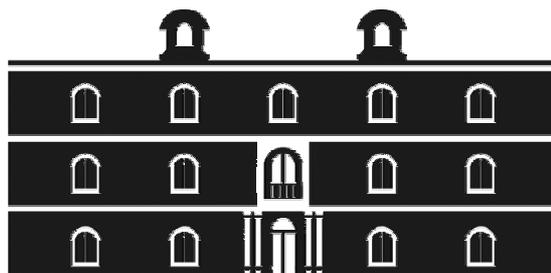


Universidad
Politécnica
de Cartagena



industriales

etsii UPCT

“Estudio del autoacoplamiento de ácido fenilborónico catalizado por complejos ortometalados de paladio”

Titulación: Ingeniería Técnica Industrial
Química industrial

Alumno: José Antonio Pérez de Haro

Director: José Luis Serrano Martínez
Luis García González

Cartagena, 29 de Septiembre de 2010

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.

1. Reacciones de acoplamiento C-C. **Página 4**
2. Síntesis de biarilos por acoplamiento de ácidos arilborónicos y haluros de arilo con catalizadores de paladio. Acoplamiento de Suzuki. **Página 8**
3. Complejos ortometalados de Paladio (II). **Página 17**
4. Métodos de Preparación y Reactividad. **Página 18**
5. Aplicaciones de Paladaciclos. **Página 23**
6. Complejos de Metales de Transición con Ligandos Imidato Paladaciclos e imidato-complejos en reacciones de acoplamiento cruzado. Importante comprobar que citas de esta sección no hayan salido ya en las anteriores. **Página 32**
7. Objetivos. **Página 42**

CAPÍTULO II: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Reacciones catalíticas de “homocoupling”. **Página 44**
2. Reacciones estequiométricas entre complejos de paladio y ácidos fenilborónicos. **Página 50**
 - 2.1- Reacciones con ácido trifluorofenilborónico. **Página 54**
 - 2.2- Reacciones con ácido fenilborónico. **Página 66**

CAPÍTULO III: PARTE EXPERIMENTAL

1. Compuestos de partida. **Página 72**
2. Ensayos previos. **Página 72**
3. Preparación de Complejos de Paladio (II) con Ligandos Imidato. **Página 73**

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES

4. Conclusiones. **Página 89**
5. Otras perspectivas de investigación. **Página 90**

CAPÍTULO I

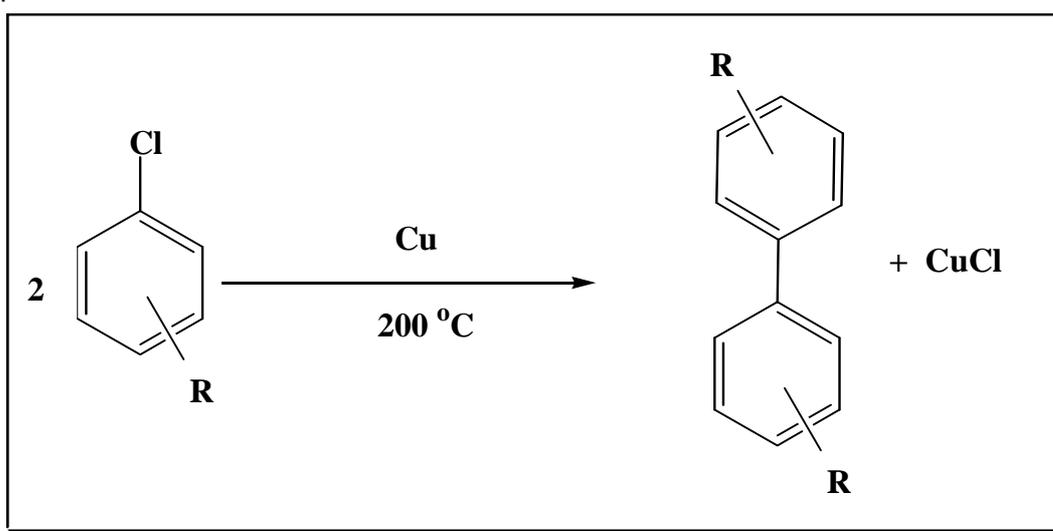
INTRODUCCIÓN

1-Reacciones de acoplamiento C-C.

Los biarilos sustituidos son elementos estructurales de gran importancia en química orgánica¹ debido a su presencia en muchos productos naturales^{2,3} y materiales funcionales^{4,5}. Las numerosas estrategias de síntesis desarrolladas presentan casi siempre como paso clave el acoplamiento entre haluros de arilo y diferentes reactivos organometálicos, en reacciones catalizadas por metales de transición.

Son de especial interés aquellos métodos que permiten el acoplamiento intermolecular entre dos arilos con distintas sustituciones (acoplamiento cruzado), métodos que conducen a biarilos asimétricos, aunque las reacciones de autoacoplamiento como la de Ullmann⁶ son bien conocidas desde hace más de cien años. Otros procedimientos muy utilizados en la formación de estos enlaces en biarilos son los acoplamientos de Kumada,⁷ Negishi,⁸ Stille⁹ y Suzuki,¹⁰ siendo el paladio el catalizador utilizado en los dos últimos casos.

Como se ha comentado, en 1901 el Profesor Ullmann^{11,12} describió la unión de dos anillos bencénicos haciendo reaccionar dos equivalentes de cloruro de arilo con un equivalente de cobre a 200°C para dar el biarilo correspondiente y cloruro de cobre. Este fue el primer ejemplo de acoplamiento de dos carbonos sp² catalizado por un metal. (En este proyecto fin de carrera presentaremos nuestros resultados estudiando la reacción de autoacoplamiento de ácido fenilborónico catalizada por paladio, en lo que supone una alternativa a la reacción de Ullmann que viene recibiendo gran atención durante los últimos años)



Esquema 1: Reacción de Ullmann.

¹ J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, Chem. Rev. 112 **2002** 1359.

² G. Bringmann, D. Meneche, Acc. Chem. Res. 34 **2001** 615.

³ G. Bringmann, D. Menche, Acc. Chem. Res. 2001, 34, 615-624; P. Lloyd-Williams, E. Giralt, Chem. Soc. Rev. 30, **2001**, 145-157.

⁴ H. Meier, Angew. Chem. Int. Ed. 44 **2005** 2482.

⁵ H. Meier, Angew. Chem. 117, **2005**, 2536-2561; Angew. Chem. Int. Ed. 44, **2005**, 2482-2506; R. P. Lemieux, Acc. Chem. Res. 34, **2001**, 845-853.

⁶ P. E. Fanta, Chem. Rev. 38, **1946**, 139-196; P. E. Fanta, Chem. Rev. 64, **1964**, 613-632; P. Beletskaya, A. V. Chep-rakov, Coord. Chem. Rev. 248, **2004**, 2337-2364.

⁷ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. 94 **1972** 4374.

⁸ E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, J. Org. Chem. 42 **1977** 1821.

⁹ D. Milstein, J.K. Stille, J. Am. Chem. Soc. 100 **1978** 3636.

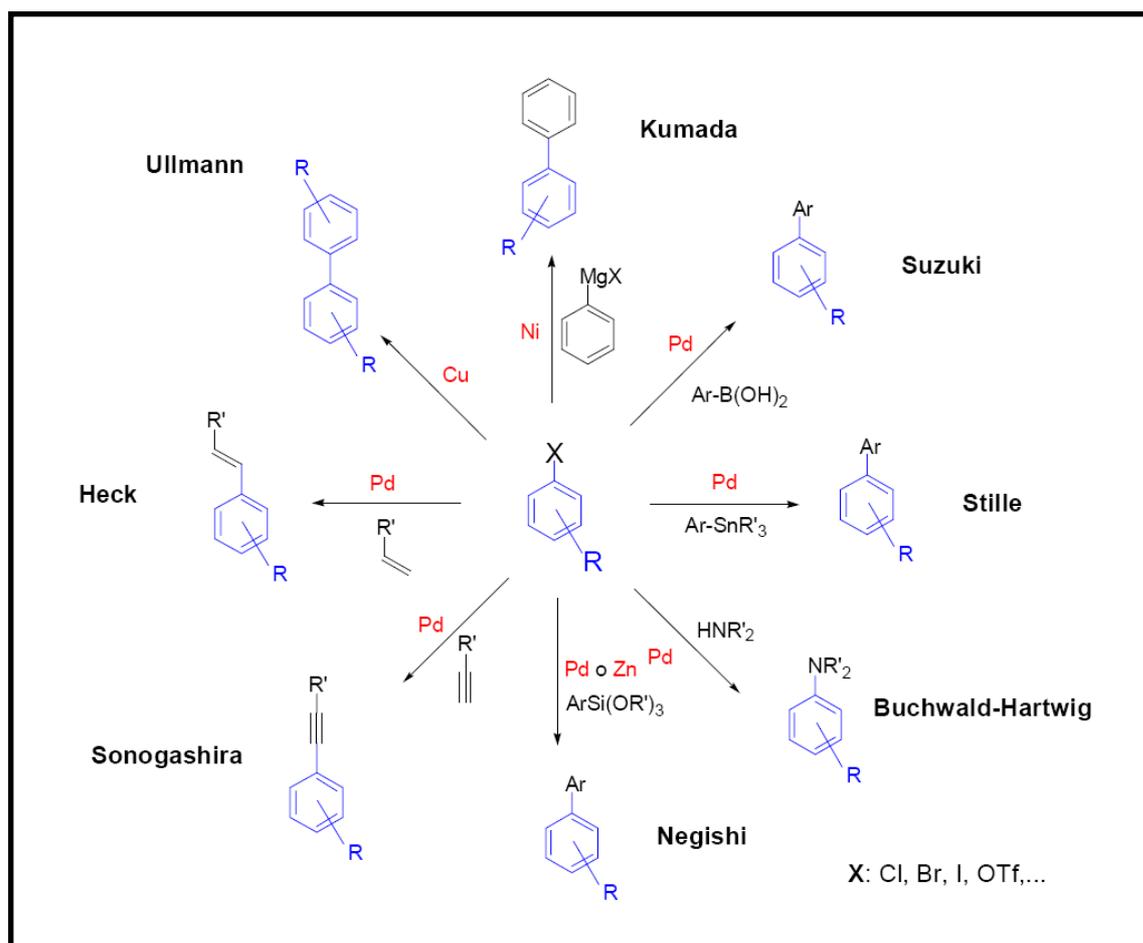
¹⁰ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, Tetrahedron Lett. 20 **1979** 3437.

¹¹ F. Ullmann and J. Bielecki, 34, **1901**, 2174 85.

¹² F. Ullmann, 332, **1904**, 38-81.

Las limitaciones de esta metodología eran obvias: sólo se podían sintetizar biarilos simétricos, el metal estaba en cantidad estequiométrica y las condiciones de reacción eran muy drásticas.¹³ Tuvieron que pasar 70 años para encontrar dos avances significativos: el primero, el descubrimiento por Heck y Mizoroki¹⁴ (independientemente) en los años 70 del acoplamiento entre olefinas y haluros de arilo catalizados por paladio; el segundo, el uso de níquel, primero en cantidades estequiométricas, y luego en cantidades catalíticas, en el acoplamiento de reactivos de Grignard con haluros de arilo por Kumada^{15,16,17} y Corriu en 1972. Esto conllevó la búsqueda de otros metales distintos del cobre como catalizadores de acoplamientos de haluros de arilo con compuestos organometálicos, de entre los cuales el paladio resultó, de largo, el más eficiente.

En el esquema 2 se muestran algunas de las reacciones de acoplamiento más importantes:



Esquema 2: Reacciones de acoplamiento catalizadas por diferentes metales.

¹³ J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, and M. Lemaire, Chem. Rev. 102, **2002**, 1359-469.

¹⁴ R. F. Heck, **1985**.

¹⁵ K. Tamao, K. Sumitani, and M. Kumada, J. Am. Chem. Soc. 94, **1972**, 4374-6.

¹⁶ R. J. P. Corriu and J. P. Masse, **1972**, 144.

¹⁷ W. A. Herrmann, K. Ofele, D. von Preysing, and S. K. Schneider, J. Organomet. Chem., 687, **2003**, 229-48.

En el esquema 3 se representan las reacciones más comunes de acoplamiento:

Reacción	Año	Reactivo A		Reactivo B		Homo/ Cruzado	Catalizador	Observación
Murta reacción	1855	RX	sp ³	RX	Sp ³	homo	Na	
Glaser acoplamiento	1869	RC≡CH	sp	RC≡CH	sp	homo	Cu	O ₂ como aceptor de H
Ullmann reacción	1901	Ar-X	sp ²	Ar-X	sp ²	homo	Cu	Altas temperaturas
Gomberg-Bachmann reacción	1924	Ar-H	sp ²	Ar-N ₂ X	sp ²	homo		Requiere de base
Cadiot-Chodkiewicz acoplamiento	1957	RC≡CH	sp	RC≡CX	sp	cruz	Cu	Requiere de base
Castro-Stephens	1963	RC≡CH	sp	Ar-X	sp ²	cruz	Cu	
Gilman reactivo de acoplamiento	1967	R ₂ CuLi		RX		cruz		
Cassar reacción	1970	Alqueno	sp ²	RX	Sp ³	cruz	Pd	Requiere de base
Kumada acoplamiento	1972	Ar-MgBr	sp ² sp ³	Ar-X	sp ²	cruz	Pd o Ni	
Reacción de Heck	1972	Alqueno	sp ²	RX	sp ²	cruz	Pd	Requiere de base
Sonogashira acoplamiento	1975	RC≡CH	sp	RX	sp ² sp ³	cruz	Pd y Cu	Requiere de base
Negishi acoplamiento	1977	R-Zn-X	sp ³ sp ² sp	RX	sp ² sp ³	cruz	Pd o Ni	
Stille cruz acoplamiento	1978	R-SnR ₃	sp ³ sp ²	RX	sp ² sp ³	cruz	Pd	

Suzuki reacción	1979	R-B (O)	sp ²	RX	sp ² sp ³	cruz	Pd	Requiere de base
Hiyama acoplamiento	1988	R- SiR ₃	sp ²	RX	sp ² sp ³	cruz	Pd	Requiere de base
Buchwald- Hartwig reacción	1994	R ₂ N-R SnR ₃	sp	RX	sp ²	cruz	Pd	Acoplamiento de Carolina del Norte, amina segunda generación libre
Fukuyama acoplamiento	1998	RCO (SET)	SP ²	R- Zn-I	sp ³	cruz	Pd	

Esquema 3: Reacciones de acoplamiento.

Desde el magnesio de los clásicos reactivos de Grignard empleados por Kumada, hasta el zinc (acoplamiento de Negishi,^{18, 19} 1982), que presenta una mayor compatibilidad con grupos orgánicos, o el boro (acoplamiento de Suzuki-Miyaura²⁰ principios de los 80), pasando por el silicio (acoplamiento Hiyama-Hatanaka²¹ 1988) o el estaño (acoplamiento de Stille^{22, 23} 1986) que debido a su electronegatividad tan parecidas al carbono son compatibles con cualquier grupo funcional en la reacción, la diversidad del acoplamiento C-C catalizado por paladio se amplió enormemente.

Esta utilización del paladio como catalizador en reacciones de acoplamiento produjo una auténtica revolución en síntesis orgánica. La química fina, especialmente la industria farmacéutica, se ha interesado ampliamente por la reacción de acoplamiento catalizada por paladio desde su descubrimiento.^{24, 25, 26, 27}

Así, productos cuya síntesis era tremendamente costosa o simplemente imposible han sido recientemente sintetizados empleando especies de paladio como catalizador.

Son numerosos los compuestos producidos a escala industrial a través de acoplamientos catalizados por paladio.^{28,29} Entre ellos cabe destacar los que aparecen en el esquema 4:

¹⁸ G. Lessene, Australian J. Chem., 57, **2004**, 107.

¹⁹ E.-i. Negishi, 1, **2002**, 229-47.

²⁰ N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 95, **1995**, 2457-83.

²¹ T. Hiyama, J. Organomet. Chem., 653, **2002**, 58-61.

²² A. C. Spivey, C. J. G. Gripton, and J. P. Hannah, 1, **2004**, 211-26.

²³ P. Espinet and A. M. Echavarren, Chem. Int. Ed., 43, **2004**, 4704- 34.

²⁴ M. Beller and A. Zapf, Top. Catal, 19, **2002**, 101.

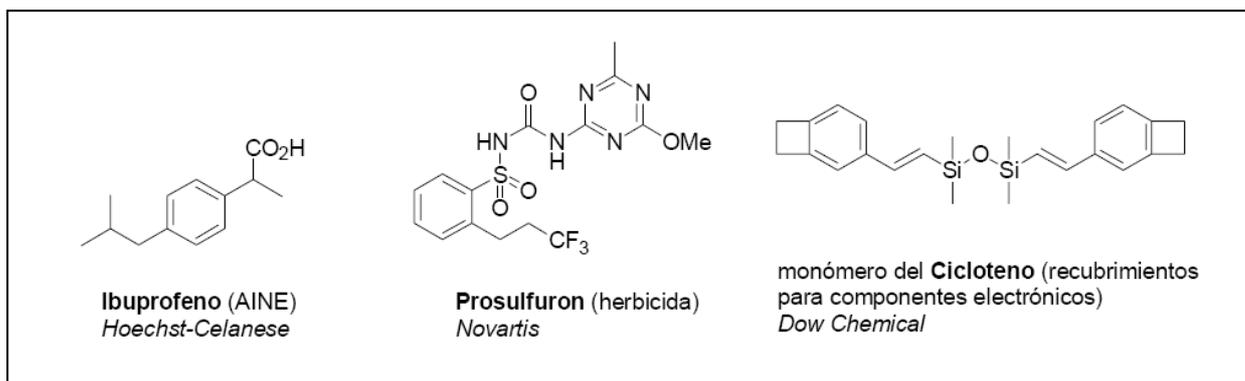
²⁵ H. U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, and M. Studer, J. Mol. Cat. A, 173, **2001**, 3-18.

²⁶ C. E. Tucker and J. G. De Vries, Top. Catal., 19, **2002**, 111-8.

²⁷ J. G. de Vries, Can. J. Chem., 79, **2001**, 1086-92.

²⁸ M. Beller and A. Zapf, Top. Catal., 19, **2002**, 101.

²⁹ J. G. de Vries, Can. J. Chem., 79, **2001**, 1086-92.

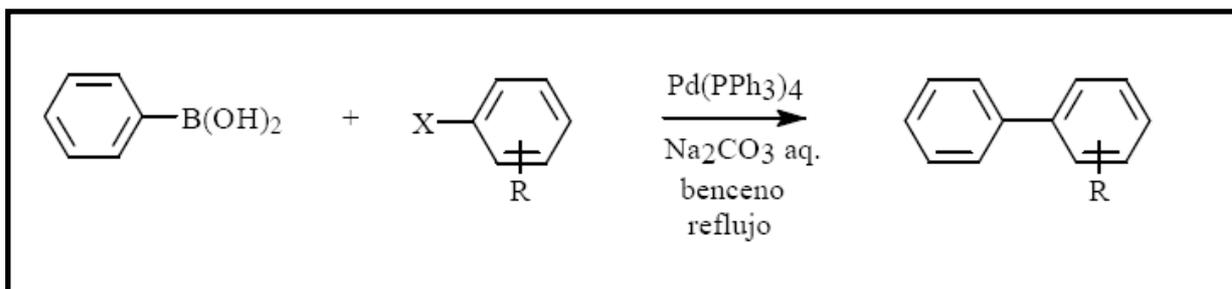


Esquema 4: Algunos productos industriales obtenidos a través del acoplamiento C-C catalizados por Paladio.

Todos estos compuestos se producen en más de 1 Ton·año⁻¹ y representan diferentes sectores en química fina, desde fármacos hasta componentes electrónicos, siendo el antiinflamatorio no esteroideo ibuprofeno el de mayor producción (>3500 Ton·año⁻¹).

2. Síntesis de biarilos por acoplamiento de ácidos arilborónicos y haluros de arilo con catalizadores de paladio. Acoplamiento de Suzuki.

La primera síntesis de biarilos por acoplamiento cruzado de ácidos aril borónicos con haluros de arilo fue realizada en 1981 por Suzuki y Miyaura.³⁰ La reacción se generalizó posteriormente, abarcando los acoplamientos entre compuestos organoborónicos y sustratos como haluros de alqueno, alquino y arilo. Los primeros acoplamientos llevados a cabo por Suzuki (esquema 5) consistieron en la condensación de ácido fenilborónico con varios haluros de arilo, utilizando como catalizador [Pd(PPh₃)₄].



Esquema 5: Acoplamiento de Suzuki.

Posteriormente se han introducido numerosas modificaciones en este procedimiento original, como por ejemplo el uso de otros catalizadores de paladio como [PdCl₂(PPh₃)₂] u otros sin ligandos tipo fosfina. Por otra parte, se han utilizado otras bases como trietilamina, bicarbonato sódico, y carbonato de cesio o de tántalo, en combinación en algunos casos con catalizadores de transferencia de fase como Bu₄NCl o éteres corona y numerosos disolventes o combinaciones de ellos.^{31,32,33}

La reacción transcurre por transmetalación en presencia de una base, de manera que esta actúa activando el complejo de paladio, es decir, favoreciendo la formación de la especie ArPd(OR)L₂ (base=OR) a partir de

³⁰ N. Miyaura; T. Yanagi; A. Suzuki, Synth. Commun, 11, **1981**, 513.

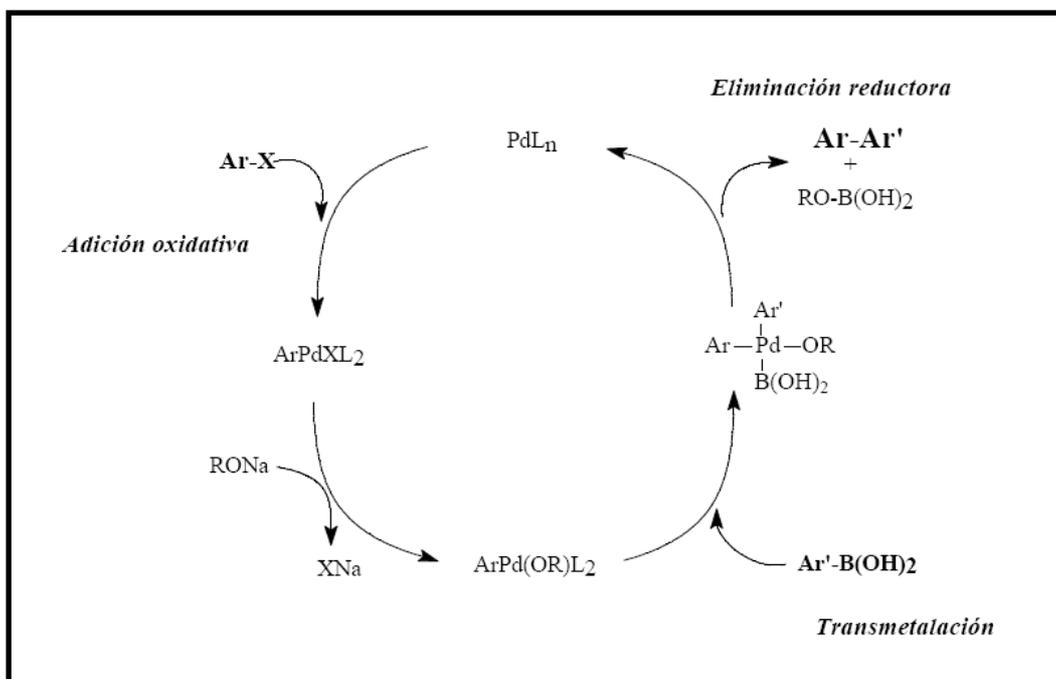
³¹ A. de Meijere and F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2004**

³² J. Tsuji, Wiley., New York, **2004**.

³³ J. P. Corbet, G. Mignani, Chem. Rev., 106, **2006**, 2651-2710.

ArPdXL₂ y facilitando de esta forma la transmetalación con organoboranos (esquema 6). Por tanto, en esta reacción resulta determinante la base utilizada, y de hecho no se produce en medio neutro, lo que la hace diferente de otros acoplamientos con otros reactivos organometálicos.³⁴ En el esquema 6 se muestra uno de los primeros ciclos catalíticos propuestos para el acoplamiento cruzado de Suzuki.

Un proceso alternativo comúnmente aceptado es la cuaternización del átomo de boro con la base formando un anión hidroxiboronato [Ar'B(OH)₃]⁻, en el que se aumenta la nucleofilicidad del grupo orgánico para su transferencia al producto de adición oxidativa Ar-Pd(II)-X.³⁵



Esquema 6: Ciclo catalítico propuesto por Suzuki.

La reacción de Suzuki se puede llevar a cabo no sólo por acoplamiento con haluros de arilo, sino también con triflatos de arilo. Entre los haluros de arilo, los derivados de clorobenceno son, en general, bastante inertes a la adición oxidativa, pero algunos cloro-heteroarilos π deficientes, como por ejemplo derivados de piridina o sus correspondientes N-óxidos, sí son efectivos en la reacción de acoplamiento.³⁶ También ha resultado ser efectiva la activación de cloruros de arilo por coordinación con Cr(CO)₃, lo que ha permitido el uso de los derivados de clorobenceno en el acoplamiento cruzado con ácidos arilborónicos.³⁷

Recientemente, se han obtenido buenos rendimientos en acoplamientos realizados a temperatura ambiente con cloruros de arilo, incluso cuando estos presentan impedimentos estéricos, empleando catalizadores de paladio con diferentes ligandos, mas o menos complejos, de tipo triarilfosfina.³⁸

La reacción procede más rápidamente en condiciones homogéneas, por ejemplo con una base en medio acuoso y DME, aunque los resultados también son buenos en condiciones heterogéneas. Así, el empleo de carbonato potásico en suspensión en tolueno permite realizar el acoplamiento con buenos rendimientos, incluso con sustratos sensibles al medio básico.³⁹

Aunque el uso de algunas bases no es compatible con todos los grupos funcionales presentes en los reactivos, las condiciones extremadamente suaves en las que se lleva a cabo la reacción utilizando, por ejemplo, CsF o Bu₄NF como base, permite la síntesis de biarilos funcionalizados incluso en esos casos. Los catalizadores de paladio con ligandos tipo fosfina se utilizan generalmente en esta reacción porque son

³⁴ M. Moreno-Mañas; M. Pérez; R. Pleixats, J. Org. Chem. 61, **1996**, 2346.

³⁵ A. de Meijere and F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, **2004**.

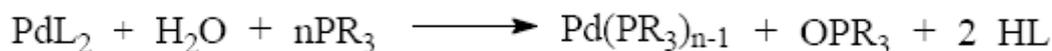
³⁶ a) N.M. Ali; A. McKillop; M.B. Mitchell; R.A. Rebelo; P.J. Wallbank, Tetrahedron **1992**, 48, 8117. b) D. Janietz; M. Bauer, Synthesis **1993**, 33 c) O. Lohse; P. Thevenin; E. Waldvogel, Synlett, **45**, **1999**.

³⁷ M. Mizutani; Y. Sanemits; Y. Tamaru; Z. Yoshida, J. Org. Chem. 50, **1985**, 764.

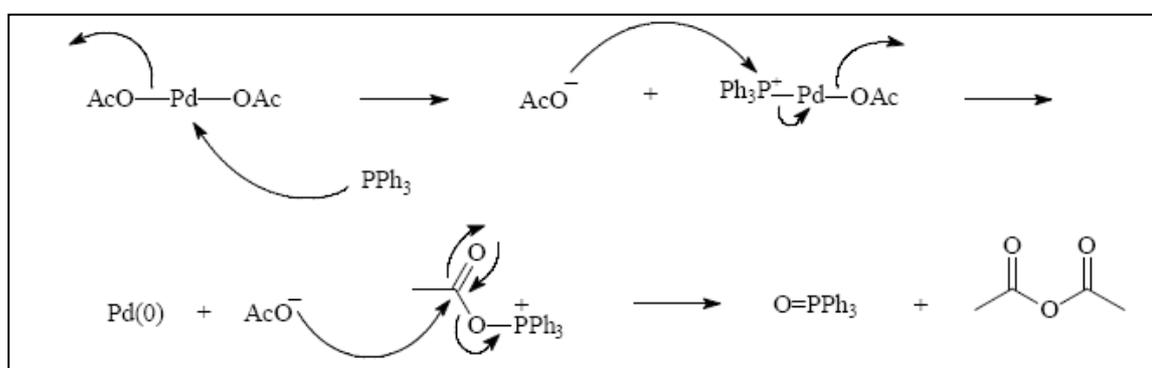
³⁸ S.-Y. Liu; G.C. Fu, Angew. Chem. Int. Ed. 41, **2002**, 4176.

³⁹ W.-C. Shieh; J.A. Carlson, J. Org. Chem., 57, **1992**, 379.

estables bajo un calentamiento prolongado. Sin embargo, también se obtienen excelentes resultados en los acoplamientos utilizando catalizadores de paladio como Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃·C₆H₆. Estos catalizadores son incluso más activos en algunos casos que Pd(PPh₃)₄.⁴⁰ A menudo el metal catalítico se introduce como Pd(II). La especie catalítica de Pd(0) se forma entonces in situ por reducción de la especie Pd(II)L₂ con ligandos reductores de tipo fosfina, en presencia de agua.⁴¹



Un sistema muy usado es el par catalítico Pd(OAc)₂/PPh₃. La consecuente reducción de Pd(II) genera especies catalíticas de Pd(0) acompañadas de óxido de trifenilfosfina y anhídrido acético (esquema 7).⁴²



Esquema 7: Ejemplo del par catalítico Pd(OAc)₂/PPh₃.

La formación de óxido de trifenilfosfina en el transcurso de la reacción dificulta el posterior aislamiento del producto de acoplamiento,⁴³ de ahí que se haya extendido el uso de otros reductores,⁴⁴ o bien la introducción directa del metal catalítico como Pd(0), con ligandos de tipo fosfina u otros, o sin ligandos.⁴⁵ Aunque los impedimentos estéricos no son el factor determinante en la formación de biarilos sustituidos por este método, se obtienen rendimientos menores cuando se lleva a cabo el acoplamiento con ácidos arilborónicos sustituidos en orto. Por ejemplo, la reacción con ácido mesitil borónico procede lentamente a causa de los impedimentos estéricos durante la transmetalación. La adición de bases fuertes como NaOH acuoso o Ba(OH)₂ acuoso en benceno o DME, acelera considerablemente el acoplamiento. Por el contrario, el uso de bases débiles da mejores resultados con ácidos arilborónicos poco impedidos. Dicho de otro modo, el orden de reactividad de estos derivados mesitilénicos se corresponde con la fuerza de la base utilizada: Ba(OH)₂ > NaOH > K₃PO₄ > Na₂CO₃ > NaHCO₃.⁴⁶

⁴⁰ G. Marck; A. Villiger; R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 3277.

⁴¹ F. Ozawa; A. Kubo; T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177.

⁴² J.J. Li; G.W. Gribble, *Vol. 20*, **2000**.

⁴³ a) E.M. Campi; W.R. Jackson; S.M. Marcuccio; C.G.M. Naeslund, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395.

b) T.I. Wallow; B.M. Novak, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 5034.

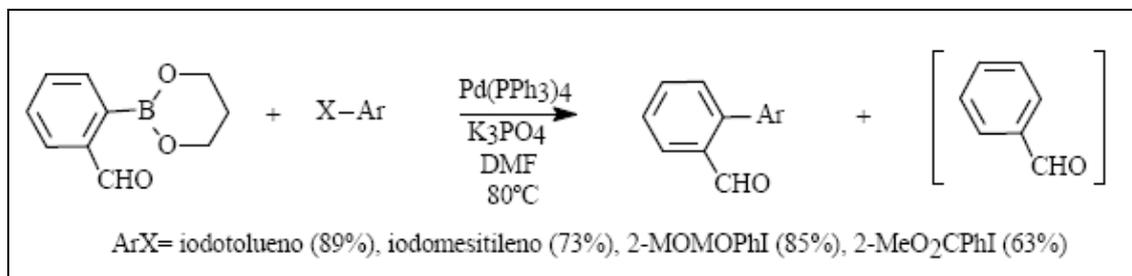
⁴⁴ a) C. Amatore; E. Carré; F. Jutand; M.A. M'Barki, *Organometallics* 14, **1995**, 1818.

b) C. Amatore; E. Blart; J.P. Gente; A. Jutand; S. Lemaire-Audoire; M. Savignac, *J. Org. Chem.* 50, **1995**, 6829.

⁴⁵ G.V. Kabalka; V. Namboodiri; Lei Wang, *Chem. Commun.* **2001**, 775.

⁴⁶ a) T. Watanabe; N. Miyauchi; A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207. b) F. Guillier; F. Niveliers; A. Godard; F. Marsais; G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 6489. c) T.R. Kelly; A. García; F. Lang; J.J. Walsh; K.V. Bhaskar; M.R. Boyd; R. Götz; P.A. Keller; R. Walter; G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 7621.

Sin embargo, incluso cuando no hay un gran impedimento estérico, la reacción en condiciones acuosas conduce a la formación de productos secundarios debido a una desboronación hidrolítica.⁴⁷ Así, por ejemplo, el acoplamiento entre el ácido 2-formil- fenilborónico con 2-iodotolueno a 80°C usando como base Na₂CO₃ acuoso en DME, conduce al 54% de biarilo, junto con benzaldehído en un 39%. El rendimiento en biarilo mejora, aumentándolo hasta el 89% cuando se usa el correspondiente éster borónico y como base K₃PO₄ anhidro en suspensión en DMF (esquema 8), ya que se evita en parte la desboronación.^{48a}



Esquema 8: Acoplamiento en condiciones acuosas.

