de las dos arsinas sea desplazada. Esto es menos probable debido a que iría en contraposición de la geometría lineal que predicen los efectos relativistas para los complejos de Au. De todas formas es una opción a considerar si se tiene en cuenta que los complejos con número de coordinación mayor a dos son más estables con arsina respecto de las fosfinas (complejo tetrahédrico **78**).

4.4. CONCLUSIÓN

Como parte de esta etapa del trabajo de Tesis fue posible obtener complejos neutros e iónicos de Au(I)-ligando arsina, con AsPh₃ y el ligando biarilo diOMeBAs (**L6**). Se optimizó la síntesis de complejos monoarsina y diarsina con un contraión coordinante como ⁻NTf₂ y un contraión menos coordinante como ⁻SbF₆ (**Esquema 4.20**). Este trabajo representa el primer antecedente de síntesis de complejos con dos ligandos arsinas biarilo coordinados al Au(I). Asimismo, con fines comparativos se llevó a cabo la síntesis de complejos con el ligando fosfina diOMeBP (**L10**), estructuralmente análogo a la biarilarsina diOMeBAs (**L6**) (**Esquema 4.20**).

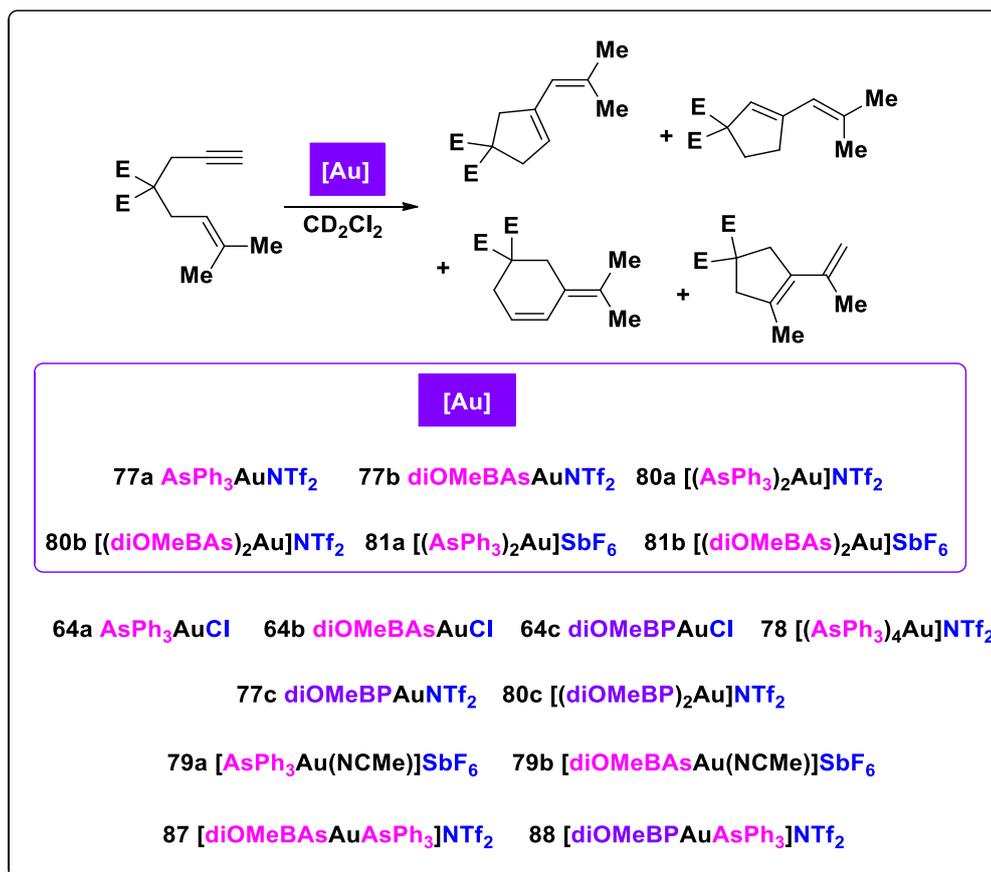
Los resultados obtenidos con los ligandos arsina corroboran la importancia de la combinación del contraión y el ligando en los complejos de Au(I). Cuando se trata de ligandos menos donadores σ /mejores aceptores π como las arsinas, el contraión cumple un papel primordial en los complejos

monoligados, siendo más estables aquellos complejos covalentes con Cl y levemente estables los que contienen contraiones coordinantes como $^-NTf_2$, como pudo observarse en el caso de los complejos monoarsina **64a-b** y **77a-b**.

Si las necesidades electrónicas del metal no son satisfechas por el ligando o por el contraión, en presencia de ligandos donadores σ débiles se observa la reducción para dar Au(0) y la formación de complejos con un mayor número de coordinación. Tal fue el caso del complejo con $AsPh_3$ tetrahédrico **78**, y los complejos diarsina **80a-b** y **81**, que inicialmente se obtuvieron como productos de descomposición de complejos monoarsina.

Por otra parte, con el objeto de explorar la reactividad y los modos de coordinación de los complejos diarsina, se llevó a cabo la síntesis de complejos mixtos con dos ligandos arsina diferentes (**87**) y con ligando arsina-ligando fosfina (**88**). Si bien estos complejos no pudieron ser aislados, la formación de los mismos permitió ahondar en la diferente coordinación de las arsinas y las fosfinas con Au(I) (**Esquema 4.20**). Distintos equilibrios se establecieron entre los complejos, siendo estos muy dependientes de las propiedades estéricas de los ligandos involucrados.

El objetivo final de la síntesis de los complejos Au(I)-arsina fue su empleo como catalizadores en reacciones de catálisis homogénea. Aquellos complejos que pudieron ser aislados como sólidos estables fueron evaluados en la cicloisomerización de 1,6-eninas (**Esquema 4.20**). Los complejos monoarsina **77a** y **77b**, si bien fueron los más reactivos, se descompusieron una vez finalizada la reacción. Los complejos diarsina **80a-b** y **81a-b** resultaron reactivos, a diferencia de sus análogos difosfinas los cuales son catalíticamente inactivos. La coordinación del segundo ligando arsina otorgó mayor estabilidad a los complejos, en detrimento de una disminución en la velocidad de la reacción respecto de los complejos monoarsina y monofosfina.



Esquema 4.20. Complejos sintetizados con Au(I) y evaluación de su actividad catalítica en la cicloisomerización de eninas

4.5. BIBLIOGRAFÍA

1 a) Hashmi, S.; Hutchings, G. Gold Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. b) Hashmi, S. Homogeneous Catalysis by Gold. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51. c) Hashmi, A. Gold-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.

2 Fürstner, A.; Davies, P. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

3 a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. Relativistic Effects in Homogeneous Gold Catalysis. *Nature*, **2007**, *446*, 395. b) Benitez, D.; Shapiro, N.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard III, W.; Toste, D. A Bonding Model For Gold(I) Carbene Complexes. *Nature Chem* **2009**, *1*, 482.

4 Carvajal, M.A.; Novoa, J. J.; Alvarez, S. Choice of Coordination Number in d10 Complexes of Group 11 Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1465.

5 Gimeno, M. C.; Laguna, A. Three- and Four-Coordinate Gold(I) Complexes. *Chem. Rev.* **1997**, *3*, 511.

6 Algunos ejemplos del desarrollo de ligandos para catalizadores de Au(I):

a) Henrion, G.; Chavas, T.; Le Goff, X.; Gagosz, F. Biarylphosphonite Gold(I) Complexes as Superior Catalysts for Oxidative Cyclization of Propynyl Arenes into Indan-2-ones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277. b) Wang, Y.; Wang, Z.; Li, Y.; Wu, G.; Cao, Z.; Zhang, M. A General Ligand Design for Gold Catalysis Allowing Ligand-Directed Anti-Nucleophilic Attack of Alkynes. *Nat. Commun.* **2014**, *5*:3470, 1.

7 Wang, W.; Hammond, G.; Xu, B. Ligand Effects and Ligand Design in Homogeneous Gold(I) Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

8 Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, D. Ligand Effects in Homogeneous Au Catalysis. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

9 Wang, Y-M; Lackner, A.; Toste, D. Development of Catalysts and Ligands for Enantioselective Gold Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889.

10 a) Tripathi, U.; Schier, A.; Schmidbaur, H. (Triphenylarsine)gold(I) Complexes: Synthesis of an Oxonium Salt and Redistribution of the Arsine Ligands *Naturforsch. B* **1998**, *53*, 171. b) Tripathi, U.; Bauer, A.; Schmidbaur, H. Covalent Radii of Four-coordinate Copper(I), Silver(I) and Gold(I): Crystal Structures of [Ag(AsPh₃)₄]BF₄ and [Au(AsPh₃)₄]BF₄. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 2865. c) Ramiro, Z.; Bartolomé, C.; Espinet, P. Protection of the Gold(I) Catalyst by AsPh₃ in Reactions of Enynes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 55499.

11 Bojan, V.; Fernández, E.; Laguna, A.; López-de-Luzuriaga, J.; Monge, M.; Olmos, E.; Puelles, R.; Silvestru, C. Study of the Coordination Abilities of Stibine Ligands to Gold(I). *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5530.

12 Obradors, C.; Echavarren, A. Intriguing Mechanistic Labyrinths in Gold(I) Catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16.

13 Istrate, F. Development of New Transformations Catalyzed by Gold(I) Complexes. Tesis Doctoral **2009**, DCSO, Ecole Polytechnique, Francia.

14 Teles, J.; Brode, S.; Chabanas, M. Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

15 a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D.; Echavarren, A. Cationic Gold(I) Complexes: Highly Alkynophilic Catalysts for the exo- and endo-Cyclization of Enynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of 1,3-enynes or Arylalkynes with Alkenes with Highly Reactive Cationic Phosphine Au(I) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178. c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M.P.; López, S.; Jimenez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of 1,6-enynes: Alkoxy cyclizations and Exo/Endo Skeletal Rearrangements. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677.

16 a) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. Phosphine Gold(I) Bis-(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes as New Highly Efficient and Air-Stable Catalysts for the Cycloisomerization of enynes. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133. b) Ricard, L.; Gagosz, F. Synthesis and Reactivity of Air-Stable *N*-Heterocyclic Carbene Gold(I) Bis(trifluoromethanesulfonyl)imidate Complexes. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704.

17 a) Herrero-Gomez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-Buchholz, J.; Echavarren, A. M. Cationic η^1/η^2 -Gold(I) Complexes of Simple Arenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455. b) Perez-Galan, P.; Delpont, N.; Herrero-Gomez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. Metal-Arene Interactions in Dialkylbiarylphosphane Complexes of Copper, Silver, and Gold. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324. c) Ver ejemplos de aplicación de estos complejos en referencia 12.

18 a) Marion, N.; Ramón, R.; Nolan, S. [(NHC)Au]-Catalyzed Acid-Free Alkyne Hydration at Part-per-Million Catalyst Loadings. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448. b) Frémont, P.; Stevens, E.; Fructos, M.; Díaz-Requejo, M.; Pérez, P.; Nolan, S. Synthesis, Isolation And Characterization of Cationic Gold(I) *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. *Chem. Commun.* **2006**, 2045.

19 Zalesskiy, S.; Sedykh, A.; Kashin, A.; Ananikov, V. Efficient General Procedure to Access a Diversity of Gold(0) Particles and Gold(I) Phosphine Complexes from a Simple HAuCl_4 Source. Localization of Homogeneous/Heterogeneous System's Interface and Field-Emission Scanning Electron Microscopy Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3550.

20 a) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S.; Akhmedov, N.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J.; Shi, X. "Silver Effect" in Gold(I) Catalysis: An Overlooked Important Factor. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012. b) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. On the Silver Effect and the Formation of Chloride-Bridged Digold Complexes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782.

21 a) Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. Reactivity and Stability of Organocopper(I), Silver(I), and Gold(I)ate Compounds and Their Trivalent Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446. b) Livendahl, M.; Goehry, C.; Maseras, F.; Echavarren, A. Rationale for The Sluggish Oxidative Addition of Aryl Halides to Au(I). *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1533.

- 22 Fürstner, A. From Understanding to Prediction: Gold- and Platinum-Based π -Acid Catalysis for Target Oriented Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925.
- 23 Watson, I.; Toste, D. Catalytic Enantioselective Carbon-Carbon Bond Formation Using Cycloisomerization Reactions. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899.
- 24 Michelet, V.; Toullec, P.; Genêt, J. P. Cycloisomerization of 1,n-enynes: Challenging Metal-Catalyzed Rearrangements and Mechanistic Insights. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.
- 25 Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. Gold and Platinum Catalysis of Enyne Cycloisomerization. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.
- 26 a) Obradors, C.; Echavarren, A. Gold-Catalyzed Rearrangements and Beyond. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. Gold-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes: A Mechanistic Perspective. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.
- 27 Freytag, M.; Ito, S.; Yoshifuji, M. Coordination Behavior of Sterically Protected Phosphaalkenes on the AuCl Moiety Leading to Catalytic 1,6-enyne Cycloisomerization. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 693.
- 28 Rafter, E.; Gilheany, D.; Reek, J.; van Leeuwen, P. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation Using Hindered Phosphine Ligands: An In Situ Study. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 387.
- 29 Levason, W.; Reid, G. Developments in the Coordination Chemistry of Stibine Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2565.
- 30 Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J.; Akhmedov, N.; Shi, X. Triazole-Au(I) Complexes: A New Class of Catalysts with Improved Thermal Stability and Reactivity for Intermolecular Alkyne Hydroamination. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100.

31 Debido a que todas las señales del complejo [(AsPh₃)₂Au]NTf₂ **20a** se superponen con las señales aromáticas de los complejos **20b-c**, **27** y **28**, no fue posible identificarlo por RMN, no obstante se determinó su formación por Difracción de Rayos X, en un intento fallido por obtener cristales de los complejos mixtos **27** y **28**.

32 Dickson, P.; Wehrli, A.; Geier, G. Coordination Chemistry of Gold(I) with Cyanide and 1-methylpyridine-2-thione. Kinetics and Thermodynamics of Ligand Exchange at Gold(I) in Aqueous Solution. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2921.

33 Baber, R. A.; Collard, S.; Hopper, M.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; Wilkinson, M. J.; Wingad, R. L. Bulky Triarylarsines are Effective for Palladium Catalysed Heck Olefination. *Dalton Trans.* **2005**, 1491.

34 Hasta el momento en que se llevó a cabo el presente estudio, el único reporte referente al empleo de ligandos arsinas en ciclización de eninas correspondió al empleo de AsPh₃AuCl y catalizadores generados *in situ* del tipo AsPh₃AuCl + AgSbF₆. Los mismos fueron evaluados en la alcoxiciclización de 1,6-eninas. Ver cita 15c. Durante la escritura de esta Tesis fue publicado un trabajo donde se evaluó la actividad catalítica del complejo [(AsPh₃)₂Au]SbF₆ y complejos mixtos con AsPh₃ y carbenos en cicloisomerizaciones de 1,6-eninas. Ver referencia 10c.

35 a) Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D.; Echavarren, A. Hydroxy- and Alkoxy-cyclizations of Enynes Catalyzed by Platinum(II)Chloride. *Synthesis* **2003**, *18*, 2898. b) Dias Jurberg, I. Synthesis of Alkynes and New Transformations Catalyzed by Gold(I) Complexes. Tesis Doctoral **2010**, DCSO, Ecole Polytechnique, Francia.

36 Iafe, R.; Kuo, J.; Hochstatter, D.; Saga, T.; Turner, J.; Merlic, C. Increasing the Efficiency of the Transannular Diels Alder Strategy Via Palladium(II)-Catalyzed Macrocyclizations. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 582.

CAPÍTULO V

C-H ACTIVACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR Pd. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS FUSIONADOS



CAPÍTULO V

C-H ACTIVACIÓN INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR Pd. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS FUSIONADOS

Detalle del contenido

5.1. INTRODUCCIÓN

5.1.1. Consideraciones generales acerca de las reacciones de C-H activación

5.1.1.1. Indoles como sustratos en las reacciones de C-H activación

5.1.2. Indoloquinolinonas

5.2. OBJETIVOS

5.2.1 Objetivo general

5.2.2 Objetivos específicos

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1. Síntesis de los sustratos de reacción

5.3.2. Reacciones de C-H activación catalizadas por Pd

5.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

5.3.2.2. Evaluación de distintas *N*-metilcarboxamidas como sustratos de reacción

5.3.2.3. Mecanismos de reacción propuestos

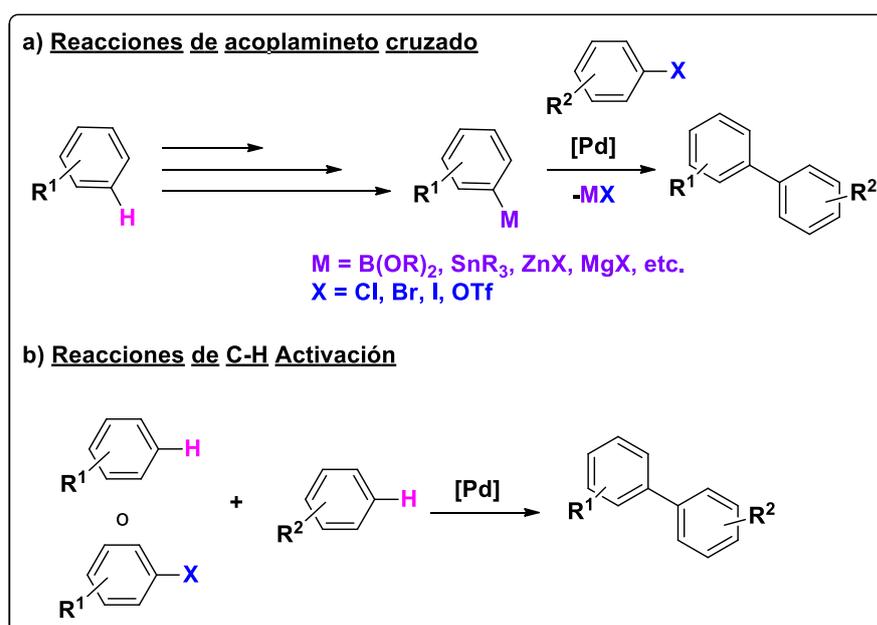
5.4. CONCLUSIÓN

5.5. BIBLIOGRAFÍA

5.1. INTRODUCCIÓN

5.1.1. Consideraciones generales acerca de las reacciones de C-H activación

Las reacciones catalizadas por metales de transición, y en particular las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Pd) como Stille, Suzuki, Sonogashira, entre otras, se han posicionado en las últimas décadas como importantes herramientas sintéticas para la obtención de una amplia variedad de moléculas orgánicas.¹ Las mismas presentan una gran versatilidad para la formación de nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo a partir del acoplamiento de un halogenuro de arilo, alqueno o alquilo y un compuesto organometálico, tal como se discutió en los Capítulos I, II, y III (a, **Esquema 5.1**).



Esquema 5.1. Comparación entre las reacciones de acoplamiento cruzado y las reacciones de C-H activación

Debido a su gran alcance, estas metodologías permitieron la obtención de moléculas complejas con rendimientos excelentes y alta selectividad.^{1b,c} Sin embargo, estas reacciones requieren la síntesis previa del reactivo organometálico, y en muchos casos, estos precursores organometálicos no son

comerciales y deben ser obtenidos previamente mediante numerosos pasos de reacción.^{1b}

A su vez, las moléculas orgánicas presentan diversos tipos de enlaces C-H, por lo que la funcionalización directa de este tipo de enlaces surge como una alternativa muy atractiva para los químicos sintéticos. Desde el punto de vista de la química organometálica, el término “C-H activación” hace referencia a la formación de un complejo donde el enlace C-H interactúa directamente con un metal, generando un intermediario de tipo C-Metal de alta reactividad, que dará origen a un nuevo enlace C-C o C-heterátomo (**b, Esquema 5.1**).^{2a}

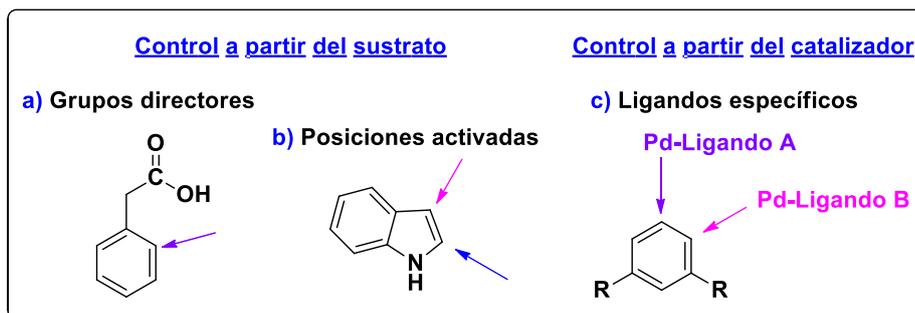
Las reacciones de C-H activación o C-H funcionalización no sólo ofrecen reactividad complementaria a las reacciones de acoplamiento, sino que también permiten plantear nuevas desconexiones en una dada estrategia retrosintética. De esta forma, se han convertido en una poderosa herramienta sintética, particularmente importante para la síntesis de heterociclos.^{2e-k} Si bien varios metales de transición en sus estados de oxidación más bajos pueden llevar a cabo este tipo de reacciones, los más difundidos y ampliamente estudiados son los complejos de Rh y Ru, como así también los complejos de Pd.^{2b,c}

Es posible llevar a cabo la activación de enlaces Csp³-H alifáticos, Csp²-H de compuestos aromáticos y olefínicos, y de enlaces Csp-H de alquinos. Si bien el concepto general es el mismo en todos los casos, se emplean distintas estrategias para llevar a cabo la funcionalización del enlace C-H correspondiente.^{2a,d} En este capítulo de Tesis haremos referencia a las reacciones de C-H arilación catalizadas por Pd, es decir, a la activación de enlaces Csp²-H de compuestos aromáticos.

A pesar de las numerosas ventajas que presenta la funcionalización directa del enlace C-H, esta reacción propone ciertos desafíos desde el punto de vista sintético. La baja reactividad de los enlaces C-H en comparación con los C-Halógeno (la energía de disociación de enlace para Ar-H y Ar-I es 110 kcal/mol y 65 kcal/mol respectivamente) hace que muchas veces se requieran condiciones drásticas de reacción o el empleo de gran cantidad de catalizador y otros aditivos. En este sentido, la introducción de metales de transición ha resultado de suma importancia con respecto a las reacciones de C-H activación que se realizan en ausencia de catalizadores. Por otra parte, teniendo en cuenta la diversidad de enlaces C-H presentes en las moléculas, existe un gran interés en

el diseño de sistemas catalíticos eficientes para llevar a cabo estas reacciones de manera regioselectiva.^{2e}

Las reacciones de C-H activación en compuestos aromáticos pueden llevarse a cabo tanto en su versión intermolecular como intramolecular. En las **reacciones intermoleculares**, la selectividad puede estar dada por diversos factores dependiendo del sistema de estudio (**Esquema 5.2**):^{3a}



Esquema 5.2. Control de la selectividad en reacciones de C-H activación intermoleculares

- Control a partir del sustrato:

a) *Empleo de grupos directores en la molécula* (ej. ácidos, amidas, ésteres, entre otros). La activación se da en la posición *orto* al grupo director, a través de la formación de paladaciclos o complejos con interacciones más débiles (**a**, **Esquema 5.2**). Esta aproximación es la más ampliamente desarrollada.^{3b,d}

b) *Moléculas con posiciones C-H activadas electrónicamente* (ej. heterociclos como el indol, el pirrol, entre otros). En este caso la selectividad está dada por la preferencia electrónica del Pd para formar un complejo σ -heteroarilo en posiciones de los heterociclos ricas en electrones (**b**, **Esquema 5.2**).

- Control a partir del catalizador:

c) *Empleo de ligandos específicos*. El empleo de diferentes ligandos en el catalizador de Pd permite la activación selectiva de una dada posición en sustratos que no poseen grupos directores o posiciones electrónicamente favorecidas (**c**, **Esquema 5.2**). Esta metodología es la menos desarrollada hasta el momento.

En lo que respecta a las **reacciones intramoleculares**, la regioselectividad a su vez es controlada por el “puente” apropiado que une los centros reactivos en la molécula. La naturaleza de este puente limita los grados de libertad de la misma (**Figura 5.1**).^{2b,g}

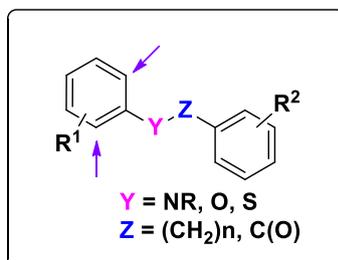
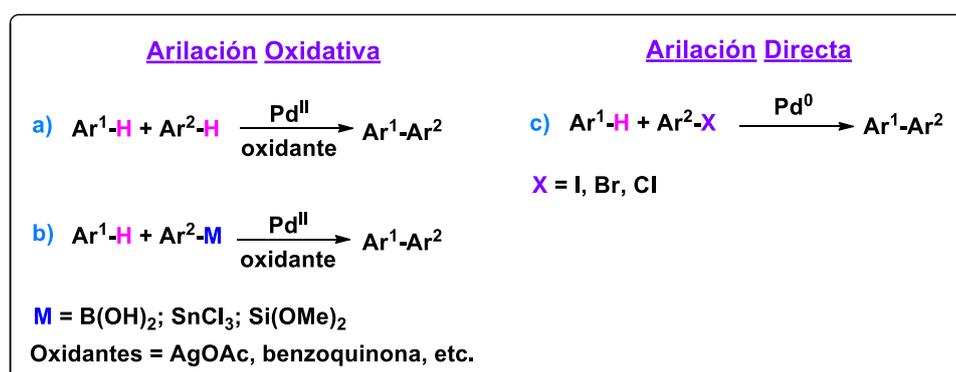


Figura 5.1. Regioselectividad en reacciones de C-H activación intramoleculares

Clasificación de las reacciones de C-H activación en compuestos aromáticos (C-H arilaciones) catalizadas por Pd

Es posible distinguir dos tipos de C-H activación de acuerdo al tipo de sustratos que involucre la reacción: Arilaciones Oxidativas y Arilaciones Directas (**Esquema 5.3**).^{2c} Es importante destacar que la especie catalíticamente activa de Pd en estos dos tipos de reacciones es diferente.



Esquema 5.3. Tipos de C-H activación en función de los sustratos de reacción

En las Arilaciones Oxidativas el ciclo catalítico se inicia con Pd(II). Estas reacciones se caracterizan por el empleo de oxidantes para regenerar las especies catalíticamente activas de Pd. Entre los oxidantes más comunes se

encuentran la benzoquinona y sales de plata (Ag), que muchas veces se requieren en cantidades estequiométricas, por lo que una alternativa interesante es la utilización de oxígeno molecular (O_2) como agente oxidante.^{2c} Los acoplamientos pueden ser Ar-H/Ar-H (**a**, **Esquema 5.3**) y Ar-H/Ar-M (donde Ar-M es un reactivo organometálico como por ejemplo ácidos borónicos del tipo $ArB(OH)_2$) (**b**, **Esquema 5.3**). Teniendo en cuenta que el empleo de reactivos organometálicos puede requerir más pasos de síntesis para obtener el sustrato de partida y a su vez pueden dar lugar a la formación de subproductos de reacción, son preferibles los acoplamientos Ar-H/Ar-H. En este último caso la selectividad de la reacción suele ser más desafiante.^{2c}

Por otra parte, en las Arilaciones Directas el ciclo catalítico se inicia con Pd(0). El acoplamiento es Ar-X/Ar-H, siendo Ar-X un halogenuro de arilo o pseudoarilo (**c**, **Esquema 5.3**). Como ventaja, este tipo de reacciones emplean haloarenos, muchos de los cuales son comerciales, y no requieren el empleo de oxidantes gracias a que la especie de Pd se regenera en el ciclo catalítico. Este tipo de acoplamientos han sido los más explorados y sobre ellos se basará el presente Capítulo de Tesis.^{2c}

Si bien esta clasificación abarca especies de Pd(0) y Pd(II), también se han propuesto mecanismos con intermediarios de Pd(IV) y Pd(III), principalmente cuando se emplean otros reactivos como sales hipervalentes de iodo o norborneno.^{3;2b,e}

5.1.1.1. Indoles como sustratos en las reacciones de C-H activación

Las Arilaciones Directas vía C-H activación han surgido como importantes herramientas sintéticas para la arilación de una gran variedad de heterociclos, posibilitando la síntesis de moléculas complejas como agroquímicos, productos naturales, polímeros y compuestos farmacéuticos. Empleando este tipo de reacciones, se han funcionalizado exitosamente enlaces C-H de diversos heterociclos como imidazoles, pirazoles, furanos, tiofenos, indoles, pirroles, entre otros.^{2e-k}

Los indoles figuran entre los heterociclos más comunes presentes en las estructuras de compuestos con actividad biológica y productos naturales (**Figura 5.2**). En particular, a los indoles sustituidos tanto en C2 como en C3, se les atribuye

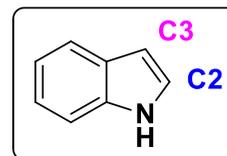
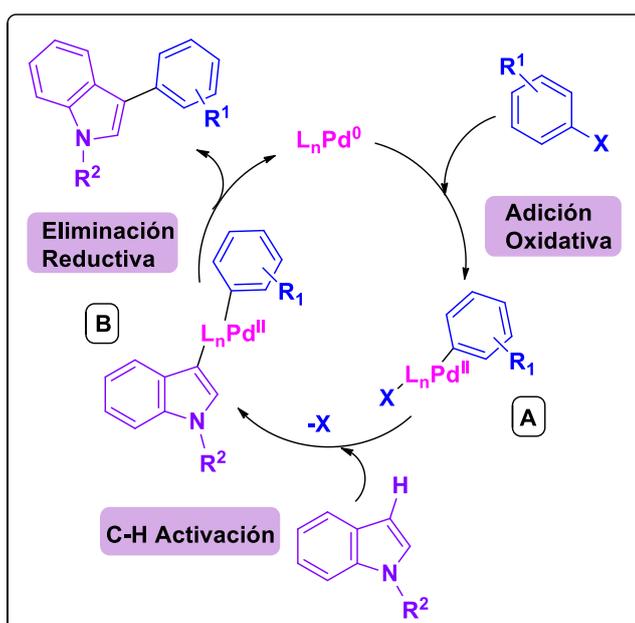


Figura 5.2. Núcleo del indol

actividad antitumoral, antimicrobiana, antibacteriana y antiinflamatoria.^{4a,b} Por este motivo existe un gran interés por sintetizar y funcionalizar este tipo de núcleos, lo cual ha impulsado el desarrollo de numerosos protocolos sintéticos.^{4c,d} Las reacciones de C-H activación catalizadas por Pd, son una alternativa muy apropiada para la arilación regioselectiva y eficiente de este tipo de heterociclos ricos en electrones, por las ventajas sintéticas que presenta este tipo de reacción.^{2e,j}

Mecanismos de C-H activación para la Arilación Directa de indoles

Como se mencionó anteriormente, las Arilaciones Directas entre haloarenos o halo(hetero)arenos y arilos o heteroarilos presentan en su mayoría un ciclo catalítico que se inicia con especies de Pd(0) (**Esquema 5.4**).⁵

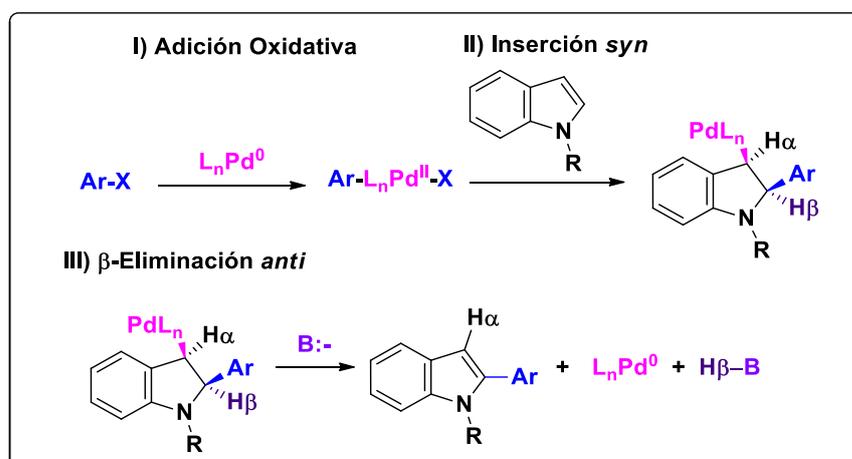


Esquema 5.4. Mecanismo general de las reacciones de Arilación Directa por C-H activación ejemplificado para el núcleo del indol

El primer paso es una Adición Oxidativa de Pd(0) en el enlace C-Halógeno (C-X) del electrófilo halogenado formando la especie Ar-Pd(II)-X (**A**, **Esquema 5.4**). En un segundo paso tiene lugar la C-H activación con Pd(II) sobre el núcleo del arilo o heteroarilo. Esta puede llevarse a cabo a través de diversos mecanismos, que varían dependiendo de la naturaleza del sustrato y de las condiciones de reacción. En una última etapa ocurre la Eliminación Reductiva y se genera un nuevo enlace C-C (**B**, **Esquema 5.4**), liberando Pd(0) que inicia nuevamente el ciclo catalítico.^{2e,f,j}

En lo que respecta a los heterociclos ricos en electrones como el indol, si bien se han propuesto varios mecanismos para la etapa de C-H activación, tres de ellos han recibido la mayor atención en los últimos años: 1) Mecanismo tipo Heck; 2) Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr) y 3) Metalación-Desprotonación Concertada (Concerted Metalation-Deprotonation, CMD).⁶ A continuación se presenta una breve reseña de los mismos.

1) Mecanismo tipo Heck (Esquema 5.5):⁷ Muchas veces se hace referencia a este mecanismo como Carbopaladación. Si bien la reacción de Heck forma parte de las reacciones de acoplamiento, tal como fue analizado en el Capítulo III, es formalmente una reacción de C-H activación. Son escasos los ejemplos de literatura que hacen referencia al mecanismo tipo Heck para C-H activación de heterociclos, ya sea proporcionando estudios mecanísticos teóricos o experimentales.^{7b,c}



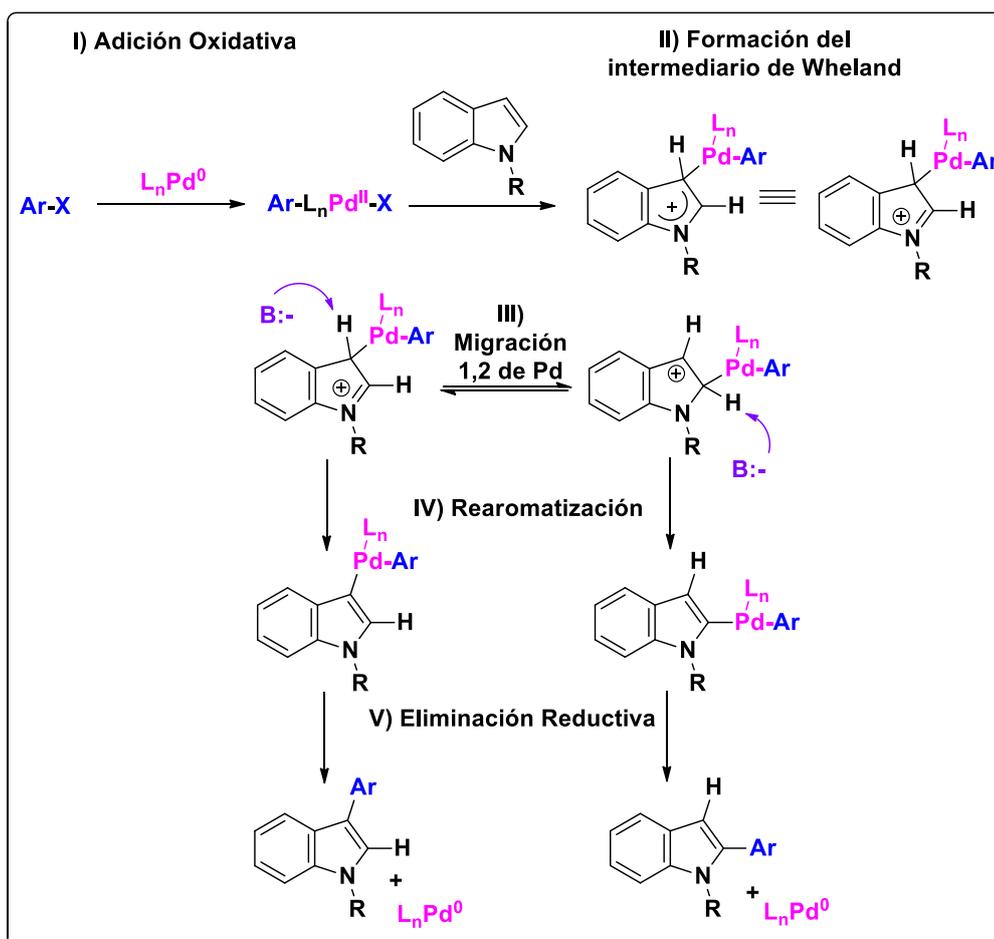
Esquema 5.5. Mecanismo tipo Heck para C-H activación

Luego de que ocurre la Adición Oxidativa en el halogenuro de arilo (**I**, **Esquema 5.5**), el complejo Ar-Pd(II)-X lleva a cabo una Inserción *syn* (llamada también Inserción Migratoria) en el doble enlace del indol (**II**, **Esquema 5.5**), siendo esta la etapa determinante del mecanismo.^{7b} Posteriormente, en una reacción de Heck convencional ocurriría una β -Eliminación *syn* del Pd y el H β , formando un complejo Pd-H, que en presencia de una base, por Eliminación Reductiva, regeneraría Pd(0) para que ingrese nuevamente al ciclo catalítico. Dado el arreglo *anti* entre el Pd y el H β en este tipo de heterociclos, la β -Eliminación convencional no es posible. Se han propuesto varios mecanismos para este paso de eliminación, que serán tratados con más detalle en la próxima sección, siendo el más probable una Deshidropaladación *anti* (también llamada “ β -Eliminación Anti”), asistida por base (**III**, **Esquema 5.5**).^{7c}

2) Mecanismo Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr) (Esquema 5.6):^{2f,g;8}

Los heterociclos ricos en electrones son susceptibles a participar en reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática. Este mecanismo ha sido propuesto para este tipo de núcleos en reacciones catalizadas con Pd, siendo el electrófilo un complejo Ar-Pd(II)-X que se obtiene tras la Adición Oxidativa (**I**, **Esquema 5.6**). Este complejo ataca la posición más nucleofílica del heterociclo (**II**, **Esquema 5.6**), dando lugar a un intermediario tipo Wheland (también conocido como complejo σ), como ocurre en la S_EAr convencional.

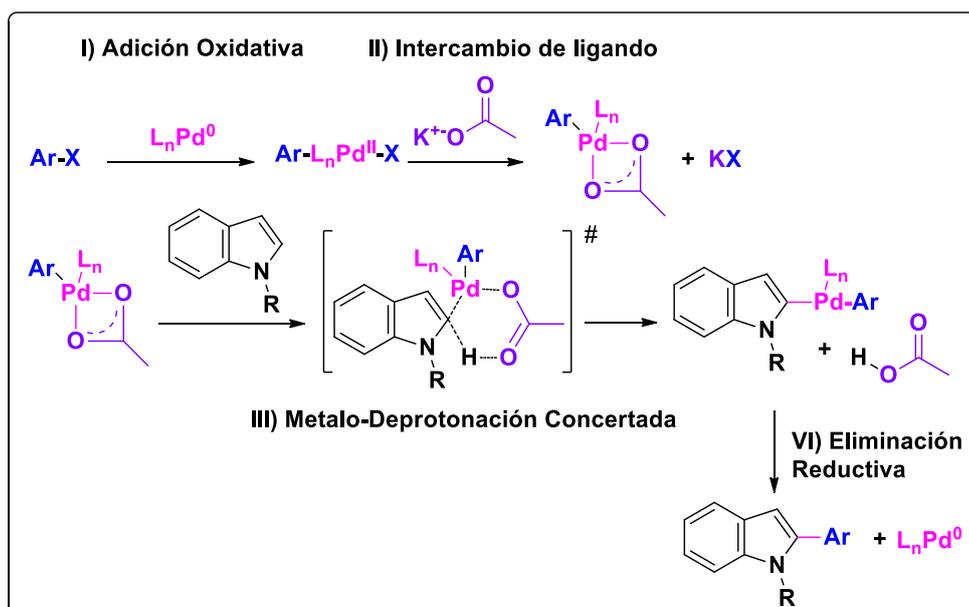
El complejo de Pd(II) se une covalentemente al C3 del indol ocasionando una pérdida de aromaticidad en el sistema π del areno y generando un intermediario tipo Wheland con una carga positiva en el anillo aromático. Estudios isotópicos indican que el carbono en posición 3 es el que participa en la etapa determinante de la velocidad,^{8a} siendo esta la posición más nucleofílica para el indol. De esta forma, la regioselectividad en este mecanismo está gobernada por las características electrónicas del heterociclo. Finalmente, la abstracción de un protón por medio de una base regenera la aromaticidad (**IV**, **Esquema 5.6**), y tras una Eliminación Reductiva se libera Pd(0), que puede ingresar nuevamente al ciclo catalítico (**V**, **Esquema 5.6**).



Esquema 5.6. Mecanismo S_{EAr} para C-H activación

Por otro lado, la selectividad observada para algunas reacciones en la posición 2 se explica mediante una migración 1,2 del complejo de Pd, previo al ataque de la base (III, Esquema 5.6).^{8a} Algunos autores proponen que el empleo de sales de plata como AgOAc o Ag_2CO_3 favorece la formación de especies electrofílicas de Pd, y por ende, un mecanismo tipo S_{EAr} .^{8c}

3) Mecanismo Metalación-Desprotonación Concertada (CMD) (Esquema 5.7):^{9a} También se lo puede encontrar como Activación Ambifílica Metal-Ligando o Sustitución Electrofílica Interna. Este mecanismo inicialmente se propuso para explicar la reacción de C-H activación en arenos deficientes en electrones,^{9b,c} pero estudios computacionales empleando DFT (*Density Functional Theory*) demostraron que también es extensivo a una gran variedad de heterociclos ricos en electrones.^{9d,e}



Esquema 5.7. Mecanismo CMD para C-H activación

El mecanismo CMD requiere la presencia de aniones carboxilatos en la reacción, como carbonato (CO_3^{2-}) o acetato (AcO^-). Luego de la Adición Oxidativa (**Etapa I, Esquema 5.7**) ocurre un intercambio de ligando con el acetato presente en el medio de reacción (**II, Esquema 5.7**). Posteriormente, el acetato del catalizador, actuando como anión carboxilato, abstrae un H del enlace C-H mientras simultáneamente se forma el enlace C-Pd, siendo la posición 2 la favorecida para el indol (**III, Esquema 5.7**). Esta etapa del mecanismo se conoce como Metalo-Desprotonación Concertada. Después de una Eliminación Reductiva, se forma el nuevo enlace C-C en el heterociclo y se regenera el catalizador de Pd(0), que ingresará nuevamente al ciclo catalítico (**IV, Esquema 5.7**). A diferencia del mecanismo $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, no hay generación de carga positiva en el estado de transición ni pérdida de la aromaticidad, como ocurre cuando se forma el intermediario de Wheland. Si bien hay grupos de heterociclos donde la selectividad en la arilación presenta una correlación directa con la acidez del protón a sustituir, esto no se cumple en todos los casos.^{9a}

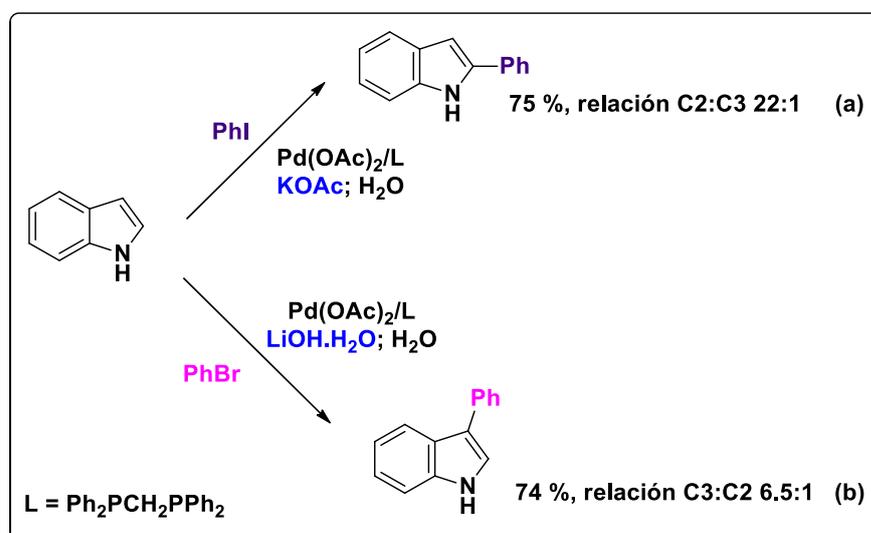
Considerando el núcleo del indol, los mecanismos mencionados con mayor frecuencia en bibliografía corresponden a los mecanismos de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ y CMD. El mecanismo de Heck es el menos invocado en literatura a la hora de explicar los productos de arilación directa, debido a la dificultad para llevar a cabo el paso de β -Eliminación *syn*.⁷ Si bien el mecanismo de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ha sido

avalado con importantes estudios mecanísticos experimentales, el intermediario de Wheland no ha podido ser caracterizado ni experimentalmente, ni computacionalmente.^{8,9a} En este sentido el mecanismo CMD surge como una propuesta más consolidada para explicar la arilación observada en una gran variedad de heterociclos, y es el mecanismo que cuenta con más soporte teórico.⁹

Regioselectividad C2/C3 en el núcleo del indol

A diferencia de otros heterociclos como el benzotiofeno, el benzofurano o el imidazol, predecir la regioselectividad en el núcleo del indol en reacciones de Arilación Directa resulta todo un desafío, especialmente cuando el acoplamiento se lleva a cabo empleando bromuros de arilo.^{9e} Modificando las condiciones de reacción puede lograrse selectividad hacia la arilación tanto en posición 2 como en posición 3, encontrándose un mayor número de ejemplos de arilación en la posición 2.^{2h,i}

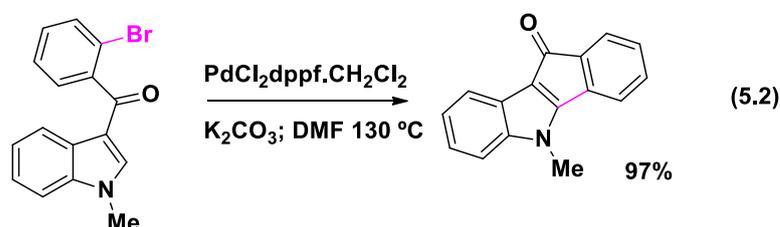
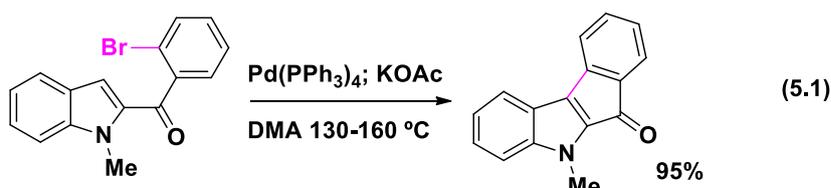
Una muestra de esto puede apreciarse en el trabajo de Djakovitch y colaboradores,¹⁰ donde una dada combinación de base y halogenuro de arilo permitió un muy buen control de la selectividad para la Arilación Directa intermolecular de *NH*-indoles. En el **Esquema 5.8** se detallan los resultados que obtuvieron con iodo y bromobenceno.



Esquema 5.8. Arilación Directa selectiva de *NH*-indoles

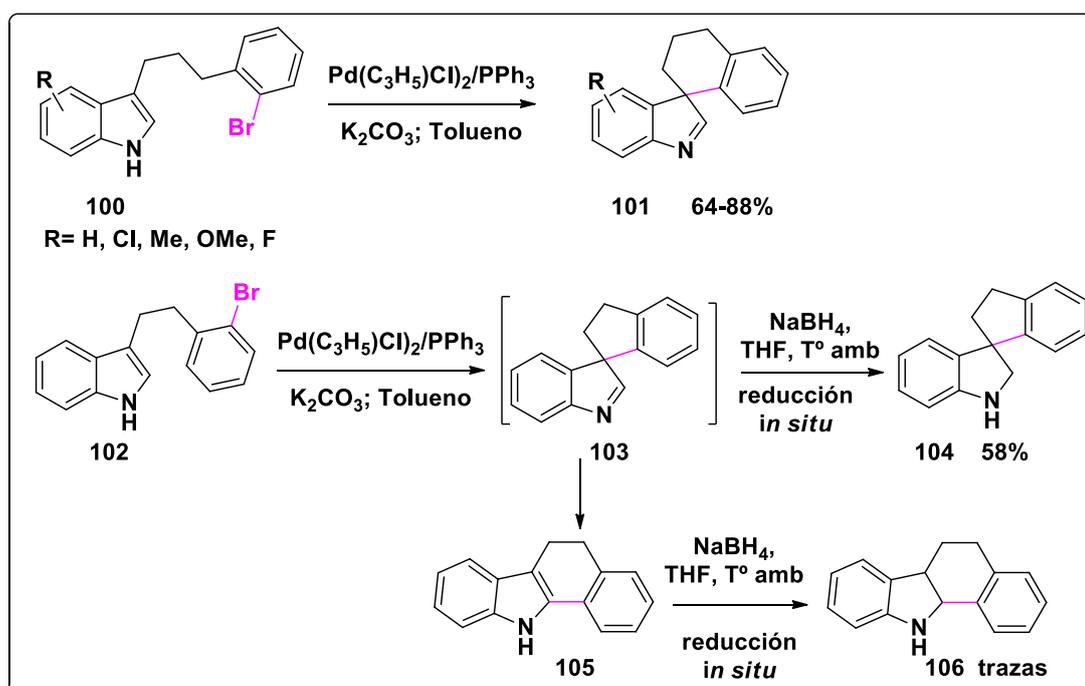
La selectividad en la posición 2 se logró con KOAc y iodoarenos (**a**, **Esquema 5.8**), mientras que la selectividad en C3 fue posible empleando una base fuerte como LiOH.H₂O con bromoarenos (**b**, **Esquema 5.8**). Los autores proponen un mecanismo tipo S_EAr, con migración C3-C2 del Pd para la arilación en posición 2, no obstante en este último caso no descartan que el producto también se forme mediante un mecanismo CMD.

En las reacciones de Arilación Directa intramoleculares la selectividad puede controlarse teniendo en cuenta la sustitución del indol en C2 o C3, como así también el puente que se utiliza. Es así que, para las arilaciones directas intramoleculares de *N*-metil indoles sustituidos en C2, el producto esperado es el cierre en C3,¹¹ mientras que cuando se encuentra sustituido el C3, el producto esperado es el cierre en C2,¹² como puede apreciarse en las ecuaciones 5.1 y 5.2 respectivamente, para la síntesis de indoleninas.



Una excepción a esta generalidad la podemos encontrar en la Arilación Directa intramolecular de indoles sustituidos en posición 3 llevada a cabo por You y colaboradores.¹³ El producto principal resultó ser el cierre intramolecular en el C3 para dar ciclos de seis miembros, obteniéndose las 3-espiro-indoleninas **101** con excelentes rendimientos (**Esquema 5.9**). Cuando se evaluó la formación de anillos de cinco miembros cambiando el puente alquílico en el indol (**102**, **Esquema 5.9**), los productos resultaron ser inestables, por lo que sólo pudieron ser aislados luego de una reducción *in situ*. De este modo, se obtuvo el producto de cierre en posición 3 para dar lugar al espiro **104**, no obstante también se observó el producto **106**, proveniente del cierre en posición 2 (**Esquema 5.9**).

Los autores proponen un mecanismo tipo $S_{E}Ar$ para la formación de los productos de reacción, con un reordenamiento del compuesto espiro **103** para dar lugar al producto **105**.¹³ En este último caso consideran que la arilación en posición 2 puede tener lugar tanto por un mecanismo $S_{E}Ar$ como por un mecanismo CMD.



Esquema 5.9. Arilaci3n Directa intramolecular de indoles sustituidos en C3

En lo que respecta a la selectividad C2/C3 en el indol, desde un punto de vista mecanístico, con el mecanismo CMD es posible justificar la arilaci3n en posici3n 2, la m3s frecuentemente observada, y en este caso coincide con la posici3n m3s 3cida para este tipo de n3cleos.^{9e} Por otra parte, el mecanismo $S_{E}Ar$ permite explicar aquellos ejemplos donde la arilaci3n ocurre en el C3 del indol, la posici3n m3s nucleof3lica, proponiendo una migraci3n C3-C2 del Pd cuando la arilaci3n ocurre en posici3n 2.^{8a} Por lo tanto, la selectividad C3/C2 en indoles no puede ser completamente justificada ni por el mecanismo CMD ni por el de $S_{E}Ar$ de manera concluyente, por lo que deben llevarse a cabo m3s estudios mecanísticos para predecir la selectividad en este heterociclo.^{9e}

5.1.2. Indoloquinolinonas

Las indoloquinolinonas (**107** y **108**, **Figura 5.3**) son heterociclos fusionados derivados del núcleo del indol.

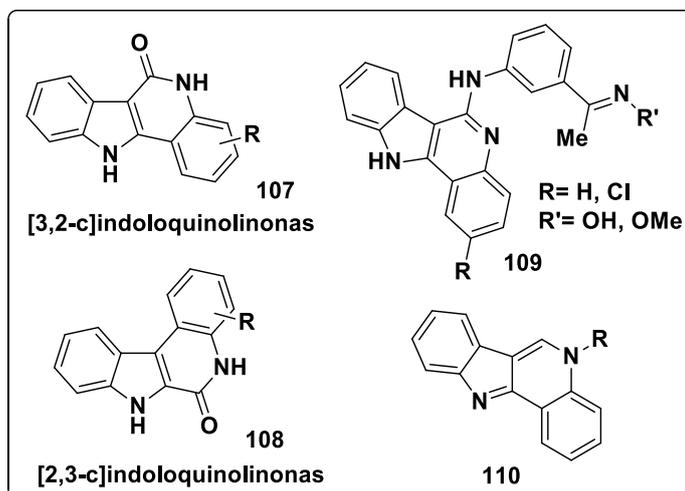


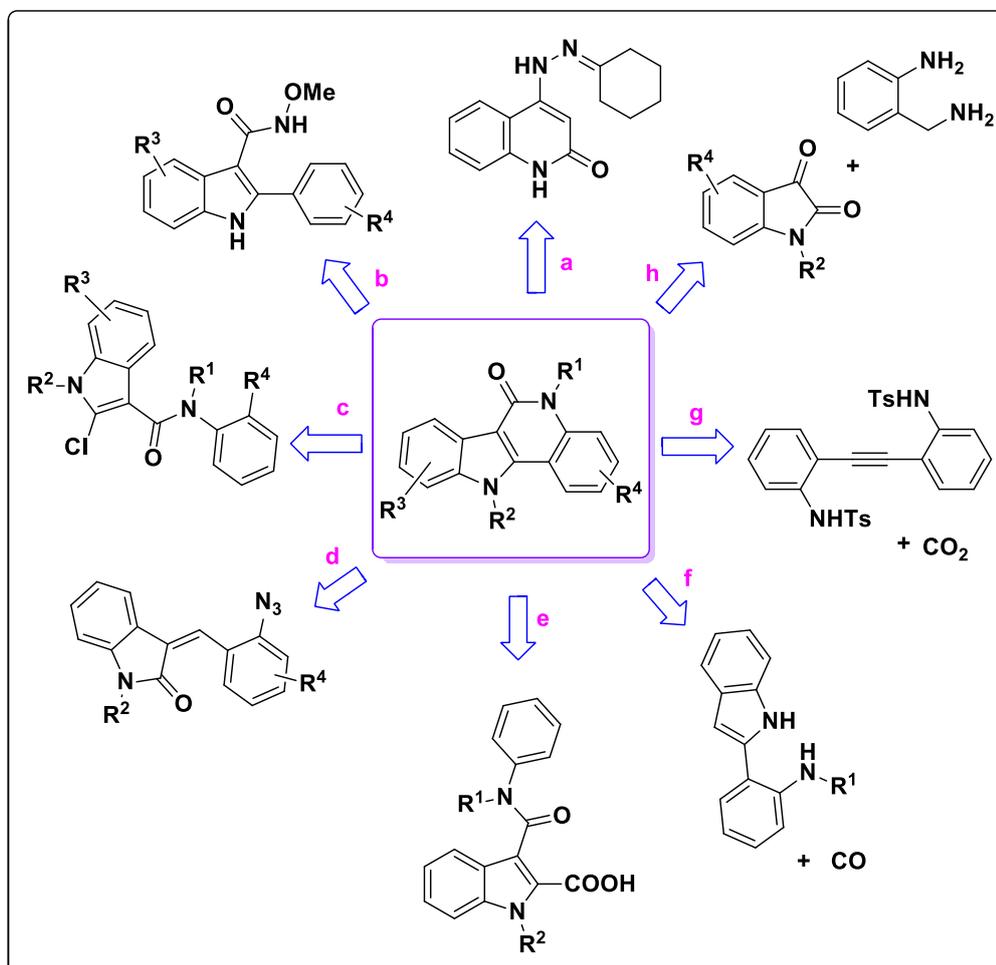
Figura 5.3. Indoloquinolinonas y derivados

Forman parte de muchos productos naturales bioactivos, actuando como efectivos intercaladores de ADN y mostrando una marcada actividad citotóxica frente a diferentes tipos de células cancerígenas.¹⁴ Esta estructura coplanar tetracíclica también puede ser utilizada como precursor en la síntesis de potenciales antineoplásicos (**109**, **Figura 5.3**),¹⁵ como así también de productos naturales como la Criptosanguinoleptina (**110**, **Figura 3**).¹⁶

Existen numerosas metodologías para la síntesis de este tipo de núcleos, como puede apreciarse en el **Esquema 5.10**. Una de las estrategias tradicionales es la síntesis de Fisher para indoles, partiendo de derivados de fenilhidrazina y 4-piperidinona (**a**, **Esquema 5.10**).¹⁵ Como un ejemplo reciente, se encuentra la estrategia planteada por Zhao y colaboradores,¹⁷ que mediante un acople para formar el enlace C-N empleando agentes oxidantes de iodo (III) obtuvieron el núcleo de interés con diferentes sustituyentes (**b**, **Esquema 5.10**). A su vez, este acople C-N fue realizado por Yao y Lin con este mismo sustrato empleando Pd(OAc)₂.^{17c}

Por otra parte, Zhang sintetizó indoloquinolinonas empleando reacciones de fotociclización de cloroindolo-carboxamidas (**c**, **Esquema 5.10**).¹⁸ El mismo

autor, posteriormente obtuvo el compuesto de interés a partir de la reacción fotoquímica catalizada por ioduro de cobre y la ciclización térmica de 3-(2-azidobenciliden)lactamas (**d**, **Esquema 5.10**).¹⁹



Esquema 5.10. Estrategias para la síntesis de indoloquinolinonas

Miki y colaboradores¹⁶ sintetizaron indoloquinolinonas por medio de un acoplamiento decarboxilativo catalizado por Pd, partiendo de anhídridos de ácido del indol y anilinas sustituidas (**e**, **Esquema 5.10**). Otra estrategia sintética que empleó catálisis con Pd fue la propuesta por Zhu,²⁰ a través de una aminocarbonilación de arilanilinas asistida por cobre (Cu) (**f**, **Esquema 5.10**).

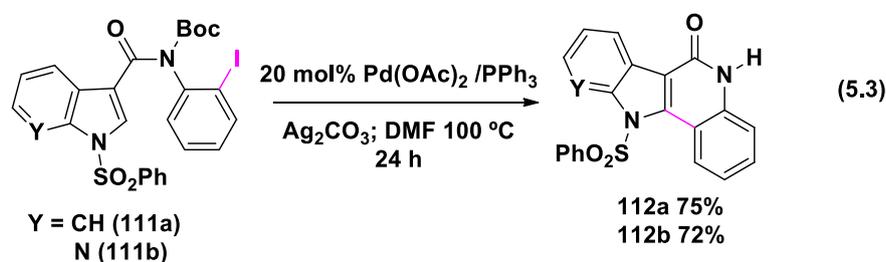
Ma²¹ empleó la carboxilación con CO₂ y reacciones catalizadas por Cu en presencia de zinc, que por cierre intramolecular dieron origen al núcleo de la indoloquinolinona (**g**, **Esquema 5.10**). Por último, cabe mencionar la condensación intermolecular de 2-aminobencilamina e indol-2,3-diona (isatin)

que utilizaron Bergman y colaboradores²² como una forma sencilla de sintetizar este tipo de heterociclos (**h**, **Esquema 5.10**).

Si bien todas estas metodologías han dado lugar al núcleo de las indoloquinolinonas, muchas de ellas encuentran limitaciones en cuanto a los grupos protectores y sustituyentes empleados. En algunos casos las condiciones de reacción utilizadas involucran reflujo en ácido acético o prolongados tiempos de irradiación. Otras metodologías parten de sustratos complejos, que requieren de numerosos pasos de reacción, y por ende de purificación. De esta forma surge la necesidad de seguir investigando metodologías sencillas y eficientes para la síntesis de estos heterociclos bioactivos.

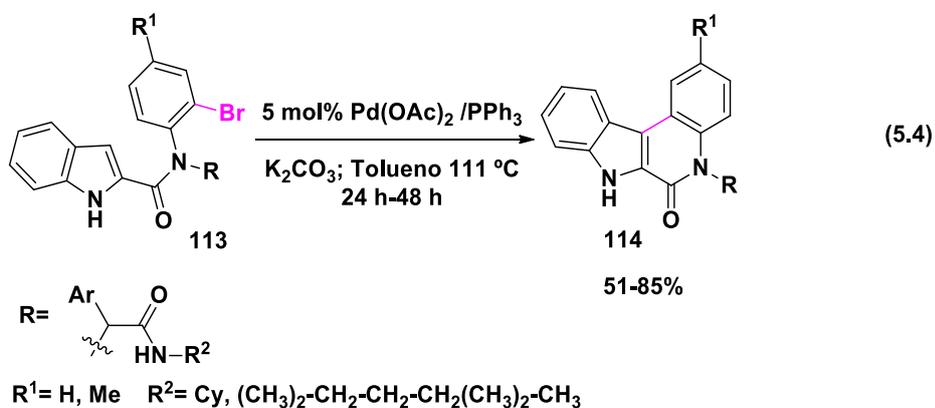
Síntesis de indoloquinolinonas y derivados empleando reacciones de C-H activación intramolecular

Dentro de las metodologías sintéticas que emplean C-H activación para la síntesis de indoloquinolinonas, uno de los primeros antecedentes proviene del grupo de Mérour y colaboradores.²³ Empleando 20 mol% de Pd(OAc)₂ con Ag₂CO₃ como base en DMF obtuvieron buenos rendimientos para el cierre intramolecular con iodoarenos (ec. 5.3). En las condiciones de reacción partieron de la amida protegida con *t*-butiloxicarbonilo (Boc) (**111**), no obstante luego de la ciclización obtuvieron el producto con la amida libre (**112**). De todas formas, los autores destacaron la necesidad de proteger el nitrógeno de la amida para evitar la deshalogenación del sustrato de partida.

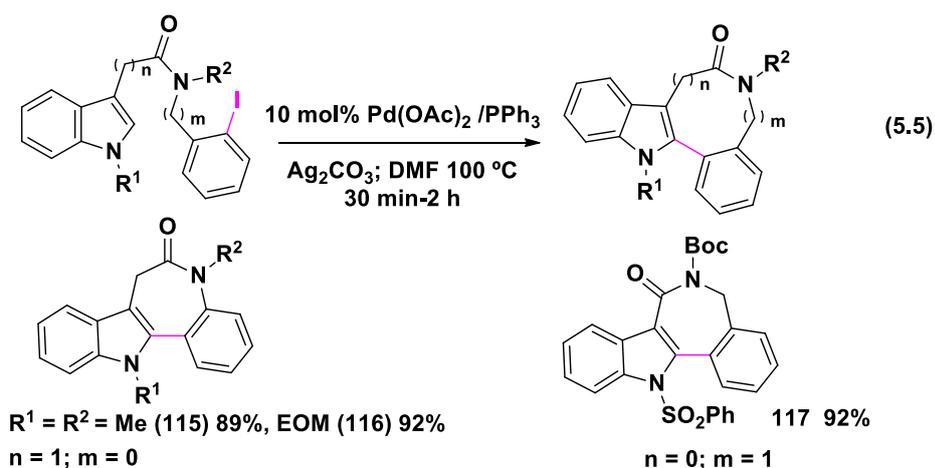


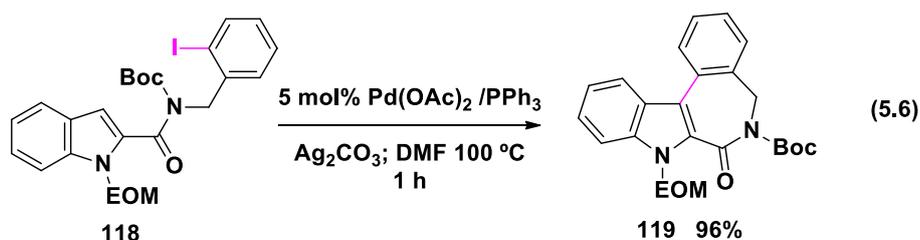
Recientemente, vía la reacción de Ugi se sintetizaron diversas carboxamidas (**113**) para la obtención de indoloquinolinonas sustituidas (ec. 5.4). Se partió del sustrato sustituido en el C2 del núcleo del indol (**113**), dando lugar

al producto de ciclización en la posición 3 (**114**).²⁴ Con 5 mol% de Pd, empleando K₂CO₃ como base lograron muy buenos rendimientos para bromoareños, no obstante el tiempo de reacción fue prolongado.



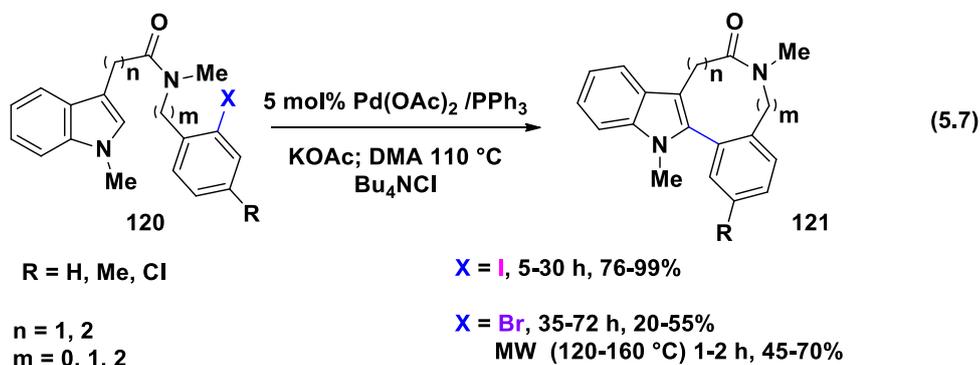
En lo que respecta a cierres intramoleculares sobre el núcleo del indol, Joseph y Beccalli²⁵ optimizaron sistemas catalíticos para la obtención de derivados de las paulonas, que si bien también son estructuras tetracíclicas, se diferencian de las indoloquinolinonas debido a que poseen un ciclo de más de seis miembros fusionado al indol. Tomando como base el sistema catalítico desarrollado por de Mérour (ec. 5.3), Joseph y colaboradores lograron disminuir la cantidad de catalizador y el tiempo de reacción para la síntesis de ciclos de 7 miembros obteniendo excelentes rendimientos con iodoareños (ec. 5.5 y ec. 5.6).





En dicho trabajo, se detalla un minucioso estudio de combinaciones de grupos protectores para el nitrógeno del indol y el nitrógeno de la amida. Los autores llegaron a la conclusión de que para obtener el cierre en posición 2, si hay un puente CH₂ entre el carbonilo y el C3 (**115** y **116**, ec. 5.5), ambos sustituyentes en los nitrógenos deben ser grupos donadores de electrones. Cuando el grupo carbonilo de la amida está unido en el C3 del indol (**117**), ambos grupos protectores pueden ser tomadores de electrones, como es el caso de -SO₂Ph y Boc. A su vez, si el carbonilo se encuentra unido en C2 (**118**, ec. 5.6), el grupo protector en el indol debe ser rico en electrones como es el caso de EOM (-CH₂-O-CH₂-CH₃), mientras que el nitrógeno en la amida debe ser protegido con un grupo tomador de electrones, como por ejemplo Boc. Sin realizar un estudio mecanístico, proponen que la ciclización se lleva a cabo por una reacción de Heck intramolecular.

Por otra parte, Beccalli y colaboradores²⁶ emplearon un sistema catalítico diferente para la construcción de anillos de 7, 8 y 9 miembros a partir de la sustitución en posición 3 del núcleo del indol, para dar los correspondientes productos de cierre en C2 (**121**, ec. 5.7). Con Pd(OAc)₂ empleando KOAc y Bu₄NCl en DMA obtuvieron muy buenos rendimientos para ioduros de arilo, especialmente con sustituyentes tomadores de electrones en el anillo aromático.



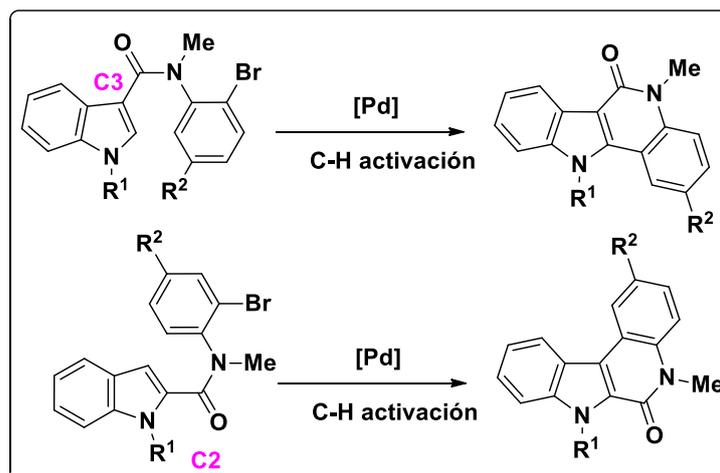
Al evaluar bromoarenos, los rendimientos resultaron ser de moderados a bajos con prolongados tiempos de reacción a medida que el ciclo resultaba de mayor tamaño. Para estos sustratos fue necesaria la utilización de microondas (MW) para disminuir los tiempos de reacción y aumentar el rendimiento de producto. La protección del nitrógeno de la amida resultó indispensable para evitar el acomplejamiento del Pd con el nitrógeno de esta. Cabe destacar que en este sistema catalítico se emplearon sales de amonio cuaternario, usualmente utilizadas en reacciones de Heck intermolecular.^{27a} Bajo estas condiciones, sin llevar a cabo un estudio mecanístico, los autores proponen un mecanismo de tipo Heck.

La mayor parte de las metodologías sintéticas que emplean C-H activación para dar lugar al núcleo de las indoloquinolinonas emplean derivados iodados y en algunos casos con cantidades de Pd considerables (5-10 mol%). Con respecto a los bromoarenos, en los sistemas catalíticos descritos en literatura, los mismos resultan poco reactivos, siendo necesarios elevados tiempos de reacción. A su vez, la mayoría de los trabajos de C-H activación para la formación de indoloquinolinonas se han focalizado en la optimización sintética y carecen de estudios mecanísticos.

5.2. OBJETIVOS

5.2.1. Objetivo general

Como objetivo general en esta etapa del trabajo de Tesis se propuso la síntesis de indoloquinolinonas y derivados empleando reacciones de C-H activación catalizadas por Pd. Considerando los escasos antecedentes de síntesis de indoloquinolinonas empleando reacciones de C-H activación con bromo como grupo saliente, se planteó llevar a cabo la síntesis de estos heterociclos a partir de bromo-*N*-metilindolocarboxamidas (**Esquema 5.11**). Asimismo, se propuso un estudio computacional de los posibles mecanismos de reacción que dan origen a los productos obtenidos.



Esquema 5.11. Objetivo general.

5.2.2. Objetivos específicos

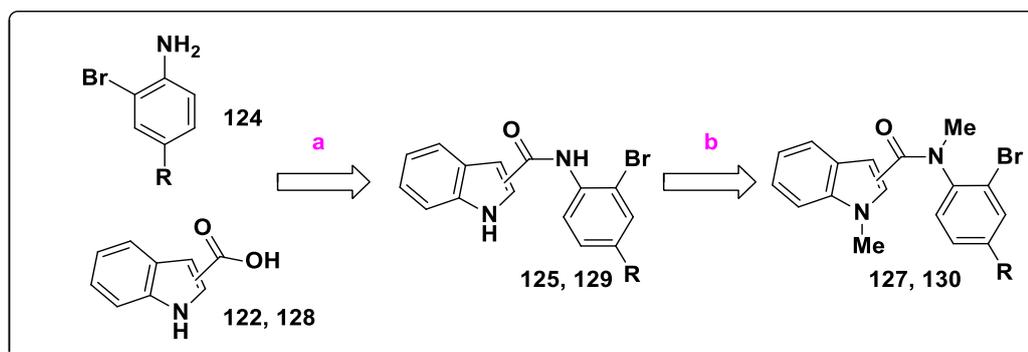
Los objetivos específicos propuestos fueron:

- Síntesis de bromo *N*-metilindolocarboxamidas con diferentes sustituyentes para ser empleadas como sustratos precursores en la síntesis de indoloquinolinonas.
- Estudio de las condiciones de reacción para la obtención de indoloquinolinonas y derivados a partir de un sustrato modelo, desarrollando diferentes sistemas catalíticos de C-H activación catalizada por Pd.
- Evaluación del alcance del sistema catalítico con otros sustratos.
- Análisis de los posibles mecanismos de reacción que dan origen a los productos obtenidos.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

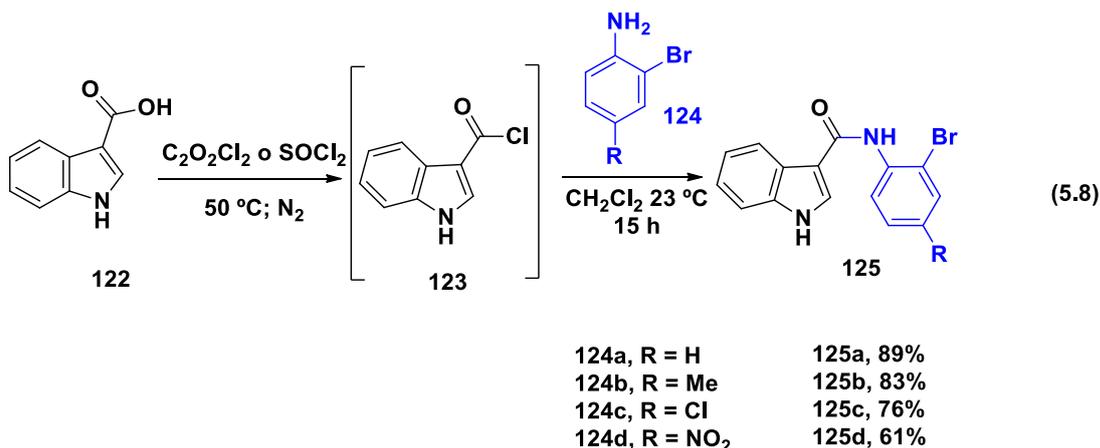
5.3.1. Síntesis de los sustratos de reacción

La síntesis de los sustratos se llevó a cabo tomando como base metodologías ya descritas en bibliografía.²⁸ Como puede apreciarse en el **Esquema 5.12**, usualmente se parte del ácido del indol correspondiente (**122** y **128**) y una haloarilamina sustituida (**124**), que mediante una reacción de amidación darán lugar a las *NH*-indolocarboxamidas (**125** y **129**), que posteriormente serán protegidas mediante metilación para dar los sustratos de partida (**127** y **130**).



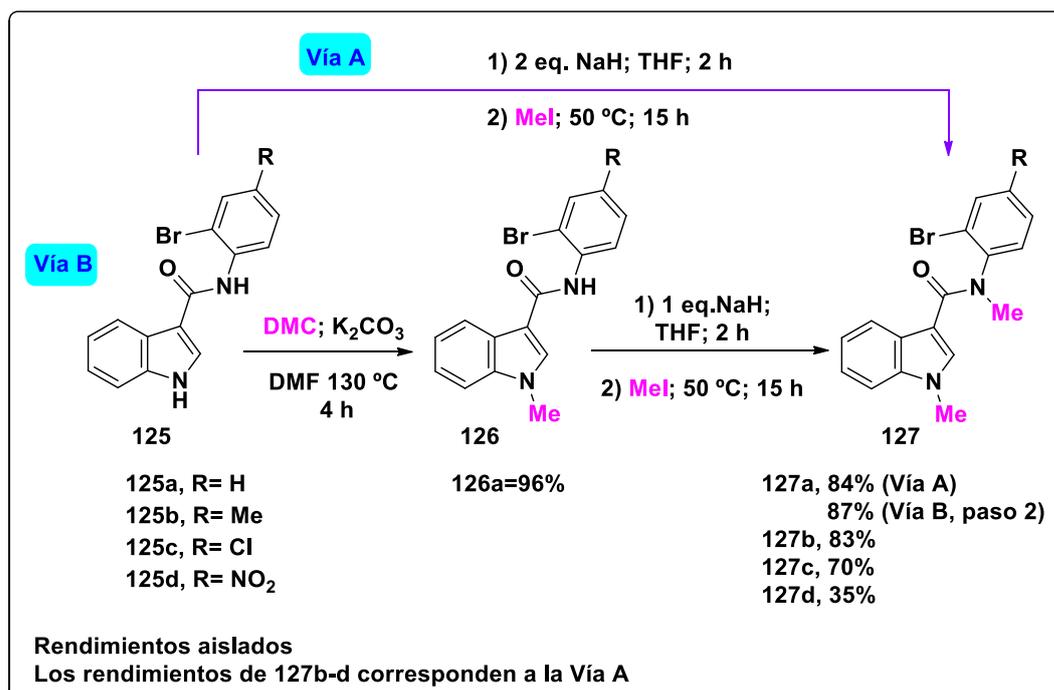
Esquema 5.12. Estrategia para la síntesis de los sustratos de reacción.

Una de las metodologías más empleadas para la formación del enlace amida en este tipo de núcleos involucra la formación del cloruro de ácido.^{25,26,28} Teniendo en cuenta un protocolo optimizado en nuestro grupo de trabajo para la síntesis de núcleos como las carboxamidas **125** y **129**,²⁸ se procedió a la síntesis de las *NH*-indolocarboxamidas precursoras (ec. 5.8). Partiendo del 1*H*-indolo-3-ácido carboxílico comercial (**122**) y empleando agentes de cloración como cloruro de oxalilo o tionilo, se obtuvo *in situ* el cloruro de ácido **123**. Por reacción con *orto*-bromoanilinas sustituidas (**124**), se obtuvieron las 3-indolocarboxamidas con distintos sustituyentes (**125**) con muy buenos rendimientos aislados. Con sustituyentes tomadores de electrones, el rendimiento de la reacción fue menor, probablemente, debido a la disminución de la nucleofilicidad de la bromoanilina.



Rendimientos aislados

Para llevar a cabo la metilación de ambos nitrógenos en las amidas **125** se plantearon dos posibilidades empleando dos agentes de metilación diferentes (**Esquema 5.13**).



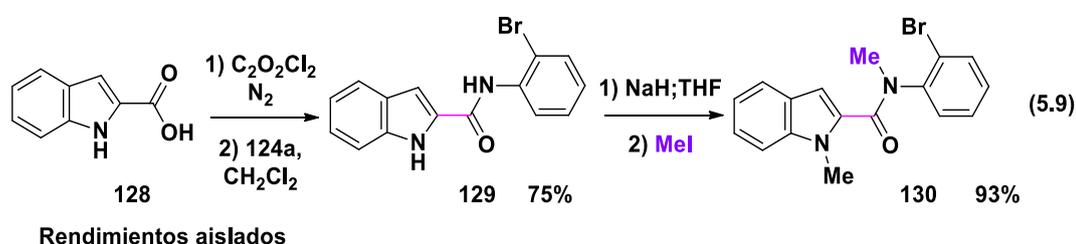
Esquema 5.13. Reacción de metilación de las carboxamidas **125**

Una de las técnicas más utilizadas en la metilación de este tipo de núcleos emplea ioduro de metilo y NaH como base (**Vía A**, **Esquema 5.13**).²⁶ Empleando 2 equivalentes de base en THF con exceso del agente de metilación fue posible sustituir ambos nitrógenos en el sustrato **125a** en un solo paso de reacción,

obteniéndose muy buen rendimiento (84%) (**Vía A, Esquema 5.13**). Dado que este protocolo de reacción requiere el empleo de una base fuerte, que en muchas ocasiones no es compatible con los grupos sustituyentes presentes en las carboxamidas **125**, se decidió evaluar otro agente de metilación. Como alternativa se empleó dimetilcarbonato (DMC), un reactivo más suave, usualmente empleado en protocolos de Química Verde.²⁹ Se procedió a la metilación de **125a** utilizando K₂CO₃ como base en DMF (**Vía B, Esquema 5.13**), dando lugar solamente a la sustitución del nitrógeno del indol (**126a**). Sin embargo, la metilación del nitrógeno menos nucleofílico de la amida solo se pudo completar con NaH y MeI, siendo el rendimiento global del compuesto **127a** muy similar al obtenido por la metodología A (rendimiento global vía B: 83%). De este modo, no fue posible encontrar condiciones para metilar ambos nitrógenos sin emplear una base fuerte.

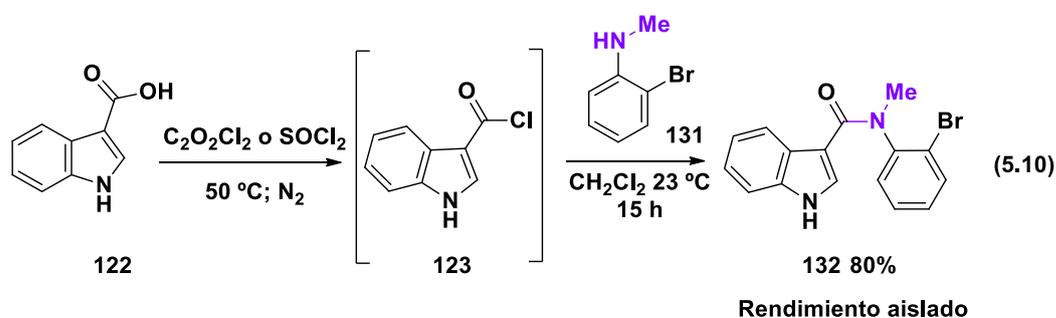
Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió continuar trabajando con el protocolo A, que si bien emplea condiciones más fuertes de reacción, conduce al producto deseado en un solo paso. Para llevar a cabo las reacciones de metilación no fue necesaria la purificación previa del sustrato de partida **125** luego de la reacción amidación. De esta forma, se sintetizaron las *N*-metilcarboxamidas **127** con muy buenos rendimientos para R = H (**127a**) y R = Me (**127b**), y un rendimiento moderado para R = Cl (**127c**) y R = NO₂ (**127d**).

Siguiendo el mismo procedimiento de síntesis que para las carboxamidas **127** sustituidas en posición 3, se preparó un derivado sustituido en posición 2 del indol (**130**), obteniéndose un muy buen rendimiento a partir del ácido carboxílico comercial correspondiente (**128**) y 2-bromoanilina (**124a**) (ec. 5.9).

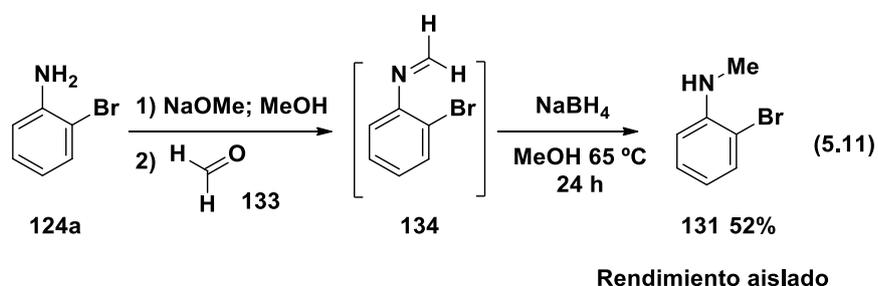


Asimismo, se sintetizó la *N*-metil-1*H*-indolo-3-carboxamida **132**, la cual posee el nitrógeno del indol sin sustituir. Para poder realizar la metilación selectivamente en el nitrógeno de la amida y evitar la metilación del nitrógeno del

indol, se utilizó 2-bromo-*N*-metil-bromoanilina (**131**) en la formación del enlace amida (ec. 5.10), que se llevó a cabo con el ácido comercial 1*H*-indolo-3-ácido carboxílico (**122**) en las mismas condiciones descritas para la síntesis de las carboxamidas **125**.



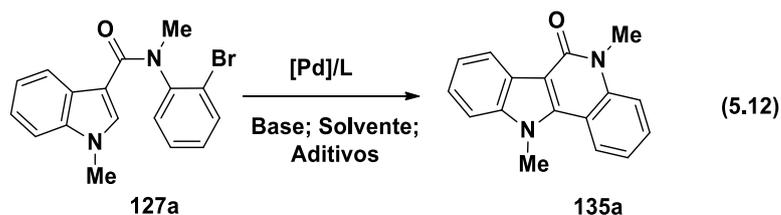
La síntesis de la anilina **131** se realizó siguiendo la metodología descrita en bibliografía.³⁰ Partiendo de 2-bromoanilina (**124a**) y *p*-formaldehído (**133**), a través de la formación *in situ* de la imina **134** y posterior reducción con borohidruro de sodio se obtuvo la bromoanilina metilada **131** con un rendimiento moderado (ec. 5.11).



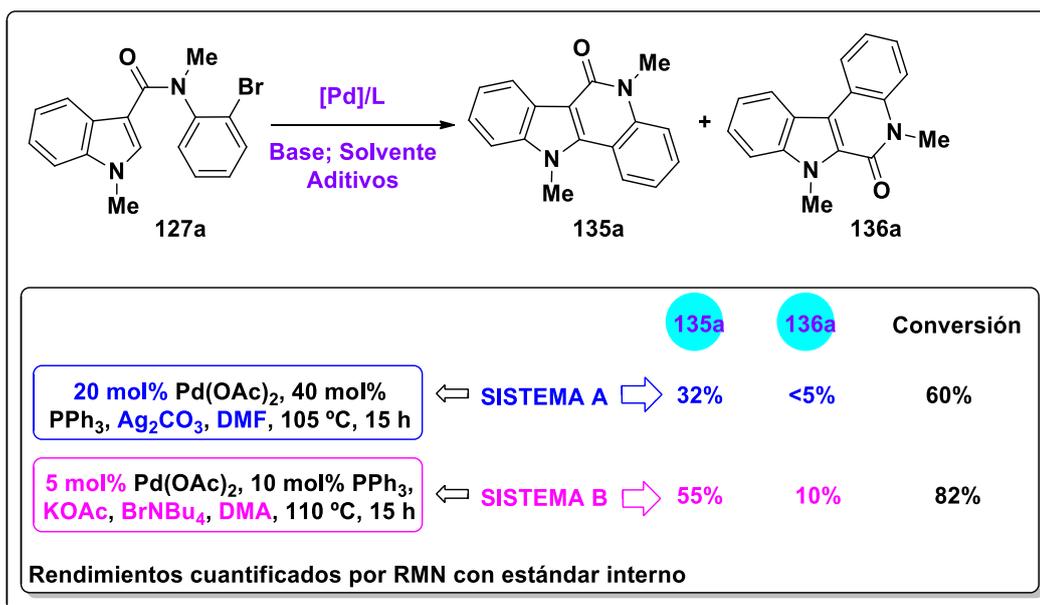
5.3.2. Reacciones de C-H activación catalizadas por Pd

5.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Para optimizar las condiciones de la ciclización por C-H activación, se tomó como sustrato modelo la carboxiamida **127a**, sobre la que se evaluaron diferentes sistemas catalíticos (ec. 5.12).



Como condiciones de partida se utilizaron las descritas en bibliografía para sustratos iodados. Las primeras condiciones evaluadas fueron las que desarrollaron Mérour y Joseph^{23,25} (**Sistema A, Esquema 5.14**), las cuales habían resultado eficientes para la síntesis de anillos de 6 y 7 miembros con iodoarenos. (ec. 5.3 y ec. 5.5). Bajo las condiciones del Sistema A, se obtuvo poca proporción del producto esperado **135a** (**Esquema 5.14**), el cual fue caracterizado por RMN, en concordancia con los datos presentados en bibliografía.³¹



Esquema 5.14. Evaluación de las condiciones de reacción

Aun empleando una gran cantidad de Pd, el sistema catalítico no permitió la activación del enlace C-Br. La conversión del sustrato **127a** fue moderada, y se observó descomposición del mismo. Sin embargo, fue posible identificar un producto minoritario (**136a**, ec. 5.12), que si bien se encontraba descrito en bibliografía,³² no había sido reportado anteriormente para este tipo de transformaciones. Su estructura fue identificada y caracterizada por diferentes

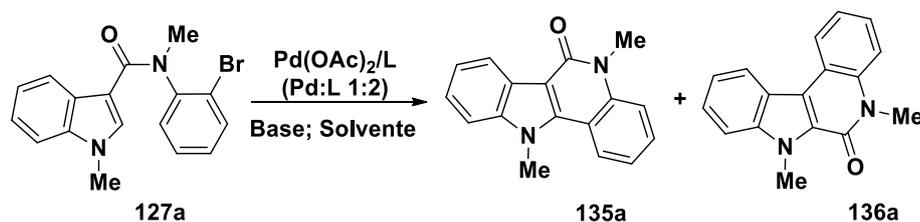
técnicas de RMN para su completa asignación, dado que la caracterización reportada en literatura era incorrecta.³³

El sustrato **127a** también se evaluó en condiciones similares a las optimizadas por Beccalli²⁶ (**Sistema B, Esquema 5.14**), empleando bromuro de tetrabutilamonio (BrNBu₄) en lugar de cloruro de tetrabutilamonio (ClNBu₄), como se había detallado en la ec. 5.7. Estas condiciones habían resultado efectivas para la obtención de ciclos mayores a 6 miembros, principalmente con sustratos iodados. Las sales cuaternarias de amonio, como ClNBu₄ o BrNBu₄, empleadas en este sistema catalítico suelen ser un aditivo importante en algunas reacciones catalizadas por Pd, en especial cuando se llevan a cabo reacciones tipo Heck (condiciones de Jeffery),^{27a} aunque su uso también ha resultado efectivo en los últimos años en reacciones de C-H activación.^{27b-g} El sustrato **127a**, por consiguiente, fue evaluado en el Sistema B. Bajo estas condiciones se obtuvo mayor conversión, como así también un aumento de la indoloquinolina de interés **135a**, no obstante también aumentó el rendimiento del producto de reordenamiento **136a**.

Dado que el Sistema B proporcionó mejores resultados que el Sistema A en cuanto a conversión del sustrato y rendimiento del producto de interés **135a**, se evaluaron diferentes variaciones sobre el mismo para optimizar las condiciones de la reacción, como cantidad de Pd, empleo de aditivos, solvente, temperatura y tiempo de reacción. Los resultados obtenidos en función de las diversas condiciones evaluadas se encuentran condensados en la **Tabla 5.1**.

Con el objetivo de facilitar la comparación de las condiciones evaluadas, la **Entrada 1 (Tabla 5.1)** corresponde a los datos obtenidos con el Sistema B, del **Esquema 5.14**. El empleo de DMF en lugar de DMA condujo a una disminución en la selectividad y en el rendimiento de **135a (Entrada 2, Tabla 5.1)**. Es así que se eligió DMA como el solvente de reacción para continuar la optimización del sistema. Al aumentar el tiempo de reacción a 24 horas y aumentar levemente la temperatura (un aumento más pronunciado puede generar decarboxilación del sustrato), no se observaron cambios considerables ni en el rendimiento del producto de interés **135a** ni en la conversión de **127a (Entrada 3, Tabla 5.1)**.

Tabla 5.1. Optimización del sistema catalítico de C-H activación para la obtención de la indoloquinolinona **135a**.^a



	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Condiciones (Solvente/L/ Base)	Aditivo	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	135a (%) ^c	136a (%) ^c	Relación 135a/136a	
1	5	DMA PPh ₃ KOAc	BrNBu ₄	110	15	82	55	10	5,5	
2		DMF PPh ₃ KOAc		110	15	84	45	27	1,7	
3		DMA PPh ₃ KOAc		120	24	89	56	16	3,5	
4 ^d				150 MW	0,5	63	24	18	1,3	
5		DMA KOAc	-	110	15	83	58	17	3,4	
6						49	30	8	3,8	
7						DMA PPh ₃ AgOAc	3	-	-	-
8		10	DMA PPh ₃ KOAc	-	110	15	95	69	5	13,8
9		20					92	65	16	4,0

a-Condiciones de reacción: 1 eq. de sustrato, 2 eq. de base, PPh₃ (Pd:L 1:2), 1eq.de aditivos, 2 mL de solvente. Atmósfera de N₂. b- Conversión del sustrato de partida a partir del sustrato sin reaccionar. c- Cuantificación por RMN empleando estándar interno. Se observan productos de descomposición del sustrato que no pudieron ser aislados. d- Método dinámico de calentamiento por MW a temperatura fija.

En muchos casos el empleo de MW como fuente eficiente de calentamiento permite aumentar el rendimiento y acortar los tiempos de reacción en la síntesis de heterociclos, como fue mencionado anteriormente.²⁶ Para el

sustrato **127a** el empleo de MW condujo a una disminución del rendimiento del producto deseado **135a**, que se obtuvo con baja selectividad en relación al producto reordenado **136a** (**Entrada 4, Tabla 5.1**).

El agregado de BrBu₄N no resultó necesario en las condiciones de reacción empleadas para nuestro sistema, dado que se obtuvieron resultados similares cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de este aditivo (**Entrada 5 vs. Entrada 1, Tabla 5.1**). Por otra parte, sí resultó indispensable el empleo de PPh₃ como ligando auxiliar para lograr una buena conversión del sustrato **127a** (**Entrada 6, Tabla 5.1**).

Las sales de plata han sido utilizadas en este tipo de sistemas catalíticos de C-H activación con el objetivo de generar especies más electrofílicas de Pd(II) y por ende favorecer un mecanismo tipo S_EAr.^{8c} En el sistema de estudio se obtuvo una mínima conversión del sustrato **127a** empleando AgOAc como base (**Entrada 7, Tabla 5.1**).

Al aumentar la cantidad de Pd(OAc)₂ empleada si bien se consiguió una importante mejora del rendimiento del producto de interés **135a**, con buena selectividad en relación al subproducto **136a**, se observó la descomposición del sustrato **127a** (**Entrada 8, Tabla 5.1**). El empleo de mayor cantidad de Pd no proporcionó mejoras en el sistema (**Entrada 9, Tabla 5.1**).

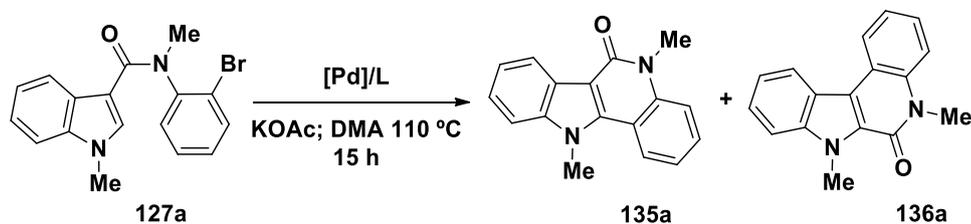
Con el objetivo de lograr mayor conversión hacia el producto de interés **135a**, se evaluaron diversas fuentes de catalizador de Pd. Estos resultados se encuentran resumidos en la **Tabla 5.2**.

Con una fuente de Pd(0) como Pd(dba)₂, se obtuvieron resultados similares en cuanto a la selectividad y al rendimiento del producto de interés, en relación con lo observado con Pd(OAc)₂ (**Entradas 1 y 2, Tabla 5.2**). Es importante destacar que en el caso de Pd(dba)₂ (**Entrada 2, Tabla 5.2**), si bien la conversión del sustrato fue menor, el mismo presentó menor descomposición.

Aunque el Pd(OAc)₂ es uno de los catalizadores de Pd(II) más empleados en reacciones de C-H activación, fuentes de Pd(II) conteniendo Cl han resultado ser eficientes en muchos sistemas catalíticos de C-H activación.^{12,13,34} Al evaluar Pd(PhCN)₂Cl₂, se observó que la conversión del sustrato fue la misma que empleando Pd(dba)₂, sin embargo tanto el rendimiento como la selectividad decayeron (**Entrada 3, Tabla 5.2**). Cuando se llevó a cabo la reacción con PdCl₂ la conversión del sustrato fue alta, no obstante se obtuvo poco rendimiento del

producto **135a** con una muy baja selectividad respecto de **136a**, observándose una gran descomposición del material de partida **127a** (Entrada 4, Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Evaluación de distintas fuentes de Pd para la obtención de la indoloquinolinona **135a** empleando C-H activación.^a



	Fuente de Pd	Ligando	Cantidad de Pd en mol% (Relación Pd:L)	Conversión (%) ^b	135a (%) ^c	136a (%) ^c	Relación 135a/136a
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	10 (1:2)	95	69	5	13,8
2	Pd(dba) ₂			84	64	<5	12,8
3	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂			85	57	13	4,4
4	PdCl ₂			96	32	9	3,6
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	10 (1:0)	94	76	17	4,5
6		PPh ₃	10 (1:4)	99	84	<5	16,8
7		PPh ₃	5 (1:4)	97	83	6	13,8
8 ^d		AsPh ₃	5 (1:2:2)	67	65	2	32,5
9		PPh ₃	2 (1:4)	99	85	5	17,0
10 ^e		PPh ₃	2 (1:4)	99	80	8	10

a- Condiciones de reacción: 1 eq. de sustrato, 2 eq. de base, 1 eq. de aditivos, 2 mL de solvente. Atmósfera de N₂.

b- Conversión del sustrato de partida, calculada a partir del sustrato sin reaccionar. c- Cuantificación por RMN empleando estándar interno. Se observan productos de descomposición del sustrato que no pudieron ser aislados. d- La relación Pd:L en este caso es Pd:PPh₃:AsPh₃ 1:2:2. e- Tiempo de reacción: 3 horas.

Se decidió evaluar Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador, fuente de Pd que en DMA y con NaOAc ha sido empleada exitosamente por el grupo de Bringmann para la síntesis de heterociclos complejos, como uno de los primeros antecedentes de reacciones de C-H activación catalizadas por Pd.^{34b-d} Bajo estas condiciones se obtuvo un importante aumento en el rendimiento del heterociclo **135a**, disminuyendo considerablemente la descomposición de **127a** (**Entrada 5, Tabla 5.2**), no obstante la selectividad fue baja. Empleando la misma fuente de Pd, con un agregado extra de PPh₃ (10 mol% de Pd(PPh₃)₂Cl₂; 20 mol% de PPh₃) no sólo fue posible obtener la conversión completa del sustrato, sino que además se logró un excelente rendimiento de **135a** (**Entrada 6, Tabla 5.2**) en relación a **136a**. Cabe destacar que como la fuente de Pd ya cuenta con 2 equivalentes de PPh₃, al adicionarse PPh₃ extra, la relación Pd: PPh₃ global en este caso fue 1:4.

De todas las fuentes de Pd evaluadas, Pd(PPh₃)₂Cl₂ fue la que permitió la más alta selectividad hacia la indoloquinolinona **135a**, con mínima descomposición de sustrato y excelente conversión y rendimiento.

Una vez optimizada la fuente de Pd, se decidió evaluar una menor cantidad de catalizador. Con 5 mol% de Pd se obtuvieron resultados similares respecto a los obtenidos con 10 mol% de Pd (**Entrada 7 vs Entrada 6, Tabla 5.2**). El empleo de AsPh₃ como ligando auxiliar en lugar de PPh₃ (relación Pd:PPh₃:AsPh₃ 1:2:2) ocasionó una disminución en el rendimiento del producto **135a** (**Entrada 8, Tabla 5.2**). Sorprendentemente, con este ligando se obtuvo la mayor selectividad hacia el producto de interés, no obstante la conversión fue menor que en los otros casos.

Disminuyendo aún más la cantidad de Pd (2 mol%) y manteniendo las condiciones de la **Entrada 7 (Tabla 5.2)**, se obtuvieron excelentes resultados, inclusive cuando el tiempo de reacción disminuyó a tan sólo 3 horas (**Entradas 9 y 10, Tabla 5.2**).

Estas condiciones optimizadas de reacción (2 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 4 mol% PPh₃, KOAc, DMA 115 °C), permitieron lograr excelentes resultados para la Arilación Directa con bromuros de arilo, llevando a cabo la ciclización con excelente selectividad y rendimiento en solo 3 horas. Es importante remarcar que en el caso de sustratos homólogos iodados (más activados que aquellos con Br), se suele usar 5-20 mol% de catalizador de Pd (ec. 5.3, ec. 5.5 y ec. 5.7).^{23,25,26}

En cuanto a los sustratos bromados, en general son necesarios tiempos de reacción mayores a 24 horas,²⁴ u opcionalmente requieren 2 horas de calentamiento por MW²⁶ (ec. 5.4 y ec. 5.7). De esta forma, el sistema catalítico desarrollado resulta altamente eficiente para llevar a cabo este tipo de transformaciones.

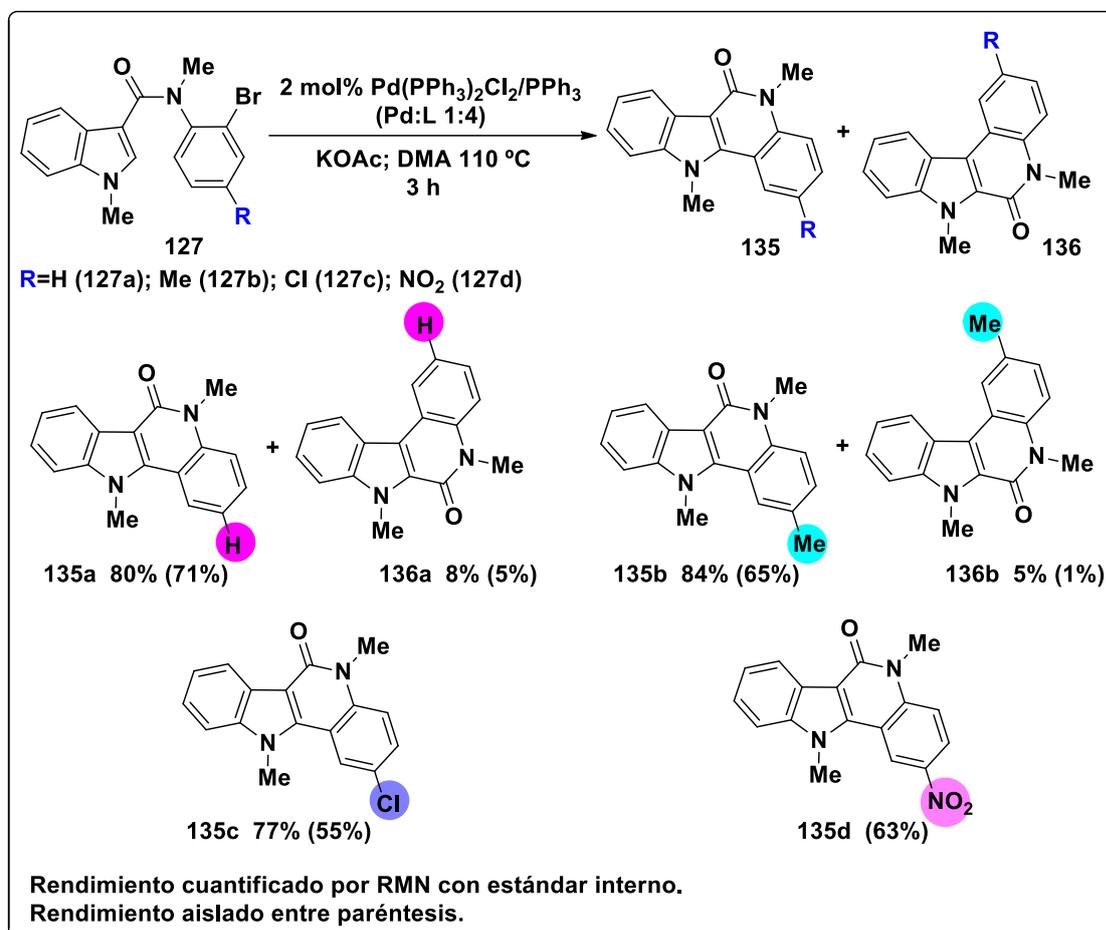
5.3.2.2. Evaluación de distintas *N*-metilcarboxamidas como sustratos de reacción

Con las condiciones de reacción optimizadas para el sustrato **127a** se evaluaron otras *N*-metilcarboxamidas con diversos sustituyentes en el anillo aromático de la amida como **127b** (R = Me), **127c** (R = Cl) y **127d** (R = NO₂). (**Esquema 5.15**).

En el caso de un sustituyente donador de electrones como R = Me, se obtuvo la indoloquinolinona **135b** con un excelente rendimiento y alta selectividad respecto del producto reordenado **136b**. Por otra parte, cuando se evaluó el sustrato **127c** con un sustituyente tomador de electrones como el Cl, se obtuvo **135c** con un muy buen rendimiento y de manera selectiva, sin observarse el producto de reordenamiento. Con ambos sustratos se observó la conversión completa del material de partida **127**.

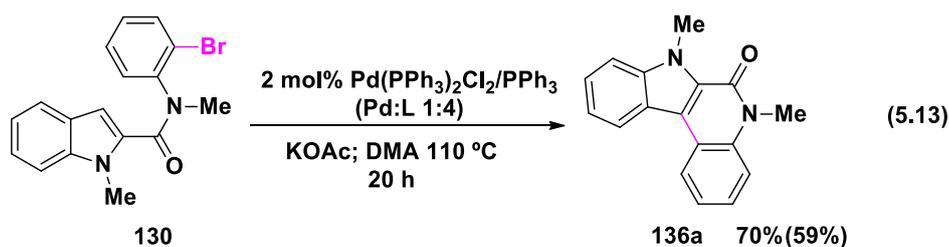
En lo que respecta a la carboxamida **127d**, cuando se intentó llevar a cabo la cuantificación del crudo de reacción por ¹H RMN con estándar interno de la forma usual, no se observó la completa solubilización del mismo. Considerando que el sustrato **127d** es soluble en CDCl₃, no se observó ninguna de las señales características del mismo, lo que permitió determinar su conversión completa. Junto con las señales correspondientes al estándar interno, se obtuvieron señales correspondientes a un nuevo producto, que por corrimiento químico e integración indicarían que se trata del producto **135d**. Tras realizar la purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción se obtuvo un 63% de un sólido muy poco soluble en una gran variedad de solventes. Sólo fue posible solubilizar una mínima proporción en DMSO, y se obtuvo un espectro de ¹H RMN de baja calidad. Los corrimientos químicos y la

integración de las señales permitirían inferir que se trata del producto de ciclización **135d**.



Esquema 5.15. Evaluación de diferentes *N*-metilcarboxamidas sustratos de reacción

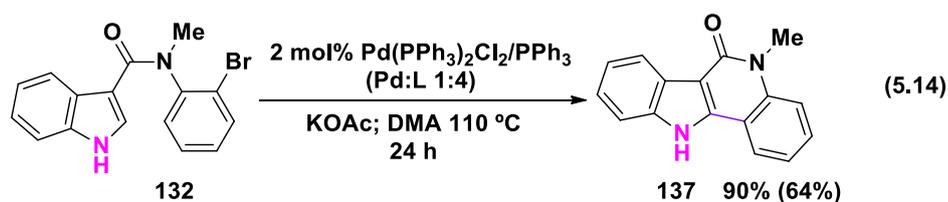
En el caso de la *N*-metil-2-carboxamida **130**, se llevó a cabo la reacción de ciclización para dar el cierre en la posición 3 del indol, obteniéndose la [2,3-*c*] indoloquinolinona esperada (**136a**) con un buen rendimiento (ec. 5.13).



Rendimiento cuantificado por RMN empleando estándar interno.
Rendimiento aislado entre paréntesis.

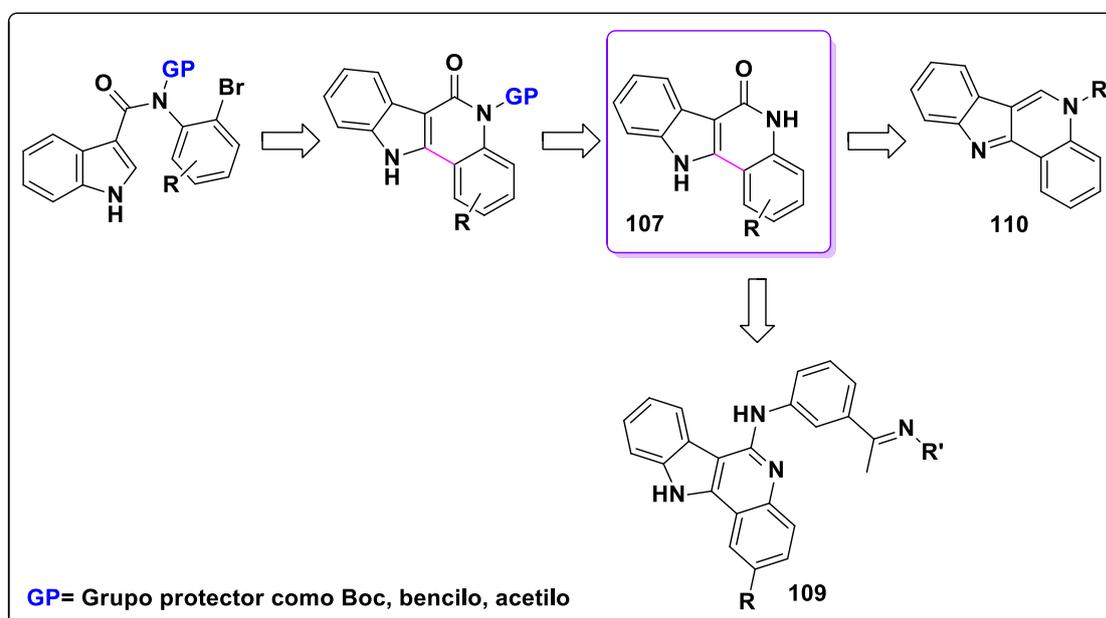
A pesar de que el tiempo de reacción se extendió a 20 h, no se logró la conversión completa del sustrato, recuperándose un 20% del mismo, resultando el sustrato **130** menos reactivo que los sustratos **127a-c** para el cierre intramolecular. Cabe destacar que la baja reactividad de los bromuros de arilo para el cierre en posición 3 del indol se ha observado previamente en la obtención de indoloquinolinonas sustituidas (ec. 5.4).²⁴ En ese caso, para el cierre en C3 fueron necesarios prolongados tiempos de reacción (más de 24 horas), mayor cantidad de Pd y un sustituyente tomador de electrones en el nitrógeno de la amida, lo que denota que la ciclización en esta posición es más difícil de realizar. La menor reactividad para la ciclización en el C3 del indol respecto de C2 en las mismas condiciones de reacción podría indicar que el mecanismo de $S_{E}Ar$ no opera en este sistema de reacción, considerando que la posición 3 es la más reactiva en dicho mecanismo,^{8a} como fue analizado en la introducción del presente Capítulo.

Por otra parte, se llevó a cabo la reacción del sustrato **132** el cual posee el nitrógeno del indol libre (ec. 5.14). El cierre intramolecular en el carbono 2 del núcleo del indol dio lugar al producto **137** con excelente rendimiento luego de 24 horas de reacción. Es importante destacar que la selectividad del sistema fue total hacia el cierre en C2, obteniéndose el compuesto **137** como único producto de reacción. En este sentido, para otros sistemas catalíticos de C-H activación donde emplean derivados de *NH*-indoles sustituidos en C3 la ciclización intramolecular dio lugar a compuestos espiro y productos de reordenamiento (**Esquema 5.9**).¹³ A diferencia de lo que ocurre con el nitrógeno de la amida, el cual es necesario proteger para evitar la desactivación del complejo de Pd,^{23,26} el nitrógeno del indol no interfiere en la reactividad del catalizador.



Rendimiento cuantificado por RMN con estándar interno.
Rendimiento aislado entre paréntesis.

La posibilidad de obtener el cierre intramolecular con sustratos que poseen el nitrógeno del indol libre permite acceder a metodologías más sencillas y eficientes para la obtención de indoloquinolinonas con los nitrógenos sin sustituir. Modificando el grupo protector del nitrógeno de la amida podría llevarse a cabo la reacción de C-H activación, y posteriormente realizar la desprotección para obtener indoloquinolinonas con los nitrógenos libres, las cuales han demostrado una importante actividad anticancerígena (**107**, **Esquema 5.16**) como fue mencionado previamente.¹⁴ Con la indoloquinolinona **107** es posible obtener antineoplásicos (**109**) por reacción con POCl_3 y diferentes anilinas¹⁵, y como también el producto natural **110** por medio de una reducción.¹⁶



Esquema 5.16. Estrategia para la obtención de la indoloquinolinona **107** y derivados (**109** y **110**)

El sistema catalítico de C-H activación desarrollado pudo ser aplicado con éxito en la ciclización intramolecular de diferentes carboxamidas bromadas empleando una baja cantidad de catalizador, y resultó ser compatible con diferentes grupos funcionales, incluso con el núcleo del indol sin proteger. Las correspondientes indoloquinolinonas se obtuvieron con muy buenos rendimientos (70-90%) y alta selectividad. Los alcances de la metodología desarrollada se podrían ampliar a sustratos con mayor impedimento estérico en el anillo de la amida y con sustituyentes donadores de electrones. A su vez, el

protocolo podría evaluarse en la construcción de anillos de más de 6 miembros y variando el puente (oxígeno y/o azufre en lugar de nitrógeno) para dar lugar a diferentes heterociclos.

5.3.2.3. Mecanismos de reacción propuestos

El término C-H activación abarca una amplia variedad de mecanismos por medio de los cuales puede llevarse a cabo la funcionalización del enlace C-H. Como fue explicado en la introducción del Capítulo, en la síntesis de heterociclos y en particular en el caso de indoles sustituidos, los mecanismos más aceptados para la reacción de Arilación Directa son: i) mecanismo tipo Heck, ii) Metalación-Desprotonación Concertada (CMD) y iii) mecanismo tipo Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr).

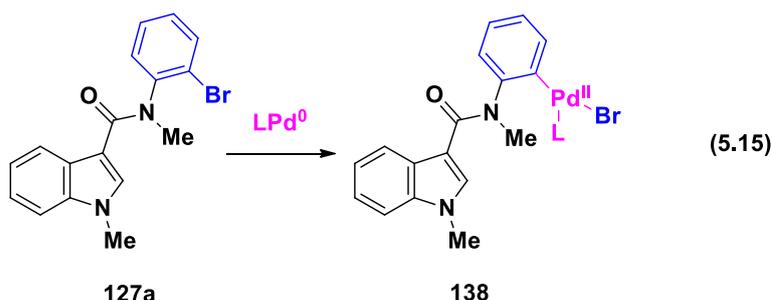
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, y los escasos estudios mecanísticos para este tipo de cierres intramoleculares de C-H activación, se planteó como objetivo encontrar una explicación para la formación de los productos de reacción observados. Principalmente, debido a que fue posible aislar un producto de reordenamiento que no había sido informado previamente para este tipo de transformaciones (**136a**), se planteó ahondar en los mecanismos de reacción operantes en la ciclización del sustrato **127a**.

De esta forma, los tres mecanismos planteados para el paso de C-H activación (Heck, CMD y S_EAr) fueron evaluados para la ciclización de **127a** mediante cálculos computacionales empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).^{*} Como nivel de cálculo se empleó PCM-M06-L/def-TZVP//Mo6-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP. El modelo computacional planteado involucra el sustrato **127a**, Pd(PMe₃)₂ como catalizador y DMA como solvente. A continuación se detallan las conclusiones más relevantes en lo que respecta a los mecanismos para la obtención de **135a** y **136a** a partir de carboxamida **127a**.³⁵

^{*} Los cálculos fueron realizados en nuestro grupo de investigación por el Lic. Daiann Sosa Carrizo, como parte de su Tesis Doctoral y en colaboración con el Prof. Israel Fernández de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense Madrid, España.

Formación de la [3, 2-c] indoloquinolinona 135a

Al tratarse de una reacción de C-H activación de Arilación Directa la primera etapa del mecanismo es común a los tres mecanismos planteados, y corresponde a una Adición Oxidativa de Pd(0) en el enlace C-X del arilo, para generar un complejo del tipo Ar-Pd(II)-Br (**138**) (ec. 5.15).



Si bien en las condiciones de reacción se parte de una fuente de Pd(II) la cual no puede llevar a cabo la Adición Oxidativa, la especie de Pd(0) se genera *in situ* por reducción, que puede estar dada entre otras cosas, por el ligando.³⁶

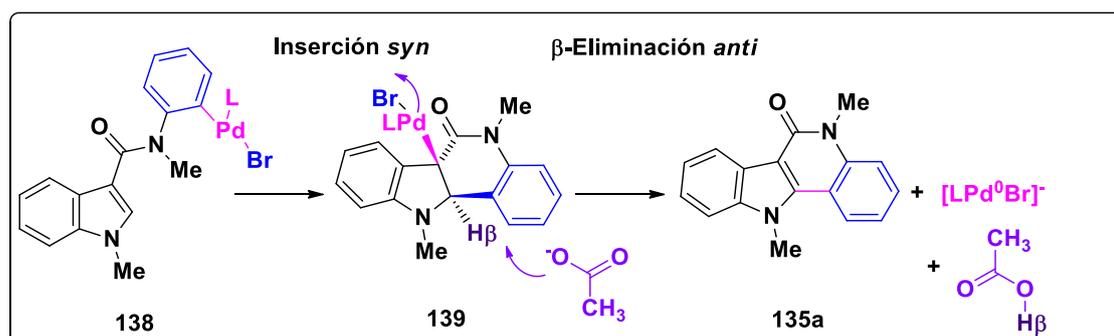
La Adición Oxidativa puede ocurrir a partir de especies de Pd del tipo PdL (monoligadas) o PdL₂ mediante un estado de transición de tres centros. Los cálculos llevados a cabo en nuestro sistema indican que la Adición Oxidativa está favorecida, tanto cinética como termodinámicamente, para las especies monoligadas de PdL, en correlación con datos informados previamente ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 4,4$ kcal/mol para PdL, y $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 16,9$ kcal/mol para PdL₂).³⁷

De acuerdo a los resultados obtenidos por DFT, y considerando que las tres propuestas mecanísticas fueron evaluadas exhaustivamente,³⁵ dos de los mecanismos propuestos presentan la menor energía para la formación de la indoloquinolinona **135a**: mecanismo tipo Heck (**Esquema 5.17**) y mecanismo CMD (**Esquema 5.19**).

✓ *Mecanismo tipo Heck*

Si se considera el **mecanismo tipo Heck** para la arilación de indoles, luego de la Adición Oxidativa ocurre la Inserción *syn* en el doble enlace del anillo del indol (con el Pd insertándose en el C3 y el arilo en el C2) generando el

intermediario **139** (**Esquema 5.17**). Por cálculos de DFT llevados a cabo en el sistema, se determinó que la etapa determinante de la velocidad es la inserción del Pd al doble enlace del indol en el C3, en concordancia con las observaciones de Fu para el mecanismo de Heck en reacciones con heterociclos.^{7b,c} En el sistema de estudio la etapa de inserción tuvo lugar con una energía de activación de 23,2 kcal/mol.

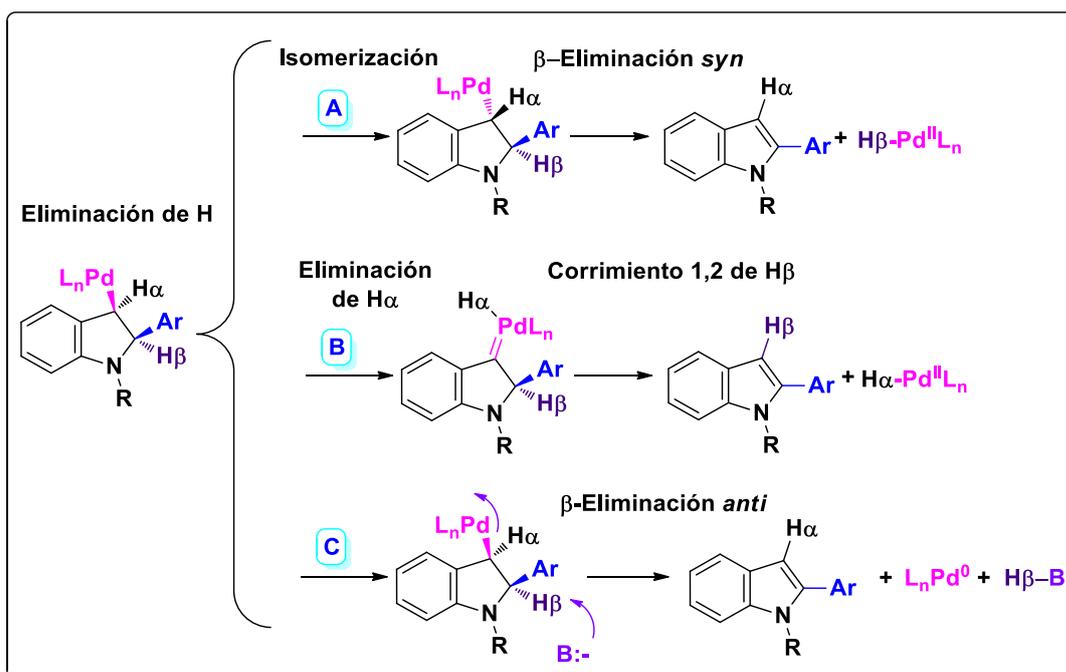


Esquema 5.17. Mecanismo tipo Heck para la síntesis de **135a**

En el mecanismo de Heck convencional el paso siguiente consistiría en una β -Eliminación de hidruro, la cual se lleva a cabo con una geometría coplanar *syn*. En el caso de este tipo de heterociclos, el proceso de β -Eliminación *syn* no puede ocurrir de la manera convencional por el arreglo *anti* entre el Pd y el H β . Bajo estas circunstancias, para que la eliminación de H ocurra existen tres posibilidades (**Esquema 5.18**):^{7c}

- A- Isomerización del Pd y posterior β -Eliminación *syn* de H.
- B- α -Eliminación de H y posterior corrimiento 1,2 del H β , que ocurre vía la formación de un carbeno de Pd.
- C- β -Eliminación *anti* de H asistida por base.

De todas las alternativas posibles para esta β -Eliminación en heterociclos, la que presenta un mecanismo de menor energía, y por ende, la más probable, es una *anti* β -Eliminación asistida por base (**C, Esquema 5.18**).^{7c} Las otras dos posibilidades para la etapa de Eliminación implicarían el movimiento de un H α al Pd (**A y B, Esquema 5.18**) y en el caso particular del sustrato **127a**, al tratarse de un indol sustituido, dicho hidrógeno no está disponible (intermediario **139**).

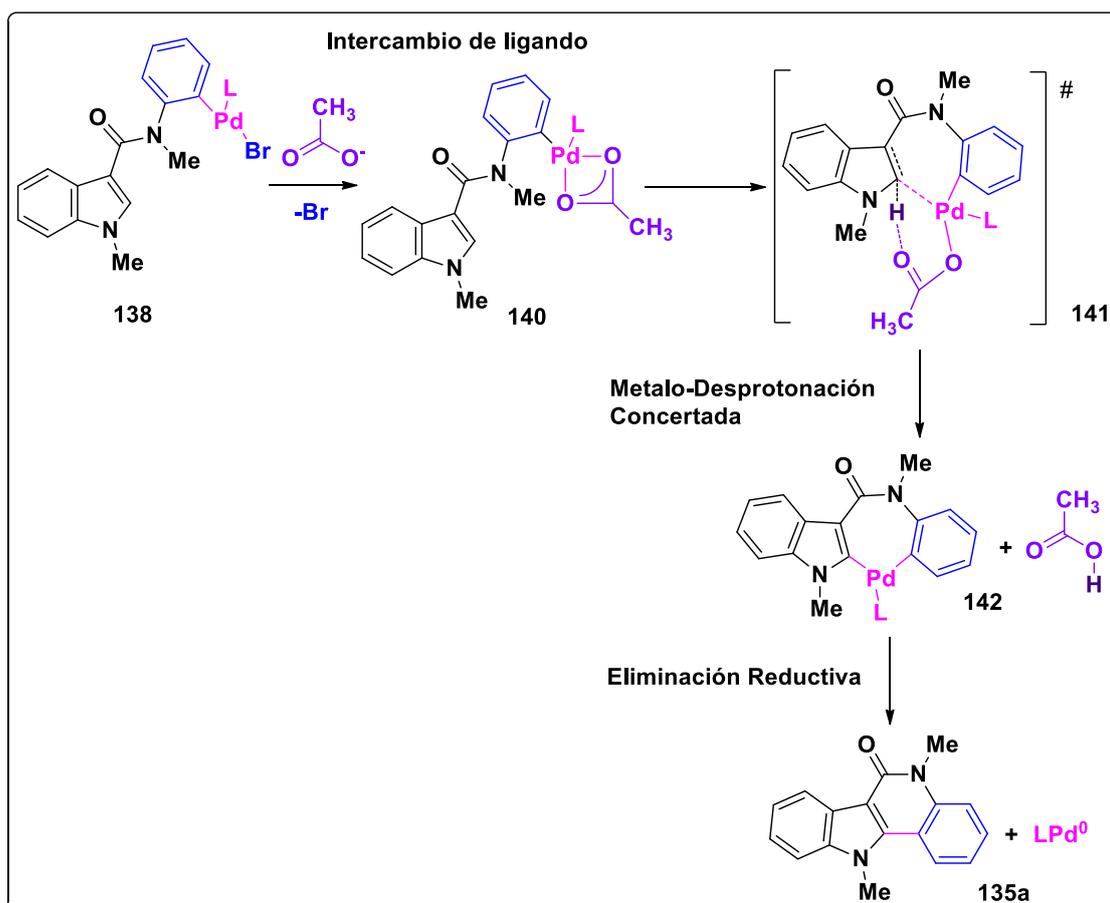


Esquema 5.18. Posibles vías de β-Eliminación de H

De esta forma, a través de un proceso concertado de *anti* β-Eliminación asistida por base, el AcO⁻ abstrae el H_β en el intermediario heterocíclico **139**, dando lugar a la indoloquinolinona **135a** y al complejo aniónico [LPd⁰Br]⁻ (**Esquema 5.17**). Por intercambio de ligando se libera el ligando aniónico Br⁻ y la especie LPd⁰ se une al sustrato para participar en un nuevo ciclo catalítico. La energía de activación calculada para este proceso es de 10,5 kcal/mol.

✓ *Mecanismo CMD*

De acuerdo a lo descrito en el **Esquema 5.7**, en un mecanismo CMD luego de la Adición Oxidativa ocurre un proceso de intercambio de ligando.^{9a} De esta forma, a partir del intermediario **138**, ocurre un intercambio del ligando halógeno del complejo de Pd por el ligando carboxilato que aporta la base, obteniéndose el complejo de Pd con AcO⁻ como ligando (**140**, **Esquema 5.18**). En base a los datos computacionales obtenidos, se determinó que el proceso de intercambio de ligando es un proceso exergónico en 17,9 kcal/mol.



Esquema 5.19. Mecanismo tipo CMD para la síntesis de **135a**

Posteriormente y de manera concertada, se forma el enlace Pd-C2 en el núcleo del indol, mientras el H es abstraído por el ligando AcO⁻ que se encuentra unido al Pd vía el estado de transición **141**, dando lugar al paladaciclo **142**. Los cálculos computacionales llevados a cabo determinaron que la Metallo-Desprotonación Concertada resultó ser la etapa determinante del mecanismo, la cual tiene una barrera de activación de 23,1 kcal/mol, en concordancia con estudios computacionales previos realizados para sistemas heterocíclicos por este mecanismo.^{9a,d} Finalmente, por medio de una Eliminación Reductiva se obtiene el cierre intramolecular en la posición 2 del indol, para dar el producto **135a**. Este proceso puede ocurrir directamente a través de especies monoligadas ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 2,8$ kcal/mol), o bien por la coordinación previa de un ligando ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 5,4$ kcal/mol) para dar **135a**. Los cálculos indican que la Eliminación Reductiva está favorecida para el proceso vía especies monoligadas.

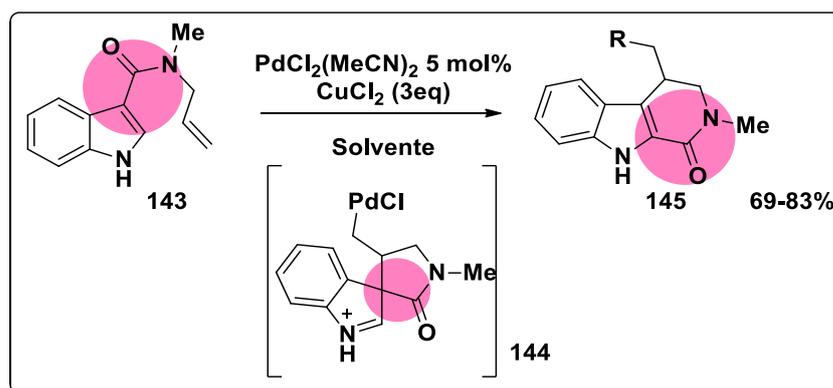
En conclusión, para dar el producto principal de la reacción **135a**, tanto en el mecanismo de Heck como en el mecanismo CMD, la arilación en posición 2 es el camino de reacción de menor energía. Ambos procesos mostraron una energía muy similar para el paso determinante de la velocidad (Heck con $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 23,2$ kcal/mol y CMD con 23,1 kcal/mol), por lo que no es posible aseverar que uno de ellos prevalezca sobre el otro para la formación de la amida **135a**.

Por otra parte, el mecanismo de S_EAr (**Esquema 5.6**) fue evaluado para la obtención de la indoloquinolinona **135a**, no obstante fue descartado por ser el más desfavorecido al presentar mayor energía para la formación del producto de reacción en comparación con los mecanismos Heck y CMD, con un $\Delta G^{\ddagger}_{298}$ calculado de 33,7 kcal/mol.³⁵ Es importante mencionar que a pesar del esfuerzo computacional realizado, no se encontraron los intermediarios de Wheland característicos. Con resultados similares algunos autores descartan la participación del mecanismo S_EAr ,^{7b,38} sin embargo, en nuestro caso se continuó con el análisis para evaluar los subsecuentes intermediarios y etapas de reacción y estos resultados se encuentran informados en el Anexo.

Formación de la [2,3-c] indoloquinolinona 136a

En lo que respecta a la indoloquinolinona **136a**, y siguiendo la tendencia general, este producto no es el esperado para el cierre intramolecular partiendo del sustrato **127a**. Sin embargo, existen antecedentes de reordenamientos en indoles sustituidos en posición 3, tal como se mostró en el **Esquema 5.9** para la síntesis de espiroindoleninas vía C-H activación.¹³

En el caso particular de indolocarboxamidas sustituidas en posición 3, también se han observado productos de reordenamiento, como es posible apreciar en el **Esquema 5.20** para una reacción de nucleopaladación.³⁹ Partiendo de la carboxamida **143**, se obtuvo el inesperado producto de ciclización en la posición 3 del indol (**145**). Los autores proponen que el producto de reordenamiento fue generado vía la formación del intermediario espiro **144** y posterior migración 1,2-carbonilo.⁴⁰



Esquema 5.20. Migración 1,2 de carbonilo en indolocarboxamidas

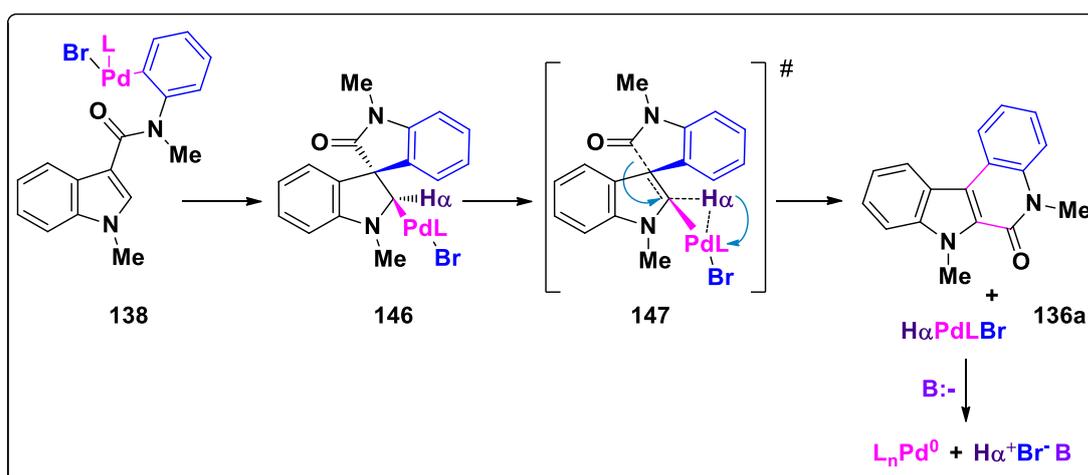
En base a estos antecedentes se analizaron posibles mecanismos de reacción para la obtención de **136a**. De los mecanismos planteados, un mecanismo tipo Heck o un mecanismo tipo $S_{E}Ar$ podrían conducir a la formación de este producto reordenado. El mecanismo CMD fue descartado desde un principio por no poseer H en el carbono 3, que es donde ocurre el cierre intramolecular y posterior reordenamiento para dar la amida **136a**, siendo el H necesario para que se lleve a cabo la Metal-Desprotonación.

Según los resultados computacionales obtenidos para la formación del producto principal de reacción **135a**, el mecanismo $S_{E}Ar$, no estaría operando para este sistema de reacción,³⁵ y por esta razón tampoco podría ser responsable de la formación de la indoloquinolinona **136a**.

Es así que se estudió la posible formación del producto minoritario de reacción **136a** a través de un mecanismo tipo Heck (**Esquema 5.21**).

Una vez transcurrida la Adición Oxidativa para dar el complejo **138** (ec. 5.15), ocurre la Inserción *syn* del Pd al C2 y el arilo al C3, dando lugar al intermediario espiro **146** (**Esquema 5.21**). Teniendo en cuenta que no hay H β presentes, no es posible que ocurra el paso de β -Eliminación de hidruro característico de las reacciones de Heck. Es así que, de manera concertada tiene lugar una eliminación del H α , donde el H se une al Pd y posteriormente ocurre una migración 1,2 de carbonilo, como puede apreciarse en el estado de transición **147**, dando lugar a la indoloquinolinona **136a** y al complejo HPdLBr. Este proceso podría ser comparado en cierta forma con el mecanismo de Eliminación α y corrimiento 1,2 de H planteado por Fu^{7b-c} para la etapa de eliminación (**B**, **Esquema 5.18**). Este paso es de muy alta energía, siendo la

etapa determinante del proceso, a diferencia del mecanismo de Heck para la formación del producto **135a**, donde la etapa determinante resultó ser la inserción (**Esquema 5.17**). Posteriormente, ocurre una Eliminación Reductiva asistida por base en el complejo HPdLBr y se regenera la especie catalíticamente activa de Pd(0).



Esquema 5.21. Mecanismo propuesto para la obtención de **136a** a partir de **127a**

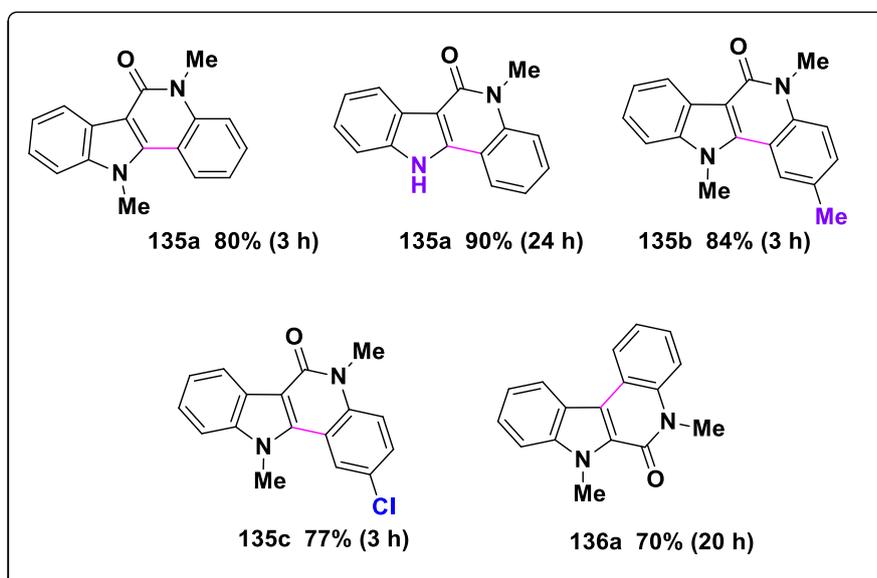
El $\Delta G^{\ddagger}_{298}$ calculado para la formación de la indoloquinolinona **136a** fue de 42,8 kcal/mol. Teniendo en cuenta el mecanismo de Heck, la formación del producto de reordenamiento **136a** es 19,6 kcal/mol más endergónica que la formación de heterociclo **135a**, lo que concuerda con los datos experimentales observados, dado que en todos los casos la amida **136a** resultó ser el producto minoritario.

5.4. CONCLUSIONES

Durante el desarrollo de este trabajo se llevó a cabo la síntesis de bromoindolocarboxamidas con diferentes sustituyentes, partiendo de sustratos comerciales, obteniéndose muy buenos rendimientos. Estos heterociclos fueron metilados y se utilizaron como precursores en la síntesis de indoloquinolinonas.

Las carboxamidas sintetizadas fueron empleadas en reacciones de C-H activación intramoleculares catalizadas por Pd. Partiendo de un sustrato modelo, se evaluaron diversas condiciones de reacción, como ser fuente de Pd, cantidad de catalizador, empleo de ligandos y aditivos, diferentes bases y solventes de reacción. Se obtuvo el correspondiente producto de interés, y fue posible identificar un subproducto de reacción, el cual no había sido descrito previamente para estas transformaciones.

De este modo, se logró desarrollar un sistema catalítico eficiente y selectivo para el cierre intramolecular con sustratos bromados, vía una reacción de C-H activación. Las indoloquinolinonas correspondientes se obtuvieron con alto rendimiento y en cortos tiempos de reacción (**Esquema 5.22**).



Esquema 5.22. Indoloquinolinonas sintetizadas en este trabajo de Tesis

Es de destacar que los sustratos más comunes en este tipo de reacciones son derivados iodados. Los ejemplos con bromo son escasos en la literatura, siendo necesarios para esos sustratos prolongados tiempos de reacción o calentamiento por MW, dando lugar a bajos rendimientos en la mayoría de los casos. En este sentido, las condiciones desarrolladas en este trabajo introducen mejoras considerables respecto de los sistemas catalíticos previamente descritos para la obtención de este tipo de heterociclos, tales como la disminución de la cantidad de catalizador, de aditivos y tiempo de reacción. El

sistema catalítico empleado resultó compatible con diversos grupos funcionales, incluso con *NH*-indolocarboxamidas.

Los mecanismos de reacción que conducen tanto al producto principal como al subproducto de reacción fueron analizados por cálculos computacionales empleando DFT, como parte de un trabajo en colaboración. Los cálculos realizados señalan que la formación del producto principal puede estar dada por dos vías competitivas: un mecanismo CMD, comúnmente planteado para este tipo de transformaciones y un mecanismo Heck con *anti* β -Eliminación, descartando la posibilidad de un mecanismo S_EAr . Cuando se obtiene el producto minoritario, el mecanismo que prevalece en la reacción es el de Heck, con migración 1,2-de acilo, siendo esta una vía mecanística de alta energía, lo que explica el bajo rendimiento de dicho producto en todos los casos.

5.5. BIBLIOGRAFÍA

1 a) Colacot, T. (Ed.). *New Trends in Cross-Coupling Reactions: Theory and Applications*. RSC Catalysis Series N° 21, Cambridge **2015**. b) Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. c) Magano, J.; Dunetz, J. Large-Scale Applications of Transition Metal-Catalyzed Couplings for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.

2 **Recopilaciones generales sobre C-H activación:** a) Dyker, G. (Ed.). *Handbook of C-H Transformations*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany **2005**. b) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. c) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. d) Chen, X.; Engle, K.; Wang, D.-H., Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. **C-H activación para la síntesis de heterociclos:** e) Beck, E.; Gaunt, M. Pd-Catalyzed C-H Bond

Functionalization on the Indole and Pyrrole Nucleus. *Top Curr. Chem.* **2010**, 292, 85. f) Seregin, I.; Gevorgyan, V. Direct Transition Metal-Catalyzed Functionalization of Heteroaromatic Compounds. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173. g) Mei, T. S.; Kou, L.; Ma, S.; Engle, K.; Yu, J.-Q. Heterocycle Formation via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization. *Synthesis* **2012**, 44, 1778. h) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A.; Itami, K.; C-H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem. Intern Ed.* **2012**, 51, 8960. i) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M.; Manzini, C. Cross-Coupling of Heteroarenes by C-H Functionalization: Recent Progress towards Direct Arylation and Heteroarylation Reactions Involving Heteroarenes Containing One Heteroatom. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 17. j) Joucla, L.; Djakovitch, L. Transition Metal-Catalysed, Direct and Site-Selective N1-, C2- or C3-Arylation of the Indole Nucleus: 20 Years of Improvements. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 673. k) Roger, J.; Gottumukkala, A.; Doucet, H. Palladium-Catalyzed C3 or C4 Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds with Aryl Halides by C-H Bond Activation. *ChemCatChem* **2010**, 2, 20.

3 a) Neufeldt, S.; Sanford, M. Controlling Site Selectivity in Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 936. b) Lyons, T.; Sanford, M. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C-H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1447.

4 a) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C.; Verma, A.; Choi, E. Biomedical Importance of Indoles. *Molecules* **2013**, 18, 6620. b) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 491. **Respecto de la síntesis de indoles ver:** c) Platon, M.; Amardeil, R.; Djakovitch, L.; Hierso, J.-C. Progress in palladium-based catalytic systems for the sustainable synthesis of annulated heterocycles: a focus on indole backbones. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3929. d) Cacchi, S.; Fabrizi, G. Update 1 of: Synthesis and Functionalization of Indoles through Palladium-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 215.

5 Con respecto a los mecanismos generales que operan en el paso de C-H activación de arilaciones directas no oxidativas: ver referencias 2b, 2c y 2g. En cuanto a los mecanismos de C-H activación que operan específicamente para el núcleo del indol consultar referencias 2e, 2f y 2j.

6 Algunos autores también proponen un mecanismo intermedio entre SEAr y CMD, conocido como Metalación-Deprotonación Electrofílica (Electrophilic Metalation-Deprotonation, EMD). Joo, J.; Tour, B.; Sames, D. C-H Bonds as Ubiquitous Functionality: A General Approach to Complex Arylated Imidazoles via Regioselective Sequential Arylation of All Three C-H Bonds and Regioselective N-Alkylation Enabled by SEM-Group Transposition. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4911.

7 a) Lautens, M.; Fang, Y.-Q. Synthesis of Novel Tetracycles Via an Intramolecular Heck Reaction with Anti-Hydride Elimination. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679. b) Tang, S. Y.; Guo, Q. X.; Fu, Y. Mechanistic Origin of Ligand-Controlled Regioselectivity in Pd-Catalyzed C-H Activation/Arylation of Thiophenes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866. c) Tang, S-Y.; Zhang, J.; Fu, Y. Theoretical Study on β -H Elimination in Heck Reactions of Heterocyclic Substrates. *Comp. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31.

8 a) Lane, B.; Brown, M.; Sames, D. Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050. b) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A.; Gevorgyan, V. Direct Pd-Catalyzed Arylation of 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333. c) Lebrasseur, N.; Larrosa, I. Room Temperature and Phosphine Free Palladium Catalyzed Direct C-2 Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926.

9 a) Gorelsky, S. Origins of Regioselectivity of the Palladium-catalyzed (Aromatic) C-H Bond Metalation-Deprotonation. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153. b) García-Cuadrado, D.; Braga, A.; Maseras, F; Echavarren, A. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. c) Campeau, L.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K.

Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581. d) Gorelsky, S.; Lapointe, D.; Fagnou, K. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848. e) Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.

10 Joucla, L.; Batail, N.; Djakovitch, L. "On Water" Direct and Site-Selective Pd-Catalysed CH Arylation of (NH)-Indoles. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2929.

11 Kozikowski, A.; Ma, D. Palladium Catalyzed Synthesis of Annelated Indoles. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 3317.

12 Guchhait, S.; Kashyap, M. Friedel-Crafts 3-(2-Bromobenzoylation) of Indoles and Intramolecular Direct Arylation: An Efficient Route to Indenoindolones. *Synthesis* **2012**, *44*, 619.

13 Wu, K. J.; Dai, L. X.; You, S. L. Palladium(0)-Catalyzed Dearomative Arylation of Indoles: Convenient Access to Spiroindolenine Derivatives. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3772.

14 a) Xiao, Z.; Waters, N.; Woodard, C.; Li, Z.; Lia, P-K. Design and Synthesis of Pfmrk Inhibitors as Potential Antimalarial Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2875. b) Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q-T.; Bernard, P.; Talapatra, S.; Kozielski, F.; Galmarini, C.; Joseph, B. Indolobenzazepin-7-ones and 6-, 8-, and 9-Membered Ring Derivatives as Tubulin Polymerization Inhibitors: Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5916. c) Parrino, B.; Carbone, A.; Muscarella, M.; Spanò, V.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Salvador, A.; Vedaldi, D.; Cirrincione, G.; Diana, P. 11-H-Pyrido [3',2':4,5]pyrrolo[3,2-c]

cinnoline and Pyrido[3',2':4,5]pyrrolo[1,2-c][1,2,3] benzotriazine: Two New Ring Systems with Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9495.

15 Chen, Y. L.; Chung, C.H.; Chen, I. L.; Chen, P. H.; Jeng, H. Y. Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluation of Indolo-, Pyrrolo-, and Benzofuro-Quinolin-2(1H)-Ones and 6-Anilinoindoloquinoline Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2705.

16 Miki, Y.; Kuromatsu, M.; Miyatake, H.; Hamamoto, H. Synthesis of Benzo-c-Carboline Alkaloid Cryptosanginolentine by Reaction of Indole-2,3-Dicarboxylic Anhydrides with Anilines. *Tet. Lett.* **2007**, *48*, 9093.

17 a) Zhang, X.; Zhang-Negrerie, D.; Deng, J.; Du, Y.; Zhao, K. Synthesis of Diversely Substituted Indoloquinolinones via Pd(II)/Cu(II)-Mediated Oxidative C–C Bond Formation and I(III)-Mediated C–N Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12750. b) Li, Y.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. A convenient Synthesis of Indoloquinolinones via 3-arylation of Indole-2-carboxamides and PIDA-mediated C–N Bond Formation. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2927. c) Construction of Indoloquinolinones Via Pd(II)-Catalyzed Tandem C-C/C-N Bond Formation: Application to the Total Synthesis of Isocryptolepine. *Tet. Lett.* **2014**, *55*, 7114.

18 Lu, S.; Zhang, W.; Pan, J.; Zhang, J. Synthesis of Pyrazolo [4,3-c]quinolin-4-ones and Indolo[3,2-c]quinolin-6-ones by the Photocyclization of *N*-Aryl-*o*-chloroheteroarenecarboxamides. *Synthesis* **2008**, 1517.

19 Shi, Z. J.; Ren, Y. W.; Li, B.; Lu, S. C.; Zhang, W. CuI-catalyzed Photochemical or Thermal Reactions of 3-(2-Azidobenzylidene)-Lactams. Application to the Synthesis of Fused Indoles. *Chem. Com.* **2010**, *46*, 3973.

20 Liang, D.; Hu, Z.; Peng, J.; Huang, J.; Zhu, Q. Synthesis of Phenanthridinones Via Palladium-Catalyzed C(Sp²)–H Aminocarbonylation of Unprotected *O*-Arylanilines. *Chem. Com.* **2013**, *49*, 173.

- 21 Li, S. H.; Ma, S. M. Quadri-Synergetic Effect for Highly Effective Carbon Dioxide Fixation and its Application to Indoloquinolinone. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2387.
- 22 Bergman, J.; Engqvist, R.; Stalhandsk, C.; Wallberg, H. Studies of the Reaction Between Indoles-2,3-Diones (Isatins) and 2-Aminobencilamine. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1033.
- 23 Mouaddib, A.; Joseph, B.; Hasnaoui, A.; Mérour, J.-Y. Synthesis of Indolo[3,2-c]quinoline and Pyrido[3',2':4,5][3,2-c]quinolone Derivatives. *Synthesis* **2000**, 549.
- 24 Rasouli, M. A.; Mahdavi, M.; Firoozpour, L.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Synthesis of Novel Indolo[2,3-c]quinolinones Via Ugi-4CR/Palladium-Catalyzed Arylation. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3931.
- 25 a) Joucla, L.; Putey, A.; Joseph, B. Synthesis of Fused Heterocycles with a Benzazepinone Moiety Via Intramolecular Heck Coupling. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 8177. b) Putey, A.; Joucla, L.; Picot, L.; Besson, T.; Joseph, B. Synthesis of Latonduine Derivatives Via Intramolecular Heck Reaction. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 867.
- 26 Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. Synthesis of Indolo-Fused Nitrogen Heterocycles. *Synthesis* **2006**, 2404.
- 27 a) Jeffery, T. On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113. **Empleo de BrNBu₄ en reacciones de C-H activación:** b) Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. Synthesis of Functionalized Quinolines Via Ugi and Pd-Catalyzed Intramolecular Arylation Reactions. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 696. c) Sreenivas, D.; Nagarajan, R. Highly Regioselective Synthesis of Indenocarbazolones Via Palladium Catalyzed Intramolecular ortho-Arylation. *Synlett* **2012**, *23*, 1007. d) Majumdar, M.; Taher, A.; Debnath, P. Palladium-Catalyzed Intramolecular Biaryl Coupling: A Highly Efficient Avenue for Benzannulated Pyranoquinolines and Julolidine

Derivatives. *Synthesis* **2009**, 793. e) Dong, J.; Roger, J.; Verrier, C.; Martin, T.; Le Goff, R.; Hoarau, C.; Doucet, H. Carbonates: Eco-Friendly Solvents For Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroaromatics. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2053. **Empleo de CINBu₄ en CH activación:** f) Basolo, L.; Beccalli, E.; Borsini, E.; Brogini, G. Efficient Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azines and Diazines Using Ligand-Free Conditions. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3486. g) Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. Direct Palladium-Catalyzed C-3 Arylation of Free (NH)-Indoles with Aryl Bromides under Ligandless Conditions. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5529.