Además de este proceso, puede decirse que la reacción de Suzuki presenta dos inconvenientes:

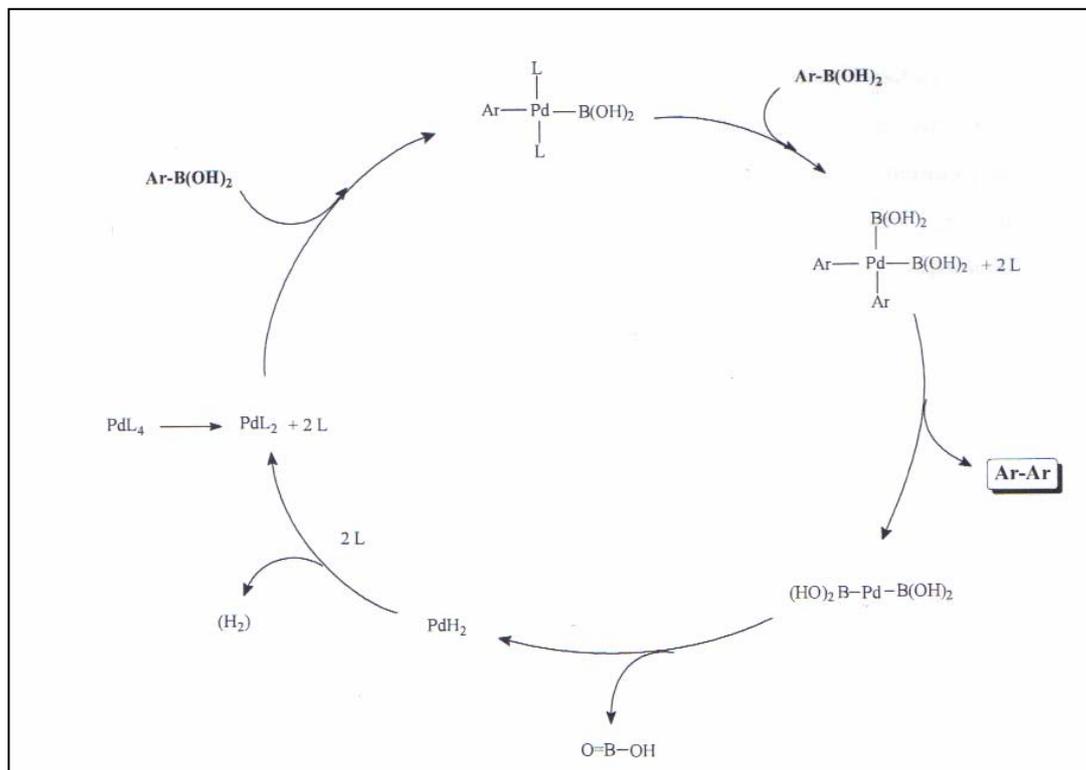
En primer lugar, el intercambio de arilos entre el centro de paladio y los ligandos tipo fosfina en los complejos de paladio(II), que se incrementa con la presencia de sustituyentes electrón-donantes en el ácido borónico.⁴⁹ Esta reacción no deseada se puede suprimir manteniendo la cantidad de catalizador utilizado al mínimo, usando trialquil fosfinas con gran demanda estérica, llevando a cabo la reacción en disolventes de baja polaridad como CH₂Cl₂ en lugar de THF o DMF o bien utilizando catalizadores libres de fosfina.

En segundo lugar, cuando el acoplamiento cruzado transcurre muy lentamente, bien por impedimentos estéricos o por efectos electrónicos, compete con el autoacoplamiento del ácido arilborónico (esquema 9). Esta reacción de autoacoplamiento, en nuestro caso y en otros muchos contemplada en principio como una reacción competitiva no deseada, es la que como se comentó antes ha sido objeto de estudio en este proyecto.

⁴⁷ a) D. Muller; J.-P. Fleury, *Tetrahedron Lett.* 32, **1991**, 2229. b) Y. Fukuyama; Y. Kiriya; M. Kodama, *Tetrahedron Lett.* 34, **1993**, 7637.

⁴⁸ a) Watanabe; N. Miya; A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207

⁴⁹ B.E. Segelstein; T.W. Butler; B.L. Chenard, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 12



Esquema 9: Ciclo de acoplamiento del ácido arilborónico.

Este autoacoplamiento o dimerización, descrito también para arilstannanos,⁵⁰ depende del tipo de sustrato y de las condiciones de reacción, así como del tipo de base empleada⁵¹. En la presencia de un oxidante se puede regenerar un complejo de Pd(II) de modo que el autoacoplamiento del stannano ó ácido arilborónico puede ocurrir con cantidades catalíticas de paladio. Así, se ha comprobado que la presencia de oxígeno acelera la dimerización.^{52,53}

El mecanismo de esta reacción se ha estudiado en profundidad⁵⁴ y se ha encontrado que un peroxo-complejo generado en la reacción de dióxígeno con el catalizador de Pd(0) juega un papel determinante (esquema 10).

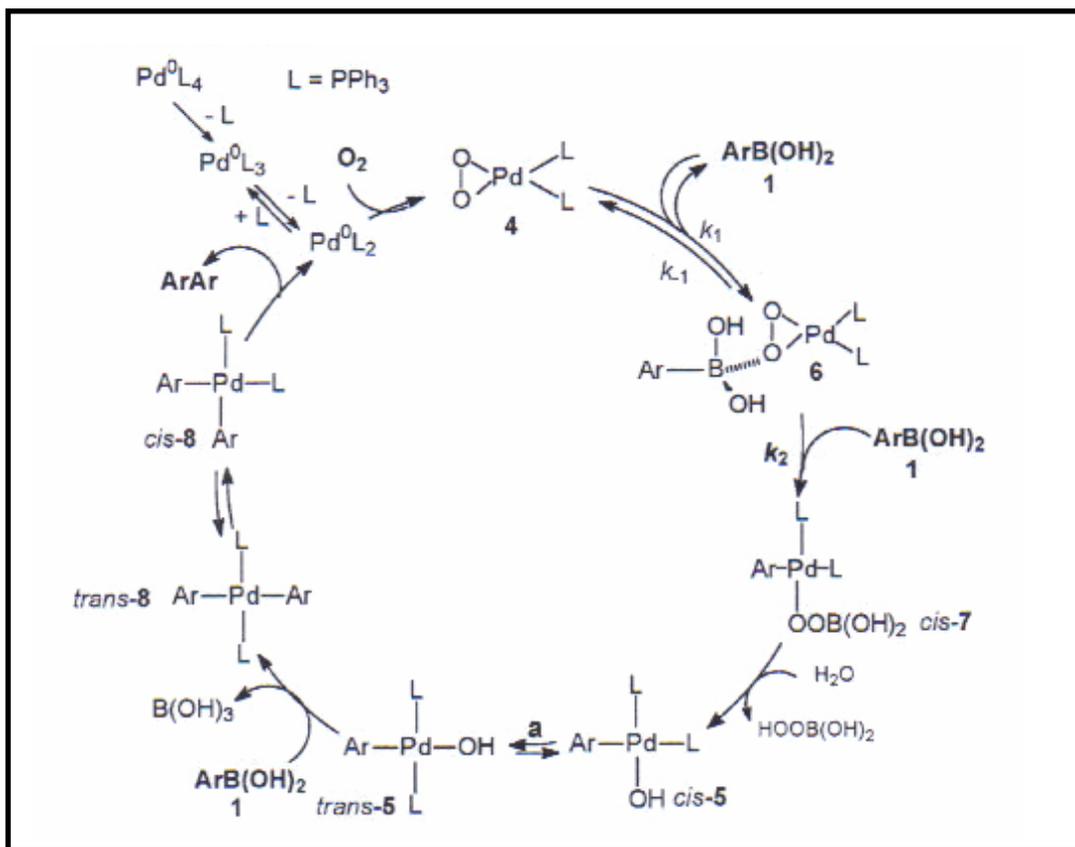
⁵⁰ V. Farina; B. Krishnan; D.R. Marshall; G.P. Roth, *J. Org. Chem.* 58, **1993**, 5434.

⁵¹ Florencio Zaragoza **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

⁵² M. Moreno-Mañas; M. Pérez; R. Pleixats, *J. Org. Chem.* 61, **1996**, 2346.

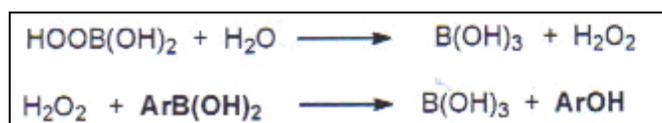
⁵³ **a)** C. Amatore; E. Carré; F. Jutand; M.A. M'Barki, *Organometallics* 14, **1995**, 1818. **b)** C. Amatore; E. Blart; J.P. Gente; A. Jutand; S. Lemaire-Audoire; M. Savignac, *J. Org. Chem.* 60, **1995**, 6829.

⁵⁴ C. Adamo; C. Amatore; I. Ciofini; A. Jutand; H. Lakmini, 128, **2006**, 6829-6836



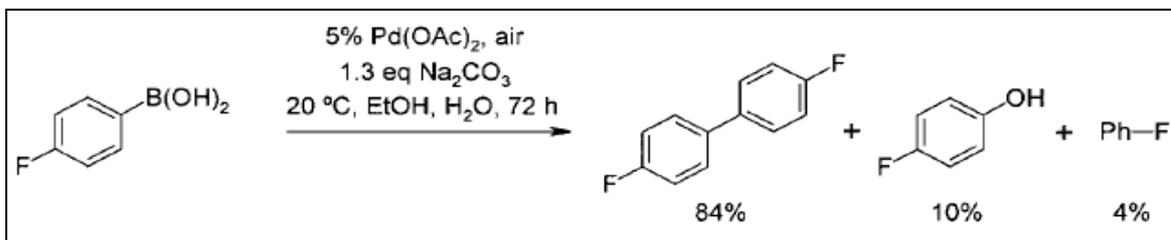
Esquema 10: Mecanismo basado en los complejos 4, 6, trans - 5, y trans - 8 observados.

También se propone un mecanismo que explica la formación de fenoles provenientes de la reacción entre el ácido aril borónico y H_2O_2 . (Esquema 11).



Esquema 11: Mecanismo de formación de fenoles.

En el esquema 12 se muestra como ejemplo una reacción de autoacoplamiento en unas condiciones concretas.



Esquema 12: Ejemplo de reacción de autoacoplamiento.

De este modo, el autoacoplamiento de ácidos arilborónicos utilizando catalizadores de paladio, referido también como “reacciones de autoacoplamiento tipo Suzuki” se ha convertido en los últimos años en una herramienta sintética útil en la preparación de bifenilos simétricamente sustituidos. Conviene destacar que el desarrollo de esta química es relativamente reciente, puesto que la primera descripción de acoplamiento oxidativo del ácido fenilborónico en presencia de acetatos de Pd(II) y Cu(II) para preparar bifenilo se produjo en 1987 y que supone una alternativa a la reacción de Ullmann para obtener biarilos simétricos.

Precisamente la ubicuidad de estos biarilos simétricos en infinidad de productos que exhiben propiedades intrerresantes es la razón que ha motivado el desarrollo de rutas sintéticas alternativas. Por ejemplo, biarilos simétricos están presentes en la Crisamicina A, un producto natural que es activo frente a células de melanoma B16, el herpes simple, y el virus de estomatitis⁵⁵ vesicular. También en polímeros que muestran propiedades conductoras⁵⁶, en ligandos utilizados en la catálisis⁵⁷ y porque son importantes bloques de construcción de productos naturales⁵⁸ y materiales funcionales.

Por otra parte, debido a su naturaleza no tóxica, la estabilidad y la amplia tolerancia de grupos funcionales, los ácidos arilborónicos representan uno de los sustratos más adecuados para las síntesis de esta clase de compuestos catalizados por paladio.

Así, en los últimos años se han preparado biarilos simétricos a partir de ácidos arilborónicos con catalizadores de paladio utilizando condiciones diversas: sistemas homogéneos⁵⁹, heterogéneos⁶⁰, sin utilizar base (que facilita la transmetalación)⁶¹, libres de fosfina (que estabilizan los catalizadores)⁶² o empleando ultrasonidos⁶³. Por lo general, las reacciones se han llevado a cabo utilizando sales de Pd (II) en presencia de oxidantes⁶⁴, necesarios para restaurar el catalizador de Pd (II) a partir de la especie de Pd (0) generadas por los intermedios de bis(arilo)Pd(II). Como agentes oxidantes más frecuentes se emplean sales de metales⁶⁵, haluros orgánicos⁶⁶ o p-benzoquinona⁶⁷. La utilización de dióxigeno como oxidante en lugar de estos aditivos es altamente beneficiosa en términos de costes de material y su efecto sobre el medio ambiente⁶⁸.

⁵⁵ Li, Z.; Gao, Y.; Tang, Y.; Dai, M.; Wang, G.; Wang, Z.; Yang, Z. *Org. Lett.* **10**, **2008**, 3017-3020.

⁵⁶ (a) Khanna, R. K.; Jiang, Y. M.; Creed, D. J. *Am. Chem. Soc.* **113**, **1991**, 5451-5453; (b) Yamamoto, T.; Maruyama, T.; Zhou, Z.-H.; Ito, T.; Fukada, T.; Yoneda, Y.; Begum, F.; Ikeda, T.; Sasaki, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, **116**, 4832-4845; (c) Zhu, S. S.; Swager, T. M. *Adv. Mater.* **8**, **1996**, 497-500.

⁵⁷ Khanabababeb, K.; Basceken, S.; Flörke, U. *Tetrahedron*; **17**, **2006**, 2804-2812

⁵⁸ G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **34**, **2001**, 615.

⁵⁹ (a) Song, Z. Z.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **59**, **1994**, 33-41; (b) Moreno-Manãs, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **61**, **1996**, 2346-2351; (c) Aramendia, M. A.; Lafont, F.; Moreno-Manãs, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **64**, **1999**, 3592-3594; (d) Smith, K. A.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S.; Naeslund, C. G. M.; Deacon, B. *Synlett* **1997**, 131-132; (e) Yamaguchi, S.; Ohno, S.; Tamao, K. *Synlett* **1997**, 1199-1201; (f) Wong, M. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.*, **42**, **2001**, 4087-4089; (g) Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 2525-2528; (h) Koza, D. J.; Carita, E. *Synthesis* **2002**, 2183-2186; (i) Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 765-768; (j) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, **44**, 1541-1544; (k) Punna, S.; Diaz, D. D.; Finn, M. G. *Synlett* **2004**, 2351-2354; (l) Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2006**, 1027-1030; (m) Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, 1913-1916.

⁶⁰ (j) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 1541-1544; (a) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **285**, **2008**, 14-19; (b) Cravotto, G.; Palmisano, G.; Tollari, S.; Nano, G. M.; Penoni, A. *Ultrason. Sonochem.* **12**, **2005**, 91-94.

⁶¹ (j) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 1541-1544; (l) Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2006**, 1027-1030; (a) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, **285**, 14-19.

⁶² (i) Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 765-768; (l) Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2006**, 1027-1030; (a) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, **285**, 14-19; (b) Cravotto, G.; Palmisano, G.; Tollari, S.; Nano, G. M.; Penoni, A. *Ultrason. Sonochem.* **12**, **2005**, 91-94; (a) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 7899-7902; (b) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Catal. Commun.* **9**, **2008**, 97-100; (c) Yadav, J. S.; Gayathri, K. U.; Ather, H.; ur Rehman, H.; Prasad, A. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **271**, **2007**, 25-27.

⁶³ Cravotto, G.; Palmisano, G.; Tollari, S.; Nano, G. M.; Penoni, A. *Ultrason. Sonochem.* **12**, **2005**, 91-94.

⁶⁴ (d) Smith, K. A.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S.; Naeslund, C. G. M.; Deacon, B. *Synlett* **1997**, 131-132; (g) Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 2525-2528; (i) Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 765-768; (m) Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, 1913-1916. (a) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 7899-7902; (b) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Catal. Commun.* **2008**, **9**, 97-100; Zhou, L.; Xu, Q. X.; Jiang, H. F. *Chin. Chem. Lett.* **18**, **2007**, 1043-1046. (a) Cheng, K.; Xin, B.; Zhang, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **273**, **2007**, 240-243; (b) Mu, B.; Li, T.; Fu, Z.; Wu, Y. *Catal. Commun.* **10**, **2009**, 1497-1501.

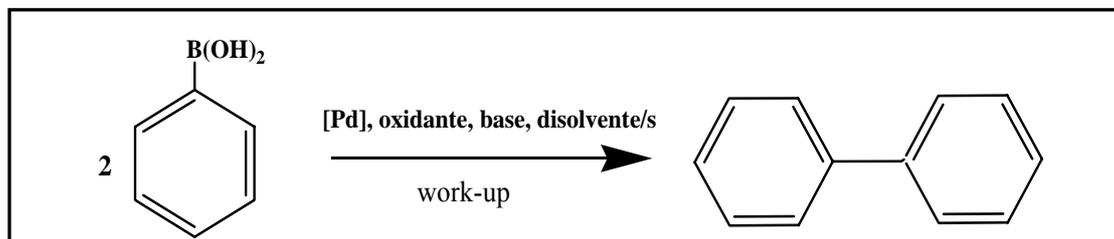
⁶⁵ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Main Group Met. Chem.* **10**, **1987**, 295-300; d) D. J. Koza, E. Carita, *Synthesis* **2002**, 2183-2186; h) L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **44**, **2003**, 765-768.

⁶⁶ e) A. Lei, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 2525-2528; f) G. W. Kabalka, L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 3067-3068; o) K. Cheng, B. Xin, Y. Zhang, *J. Mol. Catal. A* **273**, **2007**, 240-243.

⁶⁷ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Main Group Met. Chem.* **10**, **1987**, 295-300; p) Y. Yamamoto, *Synlett* **2007**, 1913-1916.

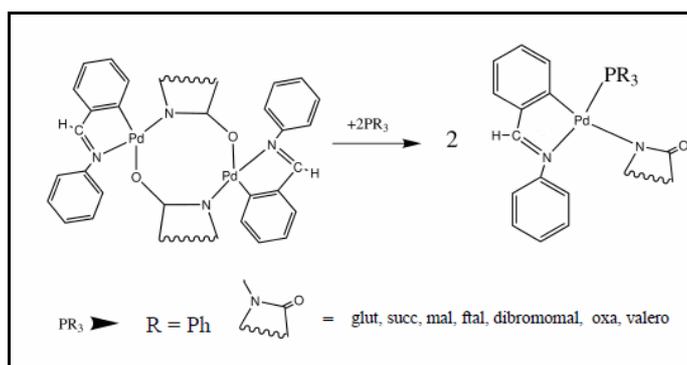
⁶⁸ b) K. A. Smith, E. M. Campi, W. R. Jackson, S. Marcuccio, C. G. M. Naeslund, G. B. Deacon, *Synlett* **1997**, 131-132; c) M. S. Wong, X. L. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, **42**, 4087-4089; g) J. P. Parrish, Y. C. Jung, R. J. Floyd, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **43**, **2002**, 7899-7902; i) H. Yoshida, Y. Yamaryo, J. Ohshita, A. Kunai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, **44**, 1541-1544; m) Y. Yamamoto, R. Suzuki, K. Hattori, H. Nishiyama, *Synlett* **2006**, 1027-1030; q) Z. Xu, J. Mao, Y. Zhang, *Catal. Commun.* **9**, **2008**, 97-100.

También se han descrito ejemplos de homocoupling utilizando complejos de Pd(0) como Pd(PPh₃)₄⁶⁹ o Pd/C⁷⁰ y oxidantes. Por lo que respecta al medio de reacción, los disolventes orgánicos han sido los más empleados, aunque se han descrito ejemplos que se han llevado a cabo en CO₂ supercrítico⁷¹ y utilizando el agua como disolvente, incluyendo las mezclas de agua/líquidos iónicos⁷², o utilizando agua como único disolvente⁷³. El siguiente esquema 13 recoge las características principales de la reacción.



Esquema 13: Reaccion homocoupling con complejos de Pd.

Aunque se expone con más detalle en secciones posteriores, en nuestro proyecto hemos utilizado como catalizadores imidato-complejos ortometalados de paladio con N-bencilidenanilina y ligandos fosfina completando la esfera de coordinación (esquema 14):



Esquema 14: Reacción con imidato-complejos como catalizadores.

⁶⁹ (h) Koza, D. J.; Carita, E. *Synthesis* **2002**, 2183–2186

⁷⁰ (a) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 14–19; (b) Cravotto, G.; Palmisano, G.; Tollari, S.; Nano, G. M.; Penoni, A. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 91–94.

⁷¹ (k) Punna, S.; Diaz, D. D.; Finn, M. G. *Synlett* **2004**, 2351–2354; (a) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 14–19; (b) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 97–100; (a) Cheng, K.; Xin, B.; Zhang, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *240–243*; (b) Mu, B.; Li, T.; Fu, Z.; Wu, Y. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1497–1501. Amatore, C.; Cammoun, C.; Jutand, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4567–4570.

⁷² (a) Cheng, K.; Xin, B.; Zhang, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *273*, 240–243.

⁷³ (a) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7899–7902; Amatore, C.; Cammoun, C.; Jutand, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4567–4570.

3. Complejos ortometalados de Paladio (II)

En los últimos cincuenta años la química organometálica de metales de transición ha experimentado un importante crecimiento, tanto en su aspecto de disciplina científica como en el de temas de investigación y aplicaciones en la industria. Los compuestos de organopaladio tienen una química muy rica y se encuentran entre los más habituales por su relativamente fácil preparación y manejo. La existencia de dos estados de oxidación estables Pd(II)/Pd(0), y su compatibilidad con la mayoría de grupos funcionales sin duda marcan la diferencia respecto a otros metales⁷⁴. Entre los compuestos organometálicos de paladio, aquellos que contienen al menos un enlace metal-carbono estabilizado de forma intramolecular con uno o más átomos dadores se encuentran entre los más populares y se denominan paladacilos o compuestos ciclometalados de paladio.

La primera descripción de estos compuestos se debe a Cope y Siekman⁷⁵ que, en 1965, utilizando azobenceno y tetracloropaladato(II) de potasio como precursor, prepararon un compuesto dinuclear con puentes de cloro, según el esquema 15:

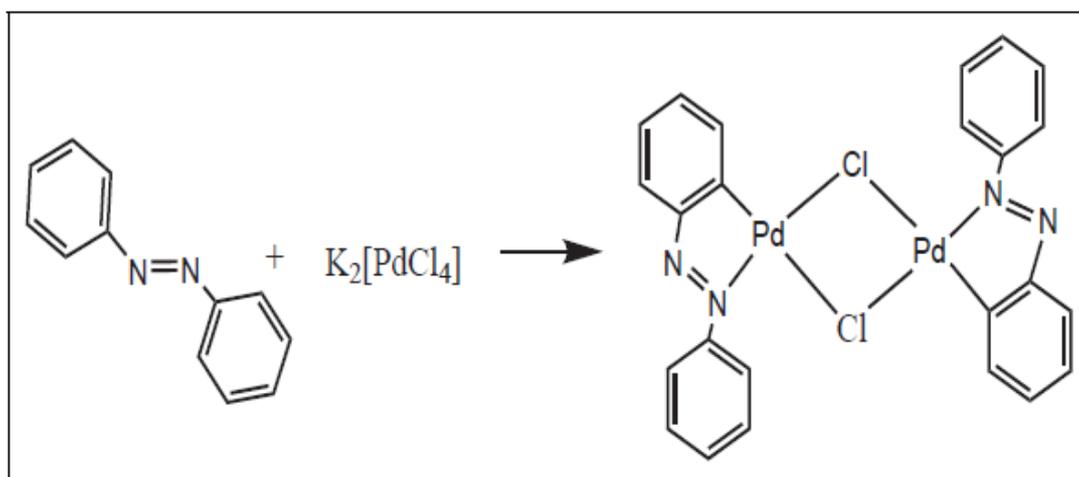


Figura 15: Preparación de puentes de cloro.

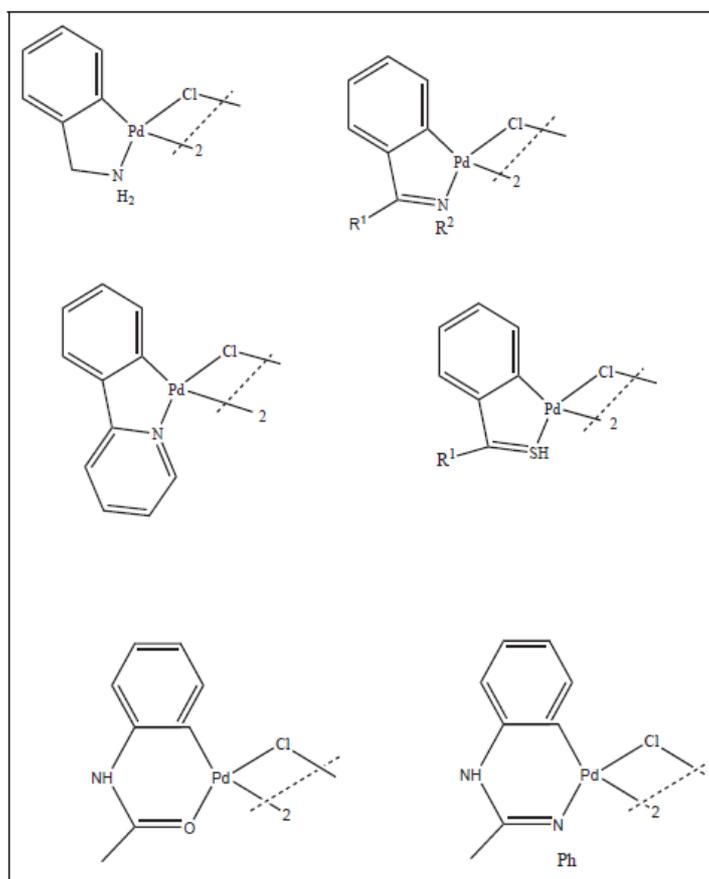
Desde entonces se han publicado numerosas revisiones dedicadas a su síntesis y a la reactividad del enlace Pd-C⁷⁶ (a-o). Otras se han centrado en la aplicación de los paladacilos en síntesis orgánica (j,m-o,z), catálisis (q,s,t,w,x,z) y, más recientemente, a nuevos tipos de paladacilos como los denominados “pincer”(p,r,u,v).

El carbono ortometalado es normalmente aromático sp², y son más raros los ejemplos de carbonos sp³ y sp² vinílicos. Con respecto al átomo dador, normalmente lo aportan diferentes grupos que se han recogido en el esquema 16.

⁷⁴ Tsuji J.; NetLibrary I. 1995.

⁷⁵ Cope A.C.; Siekman R.W. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87:3272.

⁷⁶ (a) Parshall, G.W. Acc. Chem. Res. 3, 1970, 139. (b) Dehand, J.; Pfeffer, M. Coord. Chem. Rev. 18, 1976, 327. (c) Bruce, M.I. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 16, 1977, 73. (d) Omae, I. Coord. Chem. Rev. 28, 1979, 97. (e) Omae, I. Coord. Chem. Rev. 79, 1979, 287. (f) Omae, I. Coord. Chem. Rev. 32, 1980, 325. (g) Omae, I. J. Synth. Org. Chem. Jpn. 40, 1982, 174. (h) Omae, I. Coord. Chem. Rev. 42, 1982, 245. (i) Constalbe, E.C. Polyhedron 3, 1984, 1037. (j) Ryabov, A. D. Synthesis. 1985, 233. (k) Rothwell, I.P. Polyhedron, 4, 1985, 177. (l) Newkone, G.R.; Puckett, W.E.; Gupta, V.K.; Kiefer, G.E. Chem. Rev. 86, 1986, 451. (m) Pfeffer, M. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 109, 1990, 567. (n) Pfeffer, M. Pure Appl. Chem. 64, 1992, 335. (o) Spencer, J.; Pfeffer, M. Adv. Met. Org. Chem. 6, 1998, 103. (p) Steenwinkel, P.; Gossage, R. A.; van Koten, G. Chem. Eur. J. 4, 1998, 759. (q) Herrmann, W.A.; Bohm, V.P.W.; Reisinger, C.P. J. Organomet. Chem. 23, 1999, 576. (r) Albrecht, M.; van Koten, G. Angew. Chem., Int. Ed. 40, 2001, 3750. (s) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. Eur. J. Inorg. Chem. 2001, 1917. (t) Bedford, R. B. Chem. Commun., 103, (2003) 1759. (u) van der Boom, M.E.; Milstein D. Chem. Rev. 59, 2003, 1837. (v) Singleton, J.T. Tetrahedron, 59, 2003, 1837. (w) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, B. Synthesis, 15, (2004) 2419. (x) Bedford R.B.f; Cazin, C.S.J.; Holder, D. Coord. Chem. Rev. 248, 2004, 2283. (z) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. V. J. Organomet. Chem. 689, 2004, 4055.



Esquema 16: Átomos dadores diversos en estructura CY

Aunque el anillo ortometalado puede variar entre 3 y 11 miembros, los más habituales son los de cinco o seis miembros, típicamente derivados de aminas terciarias e iminas. En cuanto a los paladacilos YCY, son habitualmente simétricos con dos anillos de cinco miembros equivalentes, aunque se han caracterizado compuestos asimétricos con anillos de cinco y de seis miembros.

4. Métodos de Preparación y Reactividad

En la actualidad se conocen diferentes rutas sintéticas para la preparación de estos compuestos: activación térmica de un enlace C-H, adición oxidativa, transmetalación o adición nucleófila sobre un enlace insaturado. El primer método es el más simple y directo, utilizando como precursores sales de tetracloropaladato con una base o bien acetato de paladio en ácido acético o benceno. Se asume un mecanismo de sustitución aromática electrofílica que se muestra en el esquema 17.

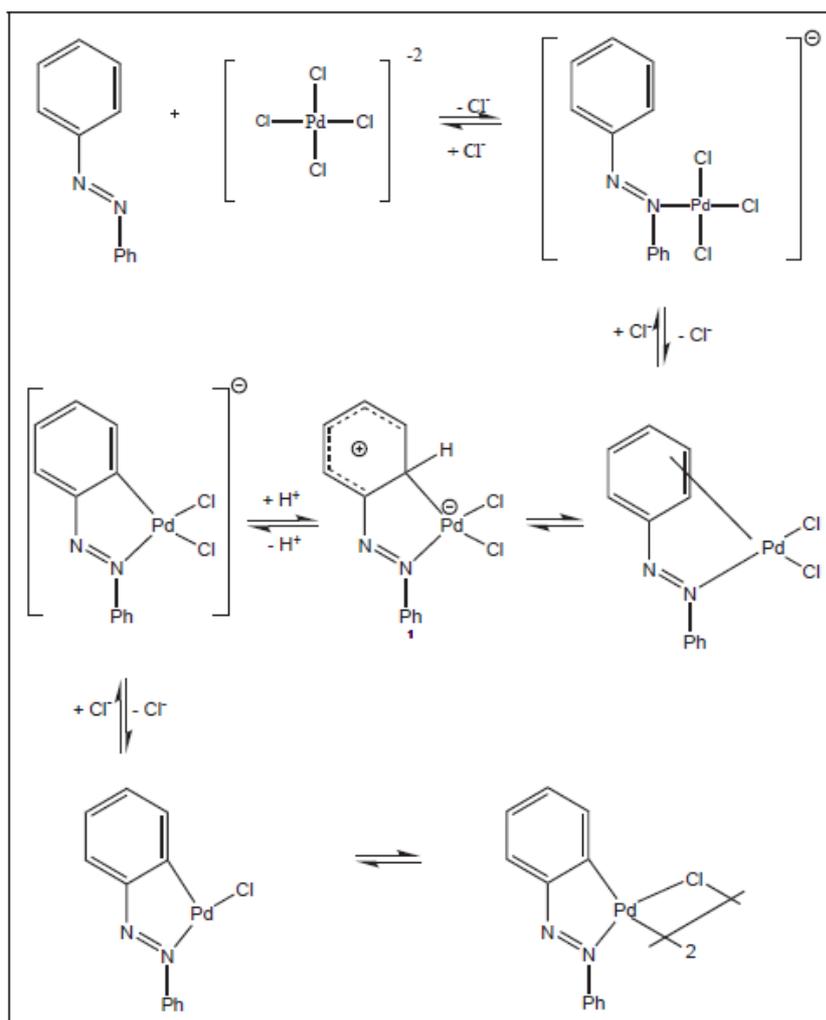
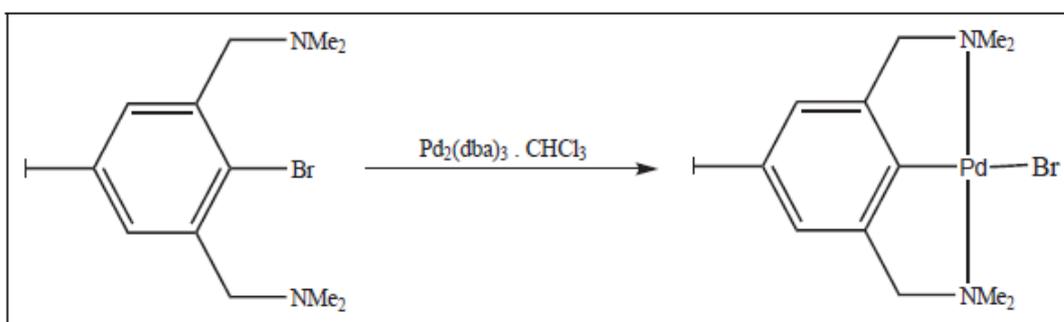


Figura 17: Síntesis por sustitución electrofílica.

Por su parte, la adición oxidativa de haluros de arilo es un método útil para generar paladacilos que no se pueden obtener por activación directa. En este caso los compuestos de partida habituales son Pd(dba)₂ o Pd(PPh₃)₄ que dan lugar a diferentes paladacilos según los ligandos empleados.



Esquema 18: Síntesis por adición oxidativa

Esta ruta sintética es importante en la generación de paladacilos que contienen funcionalidades reactivas y que por tanto pueden experimentar más reacciones sobre el ligando metalado, como la síntesis de sistemas heterobimetálicos o dendrímeros⁷⁷.

La reacción de transmetalación se usa frecuentemente en la generación de paladacilos, siendo los reactivos de organolitio y organomercurio los más habituales. Por ejemplo, los compuestos de bis-ciclopaladato se preparan fácilmente por transmetalación vía ligandos organolitios que contienen átomos de nitrógeno u oxígeno, tal y como se muestra en la figura 19.

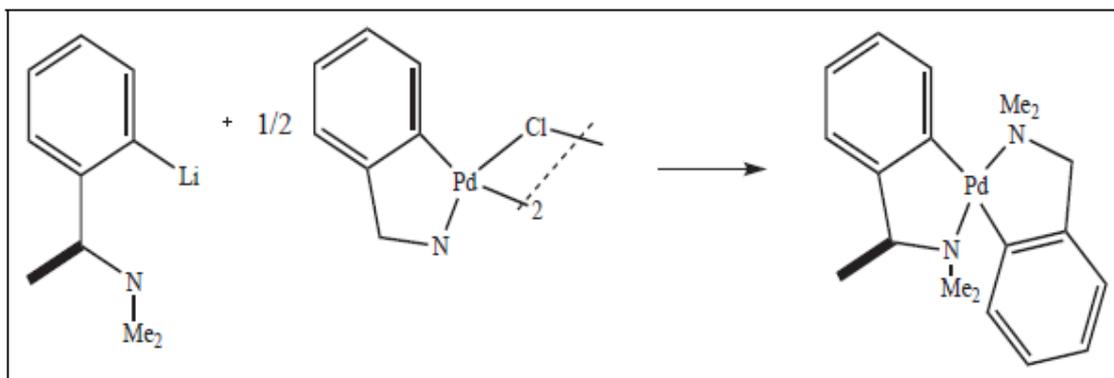


Figura 19: Síntesis por transmetalación

Por último, el esquema 20 muestra un ejemplo de adición nucleófila sobre un enlace insaturado.

Una característica común de los complejos ortometalados(C-N) de paladio(II) con puentes de halógeno es su elevada estabilidad térmica, con temperaturas de descomposición que pueden ir desde los 280 °C del complejo con 2-fenilazofenilo hasta los 327 °C del complejo con 2-piridifenilo. La aplicación en catálisis de los paladacilos basados en ligandos imina, como la N-bencilidenanilina utilizada en este proyecto, ha sido posible en parte gracias a la estabilidad térmica de estos complejos a las temperaturas de reacción utilizadas. Además, estos compuestos suelen ser muy insolubles en los disolventes orgánicos habituales, lo que en algunos casos puede dificultar su caracterización en disolución o su utilización como precursores en determinadas vías sintéticas. No obstante, su uso como compuestos de partida en la preparación de nuevos organoderivados de paladio (II) se encuentra ampliamente descrito en la bibliografía.