28 Vaillard, V. A.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. Synthesis of Pyrrole and Indole Quinoxalinone and Oxazinone Derivatives by Intramolecular Copper-Catalyzed Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4927.

29 Jiang, X.; Tiwari, A.; Thompson, M.; Chen, Z.; Cleary, T.; Lee, T. A practical Method for *N*-Methylation of Indoles Using Dimethyl Carbonate. *Org. Proc. Res. Devel.* **2001**, *5*, 604.

30 Barluenga, J.; Bayon, A.; Asensio, G. A New and Specific Method for the Monomethylation of Primary Amines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1334.

31 Li, H.; Yang, H.; Petersen, J.; Wang, K. Biradicals/Zwitterions from Thermolysis of Enyne-Isocyanates. Application to the Synthesis of 2(1H)-Pyridones, Benzofuro[3,2-c]pyridin-1(2H)-ones, 2,5-Dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-ones, and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4500.

32 Tokmakov, G. P.; Zemlyanova, T. G.; Grandberg, I. Synthesis of 5,7-Dihydro-6H-Indo-[2,3-C]Quinol-6-Ones. *Chem. Heteroc. Comp.*, **1994**, *30*, 434.

33 Cabe destacar que si bien los espectros de **135a** coincidían con los descritos en la literatura (referencia 31) los espectros obtenidos RMN para **136a** no correlacionaban con los reportados en bibliografía (referencia 32), lo que originó

dudas respecto a la estructura de este compuesto. Tanto los espectros IR como los espectros de MS de alta resolución llevados a cabo resultaron ser muy similares, lo que mostraba que ambos compuestos eran isómeros estructurales. Planteando diferentes posibilidades para el entonces desconocido producto **136a**, se realizaron secuencias de experimentos de RMN de NOE selectivo (*Nuclear Overhauser Effect*, RMN de largo alcance) sobre los compuestos **135a** y **136a**. De esta forma pudo llevarse a cabo la asignación completa por RMN de los productos obtenidos en la reacción, confirmando inequívocamente la estructura de ambas indoloquinolinonas (ver asignación en la Sección Experimental). A su vez, la estructura de la indoloquinolinona **136a** fue confirmada llevando a cabo su síntesis a partir de la carboxamida **130** (ec. 5.13), denotando que la caracterización reportada en bibliografía (referencia 32) era incorrecta.

34 Respecto al empleo de Cl en fuentes de Pd ver: a) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. Intimate Mechanism of Oxidative Addition to Zerovalent Palladium Complexes in the Presence of Halide Ions and its Relevance to the Mechanism of Palladium-Catalyzed Nucleophilic Substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531. **Algunos ejemplos del empleo de PdCl₂(PPh₃)₂ en la síntesis de heterociclos vía CH activación:** b) Bringmann, G.; Jansen, J.; Rink, H. Regioselective and Atropisomeric-Selective Aryl Coupling to Give Naphthyl Isoquinoline Alkaloids: The First Total Synthesis of Ancistrocladine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913. c) Bringmann, G.; Jansen, J.; Reusher, H.; Rbenucker, M. First Total Synthesis of (-)-Dioncophylline A ("Triphyphylline") and Selected Stereoisomers: Complete (Revised) Stereostructure. *Tet. Lett.* **1990**, *31*, 643. d) Qabaja, G; Jones, B. Annulation Strategies for Benzo[b]fluorene Synthesis: Efficient Routes to the Kinafluorenone and WS-5995 Antibiotics. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7187.

35 Para una discusión más detallada de todas las vías mecánicas posibles evaluadas por DFT para la obtención de **135a** y **136a**, ver Anexo I.

36 Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. Evidence of the Formation of Zerovalent Palladium From Pd(OAc)₂ and Triphenylphosphine. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.

37 a) Goossen, L.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. Palladium Monophosphine Intermediates in Catalytic Cross-Coupling Reactions: A DFT Study. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. b) McMullin, C.; Jover, J.; Harvey, J.; Fey, N. Accurate Modelling of Pd(0) + PhX Oxidative Addition Kinetics. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833.

38 Sun, H.-Y.; Gorelsky, S.; Stuart, D.; Campeau, L.; Fagnou, K. Mechanistic Analysis of Azine N-Oxide Direct Arylation: Evidence for a Critical Role of Acetate in the Pd(OAc)₂ Precatalyst. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.

39 Broggin, G.; Barbera, V.; Beccalli, E.; Borsini, E.; Galli, S.; Lanza, G.; Zecchia, G. Palladium(II)/Copper Halide/Solvent Combination for Selective Intramolecular Domino Reactions of Indolecarboxylic Acid Allyl-amides: An Unprecedented Arylation/Esterification Sequence. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 159.

40 Este tipo de migraciones han sido propuestas previamente para ciclizaciones vía Sustitución Electrofílica Aromática sin metales de transición: a) Ganosm, A.; Heathcock, C. Stereochemical Test of the Mechanism of Electrophilic Substitution in 3-Substituted Indoles. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 439. b) Jackson, A.; Smith, P. A New Theory of Electrophilic Substitution in 3-Substituted Indoles. *Chem. Com.* (London) **1967**, 264.

CAPÍTULO VI

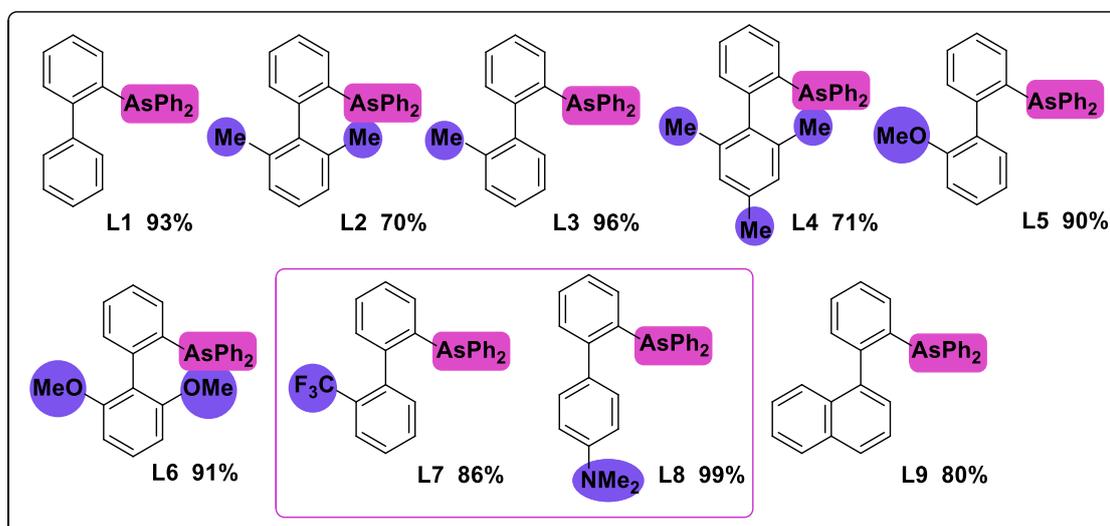
CONCLUSIONES GENERALES



6.1. CONCLUSIONES GENERALES

En este trabajo de Tesis Doctoral se abordaron diversos aspectos de las reacciones catalizadas por metales de transición, particularmente Pd y Au, y sus aplicaciones en síntesis orgánica.

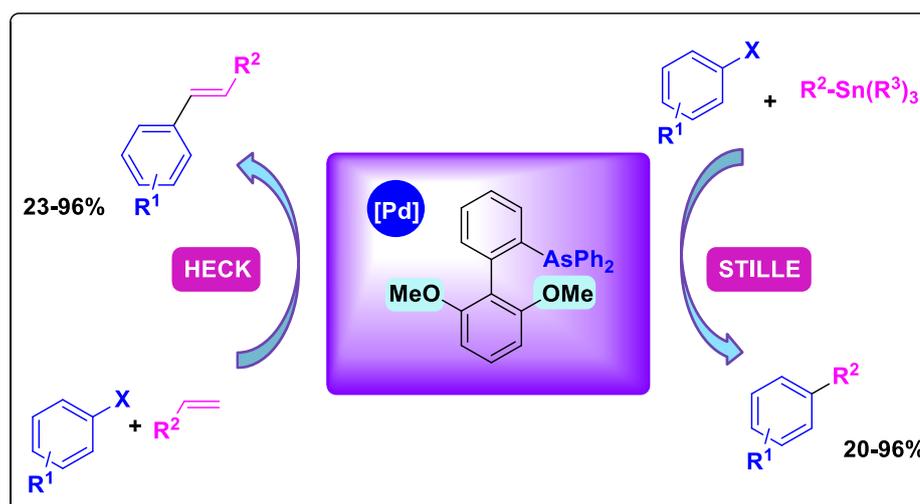
En primer lugar se sintetizó una familia de ligandos biarilarsina con diferentes propiedades estéricas y electrónicas, y dos de estos ligandos no habían sido descritos previamente. La introducción del heteroátomo de As se llevó a cabo por medio de una arsinación catalizada por Pd, y la construcción del esqueleto biarilo se realizó a través de la reacción de Suzuki-Miyaura empleando activación por microondas (MW). Los correspondientes ligandos arsina se obtuvieron con excelentes rendimientos, y el calentamiento eficiente por MW permitió disminuir notablemente los tiempos de reacción respecto del calentamiento convencional (**Esquema 6.1**). Asimismo, se estudió un protocolo para la obtención de complejos de Pd/ligandos arsina con el ligando **L6**, no obstante no fue posible realizar su completa caracterización.



Esquema 6.1. Ligandos biarilarsinas sintetizados durante este trabajo de tesis

En una segunda etapa, los ligandos arsina sintetizados fueron empleados en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd (**Esquema 6.2**). El estudio se llevó a cabo en la reacción de Heck, donde fue posible observar una marcada relación estructura/actividad para los distintos ligandos. Los ligandos con las

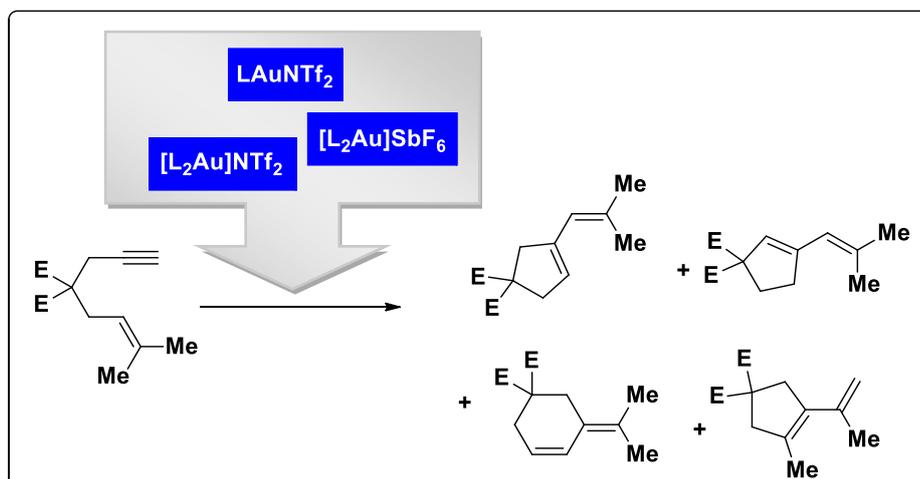
posiciones *orto*-sustituidas en el anillo del biarilo que no contiene el heteroátomo resultaron ser los más eficientes, destacándose el ligando arsina **L6**. La reactividad del complejo Pd/**L6** se debe probablemente al efecto de los sustituyentes -OMe y su participación en interacciones Pd-O o Pd-C *ipso*, las cuales han sido descritas para ligandos fosfina similares. El sistema catalítico desarrollado permitió la obtención de diferentes alquenos con excelentes rendimientos para iodo y bromoarenos y distintas olefinas. A su vez, el ligando **L6** fue empleado en la reacción de Stille, mostrando un desempeño moderado en los acoplamientos entre bromuros de arilo y diferentes estannanos. Con las condiciones de reacción optimizadas para ambas reacciones, fue posible llevar a cabo la síntesis de un estilbeno sustituido a través de una secuencia de reacciones en tándem Stille-Heck.



Esquema 6.2. Evaluación del ligando arsina **L6** en reacciones de Heck y Stille

Por otra parte, se estudió la coordinación de ligandos arsina como AsPh_3 y el ligando arsina **L6** en la formación de complejos de Au(I), llevando a cabo la síntesis de complejos monoarsina y diarsina con distintos contraiones, realizando a su vez análisis comparativos con un ligando fosfina estructuralmente análogo a **L6**. Es importante destacar que este trabajo constituye el primer antecedente de la formación de complejos de Au(I) con ligandos biarilarsina, los cuales fueron en su mayoría caracterizados por Difracción de Rayos X. Asimismo, se evaluó la actividad catalítica de algunos de los complejos de Au(I)-ligandos arsina sintetizados, en la reacción de cicloisomerización de 1,6-eninas (**Esquema 6.3**).

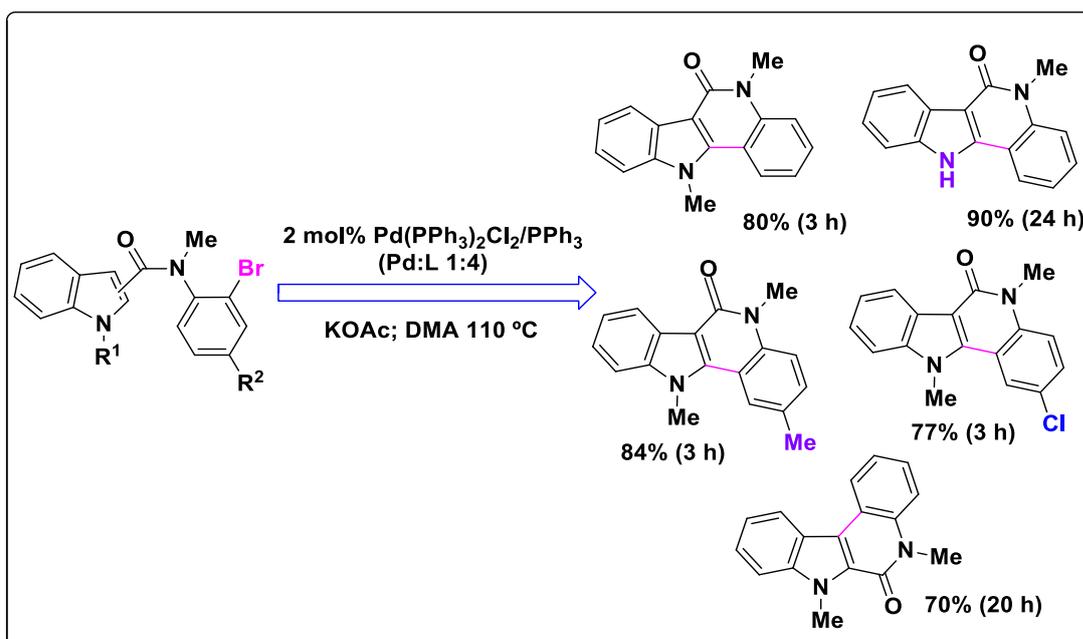
Este sistema permitió evaluar aspectos tales como la estabilidad y la reactividad de los complejos obtenidos, de forma tal que aquellos complejos con dos ligandos arsina resultaron ser más estables, no obstante mostraron menor reactividad que los complejos monoarsina, observándose también un efecto con el contraión empleado.



Esquema 6.3. Evaluación de la actividad catalítica de complejos de Au(I)

Es importante remarcar que a lo largo del presente trabajo de Tesis se abordó el estudio de ligandos arsinas abarcando tanto su síntesis, la posterior aplicación en diversos sistemas catalíticos de Pd, como así también la formación de complejos con Au y la evaluación de la actividad catalítica de los mismos. Estos resultados representan un importante aporte al área de la síntesis y aplicación de ligandos arsinas, y al conocimiento de su comportamiento en sistemas catalíticos con metales de transición.

Por último, se llevó a cabo la síntesis de indoloquinolinonas empleando reacciones de C-H Activación intramoleculares catalizadas por Pd. Se realizó un estudio sistemático de condiciones de reacción empleando bromoindolocarboxamidas como sustratos de partida. Bajo las condiciones optimizadas se obtuvieron diferentes indoloquinolinonas con muy buenos rendimientos, en cortos tiempo de reacción y con baja carga de catalizador. De esta forma, el sistema catalítico desarrollado introdujo mejoras considerables respecto de los métodos descriptos en bibliografía (**Esquema 6.4**).



Esquema 6.4. Síntesis de indoloquinolinonas vía la reacción de C-H Activación catalizada por Pd

Por otra parte, durante la optimización del sistema fue posible caracterizar un subproducto de reacción que no había sido descrito previamente para este tipo de reacciones intramoleculares. Los mecanismos de formación del producto principal como así también del subproducto fueron estudiados mediante cálculos computacionales empleando DFT (*Density Functional Theory*).

Esta metodología de C-H activación permitió no sólo ampliar la aplicación de sistemas catalíticos de Pd como herramienta de síntesis, sino además desarrollar un protocolo eficiente para la obtención de una familia de indoloquinolinonas.

CAPÍTULO VII

SECCIÓN EXPERIMENTAL



CAPÍTULO VII

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Detalle del contenido

7.1. PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS GENERALES

7.1.1. Instrumental de análisis

7.1.2. Materiales generales

7.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO II

7.2.1. Reactivos utilizados

7.2.2. Métodos sintéticos

7.2.2.1. Síntesis de 2-(bromofenil)difenilarsina (**14**)

7.2.2.2. Síntesis de los ligandos biarilarsina **L1-L9**

7.2.2.3. Síntesis del complejo Pd/**L6** (**18**)

7.2.3. Caracterización de los compuestos sintetizados

7.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO III

7.3.1. Reactivos utilizados

7.3.2. Métodos sintéticos

7.3.2.1. Síntesis del ligando diOMeBP **L10**

7.3.3. Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

7.3.3.1. Reacción de Heck

7.3.3.2. Reacción de Stille

7.3.3.3. Secuencia Stille-Heck acoplada

7.3.4. Caracterización de los compuestos sintetizados

7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO IV

7.4.1. Instrumental de análisis

7.4.2. Materiales generales

7.4.3. Reactivos utilizados

7.4.4. Métodos sintéticos

7.4.4.1. Síntesis de los complejos LAuCl (**64**)

7.4.4.2. Síntesis de los complejos LAuX, [LAu(S)]X, [L₂Au]X y [LAuL']X
(X= NTf₂ y SbF₆)

7.4.4.3. Síntesis de la 1,6-enina **89**

7.4.5. Procedimiento general para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I)

7.4.4. Caracterización de los compuestos sintetizados

7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO V

7.5.1. Reactivos utilizados

7.5.2. Métodos sintéticos

7.5.2.1. Síntesis de 2-bromo-*N*-metilanilina (**131**)

7.5.2.2. Síntesis de las indolocarboxamidas **125**, **129** y **132**

7.5.2.3. Síntesis de las indolocarboxamidas **127** y **130**: metilación de los nitrógenos del indol y de la amida

7.5.3. Procedimiento general para las reacciones de C-H Activación catalizadas por Pd

7.5.4. Caracterización de los compuestos sintetizados

7.6. BIBLIOGRAFÍA

7.1. PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS GENERALES

7.1.1. Instrumental de análisis

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

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

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{19}F fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker FT-400, operando a 400 MHz en ^1H , 101 MHz en ^{13}C , 121 MHz en ^{31}P y 377 MHz en ^{19}F , empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) o DMSO deuterado (DMSO-d_6) como solventes. El software de procesamiento de los espectros de RMN utilizado fue MestReNova. Los desplazamientos químicos (δ) 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), c (cuatriplete), quin. (quintuplete) y sex. (sextuplete) o la combinación entre ellos.

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Büchi 510, y se informan sin corrección. Para las purificaciones por microdestilación al vacío, se utilizó un equipo Küghelrohr modelo Büchi GKR-51.

Las reacciones con irradiación de microondas (MW) 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 y por ^1H RMN se utilizó el método del estándar interno. Para ello se emplearon muestras auténticas, ya sea comerciales o aisladas previamente en el caso de compuestos nuevos.

7.1.2. Materiales generales

En 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. Metanol, etanol y acetonitrilo fueron utilizados sin purificación previa.

Los solventes de reacción tolueno, dioxano, THF y DME fueron tratados con tamices moleculares (4 Å), dejándolos reposar por espacio de 20 horas. Posteriormente, fueron destilados con Na/benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno. La DMF y la DMA fueron destiladas al vacío con burbujeo de nitrógeno. En todos los casos se emplearon recipientes adecuados para el almacenamiento de los solventes bajo atmósfera inerte y fueron manipulados empleando sistema de cánulas y jeringas. Tanto en las reacciones, como en los procedimientos de extracción se empleó agua Mili-Q.

7.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO II

7.2.1. Reactivos utilizados

AsPh₃, Na metálico, *n*-Bu₃SnCl, *t*-BuOH, (PPh₃)₂PdCl₂, PdCl₂(C₆H₅CN)₂, PPh₃, Pd(OAc)₂, P(dba)₂, PCy₃, (*o*-bph)PCy₂, (*o*-bph)P*t*-Bu₂, Ba(OH)₂, NaOH, K₃PO₄, 1-bromo-2-iodobenceno (**13**), ácido fenilborónico (**15a**), ácido (2,6-dimetil)fenilborónico (**15b**), ácido (2-metil)fenilborónico (**15c**), ácido (2,4,6-trimetil)fenilborónico (**15d**), ácido (2-metoxi)fenilborónico (**15e**), ácido (2,6-dimetoxi)fenilborónico (**15f**), ácido (2-trifluormetil)fenilborónico (**15g**), ácido (4-

dimetilamino)fenilborónico (**15h**) y ácido 1-naftilborónico (**15i**) fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa.

7.2.2. Métodos sintéticos

7.2.2.1. Síntesis de 2-(bromofenil)difenilarsina (**14**)

La arsina bromada **14** se sintetizó siguiendo la metodología descrita en bibliografía.¹ En un balón de tres bocas de 500 mL, equipado con un condensador de tipo dewar con alcohol etílico enfriado con aire líquido, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético, se condensaron 400 mL de NH₃ líquido, previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregó trifenilarsina (1 mmol) y Na metálico (2 mmol) en pequeñas porciones. La formación del anión Ph₂As⁻ se concluyó una vez que ya no se observó sólido en suspensión. Así mismo, la mezcla de reacción permaneció azul durante 30 minutos. Este color se debe a un exceso de electrones solvatados, y su permanencia durante un tiempo de reacción prolongado implica que se consumió completamente el reactivo AsPh₃. Al cabo de este tiempo, se adicionó *t*-BuOH (1 mmol) 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 Ph₂As⁻. En este punto se adicionó al medio *n*-Bu₃SnCl (1 mmol). Después del agregado, la reacción se decoloró y se observó la formación de una suspensión gris.

Se dejó evaporar el NH₃ líquido y se obtuvo un residuo sólido blanquecino correspondiente a *n*-Bu₃SnAsPh₂ (**11**). Posteriormente, este sólido se solubilizó en tolueno anhidro (15 mL) 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 Schlenck contenía el electrófilo 1-bromo-2-iodobenceno (**13**)² (0,7 mmol) y el catalizador (PPh₃)₂PdCl₂ (1,5 mol %). Con corriente positiva de nitrógeno, se realizó el agregado de la solución del organoestannano (**11**), ante el cual se observó que la mezcla de reacción tomó

un color borravino intenso. La reacción se mantuvo a 100 °C en un baño de glicerina por 24 horas, luego del cual se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Posteriormente se agregó H₂O (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Finalmente, la fase orgánica se extrajo con H₂O (20 mL), se secó sobre NaSO₄ 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.

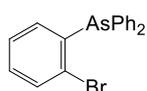
7.2.2.2. Síntesis de los ligandos biarilarsina L1-L9

El siguiente procedimiento es representativo de todas las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki desarrolladas en el Capítulo II. En un tubo de reacción de 10 mL específico para reacciones de MW, equipado con un agitador magnético y un adaptador para proporcionar atmósfera de nitrógeno, se colocó Pd(OAc)₂ (1 mol%, 0,01 mmol), PPh₃ (Pd:L 1:4, 0,04 mmol), 2-(bromofenil)difenilarsina (**14**) (1 mmol), ácido borónico (**15a-i**) (1,5 mmol) y K₃PO₄ (2 mmol), junto con 4 mL de dioxano y 1 mL de agua. El tubo se cerró con una tapa adecuada para llevar a cabo reacciones de MW en sistema cerrado y la mezcla se calentó a 150 °C empleando el método de calentamiento dinámico (temperatura fija, potencia variable) por el tiempo de reacción especificado en la **Tabla 2.2**. En el caso de los ácido borónicos **15b** y **15d** se empleó Pd(dba)₂ (3 mol%, 0,03 mmol) como fuente de Pd y se realizó un segundo agregado de 1,5 mmol de ácido borónico tras 40 min (**15b**) y 50 min (**15d**) de reacción. Después de finalizada la reacción y una vez que el recipiente alcanzó la temperatura ambiente, se agregó H₂O (20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre NaSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. Los ligandos obtenidos fueron analizados por TLC (*Thin Layer Chromatography*), CG y CG-EM y purificados por columna cromatográfica con sílica-gel.

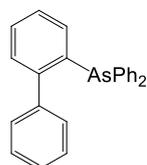
7.2.2.3. Síntesis del complejo Pd/L6 (18)

El complejo Pd/L6 se sintetizó siguiendo un procedimiento descrito en bibliografía para la síntesis de complejos Pd/fosfinas biarilo.^{3a} En un tubo de Schlenk equipado con una barra magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0,51 mmol de PdCl₂(C₆H₅CN)₂ y 0,51 mmol del ligando diOMeBAs L6 en 8 mL de tolueno anhidro. La suspensión se calentó a 90 °C por 3 horas, adquiriendo un color amarillo, y posteriormente se continuó agitando a temperatura ambiente por 24 horas. Al finalizar la reacción se obtuvo un precipitado anaranjado que fue separado por filtración y lavado con éter etílico (25 mL) y CH₂Cl₂ (25 mL). Se obtuvo un polvo muy fino, que fue secado al vacío. El polvo resultante fue a su vez purificado por columna cromatográfica,^{3b} y se llevó a cabo su análisis por RMN y por HPLC-EM, no obstante los datos obtenidos no fueron concluyentes para determinar el número de coordinación del metal. Se intentó recristalizar la muestra en un gran número de solventes, sin embargo no fue posible obtener cristales para realizar la caracterización por Difracción de Rayos X, manteniendo siempre la consistencia de polvo.

7.2.3. Caracterización de los compuestos sintetizados

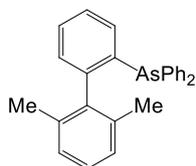


(2-Bromofenil)difenilarsina (14).¹ El compuesto **14** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (83 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,64-7,62 (1 H, m); 7,41-7,36 (11 H, m); 7,28-7,21 (1 H, m); 6,92-6,90 (1 H, m). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 141,85; 138,88; 134,88; 133,93; 132,78; 130,28; 128,91; 128,78; 127,63. **MS: m/z (%):** 384 (23), 304 (1), 230 (50); 227 (95), 152 (100), 126 (5), 101 (3), 77 (8), 51 (8).

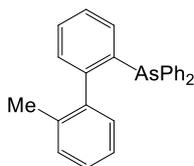


Bifenil-2-il-difenilarsina (L1).¹ El compuesto **L1** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (85 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,47-7,19 (19

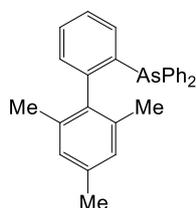
H, m). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 148,44; 142,54; 140,54; 139,09; 134,57; 134,23; 130,14; 129,94; 128,91; 128,84; 128,59; 128,08; 127,82; 127,59. **MS: m/z (%):** 383 (13), 382 (44), 230 (6), 229 (17), 228 (72), 227 (100), 153 (9), 152 (53), 151 (9).



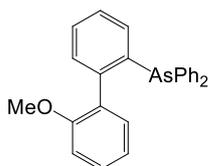
2-Difenilarsina-2',6'-dimetilbifenil (L2).⁴ El compuesto **L2** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (65 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,40-7,37 (1 H, m); 7,29-7,17 (13 H, m); 7,10 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz); 7,03 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz); 1,79 (6 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 146,92; 141,67; 140,20; 140,04; 136,71; 134,59; 134,13; 129,54; 129,38; 128,82; 128,55; 127,84; 127,67; 127,43; 21,10. **MS: m/z (%):** 410 (77), 395 (60), 317 (8), 255 (31), 241 (100), 227 (17), 179 (37), 165 (64), 152 (32), 91 (14), 77 (14), 51(12).



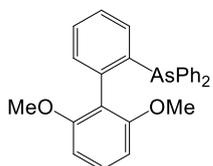
2-Difenilarsina-2'-metilbifenil (L3).⁴ El compuesto **L3** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (88 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,42-7,18 (16 H, m); 7,08-7,04 (1 H, m); 6,91 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz); 2,05 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 147,45; 141,61; 139,95; 139,90; 139,69; 136,03; 134,00; 133,94; 133,84; 130,43; 129,80; 129,62; 128,51; 127,74; 127,57; 125,05; 20,51. **MS: m/z (%):** 396 (89), 381 (74), 303 (12), 241 (84), 227 (100), 165 (88), 152 (50), 139 (6), 115 (6), 91 (8), 78 (9), 51 (6).



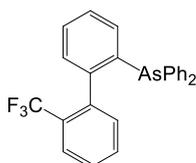
2-Difenilarsina-2',4',6'-trimetilbifenil (L4).⁴ El compuesto **L4** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (62 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,39-7,36 (1 H, m); 7,29-7,22 (13 H, m); 7,09 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz); 6,87 (2 H, s); 2,33 (3 H, s); 1,77 (6 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 147,05; 140,38; 140,19; 138,88; 137,33; 136,50; 134,62; 134,10; 129,85; 129,36; 128,81; 128,51; 128,24; 127,58; 21,55; 21,02. **MS: m/z (%):** 425 (29), 424 (84), 410 (18), 409 (75), 270 (19), 269 (37), 255 (100), 227 (13), 194 (22), 193 (27), 179 (44), 178 (31), 165 (22), 152 (20), 91 (9).



2-Difenilarsina-2'-metoxibifenil (L5).⁴ El compuesto **L5** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (83 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,37 (1 H, td, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 7,32-7,16 (14 H, m); 7,09 (1 H, dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz); 6,91 (1 H, td, $J = 7,2$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 6,82 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz); 3,41 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 156,91; 144,98; 141,29; 140,63; 140,43; 134,49; 134,05; 131,77; 131,33; 130,52; 129,38; 128,81; 128,73; 128,65; 128,35; 128,23; 127,78; 120,40; 110,60; 55,11. **MS: m/z (%):** 412 (9), 382 (30), 381 (100), 303 (6), 257 (24), 243 (11), 228 (10), 227 (23), 213 (13), 168 (11), 152 (16), 151 (9), 139 (9).

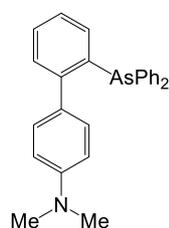
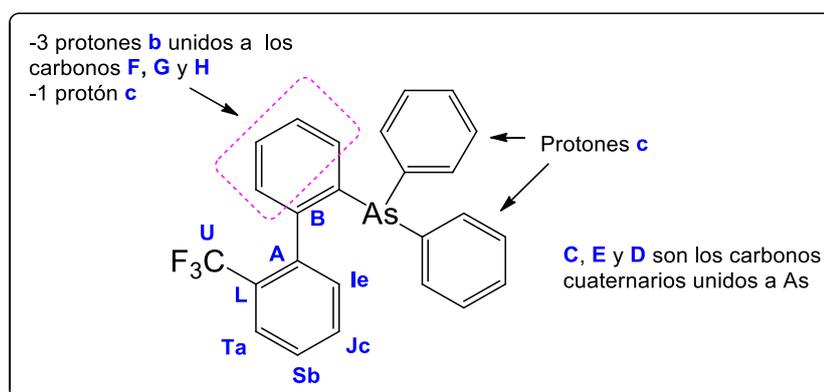


2-Difenilarsina-2',6'-dimetoxibifenil (L6).⁴ El compuesto **L6** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (83 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,41-7,39 (1 H, m); 7,29-7,22 (13 H, m); 7,18-7,16 (1 H, m); 6,53 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz); 3,46 (6 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 158,16; 141,13; 140,96; 134,30; 134,07; 131,14; 129,53; 128,78; 128,57; 128,16; 127,70; 119,63; 103,90; 55,71. **MS: m/z (%):** 442 (8), 411 (100), 396 (8), 273 (8), 257 (8), 227 (12), 214 (10), 152 (7), 77 (5), 51 (6).



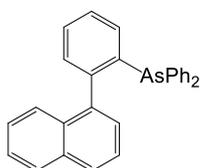
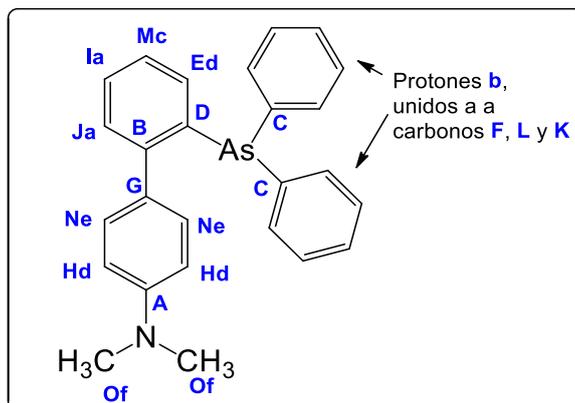
2-Difenilarsina-2'-trifluorometilbifenil (L7). El compuesto **L7** se aisló como un sólido blanco (Pf: 127,2-128,4 °C), por cromatografía en columna empleando éter de petróleo/diclorometano 80:20 (75 %). El sólido obtenido se recristalizó de acetonitrilo y se obtuvieron cristales cúbicos. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,75 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz) (a); 7,44 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz) (b); 7,37-7,23 (12 H, m) (c); 7,19-7,16 (3 H, m) (d); 6,92 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz) (e). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 144,97 (A); 140,91 (1 C, d, $J = 1,7$ Hz) (B); 140,14 (C); 139,93 (D); 139,68 (E); 134,08 (F); 134,02 (G); 133,67 (H); 132,66 (I); 130,73 (J); 129,74 (K); 129,12 (1 C, c, $J = 29,0$ Hz) (L); 128,74 (M); 128,66 (N); 128,55 (O); 128,33 (P); 128,25 (Q); 127,92 (R); 127,86 (S); 126,04 (1 C, q, $J = 5,2$ Hz) (T); 124,21 (1 C, q, $J = 272,6$ Hz) (U). **¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = -57,88. **RMN 2D (COSY)** $\delta_H/\delta_H =$ 7,75/7,44; 7,44/7,37; 7,37/6,92. **RMN 2D (HSQC)** $\delta_H/\delta_C =$ 7,75/126,04; 7,44/127,86; 7,37/127,92; 7,37/128,25;

7,37/128,33; 7,37/128,55; 7,37/128,66; 7,37/128,74; 7,37/129,74; 7,37/130,73; 7,37/133,67; 7,19/134,02; 7,19/134,08; 6,92/132,66. **RMN 2D (HMBC)** δ_H/δ_C = 7,75/124,21; 7,75/130,73; 7,75/140,91; 7,44/126,04; 7,44/132,66; 7,19/133,67; 7,19/144,97; 6,92/144,97. **MS: m/z (%)**: 451 (11), 450 (25), 382 (7), 381 (17), 227 (17), 202 (12), 201 (9), 184 (16), 183 (100), 181 (5), 171 (9), 154 (16), 152 (15), 151 (12). **HRMS (EI)**: calculado para $C_{25}H_{18}AsF_3$ 451,0655 g/mol, encontrado $[M+H]^+$ 451,0649. Dada la complejidad del sistema aromático, solo pudieron realizarse las asignaciones en uno de los anillos del bifenilo, teniendo en cuenta los acoplamientos C-F.



2-Difenilarsina-4'-*N,N*-dimetilbifenil (L8). El compuesto **L8** se aisló como un sólido blanco (Pf: 156,1-157,0 °C), por cromatografía en columna empleando éter de petróleo/acetato de etilo 95:5 (92 %). El sólido obtenido se recristalizó de acetonitrilo y se obtuvieron cristales de tipo aguja. **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) = 7,35 (2 H, d, J = 3,8 Hz) (**a**); 7,31-7,27 (10 H, m) (**b**); 7,21-7,17 (1 H, m) (**c**); 7,13-7,09 (3 H, m) (**d**); 6,67-6,63 (2 H, m) (**e**); 2,95 (6 H, s) (**f**). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) = 149,82 (**A**); 148,53 (**B**); 140,86 (**C**); 138,78 (**D**); 134,56 (**E**); 134,02 (**F**); 130,55 (**G**); 130,46 (**H**); 130,06 (**I**); 128,66 (**J**); 128,62 (**K**); 128,25 (**L**); 126,89 (**M**); 111,75 (**N**); 40,63 (**O**). **RMN 2D (COSY)** δ_H/δ_H = 7,21/7,35; 7,13/7,21; 6,67/7,13. **RMN 2D (HSQC)** δ_H/δ_C = 7,35/130,06; 7,35/128,66; 7,31/134,02; 7,31/128,66; 7,31/128,62; 7,31/128,25; 7,21/126,88; 7,13/134,56; 7,13/130,46; 6,67/111,75; 2,95/40,63. **RMN 2D (HMBC)** δ_H/δ_C = 7,35/148,53; 7,35/134,56; 7,35/126,89; 7,31/140,86; 7,31/134,02; 7,31/128,62; 7,31/128,25; 7,21/130,06; 7,13/149,82; 7,13/148,53; 7,13/130,46; 7,13/128,66; 6,67/130,55; 6,67/111,75; 2,95/149,82; 2,95/40,63. **MS: m/z (%)**: 425 (18), 281 (21), 270 (21), 209 (13), 208

(18), 207 (100), 133 (13), 96 (18), 73 (22), 44 (50), 43 (11), 40 (28). **HRMS (EI):** calculado para C₂₆H₂₄AsN 426,1203 g/mol, encontrado [M+H]⁺ 426,1197.



1-(2-Difenilarsinafenil)naftaleno (L9).⁴ El compuesto **L9** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo (70 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,87-7,81 (2 H, m); 7,46-7,10 (20 H, m). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 145,99; 140,67; 140,30; 139,98; 139,57; 133,99; 133,76; 133,72; 133,35; 132,35; 130,62; 128,51; 128,36; 128,26; 128,20; 128,06; 127,89; 127,86; 127,81; 126,38; 125,83; 125,66; 124,68. **MS: m/z (%):** 433 (15), 432 (51), 354 (10), 279 (14), 278 (45), 277 (100), 202 (75), 177 (14).

7.3. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO III

7.3.1. Reactivos utilizados

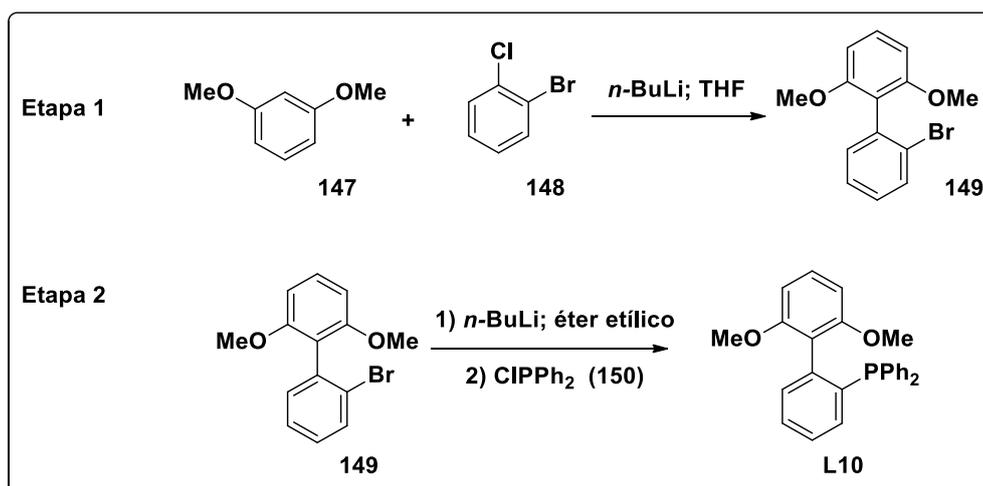
p-Bromoacetofenona (**19a**), *p*-bromotolueno (**19b**), *p*-bromoanisol (**19c**), *p*-bromoacetoniitrilo (**19d**), *p*-bromobenzofenona (**19e**), 3-bromoquinolina (**19f**), 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (**19g**), *p*-iodotolueno (**30a**), *p*-iodoanisol (**30b**), *p*-iodoanilina (**30c**), estireno (**20a**), *n*-butilacrilato (**20b**), 4-vinilpiridina (**20d**), tributilvinilestaño (**35a**), tributifenilestaño (**35b**), 2-tributil(tiofen-2-il)estannano (**35c**), Pd(OAc)₂, (PPh₃)₂PdCl₂, Pd₂(dba)₃, P(dba)₂, PdCl₂, PCy₃, PPh₃, AsPh₃, X-Phos (**37**), K₂CO₃, NaOt-Bu, K₃PO₄, NEt₃, NaOAc, CsF y los reactivos necesarios para la síntesis del ligando **L10** (1-bromo-2-clorobenceno, 1,3-

dimetoxibenceno y clorodifenilfosfina) fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa. El *n*-BuLi empleado fue adquirido en solución de hexano y titulado previamente a ser utilizado, con fluoreno y butilhidroxitolueno (BHT).

7.3.2. Métodos sintéticos

7.3.2.1. Síntesis del ligando diOMeBP L10

La síntesis del ligando **L10** se llevó a cabo en dos etapas siguiendo metodologías descritas en bibliografía, como puede apreciarse en el **Esquema 7.1**.⁵



Esquema 7.1. Síntesis del ligando **L10**

La primera etapa consistió en la síntesis del biarilo **149** (**Esquema 7.1**).^{5a} En un Schlenk con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron gota a gota 15,1 mmol de *n*-BuLi (2,09 M) a una solución de 15,3 mmol de 1,3-dimetoxibenceno (**147**)² en THF anhidro (7 mL), enfriada previamente a -10 °C con un baño de acetona y hielo seco. Una vez que la reacción alcanzó temperatura ambiente, se dejó agitando por 5 horas, observándose una suspensión blanca. Transcurrido ese tiempo, se enfrió nuevamente el crudo de reacción a -10 °C y se adicionaron gota a gota 12,8 mmol de 1-bromo-2-clorobenceno (**148**).² La mezcla se agitó por 15 min a 0 °C,

observándose la formación de un precipitado amarillo. Al finalizar la reacción se agregaron 0,25 mL de metanol para neutralizar los restos del reactivo organometálico y se procedió a evaporar el crudo de reacción. Al residuo obtenido se adicionaron 50 mL de éter etílico y 50 mL de agua. Las fases acuosa y orgánica fueron separadas y se continuó la extracción de la fase acuosa con éter etílico (2 x 25 mL). La fase orgánica fue lavada con brine (solución saturada de cloruro de sodio), secada con NaSO₄ y evaporada a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo. Por ¹H RMN se confirmó la conversión total del bromoclorobenceno (**2**) a 2'-bromo-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (**149**), el cual fue empleado como sustrato para la siguiente etapa.

En la etapa 2,^{5b} en un Schlenck con agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se disolvió el bromobifenilo (**149**) en éter etílico anhidro (10 mL) y la solución se enfrió a -10 °C. Se agregaron gota a gota 15,13 mmol de *n*-BuLi (2,09 M) y la reacción se dejó con agitación a 0 °C por 2 horas. Posteriormente, se agregaron 15,3 mmol de clorodifenilfosfina (**150**)² disuelta previamente en éter etílico y se continuó la agitación a 0 °C por 2 horas. La solución cambió de color blanco a amarillo. Transcurrido este tiempo, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo. El mismo fue disuelto en una mezcla pentano/etanol 1:1 y la emulsión resultante se almacenó 6 horas en heladera. Se obtuvo un sólido blanco que fue separado del sobrenadante por filtración. Tras dos lavados extra con la mezcla pentano/etanol se obtuvo el compuesto puro, con un rendimiento global del 55 %. El mismo fue identificado y caracterizado por RMN. Los datos espectroscópicos acuerdan con los informados en literatura.⁶

7.3.3. Procedimiento general para las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd

7.3.3.1. Reacción de Heck

El siguiente procedimiento es representativo de todas las reacciones de Heck descritas en el Capítulo III. Una mezcla de Pd(OAc)₂ (1 mol%, 0,01 mmol)

y ligando (Pd:L 1:2, 0,02 mmol) fue disuelta en DMF (4 mL) anhidra en un Schlenk equipado con agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionaron el halogenuro de arilo (**19** y **30**) correspondiente (1 mmol), el alqueno (1,5 mmol)² y finalmente el K₂CO₃ (2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C por el tiempo de reacción señalado en la **Tabla 3.1**. Después de alcanzar la temperatura ambiente, se agregó agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó repetidamente con agua para eliminar los restos de DMF y se empleó brine en caso de ser necesario. Posteriormente, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto obtenido fue analizado por TLC, CG y por RMN, y se purificó por columna cromatográfica con sílica-gel.

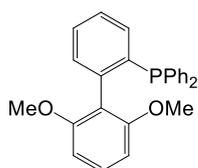
7.3.3.2. Reacción de Stille

El siguiente procedimiento es representativo de todas las reacciones de Stille descritas en el Capítulo III. En un Schlenk equipado con un agitador magnético se secó por 2 horas CsF (2,2 mmol) al vacío a 150 °C. Cuando el tubo de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se adicionaron bajo atmósfera de nitrógeno 4 mL de dioxano anhidro y Pd(OAc)₂ (1 mol%, 0,01 mmol), el ligando (Pd:L 1:2, 0,02 mmol), el bromuro de arilo (**19**, 1,1 mmol) y el estannano (**35**, 1,1 mmol).² La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 24 horas. Al finalizar la reacción y una vez que la misma alcanzó temperatura ambiente, se agregó agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3 x 30 mL). El residuo orgánico fue secado con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Cuando se empleó el vinilestannano **35a** y el derivado de tiofeno **35c**, fue necesario tratar la fase orgánica obtenida con una solución acuosa de fluoruro de potasio (KF) con agitación por 30 min, a fin de eliminar subproductos derivados de estaño. Posteriormente, el crudo de reacción fue filtrado en precolumna con sílica gel eluyendo con acetato de etilo. Los productos fueron analizados por TLC, CG, CG-EM y por RMN y se purificaron por columna cromatográfica con sílica-gel o empleando microdestilación al vacío.

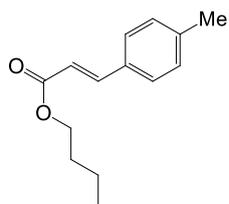
7.3.3.3. Secuencia Stille-Heck para la obtención del estilbeno **60**

Esta reacción se llevó a cabo combinando las metodologías empleadas en la reacción de Stille y en la reacción de Heck. En una primera etapa se llevó a cabo la síntesis del derivado de estireno **55** a partir de *p*-bromoacetofenona (**19a**) y tributilvinilestannano (**35a**) en las mismas condiciones descritas previamente para la reacción de Stille. Posteriormente, el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo/H₂O y la fase orgánica fue tratada con una solución de KF, secada con Na₂SO₄ y evaporada a presión reducida. Sin realizar ninguna purificación del alqueno **55**, el mismo reaccionó con *p*-bromoacetofenona (**19a**) como electrófilo, bajo las mismas condiciones detalladas en el procedimiento general de la reacción de Heck, en 24 horas de reacción. Después de alcanzar la temperatura ambiente, se agregó agua y la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y posteriormente se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto obtenido fue analizado por TLC, CG y por RMN, y se purificó por columna cromatográfica con sílica-gel.

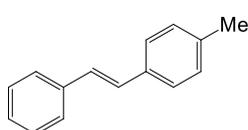
7.3.4. Caracterización de los compuestos sintetizados



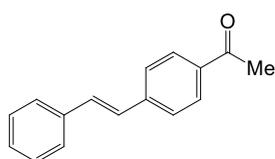
2-Difenilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (L10).⁶ El producto **L10** fue aislado como un sólido blanco, después de ser recristalizado en etanol (55 %). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,41 (1 H, td, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 7,29-7,17 (13 H, m); 7,14 (1 H, ddd, $J = 7,7$ Hz, $J = 3,8$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 6,52 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz); 3,44 (6 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 158,19 (s), 141,79 (d, $J = 13,0$ Hz); 138,58 (d, $J = 13,0$ Hz); 138,15 (d, $J = 9,8$ Hz); 134,44 (d, $J = 1,72$ Hz); 134,28 (d, $J = 19,8$ Hz); 131,25 (d, $J = 6,06$ Hz); 129,47 (s); 129,13 (s); 128,35 (d, $J = 6,5$ Hz); 128,28 (d, $J = 6,97$ Hz); 127,59 (s); 119,52 (d, $J = 6,6$ Hz); 103,92 (s); 55,70 (s). **³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = -12,55.



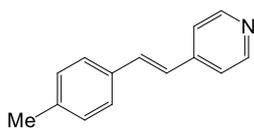
(E)-Butil-3-*p*-tolilacrilato (31).⁷ El compuesto **31** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/diclorometano 50:50 y se obtuvo como un aceite amarillo amarronado (53%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,65 (1 H, d, *J* = 16,0 Hz); 7,40 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,16 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz); 6,39 (1 H, d, *J* = 16,0 Hz); 4,20 (2 H, t, *J* = 6,8 Hz); 2,35 (3 H, s); 1,68 (2 H, quin., *J* = 6,8 Hz); 1,43 (2 H, sex., *J* = 7,6 Hz); 0,96 (3 H, t, *J* = 7,6 Hz). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 167,24; 144,53; 140,57; 131,78; 129,60; 128,04; 117,21; 64,30; 30,83; 21,42; 19,22; 13,75. **MS: *m/z* (%):** 218 (21), 162 (85), 161 (31), 145 (100), 117 (31), 115 (52), 91 (39), 89 (9), 41 (15).



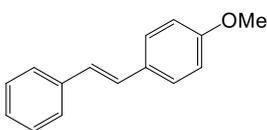
(E)-1-Metil-4-estirilbenceno (43).⁸ El compuesto **43** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo y se obtuvo como un sólido blanco (61%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,49 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz); 7,40 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,34 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,25-7,22 (1 H, m); 7,15 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,11-7,02 (2 H, m); 2,35 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 137,56; 134,60; 129,44; 128,69; 128,67; 127,75; 127,44; 126,47; 126,44; 21,29. **MS: *m/z* (%):** 195 (12), 194 (99), 191 (7), 180 (14), 179 (100), 178 (87), 176 (10), 165 (19), 152 (16), 115 (15), 95 (13), 91 (12), 89 (17), 82 (15), 77 (9), 76 (9).



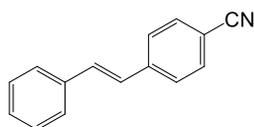
1-(4-Estirilfenil)etanona (44).⁸ El compuesto **44** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/éter etílico 90:10 y se obtuvo como un sólido amarillo (88%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,94 (2 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,57-7,51 (4 H, m); 7,37 (2 H, t, *J* = 7,4 Hz); 7,29 (1 H, t, *J* = 7,4 Hz); 7,21 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 7,11 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 2,59 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 197,74; 142,30; 137,00; 136,26; 131,76; 129,17; 129,10; 128,62; 127,75; 127,13; 126,80; 26,87. **MS: *m/z* (%):** 223 (11), 222 (68), 208 (15), 207 (100), 179 (26), 178 (86), 176 (18), 152 (22), 151 (11), 89 (22), 76 (15), 43 (17).



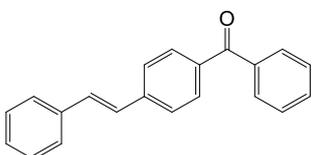
(E)-4-(4-Metilestiril)piridina (45).⁹ El compuesto **45** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 y se obtuvo como un sólido blanco (21%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 8,56 (2 H, dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,6 Hz); 7,43 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz); 7,34 (2 H, dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,6 Hz); 7,27 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 7,19 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz); 6,96 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 2,37 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 150,30; 144,93; 139,02; 133,51; 133,23; 129,70; 127,09; 125,08; 120,89; 21,48. **MS: *m/z* (%):** 196 (13), 195 (100), 194 (65), 181 (13), 180 (97), 152 (19), 115 (13), 83 (15).



(E)-1-Metoxi-4-estirilbenceno (46).¹⁰ El compuesto **46** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/éter etílico 99:1 y se obtuvo como un sólido blanco (76%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,50-7,44 (4 H, m); 7,34 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,25-7,21 (1 H, m); 7,07 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 6,97 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 6,90 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz); 3,83 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 159,66; 138,00; 130,50; 128,99; 128,56; 128,06; 127,56; 126,97; 126,60; 114,49; 55,67. **MS: *m/z* (%):** 211 (16), 210 (100), 209 (10), 195 (20), 194 (7), 179 (14), 178 (8), 167 (33), 166 (14), 165 (39), 152 (27), 115 (6), 89 (11), 82 (8), 76 (7), 63 (8).

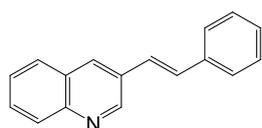


(E)-4-Estirilbenzonitrilo (47).⁸ El compuesto **47** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/éter etílico 90:10 y se obtuvo como un sólido blanco (77%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,61 (2 H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,57-7,52 (4 H, m); 7,38 (2 H, t, *J* = 7,4 Hz); 7,33-7,29 (1 H, m); 7,20 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 7,07 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 141,95; 136,41; 132,59; 132,52; 128,97, 128,76; 127,03; 126,98; 126,84; 119,14; 110,70. **MS: *m/z* (%):** 206 (13), 205 (96), 204 (100), 203 (23), 190 (40), 177 (16), 176 (16), 165 (18), 102 (11), 89 (23), 88 (18), 77 (14), 76 (21), 75 (13), 51 (13).

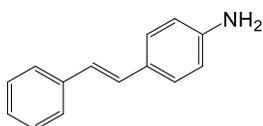


Fenil(4-estirilfenil)metanona (48).¹¹ El compuesto **48** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de

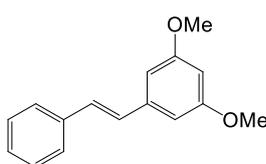
petróleo/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo como un sólido blanco (69%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,84-7,80 (4 H, m); 7,63-7,55 (5 H, m); 7,50 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,39 (2 H, t, *J* = 7,4 Hz); 7,33-7,29 (1 H, m); 7,25 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 7,16 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 196,45; 141,85; 138,18; 137,09; 136,63; 132,63; 131,71; 131,10; 130,28; 129,15; 128,63; 127,87; 127,16; 126,58. **MS: *m/z* (%)**: 285 (21), 284 (92), 208 (15), 207 (100), 179 (39), 178 (73), 177 (9), 176 (12), 152 (15), 105 (57), 77 (46), 51 (13).



(E)-3-Estirilquinolina (49).¹² El compuesto **49** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 80:20 y se obtuvo como un sólido amarillo claro (70%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 9,13 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz); 8,18 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz); 8,09 (1 H, d, *J* = 8,8 Hz); 7,82 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,70-7,66 (1 H, m); 7,60-7,53 (3 H, m); 7,43- 7,39 (2 H, m); 7,36-7,30 (2 H, m); 7,25 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 149,64; 147,67; 136,92; 132,42; 131,10; 130,49; 129,46; 129,36; 128,99; 128,42; 128,30; 127,98; 127,18; 126,86; 125,41. **MS: *m/z* (%)**: 232 (11), 231 (70), 230 (100), 202 (15), 115 (20), 101 (19).

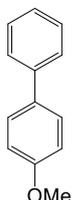


(E)-4-Aminoestilbina (50).¹³ El compuesto **50** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 80:20 y se obtuvo como un sólido amarillo (52%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,48 (2 H, d, *J* = 7,2 Hz); 7,36-7,32 (4 H, m); 7,22 (1 H, tt, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,03 (1 H, d, *J* = 16,3 Hz); 6,93 (1 H, d, *J* = 16,3 Hz); 6,68 (2 H, d, *J* = 8,5 Hz); 3,74 (2 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 146,48; 138,29; 129,03; 128,93; 128,38; 128,09; 127,23; 126,44; 125,46; 115,54. **MS: *m/z* (%)**: 196 (18), 195 (100), 194 (45), 193 (12), 180 (17), 178 (12), 177 (11), 165 (17), 97 (14), 89 (12), 63 (10).

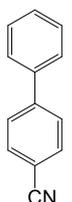


(E)-3,5-Dimetoxiestilbina (51).¹⁴ El compuesto **51** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/diclorometano 70:30 y se obtuvo como un sólido blanco (13%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,52-7,50 (2 H, m); 7,35 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,28-7,24 (1 H, m); 7,09 (1 H, d, *J* = 16,0 Hz); 7,03 (1 H, d, *J* = 16,4 Hz); 6,67 (2 H, d, *J* = 2,0 Hz); 6,40-6,39 (1 H, m); 3,83

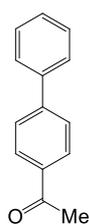
(6 H, s). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161,17; 139,54; 137,32; 129,39; 128,84; 127,89; 126,74; 104,78; 100,19, 55,54. **MS: m/z (%):** 241 (12); 240 (100); 225 (11); 224 (10); 209 (19); 208 (11); 165 (32); 153 (13); 152 (17).



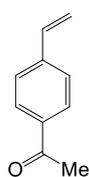
4-Metoxibifenilo (52).¹⁵ El compuesto **52** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo/diclorometano 80:20 (33 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57-7,51 (4 H, m); 7,44-7,40 (2 H, m); 7,30 (1 H, t, $J = 7,4$); 7,00-6,96 (2 H, m); 3,85 (3 H, s). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,30; 141,01; 133,95; 128,92; 128,38; 127,00; 126,83; 114,32; 55,54. **MS: m/z (%):** 185 (14), 184 (100), 169 (53), 141 (43), 115 (30).



4-Cianobifenilo (53).¹⁶ El compuesto **53** se aisló como un sólido blanco, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo/acetato de etilo 90:10 (53 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,74-7,67 (4 H, m); 7,59 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz); 7,48 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz); 7,44-7,40 (1 H, m). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145,82; 139,55; 132,78; 129,20; 128,98; 127,97; 127,40; 119,11; 110,96. **MS: m/z (%):** 180 (15), 179 (100), 178 (27), 177 (11), 152 (9), 151 (17), 89 (10), 76 (21).

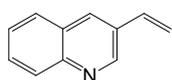


4-Acetilbifenil (54).¹⁵ El compuesto **54** se aisló como un sólido amarillo claro, por cromatografía en columna empleando éter de petróleo/acetato de etilo 70:30 (55 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,04 (2 H, dt, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,69 (2 H, dt, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,67-7,64 (2 H, m); 7,51-7,38 (3 H, m); 2,64 (3H, s). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 198,00; 145,76; 139,98; 135,94; 129,06; 129,02; 128,34; 127,37; 127,31; 26,80. **MS: m/z (%):** 196 (47), 182 (11), 181 (100), 153 (40), 152 (49), 151 (20), 76 (27).

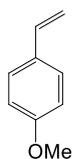


1-(4-Vinilfenil)etanona (55).¹⁷ El compuesto **55** se aisló por microdestilación al vacío a 53 °C y se obtuvo como un sólido blando amarillo claro. La purificación también se llevó a cabo por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/diclorometano 50:50 (88%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,92 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,48 (2 H, d, $J =$

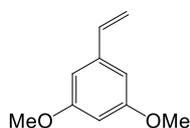
8,2 Hz); 6,76 (1 H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 10,8$ Hz); 5,88 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 0,64$ Hz); 5,40 (1 H, dd, $J = 10,6$ Hz, $J = 0,6$ Hz); 2,60 (3 H, s). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 197,90; 142,45; 136,68; 136,29; 129,06; 126,65; 117,05; 26,92. **MS: m/z (%)**: 146 (41), 132 (11), 131 (100), 103 (48), 77 (28).



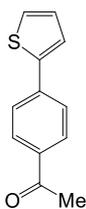
3-Vinilquinolina (56).¹⁷ El compuesto **56** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo como un aceite transparente (56%). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 9,03 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 8,09-8,06 (2 H, m); 7,80 (1 H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,2$ Hz), 7,69-7,65 (1 H, m); 7,55-7,51 (1 H, m); 6,87 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 10,8$ Hz); 5,98 (1 H, d, $J = 17,7$ Hz); 5,46 (1 H, d, $J = 11,04$ Hz). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 149,48; 148,05; 134,16; 132,81; 130,71; 129,62; 128,33; 128,22; 127,27; 116,70. **MS: m/z (%)**: 156 (15), 155 (100), 154 (44), 128 (12) 127(15).



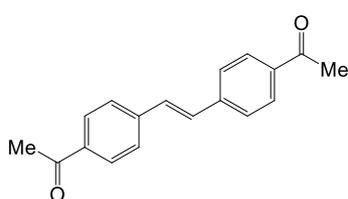
1-Metoxi-4-vinil-benceno (57).¹⁷ El compuesto **57** se aisló por microdestilación al vacío a 53 °C y se obtuvo como un aceite transparente (45%). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 7,35 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,87 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz); 6,67 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 11,2$ Hz); 5,61 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 5,13 (1 H, dd, $J = 11,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 3,82 (3 H, s). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 159,62 ; 136,39; 130,72; 127,54; 113,98; 55,54. **MS: m/z (%)**: 135 (12), 134 (100), 119 (40), 91 (65).



1,3-Dimetoxi-5-vinilbenceno (58).¹⁸ El compuesto **58** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo como un aceite transparente (15%). **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 6,64 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 10,8$ Hz); 6,56 (2 H, d, $J = 2,0$ Hz); 6,39-6,36 (1 H, m); 5,72 (1 H, dd, $J = 17,6$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 5,24 (1 H, dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 0,8$ Hz); 3,80 (6 H, s). **^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3)** δ (ppm) = 160,85; 140,00; 137,10; 114,30; 104,22; 100,01; 55,30.



1-(4-(Tiofen-2-il)fenil)etanona (59).¹⁹ El compuesto **59** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/diclorometano 50:50 y se obtuvo como un sólido amarillo (33%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,96 (2 H, dt, $J = 8,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz); 7,68 (2 H, dt, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 7,42 (1 H, dd, $J = 3,8$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 7,36 (1 H, dd, $J = 5,0$ Hz; $J = 1,0$ Hz); 7,11 (1 H, dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 3,6$ Hz); 2,60 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 197,40; 143,03; 138,86; 135,83; 129,21; 128,48; 126,56; 125,74; 124,71; 26,65. **MS: m/z (%):** 202 (67), 188 (12), 187 (100), 159 (21), 115 (63), 79 (15).



(E)-1,1'-(Eteno-1,2-diilbis(4,1-fenileno))dietanona (60).²⁰ El compuesto **60** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/diclorometano 80:20 y se obtuvo como un sólido amarillo claro (87%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,98 (4 H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,62 (4 H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,26 (2 H, s); 2,63 (6 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 197,85; 141,63; 136,83; 130,48; 129,28; 127,19; 26,97.

7.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO IV

7.4.1. Instrumental de análisis

Todas las reacciones y la caracterización de los compuestos del Capítulo IV se llevaron a cabo en el Instituto Ecole Polytechnique, Palaiseau, Francia.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron registrados en un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Bruker Avance 400, operando a 400 MHz en ¹H y 101 MHz en ¹³C, y los espectros de ³¹P se llevaron a cabo en un equipo Bruker 300 operando a 121 MHz. Los espectros se realizaron empleando diclorometano (CD₂Cl₂) o cloroformo deuterado (CDCl₃) como solventes. El software de procesamiento de los espectros de RMN utilizado fue MestReNova.

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, relativos a tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz.

Los experimentos de Difracción de Rayos X se realizaron en un difractómetro Nonius Kappa CCD usando Mo K α ($\lambda = 0,71070 \text{ \AA}$) como fuente de Rayos X y un monocromador de grafito y los datos fueron recolectados a 150,0(1) K. Todas las mediciones se realizaron usando Ω y π escans. Las estructuras cristalinas fueron resueltas con los softwares SIR 97 o Superflip y refinadas con Shelxl2013. Las imágenes de las estructuras cristalinas presentadas en el Capítulo IV se obtuvieron con Mercury 3.3.

7.4.2. Materiales generales

La purificación de los complejos de Au(I) se llevó a cabo empleando celite 585 (Aldrich). Las purificaciones por columna se realizaron empleando una columna cromatográfica *flash* con sílica gel 60 (230-400 mesh), a 0,1-0,5 bar de presión con aire comprimido.

Los solventes orgánicos como pentano, diclorometano, acetona y acetato de etilo fueron de calidad grado analítico y se utilizaron sin purificación previa. El éter etílico y el acetonitrilo empleados fueron de calidad pro-análisis (99,8%). El diclorometano, THF y DMF fueron extraídos de una máquina para solventes anhidros Baker Dry Anhydrous Solvents.

7.4.3. Reactivos utilizados

AuCISMe (**76**), AsPh₃, AgNTf₂ (**68a**), AgSbF₆ (**68b**), K₂CO₃, NaH, 3-bromopropino (**91**), 1-bromo-3-metil-2-buteno (**93**) y dietil-2-bromomalonato (**94**) fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa. Los ligandos diOMeBAs (**L6**) y diOMeBP (**L10**) fueron sintetizados según los procedimientos descritos en los Capítulos II y III del presente trabajo de Tesis. El zinc (Zn) metálico utilizado fue activado previamente con calentamiento a 100 °C durante 2 días.

7.4.4. Métodos sintéticos

7.4.4.1. Síntesis de los complejos LAuCl (64)

En un balón equipado con agitador magnético, con un septum y bajo atmósfera de argón se colocaron 0,22 mmol de AuClSMe (**76**) y 0,22 mmol del ligando correspondiente empleando diclorometano anhidro como solvente (6 mL). La reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente con flujo positivo de nitrógeno a fin de desplazar el ligando dimetilsulfuro del complejo de partida **76**. Para mantener la agitación el tiempo deseado, se realizaron agregados extra de solvente. Se obtuvo un sólido blanco que fue secado al vacío y analizado por ^1H RMN. La formación de los complejos clorados **64** fue cuantitativa.

7.4.4.2. Síntesis de los complejos LAuX, [LAu(S)]X, [L₂Au]X y [LAuL']X (X= NTf₂ y SbF₆)

La síntesis de los complejos **77**, **79**, **80**, **81**, **87** y **88** se llevó a cabo partiendo de los complejos clorados **64**. En un balón cubierto con papel de aluminio, equipado con agitador magnético y con un septum se colocaron 0,22 mmol del complejo clorado **64** bajo atmósfera de argón, el cual fue disuelto en 2 mL de solvente: diclorometano anhidro en el caso del complejo **77** y ACN en el caso del complejo **79**. Posteriormente se adicionaron 0,22 mmol de la sal de Ag correspondiente y se mantuvo la agitación por 15 min a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se observó la aparición de un precipitado gris correspondiente a la formación de AgCl, que se separó del medio de reacción a través de una microfiltración con celite y lavados con diclorometano, obteniéndose una solución incolora. El exceso de solvente se eliminó con evaporación a presión reducida a temperatura ambiente y el producto resultante fue secado al vacío hasta observarse la formación de un sólido esponjoso.

En el caso de los complejos **80**, **81**, **87** y **88**, los cuales contienen dos ligandos arsina o fosfina o mezcla de ambos, se adicionó un equivalente extra

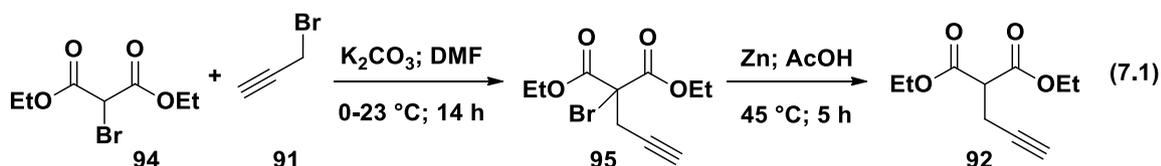
del ligando previo al agregado de la sal de Ag, y el solvente empleado en el proceso fue diclorometano.

Los complejos sintetizados fueron caracterizados por RMN y por Rayos X en caso de ser posible. La obtención de los monocristales se llevó a cabo por el método de difusión lenta,²¹ disolviendo una pequeña proporción del complejo en un solvente polar como diclorometano dentro de un tubo de RMN, cubriendo el resto del volumen con un solvente apolar (pentano). El tubo se tapó y se guardó en el freezer, observándose la formación de cristales tras aproximadamente dos días.

7.4.4.3. Síntesis de la 1,6-enina **89**

La síntesis del sustrato **89** fue realizada en etapas, tal como se describió en el Capítulo IV siguiendo metodologías descritas en bibliografía con algunas modificaciones.²²

Etapas 1: Síntesis del precursor **92** (ec. 7.1)^{22a}

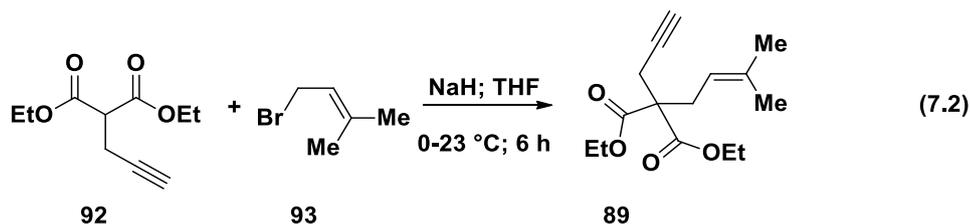


En un balón equipado con un agitador magnético conteniendo 4,2 mmol de dietil-2-bromomalonato (**94**)² y 4,8 mmol de 3-bromopropino (**91**)² en DMF a 0 °C se adicionaron 8,4 mmol de K_2CO_3 , observándose un cambio de coloración de amarillo a anaranjado. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción, se agregó agua y se llevó a cabo la extracción del crudo con acetato de etilo (3 x 40 mL) y brine. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua para eliminar el exceso de DMF, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado. El crudo de reacción fue analizado por 1H RMN observándose

la conversión completa del sustrato **94** en el compuesto **95**, el cual fue empleado sin purificación previa en la siguiente etapa.

En un balón equipado con un agitador magnético se disolvieron 4 mmol del compuesto **95** en 4 mL de una solución de ácido acético 1M, y se agregaron 8 mmol de Zn metálico previamente activado. La mezcla de reacción se calentó entre 40-45 °C por 5 horas. Transcurrido ese tiempo y una vez alcanzada la temperatura ambiente se filtró el crudo con celite y fue tratado con una solución saturada de Na₂CO₃ con agitación durante 10 min. Posteriormente se realizó la extracción del crudo con acetato de etilo (3 x 40 mL), se lavó la fase orgánica con brine y se evaporó a presión reducida. La reacción fue analizada por ¹H RMN, observándose la completa deshalogenación del sustrato **95** dando lugar al derivado de malonato **92**. La purificación del producto se realizó por columna cromatográfica con sílica gel.

Etapa 2: Síntesis de la 1,6 enina **29** (ec. 7.2)^{22b}



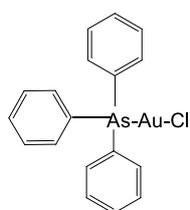
En un balón equipado con un agitador magnético y un septum bajo atmósfera inerte se adicionaron 4,8 mmol de NaH a una solución de 4 mmol del derivado de malonato **92**,² disueltos previamente en 8 mL de THF anhidro a 0 °C. Transcurridos 5 min., se agregaron 4,8 mmol de bromuro de prenilo **93**, observándose un cambio de coloración de amarillo a marrón. Se dejó la reacción con agitación a temperatura ambiente por 6 horas, y una vez finalizada se llevó a cabo la extracción del crudo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y brine. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Los resultados fueron analizados por ¹H RMN observándose la conversión completa del material de partida **92** y la formación de la 1,6 enina **89**. El producto de reacción se purificó por columna cromatográfica con sílica gel.

7.4.5. Procedimiento general para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I)

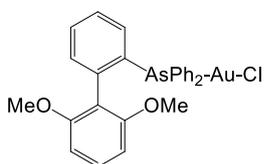
Este procedimiento es representativo para todas las reacciones de cicloisomerización de la 1,6 enina **89** empleando los complejos de Au(I) sintetizados. Estas reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente sin atmósfera inerte en tubos de RMN empleando solvente deuterado a fin de monitorear la conversión de sustrato y la formación de los productos a lo largo del tiempo por ^1H RMN.

En un tubo de RMN se pesaron 0,2 mmol de sustrato (**89**) y se adicionaron 0,002 mmol (1 mol%) del complejo catalizador disuelto previamente en 0,6 mL de CD_2Cl_2 . Este punto se consideró como el tiempo inicial de la reacción. El tubo se agitó con la mano por unos minutos y se tomaron espectros de ^1H RMN a distintos tiempos. Los productos de reacción se identificaron con señales características comparadas con testigos de los mismos.

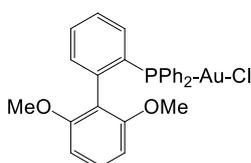
7.4.4. Caracterización de los compuestos sintetizados



Complejo AsPh_3AuCl (64a).²³ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,55-7,46 (15 H, m).

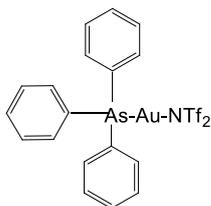


Complejo diOMeBAsAuCl (64b). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57 (2 H, t, $J = 7,6$ Hz); 7,47-7,41 (10 H, m); 7,39-7,36 (3 H, m); 7,22 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz); 6,53 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz); 3,37 (6 H, s).



Complejo diOMeBPAsAuCl (64c). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57 (1 H, t, $J = 7,6$ Hz); 7,47-7,30 (13 H, m); 7,13 (1 H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz); 6,53 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz); 3,34 (6 H, s). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3) δ (ppm)

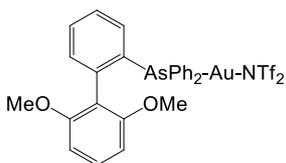
= 24,78.



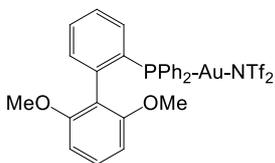
Complejo AsPh₃AuNTf₂ (77a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,61-7,49 (15 H, m). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133,64; 133,48; 130,71; 130,36.

Estructura cristalina

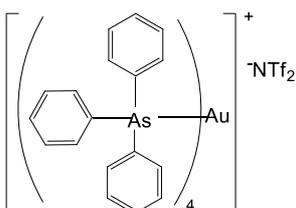
Distancias As-Au (Å)	2,329
Distancia Au-N (Å)	2,098
Ángulo As-Au-N (°)	175,41
Grupo espacial	P-1
Distancias de la celda (Å)	a 8,760(1); b 11,636(1); c 13,301(1)
Ángulos de la celda (°)	α 102,964(1); β 104,254(1); γ 106,325(1)
Volumen de la celda (Å ³)	1196,62



Complejo diOMeBAsAuNTf₂ (77b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,58 (1 H, td, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,53-7,41 (10 H, m); 7,40- 7,34 (3 H, m); 7,27-7,25 (1 H, m); 6,57 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz); 3,32 (6 H, s). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157,77; 140,68; 134,09; 133,96; 133,48; 133,34; 131,75; 131,71; 131,64; 131,54; 131,07; 130,18; 129,85; 129,39; 128,02; 116,19; 104,52; 104,24; 55,35.



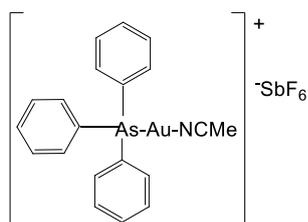
Complejo diOMeBPAAuNTf₂ (77c). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,59 (1 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,51-7,37 (13 H, m); 7,21-7,16 (1 H, m); 6,58 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz); 3,30 (6 H, s). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 20,53.



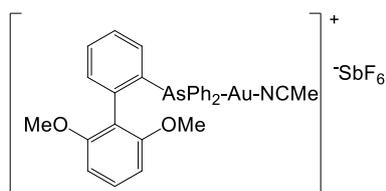
Complejo [(AsPh₃)₄Au]NTf₂ (78).

Estructura cristalina

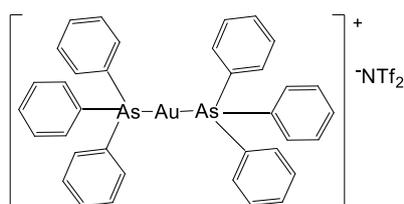
Distancias As-Au (Å)	2,548; 2,559; 2,551; 2,563
Ángulos As-Au-As (°)	108,74; 109,72; 109,04; 109,81, 109,26; 110,24
Grupo espacial	P -1
Distancias de la celda (Å)	a 11,992(1); b 15,257(1); c 18,314(1)
Ángulos de la celda (°)	α 89,924(1); β 85,581(1); γ 87,341(1)
Volumen de la celda (Å ³)	3337,2



Complejo [AsPh₃Au(NCMe)]SbF₆ (79a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,61-7,46 (15 H, m); 2,16 (3 H, s).



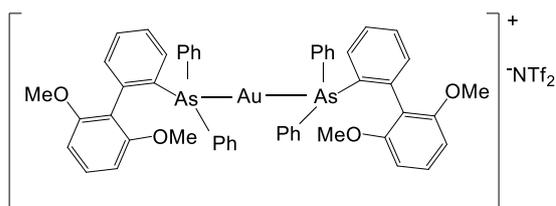
Complejo [diOMeBAsAu(NCMe)]SbF₆ (79b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,62 (1 H, td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,56-7,47 (7 H, m); 7,44-7,39 (6 H, m); 7,28 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz); 6,69 (2 H, d, *J* = 8,4 Hz); 3,37 (6 H, s), 2,30 (3 H, s).



Complejo [(AsPh₃)₂Au]NTf₂ (80a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,61-7,57 (6 H, m); 7,53 (12 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,48-7,47 (12 H, m). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133,55; 132,39; 130,86; 130,61.

Estructura cristalina

Distancias As-Au (Å)	2,397
Ángulo As-Au-As (°)	180,00
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Distancias de la celda (Å)	a 13,336(1); b 8,348(1); c 19,018(1)
Ángulos de la celda (°)	α 90; β 115,798; γ 90
Volumen de la celda (Å ³)	1906,24



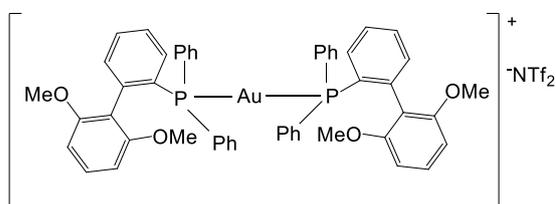
Complejo [(diOMeBAs)₂Au]NTf₂

(80b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,68 (4 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,59 (8 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,53 (2 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,39-7,31 (10 H, m); 7,18 (2 H, d,

J = 7,6 Hz); 7,06 (2 H, d, *J* = 7,6 Hz); 6,51 (2 H, t, *J* = 8,4 Hz); 5,87 (4 H, d, *J* = 8,4 Hz); 3,01 (12 H, s). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157,74; 140,24; 133,96; 133,73; 132,22; 132,05; 131,81; 131,74; 131,13; 130,19; 128,44; 117,17; 104,24; 55,52.

Estructura cristalina

Distancias As-Au (Å)	2,401 y 2,404
Ángulo As-Au-As (°)	176,44
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Distancias de la celda (Å)	a 17,567(1); b 17,650(1); c 21,817(1)
Ángulos de la celda (°)	α 90; β 123,719(3); γ 90
Volumen de la celda (Å ³)	5626,53



Complejo [(diOMeBP)₂Au]NTf₂ (80c).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,63 (4 H, t, *J* = 7,4 Hz); 7,55-7,50 (10 H, m); 7,39-7,28 (10 H, m); 7,12-7,11 (2 H, m); 7,00 (2 H, m); 6,73 (2 H, t, *J* =

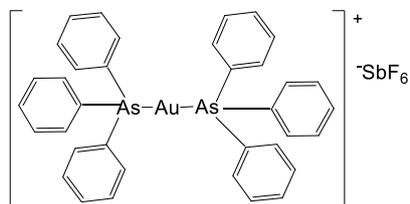
8,4 Hz); 5,94 (4 H, *J* = 8,4 Hz); 3,01 (12 H, s). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 38,33.

Estructura cristalina

Es necesario destacar que cristalizaron 3 moléculas juntas del complejo, de allí las dimensiones de la celda. Para facilitar la visualización, en el Capítulo IV se mostró la estructura de sólo una de ellas. A continuación se indican las distancias de enlace P-Au y los ángulos de enlace P-Au-P para cada una de las tres moléculas de la celda.

Distancias P-Au-P (Å)	2,315 y 2,317; 2,324; 2,307
Ángulos P-Au-P (°)	177,47; 180,00; 180,00
Grupo espacial	P 2 ₁ /c

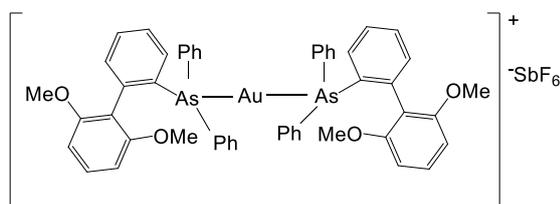
Distancias de la celda (Å)	a 15,011(1); b 25,925(1); c 28,399(1)
Ángulos de la celda (°)	α 90; β 90,251(1); γ 90
Volumen de la celda (Å ³)	11051,7



Complejo [(AsPh₃)₂Au]SbF₆ (81a). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7,65-7,53 (30 H, m). ¹³C RMN (101 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 133,70; 132,51; 130,82; 130,64.

Estructura cristalina

Distancias As-Au (Å)	2,396
Ángulo As-Au-As (°)	178,17
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Distancias de la celda (Å)	a 10,077(1); b 20,227(1); c 17,432(1)
Ángulos de la celda (°)	α 90; β 96,452(1); γ 90
Volumen de la celda (Å ³)	3530,62

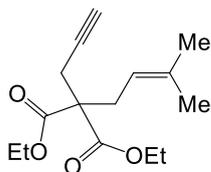


Complejo [(diOMeBAS)₂Au]SbF₆ (81b). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7,67 (4 H, t, *J* = 7,6 Hz); 7,60-7,51 (10 H, m); 7,40-7,32 (10 H, m); 7,19 (2 H, dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,6 Hz);

7,11 (2 H, dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,2 Hz); 6,51 (2 H, t, *J* = 8,4 Hz); 5,88 (4 H, d, *J* = 8,0 Hz); 3,02 (12 H, s). ¹³C RMN (101 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 158,25; 140,87; 134,60; 134,47; 134,22; 132,98; 132,47; 132,20; 131,55; 130,64; 128,91; 117,62; 104,67; 55,93.

Estructura cristalina

Distancias As-Au (Å)	2,410
Ángulo As-Au-As (°)	177,63
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2
Distancias de la celda (Å)	a 15,700(1); b 12,557(1); c 12,964(1)
Ángulos de la celda (°)	α 90; β 90; γ 90
Volumen de la celda (Å ³)	2555,79



Dietil-2-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)malonato

(89).²⁴ El compuesto **89** se aisló por columna cromatográfica empleando éter de petróleo/acetato de etilo 95:5 y se obtuvo como un aceite amarillo claro (71%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm) = 4,92 (1 H, t, $J = 7,6$ Hz); 4,22-4,14 (4 H, m); 2,77-2,75 (4 H, m); 1,98 (1 H, t, $J = 2,4$ Hz); 1,68 (3 H, s); 1,64 (3 H, s); 1,25 (6 H, t, $J = 7,2$ Hz). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 170,38; 137,00; 117,45; 79,73; 71,43; 61,84; 57,30; 30,89; 26,37; 22,71; 18,30; 14,35.

7.5. SECCIÓN EXPERIMENTAL CAPÍTULO V

7.5.1. Reactivos utilizados

Cloruro de oxalilo (C₂O₂Cl₂), ioduro de metilo (MeI), dimetilcarbonato (DMC), NaH, K₂CO₃, NaOMe, NaBH₄, KOAc, BrNBu₄, AgOAc, Ag₂CO₃, PPh₃, AsPh₃, Pd(OAc)₂, (PPh₃)₂PdCl₂, P(dba)₂, Pd(PhCN)₂Cl₂, PdCl₂, 1H-indolo-3-ácido carboxílico (**122**); 2-bromo-anilina (**124a**), 2-bromo-4-metilanilina (**124b**), 2-bromo-4-cloroanilina (**124c**), 2-bromo-4-nitroanilina (**124d**) 1H-indolo-2-ácido carboxílico (**128**), formaldehído (**133**) fueron obtenidos comercialmente y se utilizaron sin purificación previa. El diclorometano utilizado en la síntesis de los sustratos fue secado con sulfato de sodio y almacenado con tamices moleculares de 4 Å. El cloruro de tionilo (SOCl₂) fue purificado por destilación simple previo a ser utilizado.

7.5.2. Métodos sintéticos

7.5.2.1. Síntesis de 2-bromo-*N*-metilanilina (**131**)

La síntesis de la anilina **131** se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en bibliografía.²⁵ En un balón equipado con un agitador magnético se agregaron 100 mmol de Na metálico en pequeñas porciones a 30 mL de MeOH.

Una vez que el burbujeo causado por el desprendimiento de H₂ finalizó, se adicionó la 2-bromoanilina (**124a**) y una suspensión de *p*-formaldehído (**133**) en MeOH (28 mmol en 20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, y posteriormente se adicionaron 20 mmol de NaBH₄. La reacción se calentó a reflujo por 24 horas y transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción fue tratado con una solución de KOH 1 M, y se realizó la correspondiente extracción con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y fue evaporada a presión reducida. Los resultados obtenidos se analizaron por TLC y por CG, observándose una conversión del 50% de la anilina de partida. La purificación del crudo se llevó a cabo por columna cromatográfica con sílica gel.

7.5.2.2. Síntesis de las indolocarboxamidas **125**, **129** y **132**

El siguiente procedimiento es representativo para la síntesis de las carboxamidas **125**, **129** y **132** y se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en bibliografía.²⁶ En un tubo de Schlenk seco y equipado con un agitador magnético, se colocaron 2 mmol del ácido carboxílico correspondiente (**122** o **128**) y se agregó 1 mL de cloruro de oxalilo (C₂O₂Cl₂) o cloruro de tionilo (SOCl₂) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó por 2 horas entre 50-55 °C cuando se empleó C₂O₂Cl₂ y entre 70-75 °C cuando se utilizó SOCl₂. El exceso del agente clorante se destiló del medio de reacción con calentamiento y corriente de nitrógeno y el residuo sólido remanente se resuspendió en 5 mL de CH₂Cl₂ (seco con tamices moleculares). La reacción se enfrió empleando un baño de hielo y se agregaron 5 mmol de la anilina (**124/132**) correspondiente. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y con agitación durante toda la noche. Pasado este tiempo, se agregaron 100 mL de agua destilada y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) y se juntaron los extractos orgánicos. La fase orgánica se lavó con HCl al 10 % (3 x 100 mL) para eliminar restos de ácido y anilina, fue separada y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se filtró y se evaporó el exceso de solvente a presión reducida. El crudo de reacción se analizó por TLC, CG y ¹H

RMN, y se empleó en la siguiente etapa (metilación, sección 7.5.2.3) sin necesidad de purificar el producto.

7.5.2.3. Síntesis de las indolocarboxamidas **127** y **130**: metilación de los nitrógenos del indol y de la amida

La síntesis de las *N*-metilcarboxamidas **127** y **130** se llevó a cabo siguiendo lineamientos generales descritos en bibliografía, introduciendo algunas modificaciones.^{27,28} Para estas reacciones se partió de las carboxamidas **125** y **129**, que fueron empleadas sin purificación previa, tal como se detalló en la sección anterior.

Vía A:²⁷ Este procedimiento fue empleado para la síntesis de las carboxamidas **127a-d** y **130**. En un Schlenck con agitador magnético seco y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 1 mmol de la carboxamida **125/129** junto a 4 mL de THF anhidro, previamente enfriado a 0 °C con baño de hielo. Posteriormente, se adicionaron 2,2 mmol de NaH al 60% y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Cada 30 min se realizó vacío en el sistema por unos pocos segundos para favorecer la eliminación del H₂ formado. Cuando el burbujeo del H₂ finalizó indicando la completa formación del anión, fueron agregados 4 mmol de MeI con pipeta. A los pocos minutos se observó el cambio de coloración de marrón oscuro a anaranjado. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C toda la noche. Transcurrido ese tiempo y una vez alcanzada la temperatura ambiente, se adicionó agua y se llevó a cabo la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue analizado por TLC y ¹H RMN, y cuando fue posible por CG, y el producto obtenido se purificó por columna cromatográfica con sílica gel.

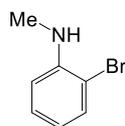
Vía B:²⁸ Este procedimiento sólo fue empleado para la síntesis de la carboxamida **127a**. En un Schlenck con agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 1 mmol de la carboxamida **125a** y 0,65 mmol de K₂CO₃

en 2 mL de DMF anhidra. Posteriormente, se adicionaron 3 mmol de DMC² y se procedió a calentar la mezcla de reacción en un baño de aceite a 130 °C por 4 horas. Cuando la reacción alcanzó la temperatura ambiente se agregó agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica fue lavada sucesivas veces con agua para eliminar el exceso de DMF y posteriormente se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue analizado por TLC, ¹H RMN y CG, indicando la formación del producto **126a** con el nitrógeno del indol metilado. La metilación del nitrógeno de la amida para dar el compuesto **127a** se llevó a cabo según el procedimiento descrito en la Vía A, empleando el sustrato **126a** sin purificación previa y utilizando 1 mmol de NaH.

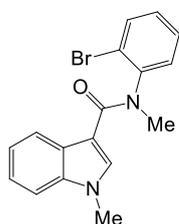
7.5.3. Procedimiento general para las reacciones de C-H Activación catalizadas por Pd

El siguiente procedimiento es representativo de todas las reacciones de C-H Activación descritas en el Capítulo V. Una mezcla de (PPh₃)₂PdCl₂ (2 mol%, 0,0041 mmol) y PPh₃ (4 mol%, 0,0083 mmol) fue disuelta en DMA anhidra (4 mL) en un Schlenk equipado con agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron 0,21 mmol del sustrato (**127**, **130** o **132**) y 0,42 mmol de KOAc. En aquellas reacciones donde se empleó BrNBu₄, se agregaron 0,21 mmol luego del agregado de la base. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C por 3 horas en un baño de aceite. Después de alcanzar la temperatura ambiente, se agregó agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó repetidamente con agua para eliminar el exceso de DMA y se empleó brine en caso de ser necesario. Posteriormente, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción fue analizado por TLC y ¹H RMN, y cuando fue posible por CG, y se llevó a cabo la purificación por columna cromatográfica con sílica-gel.

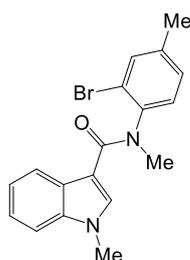
7.5.4. Caracterización de los compuestos sintetizados



(N-Metil)-2-bromoanilina (131).²⁹ El compuesto **131** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano y se obtuvo como un líquido incoloro (50%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 7,38–7,44 (1 H, m); 7,17–7,23 (1 H, m); 6,54–6,66 (2 H, m); 4,42 (1 H, s); 2,89 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 145,91; 132,30; 129,00; 117,69; 111,02; 109,73; 31,10. **MS: m/z (%):** 186 (97); 185 (100); 184 (91); 105 (54); 104 (18); 91 (19); 77 (54); 63 (18); 52 (22); 51 (23).

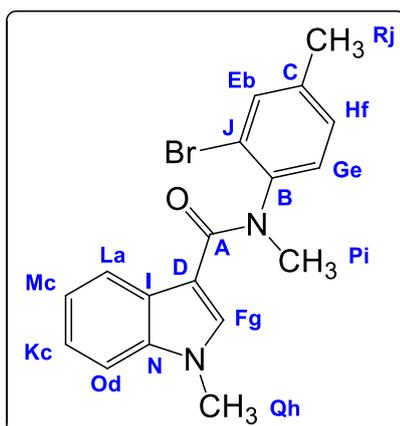


N-(2-Bromofenil)-N,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127a).³⁰ El compuesto **127a** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 70:30 y se obtuvo como un sólido blanco (84%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 8,39-8,35 (1 H, m); 7,68 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,35-7,30 (2 H, m); 7,26-7,19 (4 H, m); 6,08 (1 H, s); 3,53 (3 H, s); 3,40 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 166,02; 144,88; 136,48; 134,26; 131,88; 131,12; 129,55; 129,16; 128,80; 124,19; 122,98; 122,94; 121,72; 109,78; 109,37; 37,31; 33,41.



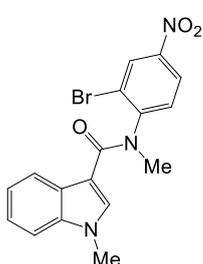
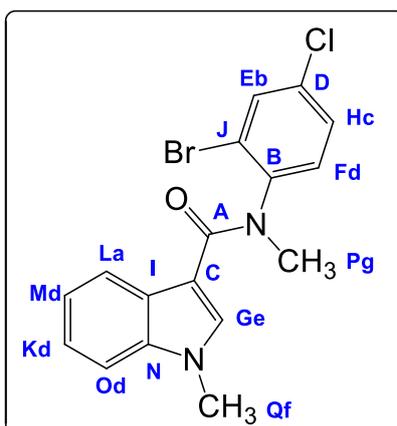
N-(2-Bromo-4-metilfenil)-N,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127b). El compuesto **127b** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (83%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 8,40-8,36 (1 H, m) (a); 7,50 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz) (b); 7,26-7,22 (2 H, m) (c); 7,21-7,20 (1 H, m) (d); 7,18 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz) (e); 7,11 (1 H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz) (f); 6,12 (1 H, s) (g); 3,53 (3 H, s) (h); 3,37 (3 H, s) (i); 2,38 (3 H, s) (j). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 166,10 (A); 142,14 (B); 139,96 (C); 136,44 (D); 134,55 (E); 131,88 (F); 130,53 (G); 129,90 (H); 128,82 (I); 123,69 (J); 122,94 (K); 122,88 (L); 121,62 (M); 109,76 (N); 109,34 (O); 37,37 (P); 33,43 (Q); 21,15 (R). **RMN 2D (COSY)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} =$ 8,40/7,26; 8,40/7,20; 7,50/7,11, 7,50/2,38; 7,18/7,11; 7,18/2,38; 7,11/2,38. **RMN 2D (HSQC)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} =$ 8,40/122,88; 7,50/134,55; 7,26/122,94, 7,26/121,62;

7,21/109,34; 7,18/130,53; 7,11/129,90; 6,12/131,88; 3,53/33,43; 3,37/37,37; 2,38/21,15. **RMN 2D (HMBC)** $\delta_H/\delta_C =$ 8,40/122,94; 8,40/136,44; 7,50/142,14; 7,50/129,90; 7,50/123,69; 7,21/136,44; 7,21/128,82, 7,21/121,62; 7,18/139,96; 7,18/123,69; 7,11/142,14; 7,11/134,55; 7,11/123,69; 7,11/21,15; 3,53/136,44; 3,53/131,88; 3,37/166,10; 3,37/142,14; 2,38/139,96; 2,38/134,55; 2,38/129,90. **HRMS (EI):** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{18}H_{17}BrN_2NaO^+$ 379,0416 g/mol, encontrado 379,0436.



N-(2-Bromo-4-clorofenil)-N,1-dimetil-1H-indolo-3-

carboxamida (127c). El compuesto **127c** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 50:50 y se obtuvo como un sólido marrón (70%). **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) = 8,31-8,30 (1 H, m) (a); 7,68 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz) (b); 7,29 (1 H, dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2,4$ Hz) (c); 7,26-7,22 (4 H, m) (d); 6,27 (1 H, s) (e); 3,60 (3 H, s) (f); 3,37 (3 H, s) (g). **^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) = 166,07 (A); 143,72 (B); 136,58 (C); 134,40 (D); 133,89 (E); 131,74 (F); 131,68 (G); 129,40 (H); 128,56 (I); 124,58 (J); 123,14 (K); 122,75 (L); 121,81 (M); 109,69 (N); 109,51 (O); 37,41 (P); 33,57 (Q). **RMN 2D (COSY)** $\delta_H/\delta_H =$ 8,31/7,26; 7,68/7,29; 7,68/7,26. **RMN 2D (HSQC)** $\delta_H/\delta_C =$ 8,31/122,75; 7,68/133,89; 7,29/129,40; 7,26/131,74; 7,26/123,14; 7,26/121,81; 7,26/109,51; 6,27/131,68; 3,37/37,41; 3,60/33,57. **RMN 2D (HMBC)** $\delta_H/\delta_C =$ 8,31/136,58; 8,31/123,14; 8,31/109,69; 8,31/109,51; 7,68/143,72; 7,68/134,40; 7,68/131,74; 7,68/129,40; 7,68/124,58; 7,29/143,72; 7,29/133,89; 3,60/136,58; 3,60/131,68; 3,37/166,07; 3,37/143,72. **HRMS (EI):** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{14}BrClN_2NaO^+$ 398,9870 g/mol, encontrado 398,9885.



***N*-(2-Bromo-4-nitrofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-3-**

carboxamida (127d). El compuesto **127d** se aisló por

columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 50:50 y se obtuvo como un sólido amarillo (35%). **¹H RMN**

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,52 (1 H, s) (**a**); 8,17 (1 H, d, *J* = 7,2) (**b**); 8,12 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz) (**c**); 7,43 (1 H, d; *J* = 8,4 Hz)

(**d**); 7,25 (3 H, s) (**e**); 6,49 (1 H, s) (**f**); 3,61 (3 H, s) (**g**); 3,42 (3 H, s) (**h**). **¹³C RMN**

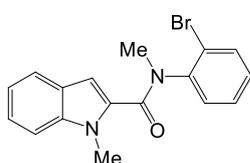
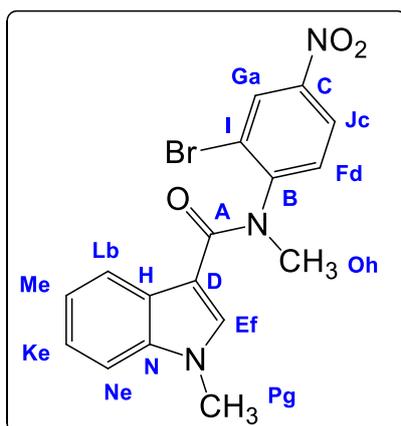
(101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 165,79 (**A**); 150,83 (**B**); 146,56 (**C**); 136,42 (**D**); 131,64 (**E**); 130,94 (**F**); 129,26 (**G**); 127,62 (**H**); 123,77 (**I**); 123,68 (**J**); 123,09 (**K**); 121,95 (**L**); 121,69 (**M**); 109,43 (**N**, 2 C); 37,16 (**O**); 33,31 (**P**).

RMN 2D (COSY) δ_H/δ_H = 8,52/8,12; 8,17/7,25; 8,12/7,43. **RMN 2D (HSQC)** δ_H/δ_C = 8,52/129,26; 8,17/121,95; 8,12/123,68; 7,43/130,94; 7,25/123,09; 7,25/121,69; 7,25/109,43;

6,49/131,64; 3,61/33,31; 3,42/37,16. **RMN 2D (HMBC)** δ_H/δ_C = 8,52/150,83; 8,52/123,68; 8,17/136,43; 8,17/123,09, 8,17/109,43; 8,12/150,83; 8,12/129,26;

7,43/150,83; 7,43/146,56; 7,43/123,77; 7,43/123,48; 6,49/136,42; 6,49/127,62; 6,49/109,43; 3,61/136,43; 3,61/131,63; 3,42/165,79; 3,42/150,83. **HRMS (EI):**

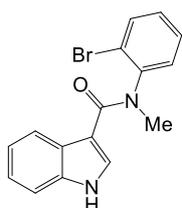
[M+Na]⁺ calculado para C₁₇H₁₄BrN₃NaO₃⁺ 410,0111 g/mol, encontrado 410,0109.



***N*-(2-Bromofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-2-carboxamida**

(130).³¹ El compuesto **130** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 80:20 y se obtuvo como un sólido blanco (93%). **¹H RMN (400**

MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,50 (1 H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,38-7,30 (4 H, m); 7,22 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,12 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz); 7,01 (1 H, t, *J* = 7,2 Hz); 6,02 (1 H, s); 3,98 (3 H, s); 3,42 (3 H, s). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 164,22; 144,15; 138,35; 134,19; 131,94; 130,14; 129,54; 129,06; 126,39; 123,94; 123,20; 122,19; 120,20; 110,16; 107,43; 37,32; 31,92. **HRMS (EI):** [M+Na]⁺ calculado para C₁₇H₁₅BrN₂NaO⁺ 365,0260g/mol, encontrado 365,0253.

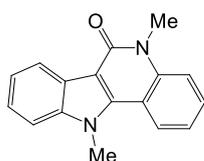
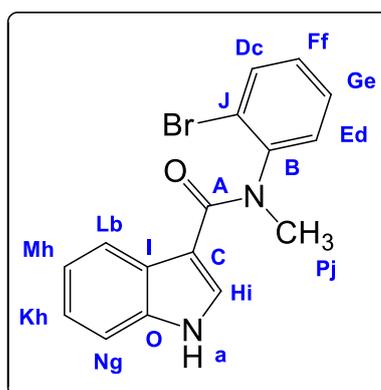


***N*-(2-Bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132).** El

compuesto **132** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 50:50 y se obtuvo como un sólido blanco (80%). **¹H RMN (400 MHz, DMSO)** δ (ppm) = 11, 25 (1

H, s) (**a**); 8,15 (1 H, d, *J* = 7,6 Hz) (**b**); 7,76 (1 H, d, *J* = 8, 0 Hz) (**c**); 7,55 (1 H, d, *J* = 6,4 Hz) (**d**); 7,48 (1 H, t; *J* = 7,2 Hz) (**e**); 7,37-7,34 (1 H, m) (**f**); 7,34-7,32 (1 H, m) (**g**); 7,15-7,08 (2 H, m) (**h**); 6,22 (1 H, s) (**i**); 3,27 (3 H, s) (**j**). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 164,70 (**A**); 143,82 (**B**); 135,03 (**C**); 133,58 (**D**); 130,95 (**E**); 129,77 (**F**); 129,36 (**G**); 127,70 (**H**); 127,40 (**I**); 123,17 (**J**); 122,05 (**K**); 121,45 (**L**); 120,40 (**M**); 111,52 (**N**); 109,39 (**O**); 36,55 (**P**). **RMN 2D (COSY)** δ_H/δ_H = 8,15/7,15; 8,15/7,34; 7,76/7,48; 7,76/7,37; 7,55/7,48; 7,55/7,37; 7,48/7,37. **RMN 2D (HSQC)** δ_H/δ_C = 8,15/121,45; 7,76/133,58; 7,55/130,95; 7,48/129,36; 7,37/129,77; 7,34/111,52; 7,15/122,05; 7,15/120,40; 6,22/127,70;

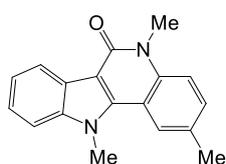
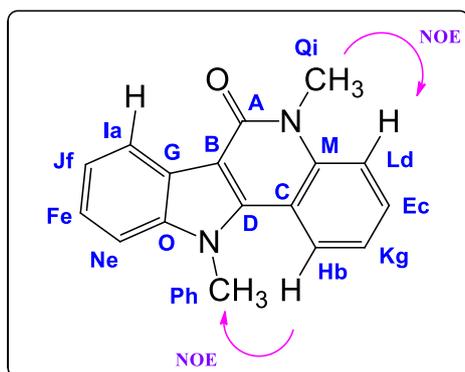
3,27/36,55. **RMN 2D (HMBC)** $\delta_H/\delta_C = 8,15/135,03; 8,15/122,05; 8,15/109,39; 7,76/143,82; 7,76/129,36; 7,76/123,17; 7,55/133,58; 7,55/129,77; 7,55/123,17; 7,48/143,82; 7,48/133,58; 7,48/123,16; 7,37/130,95; 7,37/123,17; 7,34/127,40; 7,34/121,45; 7,34/120,40; 7,15/135,03; 7,15/127,40; 7,15/121,45; 7,15/111,52; 3,27/164,70; 3,27/143,82$. **HRMS (EI):** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{13}BrN_2NaO^+$ 351,0103 g/mol, encontrado 351,0111.



5,11-Dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135a).³² El

compuesto **135a** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 70:30 y se obtuvo como un sólido blanco (71%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 8,56

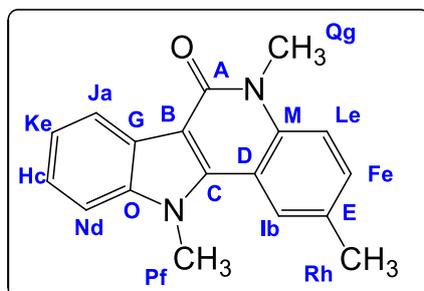
(1 H, d, $J = 7,6$ Hz) (**a**); 8,29 (1 H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz) (**b**); 7,58-7,54 (1 H, m) (**c**); 7,48 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz) (**d**); 7,44-7,38 (2 H, m) (**e**); 7,37-7,33 (1 H, m) (**f**); 7,32-7,28 (1 H, m) (**g**); 4,17 (3 H, s) (**h**); 3,80 (3 H, s) (**i**). **¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃)** δ (ppm) = 160,21 (**A**); 140,03 (**B**); 139,75 (**C**); 139,42 (**D**); 129,13 (**E**); 124,78 (**F**); 124,69 (**G**); 123,23 (**H**); 122,56 (**I**); 122,15 (**J**); 121,70 (**K**); 115,96 (**L**); 114,82 (**M**); 109,22 (**N**); 108,09 (**O**); 33,83 (**P**); 29,38 (**Q**). **RMN 2D (COSY)** $\delta_H/\delta_H = 8,56/7,44; 8,56/7,37; 8,29/7,58; 8,29/7,48; 8,29/7,32$. **RMN 2D (HSQC)** $\delta_H/\delta_C = 8,56/122,56; 8,29/123,23; 7,58/129,13; 7,48/115,96; 7,44/124,78; 7,44/109,22; 7,37/122,15; 7,32/121,70; 4,17/33,83; 3,80/29,38$. **RMN 2D (HMBC)** $\delta_H/\delta_C = 8,56/140,03; 8,56/124,78; 8,56/124,69; 8,56/108,09; 8,29/139,75; 8,29/139,42; 8,29/129,13; 8,29/114,82; 7,58/139,75; 7,58/123,23; 7,48/121,70; 7,48/114,82; 7,44/124,69; 7,44/122,56; 7,44/122,15; 7,37/124,69; 7,37/109,22; 7,37/108,09; 7,32/115,96; 7,32/114,82; 4,17/139,75; 4,17/139,42; 4,17/123,23; 3,80/160,21; 3,80/139,75$. **NOE selectivo (1D) NMR** $\delta_H/\delta_H = 8,29/4,17; 3,80/7,48$. **HRMS (EI):** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{17}H_{14}N_2NaO^+$ 285,0998 g/mol, encontrado 285,1010.

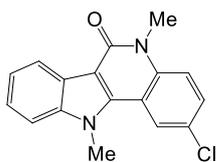


2,5,11-Trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b).

El compuesto **135b** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (65%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) =

8,55 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz) (a); 8,00 (1 H, s) (b); 7,43-7,39 (1 H, m) (c); 7,37-7,36 (1 H, m) (d); 7,34-7,32 (3 H, m) (e); 4,12 (1 H, s) (f); 3,75 (1 H, s) (g); 2,49 (1 H, s) (h). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160,06 (A); 139,94 (B); 139,26 (C); 137,72 (D); 131,07 (E); 130,22 (F); 124,69 (G); 124,63 (H); 123,14 (I); 122,49 (J); 122,02 (K); 115,80 (L); 114,67 (M); 109,15 (N); 108,05 (O); 33,80 (P); 29,29 (Q); 21,49 (R). **RMN 2D (COSY)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} = 8,55/7,40; 8,55/7,37; 8,55/7,34; 8,00/7,34; 8,00/ 2,49$. **RMN 2D (HSQC)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,55/122,49; 8,00/123,14; 7,43/124,63; 7,37/109,15; 7,34/130,22; 7,34/115,80; 7,34/122,02; 4,12/33,80; 3,75/29,29; 2,49/21,49$. **RMN 2D (HMBC)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,55/139,94; 8,55/124,63; 8,00/139,26; 8,00/137,72; 8,00/130,22; 8,00/114,67; 8,00/21,49; 7,43/124,69; 7,43/122,49; 7,37/139,94; 4,12/139,94; 4,12/139,26; 4,12/123,14; 3,75/160,06; 3,75/137,72; 3,75/115,80; 2,49/137,72; 2,49/131,07; 2,49/130,22; 2,49/123,14$. **HRMS (EI):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}^+$ 299,1155 g/mol, encontrado 299,1159.



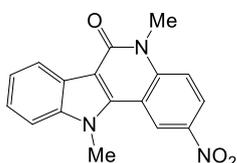
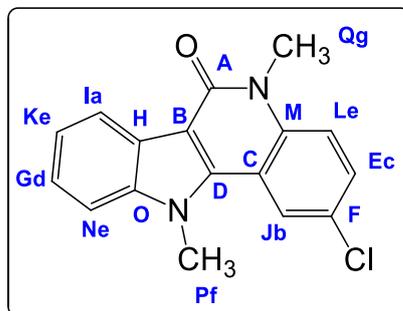


2-Cloro-5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona

(135c). El compuesto 135c se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (55%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,51 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz) (a); 8,13 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz) (b); 7,45 (1 H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz) (c); 7,43-7,41 (1 H, m) (d); 7,39-7,33 (3 H, m) (e); 4,11 (1 H, s) (f); 3,75 (1 H, s) (g). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,75 (A); 140,03 (B); 138,13 (C); 137,88 (D); 128,85 (E); 127,21 (F); 125,24 (G); 124,38 (H); 122,61 (I); 122,51 (J); 122,39 (K); 117,20 (L); 115,70 (M); 109,34 (N); 108,63 (O); 33,66 (P); 29,51 (Q). RMN 2D (COSY) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} = 8,51/7,43$;

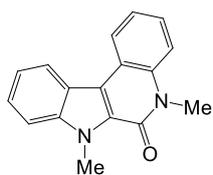
8,51/7,39; 8,13/7,45; 8,13/7,39; 7,45/7,39. RMN 2D (HSQC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,51/122,61$;

8,13/122,51; 7,45/128,85; 7,43/125,24; 7,39/122,39; 7,39/117,20; 7,39/109,34; 4,11/33,66; 3,75/29,51. RMN 2D (HMBC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,51/140,03$; 8,51/125,24; 8,51/108,63; 8,13/137,88; 8,13/128,85; 8,13/127,21; 7,45/138,13; 7,45/127,13; 7,45/122,51; 4,11/140,03; 4,11/137,88; 4,11/122,39; 3,75/159,75; 3,75/138,13; 3,75/117,20. **HRMS (EI):** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{ClNaO}^+$ 319,0609 g/mol, encontrado 319,0612.



5,11-Dimetil-2-nitro-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona

(135d). El compuesto 135d se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (35%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9,30 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz); 8,48 (1 H, dd, $J = 9,4$ Hz, $J = 2,6$ Hz); 8,36 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,91 (1 H, d, $J = 9,6$ Hz); 7,88 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,54-7,51 (1 H, m); 7,38 (1 H, t, $J = 7,2$ Hz); 4,43 (3 H, s); 3,84 (3 H, s).



5,7-Dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). El

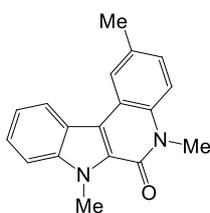
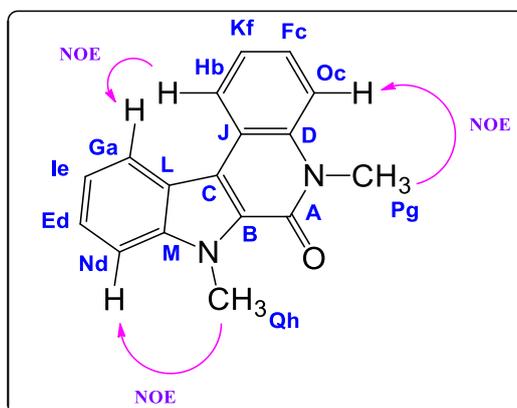
compuesto **136a** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 70:30 y se obtuvo como un sólido beige (59%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,48

(1 H, d, $J = 7,6$ Hz) (a); 8,41 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz) (b); 7,57-7,52 (2 H, m) (c); 7,51-7,45 (2 H, m) (d); 7,43-7,39 (1 H, m) (e); 7,39-7,35 (1 H, m) (f); 4,39 (3 H, s) (g); 3,87 (3 H, s) (h). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,40 (A); 141,10 (B); 136,60 (C); 126,70 (D); 126,58 (E); 126,30 (F); 124,08 (G); 123,08 (H); 122,90 (I); 122,17 (J); 121,36 (K); 120,10 (L); 118,97 (M); 115,33 (N); 110,93 (O); 31,95 (P); 29,73 (Q). **RMN 2D (COSY)** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} = 8,48/7,51; 8,48/7,43; 8,41/7,57; 8,41/7,39$.

RMN 2D (HSQC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,48/124,08; 8,41/123,08; 7,57/126,30; 7,57/110,93; 7,51/126,58; 7,51/115,33; 7,43/122,90; 7,39/121,36; 4,39/31,95; 3,87/29,73$.

RMN 2D (HMBC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,48/136,60; 8,48/126,58; 8,48/118,97; 8,41/141,10; 8,41/126,30; 8,41/122,17; 7,57/141,10; 7,57/123,08; 7,57/122,17; 7,51/136,60; 7,51/124,08; 7,51/122,90; 7,51/120,10; 7,43/136,60; 7,43/120,10; 7,43/115,33; 7,39/122,17; 7,39/110,93; 4,39/141,10; 4,39/126,70; 3,87/157,40; 3,87/136,60; 3,87/115,33$. **NOE selectivo (1D) NMR** $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} = 8,48/8,41; 4,39/7,57; 3,87/7,51$.

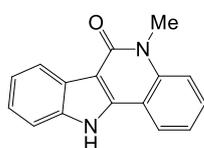
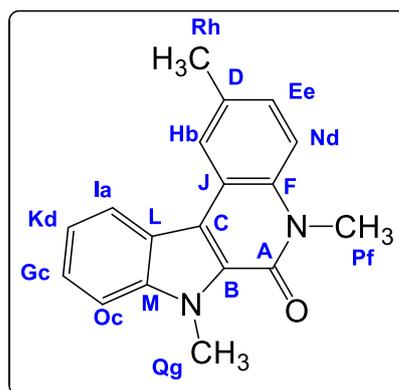
HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}^+$ 285,0998 g/mol, encontrado 285,0955.



2,5,7-Trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). El

compuesto **136b** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (1%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,44 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz) (a); 8,28 (1 H, s) (b); 7,58-7,52 (2 H,

m) (c); 7,40-7,36 (2 H, m) (d); 7,30 (1 H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz) (e); 4,41 (3 H, s) (f); 3,87 (3 H, s) (g); 2,56 (3 H, s) (h). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,28 (A); 141,08 (B); 134,61 (C); 132,38 (D); 127,71 (E); 126,83 (F); 126,22 (G); 124,15 (H); 123,14 (I); 122,21 (J); 121,25 (K); 120,03 (L); 118,80 (M); 115,24 (N); 110,91 (O); 31,95 (P); 29,73 (Q); 21,49 (R). RMN 2D (COSY) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} = 8,44/7,58; 8,44/7,40; 8,28/7,30; 8,28/2,56; 7,58/7,40; 7,40/7,30$. RMN 2D (HSQC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,44/123,14; 8,28/124,15; 7,58/126,22; 7,58/110,91; 7,40/121,25; 7,40/115,24; 7,30/127,71; 4,41/31,95; 3,87/29,73; 2,56/21,49$. RMN 2D (HMBC) $\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}} = 8,44/141,08; 8,44/126,22; 8,44/122,21; 8,44/118,80; 8,28/134,61; 8,28/127,71; 8,28/118,80; 8,28/21,49; 7,58/141,08; 7,58/123,14; 7,58/122,21; 7,58/121,25; 7,43/134,61; 7,43/132,38; 7,43/127,71; 7,43/122,21; 7,43/120,03; 7,43/110,91; 7,30/134,61; 7,30/124,15; 4,41/141,08; 4,41/126,83; 3,87/157,28; 3,87/134,61; 2,56/132,38; 2,56/127,71; 2,56/124,15$. HRMS (EI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}^+$ 299,1155 g/mol, encontrado 299,1162.



5-Metil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (137).³³

El compuesto **137** se aisló por columna cromatográfica empleando pentano/acetato de etilo 60:40 y se obtuvo como un sólido beige (64%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ (ppm) = 12,56 (1 H, s); 8,29 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz); 8,25 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz); 7,63-7,61 (3 H, m); 7,41-7,36 (2 H, m); 7,27 (1 H, t, $J = 7,6$ Hz); 3,75 (3 H, s). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,03; 139,61; 138,67; 137,75; 129,59; 124,59; 124,11; 122,56; 121,64; 121,06; 120,81; 115,67; 112,90; 111,64; 105,87; 28,47.

7.6. BIBLIOGRAFÍA

1 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.

2 Cuando el sustrato es líquido previamente se lo pesa en una jeringa y luego se lo agrega al tubo de Schlenk que contiene los demás reactivos.

3 a) Ackermann, L.; Kapdi, A.; Schulzke, C. Air-Stable Secondary Phosphine Oxide or Chloride (Pre)Ligands for Cross-Couplings of Unactivated Alkyl Chlorides. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2298. b) Barder, T.; Walker, S.; Martinelli, J.; Buchwald, S. Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.

4 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.

5 a) Becht, J.-M.; Ngouela, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C. A Straightforward Anionic Coupling for the Synthesis of *ortho*-bromobiaryls. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6853. b) Riihimäki, H.; Suomalainen, P.; Reinius, H.; Suutari, J.; Jääskeläinen, S.; Krause, A.; Pakkanen, T.; Pursiainen, J. *o*-Alkyl-Substituted Aromatic Phosphanes for Hydroformylation Studies: Synthesis, Spectroscopic Characterization and Ab Initio Investigations. *J. Mol. Catalysis A: Chem.* **2003**, *200*, 69.

6 Rafter, E.; Gilheany, D.; Reek, J.; van Leeuwen, P. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation Using Hindered Phosphine Ligands: an In-Situ Study. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 387.

7 Yao, Q.; Kinney, E.; Zheng, C. Selenium-Ligated Palladium(II) Complexes as Highly Active Catalysts for Carbon–Carbon Coupling Reactions: The Heck Reaction. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997.

8 Cui, X.; Li, Z.; Tao, C.-Z.; Xu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *N,N*-Dimethyl- β -alanine as an Inexpensive and Efficient Ligand for Palladium-Catalyzed Heck Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2467..

9 Hauser, S.; Korinth, V.; Herdtweck, E.; Cokoja, M.; Herrmann, W.; Kühn, F. Chromophoric Lewis Base Adducts of Methyltrioxorhenium: Synthesis, Catalysis and Photochemistry. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 4083.

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

11 Shaaban, M.; Darweesh, A.; Dawood, K.; Farag, A. Mizoroki-Heck Cross- Couplings of 2-acetyl-5-Bromobenzofuran and Aryl Halides Under Microwave Irradiation. *Arkivoc* **2010**, *10*, 208.

12 Lakshmi Kantam, M.; Vishnuvardhan Reddy, P.; Srinivas, P.; Bhargava, S. Ligand and Base-free Heck Reaction with Heteroaryl Halides. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4490.

13 Sun, B.; Hoshino, J.; Jermihov, K.; Marler, L.; Pezzuto, J.; Mesezar, A.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Resveratrol Analogues as Aromatase and Quinone Reductase 2 Inhibitors for Chemoprevention of Cancer. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5352.

14 Azzena, U.; Dettori, G., Idini, M.; Pisano, L.; Sechi, G. Regioselective Reductive Demethoxylation of 3,4,5-Trimethoxystilbenes. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7961-7966.

15 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.

16 Budén, M.; Guastavino, J; Rossi, R. Room Temperature Photoinduced Direct C-H-Arylation Via Base Promoted Homolytic Aromatic Substitution. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1174.

17 Denmark, S.; Butler, C. Vinylation of Aryl Bromides Using an Inexpensive Vinylpolysiloxane. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 63.

18 Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. Wittig-Type Olefination of Alcohols Promoted by Nickel Nanoparticles: Synthesis of Polymethoxylated and Polyhydroxylated Stilbenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6034.

19 Leowanawat, P.; Zhang, N.; Resmerita, A.; Rosen, B.; Percec, V. Ni(COD)₂/PCy₃ 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.

20 Gordillo, A.; Forigua, J.; López-Mardomingo, C.; de Jesús, E. Stereoselective Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Triethoxy(vinyl-*d*₂)silanes by Hydrosilylation of Acetylene-*d*₂. *Organometallics* **2011**, *30*, 352.

21 Cunha, S. Métodos Simples de Formação de Monocristal de Substância Orgânica para Estudo Estrutural por Difração de Raios X. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 906.

22 a) Dias Jurberg, I. Synthesis of Alkynes and New Transformations Catalyzed by Gold(I) Complexes. Tesis Doctoral **2010**, DCSO, Ecole Polytechnique, Francia. b) Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D.; Echavarren, A. Hydroxy- and Alkoxy-cyclizations of Enynes Catalyzed by Platinum(II)Chloride. *Synthesis* **2003**, *18*, 2898.

- 23 Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of 1,3-enynes or Arylalkynes with Alkenes with Highly Reactive Cationic Phosphine Au(I) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
- 24 Garcia-Fandiño, R.; Codesido, E.; Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; Granja, J. Tandem RCM of Dienynes for the Construction of Taxol-Type Carbocyclic Systems. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193.
- 25 Barluenga, J.; Bayon, A.; Asensio, G. A New and Specific Method for the Monomethylation of Primary Amines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1334.
- 26 Vaillard, V. A.; Rossi, R. A.; Martín, S. E. Synthesis of Pyrrole and Indole Quinoxalinone and Oxazinone Derivatives by Intramolecular Copper-Catalyzed Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4927.
- 27 Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Paladino, G.; Rossi, E. Synthesis of Indolo-Fused Nitrogen Heterocycles. *Synthesis* **2006**, 2404.
- 28 Jiang, X.; Tiwari, A.; Thompson, M.; Chen, Z.; Cleary, T.; Lee, T. A practical Method for N-Methylation of Indoles Using Dimethyl Carbonate. *Org. Proc. Res. Devel.* **2001**, *5*, 604.
- 29 Zukowska, K.; Szadkowska, A.; Pazio, A.; Wozniak, K.; Grela, K. Thermal Switchability of *N*-Chelating Hoveyda-type Catalyst Containing a Secondary Amine Ligand. *Organometallics* **2012**, *31*, 462.
- 30 Ganguly, A.; Wang, C.; Chan, T.; Ing, Y.; Buevich, A. Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Radical Reactions and Evidence for the Formation of Spiro Radical Intermediates. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 883.
- 31 Kyei, A.; Tchabanenko, K.; Baldwin, J.; Adlington, A. Radical Dearomatising Spirocyclisations Onto the C-2 Position of Benzofuran and Indole. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8931.

32 Li, H.; Yang, H.; Petersen, J.; Wang, K. Biradicals/Zwitterions from Thermolysis of Enyne-Isocyanates. Application to the Synthesis of 2(1*H*)-Pyridones, Benzofuro[3,2-*c*]pyridin-1(2*H*)-ones, 2,5-Dihydro-1*H*-pyrido[4,3-*b*]indol-1-ones, and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4500.

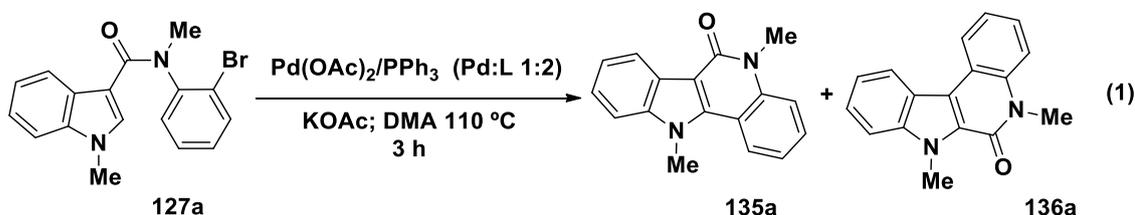
33 Chen, X.; Sun, P.; Xu, J.; Wu, X.; Kong, L.; Yao, H.; Lin, A. Construction of Indoloquinolinones Via Pd(II)-Catalyzed Tandem CAC/CAN Bond Formation: Application to the Total Synthesis of Isocryptolepine. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7114.

ANEXO



Estudio Computacional de los Posibles Mecanismos de Reacción Involucrados en el Cierre Intramolecular del Sustrato 127a Vía la Reacción de C-H Activación Catalizada por Pd

Como fue descrito en el Capítulo V, los mecanismos más aceptados para la activación del enlace C-H en heterociclos y en especial en indoles sustituidos son: i) Metalación-Desprotonación Concertada (CMD),¹ ii) mecanismo tipo Heck,² y iii) mecanismo tipo Sustitución Electrofílica Aromática (S_EAr).³ Como pudo apreciarse en el Capítulo V, el cierre intramolecular de la carboxamida **127a** dio lugar al producto esperado de cierre en el C2 del indol (**135a**), el cual resultó ser mayoritario en todas las condiciones de reacción evaluadas, no obstante también se obtuvo un producto de reordenamiento (**136a**), el cual no había sido informado previamente para este tipo de transformaciones (ec. 1). El porcentaje del producto reordenado es mayor en presencia de Pd(OAc)₂, tal como se discutió en la **Tabla 5.1**. Teniendo en cuenta estos resultados, se planteó como objetivo estudiar los mecanismos de reacción operantes en la ciclización de la indolocarboxamida **127a**.



De esta forma, los tres mecanismos planteados para el paso de C-H activación (Heck, CMD y S_EAr) fueron evaluados para la ciclización de **127a** mediante cálculos computacionales empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Los cálculos fueron realizados en nuestro grupo de investigación por el Lic. Daiann Sosa Carrizo, como parte de su Tesis Doctoral y en colaboración con el Prof. Israel Fernández de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense Madrid, España. Como nivel de cálculo se empleó PCM-M06-L/def-TZVP//Mo6-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP. El modelo computacional planteado involucra el sustrato **127a**, Pd(PMe₃)₂ como catalizador

y DMA como solvente. A continuación se presentan detalladamente todas las vías mecanísticas evaluadas para la obtención de los productos **135a** y **135b**.

Adición Oxidativa

El primer paso de reacción es compartido por los tres mecanismos y corresponde a la Adición Oxidativa. En esta etapa se forma un aducto del tipo Ar-LPd(II)-Br (**ad1**) ó Ar-L₂Pd(II)-Br (**ad2**), y mediante un estado de transición de tres centros se llega a los intermediarios **INT3** ó **INT4**. Los cálculos indican que la Adición Oxidativa está favorecida, tanto cinética como termodinámicamente, para las especies monoligadas de Pd, lo que se encuentra en correlación con datos informados previamente ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 4,4$ kcal/mol, **TS2** y $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 16,9$ kcal/mol, **TS1**).⁴

Mecanismo Metalación-Desprotonación Concertada (CMD)

En este mecanismo, luego de la Adición Oxidativa, se lleva a cabo un intercambio de ligando entre el halógeno del complejo de Pd por el ligando carboxilato que aporta la base (Br por AcO⁻) y una abstracción intramolecular de un hidrógeno llevada a cabo por el ligando carboxilato que se encuentra unido al Pd.^{1b,f} El perfil de energía obtenido para el ciclo catalítico completo puede apreciarse en la **Figura 1**.

El proceso de intercambio de ligando para formar el **INT5** es un proceso exergónico ($\Delta G_{R,298} = -17,9$ kcal/mol), la distancia Pd-H en el **INT5** es bastante larga (3,71 Å) y no presenta interacción agóstica Pd-H-C. Posteriormente, este intermediario se transforma al **INT6** a través del estado de transición de CMD (**TS3**, $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 23,1$ kcal/mol), y de manera concertada se forma el enlace Pd-C2 en el núcleo del indol, mientras el hidrógeno es abstraído por el ligando acetato que se encuentra unido al Pd dando lugar al paladaciclo correspondiente. Los altos valores de la energía de activación están en correlación con las altas temperaturas requeridas experimentalmente (110 °C).

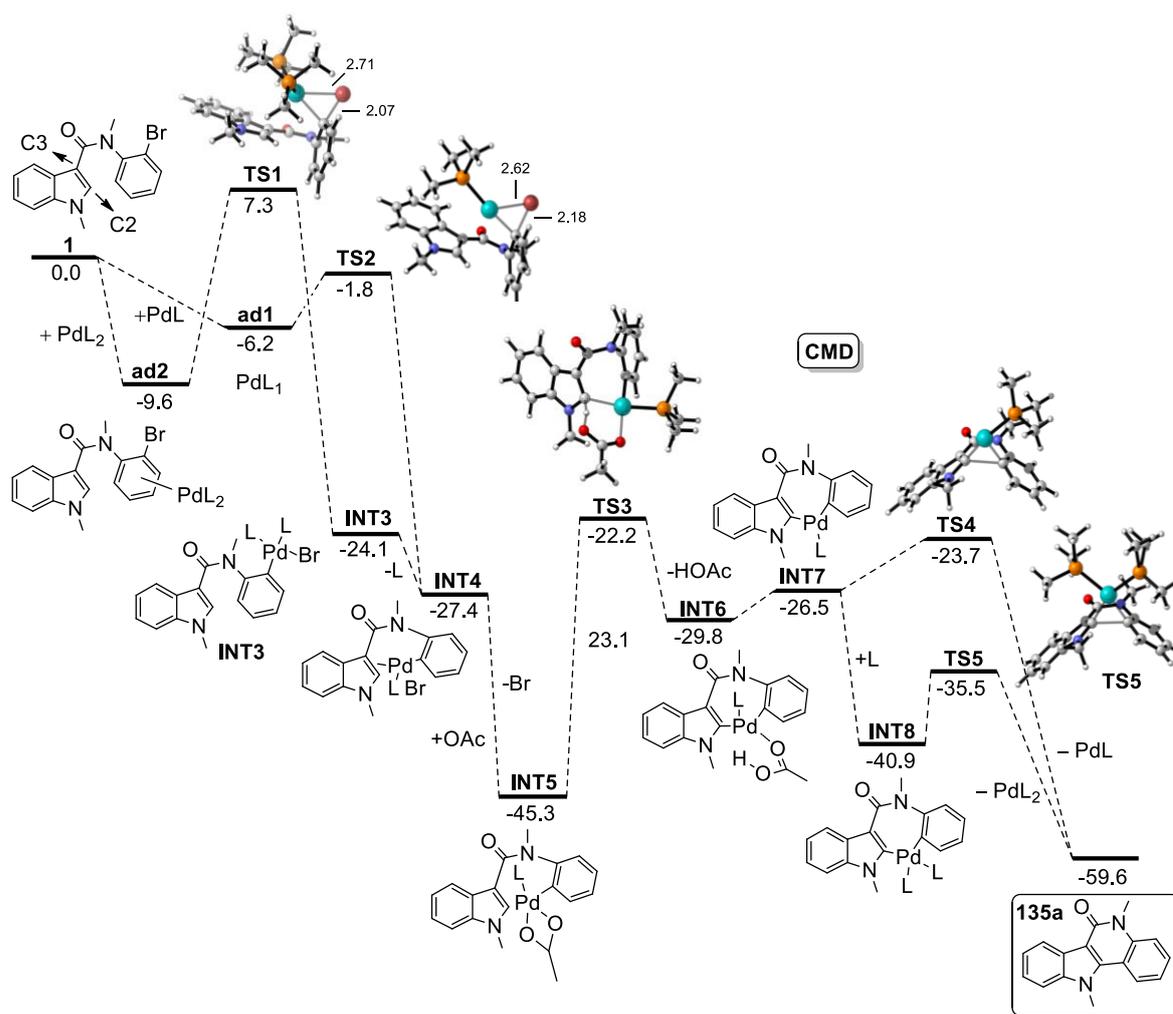


Figura 1. Perfil energético computado para el ciclo catalítico CMD, catalizado por $\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2$ y asistido por acetato. Los datos de energías libres están en kcal/mol y los datos computados son a nivel PCM(DMA)-M06-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP.

Por último, desde el intermediario **INT7**, el cual se forma por la liberación de HOAc a partir del **INT6** en un proceso endergónico ($\Delta G_{R,298} = +3,3$ kcal/mol), tiene lugar la eliminación reductiva para dar el producto **P1**. Este proceso puede ocurrir directamente a través del **TS4** ($\Delta G_{\ddagger,298} = 2,8$ kcal/mol), ó bien por la coordinación previa de un ligando para dar el **INT8**, con dos ligando unidos al Pd y a través del **TS5** ($\Delta G_{\ddagger,298} = 5,4$ kcal/mol) llegar al producto de ciclización **135a**.

En conclusión, los cálculos indican que para la reacción de C-H activación catalizada por Pd de la carboxamida **127a**, en un mecanismo del tipo CMD, el

intermediario **INT5** es el que precede al estado de transición clave del ciclo catalítico global (**TS3**) para dar el producto **135a**, el cual tiene una barrera de activación de 23,1 kcal/mol (**Figura 1**).

Con el mecanismo de CMD no es posible explicar la formación del producto de reordenamiento **136a**. A través de un reordenamiento que implica la migración 1,2 de carbonilo, ocurriría el cierre intramolecular en el C3 del indol, como fue explicado en el Capítulo V. En este sentido, el mecanismo CMD fue descartado por no poseer hidrógeno en el C3, que es donde ocurre el cierre intramolecular y posterior reordenamiento para dar la amida **136a**, siendo el hidrógeno necesario para que se lleve a cabo el paso de metalo-desprotonación.

Mecanismo tipo Heck

Un camino alternativo para la C-H activación en la formación de la indoloquinolinona **135a** es el mecanismo de tipo Heck. La diferencia entre el mecanismo de tipo Heck y el mecanismo CMD se encuentra a partir del **INT4**, y el perfil de energía potencial obtenido para esta vía mecanística se está descrito en la **Figura 2**.

En el mecanismo de tipo Heck, se observa la inserción del Pd al doble enlace del indol en el C2 a partir de **INT4** y a través del **TS6** ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 23,2$ kcal/mol) para formar el **INT9**. De este modo, en el **INT9** el hidrógeno en la posición C2 se sitúa *anti* con respecto al PdL, por lo tanto la β -Eliminación *syn* de hidrógeno que usualmente ocurre en una reacción de Heck no puede llevarse a cabo, en consecuencia, se requiere una *anti* β -Eliminación asistida por base.^{2c} En función de los datos computacionales obtenidos, se determinó que el paso clave para llegar al producto **135a** mediante el mecanismo Heck es la inserción del Pd al C2 en el **INT4**, esto está en correlación con reportes previos en literatura para tiofenos.^{2b} Esta barrera de activación para el proceso clave es similar a la que se encontró para el ciclo catalítico CMD, es decir que estos dos procesos son igualmente accesibles energéticamente, y por lo tanto podrían estar en competencia para la formación del producto **135a**.

Alternativamente, la inserción del Pd se puede dar en C2 a partir del **INT5** para llegar al **INT9H**, no obstante esta vía resultó ser más costosa cinética y

que la inserción del arilo en C2 sobre **INT4**, que lleva a la formación de **135a**, para llegar al producto reordenado **136a** se encontró que el **INT12** evoluciona mediante la migración C3-C2 del C=O y la eliminación de HPdLBr en un proceso concertado, con una barrera de activación de 42,8 kcal/mol. Con estos resultados es posible afirmar que, el paso clave para la obtención del subproducto **136a** a través del mecanismo **Heck** es la migración de carbonilo, y no la inserción a C3 como podría esperarse. Además, al evaluar las barreras de activación de los pasos claves para la formación de **135a** y **136a**, se observa que la formación de **135a** está favorecida en 19,6 kcal/mol, lo que concuerda con los datos experimentales que muestran que este es el producto mayoritario.

Mecanismo tipo S_EAr

En la **Figura 3** se encuentra descrito el perfil de energía potencial para el mecanismo S_EAr. Para explicar la formación ya sea del producto **135a** o **136a**, el primer paso involucra la formación del intermediario **INT12w_a** mediante la adición electrofílica de la especie aril-Pd(II) en el C3 del indol, y en algunos casos para poder explicar la funcionalización en C2 se postula una migración del Pd al C2 formando el **INT12w_b** (**Figura 3**).^{3a} Este mecanismo involucra la formación de un intermediario catiónico tipo Wheland, que si bien ha sido propuesto,³ no ha podido ser caracterizado hasta el momento, tal como fue mencionado en el Capítulo V. A pesar del esfuerzo computacional llevado a cabo, en el sistema de estudio no fue posible encontrar dicho intermediario (**INT12w_a** e **INT12w_b**).

Las optimizaciones de las geometrías de **INT12w_a** e **INT12w_b** convergen en el intermediario **INT12**. En este intermediario la carga positiva no se encuentra localizada ni en C2 ni en C3 sino que se presenta una interacción $\eta^2 \pi$ y no un enlace sp³ C-Pd, que daría lugar a la pérdida de la aromaticidad del anillo a través de la formación intermediario de Wheland. Algunos autores consideran que la imposibilidad de caracterizar este intermediario es una prueba de que el mecanismo S_EAr no opera en una dada reacción,^{1a,d,e} no obstante en nuestro caso se continuó con el análisis.

A partir del intermediario **INT12** se evaluaron dos alternativas posibles para la formación de los productos **135a** y **136a**. En la primera, se produce la eliminación reductiva en C3 del **INT12**, esto es a través del **TS10**, llegando al intermediario espiránico catiónico **INT13**. A partir de este intermediario espiró se pueden dar dos vías posibles, una es la migración del arilo (**TS11**, $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 21,4$ kcal/mol), para llegar al **INT14**, y mediante una desprotonación formar la indoloquinolinona **135a**. La otra vía involucra la migración C3-C2 del acilo a través de **TS12** ($\Delta G^{\ddagger}_{298} = 17,0$ kcal/mol) para dar **INT15** y mediante la desprotonación asistida por base llegar al producto de reordenamiento **136a**. La barrera energética para el proceso global **INT4** \rightarrow **TS10** es de $\Delta G^{\ddagger}_{298} = 33,7$ kcal/mol, siendo la barrera de activación para este proceso mayor en comparación con los mecanismos CMD y Heck para la obtención del producto **135a**.

Dado que el primer paso del mecanismo de S_EAr que conduce tanto a los productos **135a** y **136a** es endergónico (**INT4** \rightarrow **INT12**, $\Delta G_{R,298} = +13,5$ kcal/mol), esto conduce a estados de transición de alta energía, y sumado al hecho de que no fue posible la caracterización del intermediario catiónico de Wheland, esta vía mecanística fue descartada.

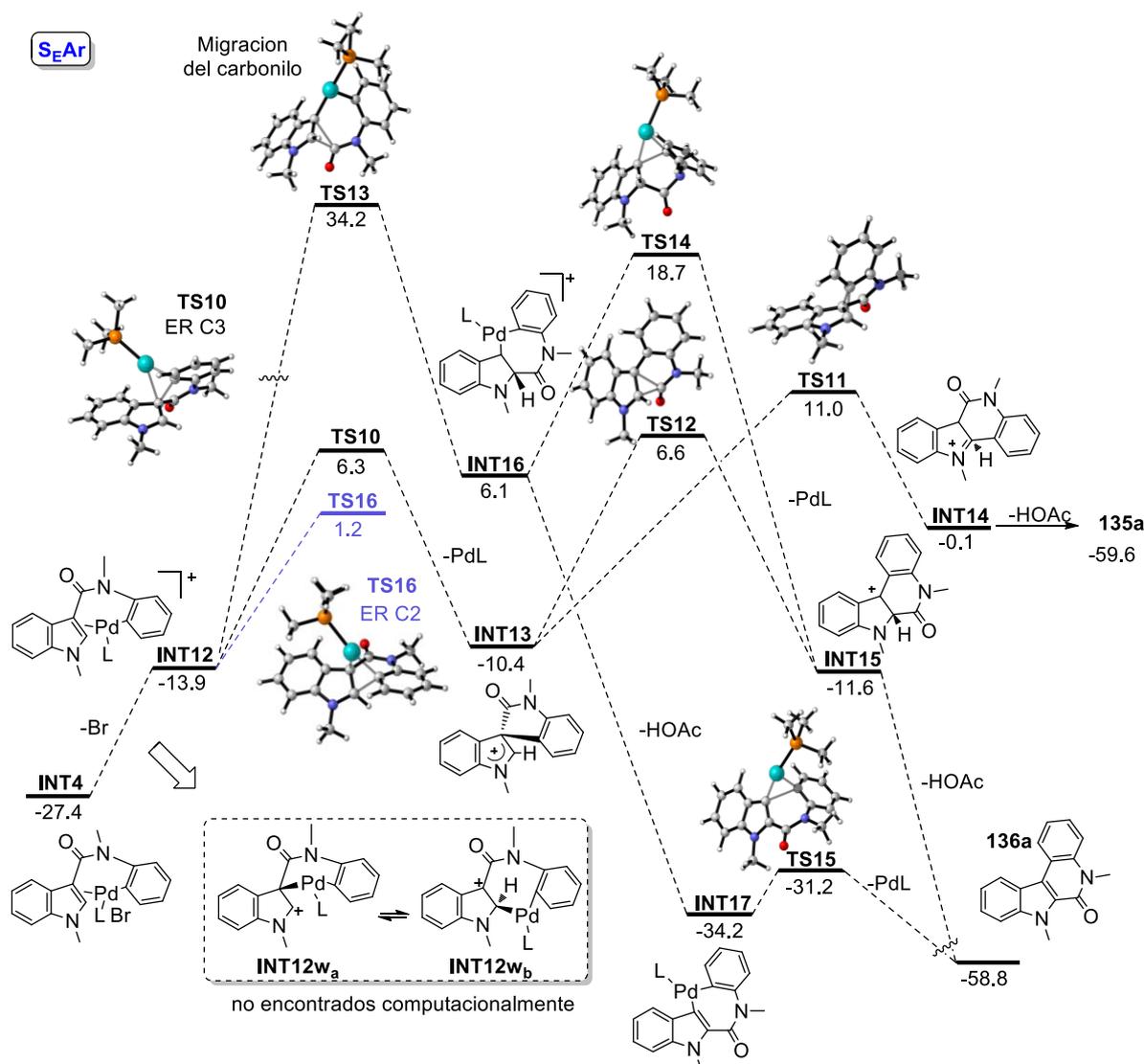


Figura 3. Perfil energético obtenido para el mecanismo S_{EAr} , catalizado por $Pd(PMe_3)_2$. Las energías libres están en kcal/mol y todos los datos computados son a nivel PCM(DMA)-M06-L/def-TZVP//M06-L/def2-SVP.

Detalles computacionales

Los resultados fueron obtenidos a través de un detallado método de cálculo el cual consiste en la optimización de todos los intermediarios utilizando el programa Gaussian 09, en plataforma Linux, empleando el funcional M06-L⁶ y el set de bases del tipo def-TZVP y def2-SVP para describir todos los átomos.⁷ Las energías del perfil de reacción fueron calculadas como energías electrónicas más la corrección del punto cero (zpve) y así se obtuvieron energías libres

relativas (ΔG). Las geometrías de los reactivos, intermedios, estados de transición y productos de reacción fueron completamente optimizadas sin ninguna restricción de simetría. Para aumentar el nivel de cálculo y hacer más realista el modelo planteado, se realizó la incorporación de solvente implícito (DMA), utilizando el modelo PCM.

Bibliografía

1 a) Gorelsky, S. Origins of Regioselectivity of the Palladium-Catalyzed (Aromatic) C- H Bond Metalation–Deprotonation. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153. b) García-Cuadrado, D.; Braga, A.; Maseras, F.; Echavarren, A. Proton Abstraction Mechanism for the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. c) Campeau, L.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. Catalytic Direct Arylation with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides: Intramolecular Studies Leading to New Intermolecular Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581. d) Gorelsky, S.; Lapointe, D.; Fagnou, K. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848. e) Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. Modulating Reactivity and Diverting Selectivity in Palladium-Catalyzed Heteroaromatic Direct Arylation Through the Use of a Chloride Activating/Blocking Group. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047. f) Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A.; Maseras, F.; Echavarren, A. Bidentate Phosphines as Ligands in the Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylation: the Intermolecular Base-Assisted Proton Abstraction Mechanism. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6021.

2 a) Lautens, M.; Fang, Y.-Q. Synthesis of Novel Tetracycles Via an Intramolecular Heck Reaction with Anti-Hydride Elimination. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3679. b) Tang, S. Y.; Guo, Q. X.; Fu, Y. Mechanistic Origin Of Ligand-Controlled Regioselectivity in Pd-Catalyzed C–H Activation/Arylation of Thiophenes. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866. c) Tang, S-Y.; Zhang, J.; Fu, Y. Theoretical Study on β -H-

elimination in Heck Reactions of Heterocyclic Substrates. *Comp. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31.

3 a) Lane, B.; Brown, M.; Sames, D. Direct Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Arylation of Indoles: A Mechanistic Rationale for Regioselectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050. b) Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Dudnik, A.; Gevorgyan, V. Direct Pd-Catalyzed Arylation of 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2333.

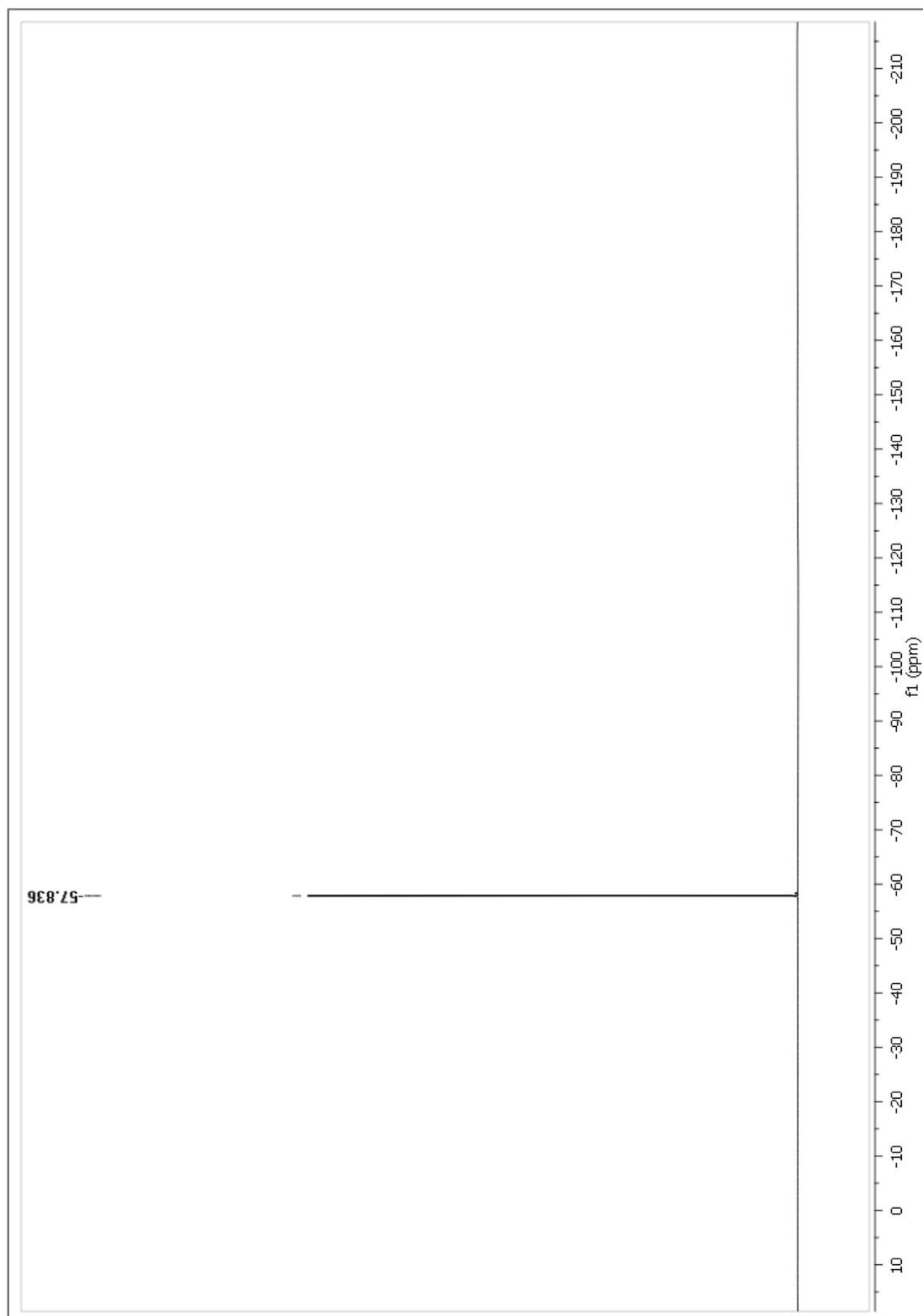
4 a) Goossen, L.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. Palladium Monophosphine Intermediates in Catalytic Cross-Coupling Reactions: A DFT Study. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. b) McMullin, C.; Jover, J.; Harvey, J.; Fey, N. Accurate Modelling of Pd(0) + PhX Oxidative Addition Kinetics. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833.

5 a) Wu, K. J.; Dai, L. X.; You, S. L. Palladium(0)-Catalyzed Dearomative Arylation of Indoles: Convenient Access to Spiroindolenine Derivatives. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3772. b) Brogini, G.; Barbera, V.; Beccalli, E.; Borsini, E.; Galli, S.; Lanza, G.; Zecchia, G. Palladium(II)/Copper Halide/Solvent Combination for Selective Intramolecular Domino Reactions of Indolecarboxylic Acid Allyl-amides: An Unprecedented Arylation/Esterification Sequence. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 159.