⁷⁷ Rodríguez G.; Albrecht M.; Schoenmaker J.; Ford A.; Lutz M.; Spek A.L.; van Koten G. J Am. Chem. Soc, **2002**, 124:5127.

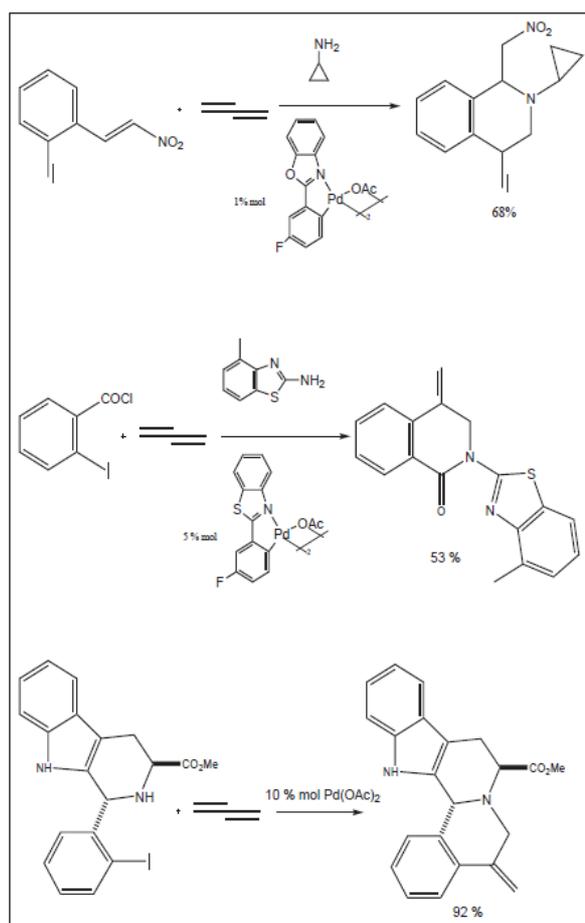


Figura 20: Síntesis por adición nucleófila

Así, el di- μ halocomplejo con azobenceno reacciona con ligandos neutros (L) como fosfinas terciarias, piridinas, etc., para dar complejos mononucleares⁷⁸ según el esquema 21:

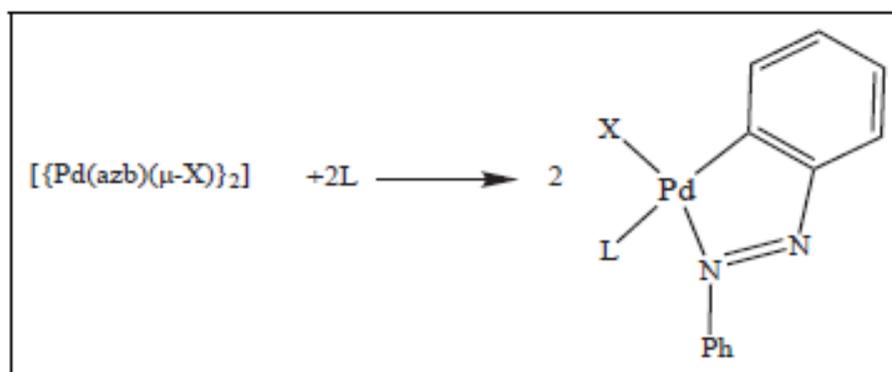


Figura 21: Síntesis de complejos mononucleares

⁷⁸ Crociani T.; Boschi R.; Pietropaolo; Belluco J. **1975**, 531.

Por lo que respecta a los demás di- μ halocomplejos mencionados, el proceso de síntesis se lleva a cabo partiendo de $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ cuando el ligando ortometalado es la benzo[h]quinolina o sus derivados⁷⁹ o bien $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$. Como en el caso anterior, los compuestos dinucleares con puentes de halógeno se pueden utilizar como precursores de nuevos complejos mononucleares con ligandos fosfina⁸⁰, NH_3 y monóxido de carbono^{81,82}, o complejos dinucleares con puentes de acetato o tiocianato. Como se ha comentado, también se ha utilizado como compuesto de partida el acetato de paladio, obteniéndose los correspondientes di- μ -acetato complejos^{83,84}, que por su elevada solubilidad han demostrado ser interesantes precursores en sus reacciones de sustitución. Este es el caso del compuesto de partida $[\{\text{Pd}(\text{Bza})(\mu\text{-AcO})\}_2]$ empleado en la preparación de los catalizadores que se emplean en el presente Proyecto Fin de Carrera.

⁷⁹ Hartell G.E.; Lawrence R.V.; Smas M.J. *Chem Comm*, **1970**, 912.

⁸⁰ Gutierrez M.A.; Newkome G.R.; Selbin J. *Organomet. Chem*, **1980**, 202:341.

⁸¹ Craig C.A.; Watts R.J. *Inorg. Chem*, **1989**, 28:309.

⁸² Mdleleni M.M.; Bridgewater J.S.; Watts R.J.; Ford P.C. *Inorg. Chem*, **1995**, 34:2334.

⁸³ Aiello I.; A. Crispín; M. Ghedini; M. La Deda; F. Barigelletti. *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 308:126.

⁸⁴ Constable E.C.; Cargill Thompson A.M.W.; Leese T.A.; Reese D.G.F.; Tocher D.A. *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, 182:93.

5. Aplicaciones de Paladaciclos

PALADACICLOS CON APLICACIONES EN QUÍMICA MÉDICA:

El éxito del cis-platino como agente anticancerígeno⁸⁵ ha estimulado la investigación de complejos alternativos como medicamentos potenciales que sean capaces de mejorar algunos aspectos, como son los efectos secundarios, el estrecho espectro de actividad y la resistencia desarrolladas por algunas células. Algunos paladaciclos han exhibido propiedades interesantes, debido a que la estructura planar de estos complejos ofrece alternativas a la acción citotóxica del cis-platino. En la figura 22 se muestran algunos complejos de actividad probada, en los que destaca la mejora en la solubilidad una vez coordinados los ligandos amina, en comparación con los precursores de puentes de cloro.

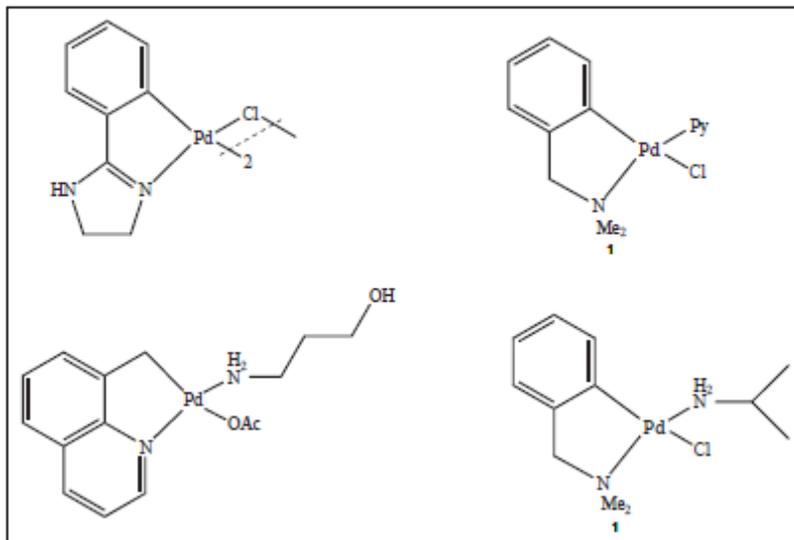


Figura 22: Paladaciclos con aplicaciones en Química Médica

PALADACICLOS COMO PRECURSORES DE CATALIZADORES:

Las primeras aplicaciones en catálisis de algunos paladaciclos son relativamente recientes. Así a mediados de los 80 se utilizó un trifenilfosfito ortometalado en hidrogenación de dobles enlaces⁸⁶ y poco después complejos de azobenceno y paladio en la reducción selectiva de diferentes funciones⁸⁷. No obstante, fue la síntesis y aplicación como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado C-C del paladaciclo de Herrman-Beller⁸⁸ (figura 23) lo que renovó el interés en estos compuestos como catalizadores, interés mantenido y aumentado hasta hoy.

En los últimos cinco años ha habido cientos de referencias sobre nuevos paladaciclos como precursores de estas reacciones, sobre todo las de tipo Heck y Suzuki. Es importante destacar que en la gran mayoría de los casos los paladaciclos sirven como reserva de las especies catalíticamente activas de Pd(0).

⁸⁵ Nijhoff M. Platinun and Other Metals Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy; Clinical Applications of Platinum Complexes. **1988**.

⁸⁶ Lewis L.N. J. Am. Chem.Soc, **1986**, 108:743.

⁸⁷ Saha C.R. J. Mol. Catal, **1989**, 49:271.

⁸⁸ Beller M.; Fischer H.; Herrmann W. A.; Ofefe K.; Brossmer C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **1995**, 34:1848.

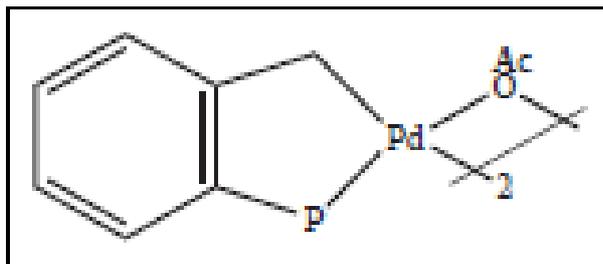


Figura 24: Paladaciclos como precursores de catalizadores

Por lo que respecta a la reacción de Heck, casi cualquier paladaciclo promueve el acoplamiento de yodo y bromoarenos con alquenos a temperaturas relativamente elevadas, frecuentemente con la ayuda de una base y bromuro de tetrabutilamonio. Es sabido que en estas condiciones de reacción (>100 °C) incluso trazas de paladio en los matraces pueden catalizar la reacción⁸⁹, lo que refuerza la tesis mencionada sobre el papel de los paladaciclos como reserva de Pd(0) y apunta a la existencia de un ciclo catalítico clásico Pd(0)/Pd(II)⁹⁰. Por estos y otros datos, las diferencias entre catalizadores se han racionalizado en términos de preactivación⁹¹, asignando la etapa clave a la lenta liberación de especies de Pd(0) débilmente coordinadas. Por otra parte, sólo unos pocos paladaciclos catalizan la reacción de Heck con cloroarenos⁹² y en la mayoría de los casos se requieren temperaturas superiores a 150 °C, siendo esta reacción uno de los retos importantes, junto a la inmovilización y al reciclado de los catalizadores.

Los paladaciclos son también buenos precursores de catalizadores para el acoplamiento de ácidos arilborónicos y haluros de arilo bajo condiciones de reacción suaves (reacción de Suzuki). De nuevo casi todos los paladaciclos promueven el acoplamiento de bromuros y yoduros de arilo activados a temperaturas por encima de 80 °C, con variaciones en función del disolvente y la base utilizados. Los principales retos en el acoplamiento de Suzuki son el uso de haluros de arilo poco reactivos, de los que hay pocos ejemplos^{93 94 95 96 97} principalmente con fosfaladaciclos o con paladaciclos modificados con carbenos, y el acoplamiento de dos sustratos con elevado impedimento estérico⁹⁸. Es interesante mencionar que distintos paladaciclos han mostrado su utilidad en otras reacciones catalíticas de formación de enlaces C-C, C-N o C-P, que se comentaron en la sección anterior, como son las de Ullman, Stille, Kumada, Negishi o Sonogashira.

⁸⁹ Gruber A.S.; Pozebon D.; Monteiro A.L.; Dupont J. *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42:7345.

⁹⁰ de Vries A.H.M.; Mulders J.M.C.A.; Mommers J.H.M.; Henderickx H.J.W.; de Vries J.G. *Org. Lett*, **2003**, 5:3285.

⁹¹ Beletskaya I.P.; Kashin A.N.; Karlstedt N.B.; Mitin A.V.; Kazankov G.M. *J. Organomet. Chem*, **2001**, 622:89.

⁹² Fu G.C. *Angew. Chem., Int. Ed*, **2002**, 41:4176.

⁹³ Alonso D.A.; Najera C.; Pacheco M.C. *J. Org. Chem*, **2002**, 67:5588.

⁹⁴ Gibson S.; Foster D.F.; Eastham G.R.; Tooze R.P.; Cole-Hamilton D.J. *Chem. Commun*, page **2001**, 779.

⁹⁵ Mino T.; Shirai Y.; Sakamoto M.; Fujita T. *Synlett*, **2003**, 882.

⁹⁶ Navarro O.; Kelly R.A.; Nolan S.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125:16194.

⁹⁷ Zim D.; Gruber A.S.; Ebeling G.; Dupont J.; Monteiro A.L. *Org. Lett*, **2000**, 2:2881.

⁹⁸ Altenhoff G.; Goddard R.; Lehmann C.W.; Glorius F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126:15195.

PALADACICLOS MESOGÉNICOS (CRISTALES LÍQUIDOS):

Los paladaciclos mesogénicos han recibido mucha atención durante los últimos años debido a sus prometedoras propiedades⁹⁹. La reacción de metilación de un ligando particular se lleva a cabo con el propósito de mejorar alguna propiedad como la conductividad o el comportamiento redox. En la mayoría de los casos los cristales líquidos que involucran a paladio son complejos dímeros o monómeros con anillos ortopaladados de cinco miembros derivados de iminas aromáticas¹⁰⁰, fenilpiridina¹⁰¹ o fenilpirimidina¹⁰² y fueron introducidos por su elevada estabilidad térmica y la versatilidad de ortometalación a la hora de construir paladaciclos de diferentes geometrías. Este tipo de paladaciclos fueron los primeros ejemplos de cristales líquidos ferroeléctricos¹⁰³ y colestéricos que contenían metales¹⁰⁴.

Con diferencia la clase más común de cristales líquidos a partir de paladaciclos derivan de ligandos imina y algunos se muestran en el esquema 25^{105 106 107 108 109}. En este esquema se aprecia el esfuerzo por disminuir la simetría de los primeros paladaciclos mesógenos, sobre todo cambiando la estructura de los puentes o rompiéndolos por reacción con ligandos diacetato. Las propiedades mesogénicas de estos paladaciclos también se han mejorado utilizando puentes de carboxilato voluminosos¹¹⁰.

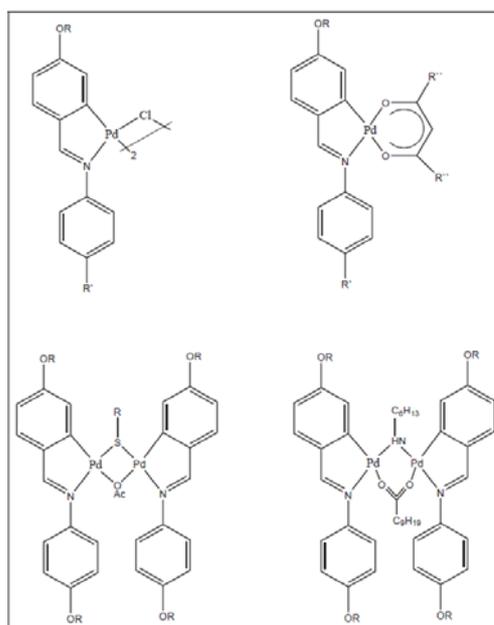


Figura 25: Paladaciclos mesogénicos

⁹⁹ Serrano J.L.; García Luis; Pérez José; Pérez Eduardo; Vives Jorge; Sánchez Gregorio; López Gregorio; Molins Elies; Guy Orpen A. *Polyhedron*, **2002**, 21:1589.

¹⁰⁰ Baena M.J.; Espinet P.; Ros M.B.; Serrano J.L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, 30:711.

¹⁰¹ Hegmann T.; Kain J.; Diele S.; Schubert B.; Bögel H.; Tschierske C.J. *Mater. Chem.* **2003**, 13:991.

¹⁰² Hegmann T.; Kain J.; Diele S.; Pelzt G.; Tschierske C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40:887.

¹⁰³ Espinet P.; Etxebarría J.; Marcos M.; Pérez J.; Rémon A.; Serrano J.L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28:1065.

¹⁰⁴ Baena M.J.; Buey J.; Espinet P.; Kitzerow H.S.; Heppke G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32:1201.

¹⁰⁵ Baena M.J.; Buey J.; Espinet P.; García-Pietro C.E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690:998.

¹⁰⁶ Baena M.J.; Espinet P.; Ros M.B.; Serrano J.L.; Ezcurra A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32:1203.

¹⁰⁷ Baena M. J.; Barberá J.; Espinet P.; Ezcurra A.; Ros M. B.; Serrano J.L. *J. Am. Chem.Soc.* **1994**, 116:1899.

¹⁰⁸ Buey J.; Díez G.A.; Espinet P.; García-Granda S.; Pérez-Carreno E. *Eur.J.Inorg.Chem.* **1998**, 1235.

¹⁰⁹ Díez L.; Espinet P.; Miguel J.A. *J. Chem.Soc., Dalton trans*, page **2001**, 1189.

¹¹⁰ Díez L.; Espinet P.; Miguel J.A.; Rodríguez-Medina M.P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690:261.

PALADACICLOS FOTOLUMINISCENTES:

Durante las últimas décadas los compuestos orgánicos y organometálicos luminiscentes han despertado una atención considerable, sobre todo enfocada a sus aplicaciones prácticas en dispositivos orgánicos emisores de luz (OLEDs)^{111 112}. Así, algunos usos estudiados en los últimos diez años son la aplicación en pantallas planas por su elevada luminiscencia, rápida respuesta y abundante rango de colores. Dado que el fuerte acoplamiento spin-orbital de iones de metales pesados permite un eficiente cruzamiento entre estados excitados triplete y singulete, se puede obtener una elevada eficiencia cuántica, lo que ha llevado a una considerable investigación sobre complejos de metales pesados como dopantes de OLEDs^{113 114 115}. En concreto, algunos complejos ciclotalados de iridio han demostrado ser dopantes emisores muy eficientes en comparación con los utilizados en OLEDs fluorescentes convencionales. En este contexto, los paladaciclos luminiscentes son excepciones si se compara con la gran cantidad de compuestos de platino e iridio que muestran esta propiedad. De hecho es frecuente encontrar que la ciclopaladación de ligandos luminiscentes provoca una drástica disminución de esta propiedad. No obstante, los paladaciclos pueden encontrar aplicación si se comparan algunas propiedades estructurales y fotofísicas con las de compuestos análogos de platino e iridio^{116 117}.

Los primeros ejemplos de paladaciclos que exhibían luminiscencia a temperatura ambiente fueron descritos por Kutal y colaboradores¹¹⁸. Sintetizaron una serie de paladaciclos derivados de la ortometalación de azobencenos sustituidos de forma asimétrica (Esquema 26) y determinaron sus propiedades fotoquímicas. A los espectros de absorción de estos complejos se les atribuyó un carácter de intraligando (IL).

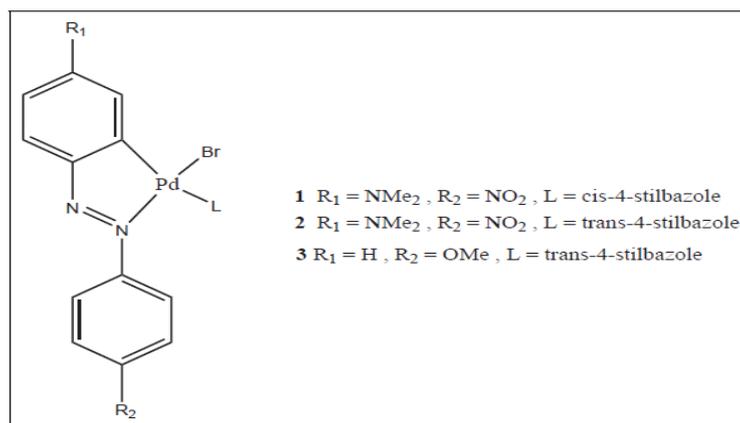


Figura 26: Paladaciclos fotoluminiscentes

Ghedini y colaboradores han realizado un excelente estudio comparativo sobre las propiedades fotoluminiscentes de esta clase de paladaciclos derivados de azobenceno^{119 120}.

¹¹¹ Chen C.H.; Shi J.J. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 171:161.

¹¹² Richtner M.M. *Chem Rev.* **2004**, 104:3003.

¹¹³ Lammansky S.; Djurovich P.; Murphy D.; Adbel-Razzaq F.; Kwang R.; Tsyba I.; Bortz M.; Mui B.; Bau R.; Thompson M. E. *Inorg. Chem.* **2001**, 40:1704.

¹¹⁴ Li J.; Djurovich P.I.; Alleyne B.D.; Tsyba I.; Ho N. N.; Bau R.; Thompson M.E. *Polyhedron*, **2004**, 23:419.

¹¹⁵ Lu Wei.; Mi B.X.; Chan M.C.W.; Hui Z.; Che C.M.; Zhu N.; Lee S.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126:4958.

¹¹⁶ Kwon T.H.; Cho H.S.; Kim M.K.; Kim J.W.; Kim J.J.; Lee K.H.; Park S.J.; Shin I.K.; Kim H.; Shin D.M.; Chung Y.K.; Hong J.I. *Organometallics*, **2005**, 24:1578.

¹¹⁷ Liu Q.D.; Jia W.L.; Wang S. *Inorg. Chem.* **2005**, 44:1332.

¹¹⁸ Wakatsuki Y.; Yamazaki H.; Grutsh P.A.; Santhanam M.; Kutal C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107:8153.

¹¹⁹ Aiello I.; Ghedini M.; La Deda M. *J. Luminescence*, **2002**, 96:249.

¹²⁰ Ghedini M.; Pucci D.; Calogero G.; Barigelletti F. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 267:341.

6. Complejos de Metales de Transición con Ligandos Imidato

Son numerosos los ejemplos de complejos de metales de transición conteniendo ligandos imidato que se han descrito a partir de la década de los 70^{121 122 123 124 125} típicamente derivados de succinimida o ftalimida.

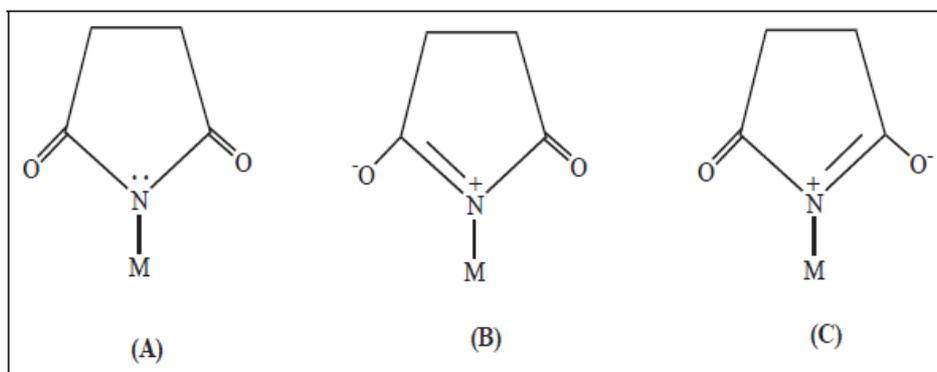
Las primeras caracterizaciones estructurales^{126 127}, ponían de manifiesto la presencia de estos ligandos actuando como monodentados N-dadores, aunque se sabía relativamente poco acerca de la naturaleza electrónica de los enlaces M-N en los complejos.

Ya en 1986, McCleverty y colaboradores¹²⁸ estudiaron el comportamiento de los ligandos imidato desde el punto de vista de sus propiedades dadoras/ceptoras σ y π mediante el análisis de Graham¹²⁹ de los datos de espectroscopia infrarroja. Según este modelo, se pueden estimar las propiedades electrónicas de un determinado ligando X analizando las frecuencias de tensión de carbonilo del correspondiente pentacarbonil derivado de manganeso y el ligando en cuestión.

Así, por reacción de $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$ con la sal de talio(I) de la succinimida se prepara el complejo $[\text{Mn}(\text{CO})_5(\text{NCOC}_2\text{H}_4\text{CO})]$, cuyo análisis por el método de Graham revela un comportamiento de pseudo-halógeno para el ligando imidato. De este modo, a pesar del efecto retirador de densidad electrónica π que tienen los grupos carbonil-imidato sobre el par solitario del nitrógeno, este átomo dador mantiene un considerable carácter π -dador asociado normalmente a orbitales p llenos.

Este carácter dador puede originar repulsiones $p\pi -d\pi$ más o menos significativas dependiendo del metal en el enlace M-N, que a su vez incrementarán la deslocalización del par solitario en los grupos carbonil-imidato.

Este efecto, en combinación con las conocidas propiedades σ -dadoras de los centros metálicos¹³⁰, supone una buena explicación a la baja frecuencia de tensión [vasim (C=O)] observada para el ligando imidato en el complejo $[\text{Mn}(\text{CO})_5(\text{NCOC}_2\text{H}_4\text{CO})]$ (1652 cm^{-1}) puesto que las formas canónicas que implican enlaces simples C-O, formas B y C del esquema 27, contribuyen de forma significativa a la estructura del ligando.



¹²¹ Beck W.; Götzfried F.; Schier E. J. *Organomet. Chem.* **1978**, 150:247.

¹²² Carturan G.; Belluco V.; Graziani M. J. *Organomet. Chem.* **1976**, 112:243.

¹²³ Ikariya T.; Takizawa S.; Shirado M.; Yoshikawa S. J. *Organomet. Chem.* **1979**, 171:C47.

¹²⁴ Kohara T.; Yamamoto T.; Yamamoto A. J. *Organomet. Chem.* **1978**, 154:C37.

¹²⁵ Roundhill D.M. *Inorg. Chem.* **1970**, 9:254.

¹²⁶ Cumming H.J.; Hall D. *Acta. Crystallogr., Sect. B.* **1976**, 84:1281.

¹²⁷ Tsukiyara T.; Katsube Y.; Fujomori K.; Kawashima K.; Kannan Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47:1582.

¹²⁸ Adams H.; Bailey N.; Briggs T.N.; McCleverty J.A.; Colquhoun H.M.; Williams D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1986**, 813.

¹²⁹ Graham W.A.G. *Inorg. Chem.* **1968**, 7:315.

¹³⁰ Aylett B. J.; Colquhoun H. M. *J. Chem. Res.* **1977**, 148:1677.

Esta propuesta contradice explicaciones previas de la baja frecuencia de esta vibración en muchos derivados de metales de transición, que justificaban ésta sobre la base de la cesión electrónica desde los grupos carbonilo al metal.

Por otra parte, McCleverty y colaboradores describieron por primera vez un nuevo modo de coordinación del ligando succinimidato en complejos ortometalados de Pd(II), presente en los compuestos dinucleares obtenidos por reacción de precursores clásicos como $[\text{Pd}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NMe}_2)\text{Cl}_2]$ o también como $[\text{Pd}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{CH-NPh})(\text{OOCMe})_2]$ con succinimida y tetrafluorosuccinimida en presencia de trietilamina. En estos compuestos los ligandos imidato reemplazan a los grupos haluros o acetato puente. Esta misma reacción se ha utilizado con éxito en nuestro grupo en la preparación de nuevos imidato-complejos de 2-fenilazofenilo, 2-benzoquinolil y 2-piridilfenilo.

En principio se pueden concebir dos estructuras en las que estos ligandos actúen como puentes entre átomos metálicos, bien a través de un átomo de nitrógeno tetraédrico “puente a dos” o bien asumiendo la presencia de unidades N-C-O similares al fragmento O-C-O de los ligandos acetato puente.

Se ha propuesto una tercera posibilidad de coordinación para los ligandos imidato en la cual éstos se comportan como bidentado quelato, dando lugar a compuestos mononucleares. Las tres estructuras posibles se recogen en el esquema 28:

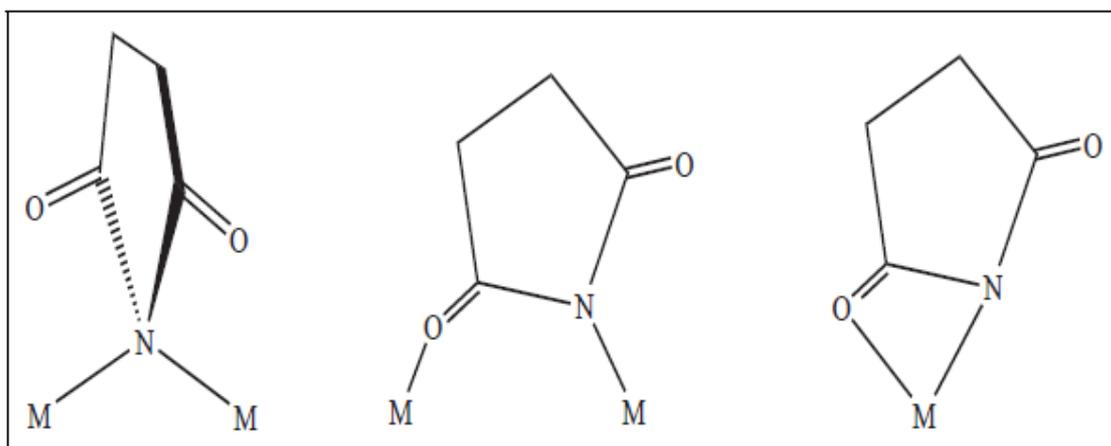


Figura 28: Coordinación con ligandos imidato bidentados

A diferencia de los complejos con ligandos imidato previamente descritos en los que éstos actuaban como monodentados, los complejos de imidato puente presentan dos bandas de infrarrojo intensas en la región de carbonil-imidato ($1500\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$).

La frecuencia más alta, que corresponde al modo de vibración [$\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{O})$], se presenta normalmente como una banda muy débil en imidas cíclicas, y de hecho en los espectros de muchos compuestos en los que está presente el ligando imidato monodentado la intensidad de esta banda es prácticamente nula en comparación con la que corresponde al modo de vibración [$\nu_{\text{asim}}(\text{C}=\text{O})$].

Sin embargo, la coordinación de uno de los grupos carbonilo al metal, como en los puentes NCO y en las estructuras quelato, supone un descenso de la simetría del ligando que da como resultado un incremento en la intensidad de la absorción simétrica $\nu(\text{CO})$.

Los datos espectroscópicos revelan además que los puentes imidato adoptan una disposición asimétrica, -NCO- o cabeza-cola, que por analogía con algunos complejos con puentes acetato^{131 132 133}, es de esperar que genere una estructura en forma de U. Ambos extremos han sido

¹³¹ Churchill M. R.; Mason R. Nature (London), **1964**, 204:777.

¹³² Gainsford G. J.; Mason R. J. Organomet. Chem, **1974**, 80:395.

¹³³ Zocchi M.; Tieghi G.; Albinati A. J. Chem.Soc, Dalton Trans: **1973**, 883.

confirmados por la resolución del complejo $[\text{Pd}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}-\text{NPh})(\text{NCOC}_2\text{H}_4\text{CO})_2]$ además del complejo $[\text{Pd}(2\text{-piridilfenil})(\text{NCOC}_2\text{H}_4\text{CO})_2]$ mediante difracción de rayos X de monocristal, como se recoge en el esquema 29:

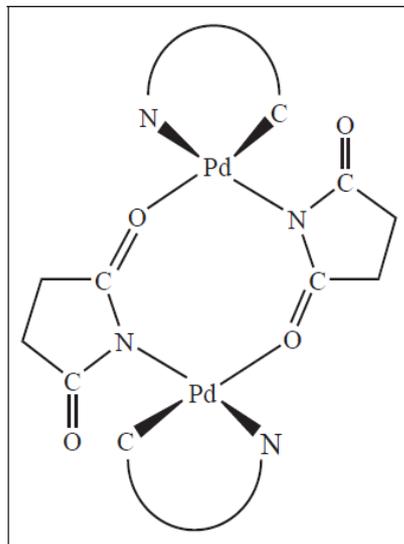


Figura 29: Disposición asimétrica de ligandos imidato.

Recientemente el interés por los complejos de metales del grupo del platino con ligandos imidato puente ha experimentado un notable aumento¹³⁴, tras conocerse que algunos complejos dímeros de Pt(II) con puentes imidato tienen mayor actividad antitumoral frente a determinadas células cancerígenas (S180 y L1210) que los correspondientes dímeros de Pt(II) con puentes imidato¹³⁵.

Es bien sabido que desde el reconocimiento de la actividad anticancerígena del cis-platino (cis-diamminodicloro platino(II))¹³⁶, ha resultado estimulante la síntesis de compuestos análogos¹³⁷. En este sentido se han descrito compuestos con puentes succinimidato, 3,3-dimetilglutarimidato y 3-etil,3-metilglutarimidato. Los respectivos ligandos se representan en el esquema 30:

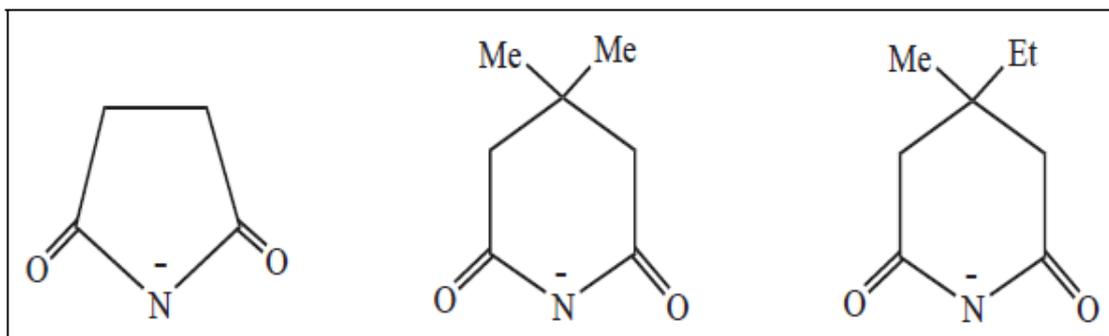


Figura 30: Ligandos imidato de interés antitumoral.

¹³⁴ Dohta Y.; Kodaka M.; Okada T.; Okamoto K.I.; Okuno H. Inorg. Chim. Acta, **1996**, 52:5.

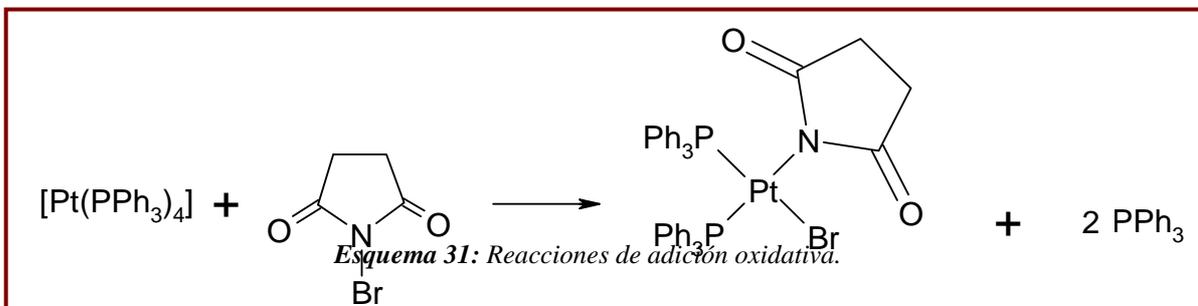
¹³⁵ Matsunami J.; Urata H.; Matsumoto K. Inorg. Chem, **1995**, 34:202.

¹³⁶ Rosenberg B.; VanCamp L.; Trosco J. E.; Mansour V. H. Nature, **1969**, 222:385.

¹³⁷ Sherman S.E.; Lippard S.J. Chem. Rev, **1987**, 87:1153.

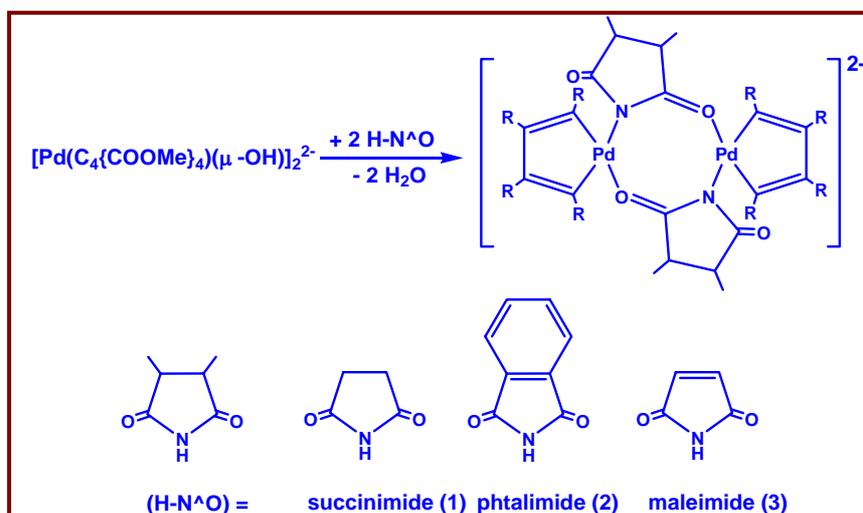
En estos compuestos dinucleares, en los que la coordinación en torno a los átomos de platino se completa con ligandos amina, se ha encontrado por primera vez una disposición relativa cabeza-cabeza de los ligandos imidato puente.

Hace unos años, nuestro grupo de investigación utilizó también reacciones de adición oxidativa de N-bromosuccinimida a complejos de Pd(0) y Pt(0) para la formación de succinimidato complejos en los que estos ligandos actúan como monodentados según la ecuación¹³⁸:



Posteriormente, Fairlamb y colaboradores encontraron que este complejo de Pd(II) y otros similares con ligandos imidato muestran efectos sorprendentes en la reacción de acoplamiento cruzado C-C de Stille que van más allá del supuesto mimetismo con el comportamiento como pre-catalizadores de los complejos con haluros.¹³⁹ Los buenos resultados en reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado C-C han conducido a la comercialización del complejo bromo-succinimidato-bis(trifenilfosfina)paladio(II) por Aldrich.¹⁴⁰

Fruto de la colaboración de nuestro grupo de investigación con el Dr. Fairlamb ha sido la preparación y estudio de las propiedades catalíticas de imidato-complejos de paladio. Así, se han preparado complejos de paladadiciclopentadieno con puentes diimidato utilizando como precursor el hidroxocomplejo dinuclear $[\text{NBu}_4]_2[\text{Pd}_2\{\text{C}_4(\text{COOMe})_4\}_2(\mu\text{-OH})_2]$ según el esquema 32:¹⁴¹



Esquema 32: Preparación de complejos de paladadiciclopentadieno con puentes diimidato

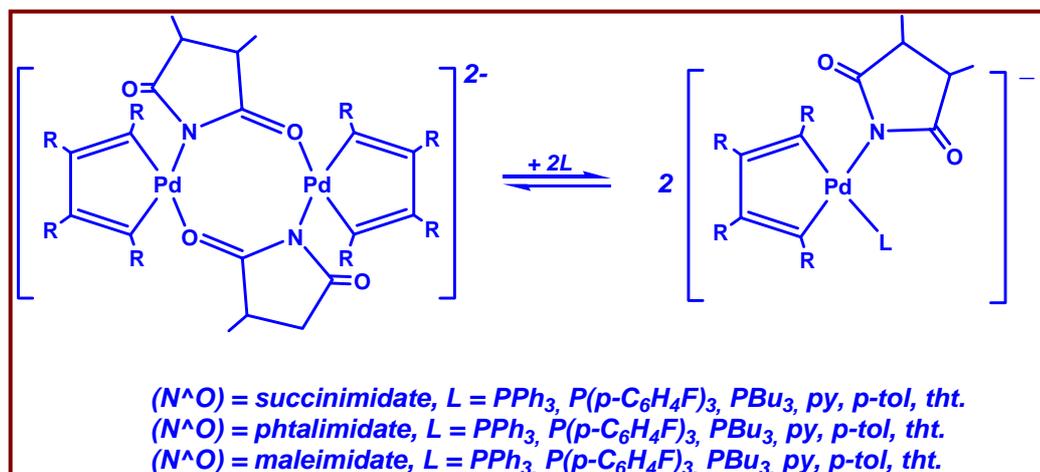
¹³⁸ J.L. Serrano, Y. Zheng, J.R. Dilworth, G. Sánchez; *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, 2.

¹³⁹ (a) Crawforth, C. M.; Burling, S.; Fairlamb, I. J. S.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. *Chem. Commun.* **2003**, 2194. (b) Crawforth, C. M.; Fairlamb, I. J. S.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **45**, **2004**, 461. (c) Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lynam, J. M.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. *Tetrahedron* **60**, **2004**, 5711.

¹⁴⁰ *Aldrichimica Acta* **2004**, 37.

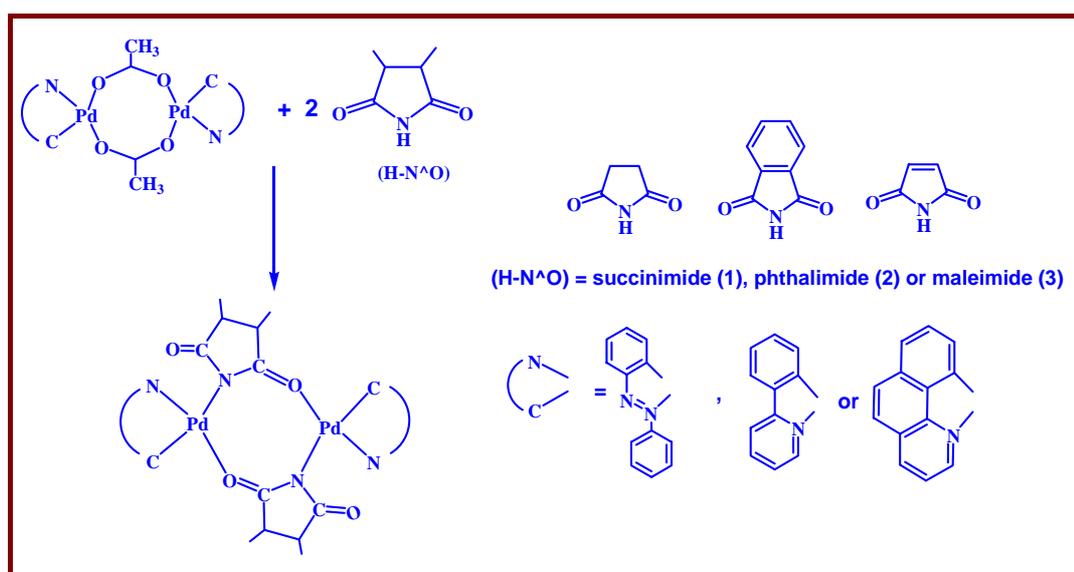
¹⁴¹ Serrano, J. L.; Fairlamb, I. J. S.; Sánchez, G.; García, L.; Pérez, J.; Vives, J.; López, G.; Crawforth, C. M.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2706.

Los complejos dinucleares pueden reaccionar con diferentes ligandos neutros como fosfinas terciarias, piridina, p-toluidina y tetrahidrotiofeno, para producir imidato-complejos mononucleares con los ligandos imidato actuando como monodentados aniónicos N-dadores. Estos complejos también han mostrado una considerable actividad catalítica en la reacción de Stille.



Esquema 33: Complejos dinucleares para producir imidato-complejos mononucleares.

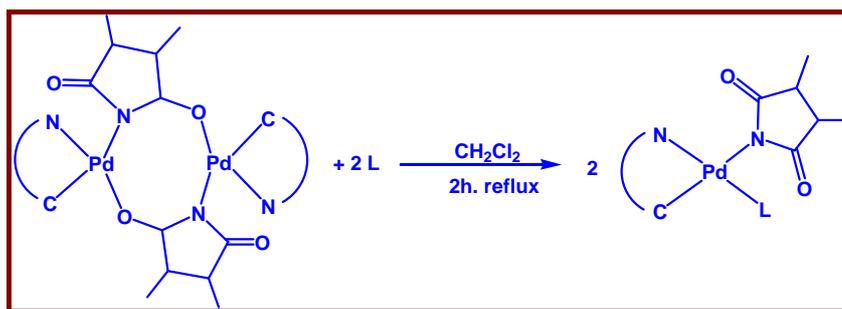
Esta ruta sintética ha sido también la utilizada para la síntesis de otros complejos organometálicos de Pd(II) con fragmentos ortometalados (C[^]N) derivados del azobenceno (azb), fenilpiridina (Phpy) y benzoquinolina (bzq) y más recientemente fenil-oxazolina¹⁴² utilizando como complejos precursores los complejos dinucleares con puentes de acetato como se muestra en el Esquema 34. También, en este caso, los complejos dinucleares reaccionan con ligandos neutros tipo fosfina para dar los correspondientes complejos monómeros (Esquema 35)¹⁴³ y, como se comentará posteriormente se estudió la actividad de los nuevos complejos en las reacciones de Suzuki y Sonogashira.



Esquema 34: Síntesis de complejos organometálicos con precursores dinucleares de puente de acetato.

¹⁴² J. L. Serrano, L. García, J. Pérez, E. Pérez, J. García, G. Sánchez, G. López I. J. S. Fairlamb, M. Liu, Polyhedron, 27, 2008, 1699.

¹⁴³ Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F.; Sánchez, G.; López, G.; Serrano, J. L.; García, L.; Pérez, J.; Pérez, E. Dalton Trans. 2004. 3970.



Esquema 35: Reacción de complejos dinucleares con ligandos neutros tipo fosfina.

7. Paladaciclos e imidato-complejos en reacciones de acoplamiento cruzado. Importante comprobar que citas de esta sección no hayan salido ya en las anteriores

Como se ha comentado en la sección anterior, el uso de complejos ciclometalados de Pd(II) como precatalizadores ha liderado en parte los importantes avances en reacciones de cross-coupling que se han desarrollado en los últimos años. Los complejos de paladios con fosfapaladaciclos y N-heterociclo carbenos fueron los primeros en emplearse con éxito como catalizadores para reacciones de acoplamiento C-C, y desde entonces otros sistemas como los paladaciclos “pincer” que contienen grupos funcionales enlazados al paladio por átomos de N-, P- y S- han mostrado también su eficiencia en la reacción de Suzuki entre otras.¹⁴⁴

Con respecto a los paladaciclos basados en iminas, como la N-benciliden anilina objeto de estudio en el presente proyecto, Milstein¹⁴⁵ describió el uso de complejos dinucleares sin fosfina en el acoplamiento de Suzuki de bromuros de arilo no activados, y posteriormente aductos del tipo $[Pd((C^N)(PR_3)(X)]$ (X = Cl ó Trifluoroacetato) mostraron incluso una actividad catalítica superior en esta reacción.¹⁴⁶

En estos trabajos Bedford y colaboradores apuntaban el importante papel jugado por la fosfina y el ligando aniónico X tanto en la actividad catalítica como en la longevidad de los catalizadores. Con anterioridad Amatore y Jutand llevaron a cabo estudios mecanísticos sobre la participación de aniones Haluro/pseudohaluro en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.¹⁴⁷

En este sentido, durante los últimos años nuestro grupo de investigación se ha dedicado a comprender, controlar y explotar la función de los ligandos imidato aniónicos en algunas reacciones de acoplamiento cruzado.¹⁴⁸ Éstos son ligandos pseudohaluro con unas peculiares propiedades σ -dadoras y π -dadoras que se han revisado en la sección anterior desde el descubrimiento del útil precatalizador $[Pd(Br)(N\text{-succ})(PPh_3)_2]$ (Sigma-Aldrich; Cat. N° 643742) en la reacción de Stille¹⁴⁹ hasta su empleo reciente para acoplamientos de haluros bencílicos¹⁵⁰ mediante la reacción de Suzuki, hemos explorado diferentes rutas sintéticas para conseguir nuevas familias de catalizadores-imidato. Entre ellos, complejos dinucleares ciclometalados de Pd(II) y sus derivados mononucleares con ligandos fosfina se han evaluado en las reacciones de Stille¹⁵¹, Suzuki y Sonogashira.¹⁵² Posteriormente imidato compellos aniónicos dinucleares conteniendo un esqueleto de tipo paladaciclopentadieno han mostrado un rendimiento excelente en acoplamientos de Stille.¹⁵³

¹⁴⁴ (a) W. A. Herrmann, K. O. D. Preysing, and S. K. Schneider, *J. Organomet. Chem.*, **687**, **2003**, 229-248. (b) R. B. Bedford, *Chem. Commun.*, **2003**, 1787-1796. (c) M. E. van der Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.* **103**, **2003**, 1759-1792. (d) N. M. Scott and S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815-1828.

¹⁴⁵ H. Weissman and D. Milstein, *Chem. Commun.*, **1999**, 1901-1902.

¹⁴⁶ (a) R. B. Bedford and C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.*, **2001**, 1540-1541. (b) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, S. J. Coles, T. Gelbrich, P. N. Horton, M. B. Hursthouse and M. E. Light, *Organometallics*, **22**, **2003**, 987-999. (c) R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, S. J. Coles, T. Gelbrich, M. B. Hursthouse and V. J. M. Scordia, *J. Chem. Soc., Dalton, Trans.* **2003**, 3350-3356.

¹⁴⁷ (a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **33**, **2000**, 314-321; (b) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **576**, **1999**, 254-278.

¹⁴⁸ I. J. S. Fairlamb, R. J. K. Taylor, J. L. Serrano, G. Sanchez, *New. J. Chem.*, **30**, **2006**, 1695-1704.

¹⁴⁹ (a) C. M. Crawforth, S. Burling, I. J. S. Fairlamb, R. J. K. Taylor, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.* **2003**, 2194; (b) C. M. Crawforth, I. J. S. Fairlamb, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **45**, **2004**, 461; (c) I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, J. M. Lynam, R. J. K. Taylor, A. C. Whitwood, *Tetrahedron* **60**, **2004**, 5711; (d) C. M. Crawforth, S. Burling, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, R. J. K. Taylor, A. C. Whitwood, *Tetrahedron* **61**, **2005**, 9736-9751

¹⁵⁰ M. J. Burns, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, P. Sehnal and R. J. K. Taylor, *Org. Lett.*, **9**, **2007**, 5397-5400.

¹⁵¹ J. L. Serrano, I. J. S. Fairlamb, G. Sánchez, L. García, J. Pérez, J. Vives, G. López, C. M. Crawforth and R. J. K. Taylor, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2706-2715

¹⁵² I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, A. F. Lee, G. Sánchez, G. López, J. L. Serrano, L. García, J. Pérez and E. Pérez, *Dalton Trans.*, **2004**, 3970-3981.

¹⁵³ C. M. Crawforth, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, J. L. Serrano, R. J. K. Taylor, G. Sánchez, *Adv. Synth. Catal.* **348**, **2006**, 405-412

Por otra parte, es conocido que la mayor parte de los trabajos publicados sobre reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio usaban como sustratos haluros de vinilo o de arilo/heteroarilo, mientras que el uso de haluros bencílico se ha utilizado en mucha menor extensión,¹⁵⁴ a pesar de que los diarilmetanos son unidades importantes en la síntesis orgánica y mantienen un considerable interés en química médica.¹⁵⁵ Como se ha mencionado arriba, nuestra contribución más reciente a este campo ha sido el desarrollo de un protocolo sintético con $[Pd(Br)(N\text{-succ})(PPh_3)_2]$ como catalizador efectivo en la reacción de Suzuki.

Las pequeñas cantidades de paladio utilizadas, el empleo de bases baratas y la reducción de la proporción entre el haluro de bencilo/organoborónico hasta 1:1 son las principales mejoras respecto a protocolos previos.¹⁵⁶

A la vista de estos exitosos resultados en un campo relativamente inexplorado, hace unos años nos planteamos estudiar la actividad como catalizadores para el acoplamiento cruzado de aril y bencil bromuros con ácido fenilborónico de algunos complejos preparados previamente en nuestro grupo de investigación. En concreto complejos dinucleares con puentes de imidato/acetato con N-benciliden anilina como esqueleto ortometalado y algunos derivados mononucleares seleccionados que incorporan fosfinas en la esfera de coordinación del metal que se muestran en el esquema 36:

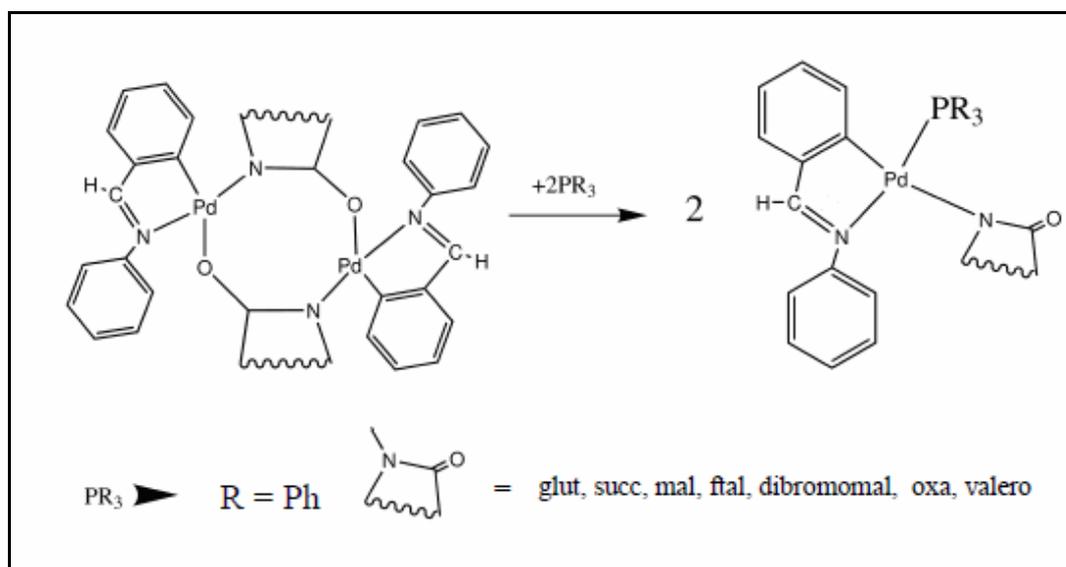


Figura 36: Esquema general de obtención de $[Pd(bza)(N^O)(PPh_3)]$

Además de la investigación de efectos pseudohaluro en la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki mencionada, también se obtuvieron algunos resultados preliminares relacionados con la reacción directa entre los catalizadores y el ácido fenilborónico, que por su relevancia en el presente proyecto se exponen a continuación.

Así, para comenzar el estudio se seleccionaron los complejos de fórmula general $[Pd(\text{benciliden})(PPh_3)(\text{imidato})]$, de modo que la única diferencia entre ellos era el ligando imidato. Las condiciones de reacción fueron 1% $[Pd]$ y 60 °C en una mezcla 2:1 (v:v) de THF/ $2M Na_2CO_3$, como se recoge en el esquema 37:

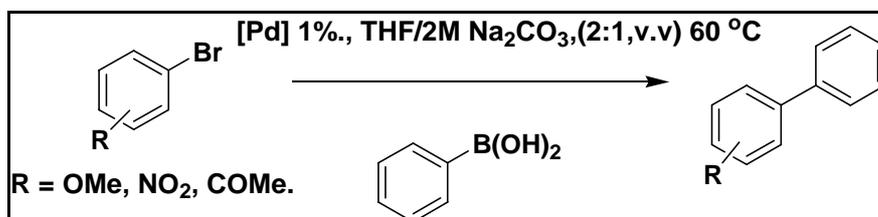


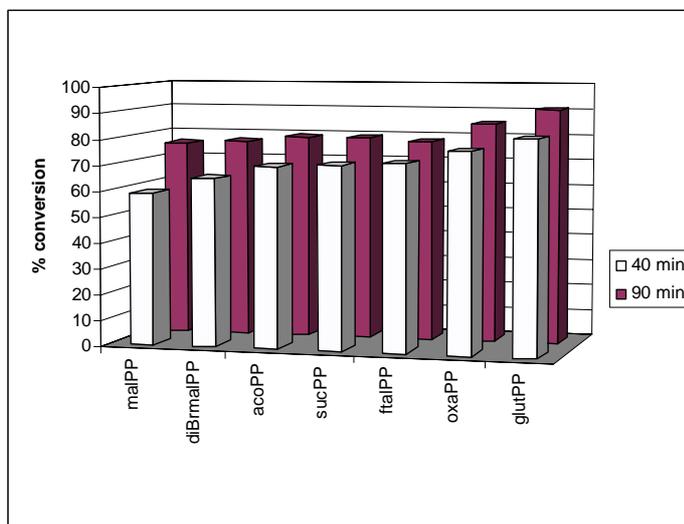
Figura 37: Condiciones de reacción.

¹⁵⁴ B. Liégault, J-L, Renaud, CH. Bruneau, Chem. Soc. Rev., 37, 2008, 290-299 and references therein

¹⁵⁵ Y-Q. Long, X-H. Jiang, R. Dayam, T. Sanchez, R. Shoemaker, S. Sei, N. Neamati, J. Med. Chem., 47, 2004, 2561-2573

¹⁵⁶ (a) Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. Tetrahedron Lett. 45, 2004, 8225. (b) Chahen, L.; Doucet, H.; Santelli, M. Synlett 11, 2003, 1668. (c) Chodhury, S.; Georghiou, P. Tetrahedron Lett. 40, 1999, 7599. (d) Molander, G. A.; Elia, M. D. J. Org. Chem. 71, 2006, 9198.

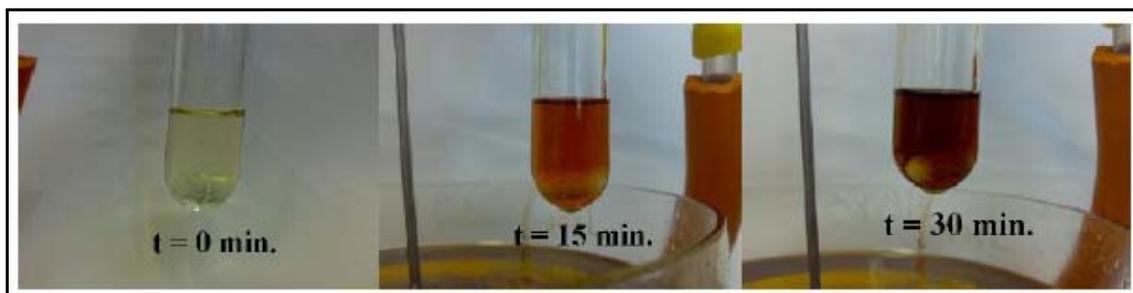
Las reacciones se completan en casi todos los casos transcurridos 90 minutos, y sólo cuando se utilizó 4-bromoanisol como sustrato (relativamente desactivado y muy empleado como indicador de la actividad catalítica) se encontraron diferencias apreciables a los tiempos monitorizados (esquema 38):



Esquema 38: Diferencias de tiempos según reacción.

Se realizaron también algunos test con complejos seleccionados utilizando el bromuro de bencilo como sustrato, mucho menos explorado que los bromobencenos sustituidos cuyos resultados se acaban de presentar. Los rendimientos aislados tras 3 horas de reacción y posterior work-up se encontraron entre el 65 y el 86 % según los complejos testados, y en muchos casos fueron superiores a los mejores resultados descritos hasta la fecha para $[\text{Pd}(\text{Br})(\text{N-succ})(\text{PPh}_3)_2]^{157}$.

Sin embargo, el resultado más interesante provino de una observación superficial, como es el diferente cambio en el color de las disoluciones y que finalmente se relacionó con la degradación de los precatalizadores hasta producir las especies activas. En concreto, se observó que los complejos que presentaban una mejor conversión (glutarimidato, oxazolidona...) daban lugar a disoluciones anaranjadas cuando se mezclaban con el ácido fenilborónico en THF, antes de añadir la base o el 4-bromoanisol, y que con el tiempo evolucionaban a tonos rojos o marrones. (Esquema 39)



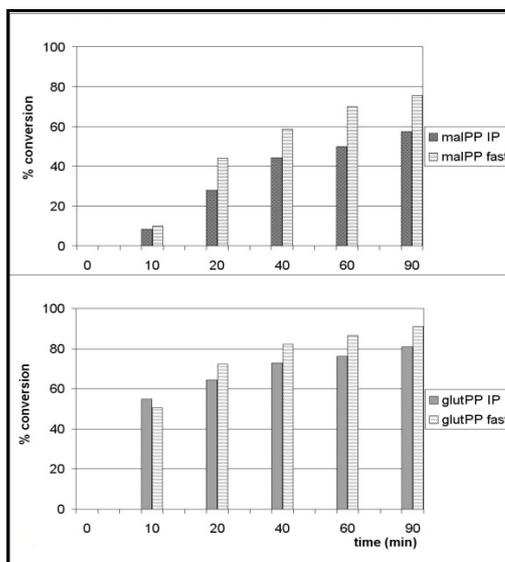
Esquema 39: Cambio de color según tiempo de reacción.

Por el contrario, los complejos de maleimida y dibromomaleimida en las mismas condiciones daban lugar a residuos negros de paladio.

Se siguieron por GC algunas reacciones realizadas de dos modos distintos, por una lado permitiendo un "periodo de inducción" (I.P.) de 30 minutos a temperatura ambiente, es decir, dejando "reaccionar" bajo nitrógeno el catalizador y el borónico en THF antes de añadir sustrato y base, y por otra mezclando todos los reactivos lo más rápido posible.

¹⁵⁷ M. J. Burns, I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, P. Sehnal and R. J. K. Taylor, *Org. Lett.*, **9**, 2007, 5397-5400.

Se muestra que el I.P. tiene un efecto negativo tanto en reacciones con complejos que evolucionan a disoluciones rojas (glut) como en aquellos que evolucionan a residuos negros de paladio (mal), aunque en estos últimos es un efecto mucho más acusado, observándose diferencias de hasta un 30% de conversión a los 60 minutos.



Esquema 40: Tabla de conversiones respecto al tiempo.

Las conclusiones más relevantes que se extraen de esta observación son por un lado, la necesidad de trabajar siempre lo más rápido posible a la hora de comenzar las reacciones para obtener resultados comparables, y por otro la confirmación de que podemos estar en todos los casos ante un mismo proceso de degradación de los complejos, que en nuestras condiciones transcurre en distinta extensión según el complejo concreto, y que según el nivel de degradación alcanzado produce especies más o menos inactivas. El rango de distintos colores observados desde disoluciones naranjas hasta precipitados negros puede responder a la formación de coloides o agregados de tamaño variable, asociados a la distinta actividad de los catalizadores.

Esta observación coloca en un lugar crucial la degradación de los catalizadores en las condiciones de reacción abriendo nuevas perspectivas del estudio, como llegar a conocer si realmente las especies activas son siempre las mismas con independencia de los complejos utilizados o llevar a cabo reacciones estequiométricas entre el ácido fenilborónico y los catalizadores. Los resultados preliminares se han publicado recientemente.

La identificación de las especies activas en procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio es un tema de interés constante.¹⁵⁸ Por lo que respecta a los paladaciclos, ha existido cierta controversia sobre su forma de operar, ya que entre 1995-2002 se apuntó la posibilidad de que un ciclo catalítico Pd (II)-Pd (IV) fuese el responsable de su actividad. En concreto la ausencia de “Pd black” o la recuperación del catalizador fueron los principales argumentos a favor. No obstante, algunas de aquellas publicaciones fueron rebatidas y en la actualidad el conjunto de datos recogidos sobre precatalizadores basados en paladaciclos NC, SC o PC son consistentes con la hipótesis de que éstos representan fuentes de Pd (0) activo, bien como especies con bajos números de coordinación o como Pd “homeopático”. De hecho estudios cinéticos comparando paladaciclos con Pd homeopático han mostrado que ambos presentan un comportamiento muy similar. Hoy es por tanto ampliamente aceptado que estos precatalizadores operan por un ciclo catalítico tradicional Pd (0) – Pd.¹⁵⁹

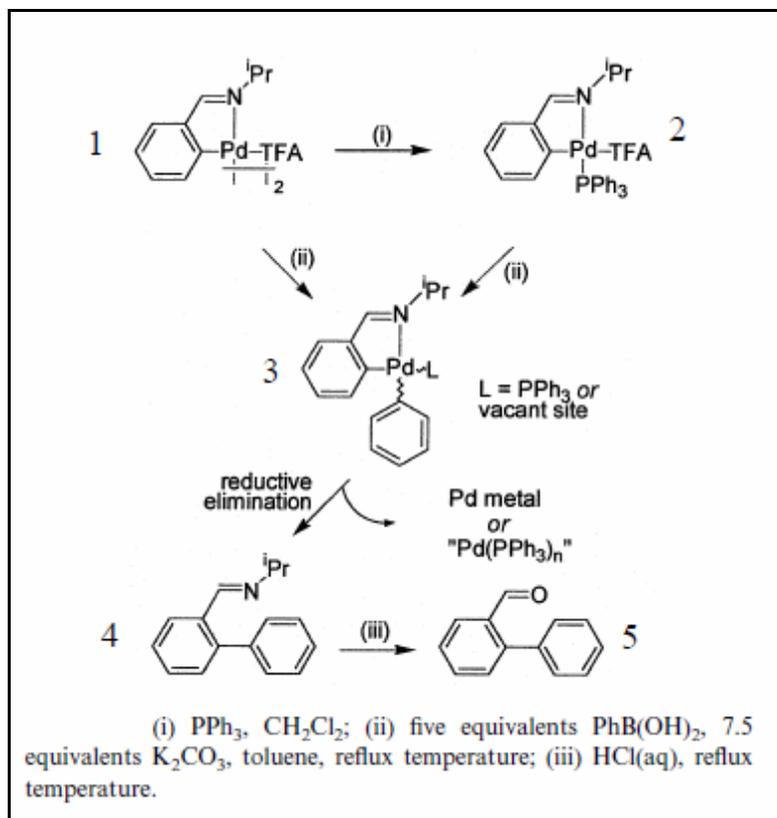
Por lo que respecta a sistema análogos al empleado en nuestros estudios, Bedford y colaboradores han correlacionado el cambio de color (amarillo-rojo-marrón-negro) con la pérdida de actividad de paladaciclos de tipo imina soportados¹⁶⁰ sugiriendo que el color en la reacción de Suzuki indica la etapa en su evolución hacia Pd-black en la que se encuentran nanopartículas de Pd o especies Pd(PPh₃)_n. Como se muestra en la Figura 41 estos autores exploraron la reactividad entre [Pd(μ-TFA)(K₂-N,C-C₆H₄CH=Ni Pr)₂] o su aducto con PPh₃ y los componentes individuales de la reacción de Suzuki, encontrando que en la reacción con ácido fenilborónico en presencia de base se producía un

¹⁵⁸ Adv. Synth. Catal. 348, 2006, 609 – 679 Nam T. S. Phan, Matthew Van Der Sluys, Christopher W. Jones

¹⁵⁹ a) Miyaura, N. J. Organomet. Chem, 653, 2002, 54; (b) Nishihara, Y; Onodera, H; Osakada, K, Chem. Commun. 2004, 192. (c) Nishihara, Y; Onodera, H; Osakada, K, Organometallics, 24, 2005, 190.

¹⁶⁰ R.B. Bedford, C.S.J. Cazin, M.B. Hursthouse, M.E. Light, K.J. Pike, S. Wimperis. Journal of Organometallic Chemistry ⁶³³2001, 173-181

depósito considerable de Pd-black, incluso a temperatura ambiente en el caso del derivado de trifenilfosfina. La hidrólisis de la mezcla y el estudio de la misma por GC y GC-MS mostraron la formación de 2-fenilbenzaldehído y bifenilo (producto de decarbonilación del anterior según los autores) en un rendimiento combinado del 18 y el 51 % respectivamente, lo que les hizo plantear un posible mecanismo que se muestra en el esquema 41:



Esquema 41: Mecanismo de obtención biarilos.

Así, se propone la formación de un nuevo complejo por transmetalación entre el borónico y el catalizador (no detectado), que genera productos de eliminación reductiva detectables y especies monoligadas de Paladio (0) o similares.

Dada la similitud de nuestros sistemas, en los que únicamente el acetato o imidato es sustituido por TFA (trifluoroacetato) y el ligando imina ortometalado presenta un grupo fenilo en lugar del *i*Pr utilizado por Bedford, nos planteamos corroborar el mecanismo propuesto siguiendo la reacción entre el fenilborónico y nuestros complejos en proporciones catalíticas por GC-MS y Electrospray Mass Spectrometry. También nos planteamos estudiar el efecto del disolvente (THF en nuestro caso frente a tolueno) y comprender por qué en nuestro caso la misma reacción parece tener lugar en ausencia de base y a temperatura ambiente. En el esquema 42 se representa la reacción estudiada y las condiciones en las que se llevó a cabo:

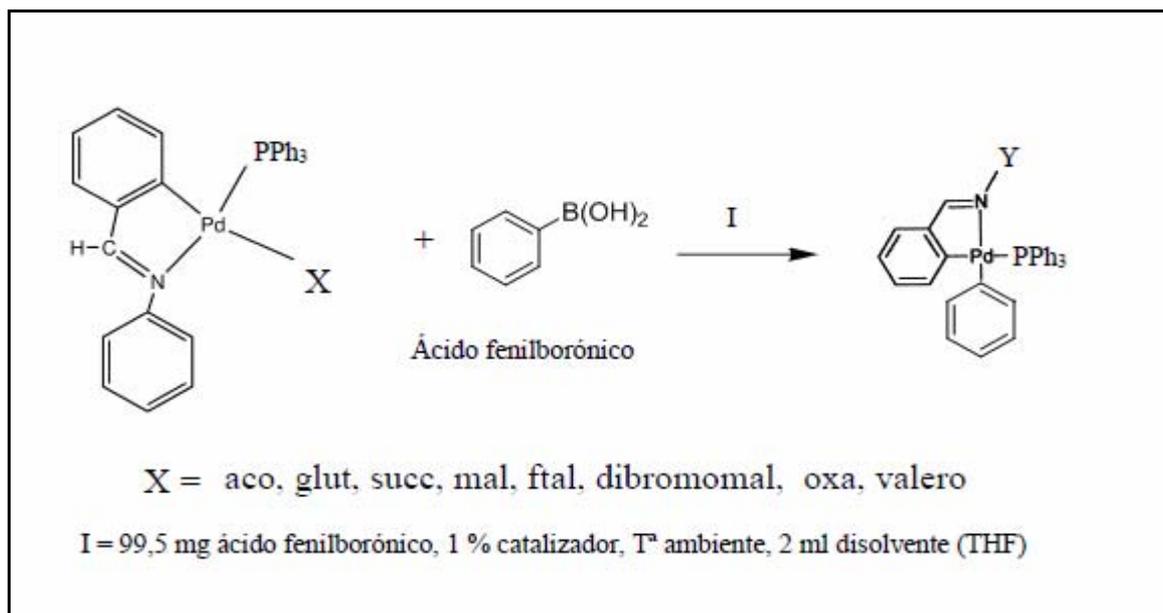


Figura 42: Reacción de $\text{Pd}(\text{Bza})(\text{PPh}_3)\text{X}$ con Ácido fenilborónico.