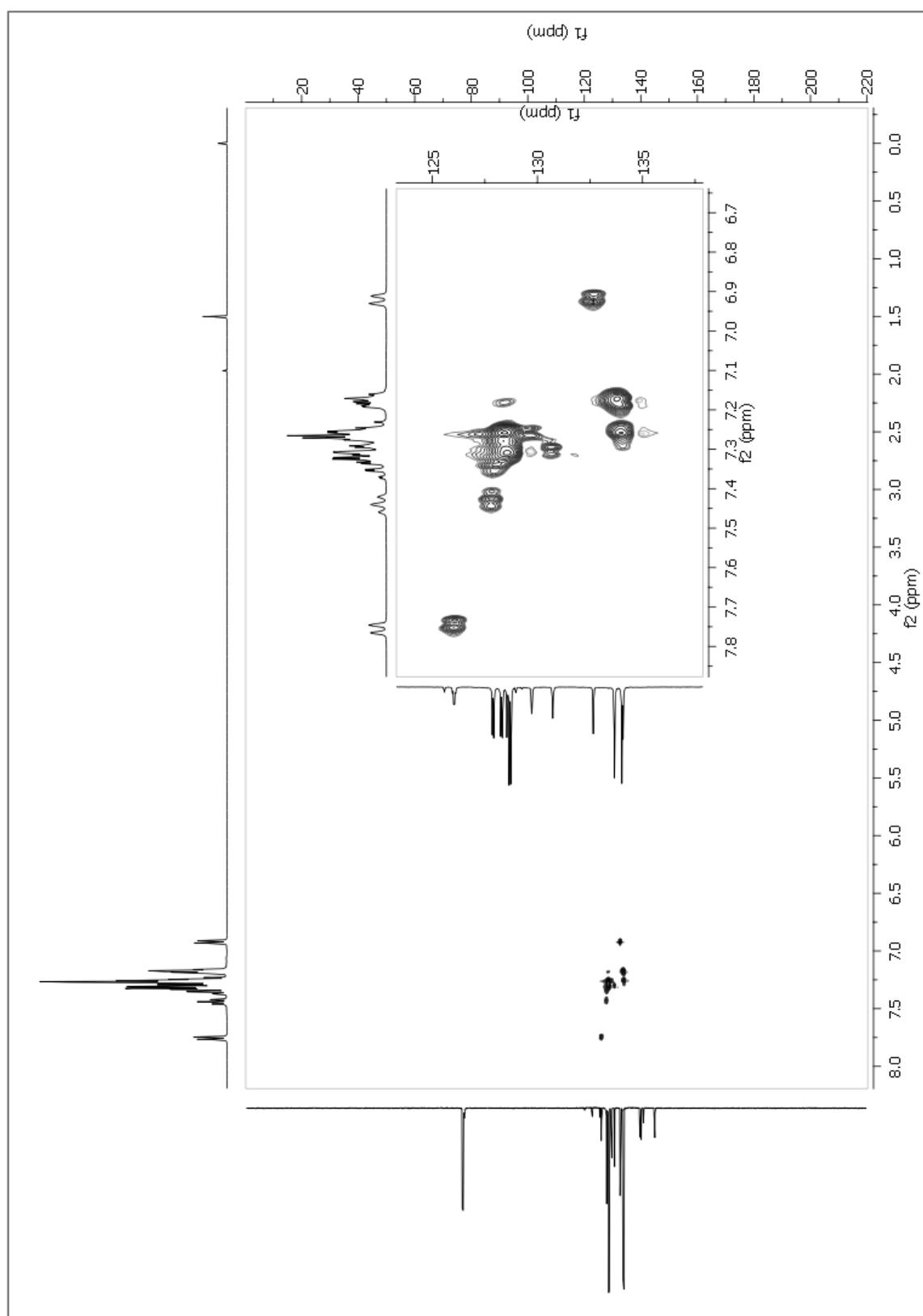
6 Zhao, Y.; Truhlar, D. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101: 1.

7 Weigend, F.; Alhrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

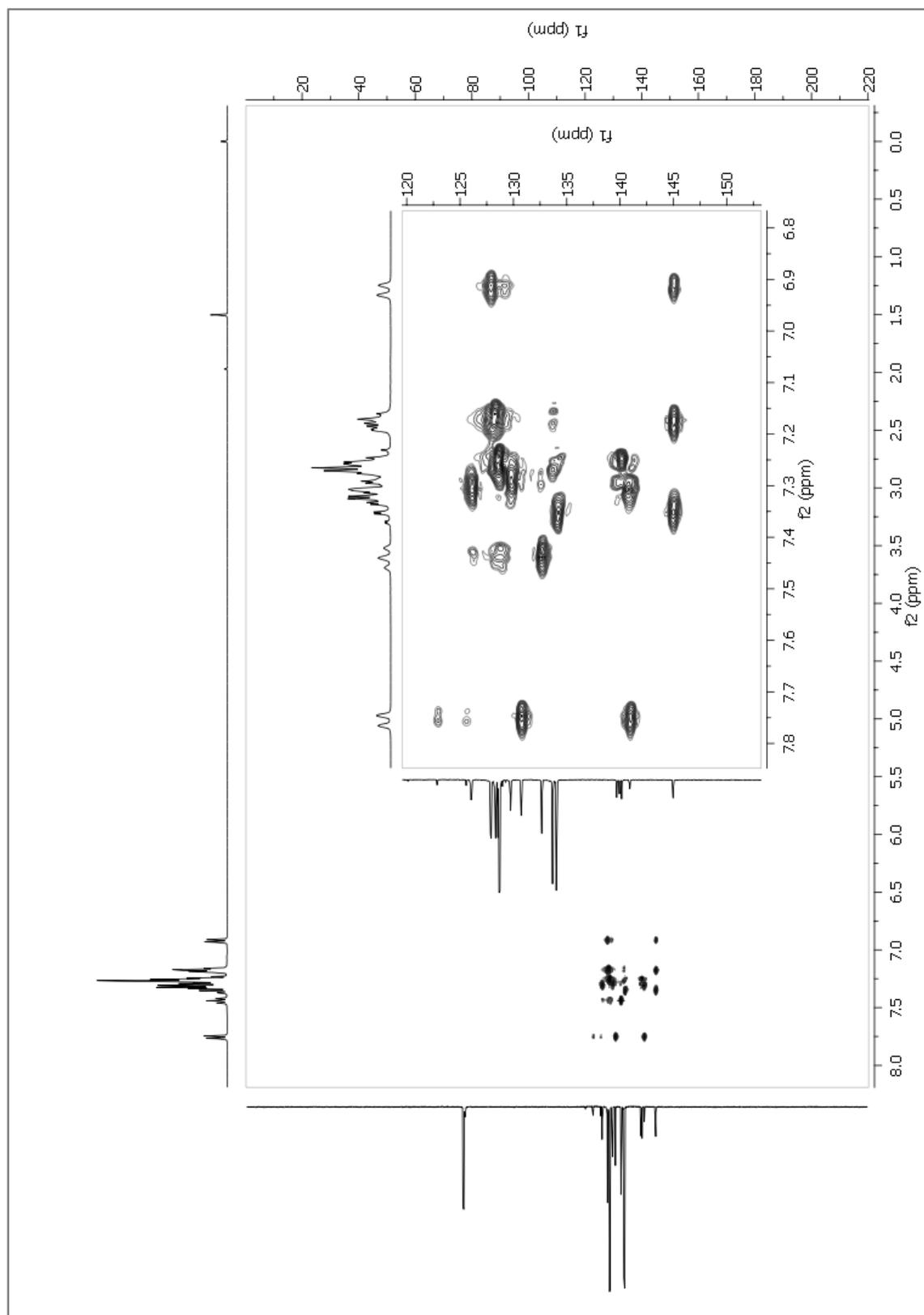
2-Difenilarsina-2'-trifluormetilbifenil (L7). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3).



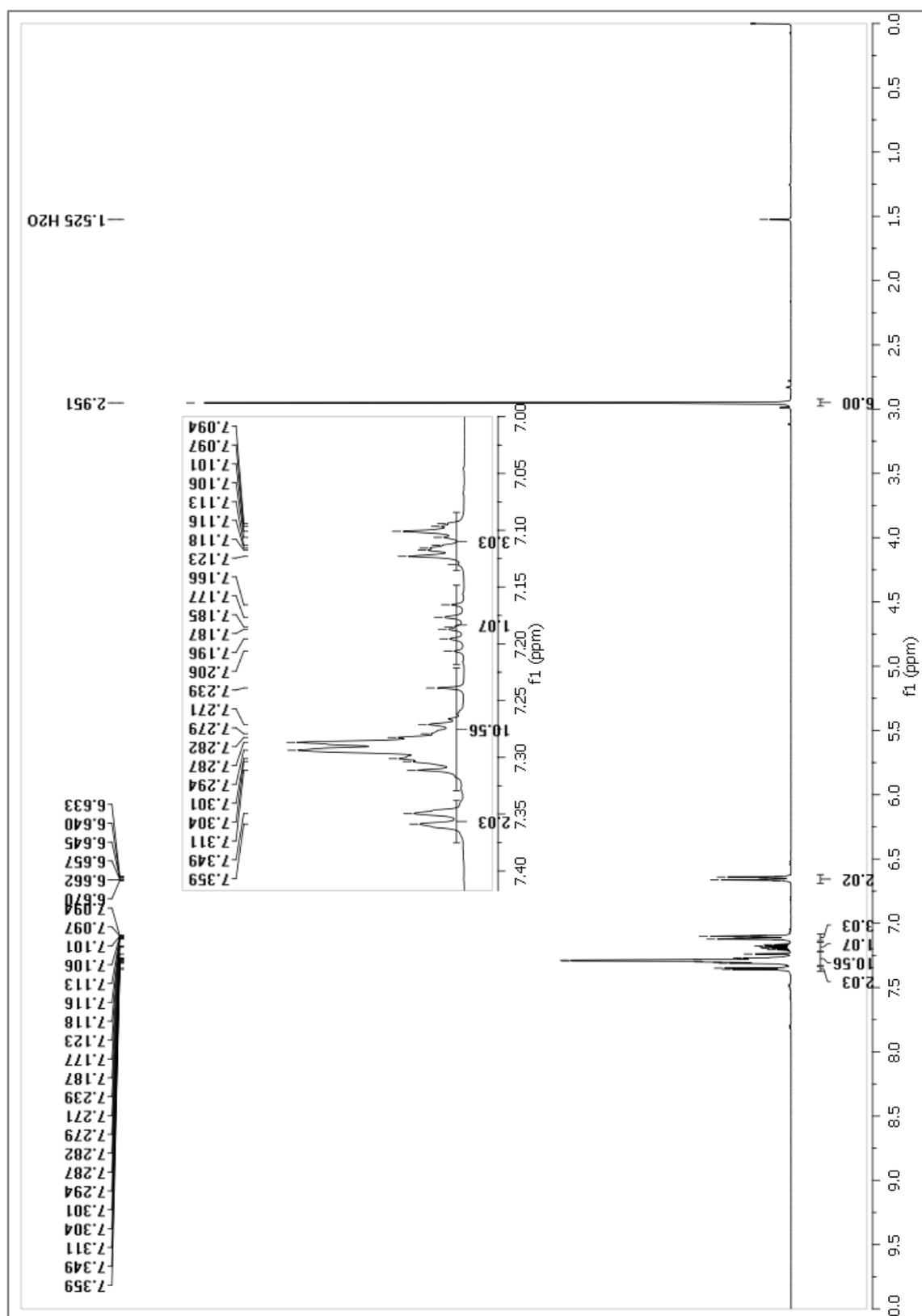
2-Difenilarsina-2'-trifluormetilbifenil (L7). RMN 2D (HSQC).



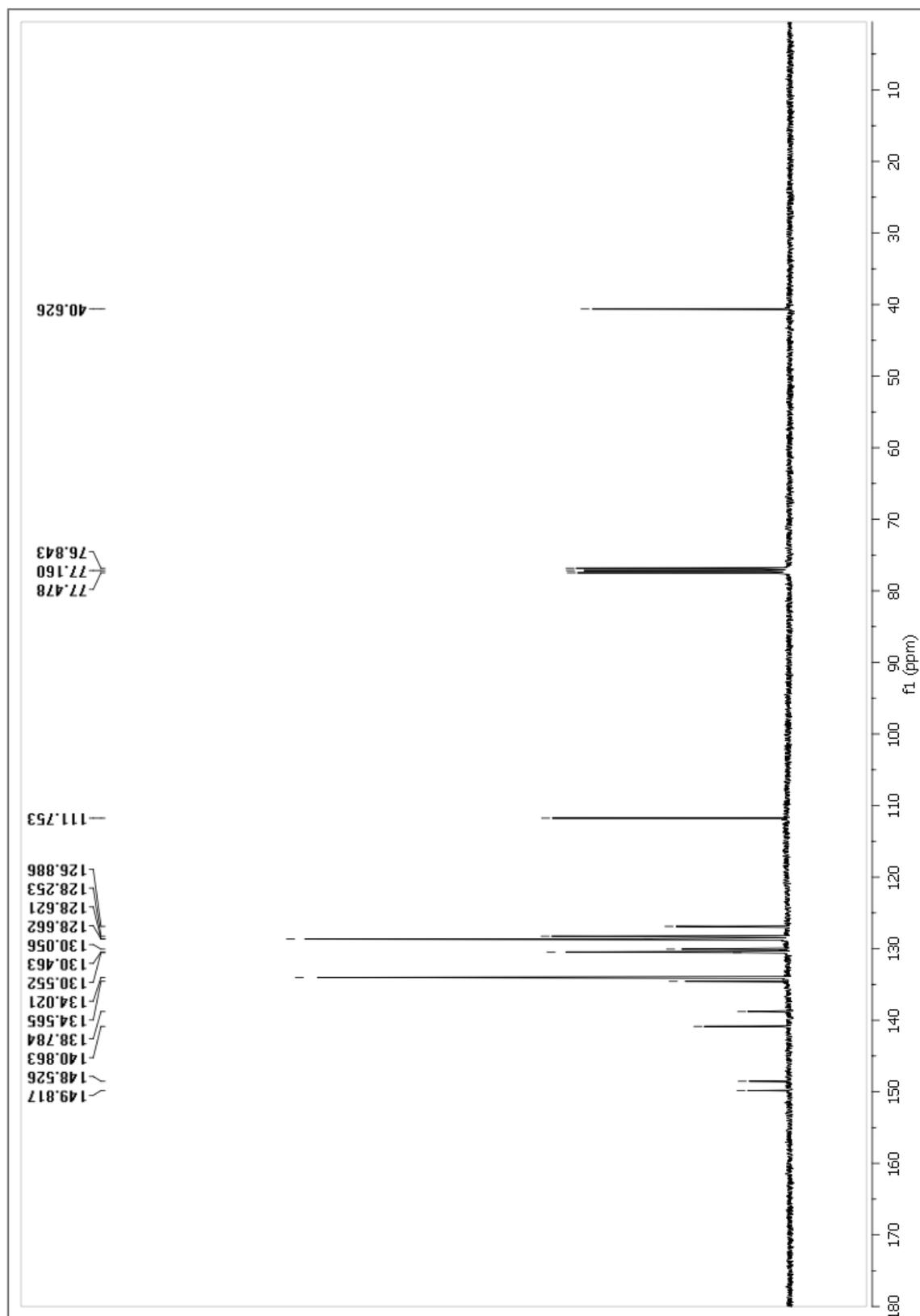
2-Difenilarsina-2'-trifluormetilbifenil (L7). RMN 2D (HMBC).



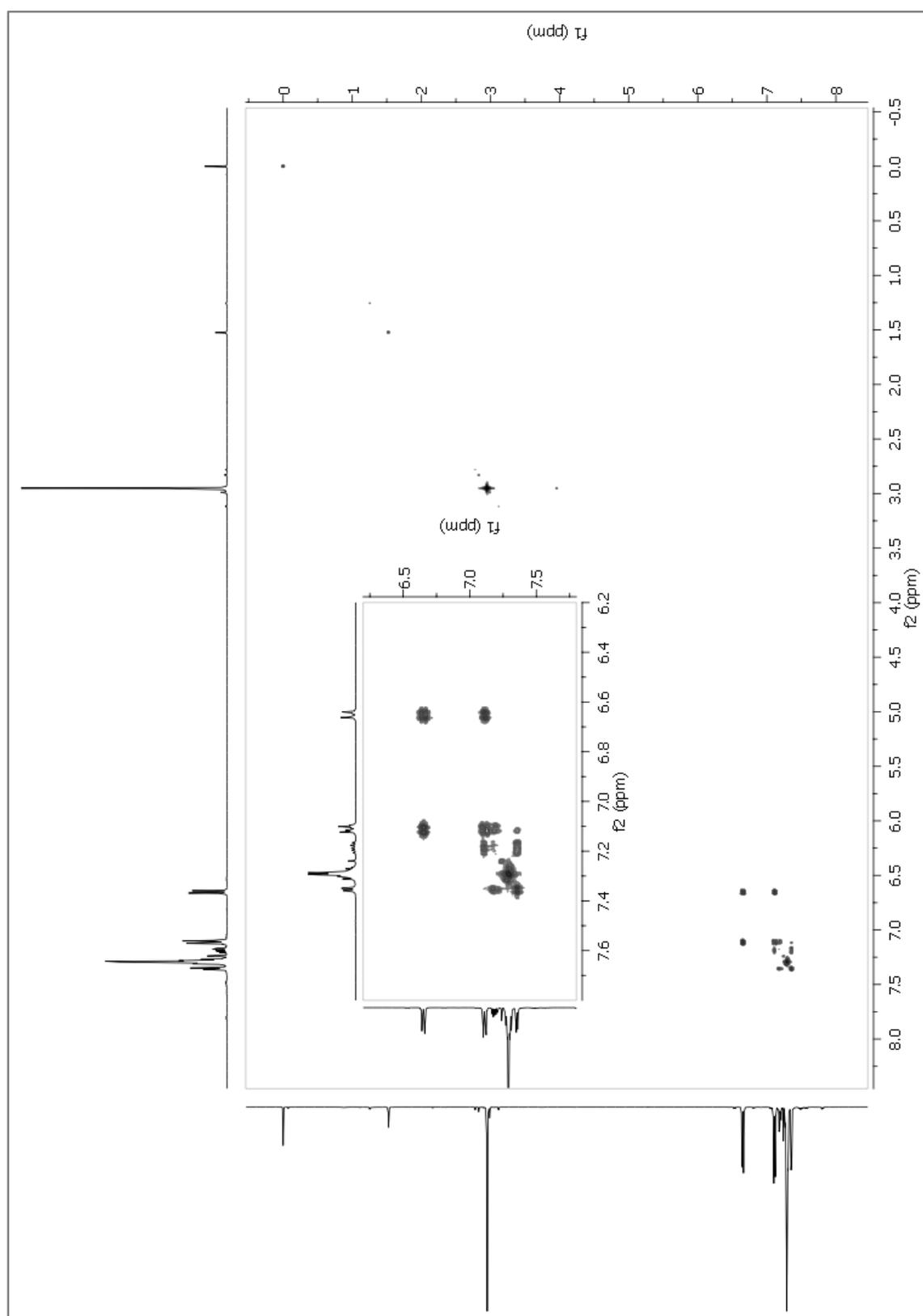
2-Difenilarsina-4'-*N,N*-dimetilbifenil (L8). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



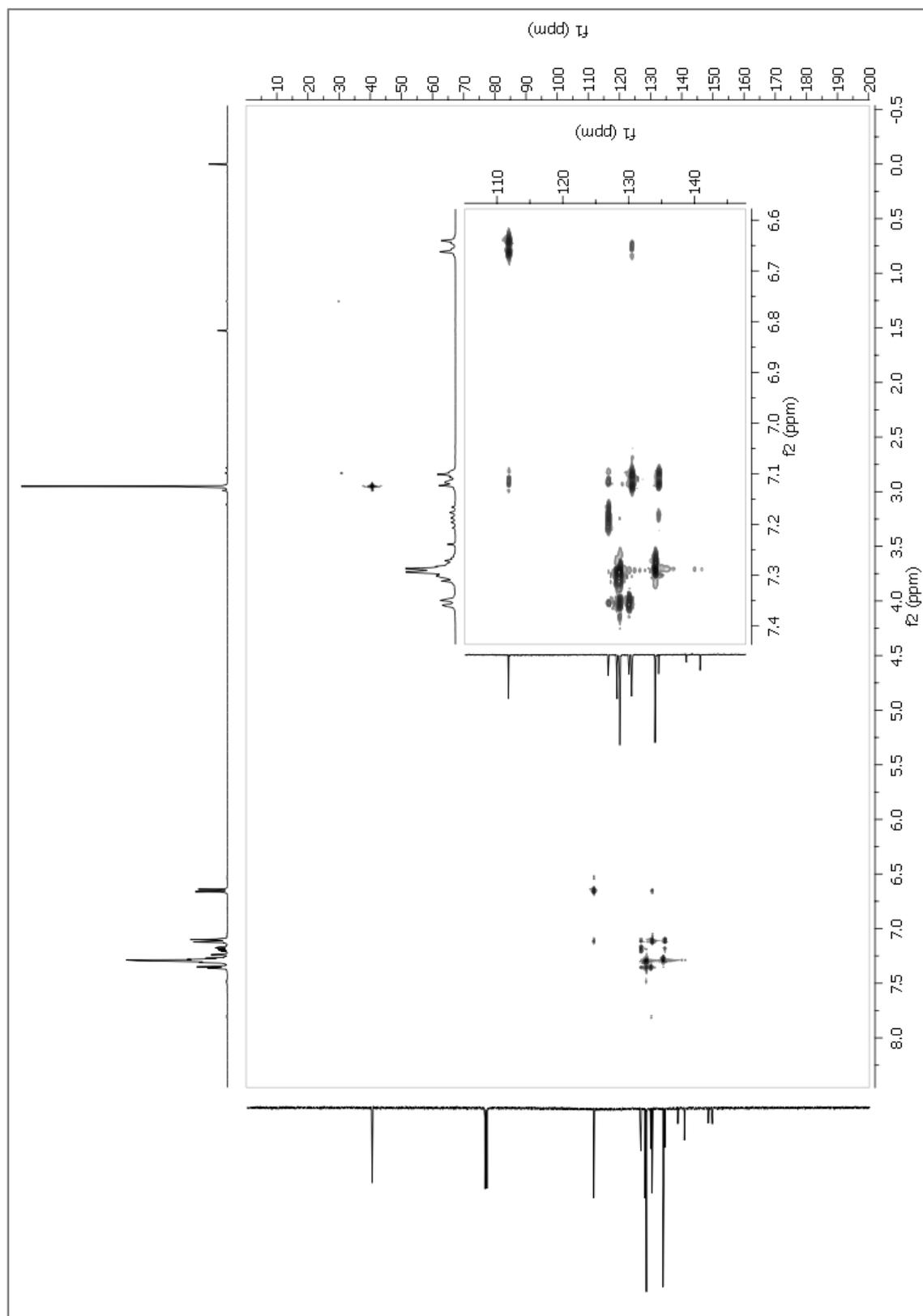
2-Difenilarsina-4'-*N*-*N*-dimetilbifenil (L8). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3).



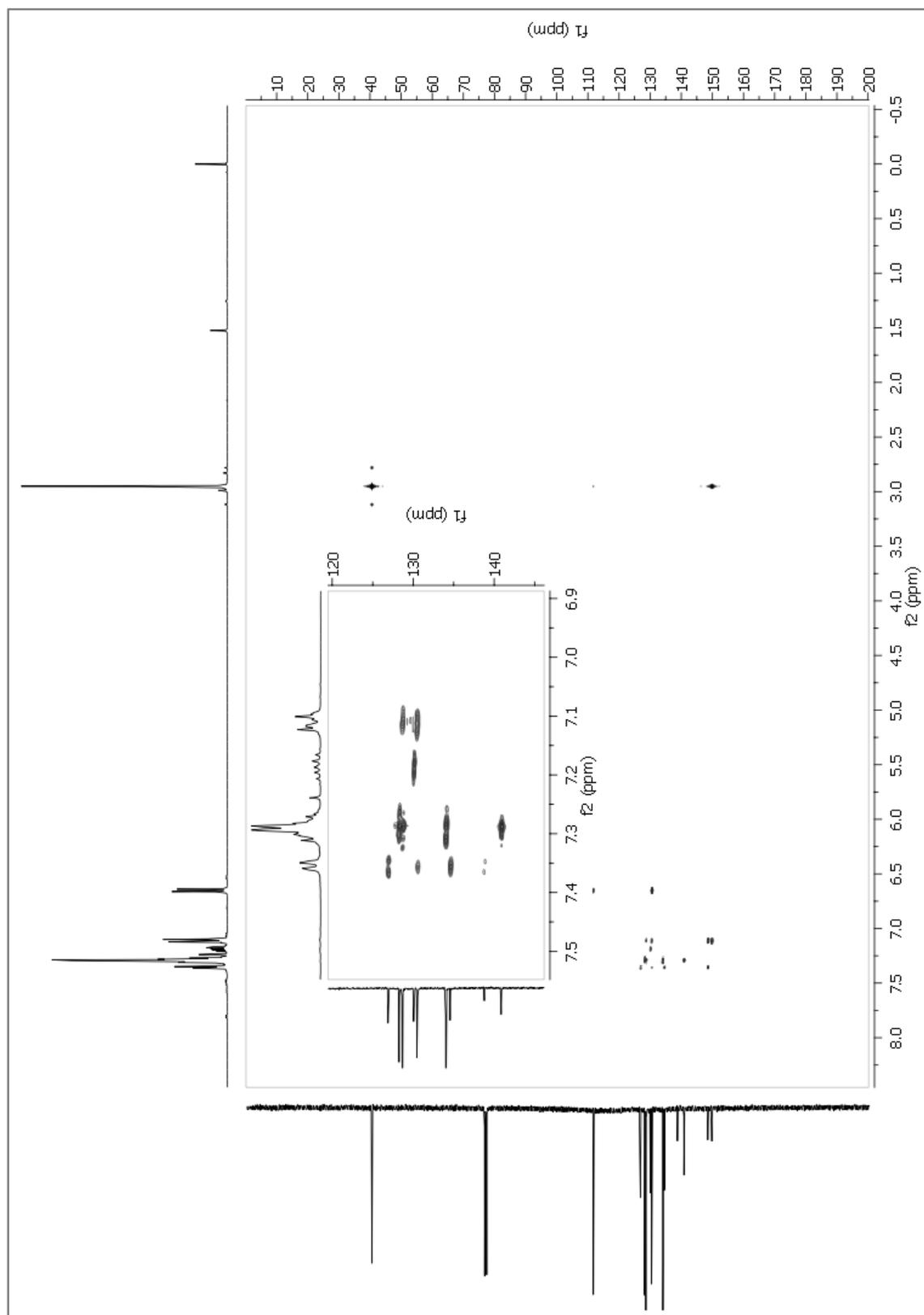
2-Difenilarsina-4'-*N,N*-dimetilbifenil (L8). RMN 2D (COSY).



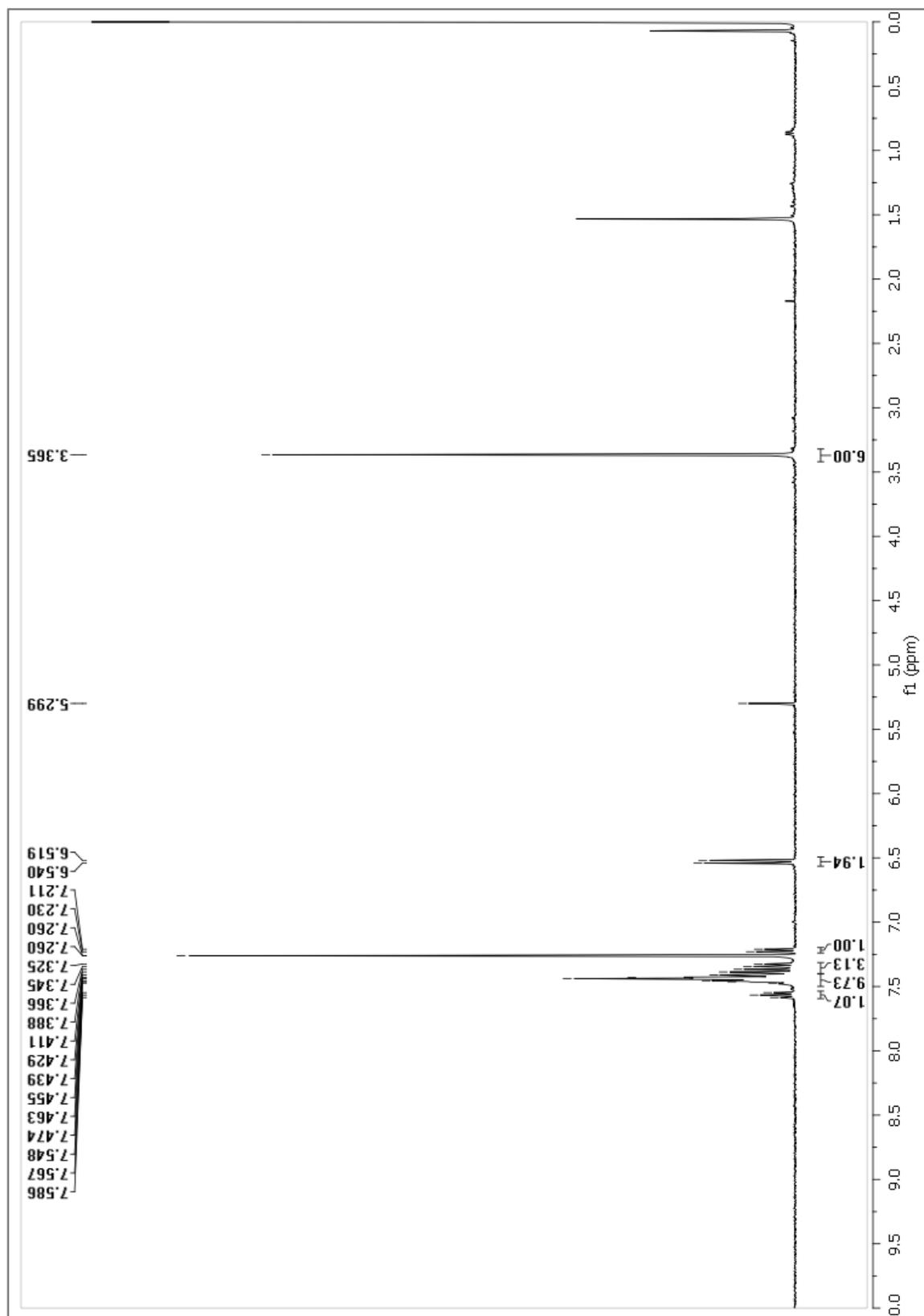
2-Difenilarsina-4'-N'-N'-dimetilbifenil (L8). RMN 2D (HSQC).



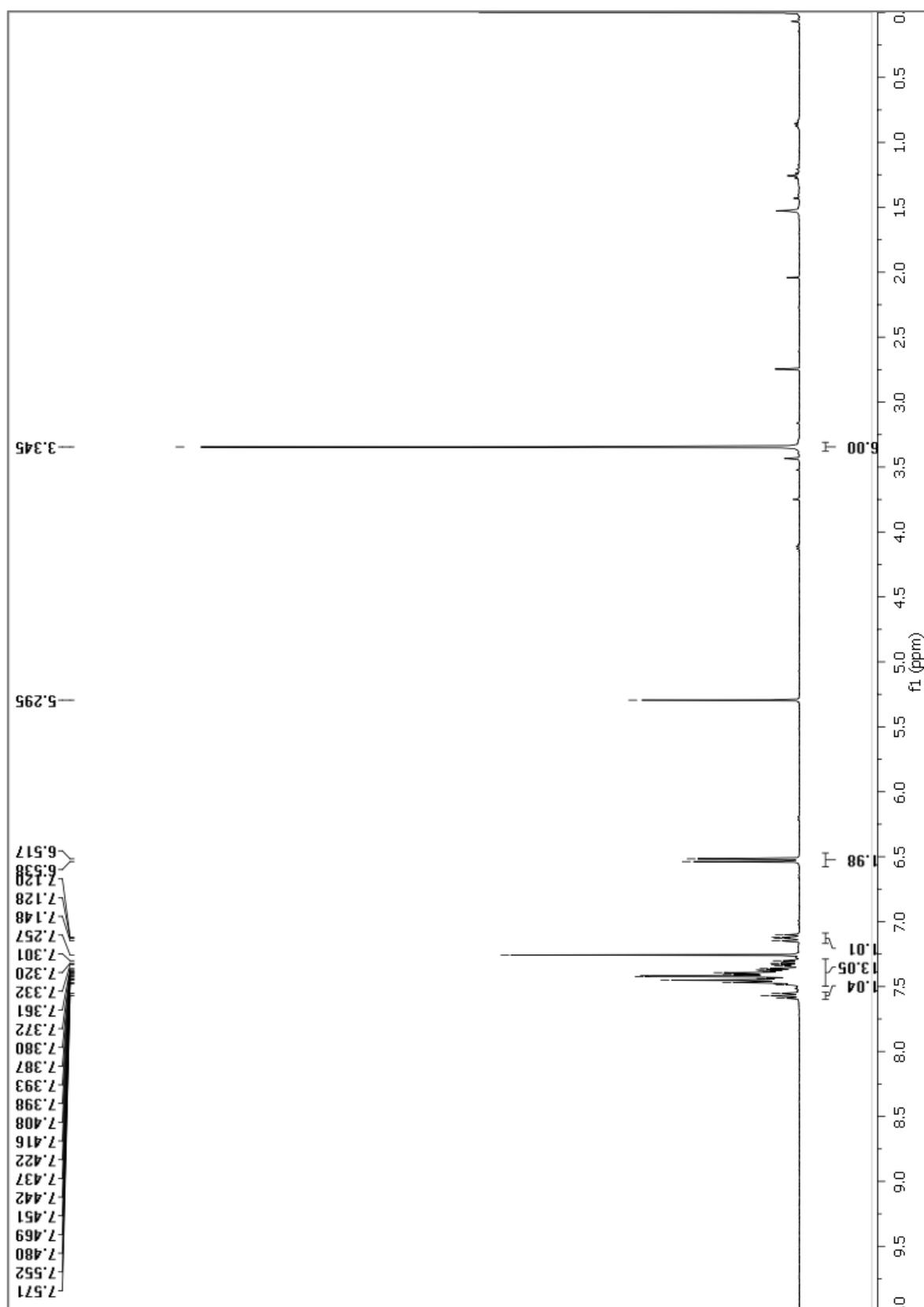
2-Difenilarsina-4'-*N,N*-dimetilbifenil (L8). RMN 2D (HMBC).



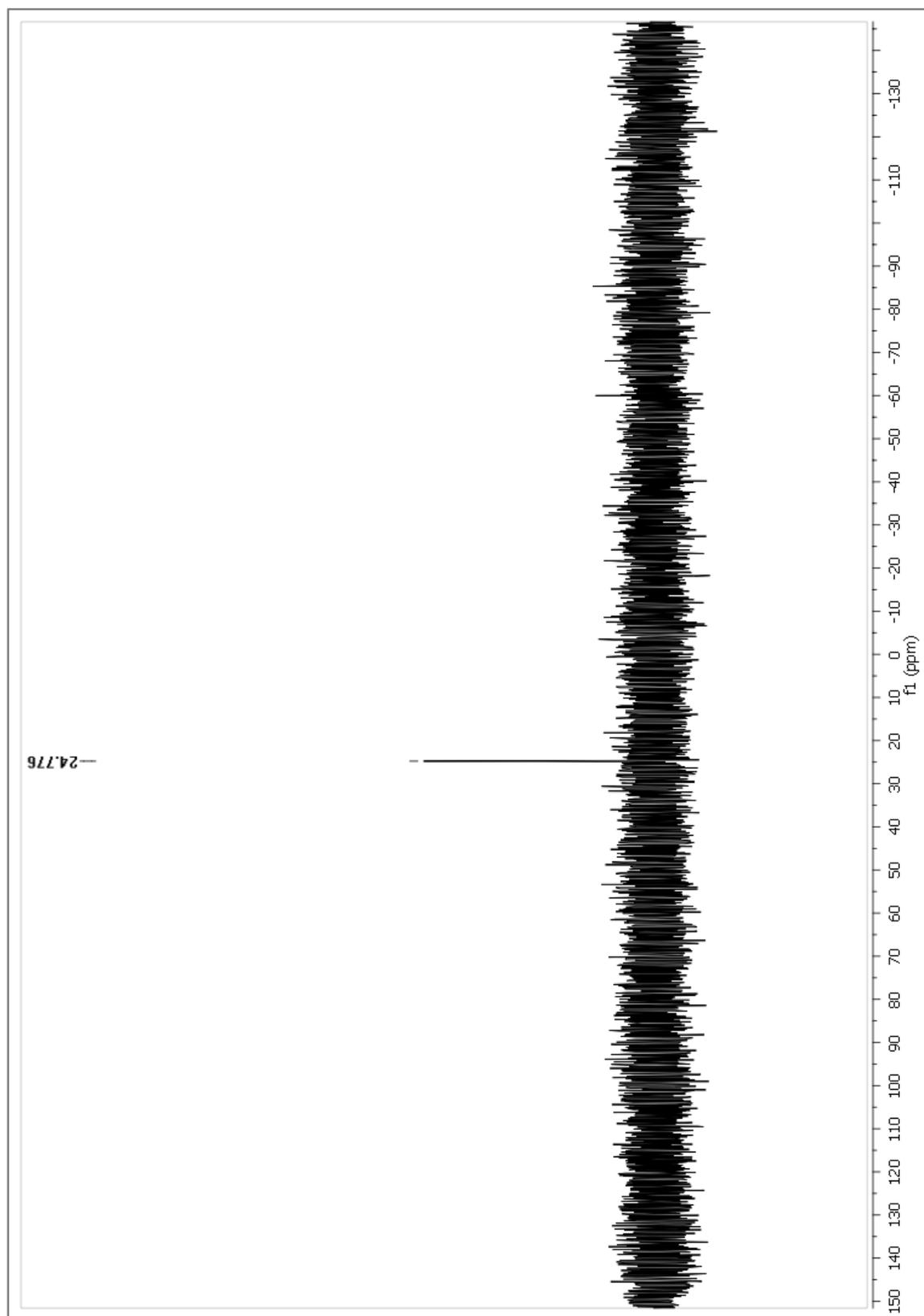
Complejo diOMeBAsAuCl (64b). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3).



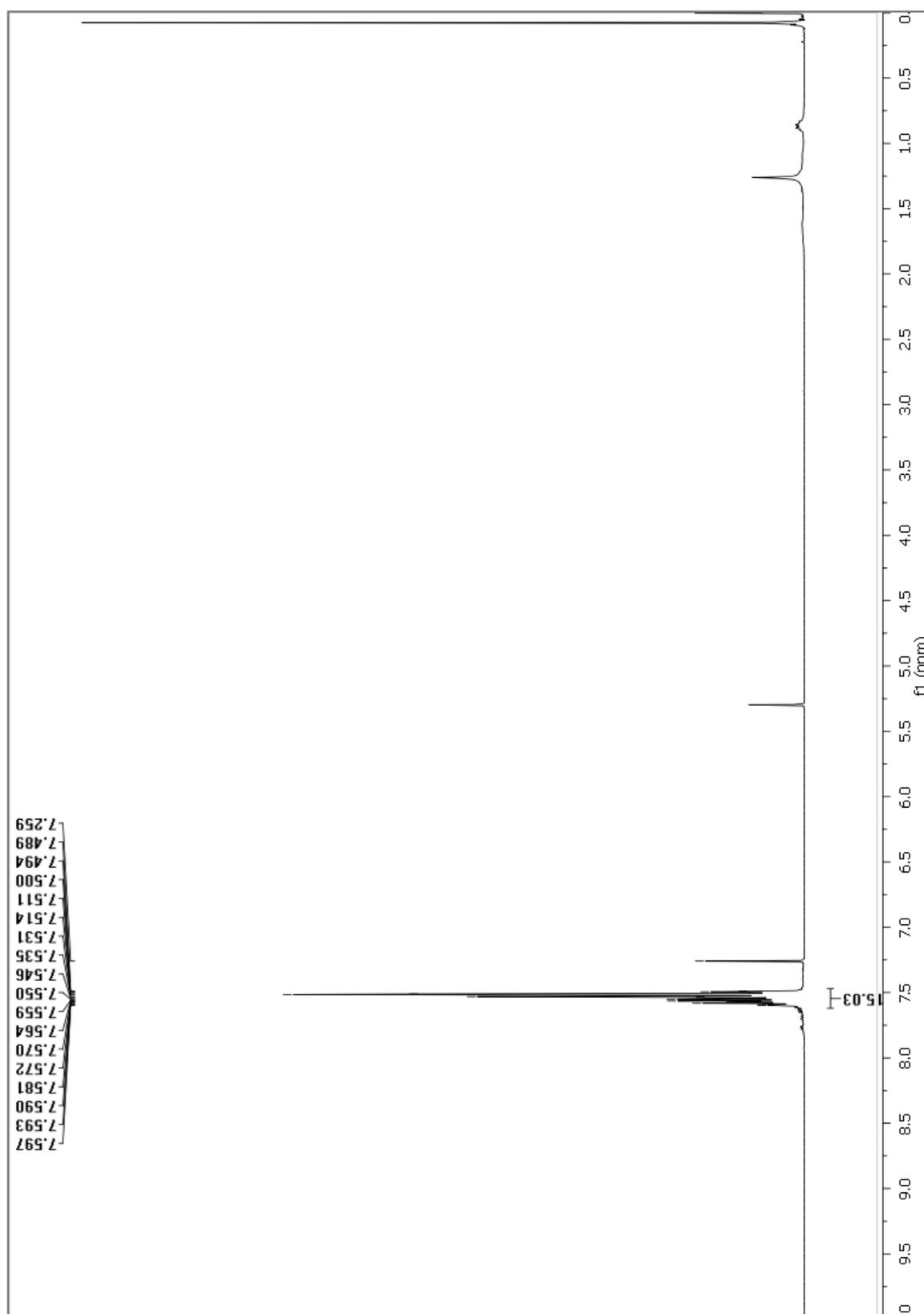
Complejo diOMeBPAuCl (64c). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3).



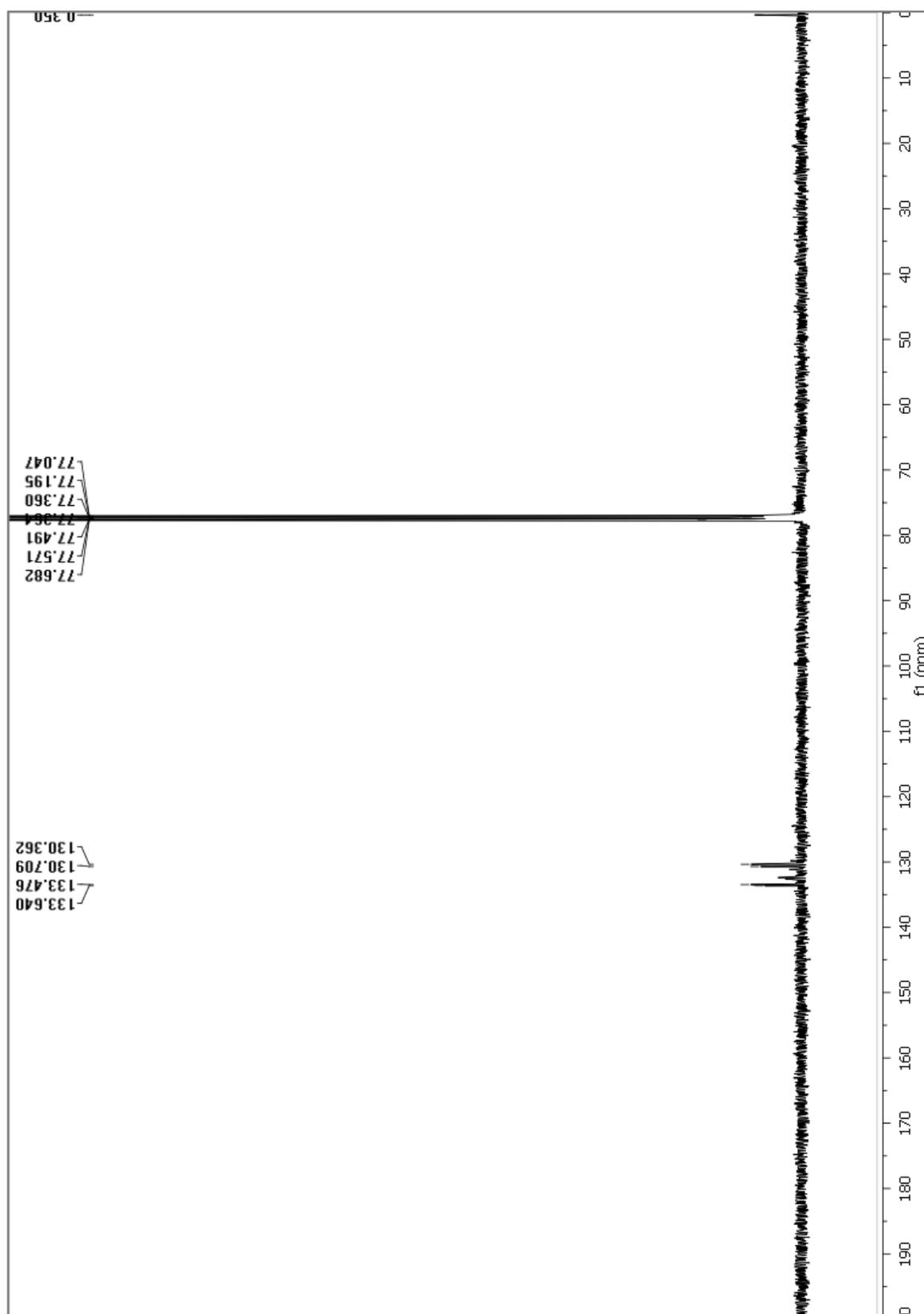
Complejo diOMeBP AuCl (64c). ^{31}P RMN (121 MHz, CDCl_3).



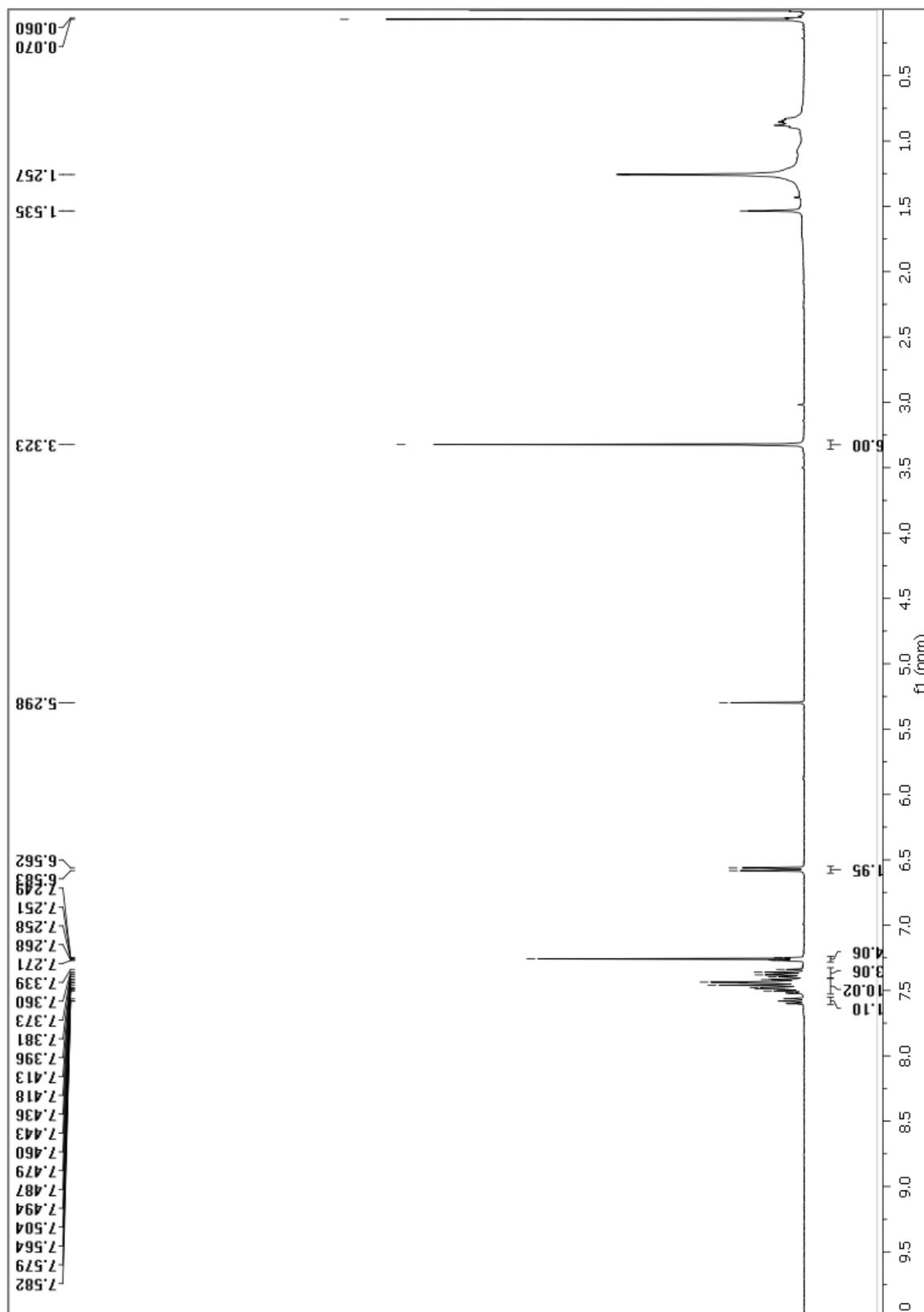
Complejo $\text{AsPh}_3\text{AuNTf}_2$ (77a). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3).



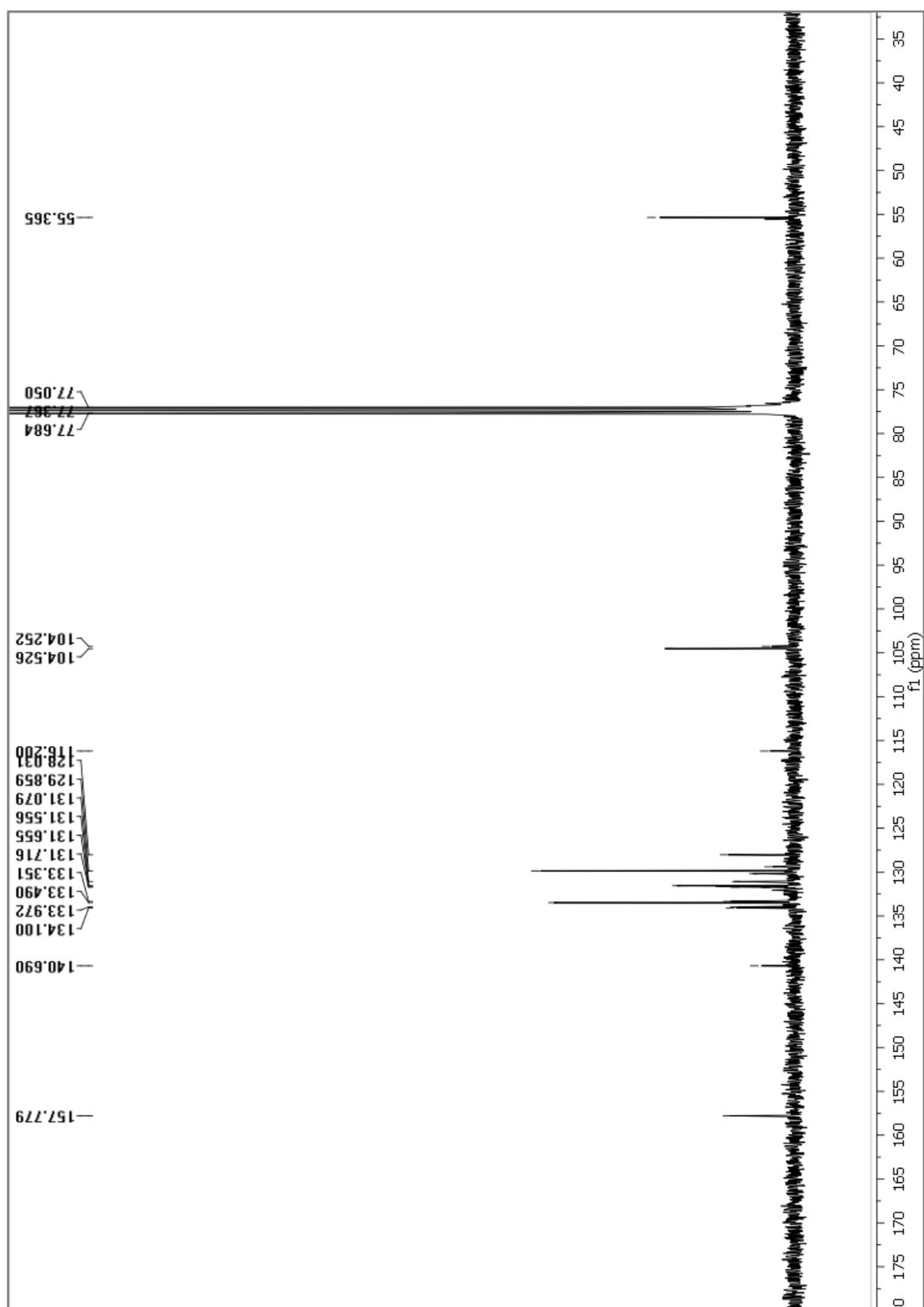
Complejo $\text{AsPh}_3\text{AuNTf}_2$ (77a). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3).



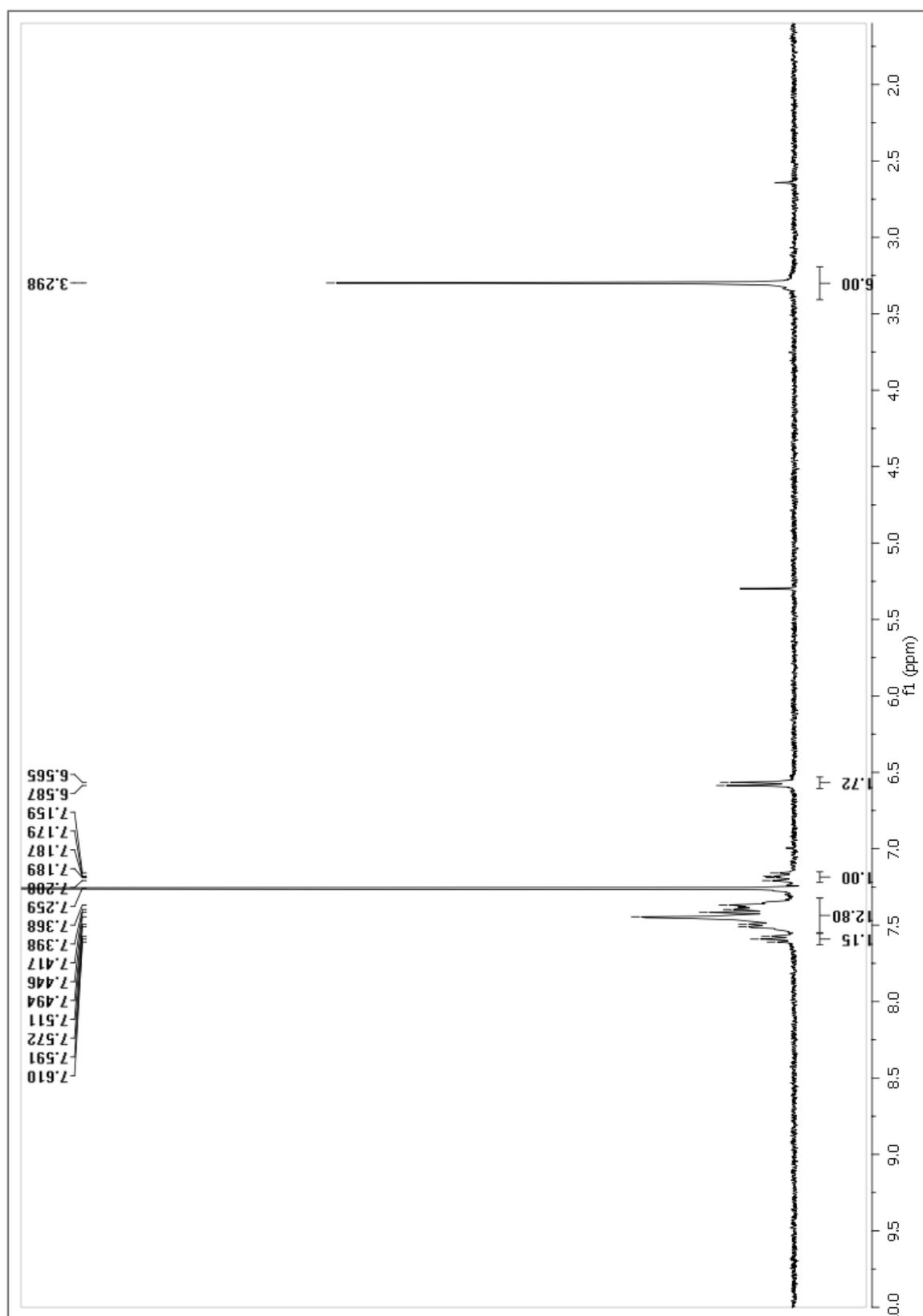
Complejo diOMeBAsAuNTf₂ (77b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



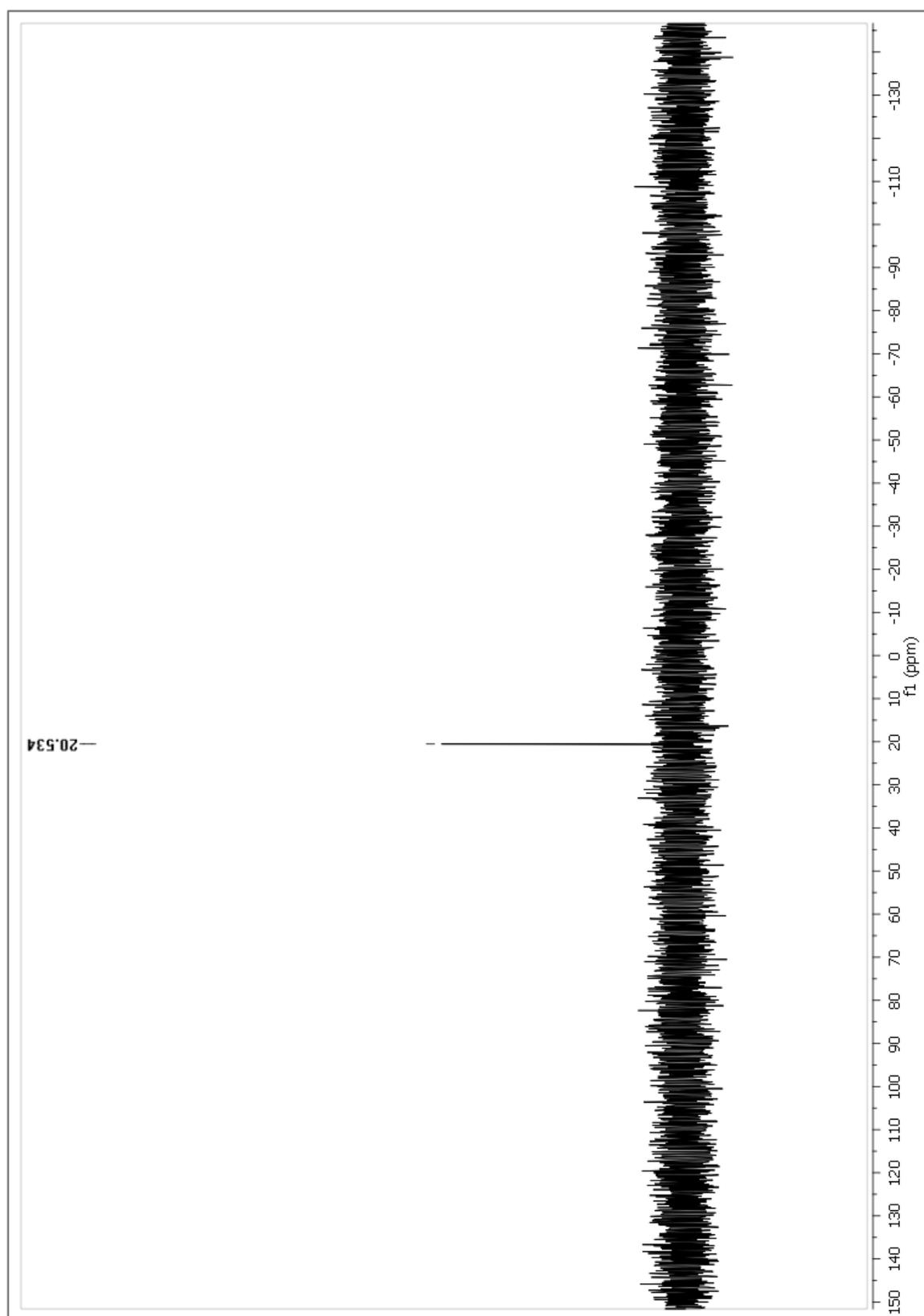
Complejo diOMeBAsAuNTf₂ (77b). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃).



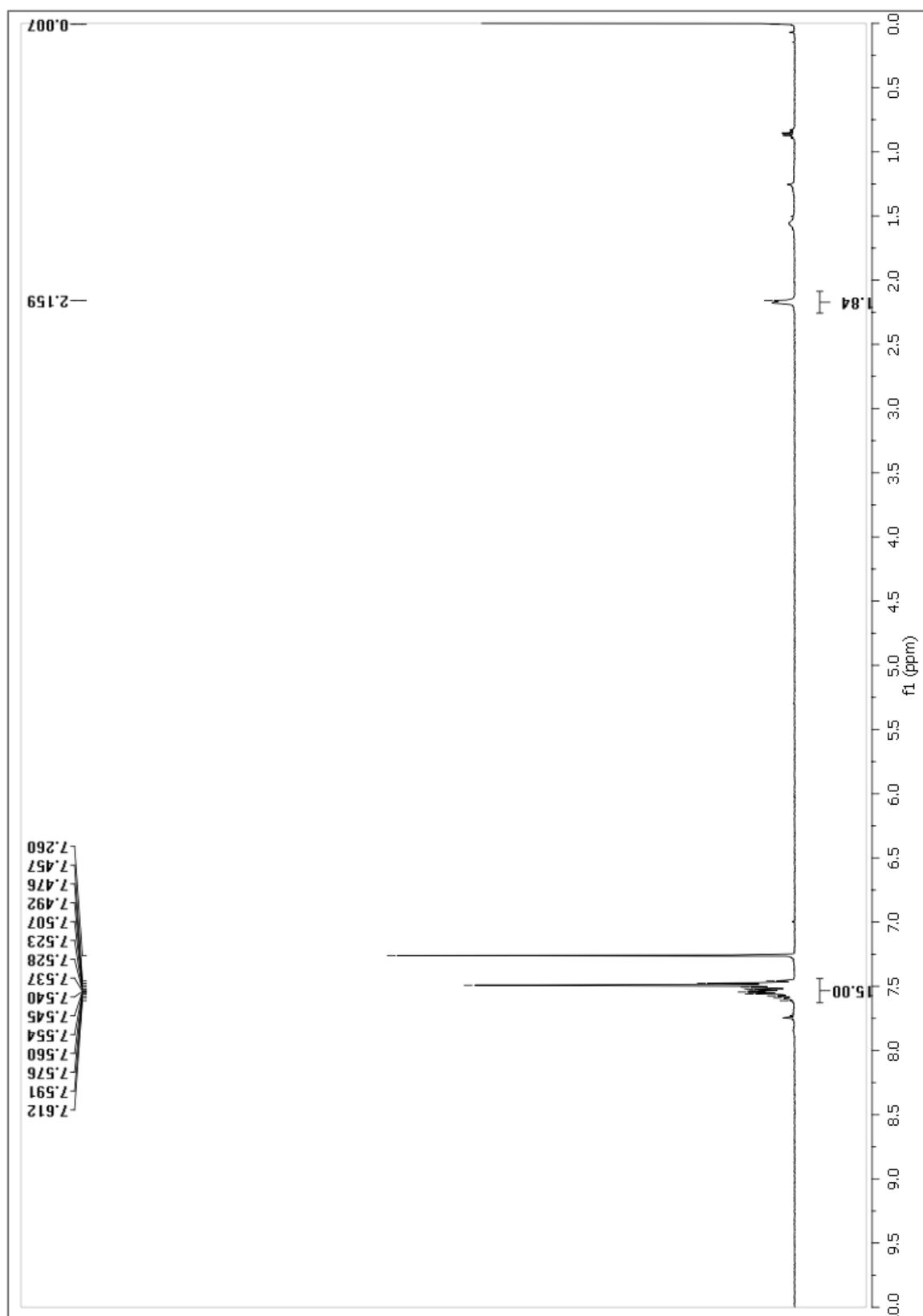
Complejo diOMeBPAuNTf₂ (77c). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



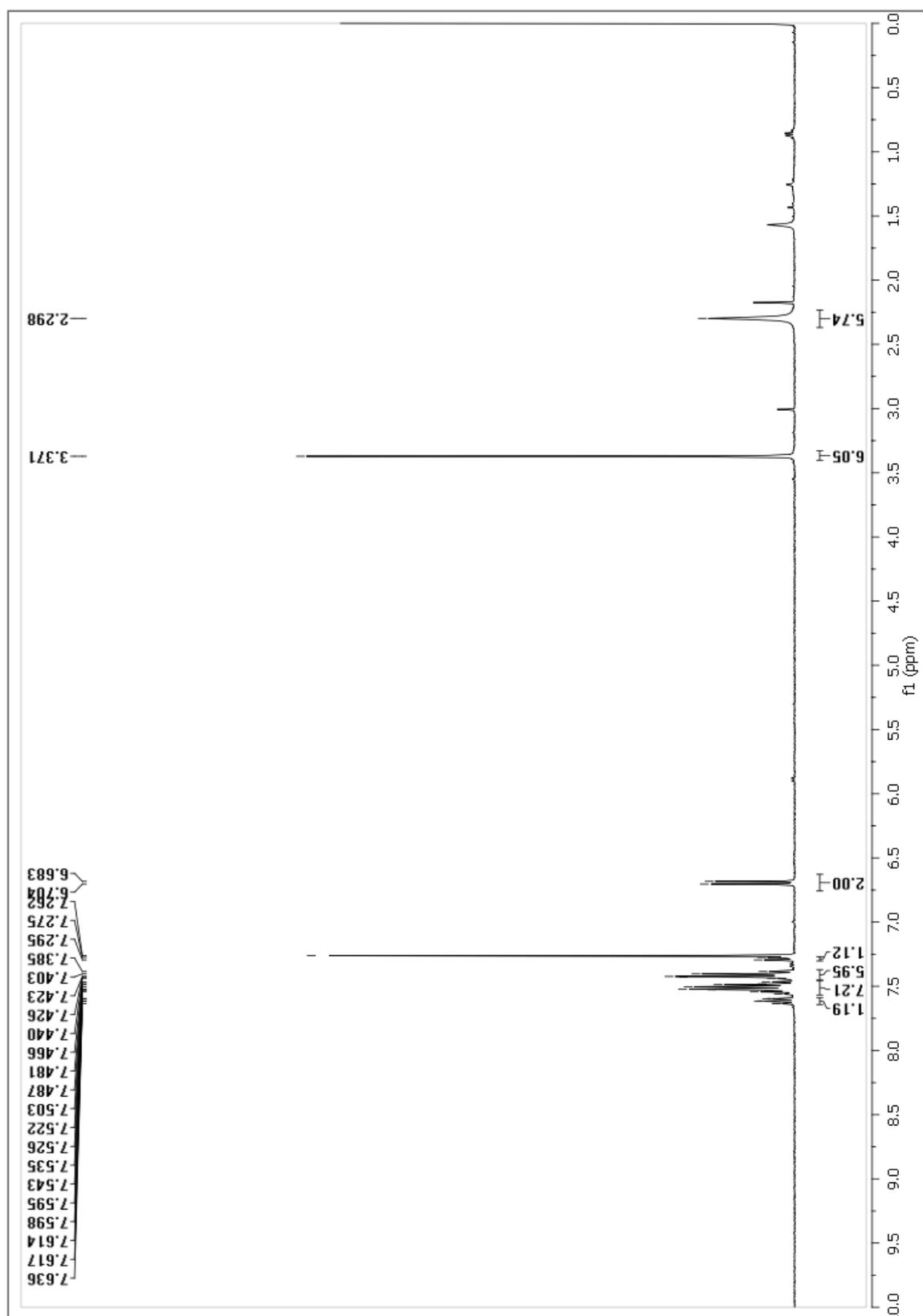
Complejo diOMeBPAuNTf₂ (77c). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃).