Es bien sabido que la adición de base ejerce un notable efecto acelerador en la transmetalación entre especies Aril-Pd-X y ácidos organoborónicos, pero también que complejos de paladio (II) del tipo alcoxo- hidrox- o acetoxo- experimentan transmetalación con esos sustratos sin la ayuda de una base.¹⁶¹ Esta debe ser la situación para nuestro complejo $[\text{Pd}(\text{benciliden})(\text{PPh}_3)(\text{acetato})]$ pero también con los análogos imidato complejos ya que muestran un comportamiento similar, lo que supone que en todos los casos se estaría formando un intermedio $[\text{Pd}(\text{benciliden})(\text{PPh}_3)(\text{fenilo})]$ ($\text{M}^+ = 625$). En un intento de detectar esta especie realizamos el seguimiento en el tiempo por ESI-MS de algunas reacciones, consiguiendo observar siempre el fragmento a 547 correspondiente a $\text{M}^+ - \text{fenilo}$, y el fragmento correspondiente al intermedio sólo en dos casos y transcurridas 24 horas de reacción.

De forma paralela se realizó el seguimiento por GC-MS de las reacciones del ácido fenilborónico con $[\text{Pd}(\text{benciliden})(\text{PPh}_3)(\text{maleimidato})]$ y $[\text{Pd}(\text{benciliden})(\text{PPh}_3)(\text{glutarimidato})]$ tomando datos a 15, 60, 180 minutos y 24 horas. Las figuras 44 y 45 muestran detalles de los respectivos cromatogramas en la zona de interés para el seguimiento de la reacción de eliminación reductiva. En los cromatogramas completos destaca la presencia de cantidades variables de fenol, bifenilo, trifenil fosfina y su óxido y también trifenilboroxina.

¹⁶¹ A. de Meijere and F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: New York, 2004.

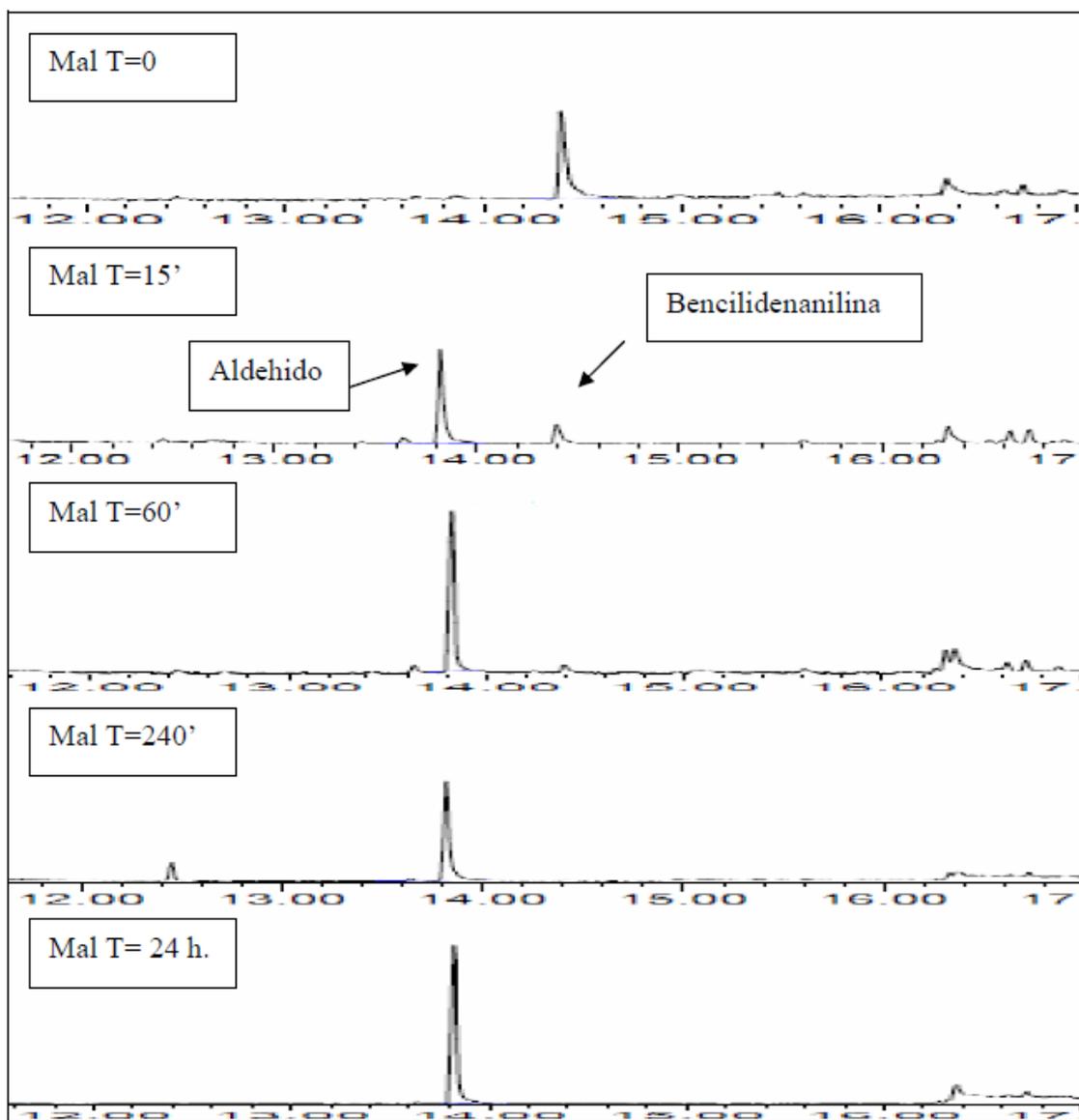


Figura 43: Detalle de los cromatogramas de la reacción catalítica entre $[Pd(\text{benciliden})(PPh_3)(\text{maleimidato})]$ y ácido fenilborónico.

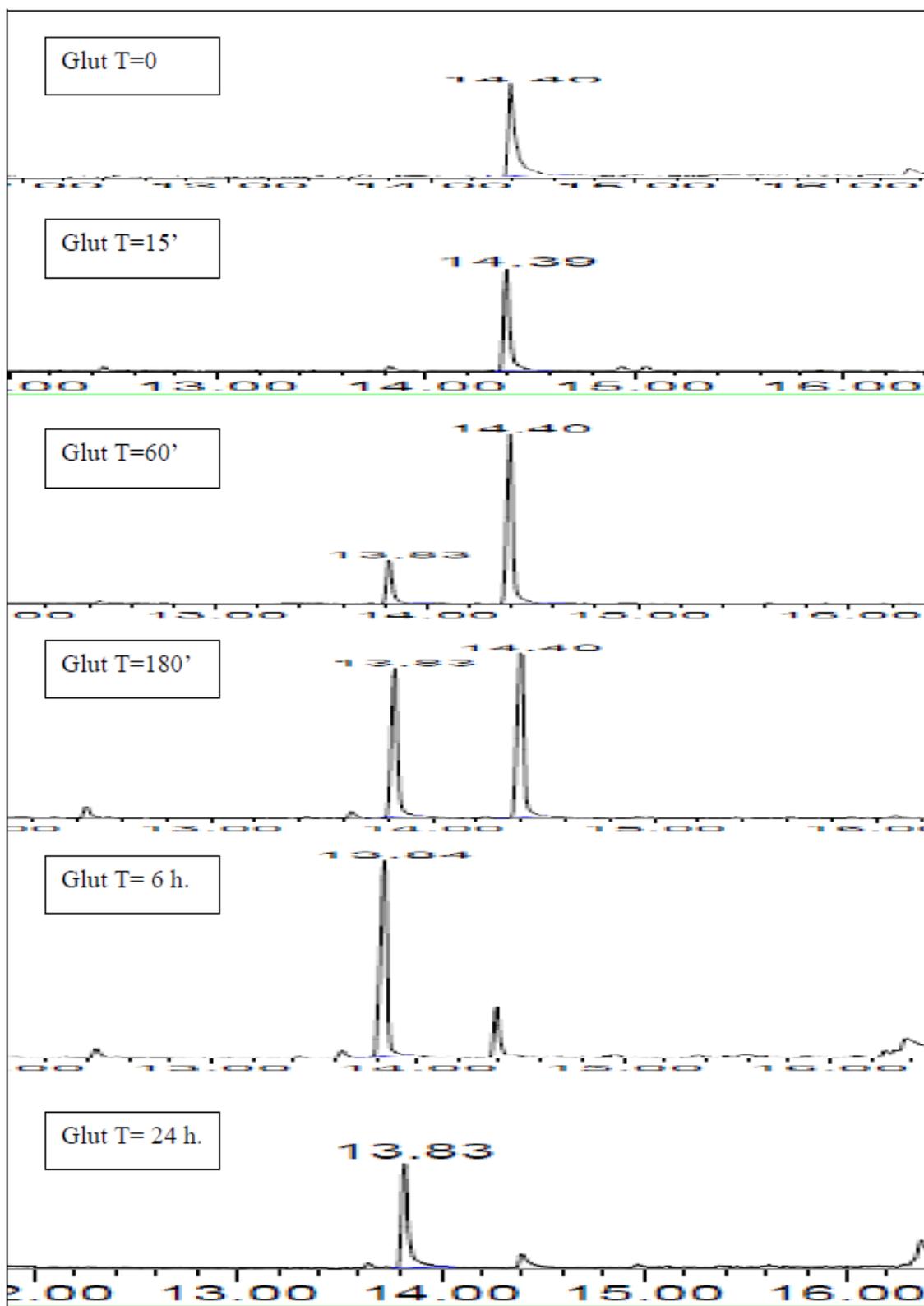


Figura 44: Detalle de los cromatogramas de la reacción catalítica entre $[Pd(\text{benciliden})(PPh_3)(\text{glutarimidato})]$ y ácido fenilborónico.

En el caso de la reacción con el complejo de glutarimida se observa la desaparición y aparición de los compuestos relevantes en el proceso: N-bencilidenanilina, que aparecía en el complejo inicial, y 2-fenilbenzaldehído. No hay señal que se pueda atribuir al primer producto de eliminación reductiva por lo que es de suponer que bien en la reacción (condiciones que incluyen THF no seco en la que se genera ácido bórico) o en la inyección en el GC se produce la hidrólisis para generar el correspondiente aldehído, que como se observa aumenta su concentración con el tiempo. La identidad de este compuesto se comprobó por comparación con la base de datos ID del equipo y con patrones del mismo.

En el caso del complejo con maleimida se puede observar que la evolución es mucho más rápida y completa en tan sólo una hora de reacción. La diferencia en la evolución de el color de estas dos reacciones es notable, pasando a un depósito negro casi de inmediato en el caso de la maleimida y por una evolución más gradual amarillo-naranja-marrón semejante a la de la Figura 40 en el caso de la glutarimida, lo que sugiere que el cambio en color va asociado a la reacción seguida por GC, es decir, la eliminación reductiva con formación de especies de paladio monoligadas o Pd-black y los correspondientes productos de eliminación reductiva, en nuestro caso el 2-fenilbenzaldehído. Este comportamiento diferenciado del complejo de maleimida, con una evolución en su reacción mucho más rápida que el resto, ha motivado su elección como complejo de referencia en la investigación desarrollada en el presente proyecto.

En cualquier caso, tras 24 horas de reacción estos y los demás ejemplos estudiados con acetato, succinimido y oxazolinato mostraban cromatogramas con el mismo aspecto, (Figura 46) lo que permite concluir que en nuestras condiciones de reacción está teniendo lugar un proceso análogo al descrito por Bedford y colaboradores, aunque en ausencia de base y en condiciones de reacción más suaves.

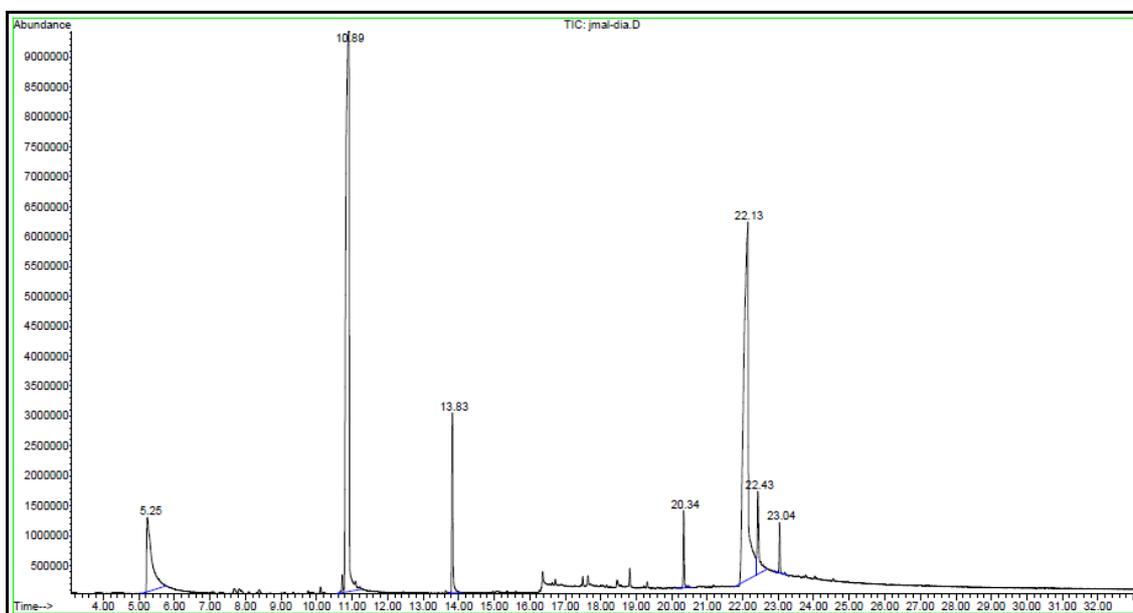


Figura 45: Cromatograma de la reacción catalítica entre $[Pd(benciliden)(PPh_3)(maleimidato)]$ y ácido fenilborónico

Por otra parte, se ha comentado que otros productos detectados por GC-MS en el seguimiento de las reacciones fueron el fenol y el bifenilo. Sobre todo este último aparece en grandes proporciones, que superan lo esperado por las fuentes ya mencionadas: carbonilación del producto final de eliminación reductiva, intercambio de fenilo proveniente de la trifenilfosfina o del propio fenilborónico. Esto nos hizo pensar que en nuestras condiciones de reacción los imidato-complejos podían estar catalizando el autoacoplamiento del ácido fenilborónico.

Ya se comentó en una sección previa que esta reacción podía competir con la de acoplamiento cruzado, llegando a ser en algunos casos la reacción principal. Así, se ha comprobado que la presencia de oxígeno acelera la dimerización y que un peroxo-complejo generado en la reacción de dioxígeno con el catalizador de Pd (0) juega un papel determinante (esquema 46).

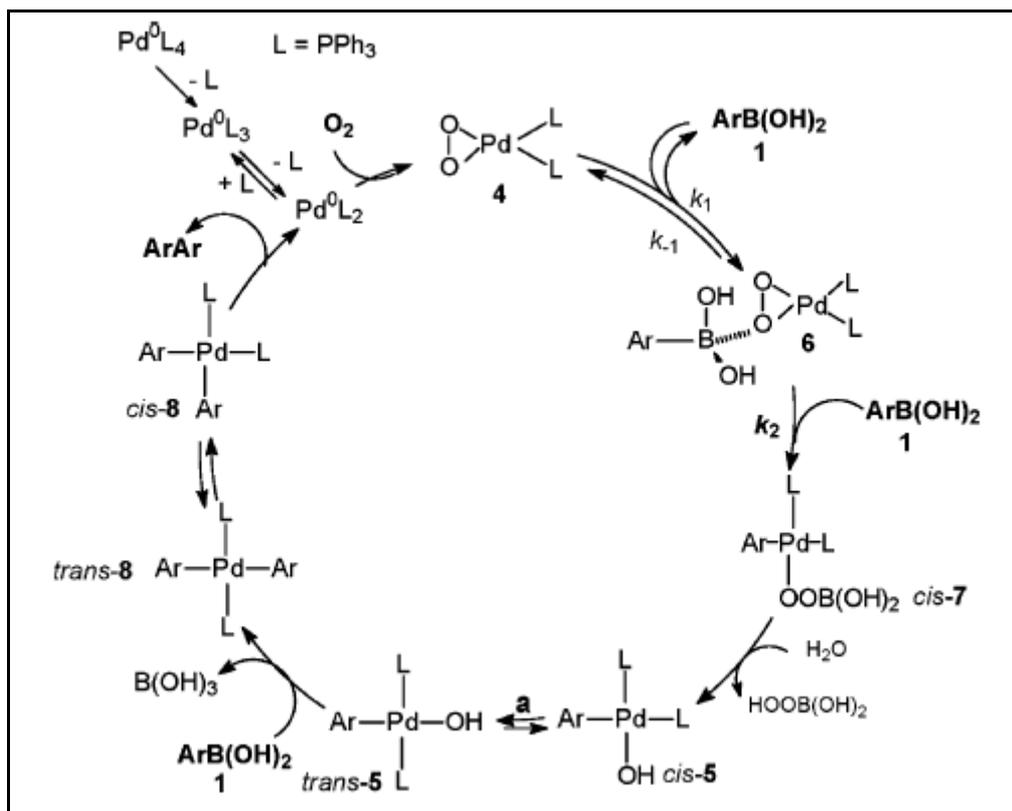
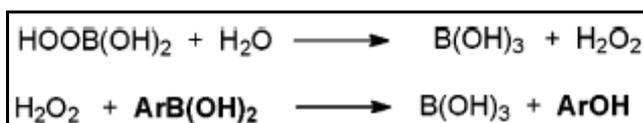


Figura 46: Ciclo catalítico de acoplamiento.

En esta misma publicación¹⁶² se propone un mecanismo que explica la formación de fenoles provenientes de la reacción entre el ácido aril borónico y H_2O_2 . (Esquema 47)



Esquema 47: Reacción de Ácido arilborónico con H_2O_2 .

En nuestro caso, al no haber competencia posible puesto que no incluíamos el otro sustrato de la reacción de Suzuki, la utilización de THF como disolvente con la consabida tendencia a formar peróxidos, y la realización de las reacciones en atmósfera no inerte pueden justificar que la reacción de autoacoplamiento catalizada por Pd esté ocurriendo en paralelo a la ya descrita degradación de los complejos por reacción con el ácido fenilborónico para producir especies activas de Pd (0), que son las que entrarían en el mecanismo descrito en la Figura 46. Ambos procesos se podrían recoger en un único esquema que se muestra a continuación (Figura 48).

¹⁶² C. Adamo, C. Amatore, I. Ciofini, A. Jutand, H. Lakmini. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 2006, 6829-6836.

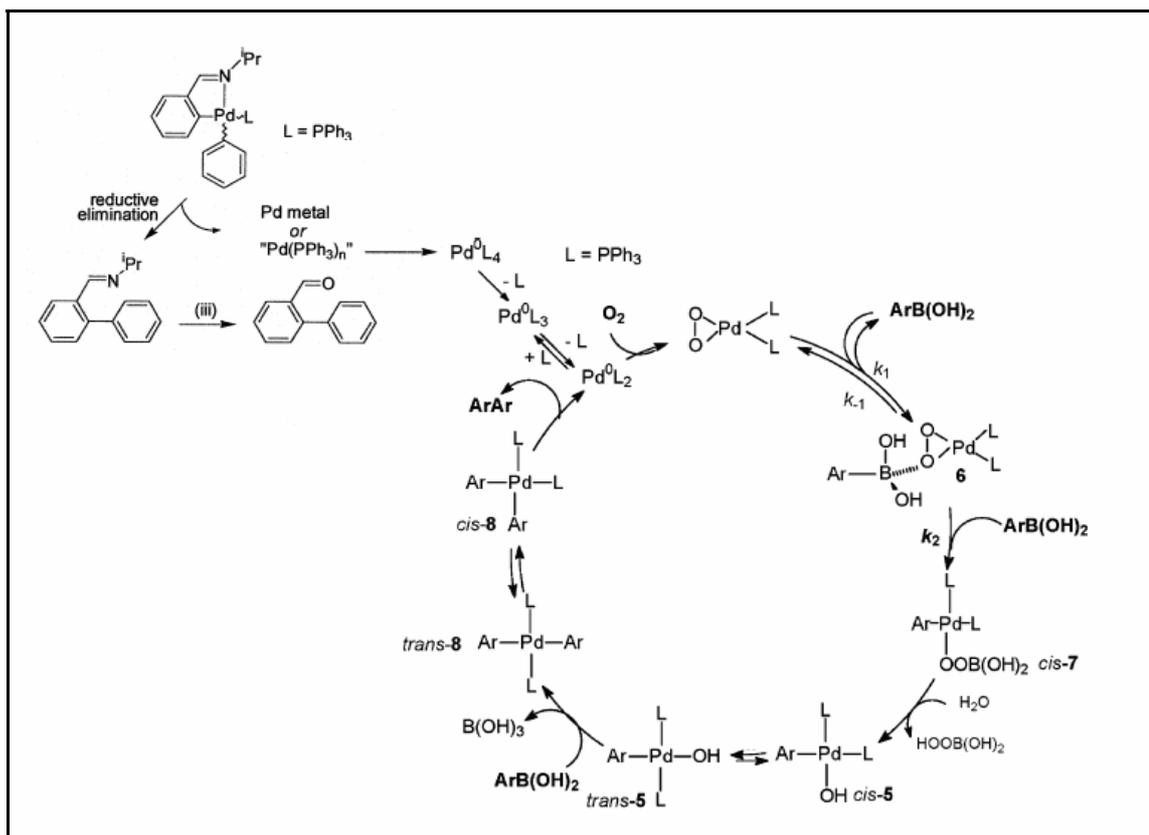


Figura 48: Esquema con los dos procesos.

Así, y puesto que la presencia de un reoxidante (como el O₂) se ha considerado crucial para que tenga lugar la reacción de autoacoplamiento, es posible que en nuestro caso los ensayos realizados constituyesen un test para una ruta novedosa de esta reacción, en la que el uso de THF no estabilizado ni especialmente seco sea determinante para la obtención de elevados rendimientos (debido a la presencia de peróxidos) y la ausencia de base favorezca una reacción especialmente limpia, rápida y sencilla desde el punto de vista preparativo. Estos antecedentes abrían nuevas líneas de trabajo, que son las que han constituido los objetivos del presente proyecto.

8. Objetivos:

1) Investigar una ruta especialmente limpia, rápida y sencilla desde el punto de vista preparativo para la reacción de autoacoplamiento de ácidos aril-borónicos. Las variables a estudiar serían:

- ❖ la calidad del disolvente utilizado (THF) dada su propensión a formar peróxidos que actuarían de reoxidantes en el ciclo catalítico.
- ❖ la atmósfera en la que se realizan los experimentos: nitrógeno, aire y oxígeno.
- ❖ la carga de catalizador de paladio utilizado.

2) Explorar las reacciones estequiométricas entre ácidos fenilborónicos y nuestros catalizadores para identificar los intermedios de reacción.

CAPÍTULO II

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1- Reacciones catalíticas de “homocoupling”.

Como se ha comentado en la Introducción, el “homocoupling” o autoacoplamiento de ácidos arilborónicos se ha convertido recientemente en un enfoque atractivo para obtener biarilos simétricos partiendo de un único precursor arilo. En los artículos publicados durante los últimos años se han identificado varios componentes esenciales para que la reacción tenga lugar, entre los que se encuentran agentes oxidantes para restaurar especies de Pd(II), bases para facilitar la transmetalación y ligandos fosfina que estabilizan los catalizadores¹⁶³.

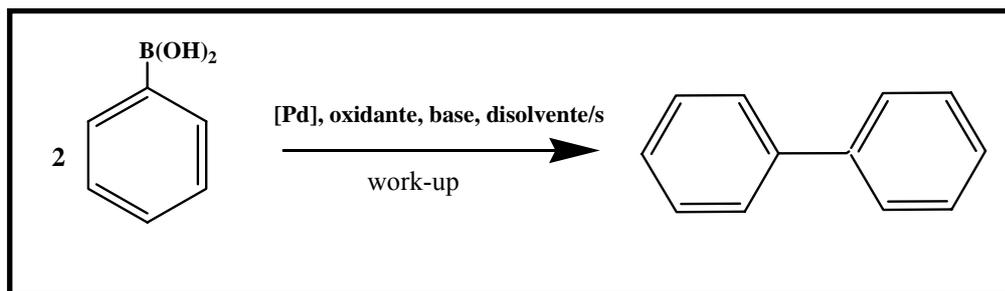


Figura 1: Autoacoplamiento del ácido fenilborónico.

Otras variables que habitualmente se tienen en cuenta son la atmósfera en la que se lleva a cabo la reacción, preferiblemente O₂ ó aire, la fuente de paladio, el disolvente o mezcla de disolventes, la carga de catalizador, la temperatura y la tolerancia del método empleado a distintos grupos funcionales en los sustratos borónicos.^{164 165 166}

En nuestro caso, y puesto que el estudio de autoacoplamiento viene motivado por los antecedentes que se comentaron en capítulo anterior, se han acotado bastante estas variables, muchas de ellas condicionadas por los resultados previos. No obstante la exploración más amplia de esta reacción tomando como referencia las condiciones que aquí se han optimizado puede constituir el objetivo de futuros Proyectos Fin de Carrera.

Así por lo que respecta al catalizador se ha trabajado únicamente con el complejo [Pd(benciliden)(PPh₃)(maleimidato)] (También realizamos un ensayo con el complejo de [Pd(Bza)(Succ)(PPh₃)] obteniendo al 1% de catalizador y en THF estabilizado un rendimiento del 16%, inferior al ensayo con complejo de maleimida).

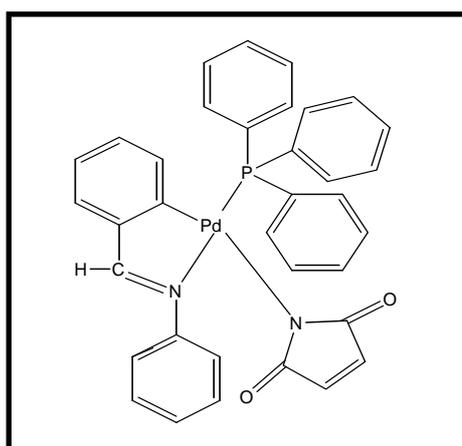


Figura 2: Complejo de [Pd(benciliden)(PPh₃)(maleimidato)].

¹⁶³Y. Yamamoto, Synlett 12, **2007**, 1913.

¹⁶⁴J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, Chem. Rev. 102, **2002**, 1359.

¹⁶⁵G. Bringmann, D. Menche, Acc. Chem. Res. 34, **2001**, 615–624;

¹⁶⁶I. Li, Z.; Gao, Y.; Tang, Y.; Dai, M.; Wang, G.; Wang, Z.; Yang, Z. Org. Lett. 10, **2008**, 3017–3020.

Empleamos el complejo de maleimida ya que mostró ser el más rápido en degradarse en su reacción frente al ácido fenilborónico. Este por su parte también ha sido el único ácido testado en la reacción de autoacoplamiento.

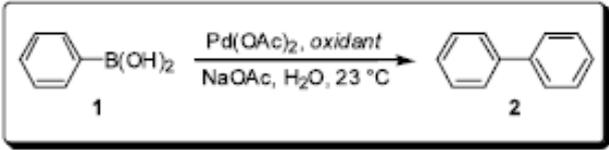
En cuanto al disolvente en el que llevar a cabo la reacción, el THF ha sido el elegido puesto que en él se realizaron las observaciones iniciales y se obtuvieron los resultados cualitativos preliminares que indicaban la formación de una importante cantidad de bifenilo. La sospecha de que una mayor presencia de peróxidos en THF no estabilizado pudiese tener relevancia en el desarrollo de la reacción nos sugirió al utilizar dos calidades diferentes de este disolvente: (THF estabilizado; de la marca Panreac, PA-ACS, peróxidos: 0,015%, agua: 0.05% y pureza 99,5% y por otro lado THF sin estabilizante; de la marca Lab-Scan, PA-ACS, peróxidos: sin especificar, agua: 0,02% y riqueza: 99,8%).

No existen apenas precedentes del empleo de este disolvente en reacciones de autoacoplamiento de ácidos arilborónicos. El ejemplo más reciente¹⁶⁷ utiliza una mezcla THF/H₂O 4:1, 10 mol% de catalizador y una cantidad estequiométrica de fluoruro de tetrabutilamonio, que complica el proceso de aislamiento y purificación (work-up) de los correspondientes bifenilos.

Tampoco hemos utilizado base en el protocolo que presentamos en el proyecto. De nuevo, las observaciones cualitativas iniciales realizadas en ausencia de base nos sugirieron explorar estas condiciones, que aunque poco frecuentes¹⁶⁸ aportan ventajas importantes a la reacción de autoacoplamiento, puesto que el empleo de base limita la utilización de sustratos sensibles al medio básico, además de obligar a etapas de purificación para separar las sales subproducto de la reacción. Conviene indicar aquí que en los precedentes en ausencia de base (ninguno de ellos en THF) que utilizaban catalizadores de paladio, éste se empleaba en una proporción entre el 3 y el 10%. A fin de comparar nuestros resultados en la optimización de condiciones, fijamos tres cantidades de catalizador a emplear: 1, 3 y 5%.

Por último, la atmósfera de reacción ha sido otra de las variables puestas en juego. En nuestro caso hemos hecho seguimiento a las reacciones en tres condiciones diferentes: bajo nitrógeno, burbujeando aire ó simplemente agitando al aire con el tapón cerrado. El esquema siguiente muestra el importante efecto de la atmósfera que se ha descrito en unas condiciones diferentes.¹⁶⁹

Table 1. Effect of oxidant choice on oxidative dimerization of phenylboronic acid



entry	oxidant	time (h)	yield (%)
1	N ₂	48	> 10
2	Air	24	21
3	O ₂	3	95

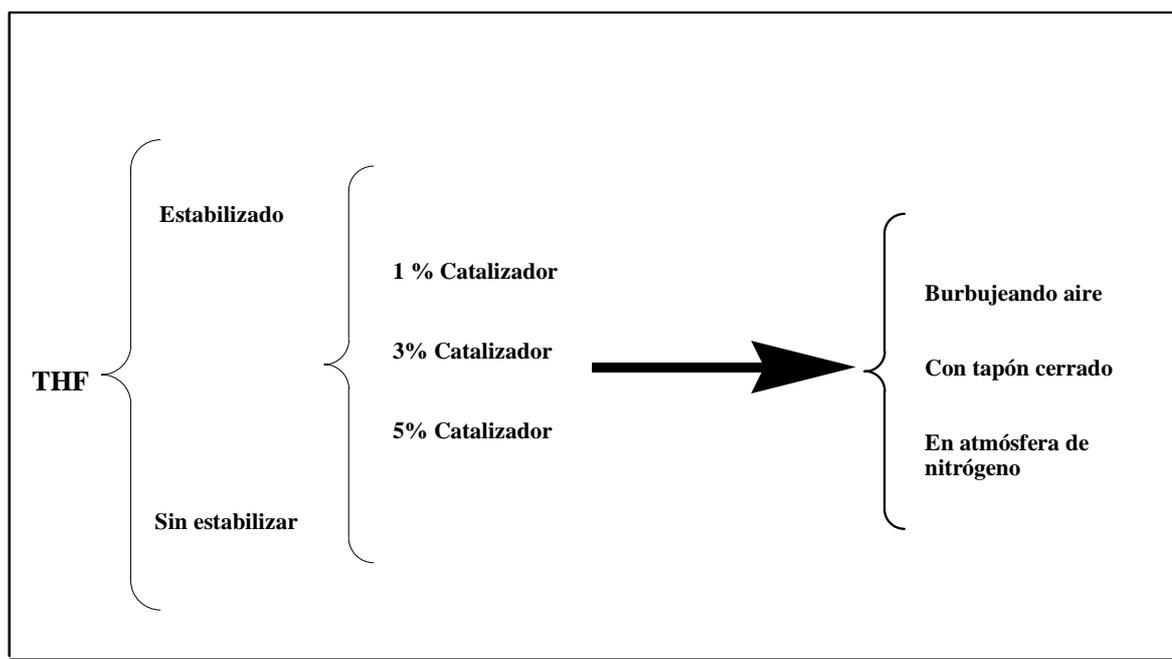
Figura 3: Importancia de la atmósfera en reacciones con ácido fenilborónico.

Fijamos también las últimas variables, temperatura y tiempo de reacción, de acuerdo con los protocolos más utilizados en las referencias bibliográficas, para conseguir así unos datos que fuesen relativamente comparables con los publicados y que pusiesen a prueba la bondad del método desarrollado. En nuestro caso las reacciones se detuvieron transcurridas 24 horas en agitación a temperatura ambiente. En el siguiente esquema se presentan de forma gráfica las condiciones empleadas y las reacciones en estudio:

¹⁶⁷ S. Punna, D. d. Díaz, M. G. Finn, *Synlett* 13, **2004**, 2351.

¹⁶⁸ Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* 44, **2003**, 1541–1544; Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2006**, 1027–1030; Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 285, **2008**, 14–19.

¹⁶⁹ Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* 43, **2002**, 7899–7902



Esquema 4: Esquema de ensayos fueron realizados con el complejo de $[Pd(Bza)(Mal)(PPh_3)]$ en agitación durante 24 hora a temperatura ambiente.

Desde el punto de vista experimental intentamos reproducir el procedimiento descrito en una publicación reciente¹⁷⁰ que, si bien utilizaba un hidroxocomplejo de cobre como catalizador y 2-propanol como disolvente, planteaba un estudio similar al nuestro.

Así, tomamos 0,8 mmoles de ácido fenil $B(OH)_2$ frente a un 1%, 3% ó 5 % de catalizador $[Pd(Bza)(Mal)(PPh_3)]$. Calculamos los gramos necesarios según el porcentaje de catalizador empleado y mantuvimos en agitación la mezcla durante 24 horas en THF (2 ml) (con o sin estabilizante) a tapón cerrado, burbujeando aire o bajo nitrógeno. Pasadas las 24 horas filtramos la disolución con Celita. Tomamos una columna y rellenamos ésta con aproximadamente 25 cm de gel de sílice de la marca Fluka (tamaño de poro 60 Å, 36-70 μm y de alta pureza), posteriormente añadimos como eluyente Hexano: Acetato de Etilo en relación 1:100. A dicha columna le añadimos la disolución anterior. Recogemos diferentes tubos de ensayo de la columna y por cromatografía de capa fina identificamos en cuales asciende el bifenilo. Aquellos tubos en los que hay bifenilo los pasamos a un matraz y lo llevamos al rotavapor hasta sequedad para pesar la cantidad obtenida y calcular el rendimiento de acuerdo con los siguientes cálculos:

$$[Pm \text{ (Bifenilo)}] = 154 \text{ gr/mol}$$

$$\frac{0.4}{1000} = \frac{gr}{154} \quad \text{Obteniendo como resultado } 0,016 \text{ gr de Bifenilo.}$$

Como máximo podemos obtener 0,0616 gr de Bifenilo (como se ve en el esquema anterior) ya que empleamos 0,8 mmoles de ácido fenilborónico, y esta será la cantidad utilizada para calcular los rendimientos.