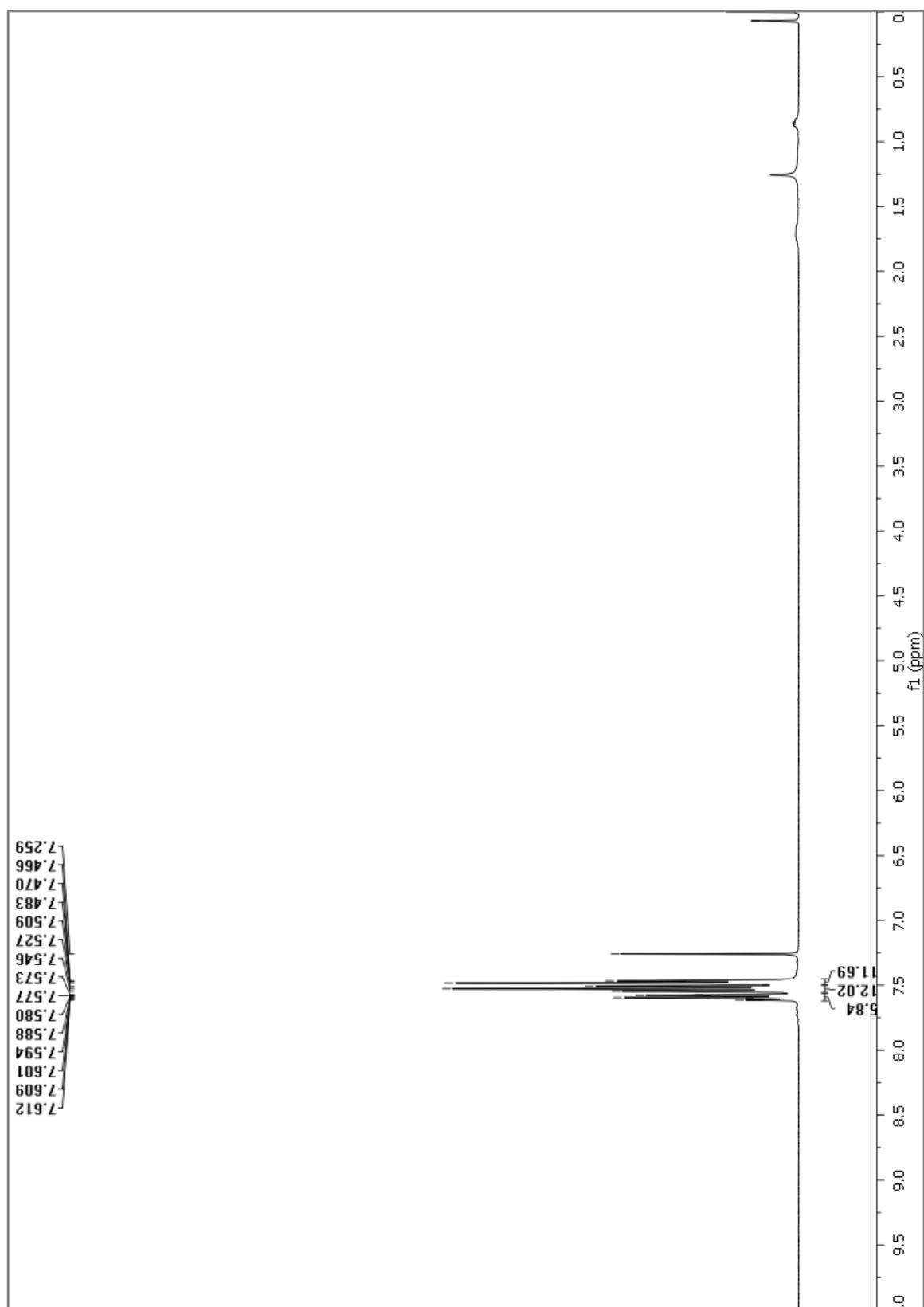
Complejo [AsPh₃Au(ACN)]SbF₆ (79a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)



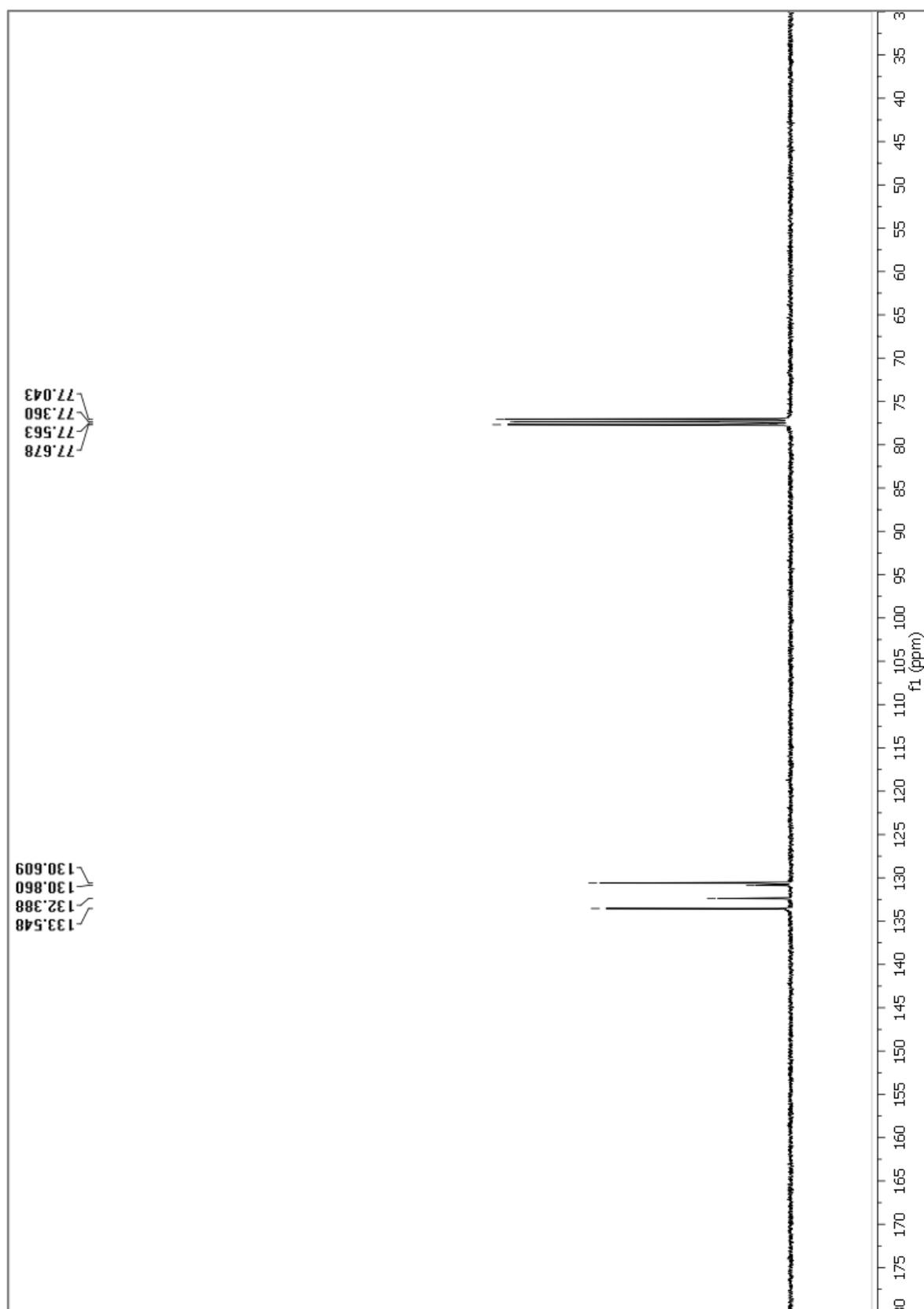
Complejo [diOMeBAsAu(ACN)]SbF₆ (79b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)



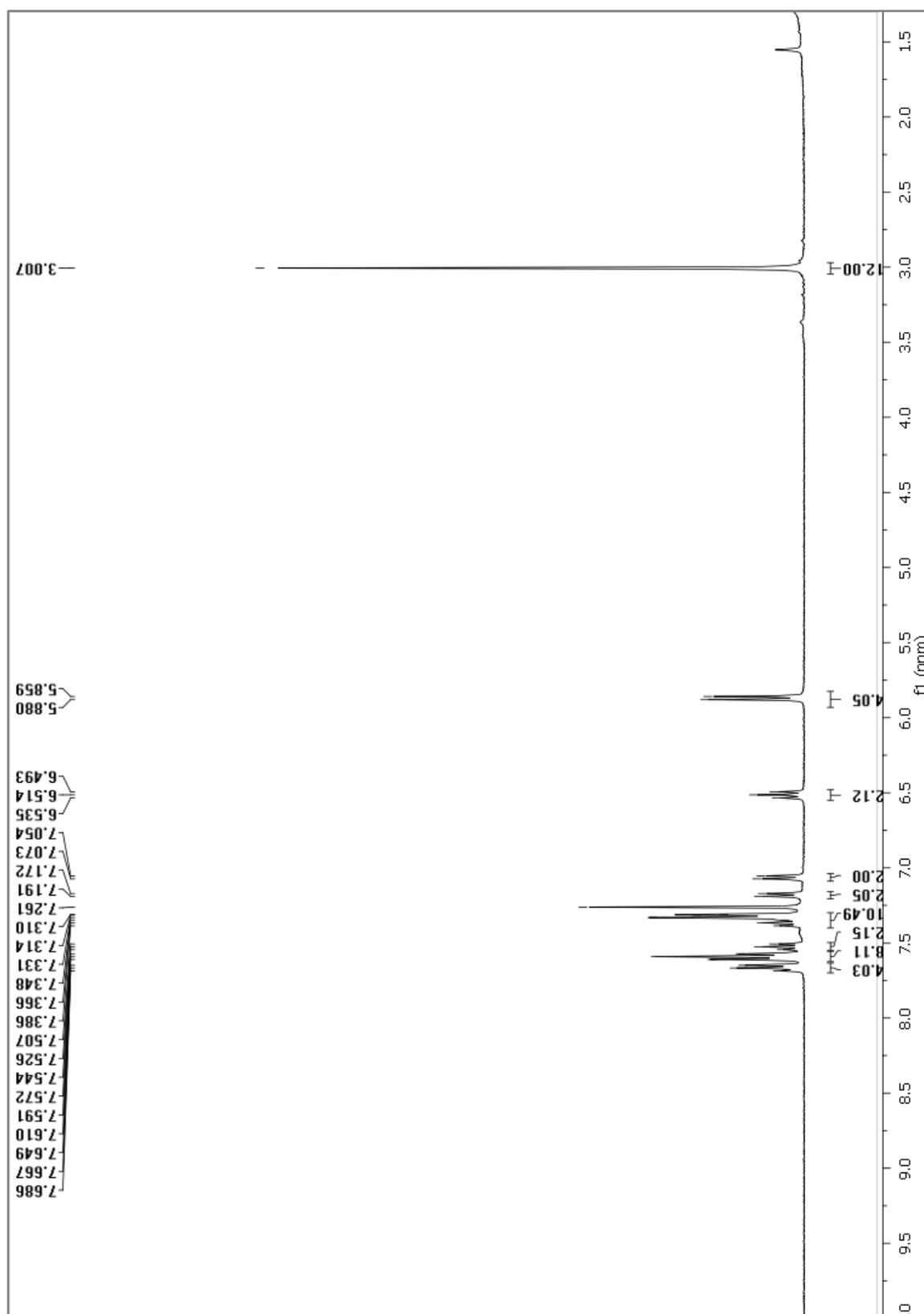
Complejo [(AsPh₃)₂Au]NTf₂ (80a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



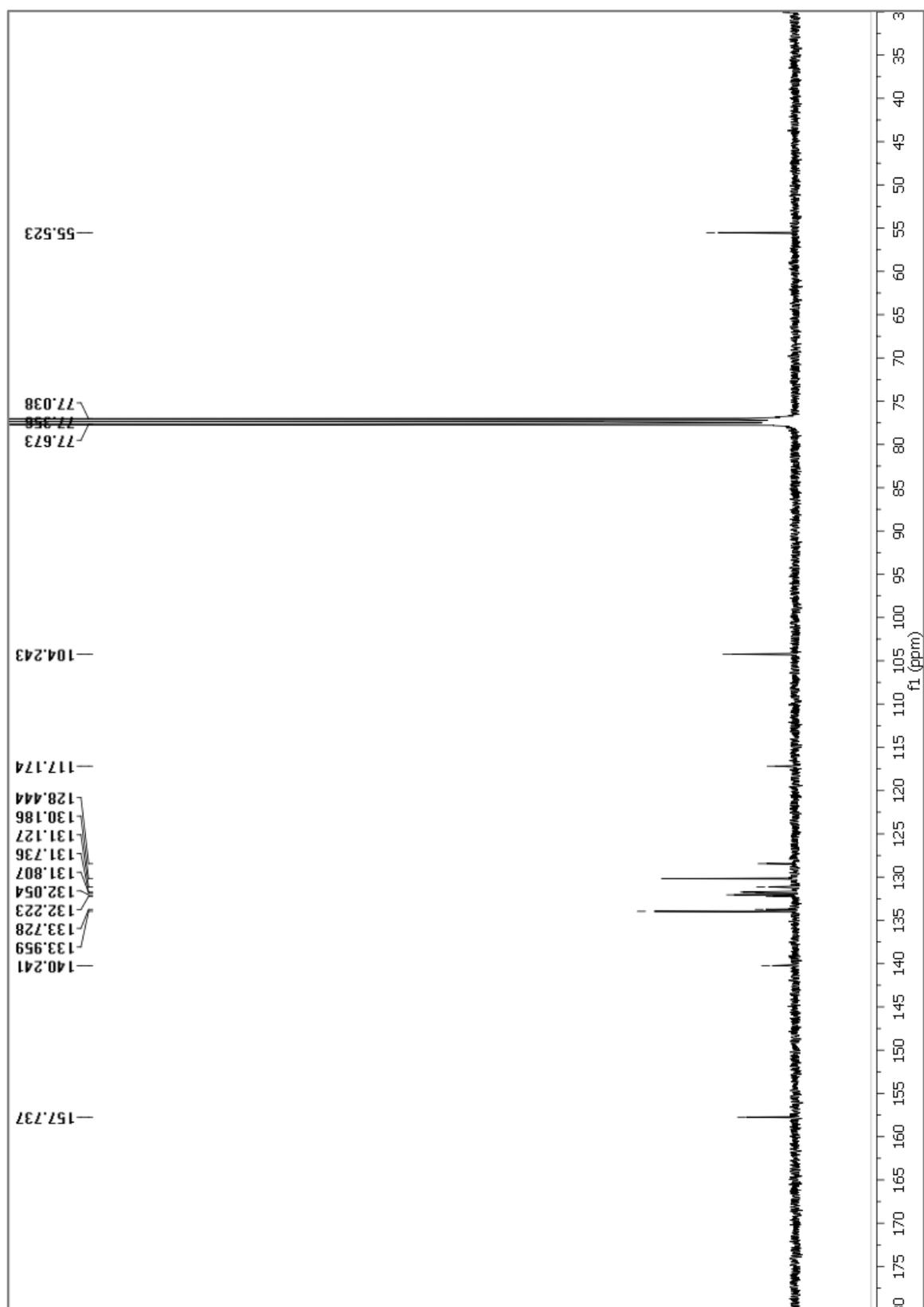
Complejo [(AsPh₃)₂Au]NTf₂ (80a). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃).



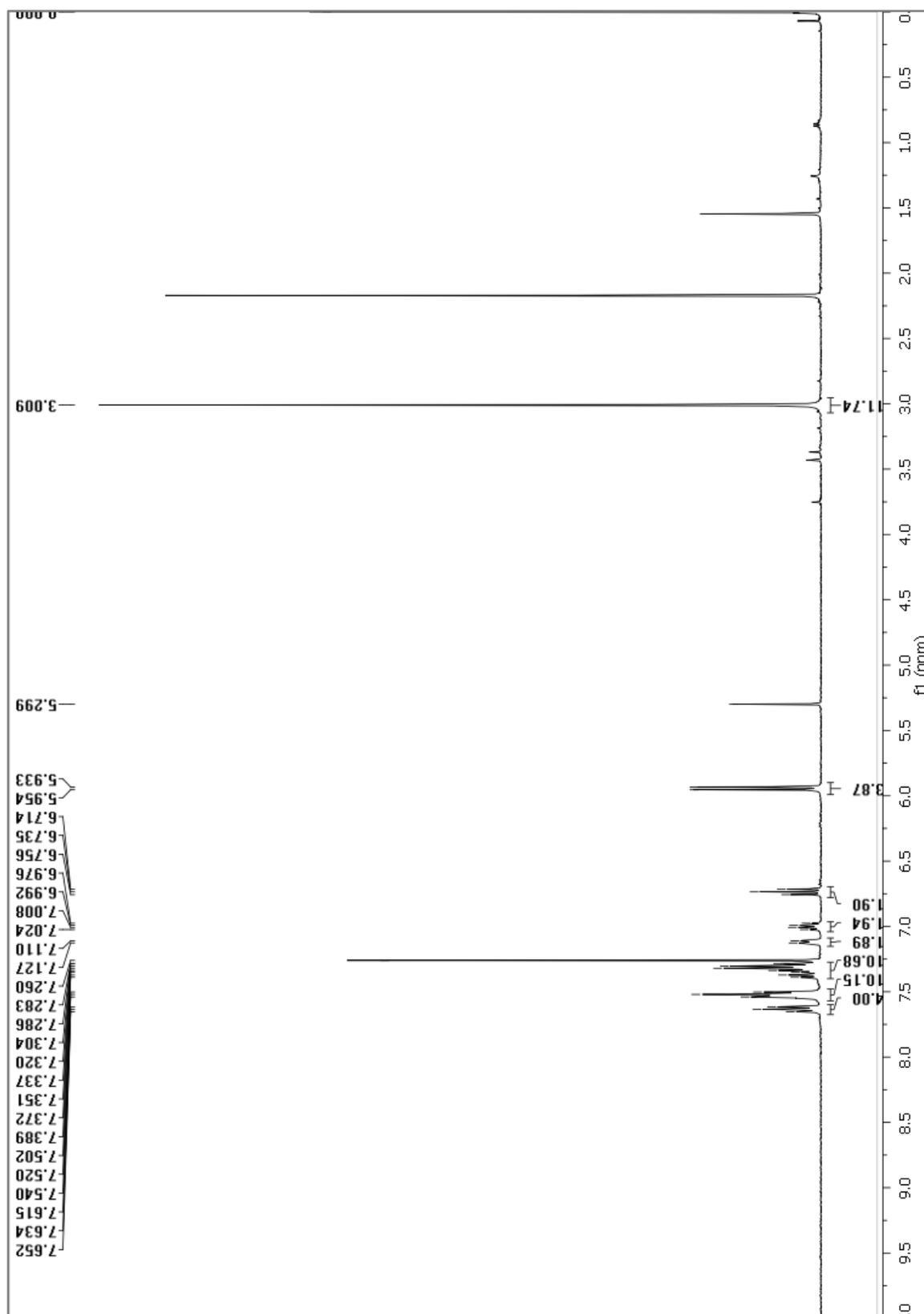
Complejo [(diOMeBAs)₂Au]NTf₂ (80b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



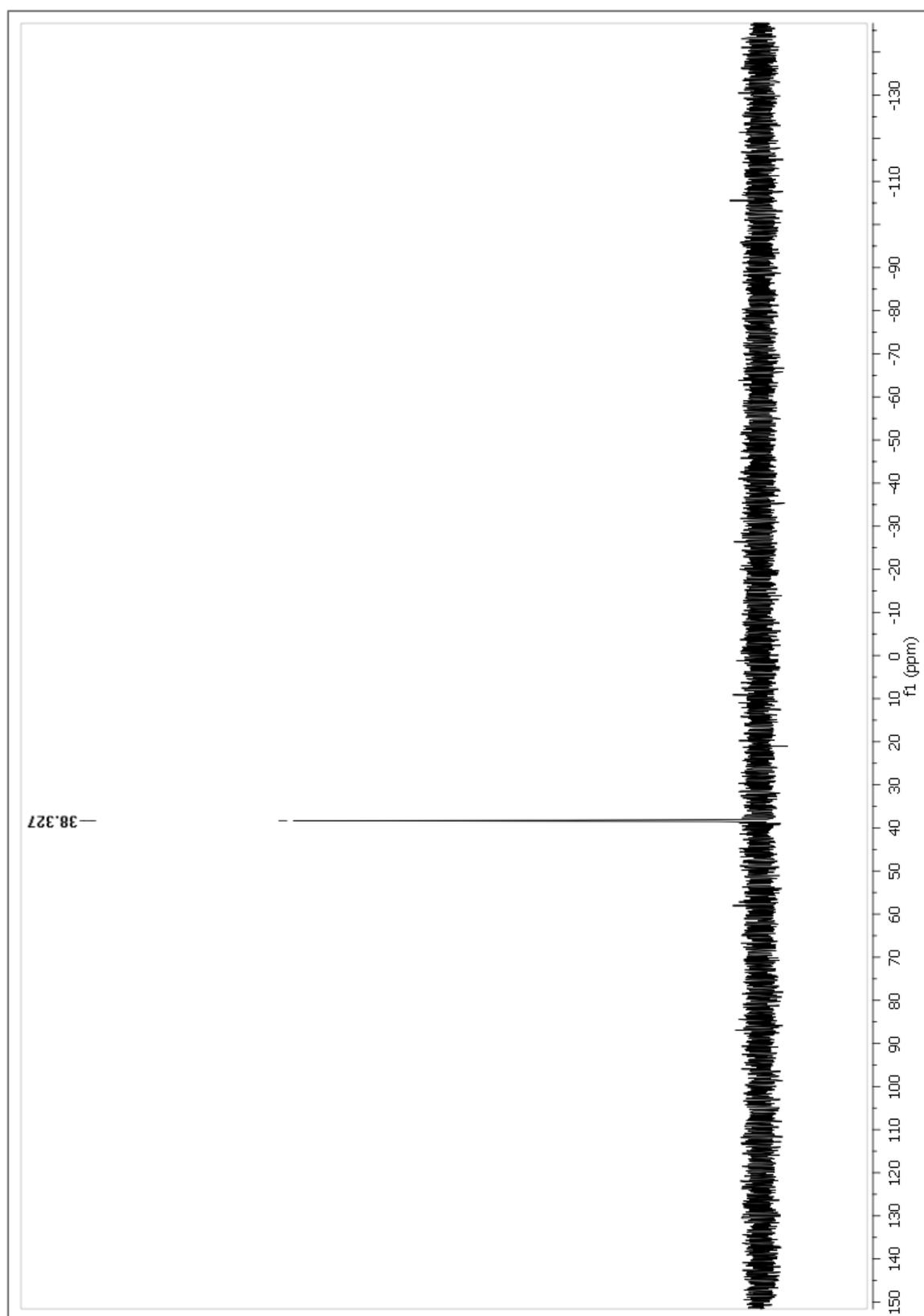
Complejo [(diOMeBAs)₂Au]NTf₂ (80b). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃).



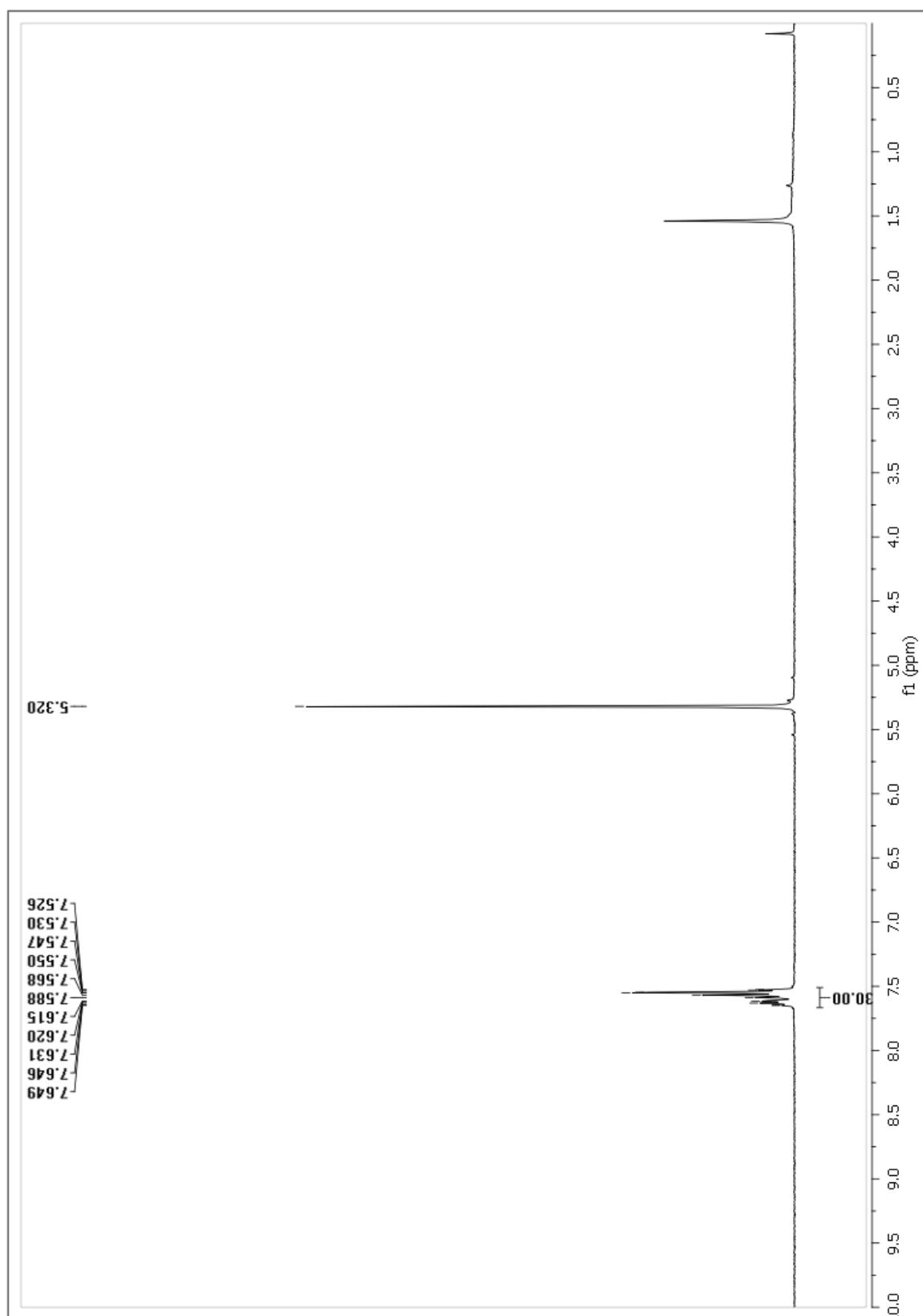
Complejo [(diOMeBP)₂Au]NTf₂ (80c). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



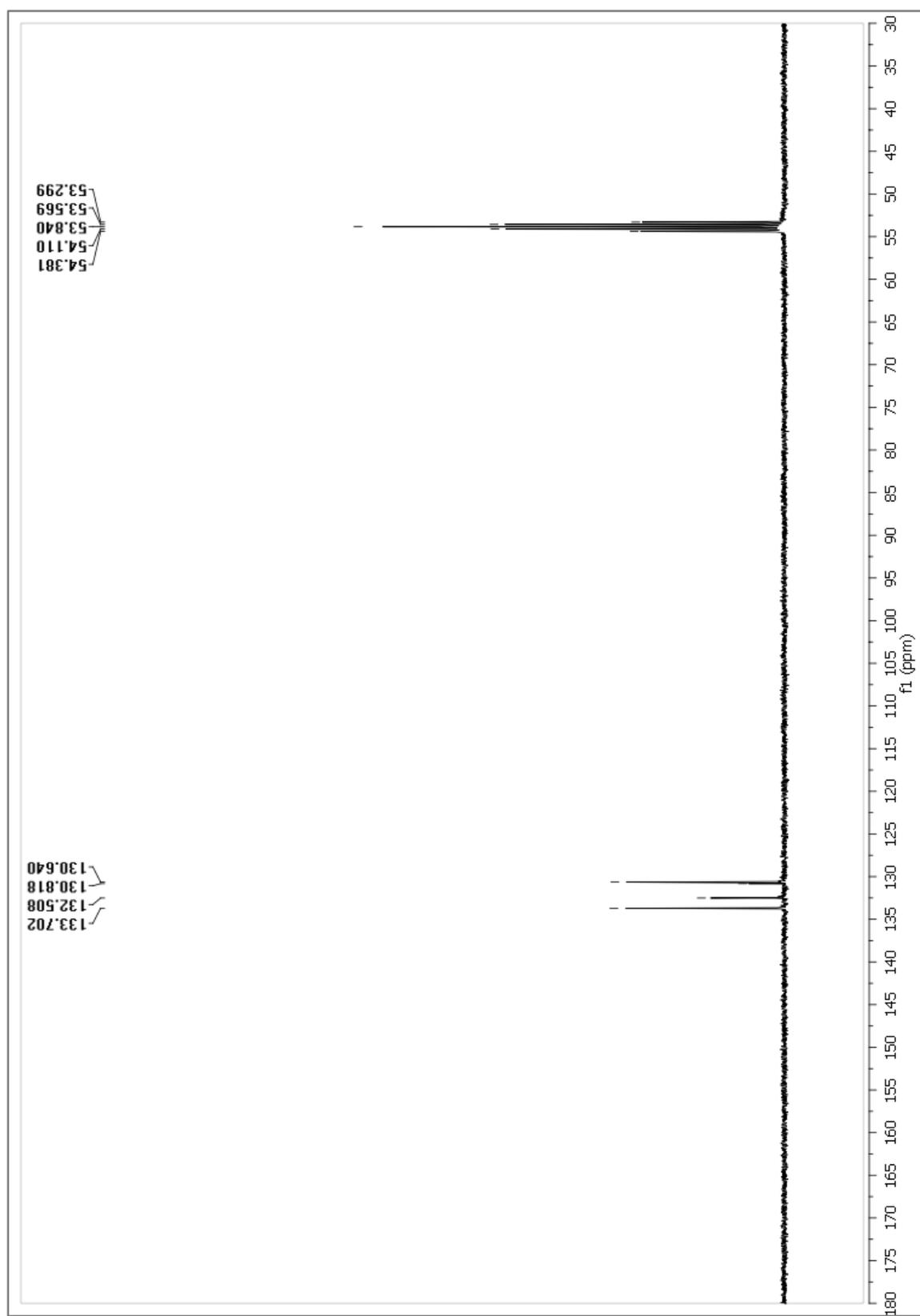
Complejo [(diOMeBP)₂Au]NTf₂ (80c). ³¹P RMN (121 MHz, CDCl₃).



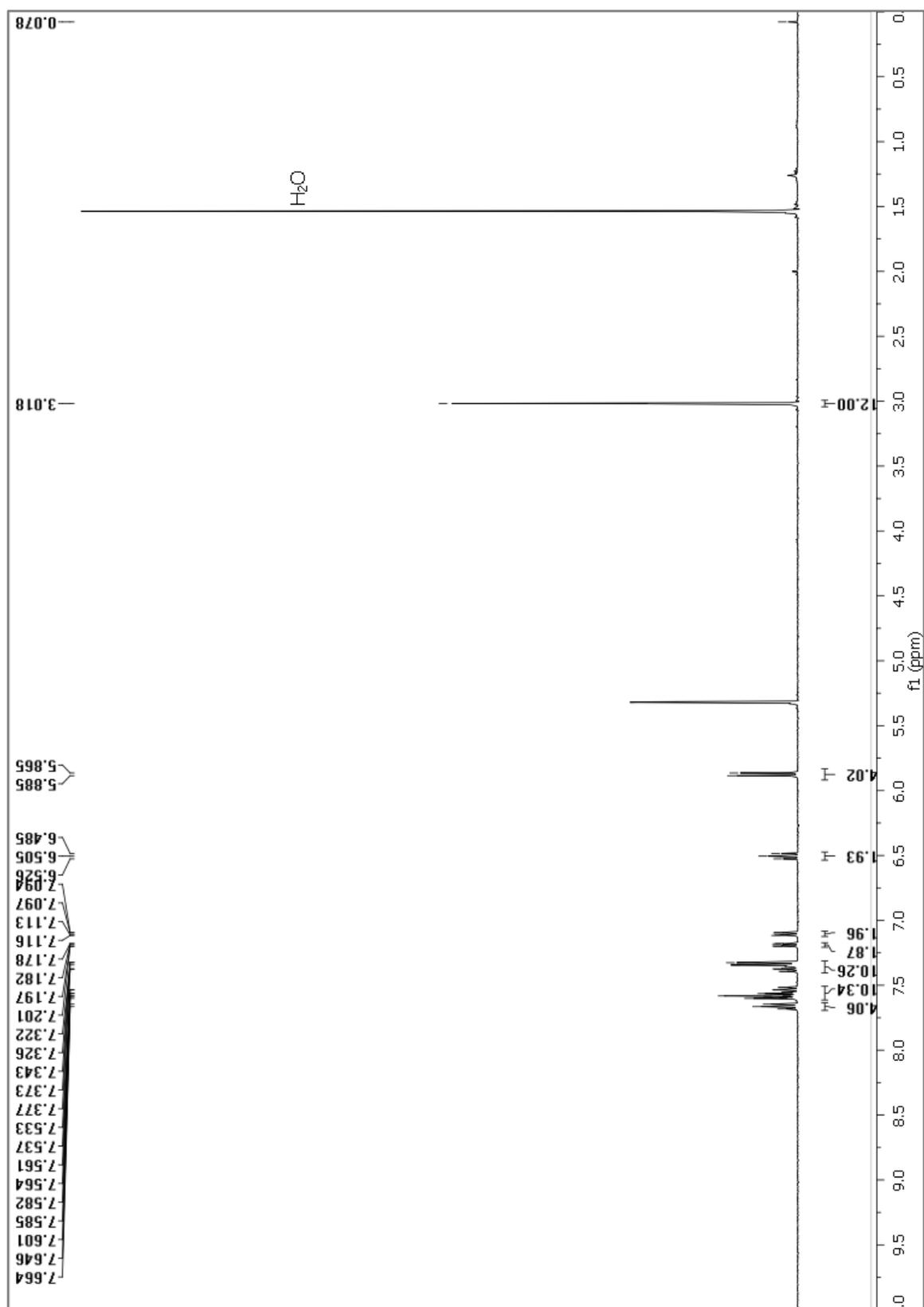
Complejo [(AsPh₃)₂Au]SbF₆ (81a). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂).



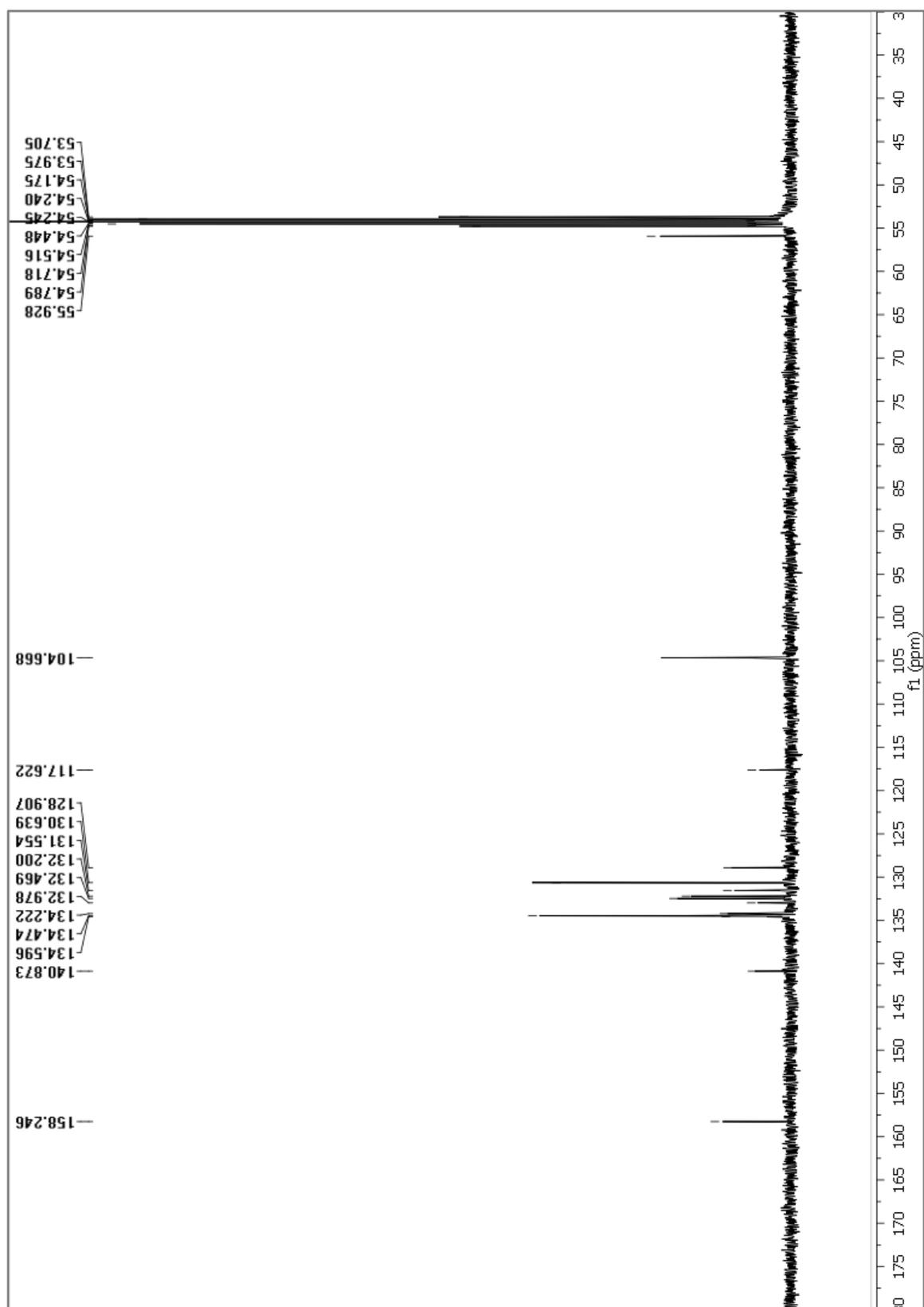
Complejo $[(AsPh_3)_2Au]SbF_6$ (81a). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_2Cl_2)



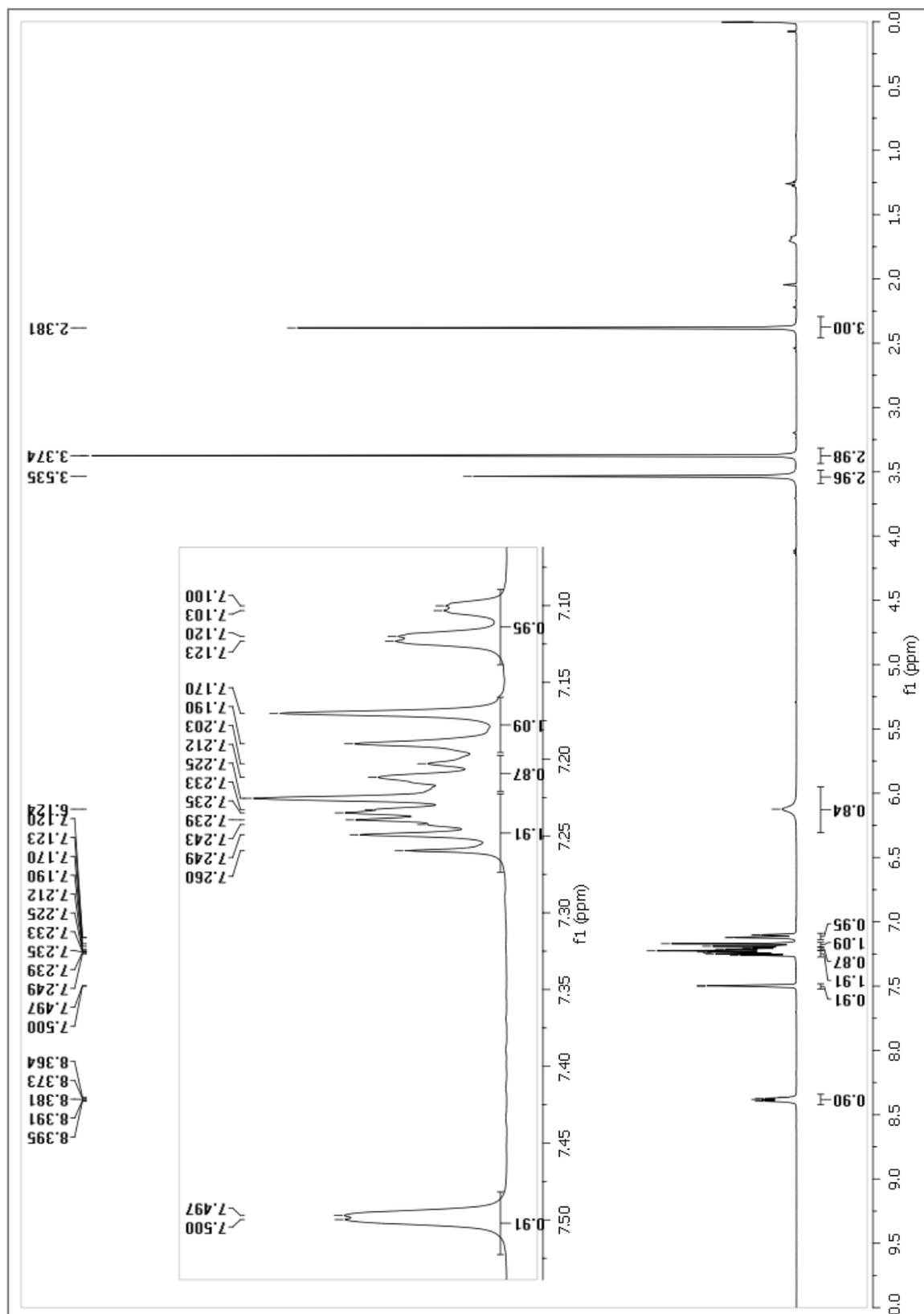
Complejo [(diOMeBAs)₂Au]SbF₆ (81b). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂).



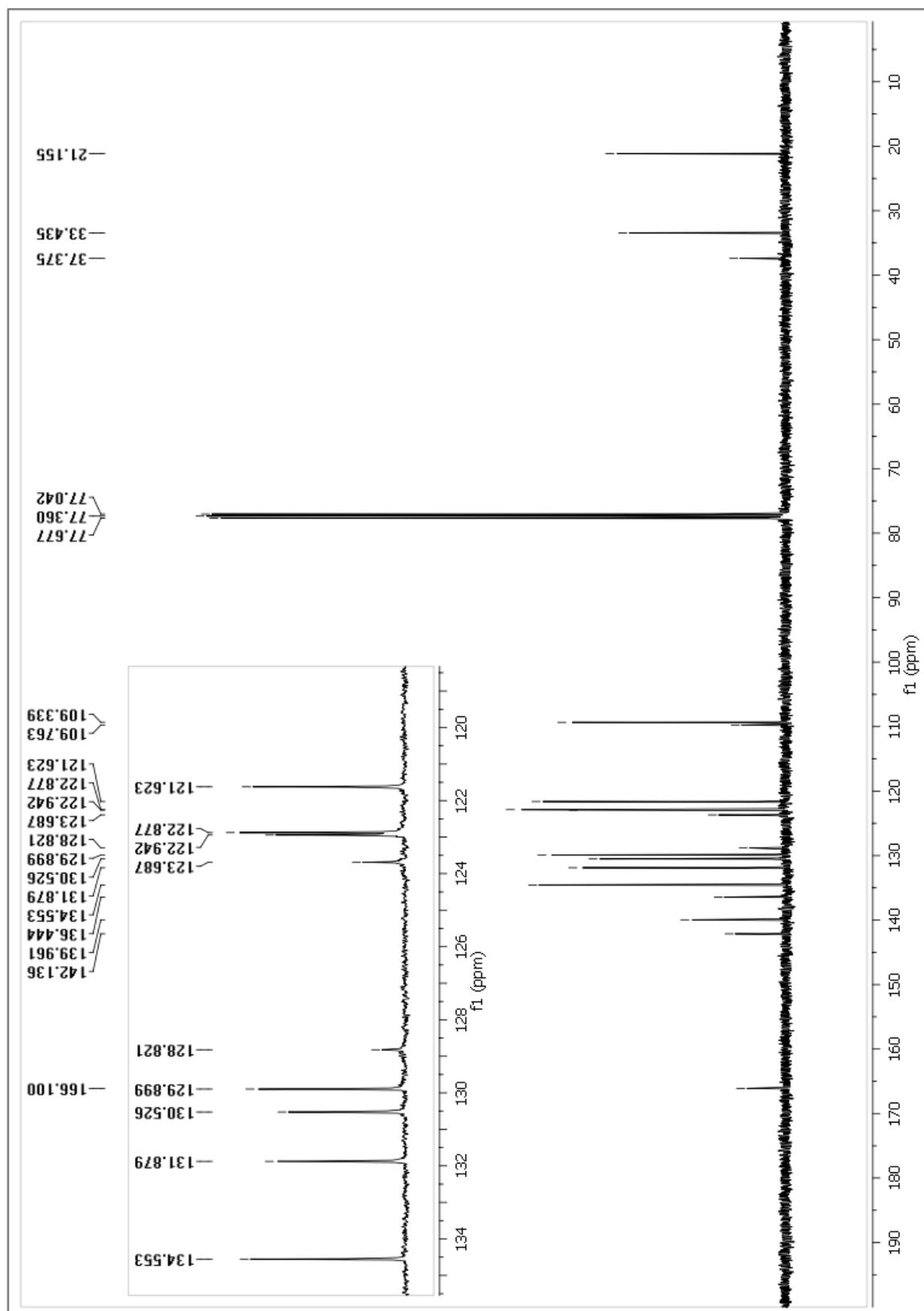
Complejo [(diOMeBAs)₂Au]SbF₆ (81b). ¹³C RMN (101 MHz, CD₂Cl₂)



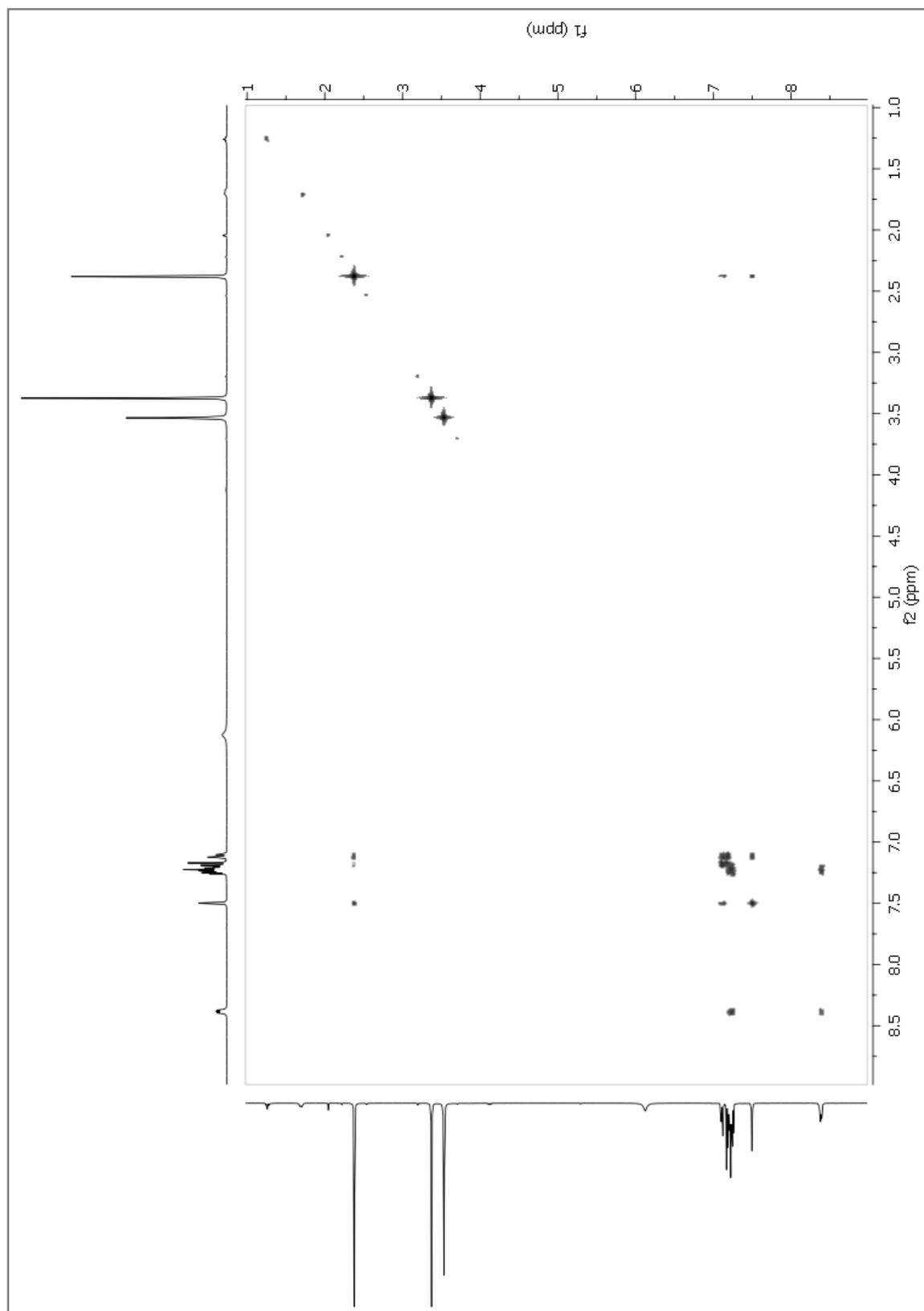
***N*-(2-bromo-4-metilfenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127b). ¹H
RMN (400 MHz, CDCl₃).**



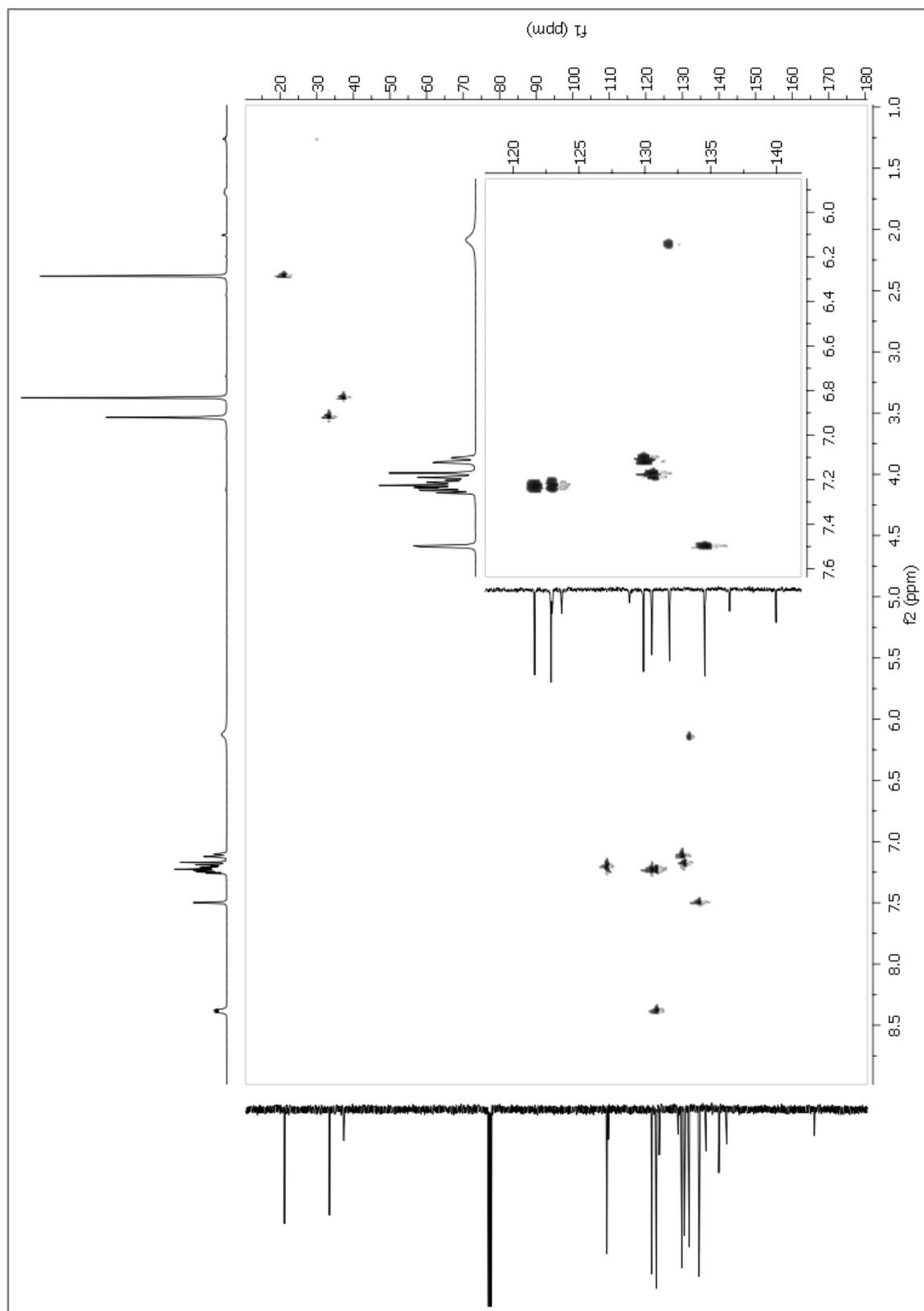
***N*-(2-bromo-4-metilfenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127b). ¹³C
RMN (101 MHz, CDCl₃).**



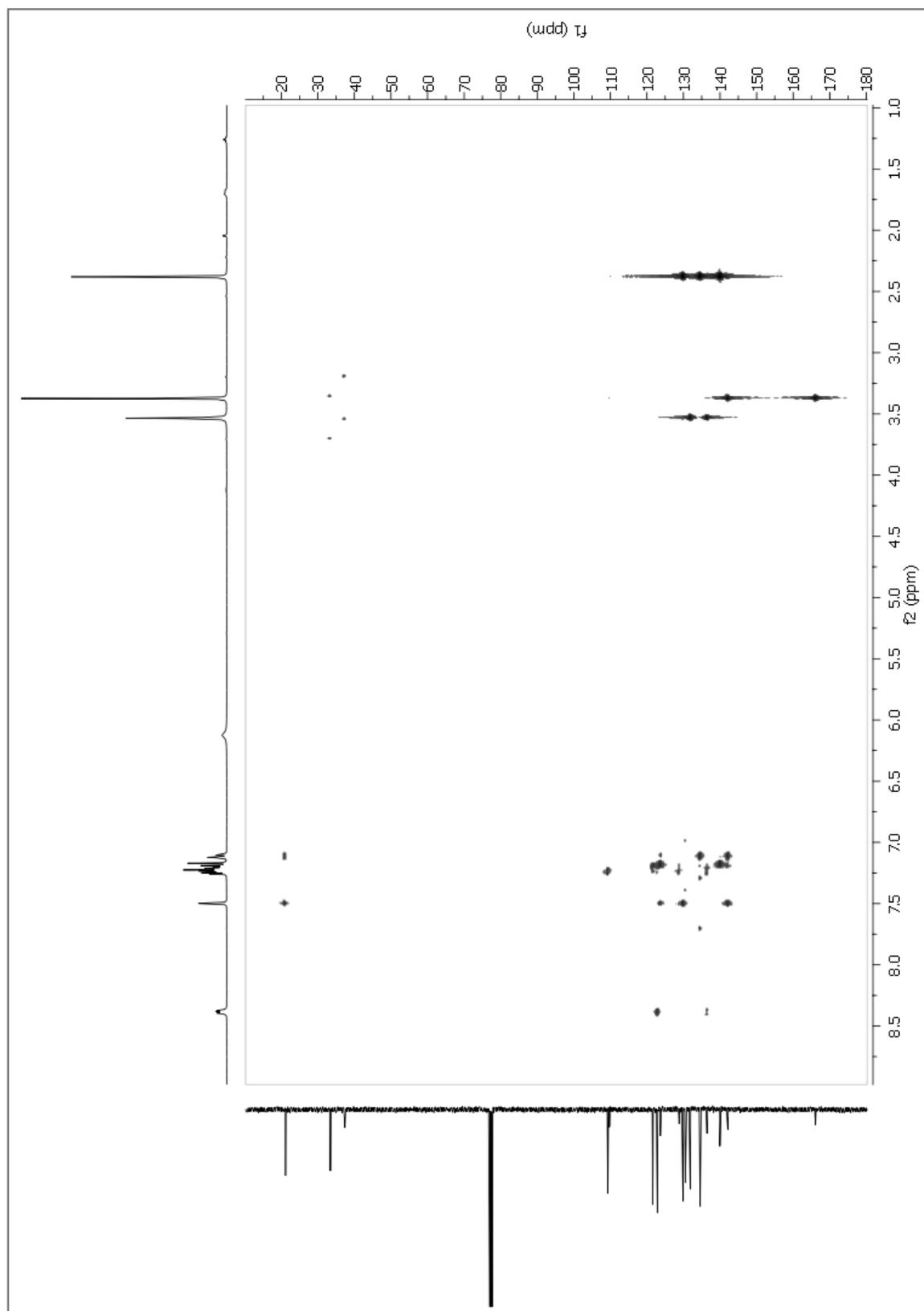
***N*-(2-bromo-4-metilfenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127b). RMN 2D (COSY).**



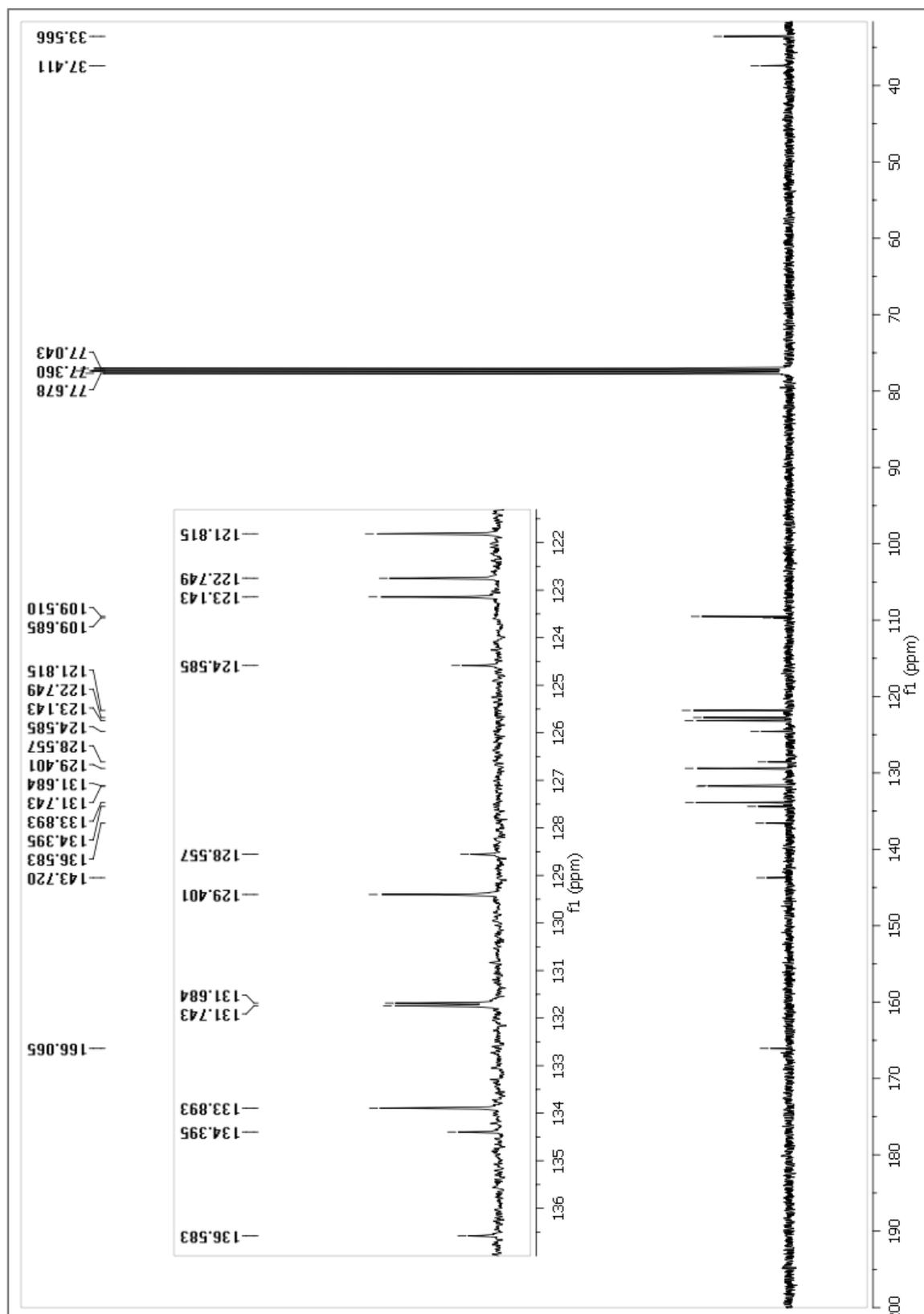
***N*-(2-bromo-4-metilfenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127b). RMN 2D (HSQC).**



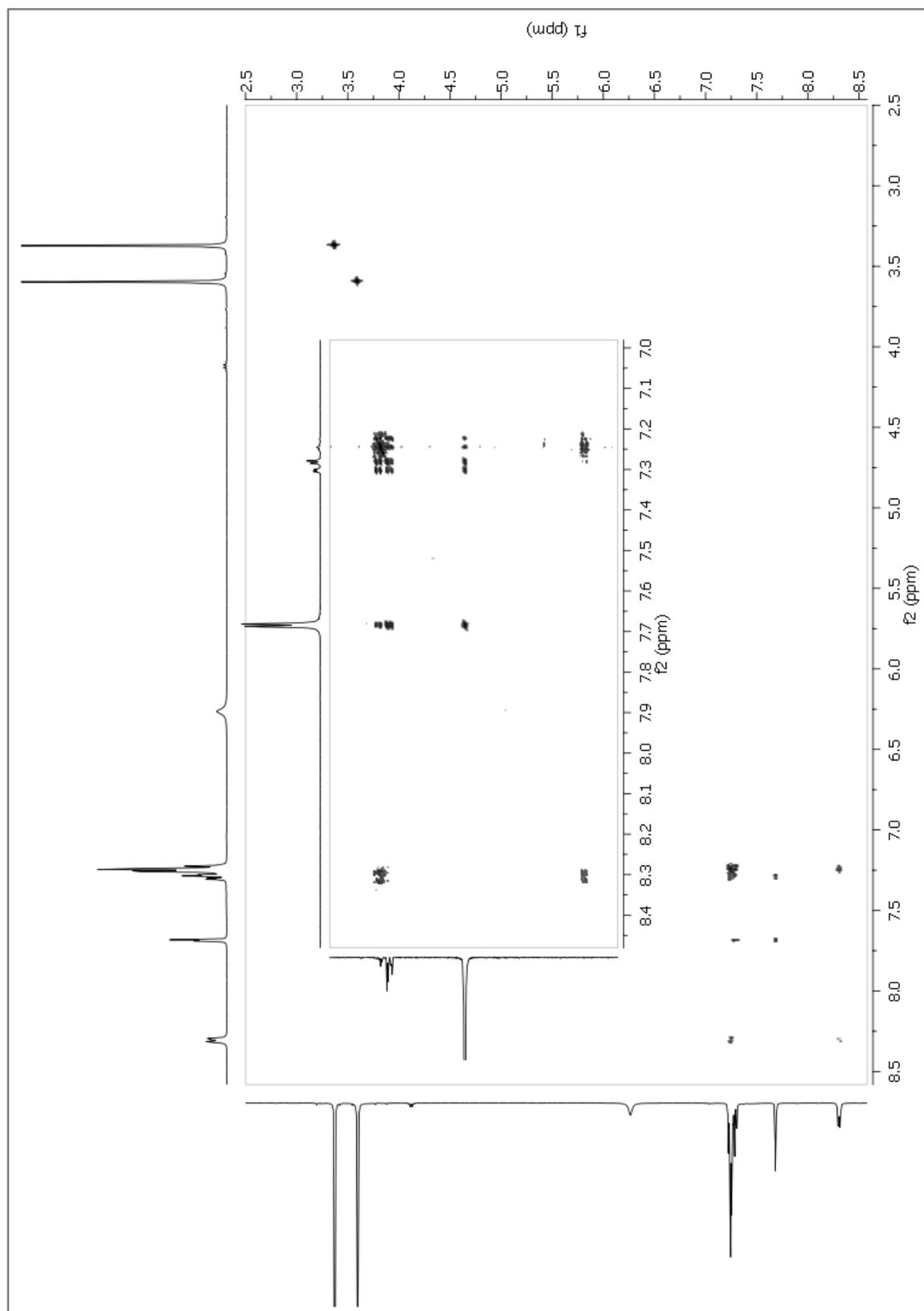
***N*-(2-bromo-4-metilfenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127b). RMN 2D (HMBC).**



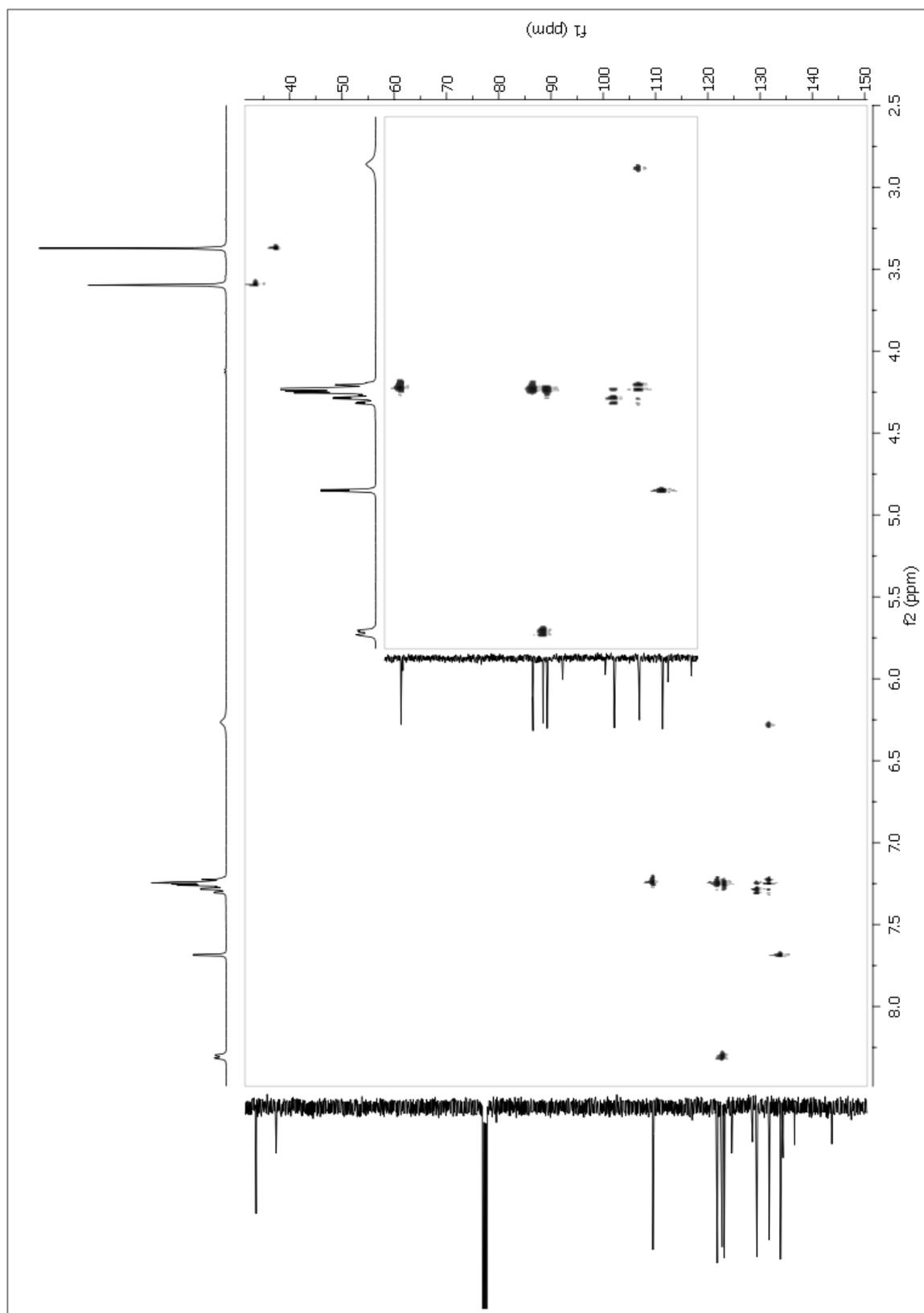
***N*-(2-bromo-4-chlorofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127c). ¹³C
RMN (101 MHz, CDCl₃).**



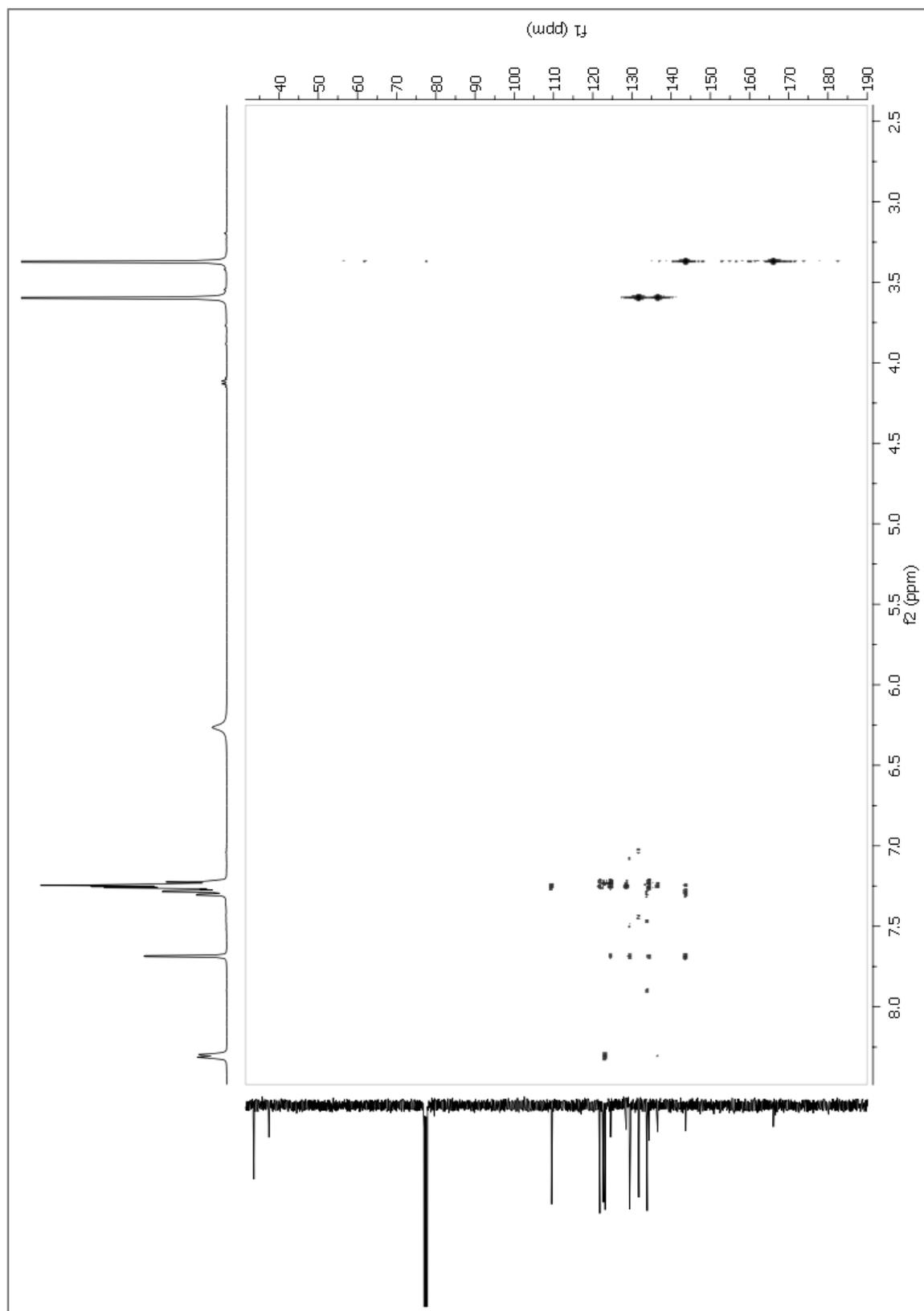
***N*-(2-bromo-4-chlorofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127c). RMN 2D (COSY).**



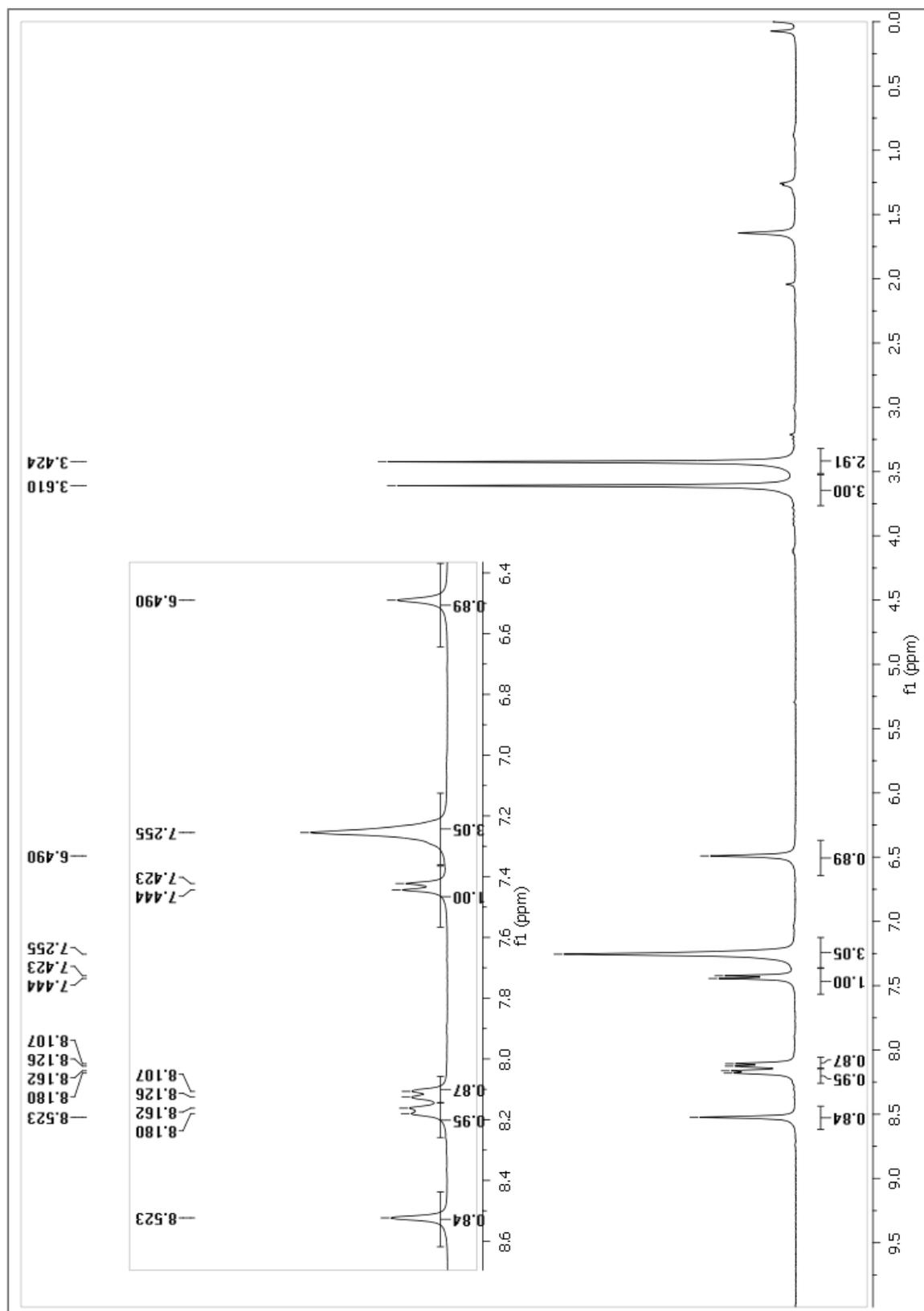
***N*-(2-bromo-4-chlorofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127c). RMN 2D (HSQC).**



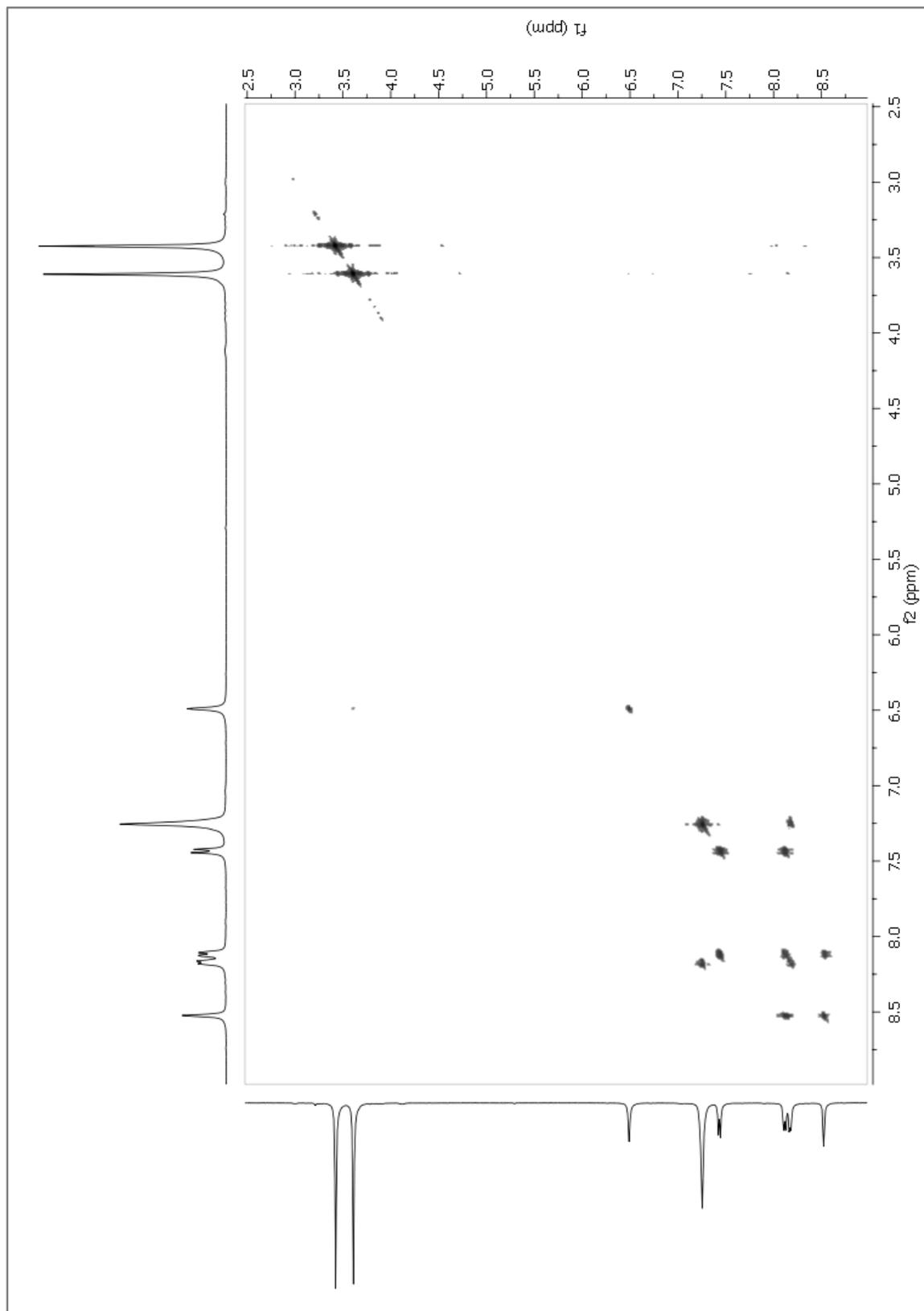
***N*-(2-bromo-4-chlorofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127c). RMN 2D (HMBC).**



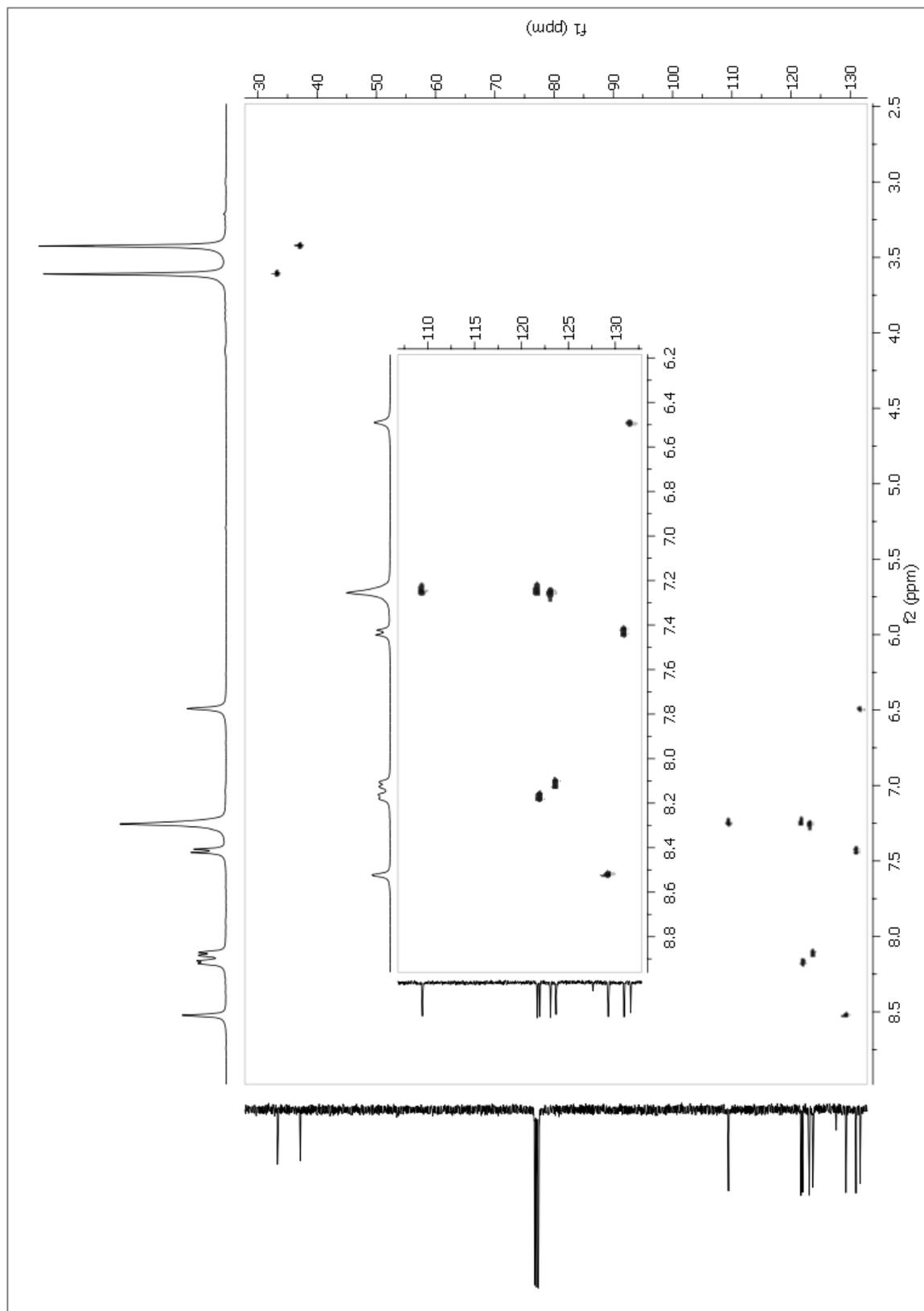
***N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127d). ¹H
RMN (400 MHz, CDCl₃).**