Se puede destacar aquí la limpieza del protocolo empleado, ya que la ausencia de base y/o condiciones bifásicas facilita mucho el proceso de obtención y purificación de bifenilo: la filtración con celita elimina los restos de catalizador en forma de residuos negros, mientras que el paso por la columna retiene el ácido fenilborónico que no hubiese reaccionado. La pureza de las muestras de bifenilo se comprobó por Resonancia Magnética Nuclear de 1H comparando con una muestra comercial y bases de datos. En la Tabla 5 se muestra un primer conjunto de datos obtenidos con el THF no estabilizado en el que se produjeron las primeras observaciones en la reacción de Suzuki.

¹⁷⁰ N. Kirai, Y. Yamamoto, Eur. J. Org. Chem. **2009**, 1864–1867.

THF sin estabilizar (24 horas en agitación)			
Marca: Lab-Scan, PA-ACS, Peróxidos: No consta, Agua: 0,02% y Riqueza: 99,8%			
	Con tapón cerrado	Burbujeando aire	Atmósfera de Nitrógeno
1% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0.0052 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	53%	76%	32%
3% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0,0156 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	65%	95%	57%
5% de Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0,0260 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	77%	99%	68%

Tabla 5: Tabla de porcentajes con THF sin estabilizar.

En todos los casos se presentan los porcentajes promedio de tres experimentos diferentes utilizando ácido fenilborónico. (Marca Aldrich al 97% de pureza). como se comentó arriba el bifenilo se caracterizó mediante RMN-¹H, a modo de ejemplo se muestran en la siguiente figura el espectro obtenido para la reacción que utilizaba un 3% de catalizador realizada con el tapón cerrado en atmósfera normal, que produjo un rendimiento del 65%.

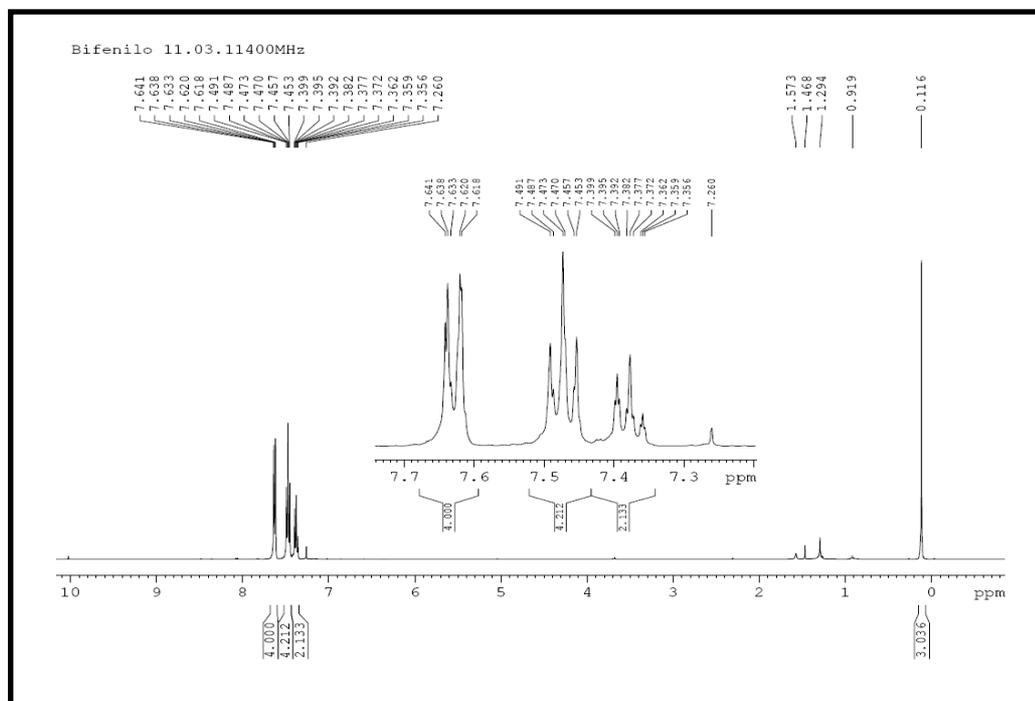


Figura 6: RMN-¹H Bifenilo.

Una primera apreciación de los resultados sería la importancia de una atmósfera aeróbica que permite obtener rendimientos elevados sin calentar ni utilizar base adicional, incluso con un porcentaje de catalizador del 1%. Especialmente buenos fueron los resultados obtenidos manteniendo un burbujeo de aire durante las 24 horas de la reacción. Si se tiene en cuenta que este tiempo de reacción no se ha optimizado, se puede concluir que el catalizador y condiciones empleados generan unos resultados que comparan bien con los mejores descritos hasta la fecha. Incluso sin realizar el burbujeo, lo que facilita mucho la reacción desde un punto de vista práctico, se obtuvieron unos buenos resultados.

Llama la atención no obstante el que se obtengan rendimientos relativamente elevados, si se compara con algunas publicaciones,¹⁷¹ cuando se realizan los experimentos bajo atmósfera de nitrógeno, lo que apunta a que algún agente endógeno del disolvente (peróxidos) podía estar actuando como reoxidante en el ciclo catalítico que se planteó en la introducción. Si era de esperar el aumento del rendimiento al subir la carga de catalizador, que como se aprecia podría ser objeto de un estudio posterior para conseguir reducirla por debajo del 1% jugando con otras variables, como la temperatura o el tiempo de reacción.

En la siguiente tabla (Tabla 2) se muestra una segunda serie de datos obtenidos realizando un único cambio en las condiciones de reacción: el disolvente. En efecto en estas reacciones se utilizó THF estabilizado con aproximadamente 300 ppm de BHT (3,5-di-tertbutil-4-hidroxitolueno).

THF estabilizado (24 horas en agitación) Marca: Panreac, PA-ACS, Peróxidos: 0,015%, Agua: 0,05% y Riqueza: 99,5%			
	Con tapón cerrado	Burbujeando aire	Atmósfera de Nitrógeno
1% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0,0052 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	27%	57%	23%
3% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0,0156 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	51%	78%	41%
5% de Catalizador 0,0974 gr de FenilB(OH) ₂ y 0,0260 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	66%	89%	59%

Tabla 7: Tabla de porcentajes con THF estabilizado.

Como se puede apreciar hay una reducción de los rendimientos obtenidos en todos los casos, por lo que parece claro que la calidad del disolvente juega un papel importante en esta reacción, probablemente debido a la presencia de una cantidad variable de peróxidos capaces de catalizar la reacción de reoxidación. Estas diferencias eran apreciables a simple vista cuando se realizaron reacciones en paralelo.

¹⁷¹ Z. Xu, J.C. Mao, Y.W. Zhang, Catal. Commun. 9, 2008, 97.



Figura 8: Comparación de color según THF empleado.

Aunque en su fabricación el THF sale con un contenido en peróxidos inferior a 1 ppm este puede aumentar durante el transporte, almacenamiento o utilización. El THF reacciona rápidamente con oxígeno, por ejemplo en contacto con aire, para formar peróxidos predominantemente en forma de hidroperóxidos. Se sabe que la luz acelera esta reacción, que da a lugar a peróxido de hidrógeno cuando se trata de luz diurna. Los peróxidos en general son inestables y si no se impide el contacto con el aire se establece un equilibrio dinámico entre su descomposición y formación, pudiéndose alcanzar en el equilibrio una cantidad inferior al 2%. En sistemas cerrados con un acceso limitado al oxígeno no se pueden formar más peróxidos una vez que éste se ha consumido, por lo que el THF debe permanecer libre de peróxidos después de largos periodos de almacenamiento a pesar de que se pudiesen haber formado en periodos iniciales. La formación de peróxidos se puede inhibir ampliamente utilizando estabilizadores, entre los que el BHT es el más frecuente.

De estos resultados se puede concluir que para la reacción de autoacoplamiento en estudio una calidad más baja de disolvente, no estabilizado y con el que no se tenga una especial precaución para mantenerlo en atmósfera libre de aire, resulta altamente beneficiosa. Una variable no tenida en cuenta en este proyecto ha sido el contenido en agua, que en ocasiones se ha considerado crucial en este tipo de procesos si se utilizaba en la cantidad optimizada.⁹ Es probable que el uso de THF con mayor contenido en agua que los empleados (<0,05% en origen) y por tanto más económico, incluso mejore los resultados que aquí se presentan. A continuación se presentan todos los resultados obtenidos en una única tabla para facilitar su comparación.

	Con tapón cerrado		Burbujeando aire		Atmósfera de Nitrógeno	
	THF estabilizado	THF sin estabilizar	THF estabilizado	THF sin estabilizar	THF estabilizado	THF sin estabilizar
1% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0.0052 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	27%	53%	57%	76%	23%	32%
3% Catalizador 0,0974 gr de Fenil B(OH) ₂ y 0,0156 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	51%	65%	78%	95%	41%	57%
5% de Catalizador 0,0974 gr de FenilB(OH) ₂ y 0,0260 gr de complejo [Pd(Bza)(Mal)(PPh ₃)]	66%	77%	89%	99%	59%	68%

Tabla 9: Comparación de porcentajes con ambos THF.

2-Reacciones estequiométricas entre complejos de paladio y ácidos fenilborónicos.

Como se comentó en la introducción, han sido varias las propuestas de mecanismos e intermedios que participan en la reacción de Suzuki y en el autoacoplamiento entre ácidos fenilborónicos catalizados por paladio. En nuestro caso concreto pensábamos que en ausencia de base un primer intermedio producto de la reacción de transmetalación entre el ácido fenilborónico y el catalizador podría ser del tipo que se muestra en el esquema siguiente.

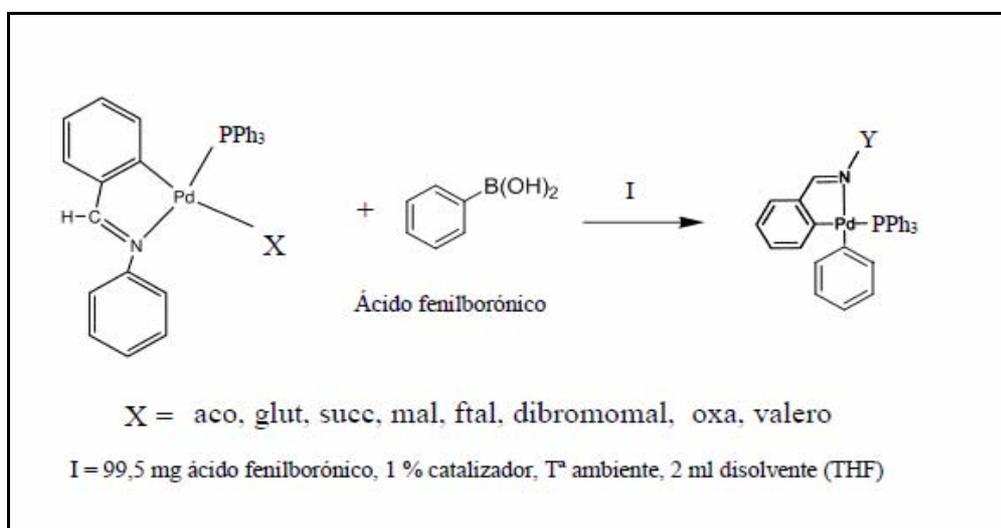


Figura 10: Reacción de transmetalación con ácido fenilborónico.

Una especie de este tipo estaría de acuerdo con las propuestas anteriores realizadas por Bedford y colaboradores que se muestran en el esquema que sigue, al tiempo que explicaría nuestros resultados previos en los que se observaron en el espectro de masas los fragmentos correspondientes y por cromatografía de gases los productos orgánicos de eliminación reductiva.

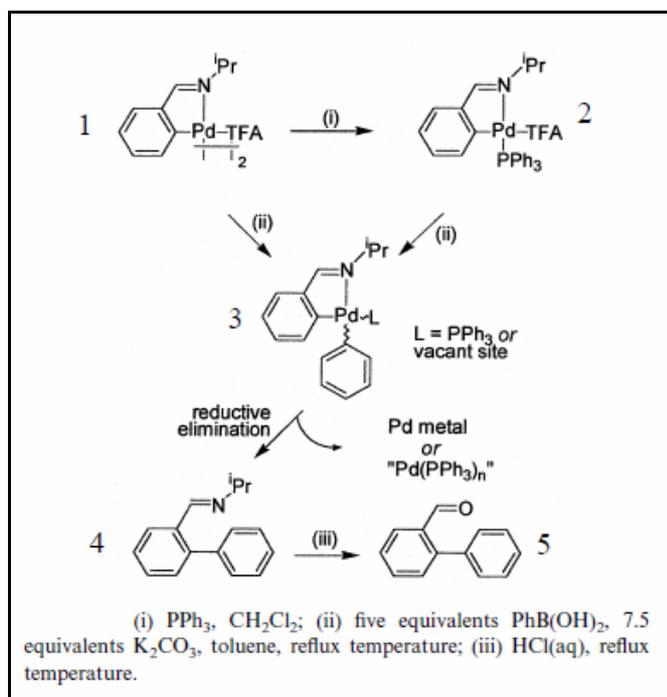


Figura 11: Eliminación reductiva.

Por tanto, de forma paralela al estudio de las propiedades catalíticas del complejo $[Pd(Bza)(Mal)(PPh_3)]$ en reacciones de autoacoplamiento nos propusimos llevar a cabo reacciones –“estequiométricas” en un intento de aislar ese intermedio, que debería ser común con independencia del complejo utilizado. En un primer acercamiento a estas reacciones decidimos utilizar complejos que reaccionasen más lentamente con el ácido fenilborónico, basándonos en el cambio de color experimentado por sus disoluciones tal y como se expuso en la introducción. Así, en lugar del complejo de maleimida, se han utilizado en este estudio los dos complejos análogos con los ligando acetato o succinimidato que se muestran a continuación.

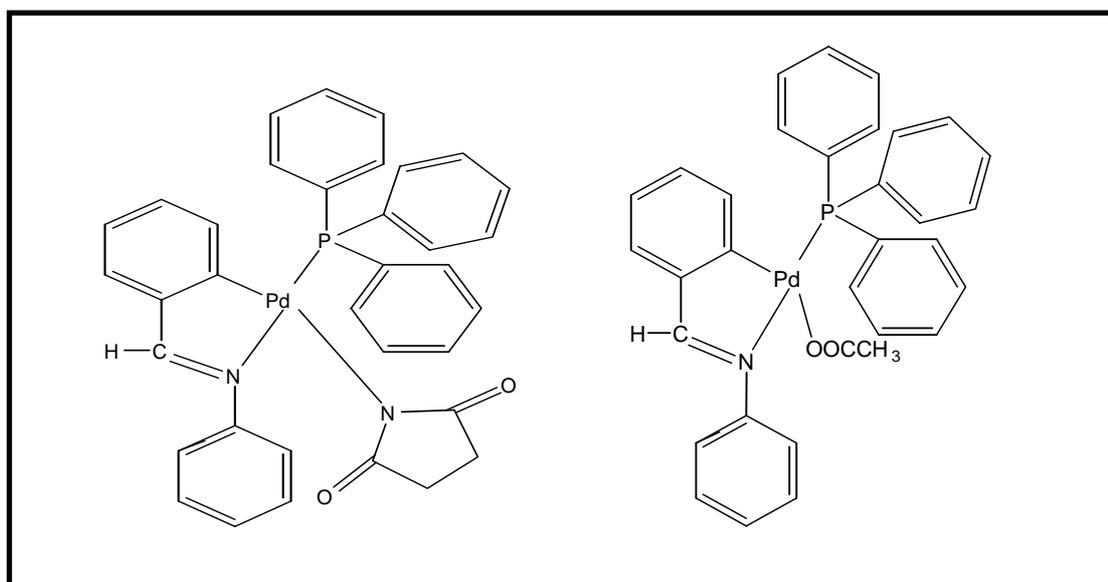


Figura 12: Complejos de acetato y succinimida.

Buscando en la bibliografía no se encuentran muchos ejemplos que hayan aislado estos intermedios de la reacción de Suzuki obtenidos por transmetalación entre complejos de paladio y ácidos fenilborónicos. Esto es debido principalmente a la fácil eliminación reductiva que experimentarían estos intermedios de diaril-paladio.¹⁷² Si existe un trabajo clásico de espectrometría de masas (ESI-MS) en el que han detectado diversas especies interesantes, aunque acompañadas de complejo de partida.¹⁷³ y junto a éste algunas publicaciones de Osakada¹⁷⁴ ¹⁷⁵ y colaboradores que han conseguido preparar complejos de paladio y platino en los que se ha transferido un grupo fenilo desde un ácido fenilborónico. En estas reacciones se utiliza un medio básico proporcionado por el óxido de plata, que puede acelerar la etapa de transmetalación¹⁷⁶ y unas condiciones que aumentan la estabilidad de la especie a aislar. Así parece claro que se necesita la presencia de ligandos fosfina para obtener complejos estables, y que si estas fosfinas tienen un carácter más básico como la trietilfosfina se mejoran los resultados respecto a, por ejemplo, la trifenilfosfina puesto que se reduce la velocidad de la etapa de eliminación reductiva.

En un primer intento utilizando el ácido 4-metoxifenilborónico tal y como se muestra en el siguiente esquema se observó un complejo de paladio que no se consiguió identificar, y una reducción significativa del producto de eliminación reductiva. Una mejora que los autores introdujeron fue el uso de ácido 2, 4, 6 trifluorofenilborónico, puesto que la presencia de los átomos de flúor en posición orto- deben retardar la eliminación reductiva del complejo de diarilo formado inicialmente. Con esta estrategia, que incluía un considerable exceso del ácido borónico, se consiguió aislar y caracterizar el complejo de diarilo asimétrico que se muestra en el esquema de reacción en un rendimiento del 92%.

¹⁷² R. D. Simpson and R. G. Bergman, *Organometallics*, 11, **1992**, 3980–3993

¹⁷³ A. O. Aliprantis and J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, **1994**, 6985–6986.

¹⁷⁴ A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, 58, **1986**, 629–638; A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 576, **1999**, 147–168.

¹⁷⁵ Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K. *Chem. Commun.* 192, **2004**,

¹⁷⁶ N. Mintcheva, Y. Nishihara, M. Tanabe, K. Hirabayashi, A. Mori and K. Osakada, *Organometallics*, 20, **2001**, 1243–1246; N. Mintcheva, Y. Nishihara, A. Mori and K. Osakada, *J. Organomet. Chem.*, 629, **2001**, 61–67.

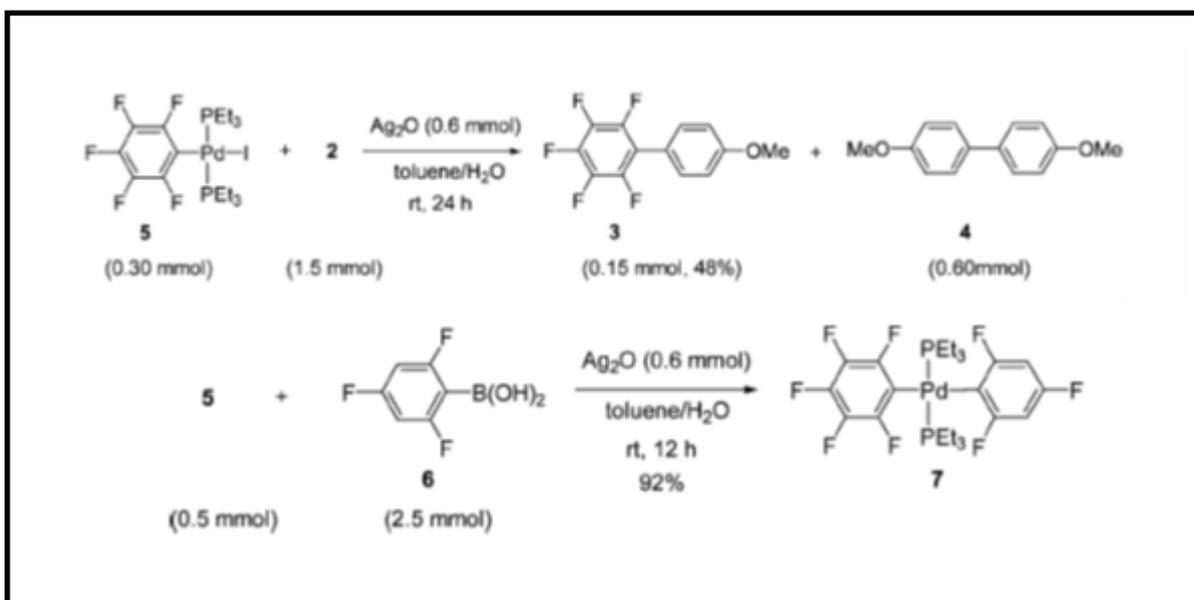


Figura 13: Reacciones estequiométricas.

De hecho este complejo no experimentaba acoplamiento y eliminación de los dos ligandos arilos, debido a la especial estabilidad de los enlaces Pd-C y a la geometría *trans*- del complejo. Los mismos autores en 2005¹ describieron la preparación de complejos de *cis*-diarilpaladio con un esqueleto de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina según el esquema que se muestra a continuación, junto a la eliminación reductiva de los biarilos por simple calentamiento.

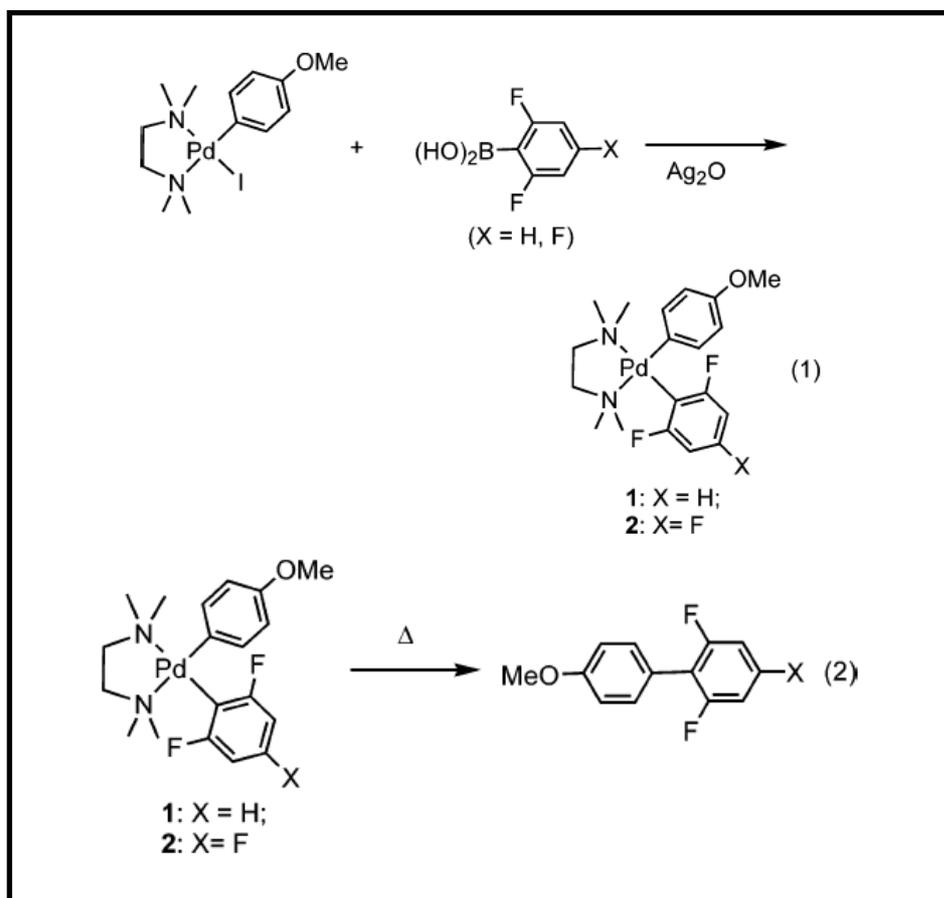
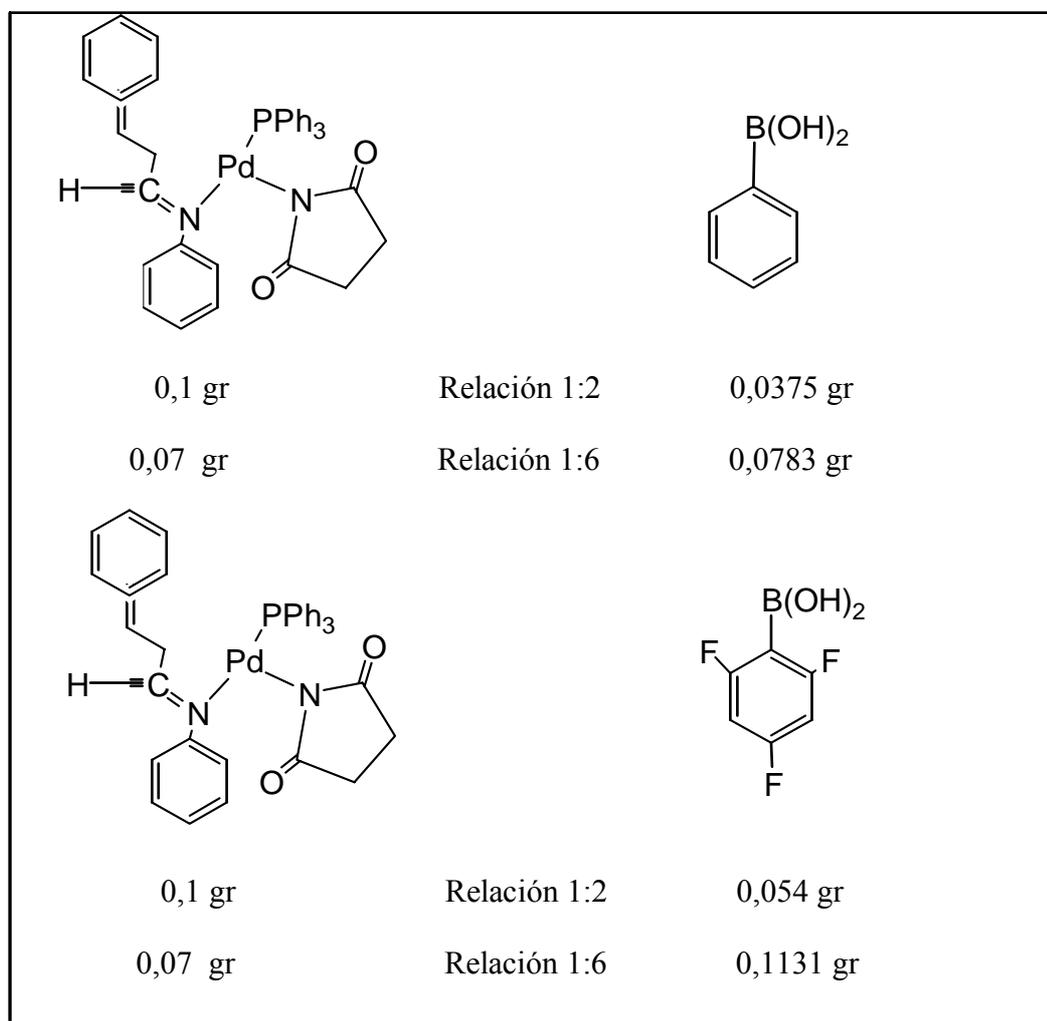
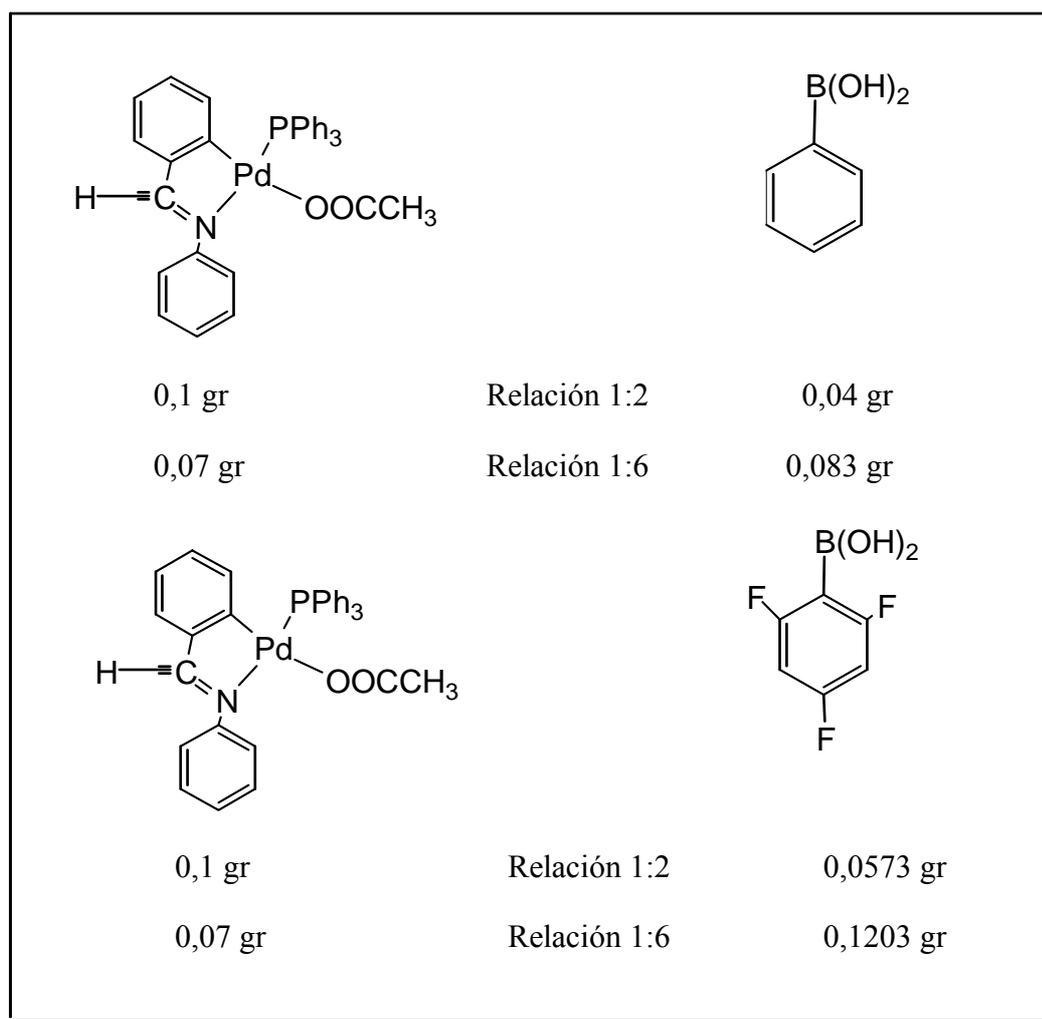


Figura 14: Preparación de complejos de *cis*-diarilpaladio con esqueleto de *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina.

Con estos antecedentes diseñamos nuestro experimento estándar utilizando los dos complejos mencionados, un exceso de ácido trifluorofenilborónico ó fenilborónico y unas condiciones que se muestran en el esquema siguiente:



Esquema 15: Complejo de succinimida con el ácido trifluorofenilborónico y con el ácido borónico en 6 ml de THF en agitación a temperatura ambiente durante treinta minutos.



Esquema 15: Complejo de acetato con el ácido trifluorofenilborónico y con el ácido borónico en 6 ml de THF en agitación a temperatura ambiente durante treinta minutos.

- **2.1- Reacciones con ácido trifluorofenilborónico.**

Puesto que los complejos estudiados incorporaban la trifetilfosfina, que en principio no es la que más favorece la estabilidad del intermedio, decidimos comenzar por la reacción con ácido trifluorofenilborónico que debía tener un efecto positivo en este sentido. Así, disolvimos 0.10gr de $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ en 6 ml THF (suspensión blanquecina), a continuación añadimos de $[F_3\text{Fenil } B(OH)_2]$ (doble cantidad de la estequiometrica, 0,0573 gr de ácido trifluorofenilborónico) adicionando 3ml más de THF disolviéndose completamente. Agitamos media hora (pasando la disolución a tener un color rojizo en agitación) y concentramos hasta 3 ml de disolución, a continuación precipitamos con hexano (2 ml aproximadamente). Por último filtramos y lavamos con hexano obteniendo un precipitado blanco, estable al aire y de un aspecto diferente al complejo de partida.

Un primer análisis se realizó mediante espectroscopia infrarroja, mostrándose a continuación el espectro obtenido.

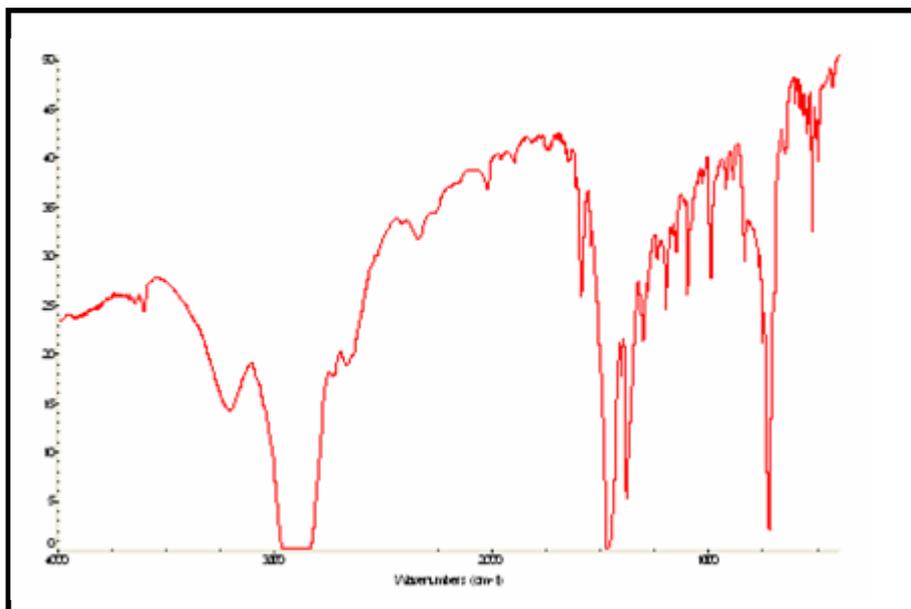
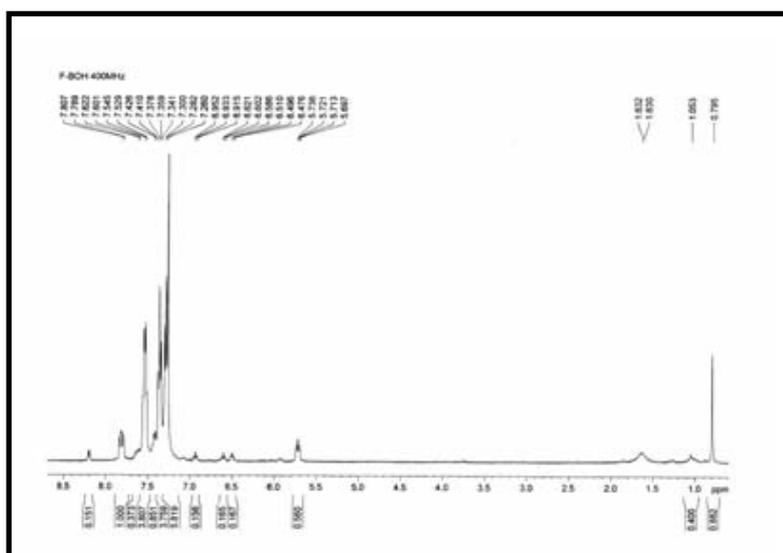


Figura 16: IR de $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ con ácido trifluorofenilborónico en THF,

De él podemos destacar la aparición de una banda ancha en torno a 3300 cm^{-1} que no era esperada en un intermedio del tipo $[Pd(BZA)(PPh_3)(F_3Ph)]$ como el que habíamos postulado tras la reacción de transmetalación entre el complejo $[Pd(BZA)(PPh_3)(AcO)]$ y el ácido trifluorofenil borónico. Si se observan las bandas que indican la presencia de trifenilfosfina coordinada a paladio en torno a 500 cm^{-1} y una banda de carbonilo en trono a 1600 cm^{-1} , junto con bandas muy débiles atribuidas al ligando ortometalado N-bencilidénanilina.

La solubilidad del nuevo compuesto permitió realizar un estudio de Resonancia Magnética Nuclear en cloroformo deuterado, a continuación se muestran los espectros correspondientes a los tres núcleos relevantes: 1H , ^{31}P y ^{19}F .

Como se puede apreciar en el espectro RMN- ^{31}P se observan dos señales singulete, una correspondiente al complejo de partida a 41,8 ppm y otra mayoritaria en torno a 20 ppm que correspondería a la nueva especie sintetizada. La presencia de esta mezcla explica un espectro de protón no muy limpio en el que incluso se aprecian las señales del disolvente de reacción THF. Si se obtuvo un espectro claro de RMN- ^{19}F con dos señales que por desplazamiento químico e integral ponen de manifiesto a la presencia de 2, 4, 6-trifluorofenilo coordinado a paladio y por tanto indicarían que la transmetalación ha tenido lugar.



Esquema 17: RMN- 1H $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ + de $[F_3\text{ Fenil } B(OH)_2]$ en $CDCl_3$.

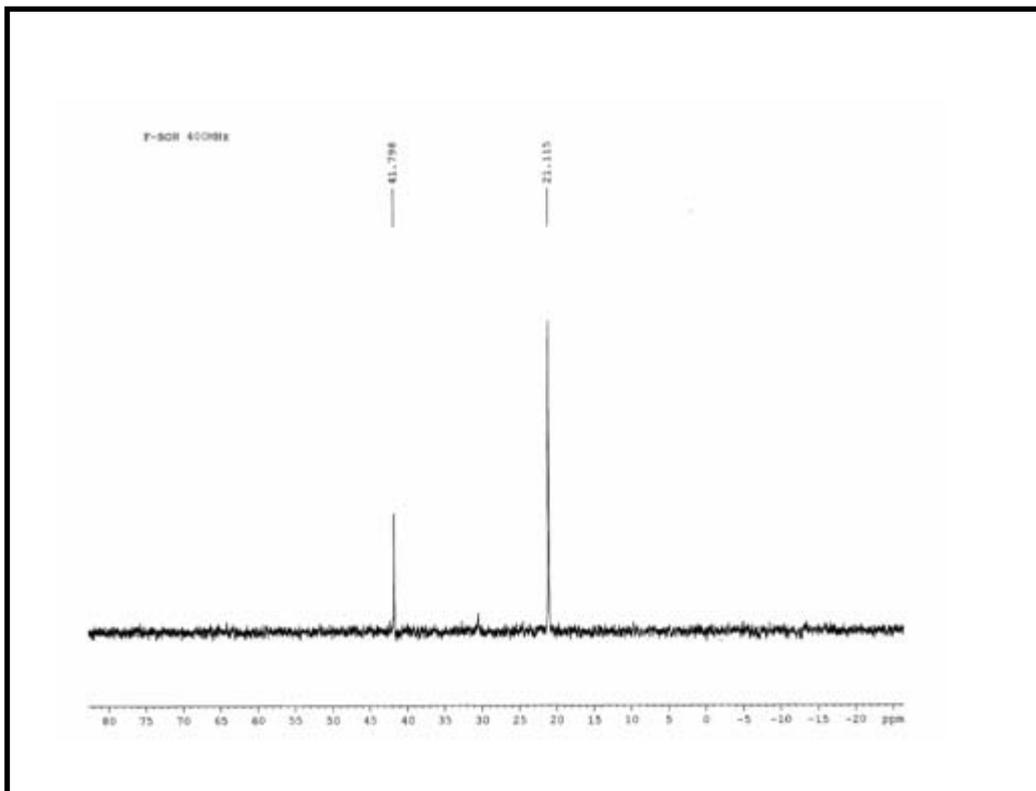


Figura 18: RMN-¹Flúor [Pd(Bza)(Aco)(PPh₃)] + de [F₃ Fenil B(OH)₂] en CDCl₃.

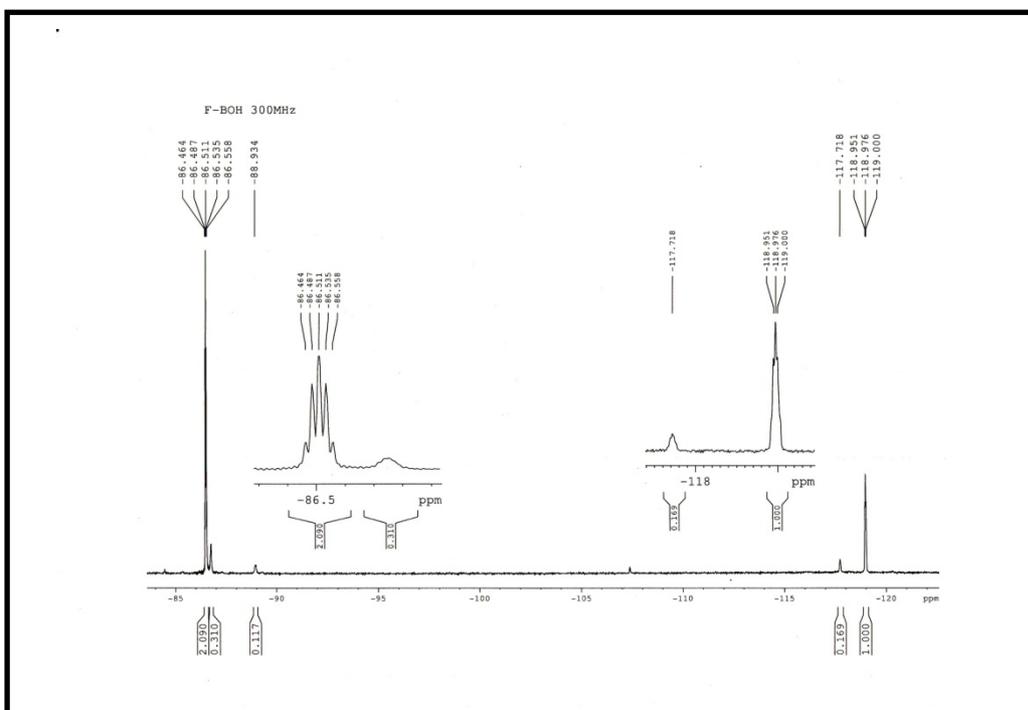


Figura 19: RMN Fósforo [Pd(Bza)(Aco)(PPh₃)] + de [F₃ Fenil B(OH)₂] en CDCl₃.

En un intento de conseguir la reacción completa se utilizó un mayor exceso de ácido borónico (proporción 1:6). La reacción aparentemente transcurre idéntica al ensayo anterior, pero en este caso se consigue un compuesto que presenta un único pico del RMN de fósforo en 20 ppm, tal como se muestra en la siguiente figura.

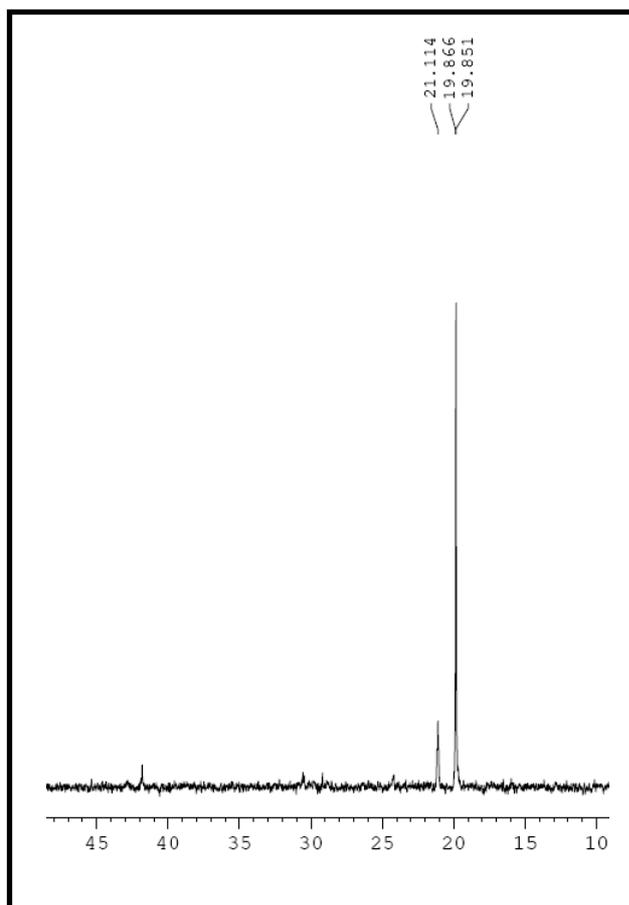


Figura 20: RMN Fósforo $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ + de $[F_3$ Fenil $B(OH)_2$] en THF.

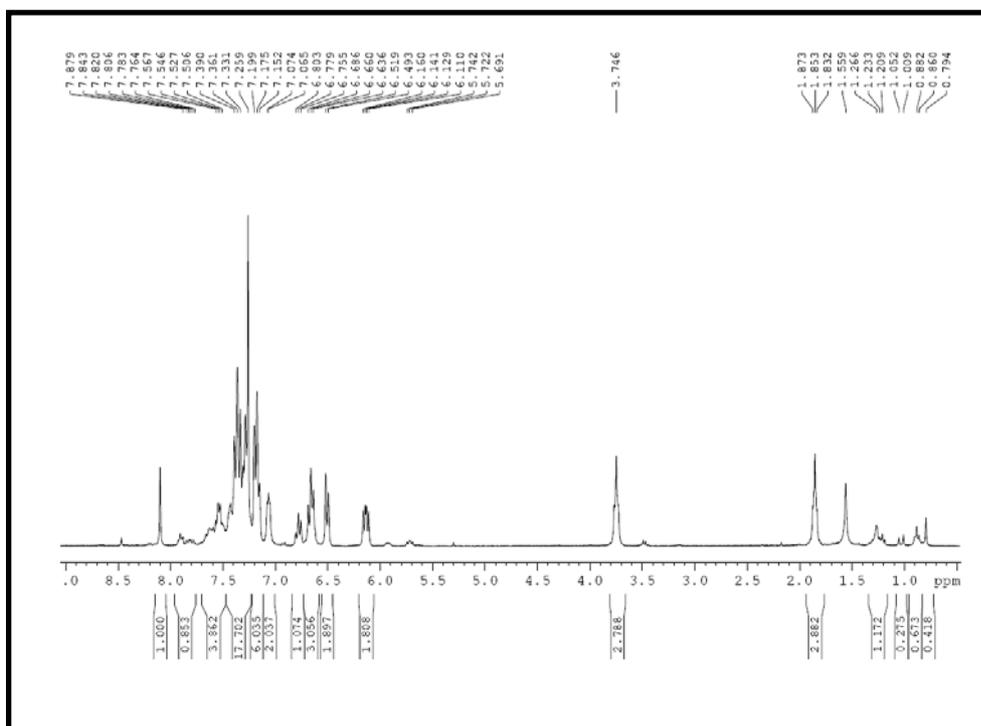


Figura 21: RMN- 1H $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ + de $[F_3$ Fenil $B(OH)_2$] en $CDCl_3$.

La espectrometría de masas suele aportar información acerca de la nuclearidad de complejos de este tipo, y su fragmentación mediante esta técnica es una herramienta valiosa de elucidación estructural. En este caso se obtuvo el espectro que se muestra a continuación. De nuevo resultó evidente que no aparecían los picos correspondientes al compuesto esperado que presentaría un ion molecular M^+ a 624, aunque sí aparece una señal de intensidad media típica M^+-Ph a 548, aunque como se comentó en la introducción y aparece recogido en la parte experimental, ésta podría provenir del complejo de partida que ya se había detectado por RMN. En su lugar se observan picos principales a valores 761 y 1124.

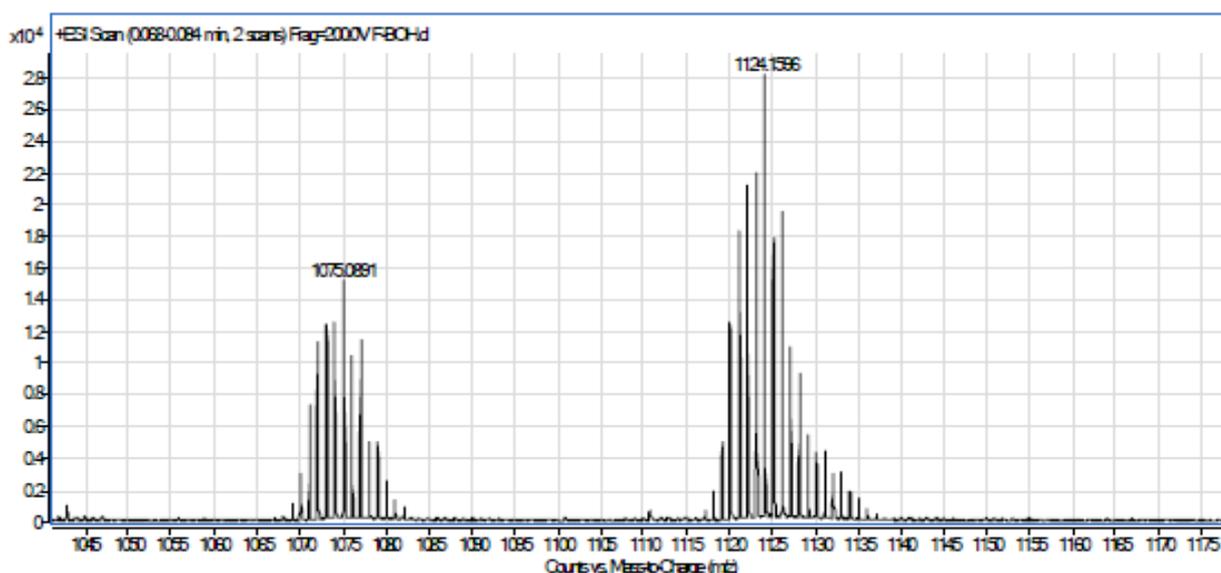
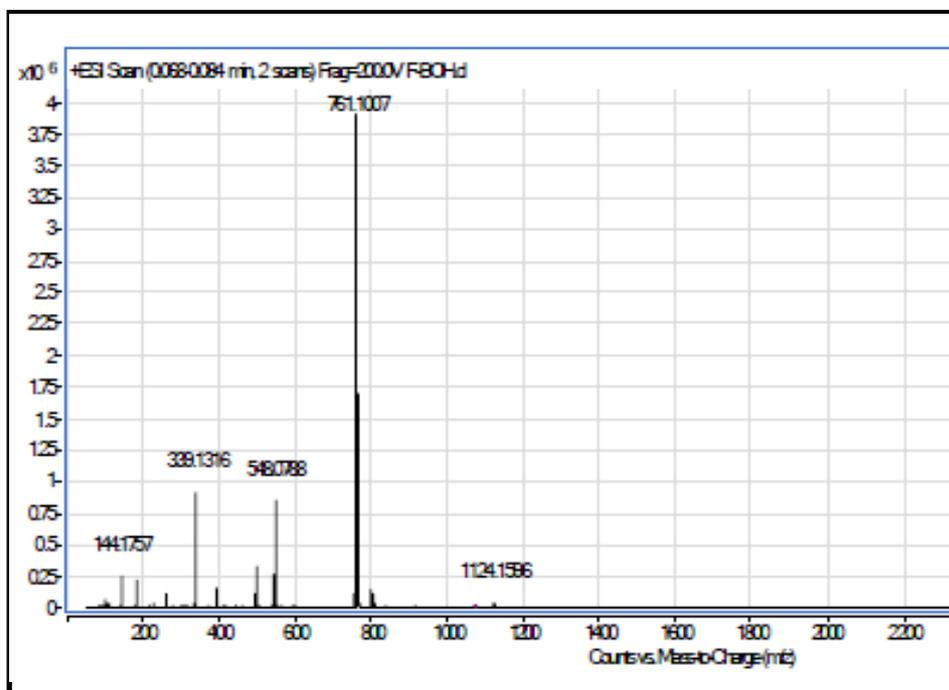


Figura 22: Espectro de masas de $Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)$ + de $[F_3 \text{ Fenil } B(OH)_2]$.

Aunque con la información presentada se podría especular sobre la naturaleza del nuevo complejo aislado, resultó crucial conseguir hacer crecer monocristales de éste gracias a su considerable solubilidad. El consiguiente estudio mediante difracción de rayos-X mostró un resultado sorprendente: un compuesto dinuclear con puentes mixtos –OH/AcO en el que la coordinación a cada paladio se completa con ligandos PPh_3 y $F_3C_6H_2-$ y en el que no aparece

el ligando ortometalado N- bencilidén anilina. El ion molecular de esta especie aparece a $m/z = 1075$ y el pico a 761 se puede explicar como una fragmentación de éste. La siguiente Figura muestra la estructura obtenida y el Esquema 1 recoge distancias y ángulos de enlaces seleccionados.

Es claro que la reacción estudiada no transcurre como se esperaba, aunque también es cierto que hay cambios importantes en las condiciones empleadas, principalmente la estequiometría de reacción y el ácido borónico empleado. El ligando ortometalado desaparece de la esfera de coordinación, quizás por la presencia del enlace imínico que lo hace inestable en estas condiciones, pero sobre todo llama la atención la presencia del ligando OH-puente, que puede provenir del agua presente en el disolvente. La intervención de intermedios con grupos OH-coordinados a paladio en reacciones de Suzuki ha sido propuesta con fuerza recientemente por varios autores,¹⁷⁷ y en este sentido el aislamiento de un intermedio como el que aquí se presenta estaría de acuerdo con los mecanismos propuestos en estas revistas.

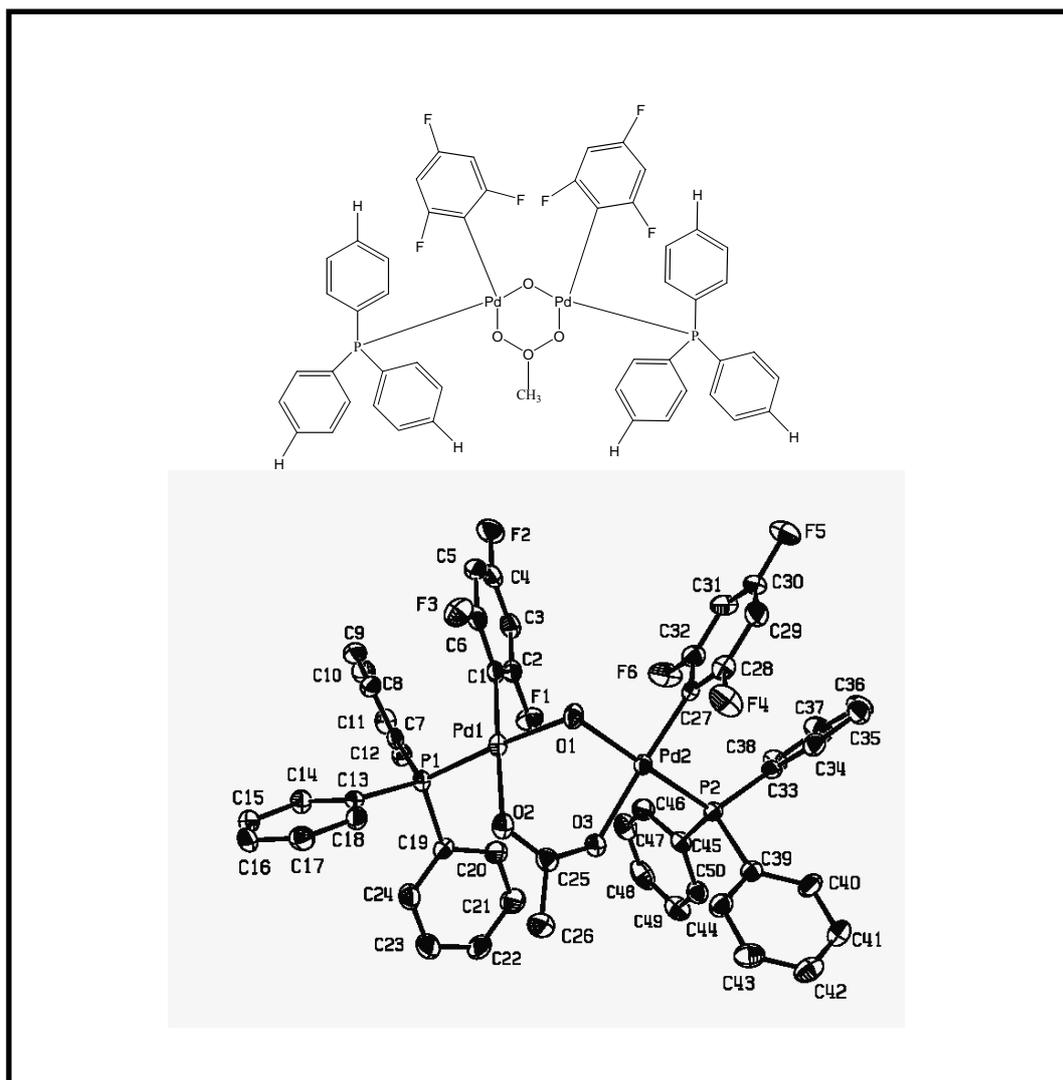


Figura 23: Estructura molecular del producto de reacción $Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)] + de [F_3 Fenil B(OH)_2]$

¹⁷⁷ **2011:** Christian Amatore; Anny Jutand; 17(8): **2011;** 2492-503. Mike Butters, Jeremy N. Harvey, Jesús Jover, Alastair J. J. Lennox, Guy C. Lloyd-Jones and Paul M. Murray Angew. Chem. Int. Ed., 49, **2010,** 5156-5160, . Carrow, B.P.; Hartwig, J.F.; J. Am. Chem. Soc. **2011.**

Pd(1)-C(1)	1.995(4)
Pd(1)-O(1)	2.057(3)
Pd(1)-O(2)	2.086(3)
Pd(1)-P(1)	2.2302(10)
Pd(2)-C(27)	1.984(4)
Pd(2)-O(1)	2.068(3)
Pd(2)-O(3)	2.124(3)
Pd(2)-P(2)	2.2415(10)
C(1)-Pd(1)-O(1)	90.73(13)
C(1)-Pd(1)-O(2)	178.01(13)
O(1)-Pd(1)-O(2)	88.92(11)
C(1)-Pd(1)-P(1)	92.40(11)
O(1)-Pd(1)-P(1)	176.27(8)
O(2)-Pd(1)-P(1)	87.88(8)
C(27)-Pd(2)-O(1)	88.01(13)
C(27)-Pd(2)-O(3)	176.19(13)
O(1)-Pd(2)-O(3)	93.02(10)
C(27)-Pd(2)-P(2)	91.00(10)
O(1)-Pd(2)-P(2)	175.64(8)
O(3)-Pd(2)-P(2)	88.24(7)

Esquema 1: Longitudes de enlaces seleccionadas [Å] y ángulos [°].

Ante estos resultados nos planteamos la posibilidad de reproducir una reacción similar cuando el complejo utilizado contuviese un ligando de tipo imidato, en lugar del acetato. Si todo transcurriera de forma análoga, se podrían esperar complejos con puentes mixtos hidroxilo/imidato.

Así, repetimos las condiciones experimentales y disolvimos 0.10 gr de [Pd(Bza)(Suc)(PPh₃)] en 6 ml THF (suspensión blanquecina), a continuación adicionamos 0.054 gr de [F₃FenilB(OH)₂] (0.15 mmol de [Pd(Bza)(Suc)(PPh₃)] frente a 0.3 mmol de [F₃FenilB(OH)₂]) adicionando 3 ml más de THF disolviéndose completamente. Agitamos media hora y concentramos hasta 3 ml de disolución, a continuación precipitamos con hexano (2 ml aproximadamente). Por último filtramos y lavamos con hexano obteniendo un precipitado blanco. La inspección del infrarrojo apunta a que la reacción no ha tenido lugar, y esto se corrobora observando en su RMN de fósforo los picos característicos del compuesto de partida a 41 ppm, así como en su espectro de masas con un pico predominante a m/z = 548 (Figura 25).

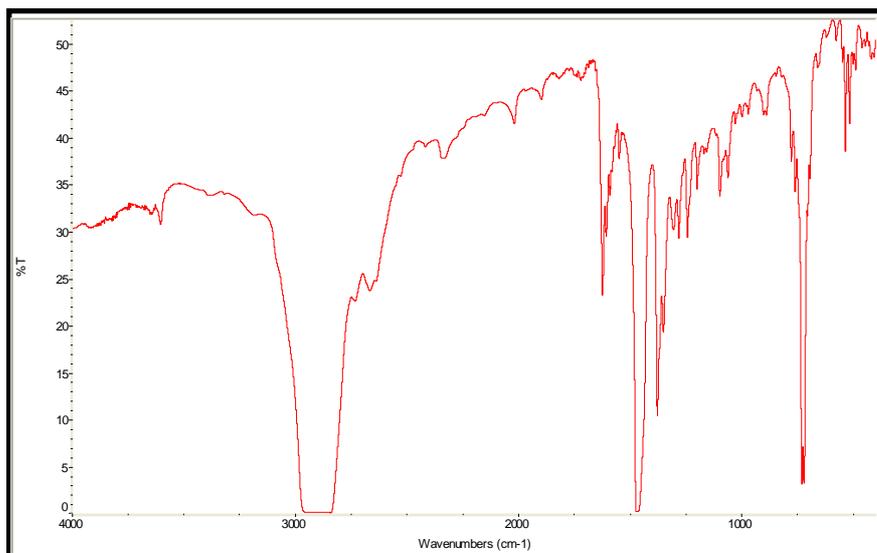


Figura 25: IR de partida de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)]$.

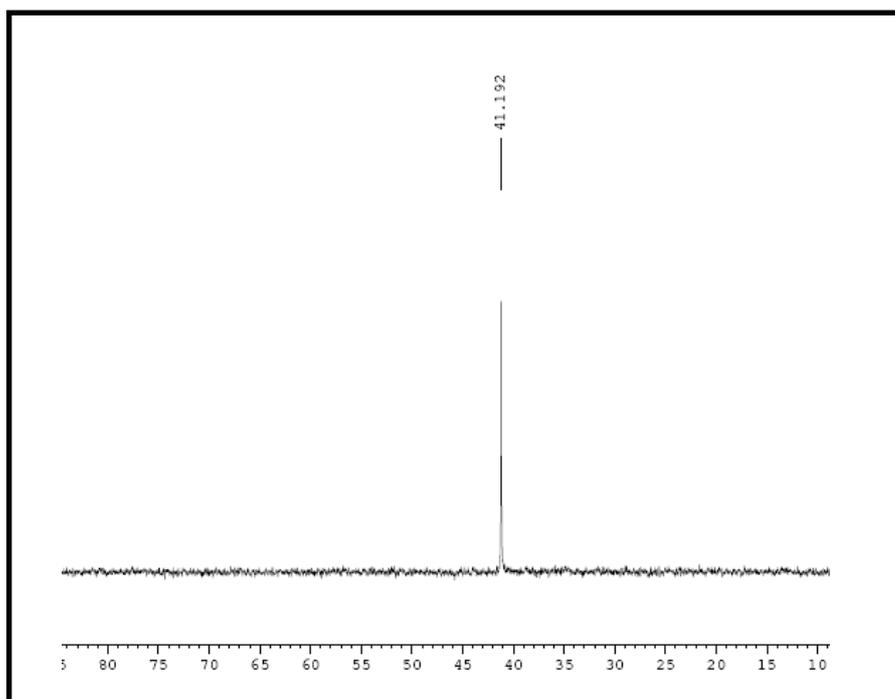


Figura 26: RMN de flúor de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + [F_3FenilB(OH)_2]$.

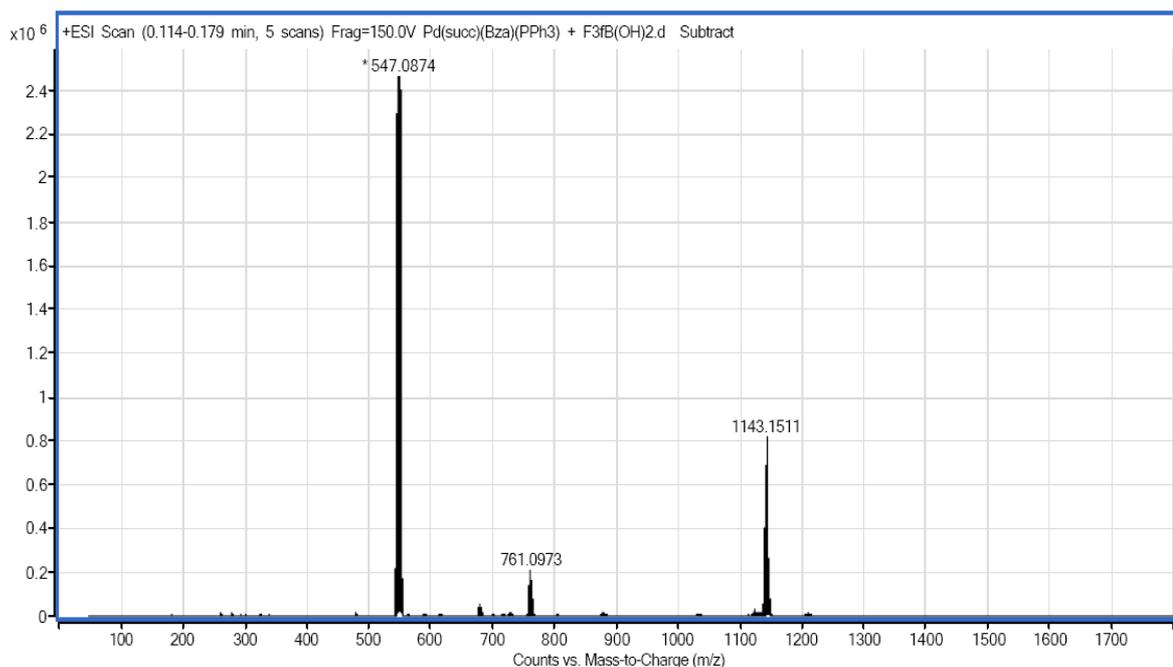


Figura 27: Masas de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + [F_3FenilB(OH)_2]$.

Sin embargo, conseguimos mejorar este resultado empleando una relación 1:6 (0,07 gr de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)]$ con 0,1131 gr de Trifluorofenilborónico) en THF estabilizado como se explica arriba, agitando una hora y precipitando con hexano. Empleando esta otra forma llegamos a una inversión en la cual, los picos de 41 ppm del producto de partida en el RMN de fósforo son más pequeños y aparecen otros nuevos en 20, 21 ppm. A continuación se muestran los espectros característicos de este compuesto, o como se puede apreciar en ellos, la mezcla de compuestos que se obtiene en estas condiciones, donde ya no es mayoritario el complejo de partida pero sigue presente en una cantidad apreciable. La similitud con los espectros mostrados en el apartado anterior sugieren que en efecto se estaría formando una especie parecida con puentes mixtos hidrox/imidato, aunque en este caso no se consiguió obtener un monocristal que lo corroborase.

Por otra parte, cuando se intentó aumentar el exceso del ácido trifluorofenilborónico (proporción 1:7) acercándonos por tanto a las proporciones empleadas en las reacciones catalíticas, al igual que en aquellas la disolución adquirió un color negro característico de la presencia del paladio metálico, siendo imposible aislar ningún complejo en este caso. Esta situación sugiere que no se están reproduciendo las condiciones de los ensayos catalíticos, y que por tanto los intermedios obtenidos con excesos ligeros (1:2) o moderados (1:6) con puentes mixtos y desplazamiento del ligando ortometalado, no tienen necesariamente que ser los mismos que se presentan en condiciones catalíticas.

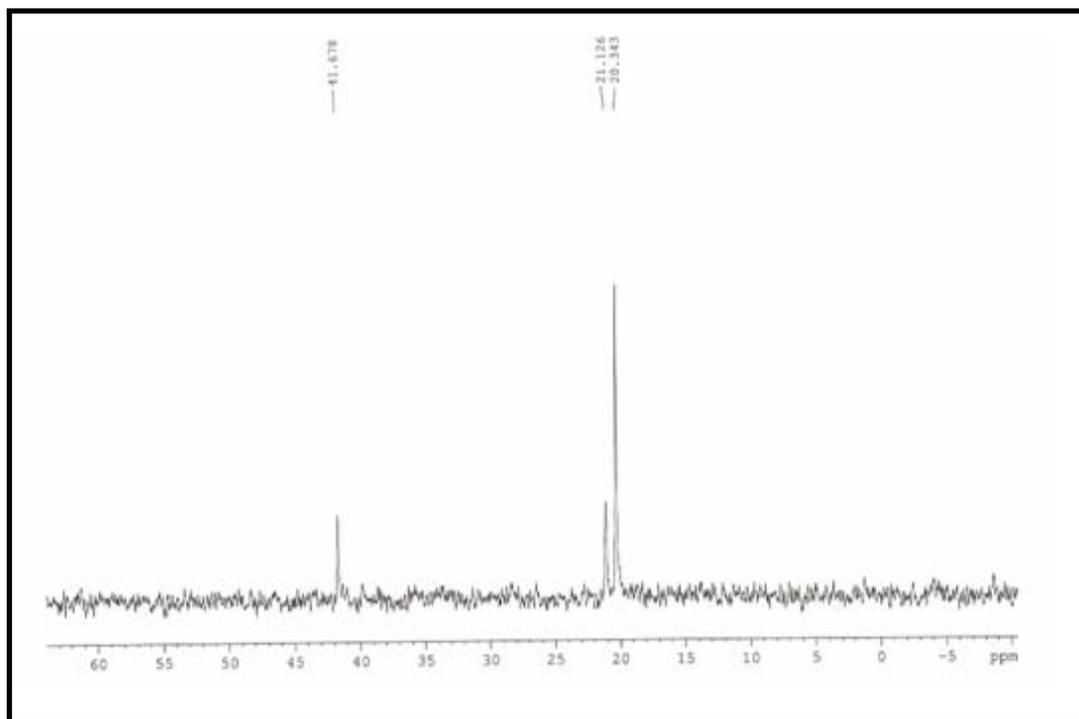


Figura 30: RMN Fósforo $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + [F_3 \text{ Fenil } B(OH)_2]$ en THF.