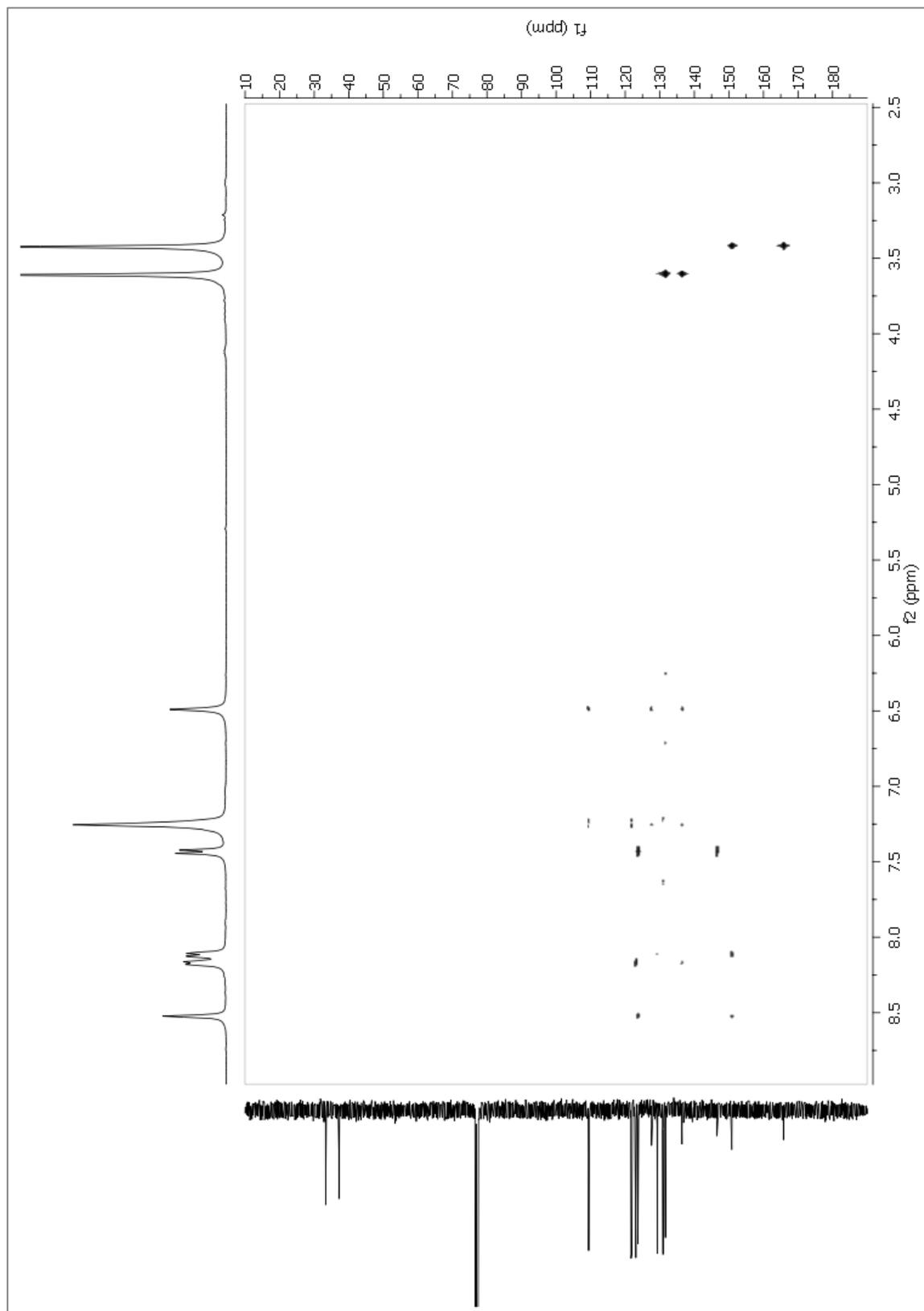
***N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127d). RMN 2D (COSY).**



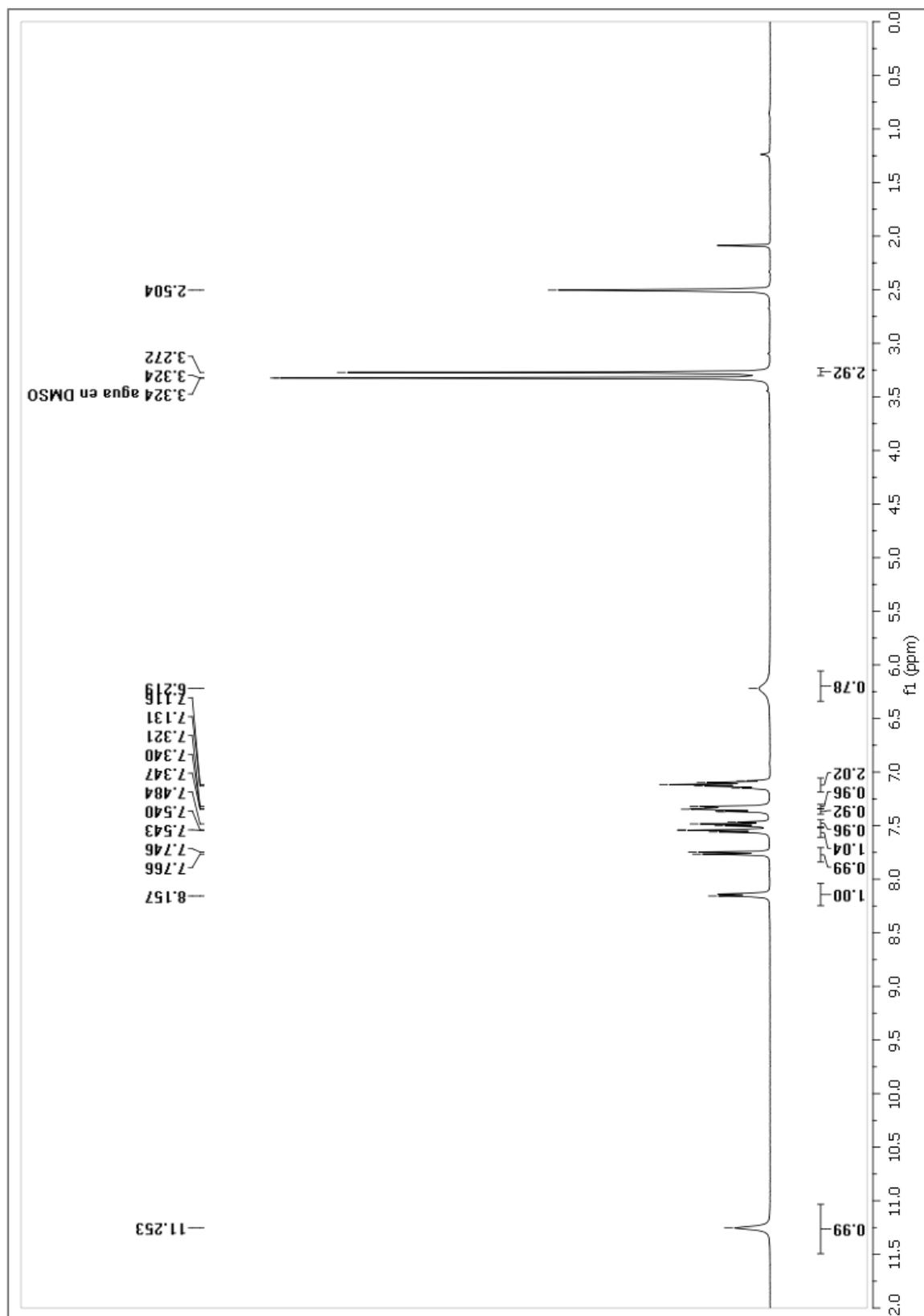
***N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-*N*,1-dimetil-1*H*-indolo-3-carboxamida (127d). RMN 2D (HSQC).**



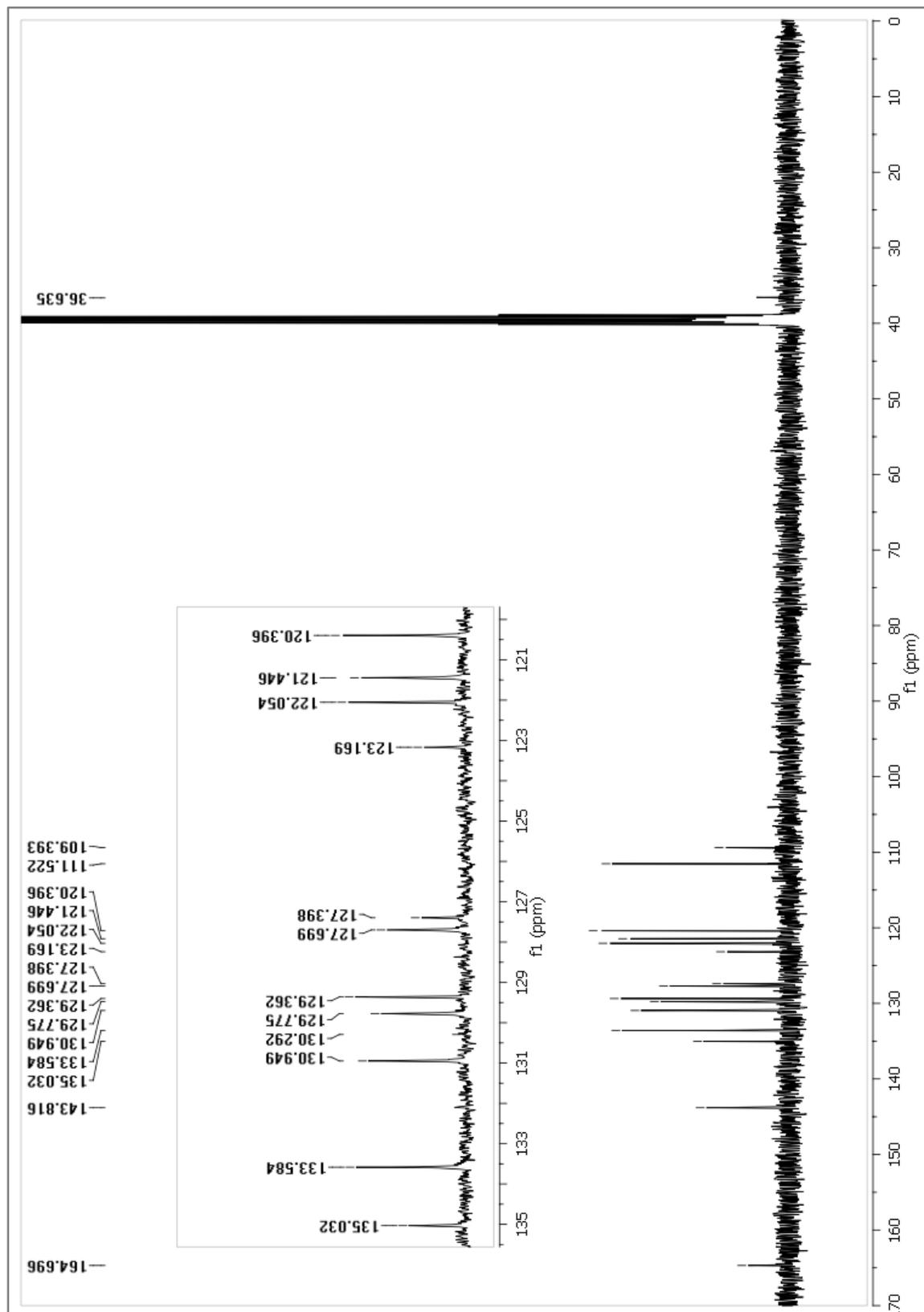
***N*-(2-bromo-4-nitrofenil)-*N*,1-dimetil-1H-indolo-3-carboxamida (127d). RMN 2D (HMBC).**



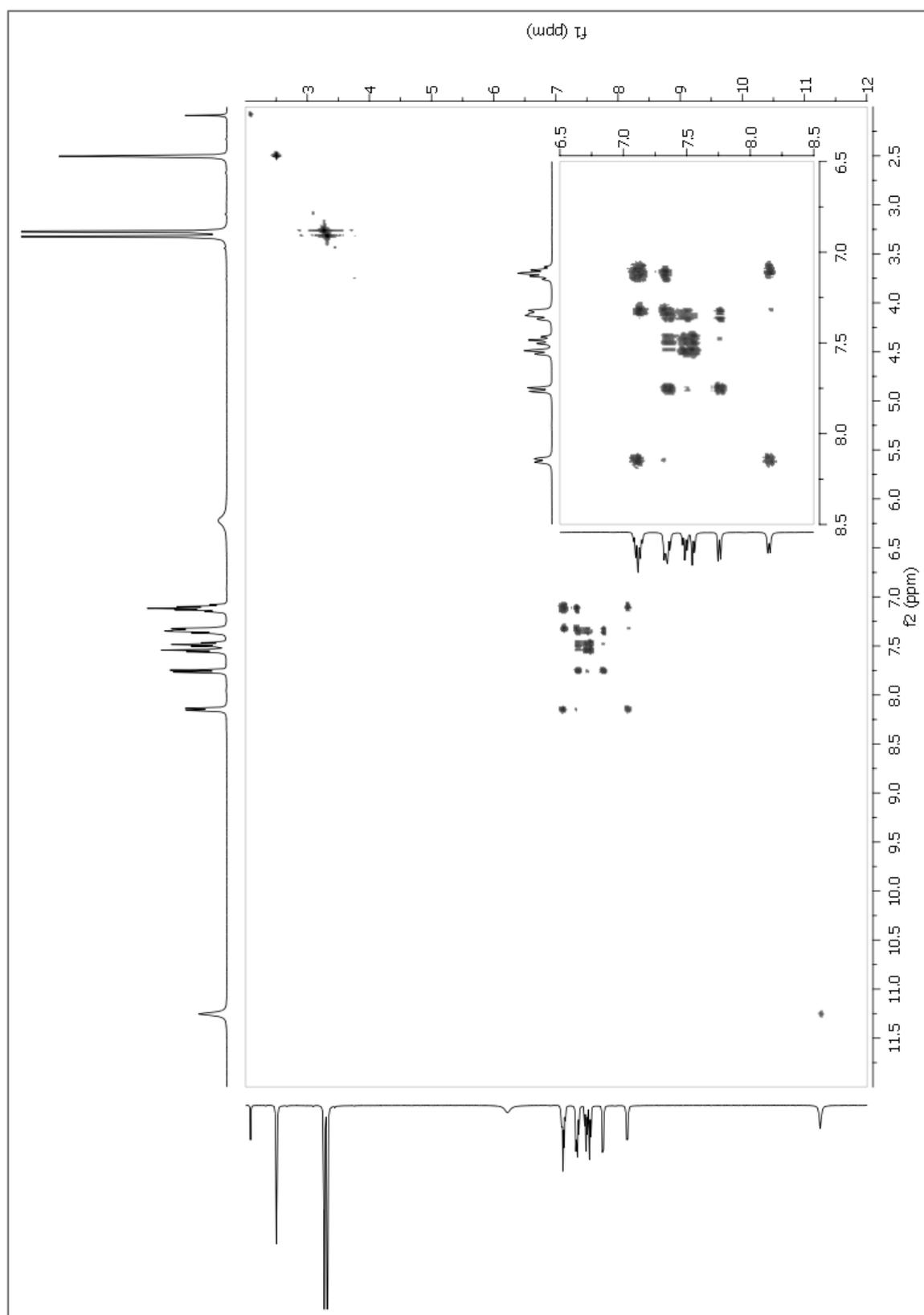
***N*-(2-bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132) ¹H RMN (400 MHz, DMSO).**



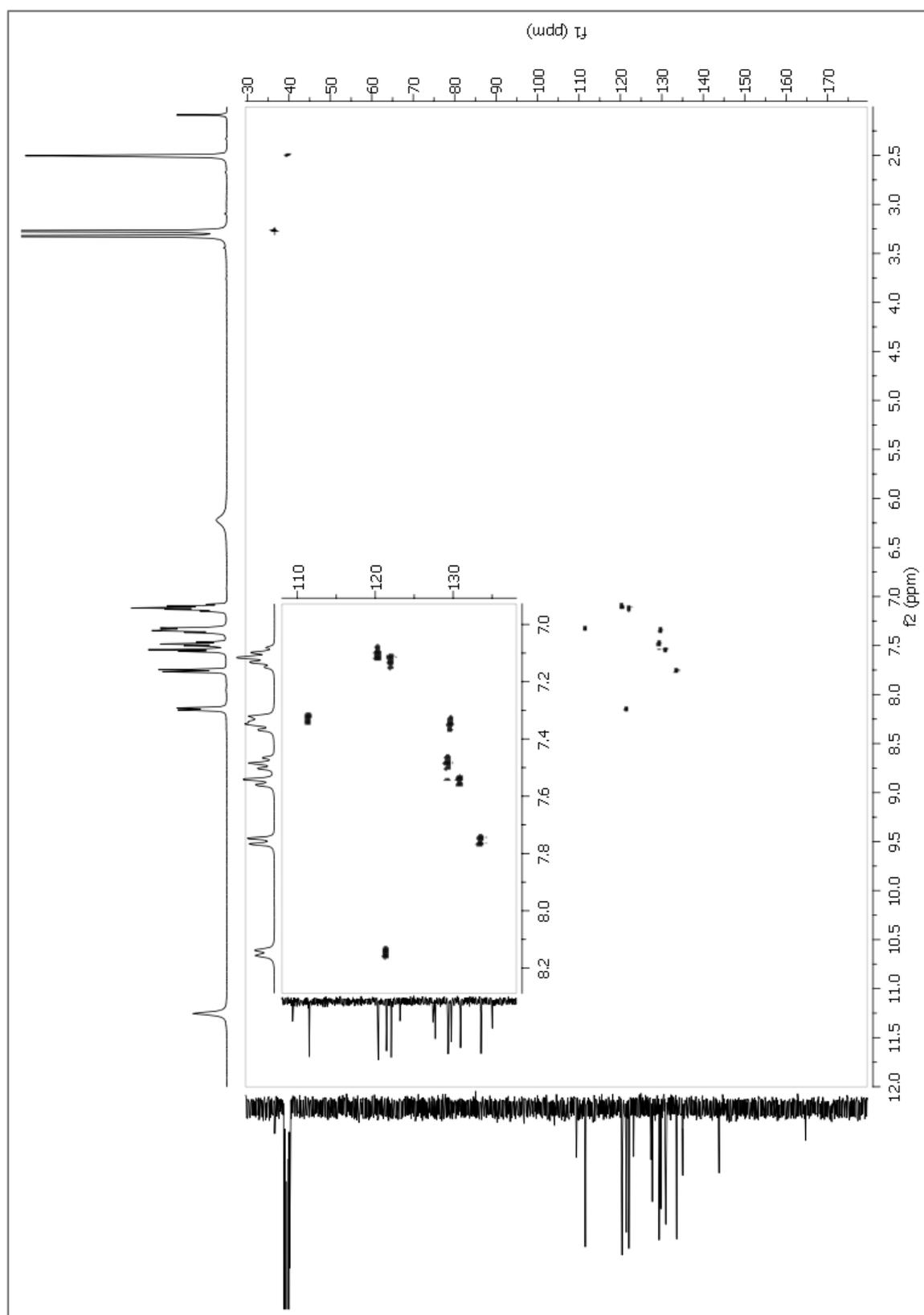
***N*-(2-bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO).**



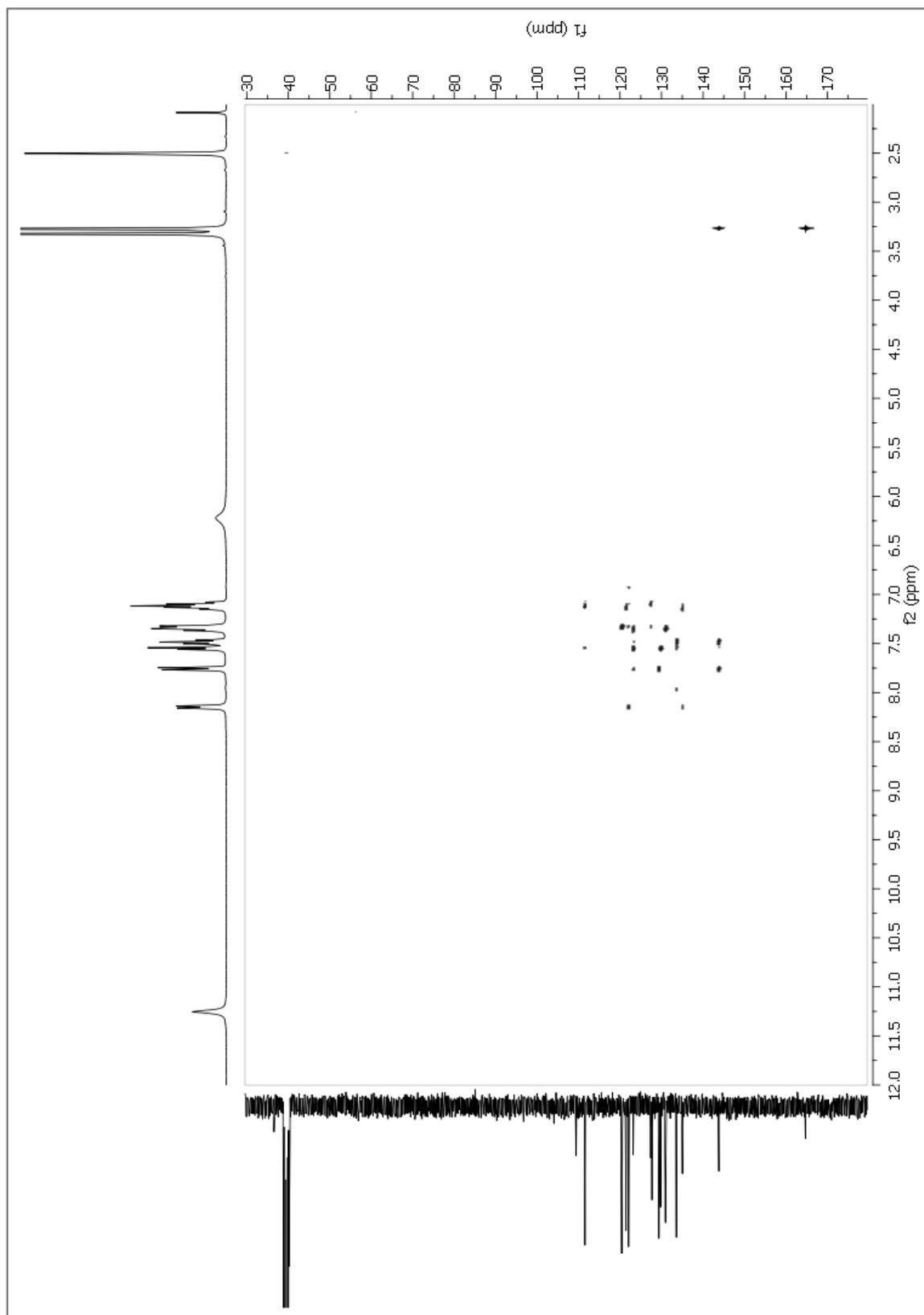
***N*-(2-bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132). RMN 2D (COSY).**



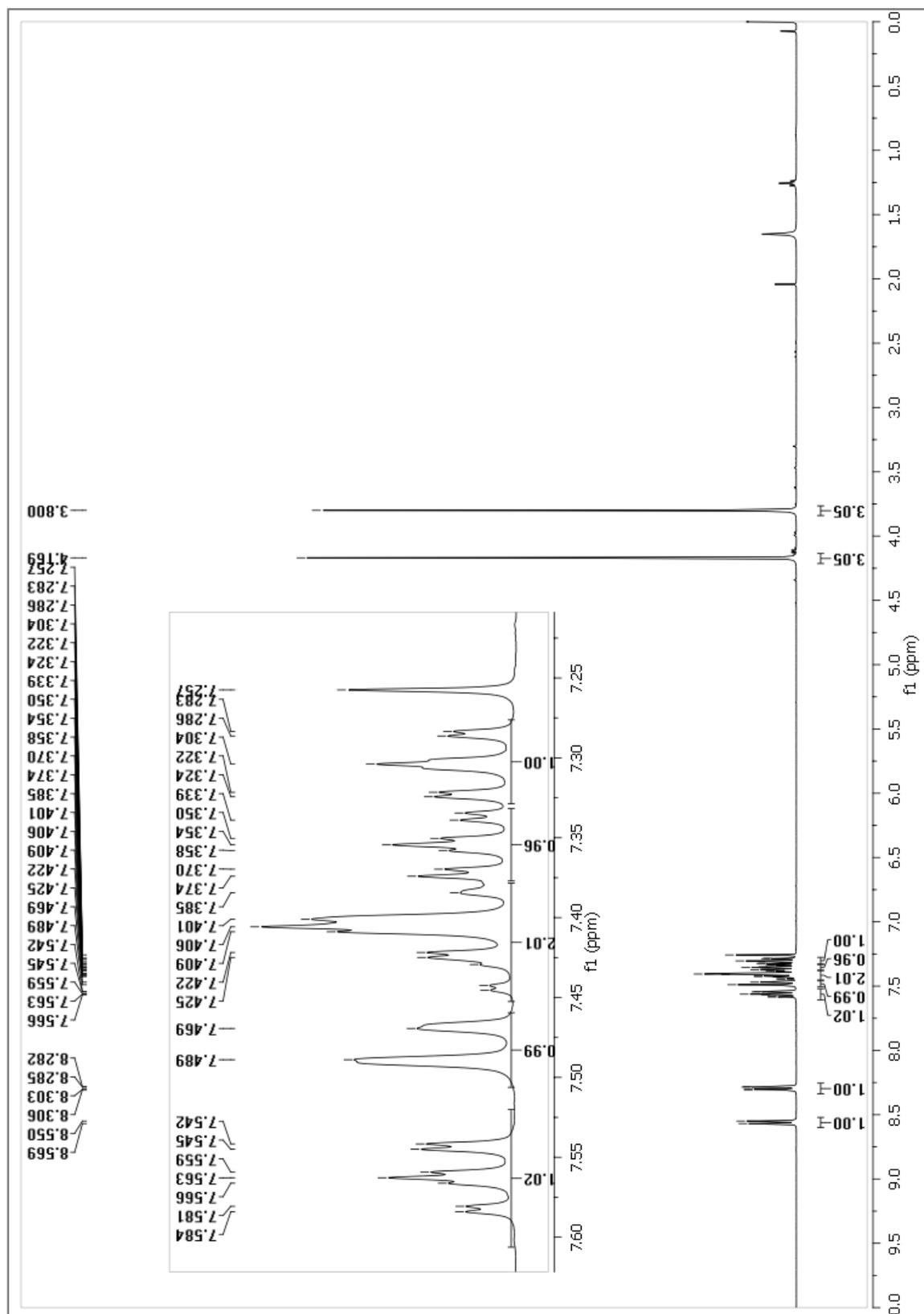
***N*-(2-bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132). RMN 2D (HSQC).**



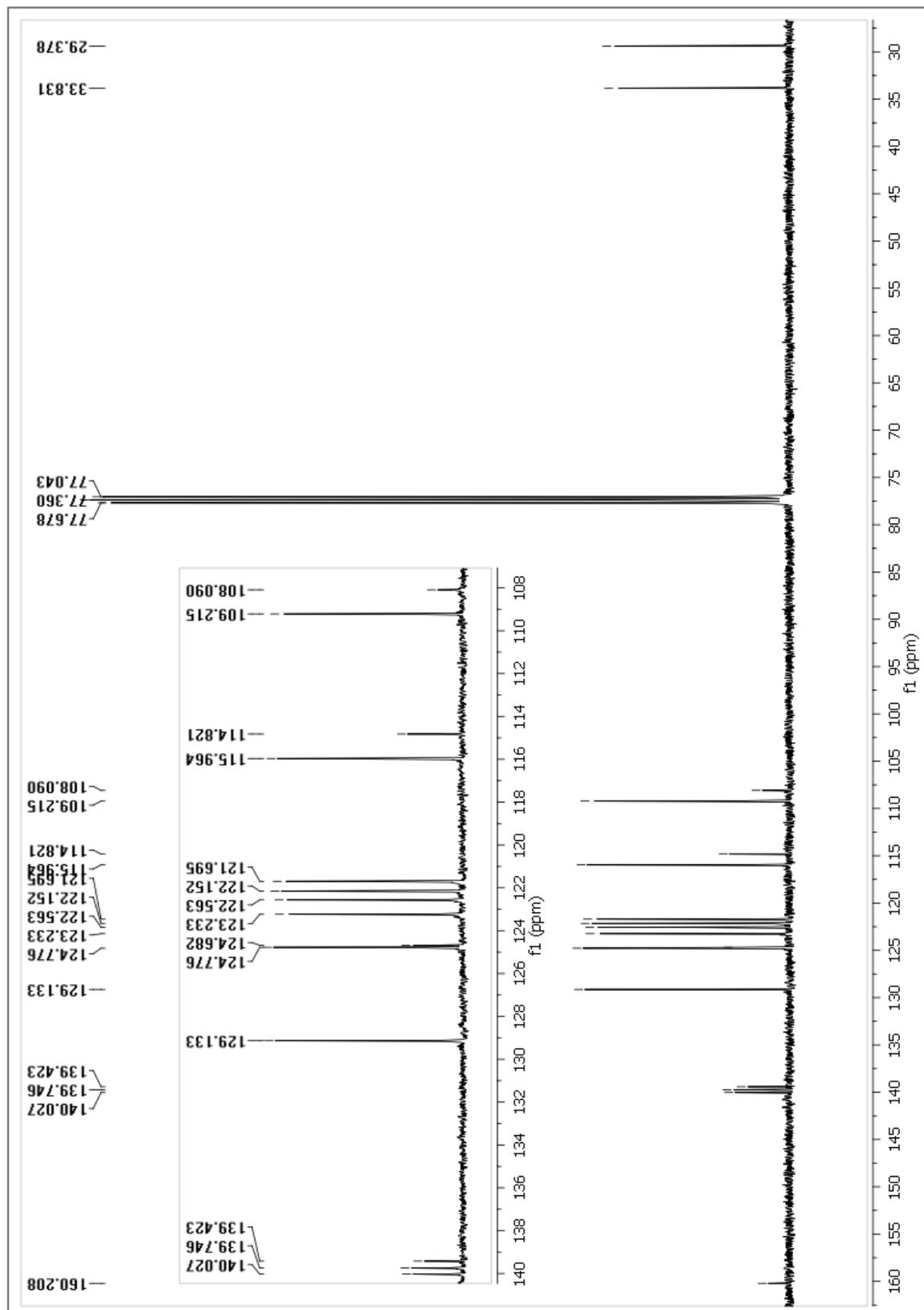
***N*-(2-bromofenil)-*N*-metil-1H-indolo-3-carboxamida (132). RMN 2D (HMBC).**



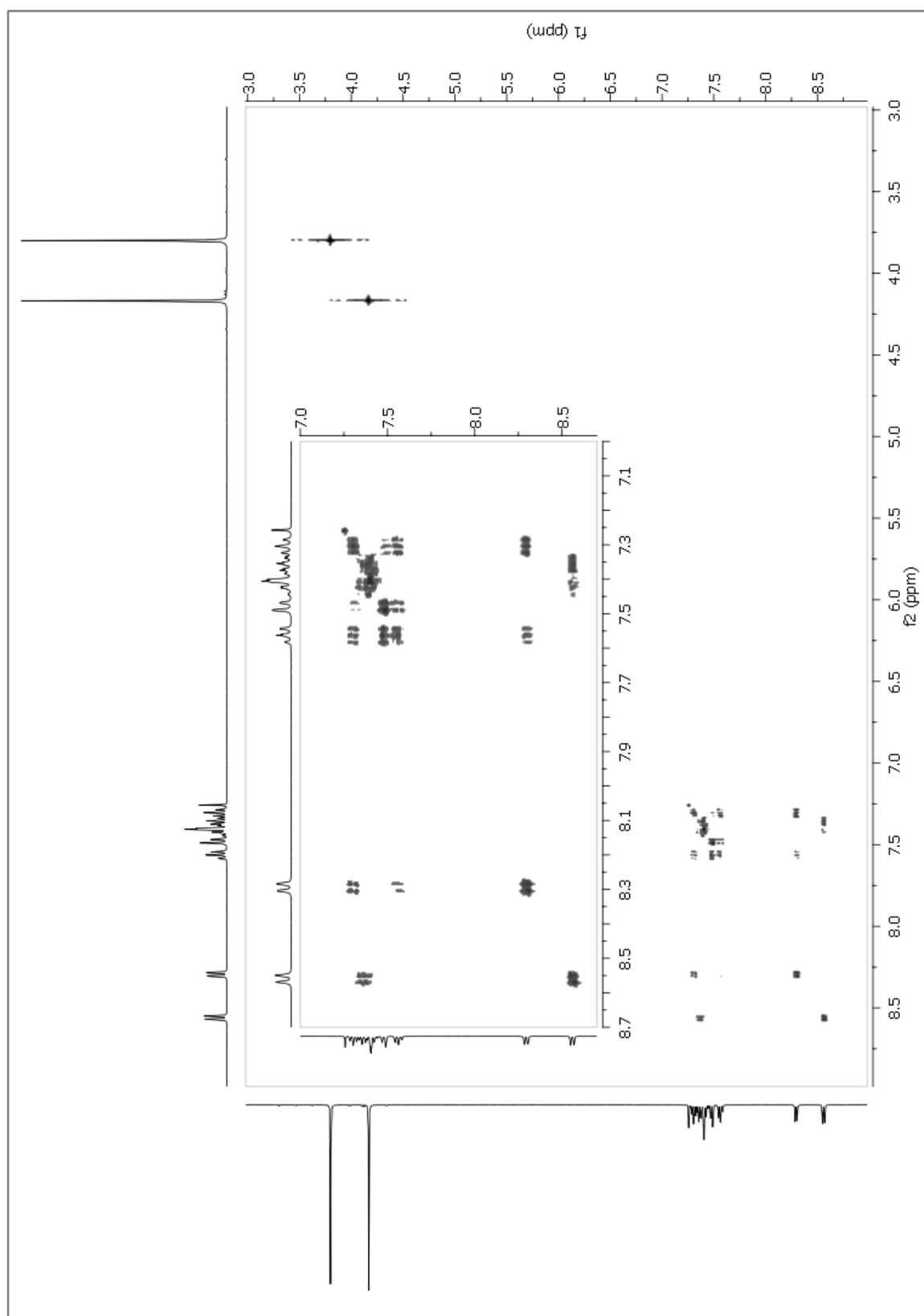
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



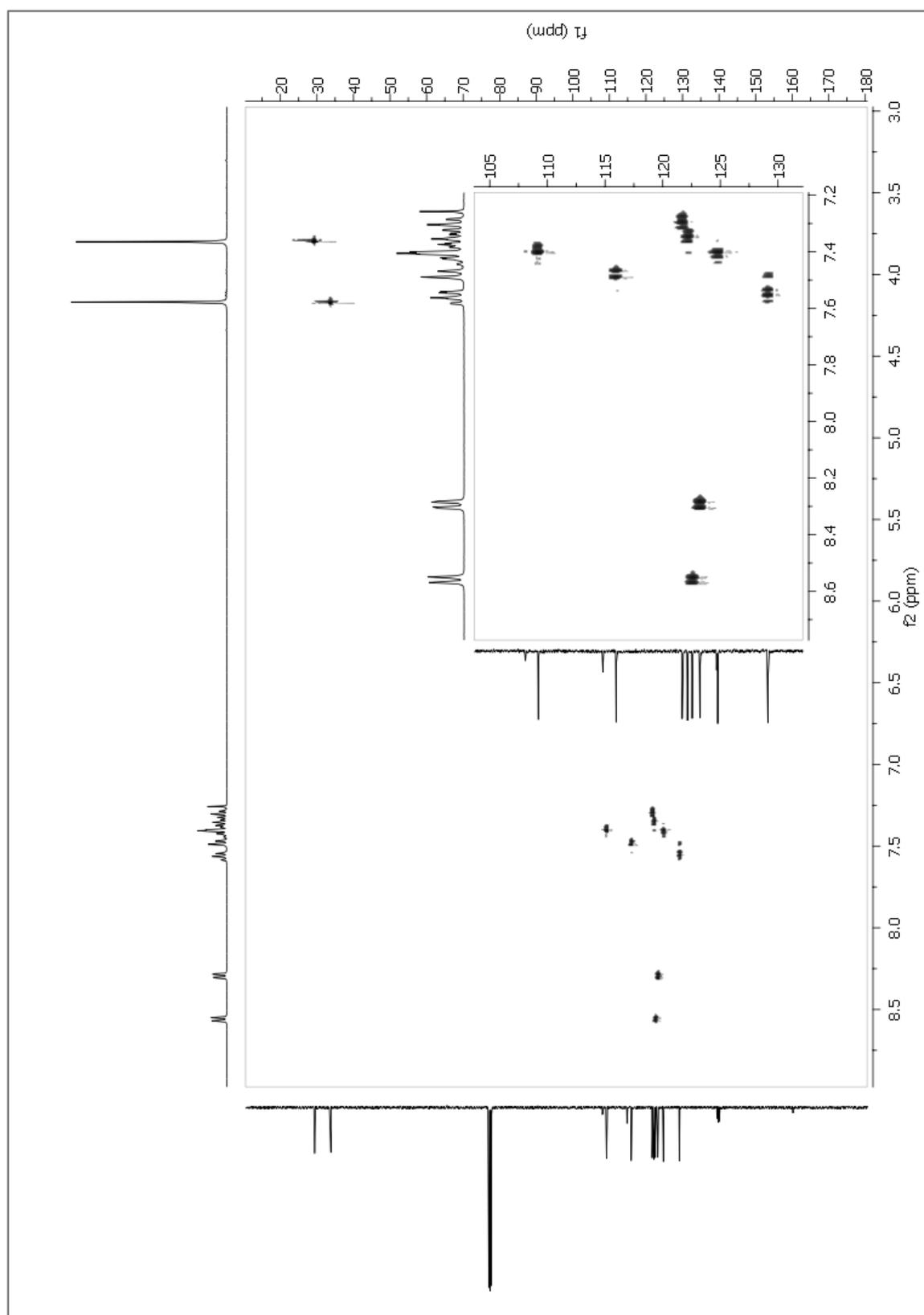
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135a). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃).



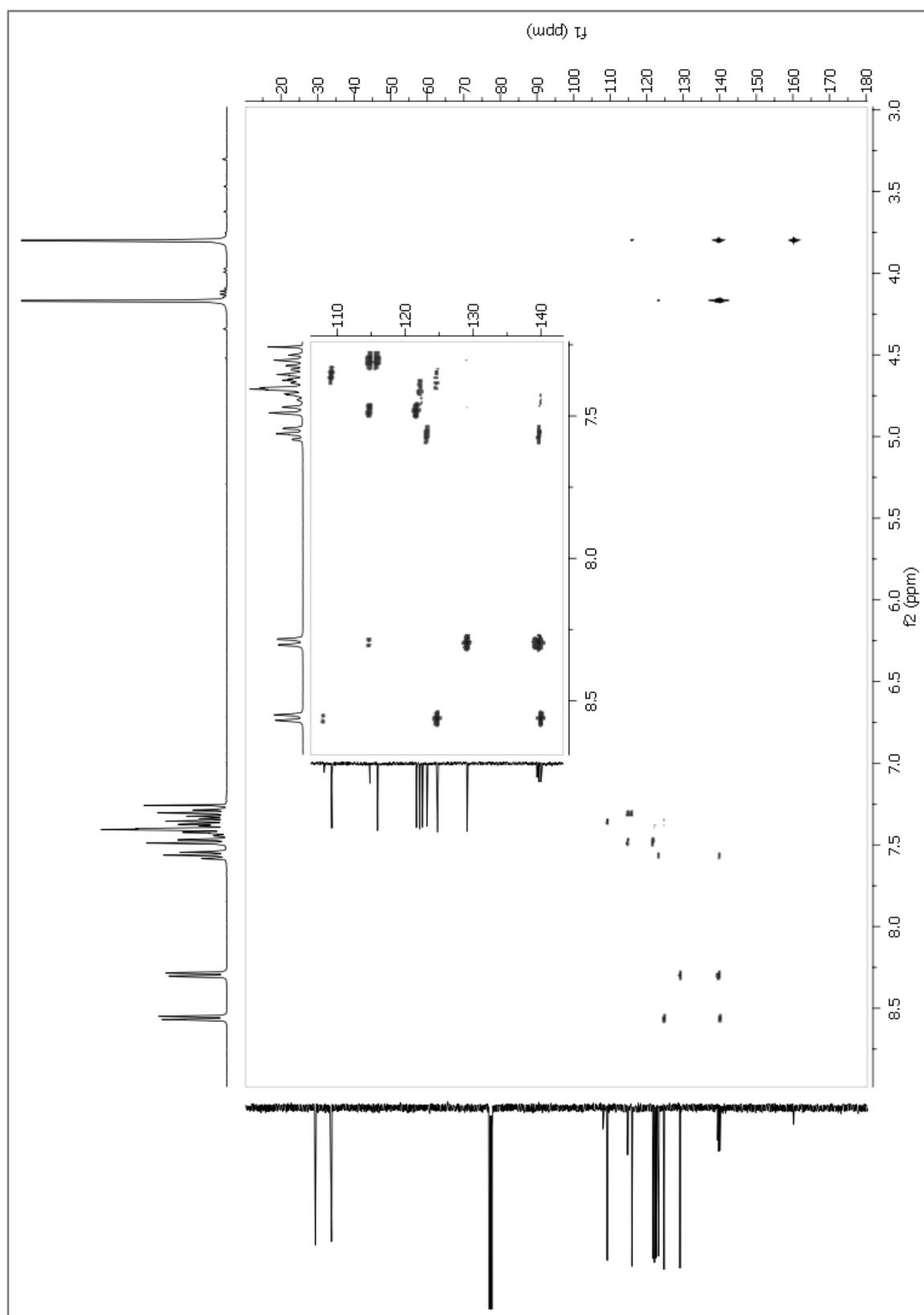
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). RMN 2D (COSY).



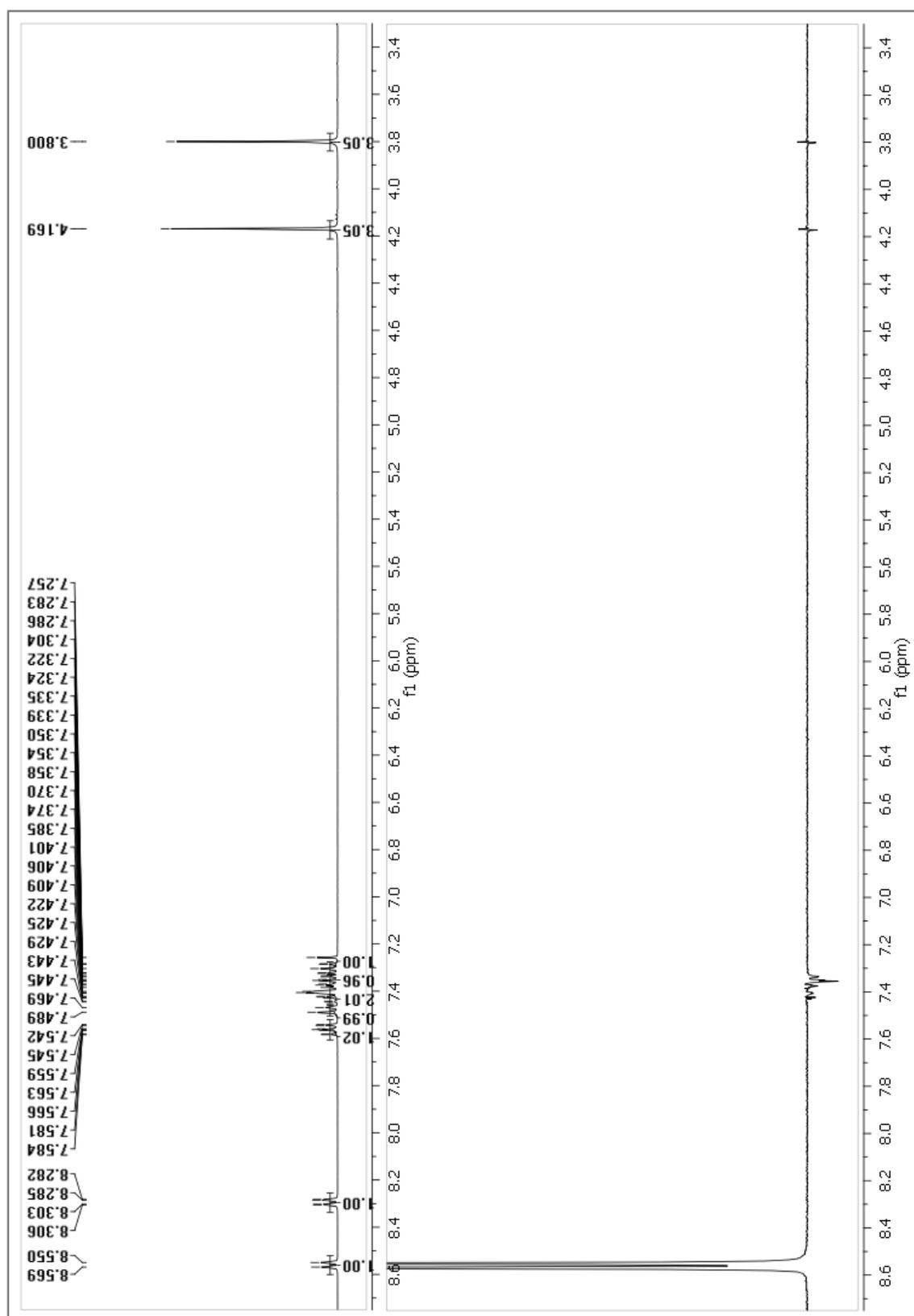
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). RMN 2D (HSQC).



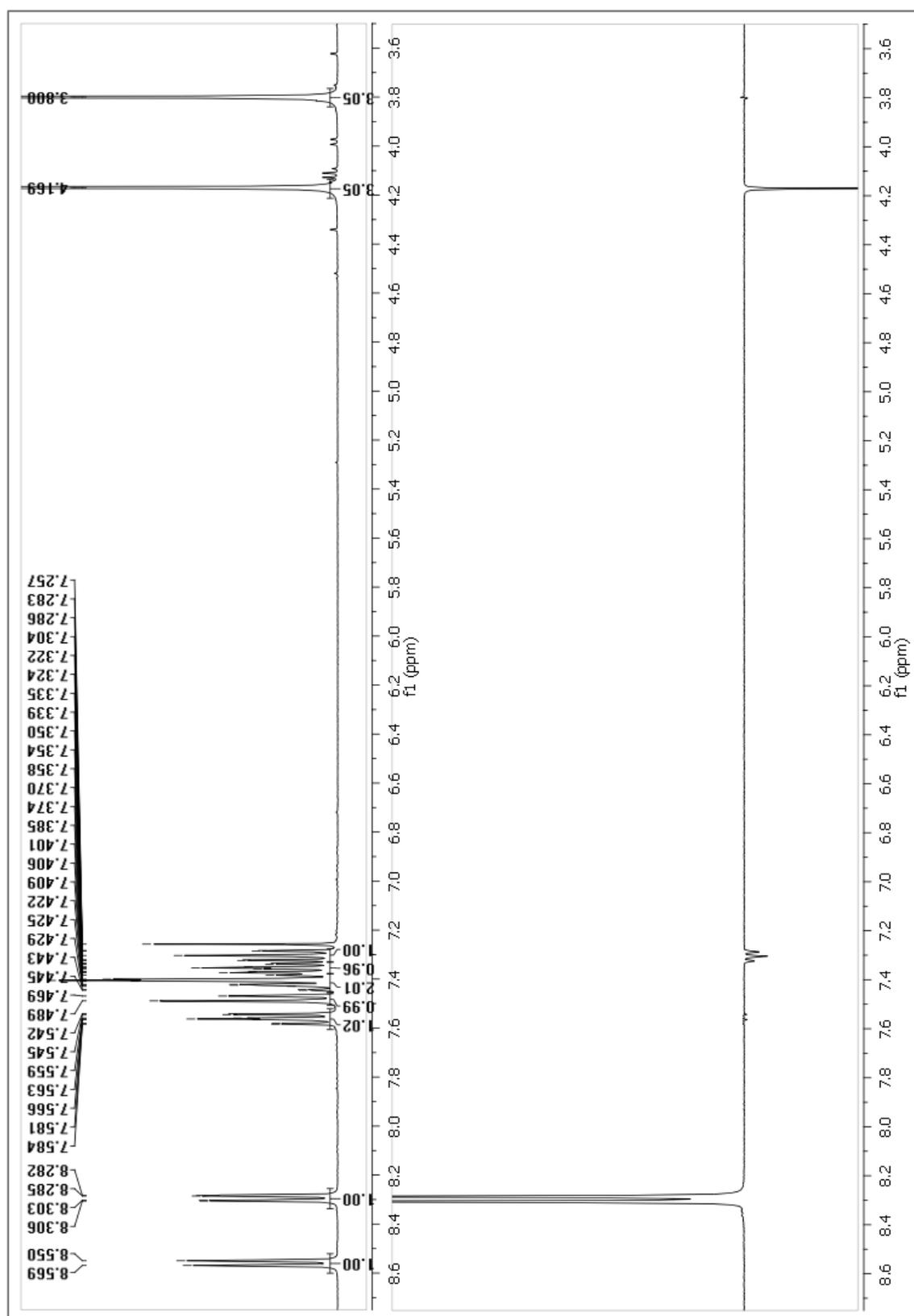
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). RMN 2D (HMBC).



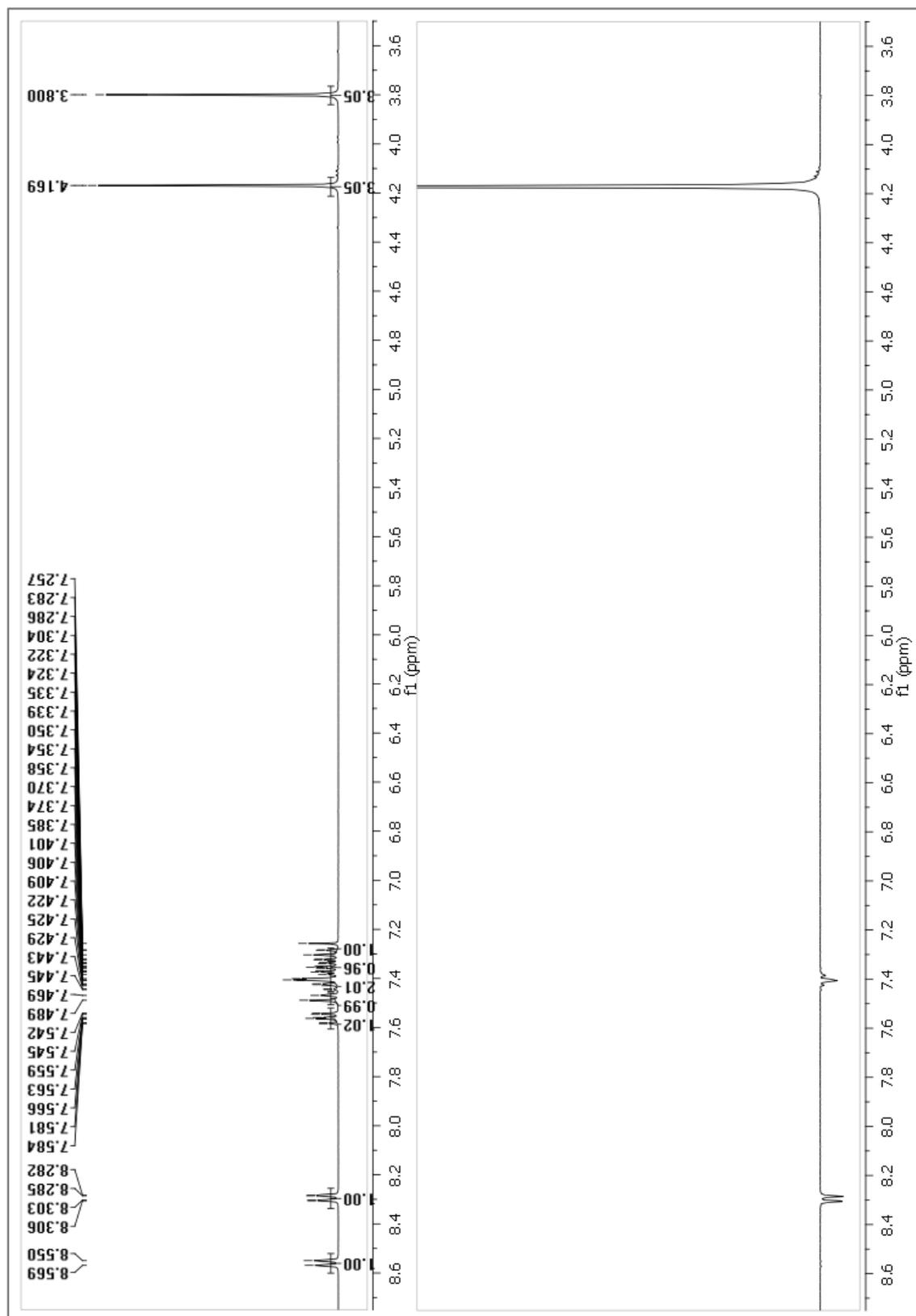
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135a). NOE selectivo (1D).



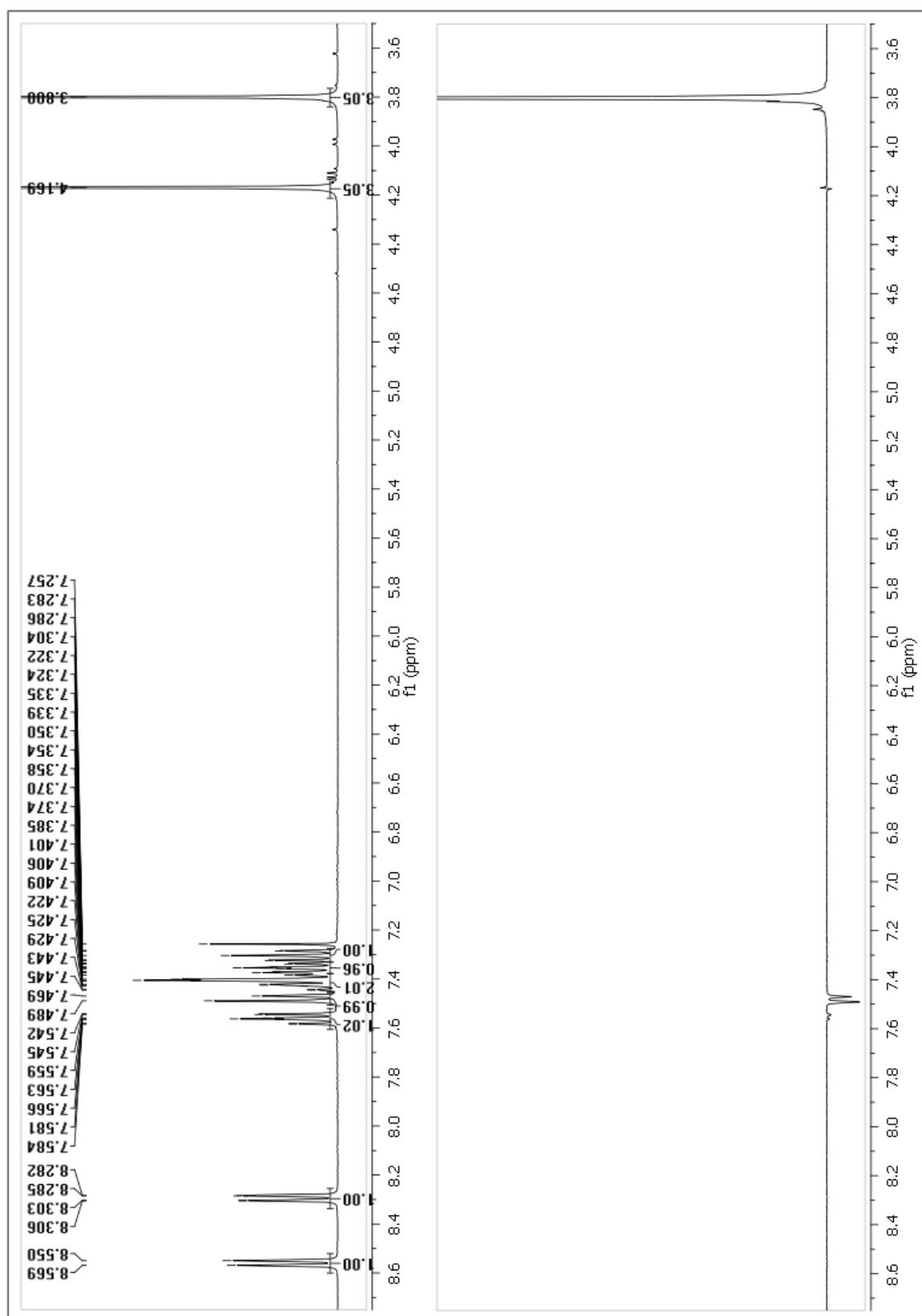
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). NOE selectivo (1D).



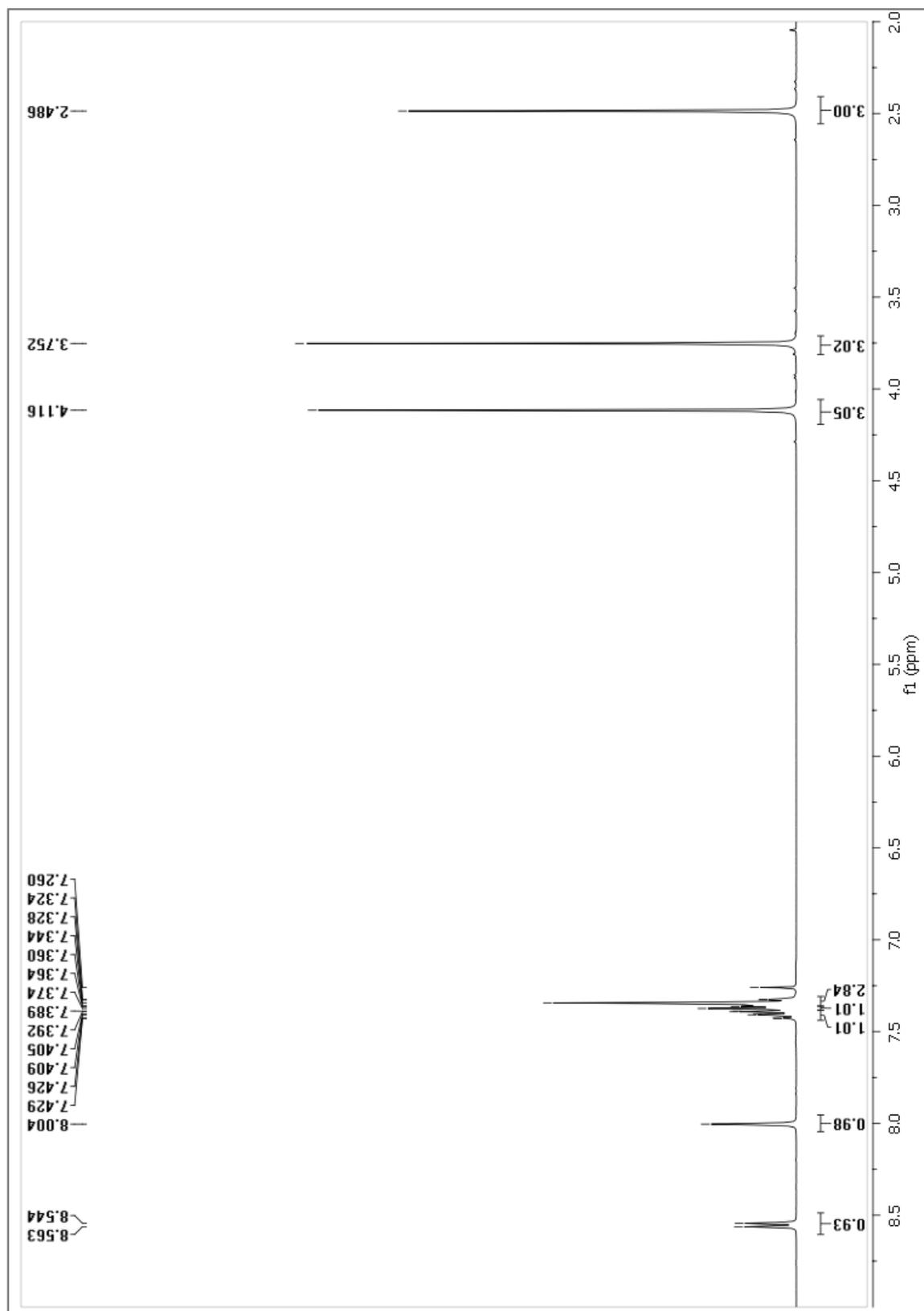
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). NOE selectivo (1D).



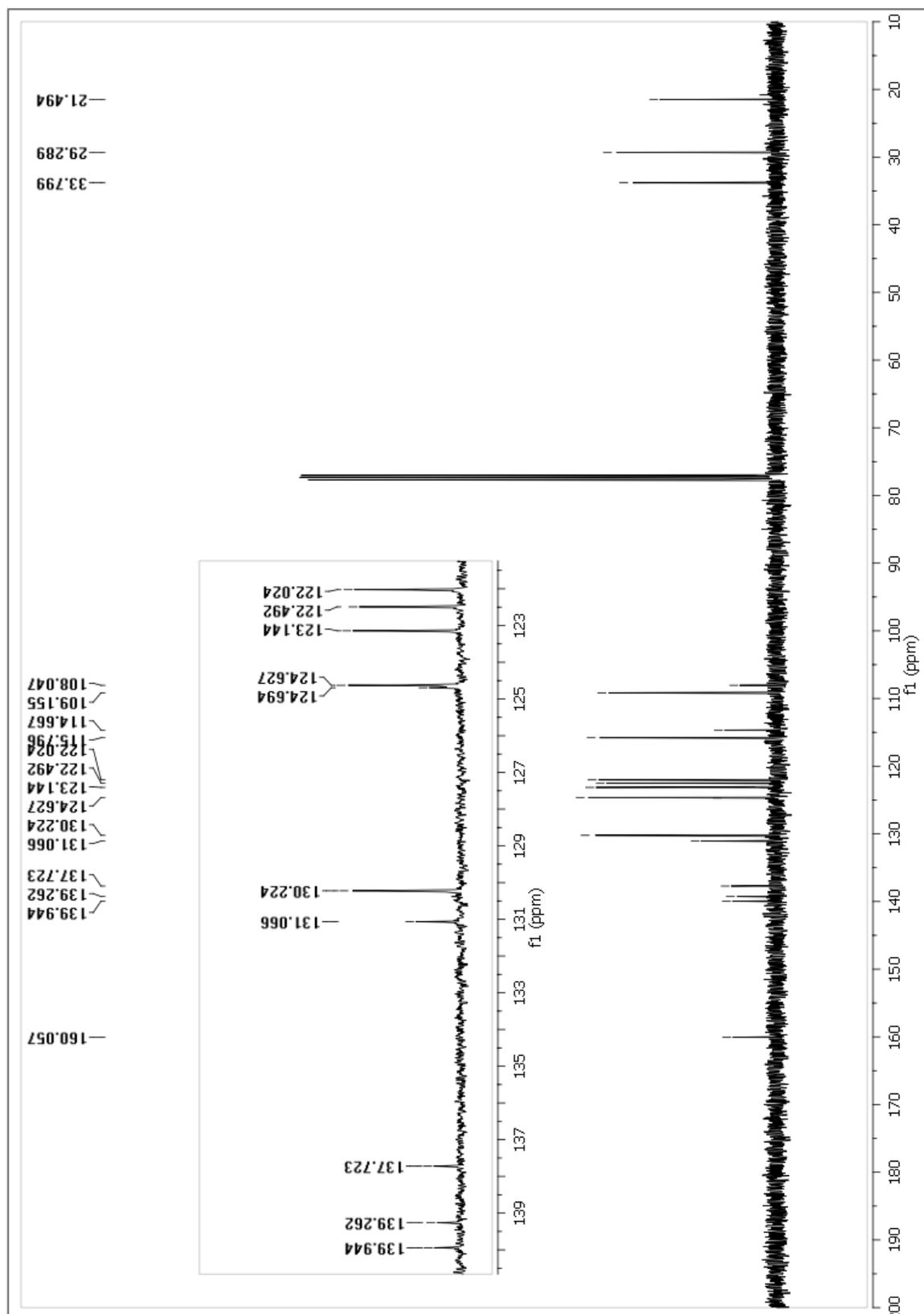
5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135a). NOE selectivo (1D).



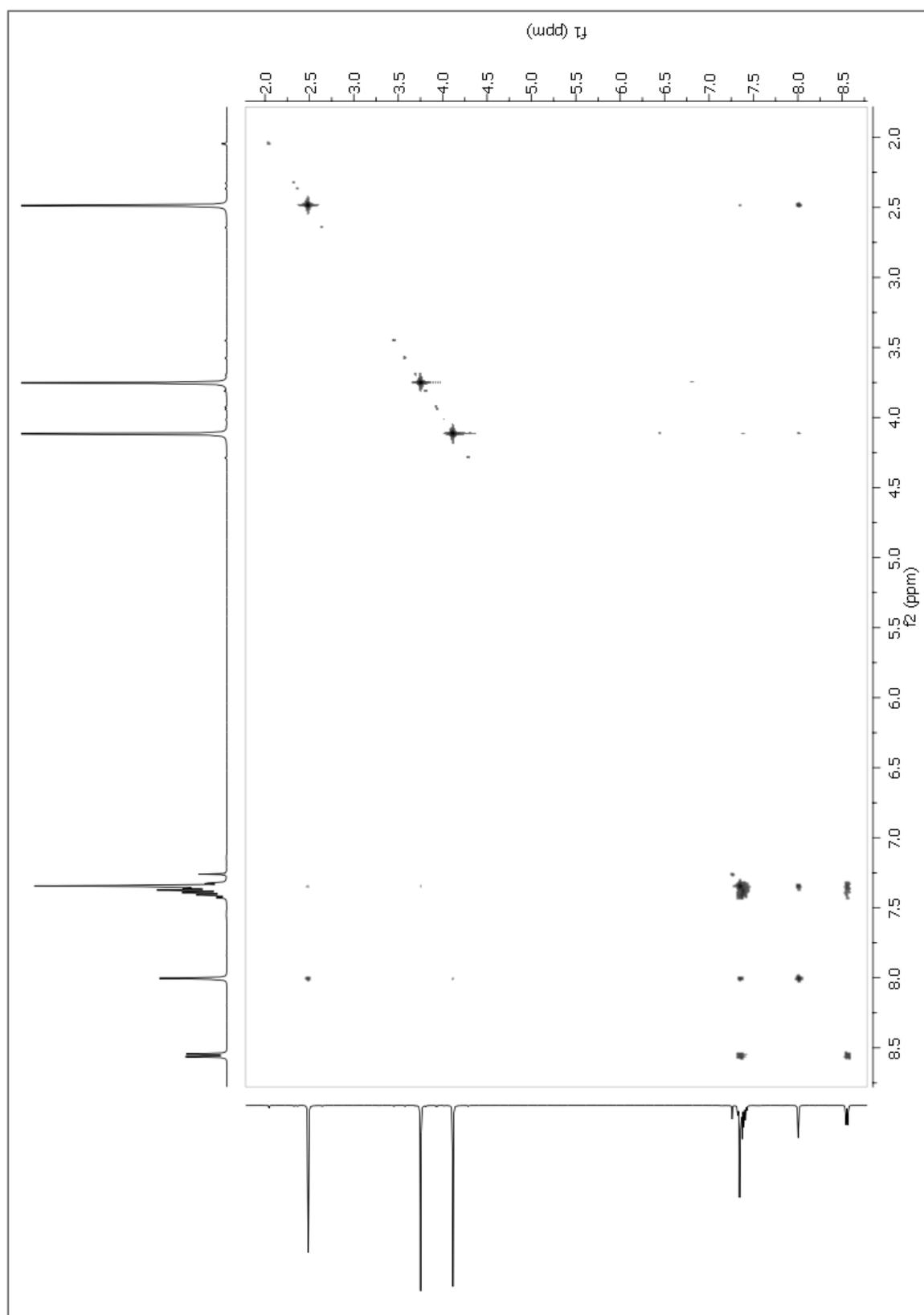
2,5,11-trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



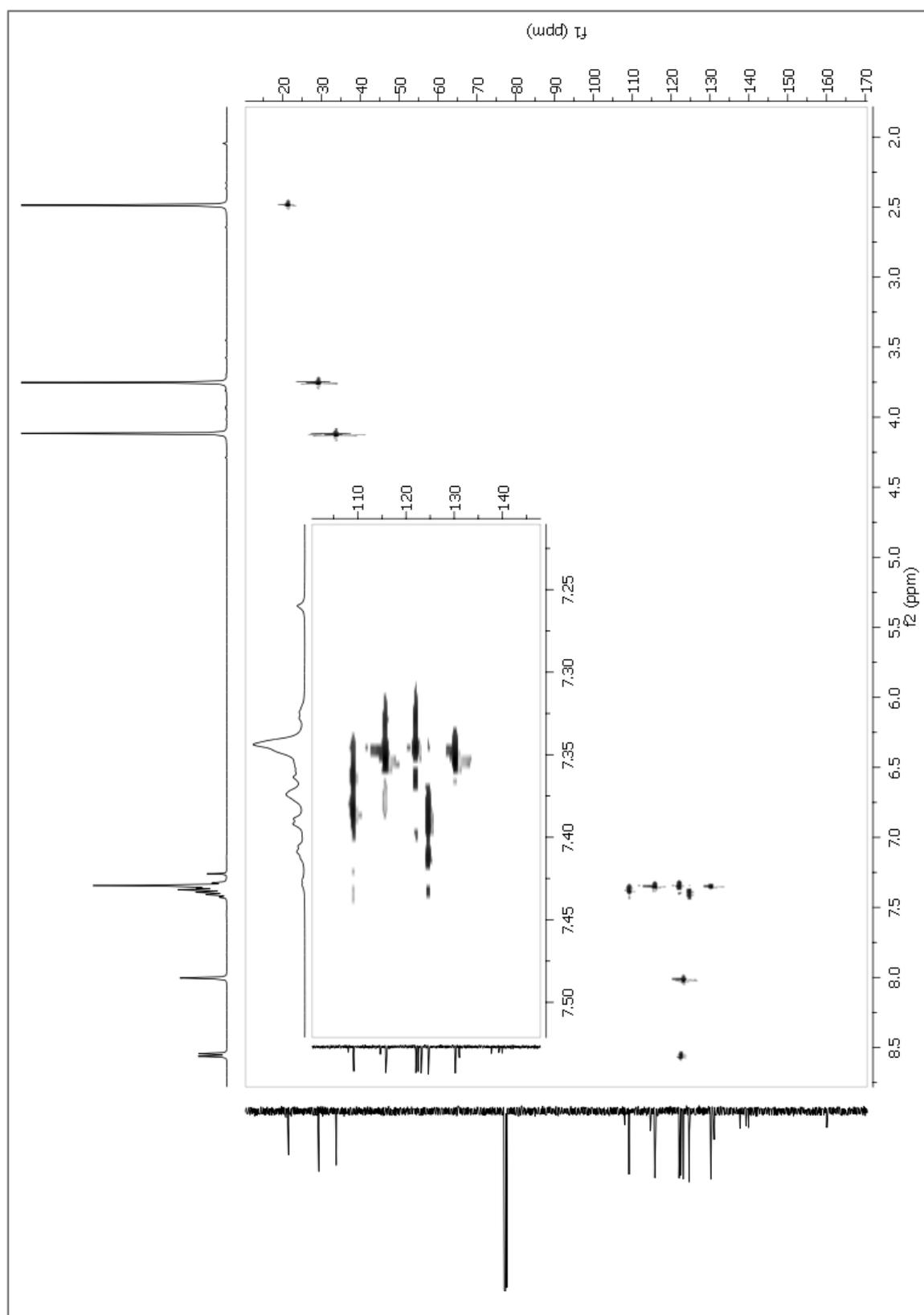
2,5,11-trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3).



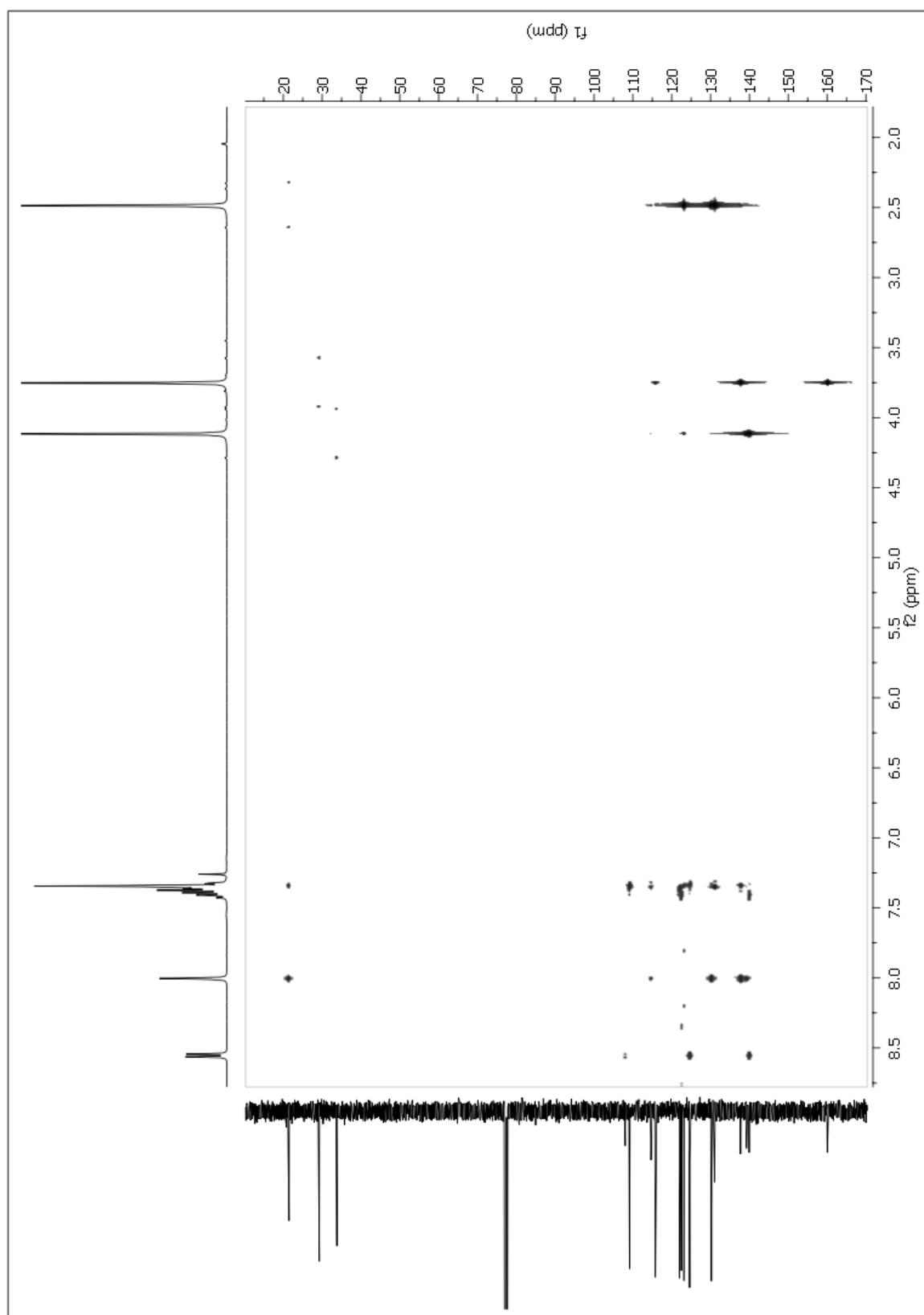
2,5,11-trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b). RMN 2D (COSY).



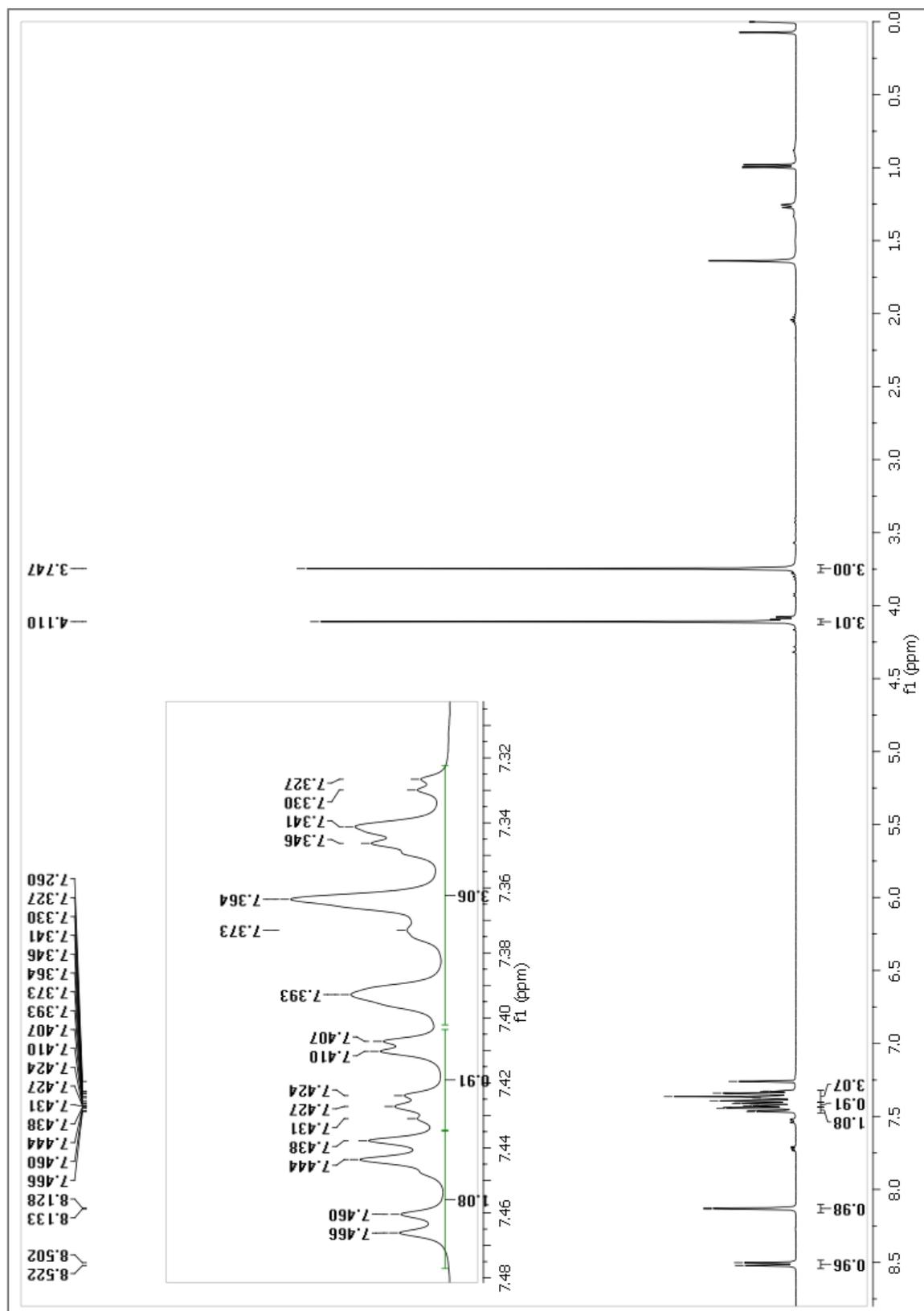
2,5,11-trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b). RMN 2D (HSQC).



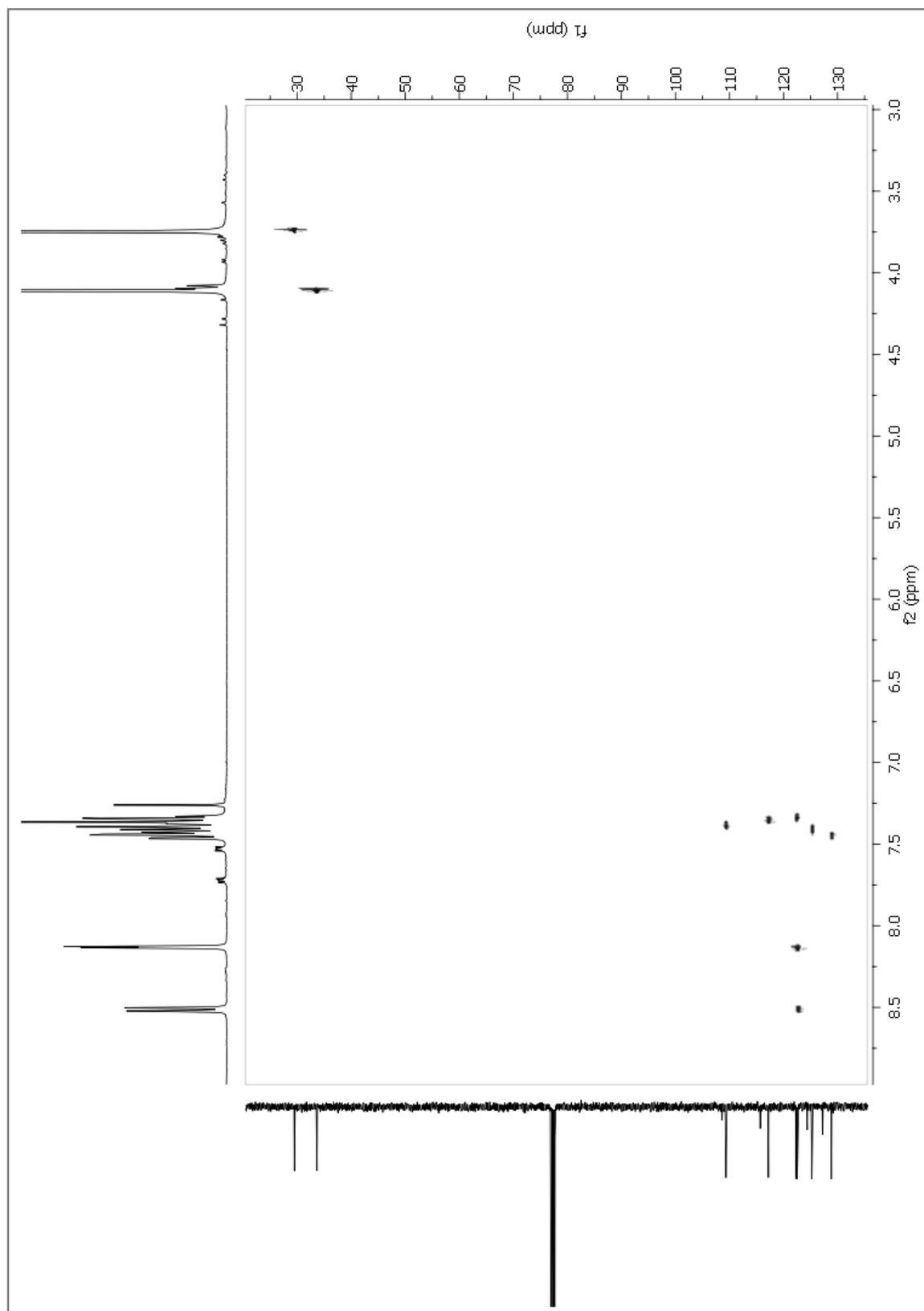
2,5,11-trimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135b). RMN 2D (HMBC).



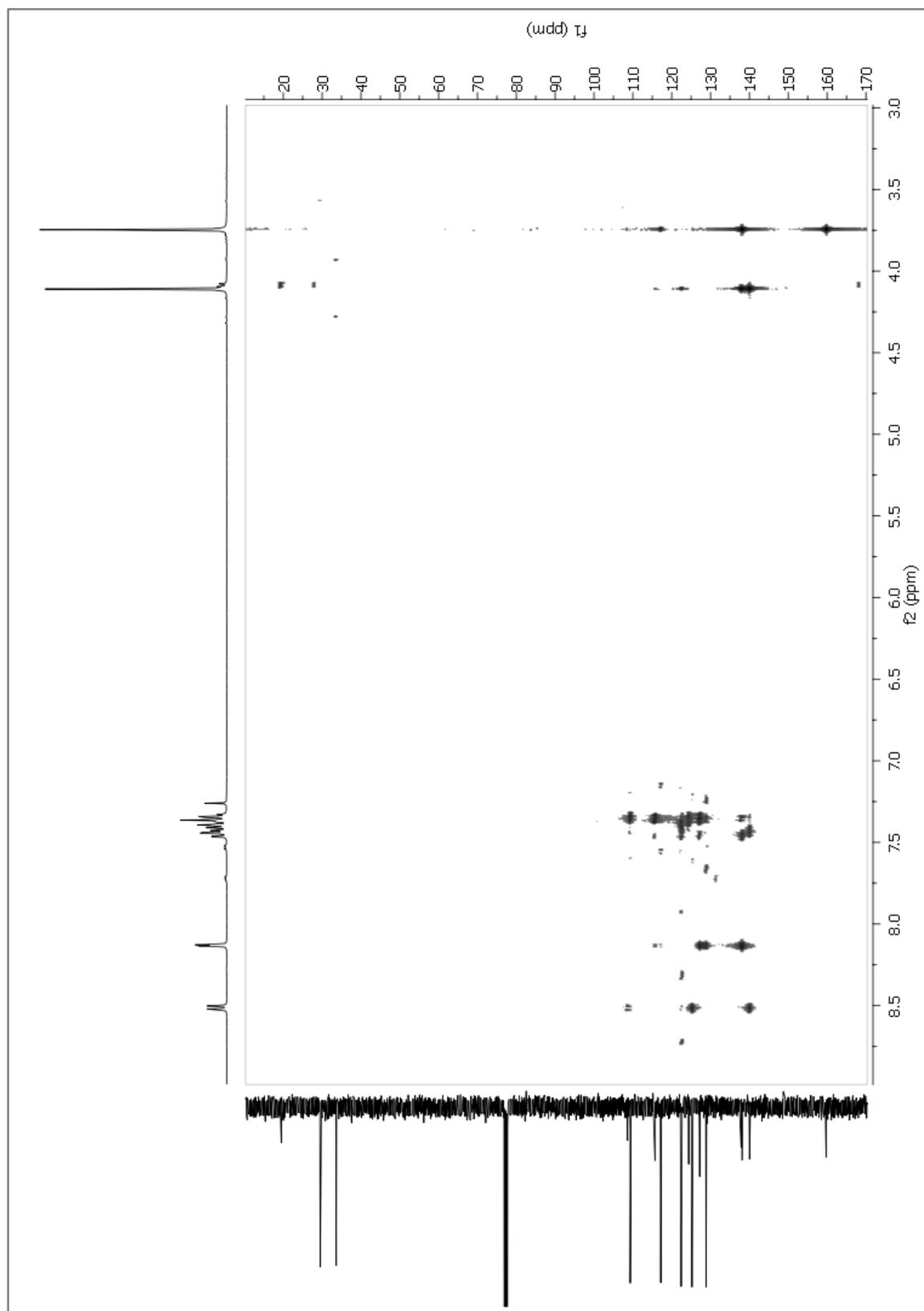
2-cloro-5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135c). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



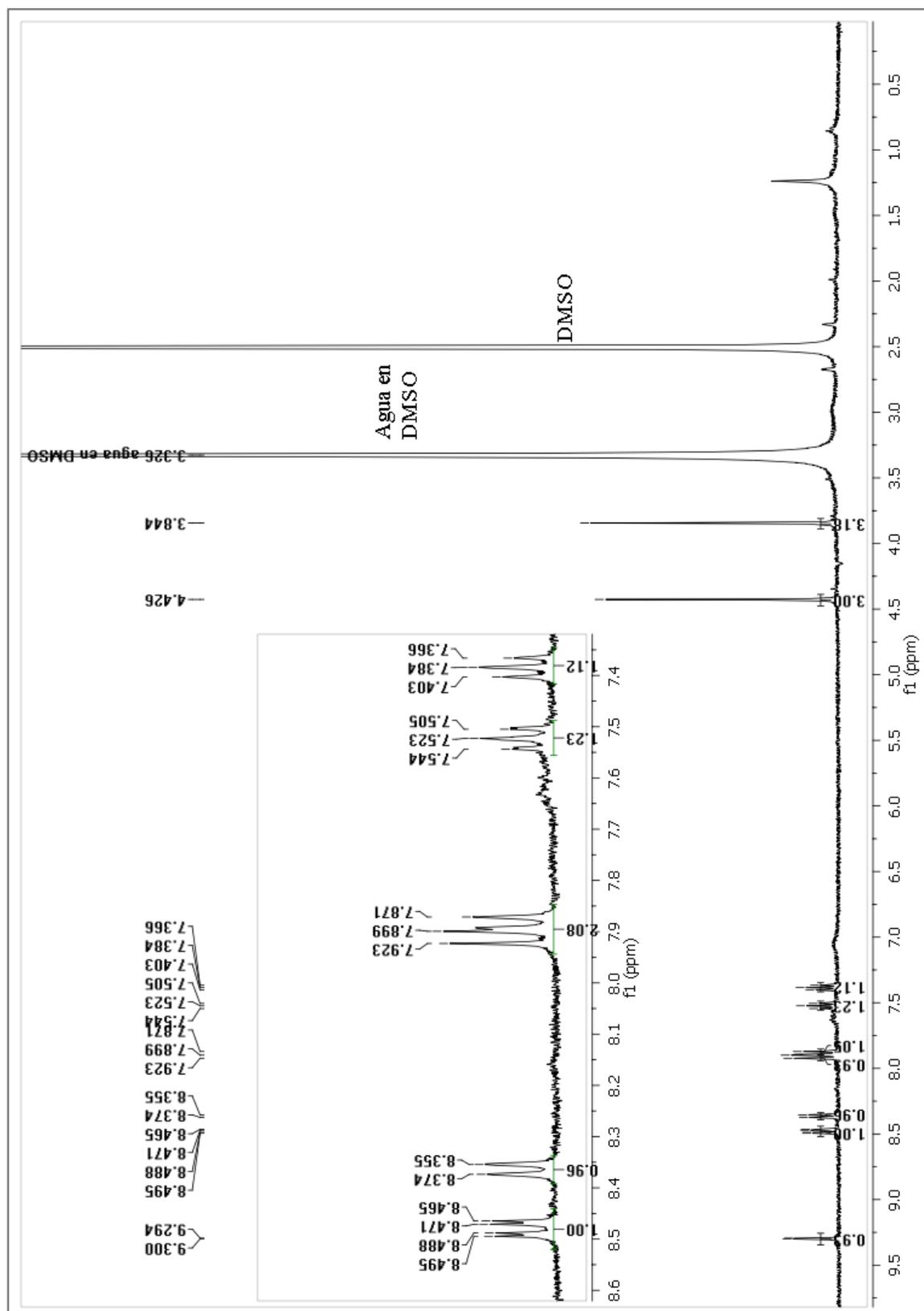
2-cloro-5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135c). RMN 2D (HSQC).



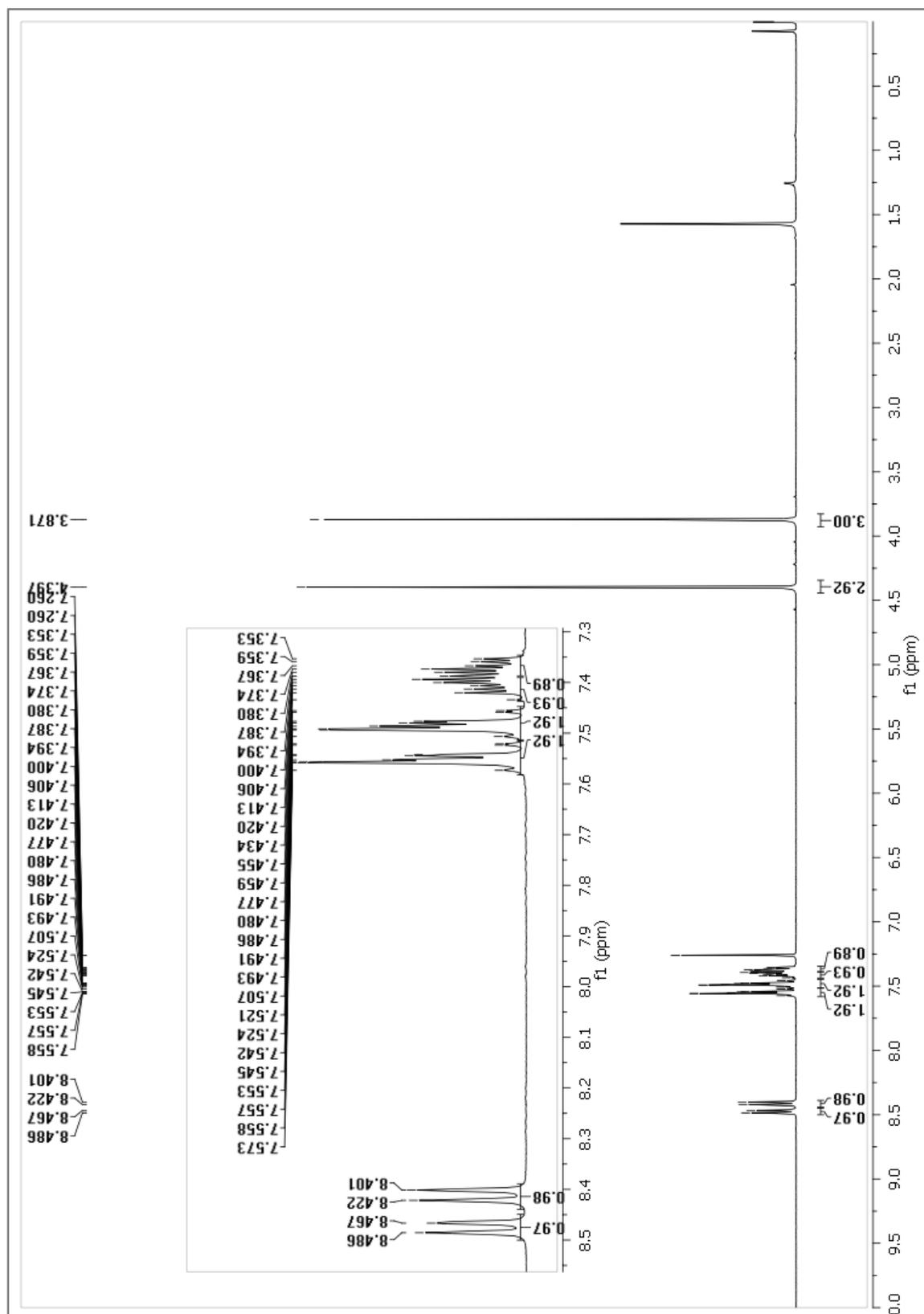
2-cloro-5,11-dimetil-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(11H)-ona (135c). RMN 2D (HMBC).



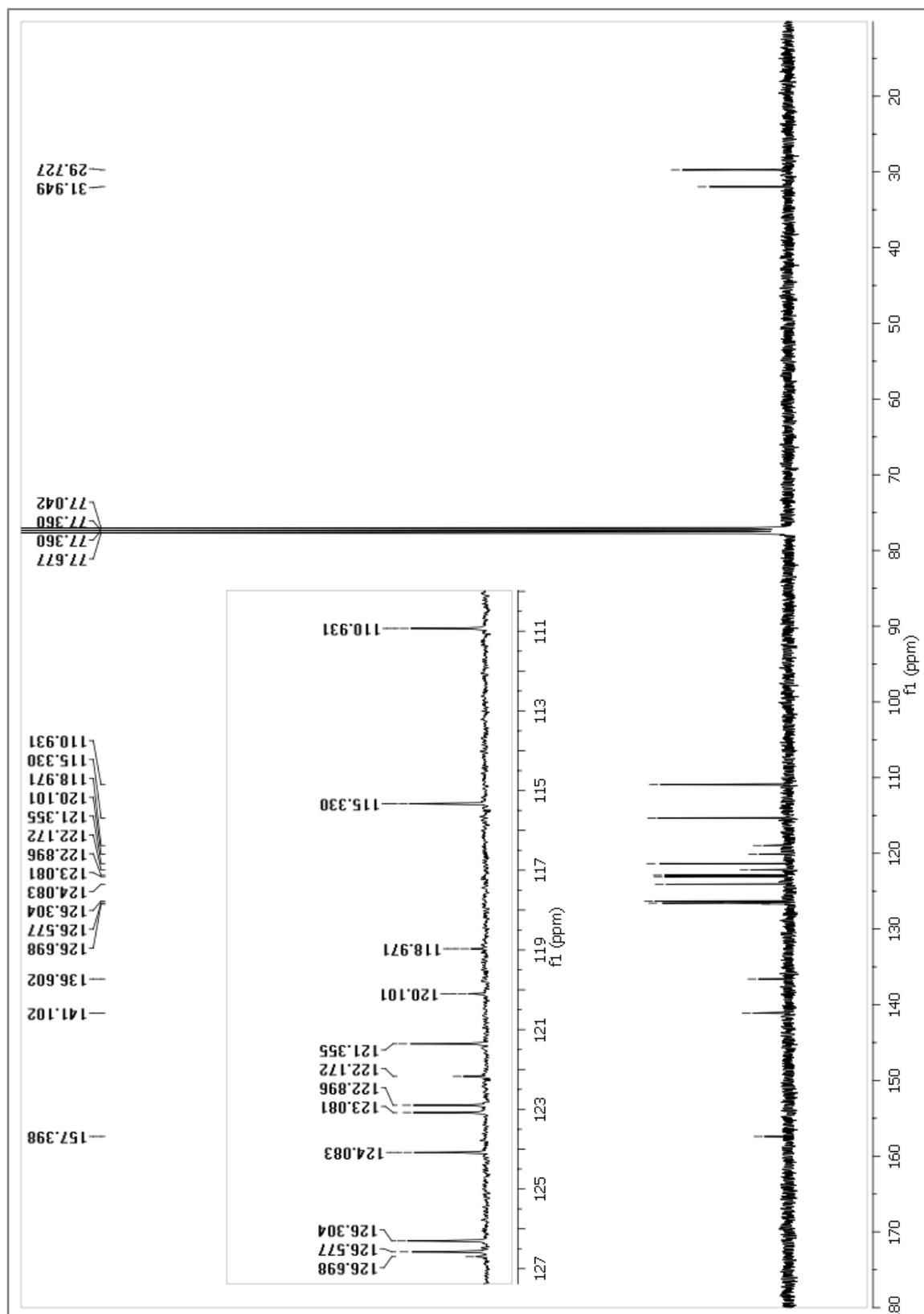
5,11-dimetil-2-nitro-5H-indolo[3,2-c]quinolin-6(1H)-ona (135d). ¹H RMN (400 MHz, DMSO).



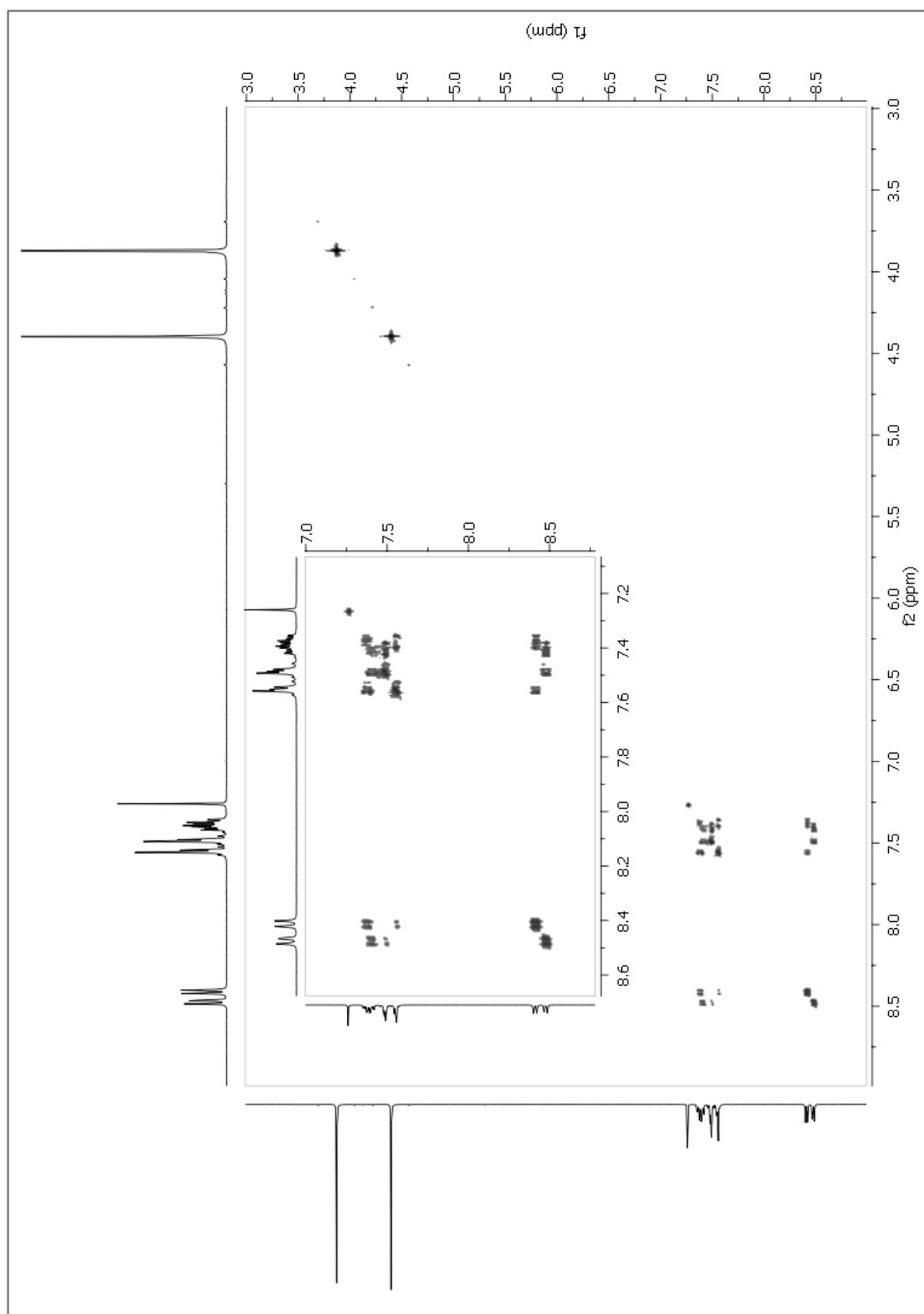
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



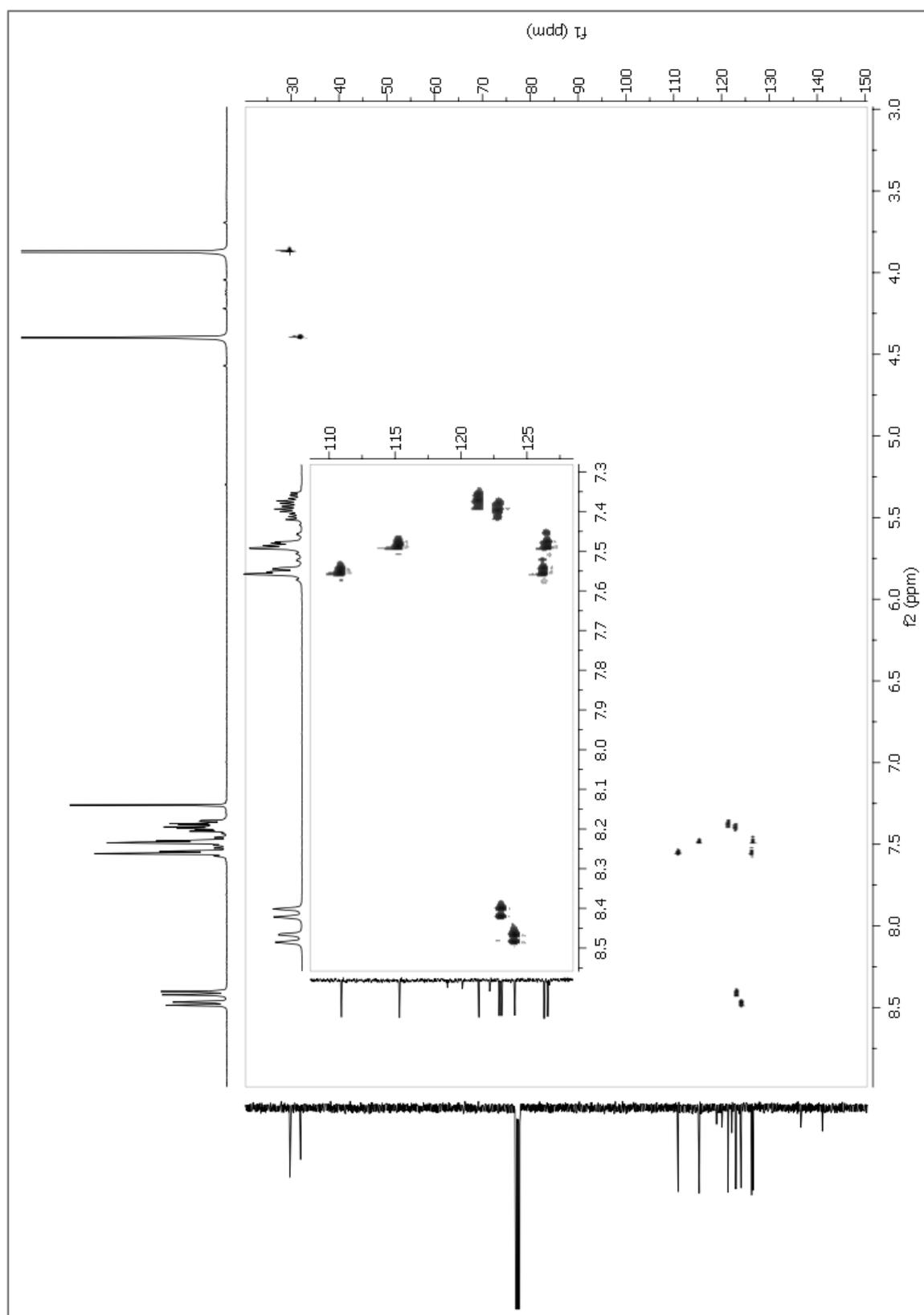
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a).¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃).



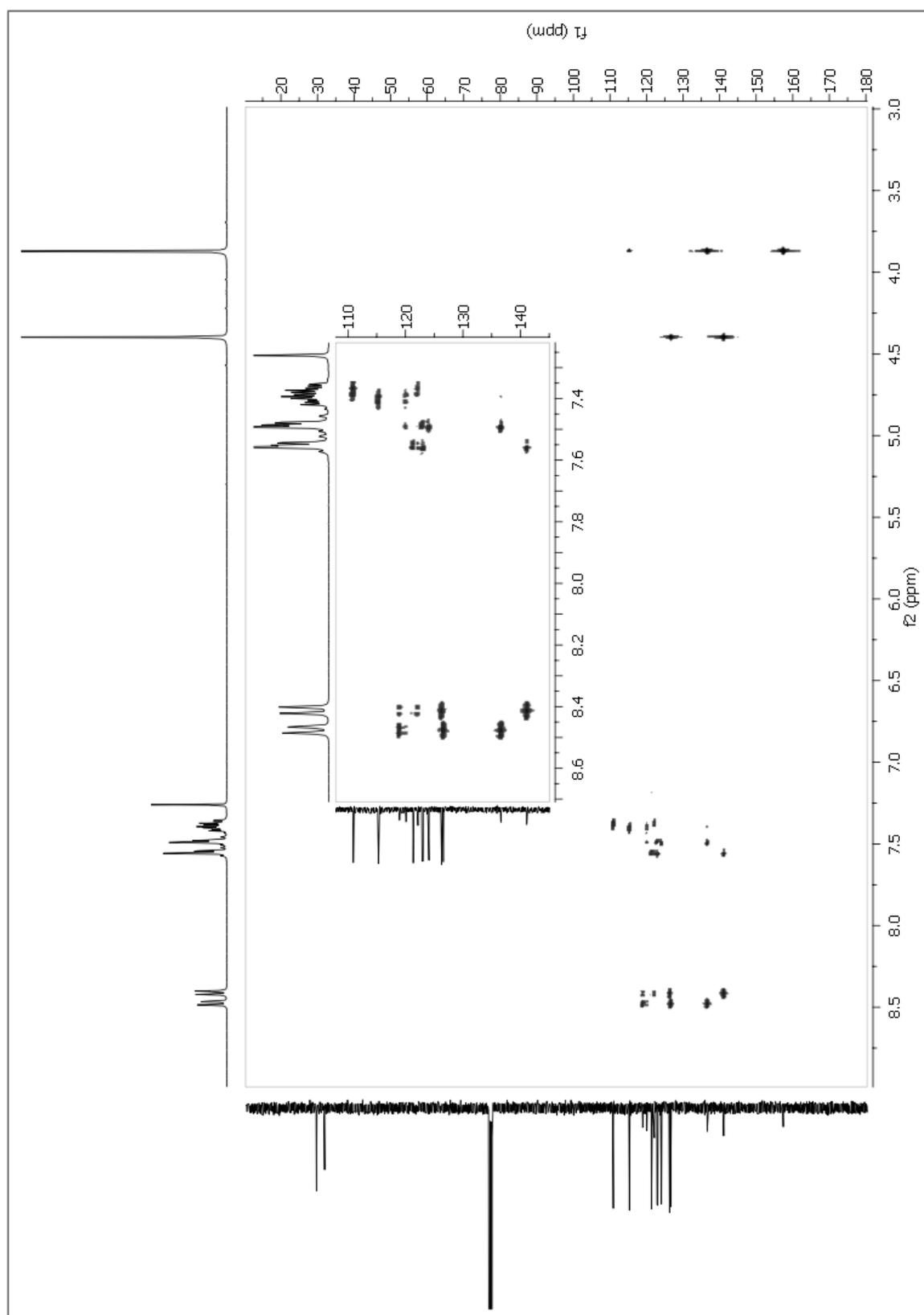
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a).RMN 2D (COSY).



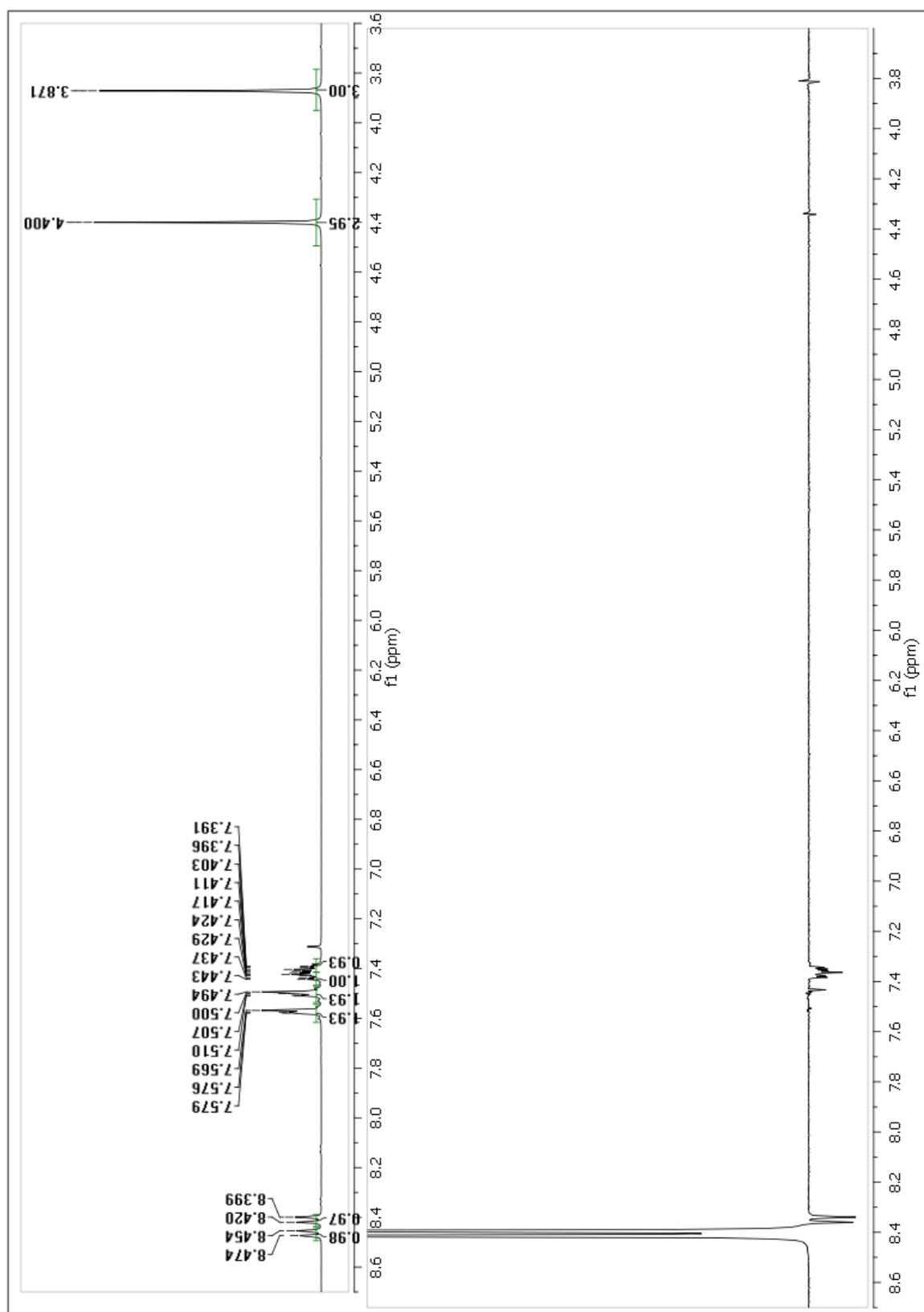
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a).RMN 2D (HSQC).



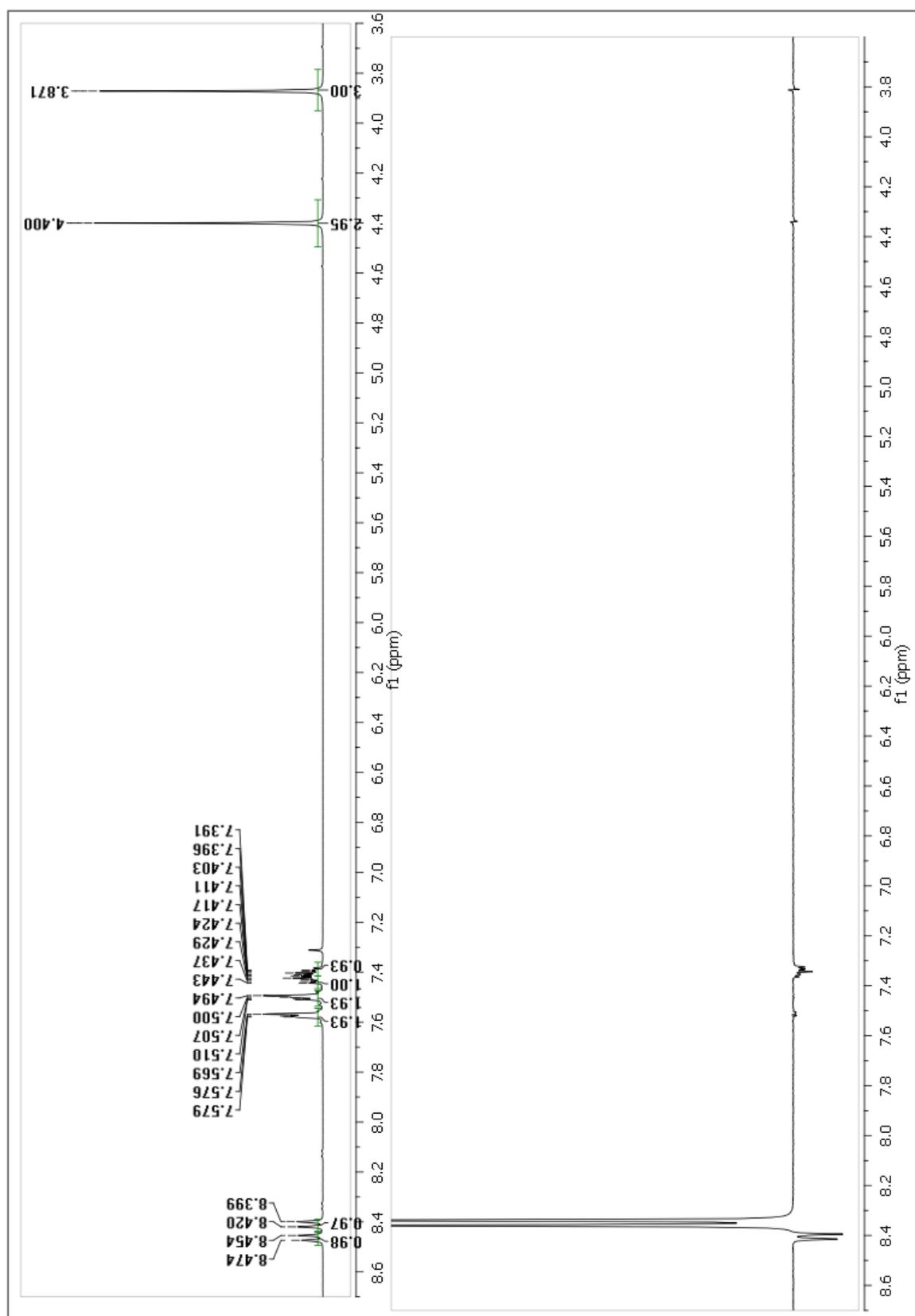
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). RMN 2D (HMBC).



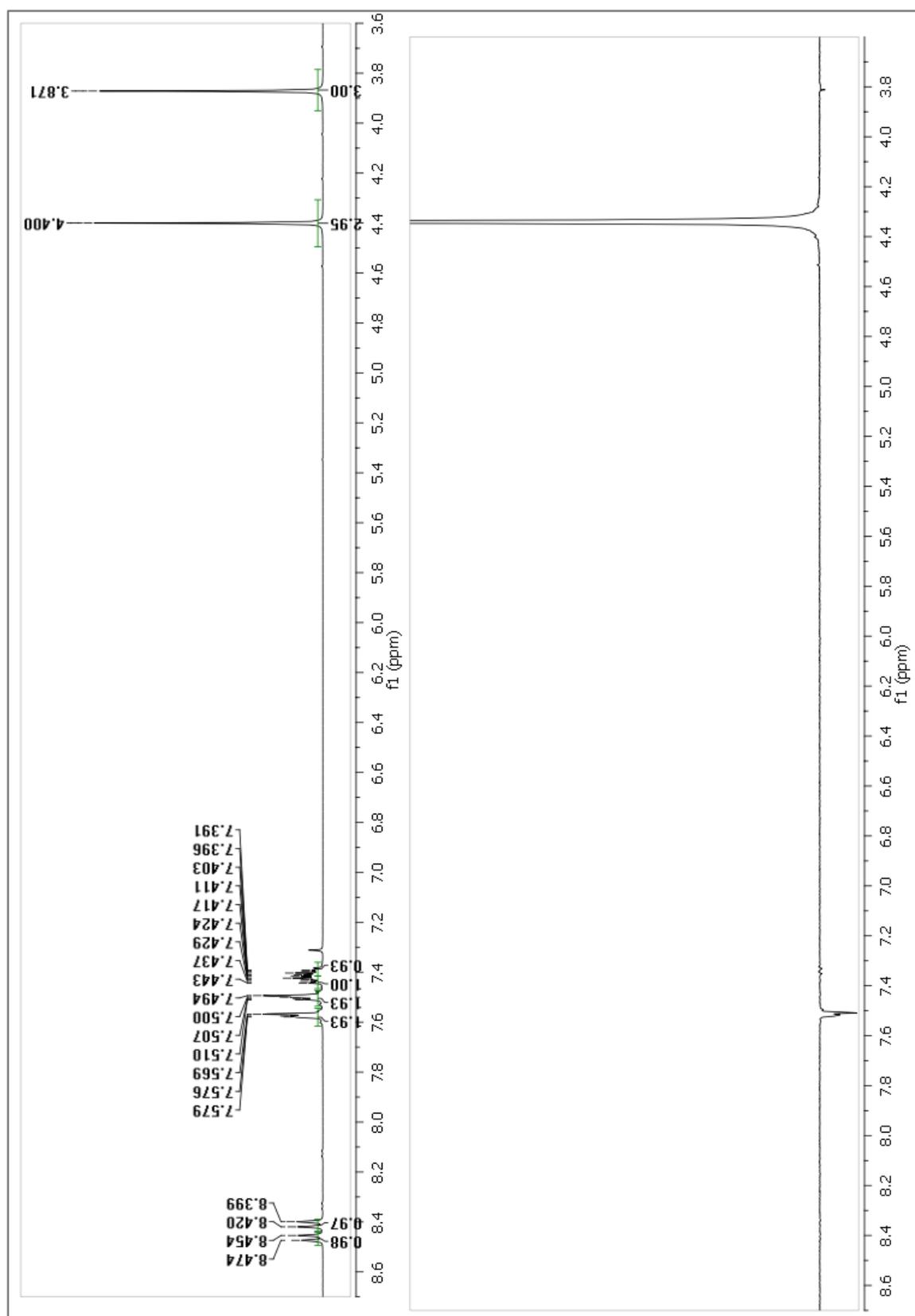
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). NOE selectivo (1D).



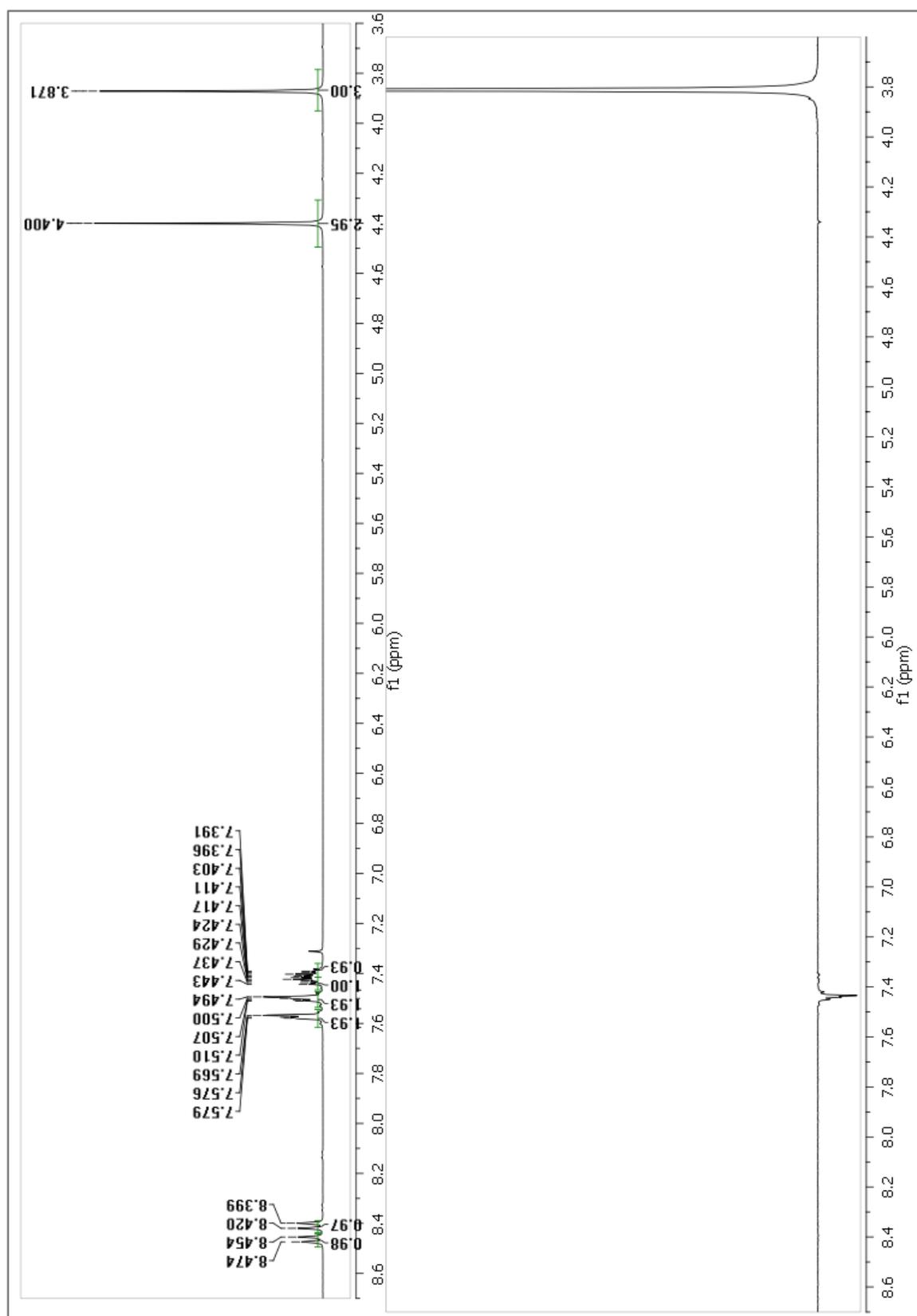
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). NOE selectivo (1D).



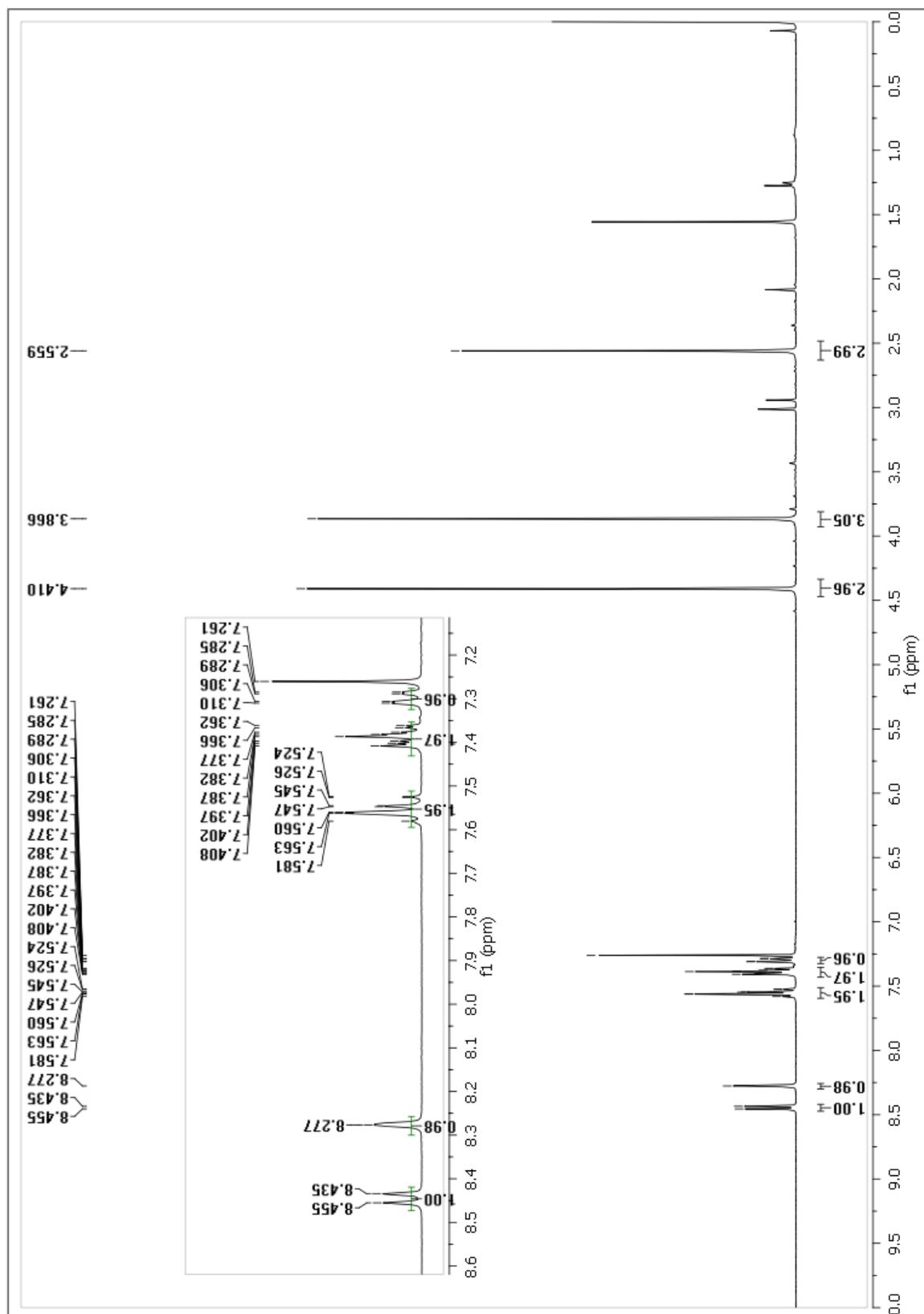
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). NOE selectivo (1D).



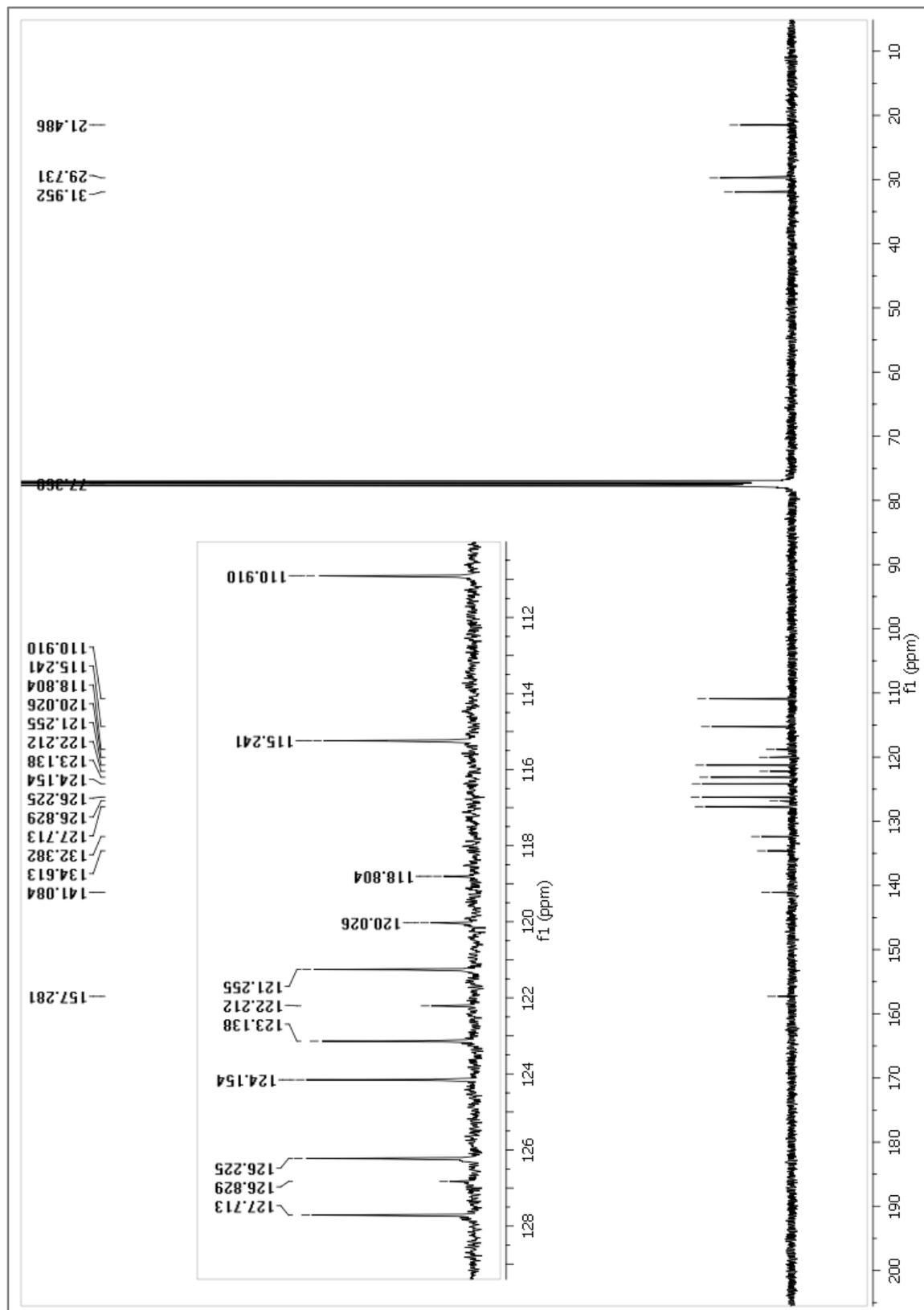
5,7-dimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136a). NOE selectivo (1D).



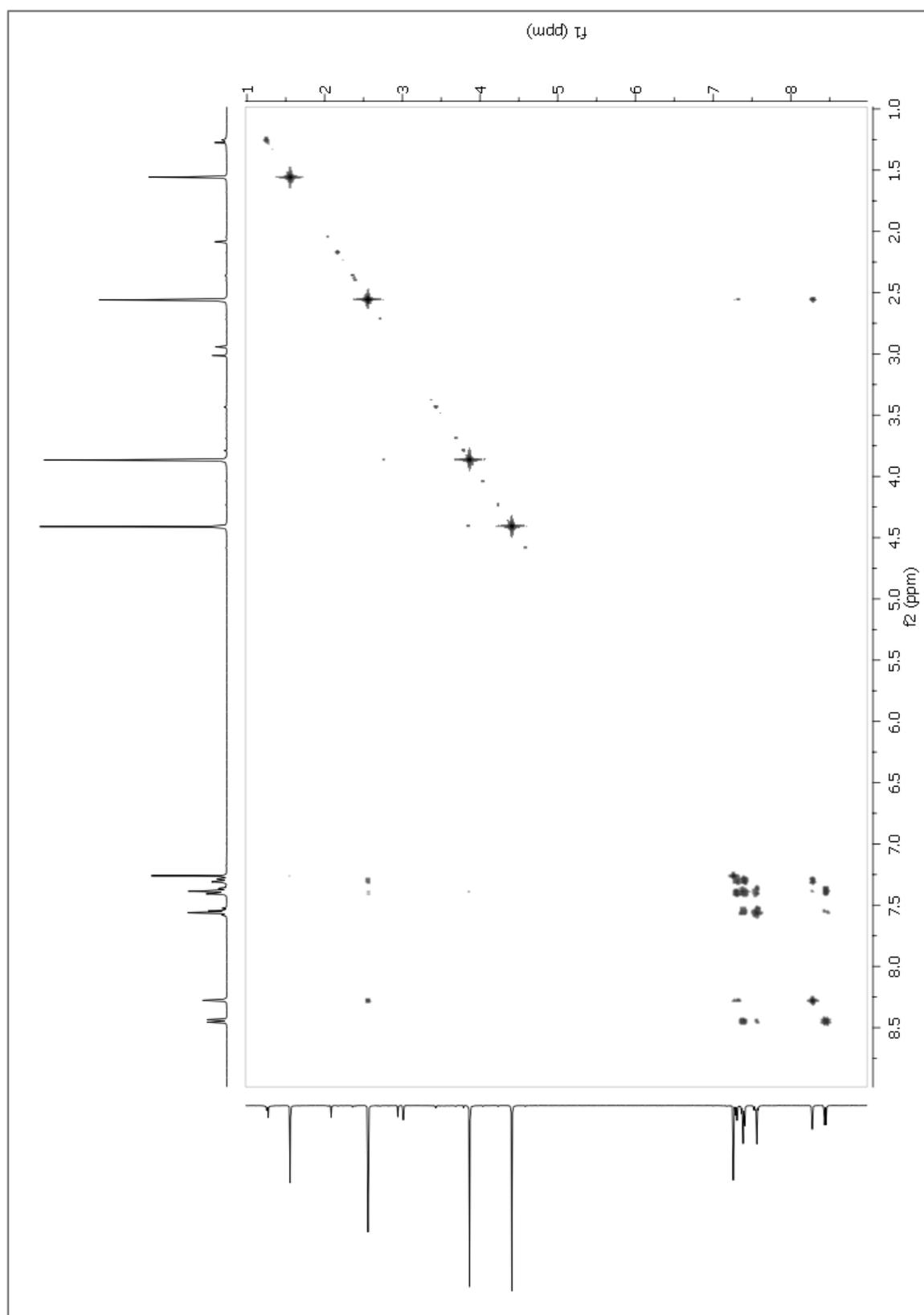
2,5,7-trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃).



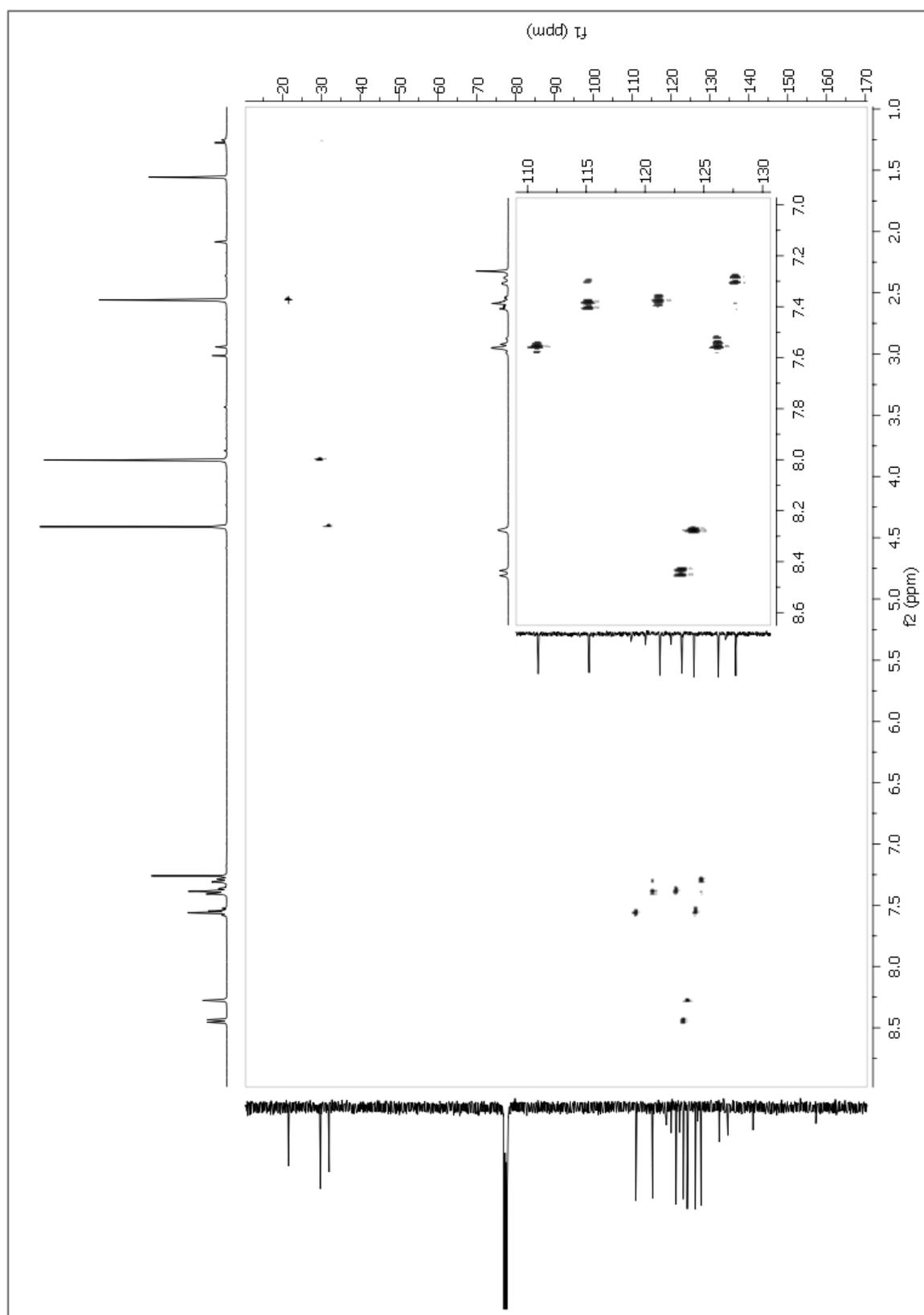
2,5,7-trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3).



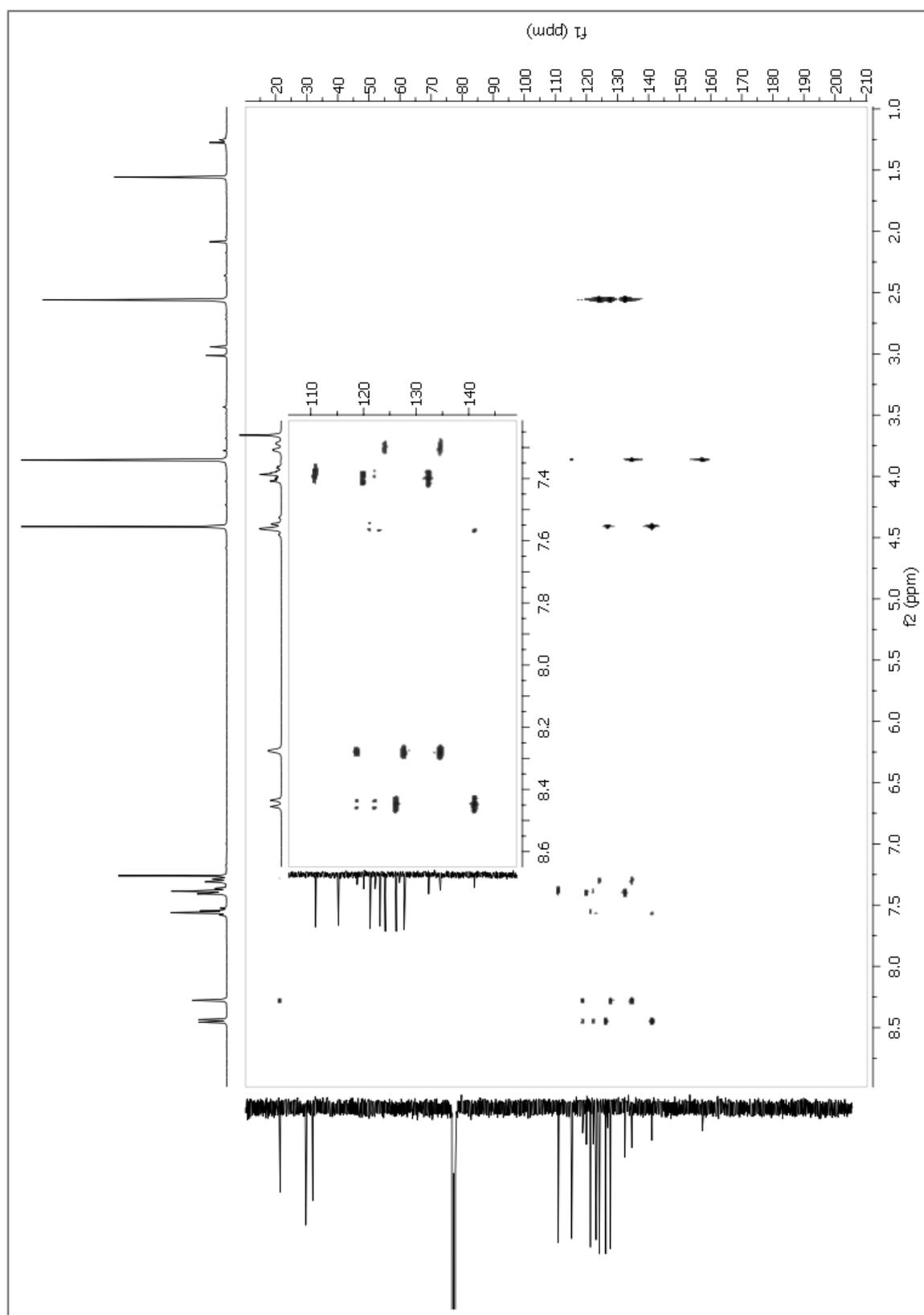
2,5,7-trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). RMN 2D (COSY).



2,5,7-trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). RMN 2D (HSQC).



2,5,7-trimetil-5H-indolo[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (136b). RMN 2D (HMBC).



AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Facultad de Ciencias Químicas y a la Universidad Nacional de Córdoba por todos estos años de educación gratuita de grado y posgrado. Gracias al Departamento de Química Orgánica y al INFIQC por el lugar de trabajo y a CONICET por financiar mi formación de doctorado.

Gracias Sandra, por confiar en mí cuando aún no me conocías, y decidimos emprender esta tesis juntas. Gracias por tu orientación y apoyo, por las discusiones, por ayudarme a generar criterio y por lo que me has enseñado no sólo de química sino también de la vida. Gracias!!!

Gracias al evaluador externo Dr. Ernesto Mata por tomarse el tiempo para evaluar esta tesis.

Gracias a la comisión de tesis: Dr. Raúl Carbonio, Dra. Alicia Peñéñory y Dra. Cristina Ortiz, por haberme acompañado todos estos años brindando sugerencias y discutiendo resultados. Gracias por su apoyo en esta última etapa, y en especial a la Dra. Ortiz por sus palabras.

Gracias a mis compañeros del lab 107, a los que están hoy y estuvieron. Me han enseñado tanto!!! Gracias por todas las discusiones químicas, por el intercambio, por las risas, los mates...He sentido su apoyo siempre y esta tesis es parte de Uds: Walter, Caro, Poly, Barda, Barolete, Euge, Javi G, Vicky y Mario. Todo el ET-team es un hermoso grupo con el que ha sido muy grato compartir todos estos años, y me han regalado una linda amistad: Naty, Sol, Sol B, Beto, Negro, Nati P, Paulo, Rodri, Daian, Lili, Pupi, Paty, Kari, Nati T., Pench, Marce, Vir, Guille B, Tomi, Dani, Adri, Gaby, Luci, Will, Lydia, Fabri, Manu, Johnny, Tinchito, Tomi, Guille, Sergio.....

Gracias Dr. Rossi, Ana, Alicia y Adriana.

Pauli, qué puedo decir de vos? Por vos entré a este lab y conocí las arsinas, jeje...Gracias por tu apoyo en la química pero por sobre todo por tu amistad. Has sido una excelente guía estos años, tu carisma, tu alegría y tu inteligencia me han ayudado infinitamente. Gracias.

Gracias Kike, Glo, Julito y Raúl por su trabajo, pero sobre todo por su buena onda y por alegrarme muchas mañanas.

Gracias Lizi, por darme la oportunidad inicial en tu laboratorio Orgánica, por confiar en mí e iniciarme en este camino de la investigación y alentarme siempre, gracias.

Gracias a todas las chicas del Z-Club por el hermoso grupo de amigas con las que he compartido tantas risas: Nativity, Poly, Euge, Lili, Vicky, Nati T, Sil, Vivi, Lydia, Andy, Juli.

A mis viejos, a mi hermano, a mi núcleo familiar más íntimo, gracias por apoyarme en todo lo que han podido y por enseñarme tanto, por incentivar el estudio y por alentar mi curiosidad, y gracias a todos los hermanos perrunos y gatunos que tuve.

A Mario, gracias por mucho, gracias por compartir tanto, las palabras quedan chicas para algunos sentimientos.

Gracias Ketty, por tu cariño y ternura.

Gracias a mi Juanita y a mi Sansi, me han enseñado y me han regalado mucho amor y compañía.

Gracias a mi tía Inés, por cobijarme los primeros tiempos en Cba, y a mis tíos Ani, Tano, Normita (ya es de la flia), Luis y Ofelia. Gracias a mis primos/amigos: Juampi, Mumi y Sil.

A mis amigas hermanas de la vida, Dani y Luci, por todos los caminos que recorrimos, recorreremos y seguiremos recorriendo juntas. Cuánto las quiero! A Pato y Magalí, por los caminos que supimos compartir y por la historia que nos une.

Gracias Martín por tu amistad y tus sabias palabras.

A las amigas que me regaló Córdoba: Silvita, Ceci, Anita, gracias por tan hermosa amistad y por la incondicionalidad que me han demostrado especialmente en este último tiempo.

Gracias a Lu, Bel y Ale, los quiero y los extraño. Gracias Sil, Cande, Mati B., Mati C., Víctor, Juancito y Joaquín.

Gracias a aquellos que me acompañaron cuando decidí emprender el camino del doctorado: Leo, Adri y Migue.

Gracias Beto, Mago, Pupi, Krapacher, Fabri peludo, Pencho, Pato, Negro, Fer, Dani...por muchas charlas, mates, birras... Gracias Dani por diseñar la tapa.

Gracias Nativity, por tu buena onda y muchas charlas.

Gracias Laurita Buyu...por compartir lindos encuentros.

Gracias Male, Fer, Joa y Emi; Sol, Jorge, León y el recién llegado Milo...Tienen unas familias hermosas, y cada vez que me encuentro con Uds me llenan de amor.

Gracias Fabien, por tu confianza, tu flexibilidad y tu pasión para investigar, por ayudarme a ganar confianza demostrándome que podía, y que algo que a priori parece un error, es una nueva puerta para seguir investigando.

Gracias Agnes, Pierre y Liang-Liang, por compartir con Uds. un lindo espacio de laboratorio. Gracias al grupo con el que compartimos tan ricas cervezas y

barbecues: Songhe, Laurent, Leandro, Valentin, Agnes, My y Pavels...Tu partida amigo me mostró muchas cosas de la vida, gracias por regalarnos tu alegría.

Gracias Kary, por despertar un talento dormido y por animarme con la pintura, gracias Mayra, Sil, Betty y a todas las chicas con las que compartí hermosas tardes pintando.

Gracias Tere, por tu profesionalidad, y gracias Ale. Gracias por cuidarme y enseñarme a cuidarme.

Gracias Lara, Nati C, Chris y Ma. Gracia por acompañarme en el camino espiritual y conocer el yoga de la mano de Uds.

Gracias Nora, Pablo y Laurita. Hermosos amigos que me trajo la estancia en VM.

GRACIAS A TODOS LOS QUE FUERON MIS MAESTROS EN LA VIDA