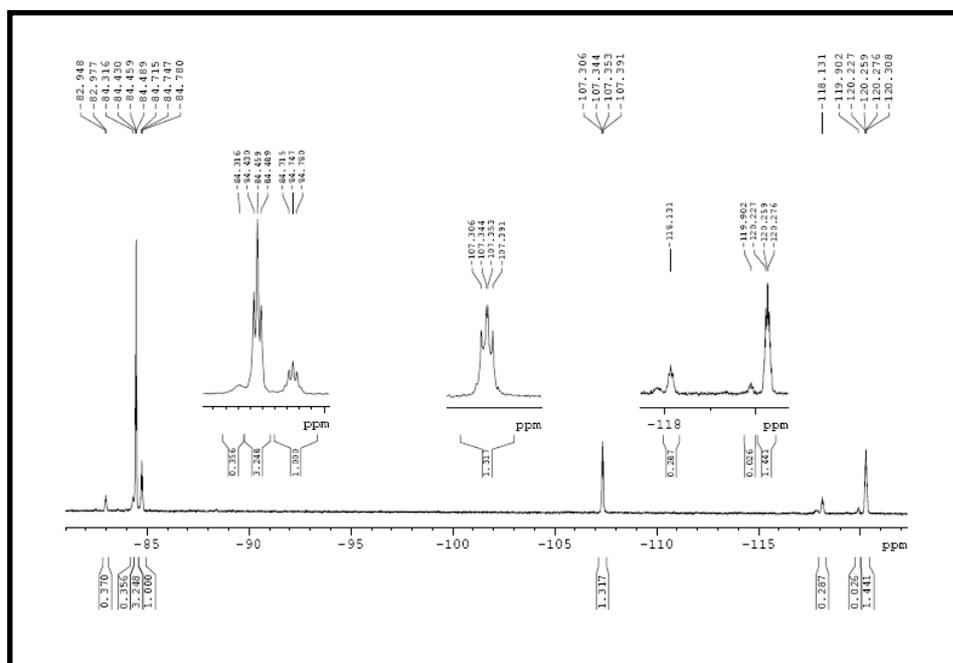


Figura 31: RMN Flúor $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + [F_3 \text{ Fenil } B(OH)_2]$ en THF.

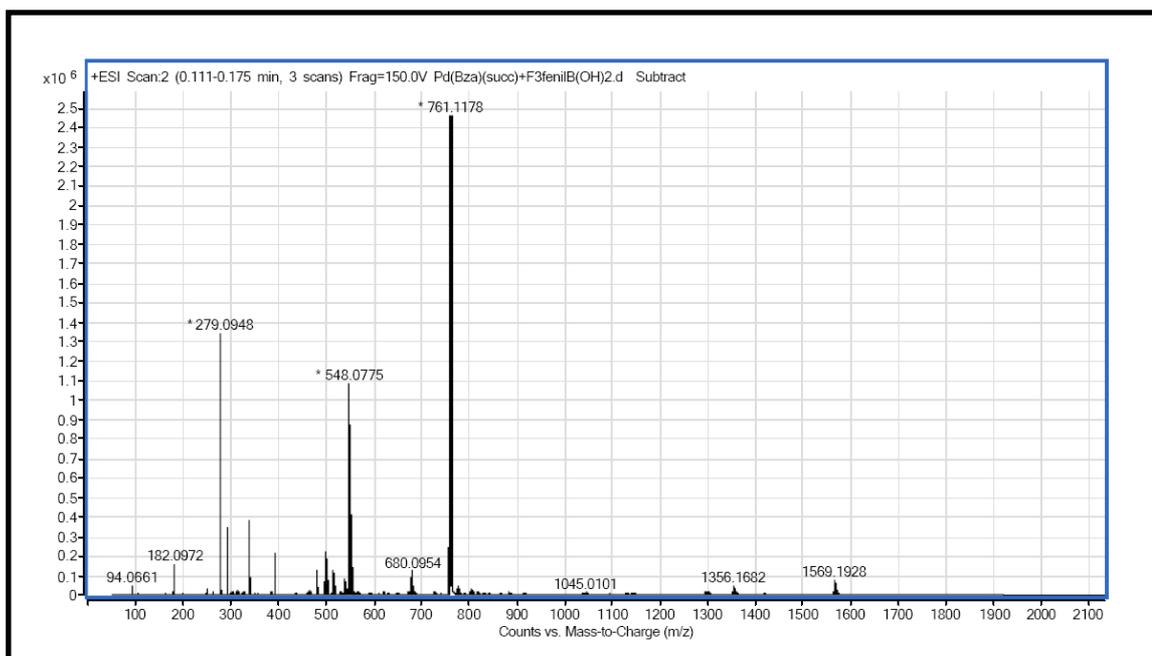


Figura 32: Masas de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + [F_3 \text{ Fenil } B(OH)_2]$ en THF.

- **2.2 - Reacciones con ácido fenilborónico.**

A la vista de los resultados obtenidos con el ácido trifluorofenilborónico, que al poseer dos átomos de flúor en posición orto debía estabilizar el intermedio de transmetalación, abordamos el estudio de la reacción análoga con ácido fenilborónico, esperando encontrar más dificultades en el aislamiento del compuesto en cuestión, o incluso un comportamiento totalmente distinto, por ser el ácido empleado en las reacciones catalíticas. En un primer intento disolvemos 0.10 gr de $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ en 6 ml THF (suspensión blanquecina), a continuación añadimos 0.04 gr de Fenil $B(OH)_2$ (adicionando 3ml más de THF disolviéndose completamente). Rápidamente conectamos el vacío y concentramos (sin romper el vacío para evitar que entre aire) hasta 3ml de disolución, la disolución se vuelve anaranjada, adicionamos hexano para que precipite obteniendo el compuesto. Directamente estudiamos el compuesto por RMN, observándose tanto en el protón como en el ^{31}P que se recupera de forma mayoritaria el complejo de partida.

En este caso también con relación 1:6 conseguimos una mejora/inversión en el RMN de fósforo donde el pico aparece ya en torno 20 ppm, en vez de en 40, como en el complejo de partida de $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$. No obstante en este caso sigue siendo mayoritario el compuesto de partida, como se observa también en el espectro de masas. En éste llama la atención la aparición de un pequeño fragmento a $m/z = 624$ que podría corresponder al intermedio postulado inicialmente $[[Pd(Bza)(Ph)(PPh_3)]$.

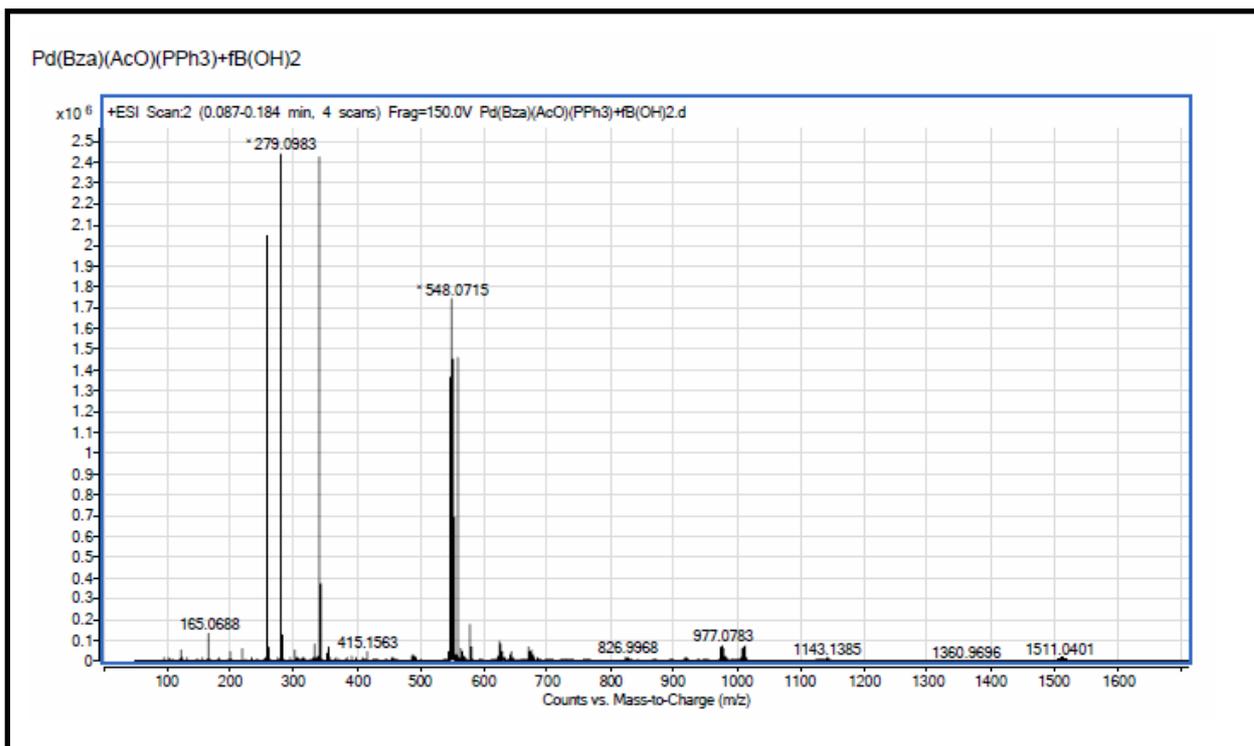


Figura 33: espectro de masas de $[Pd(Bza)(AcO)(PPh_3)]$ con ácido fenilborónico, proporción 1:6

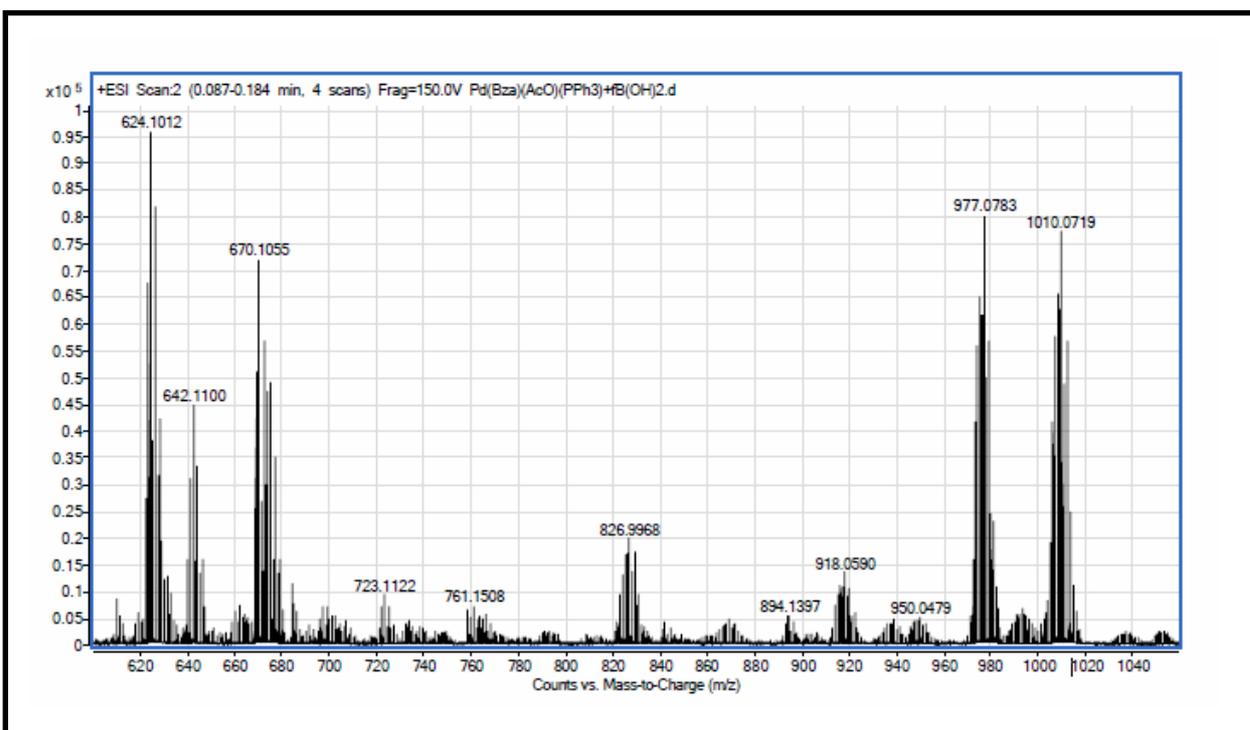


Figura 34: espectro de masas de $[Pd(Bza)(AcO)(PPh_3)]$ con ácido fenilborónico.

Aquí se muestra el infrarrojo del complejo que es sensiblemente diferente al del compuesto de partida.

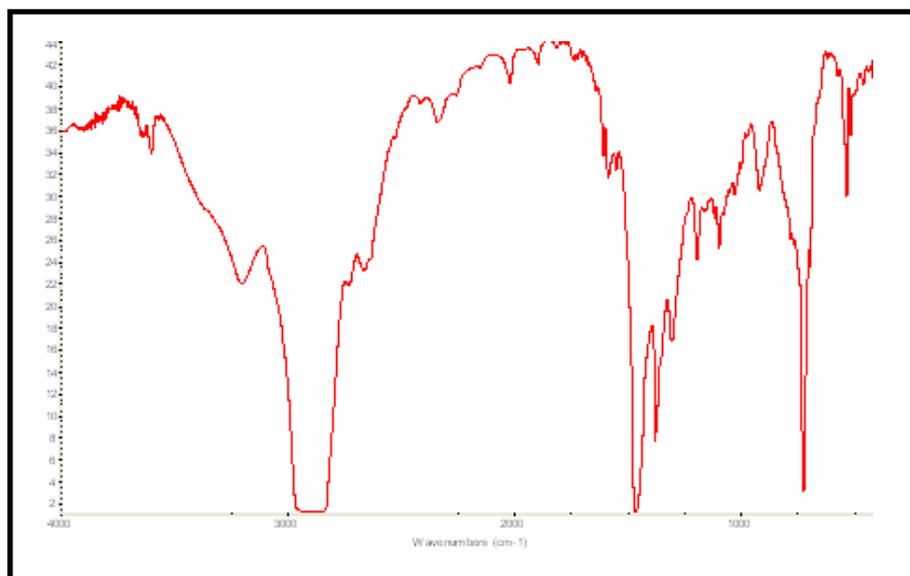


Figura 35: IR de de $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)]$ con ácido fenilborónico.

Su RMN en este caso es:

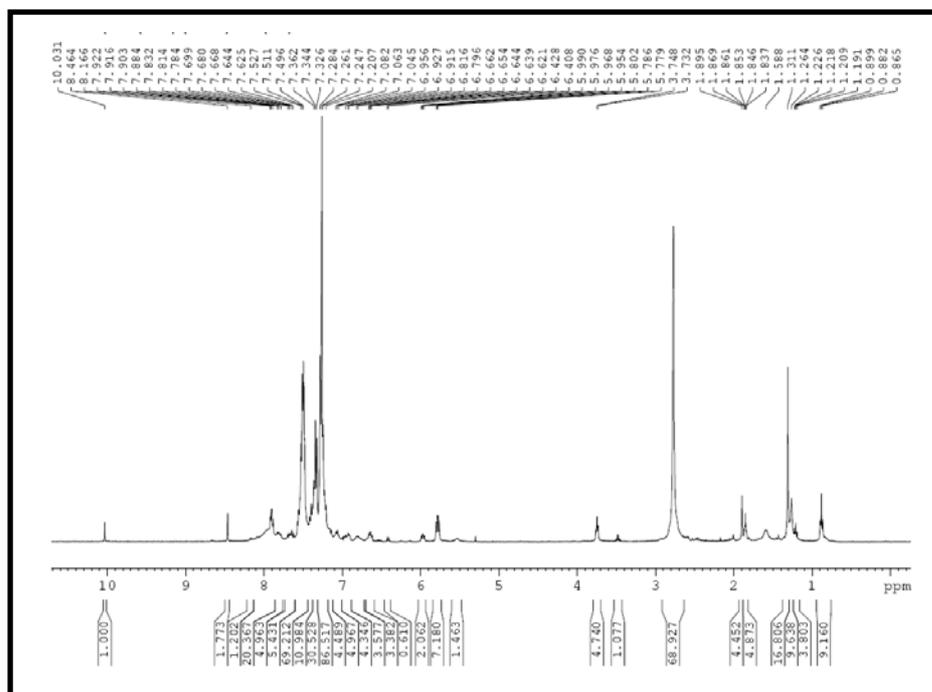


Figura 36: RMN protón $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)] + \text{Fenil } B(OH)_2$

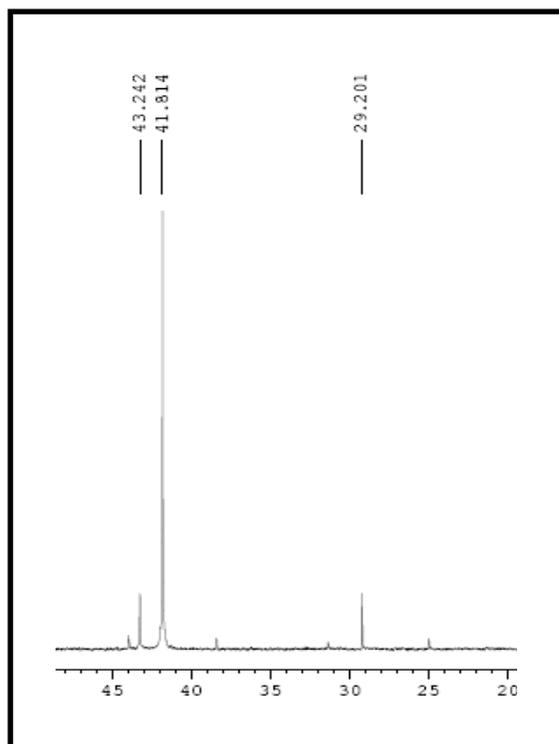


Figura 37: RMN Fósforo $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)] + Fenil B(OH)_2$ en proporción 1:2

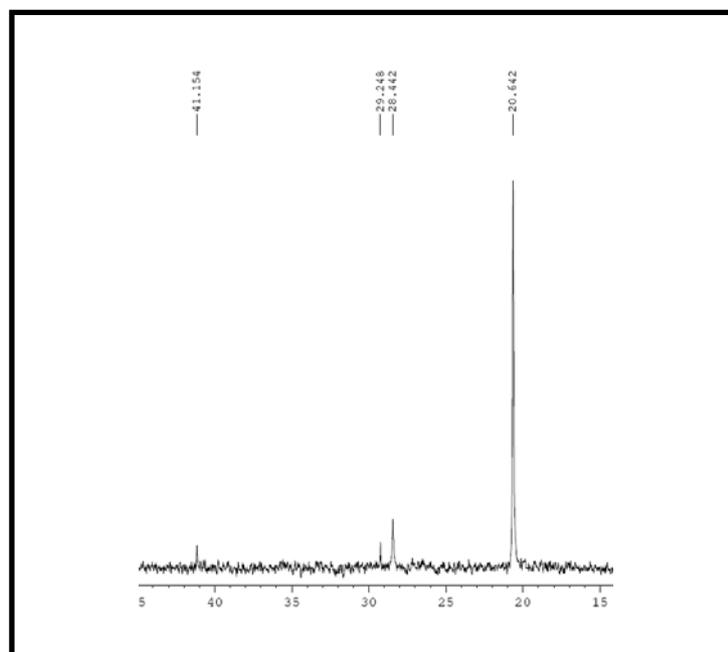


Figura 38: RMN Fósforo $[Pd(Bza)(Aco)(PPh_3)] + Fenil B(OH)_2$ en THF proporción 1:6

Por último intentamos la reacción análoga a partir del complejo $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)]$ tal y como se explica a continuación. Disolvemos 0.10 gr de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)]$ en 6 ml THF (suspensión blanquecina), a continuación añadimos 0.0375gr de Fenil B(OH)₂ (doble cantidad de la estequiometría) adicionando 3ml más de THF disolviéndose completamente. Rápidamente conectamos el vacío y concentramos (sin romper el vacío para evitar que entre aire) hasta 3ml de disolución, a continuación precipitamos con hexano (1 ml aproximadamente). Por último filtramos y lavamos con hexano obteniendo un precipitado blanco que resultó corresponder al complejo de partida. En este caso también empleamos este método en relación 1:6 pero con idéntico resultado, presencia mayoritaria del material de partida. En todos los intentos solo conseguíamos obtener el complejo de partida. Dando un pico en el RMN de fósforo en 41, propio del complejo original de $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)]$, aunque con pequeños picos que podrían apuntar la presencia de intermedios análogos a los obtenidos e la reacción con ácido trifluorofenilborónico.

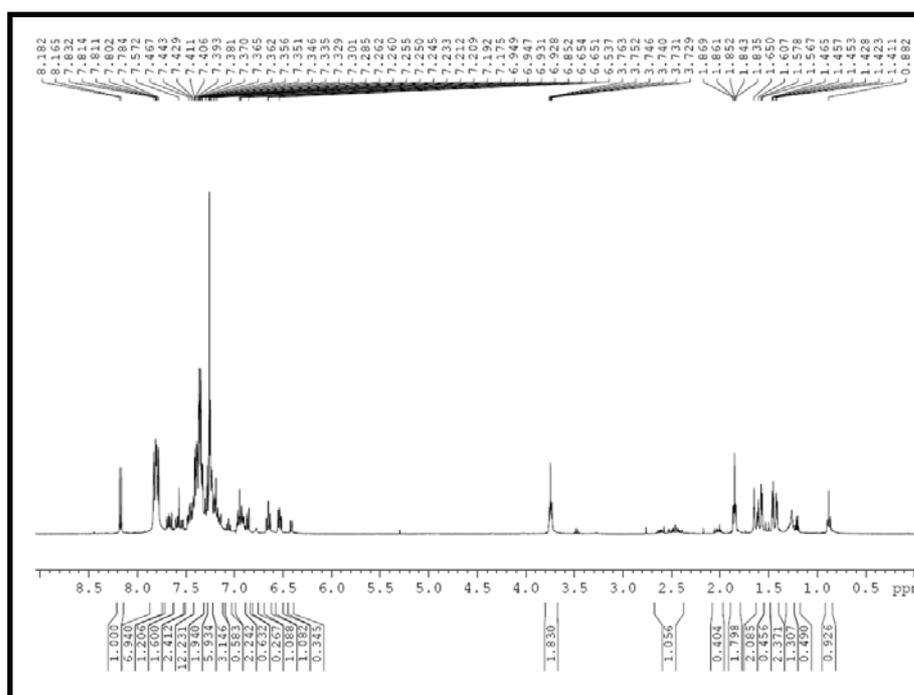


Figura 39: RMN protón $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + Fenil B(OH)_2$ en THF.

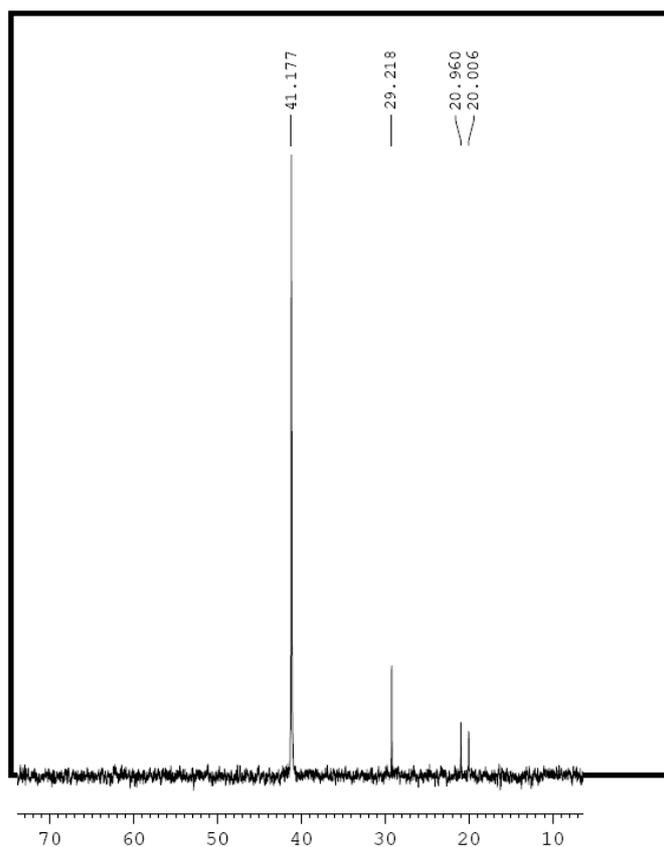


Figura 40: RMN Fósforo $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + Fenil B(OH)_2$ en THF.

Por último probamos con un exceso mayor ($> 1:7$), poniéndose la disolución de color negro y siendo imposible aislar ningún compuesto.

Su IR resulta del siguiente modo:

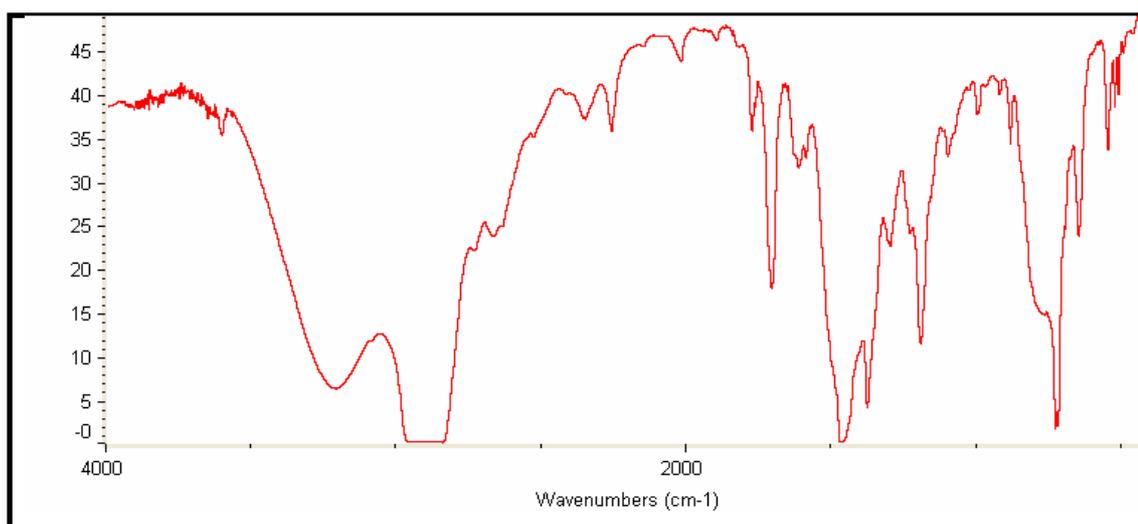


Figura 41: IR $[Pd(Bza)(Suc)(PPh_3)] + Fenil B(OH)_2$ en THF.

CAPÍTULO III

PARTE

EXPERIMENTAL

Ensayos previos:

Tomamos dos muestras, una de ácido fenilborónico (insoluble en hexano) y otra de bifenilo. Tomo ambas con una espátula y las pongo cada una en un vaso de precipitados. A estas muestras les añado cierta cantidad de una mezcla 100 a 1 de hexano-acetato de etilo. Por cromatografía de capa fina ponemos 2 gotas en el papel de cromatografía a un centímetro del borde. Introducimos el papel en un recipiente con poca cantidad de la mezcla 100 a 1 y esperamos que se empape el papel. Una vez empapado marcamos la línea de líquido y lo llevamos a comprobar cuanto ha ascendido. La de ácido fenilborónico se mantiene y la de bifenilo asciende. Se realizó un experimento de elusión en cromatografía en columna de estos dos compuestos utilizando la mezcla de disolventes mencionada, comprobando que sólo el bifenilo es extraído quedando el ácido fenilborónico atrapado en la columna.

COMPUESTOS DE PARTIDA:

- **Preparación de N – Bencilidenanilina.**

A 1 ml de benzaldehído se le adiciona gota a gota 0.9 ml de anilina con agitación vigorosa. Pasados 15 minutos, la disolución resultante se vierte a un vaso de precipitados con 5 ml de etanol y se mantiene en agitación. 10 minutos después la mezcla se coloca en un baño de agua-hielo y se deja durante 30 minutos más, obteniéndose un semisólido de color amarillo claro y brillante que se filtra a vacío y se deja secar. El sólido obtenido se recrystaliza en etanol.

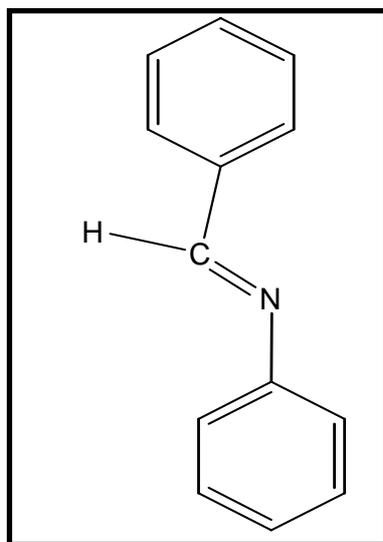


Figura 1: N-Bencilidenanilina.

- **Preparación de $[Pd(bza)(\mu\text{-aco})_2]$.**

A una suspensión caliente y agitada de 15ml de ácido acético y 303 mg de acetato de paladio (II) se le añaden 298 mg de bencilidenanilina. La disolución se calienta en baño de aceite a 100°C con reflujo durante 30 minutos, pasado este tiempo se filtra en caliente con celita y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentra en rotavapor aproximadamente hasta dejar unos 3ml de la disolución de partida, se le añade una capa de éter dietílico (aproximadamente 15 ml), y se deja durante 24 horas a 5°C. El precipitado anaranjado se filtra a vacío y se deja secar.

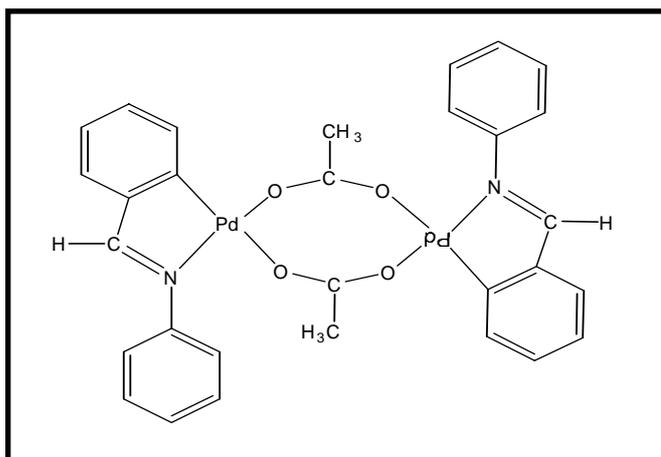


Figura 2: $[Pd(bza)(\mu\text{-aco})]_2$.

2. Preparación de Complejos Dinucleares de Paladio (II) con Ligandos Imidato.

- **Preparación de $[Pd(bza)(\mu\text{-succ})]_2$.**

Se preparó una disolución de 0,1009 gr de $\{Pd(bza)(\mu\text{-Aco})\}_2$ en aproximadamente 15 ml de acetona caliente, a ésta se le añadió 0,02897 gr de Succinimida.

La disolución se mantuvo en agitación y a temperatura de reflujo durante 3 horas. A continuación se concentró y se dejó en el frigorífico unos 10 minutos. Finalmente se le adicionó éter dietílico con agitación vigorosa, obteniendo un precipitado de color amarillo anaranjado.

Se filtró el precipitado y se dejó secar.

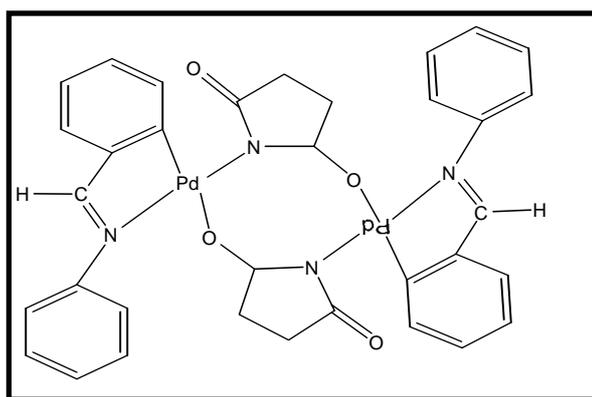


Figura 3: $[Pd(bza)(\mu\text{-succ})]_2$.

Datos experimentales:

- **Características generales:**

Color	Rendimiento
Amarillo - Ocre	80%

- **Análisis elemental (%):**

	C	H	N
Experimental	53.00	3.89	7.27
Teórico	52.93	3.92	7.26

- **I.R.:**

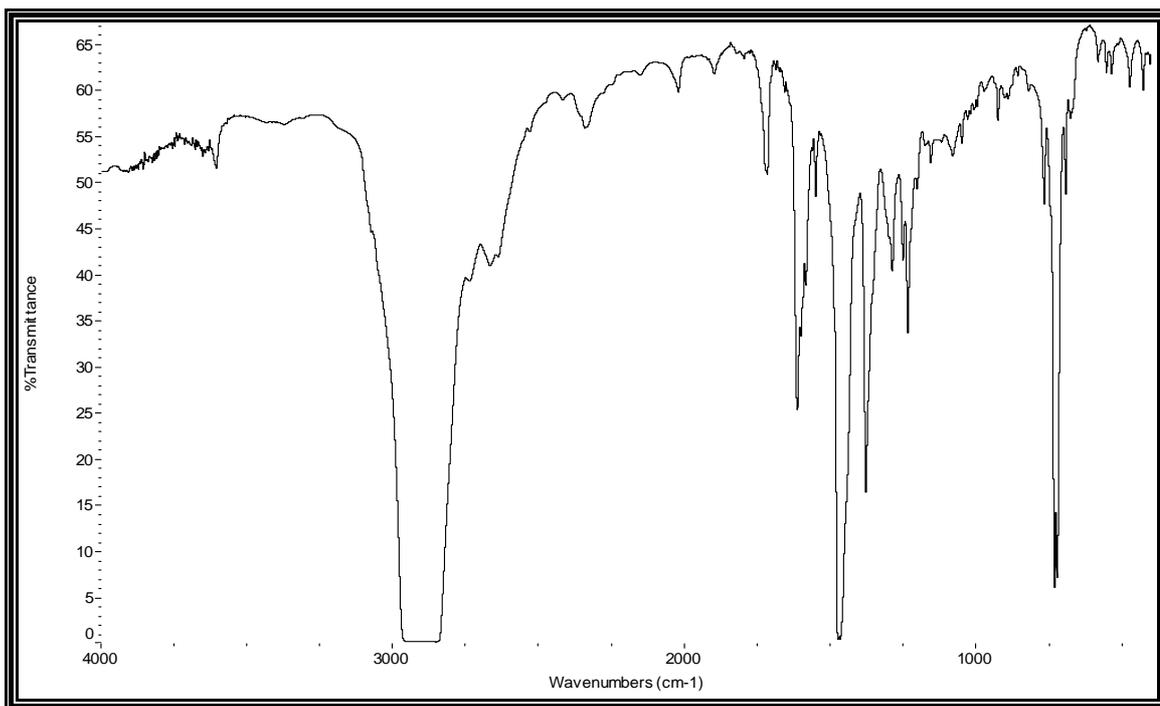
I.R. (en nújol)	Bza	Succ
	1612 vs (C=N), 766 s, 691 s (CH)	1715 vs (CO), 1549 (CO)

- **RMN:**

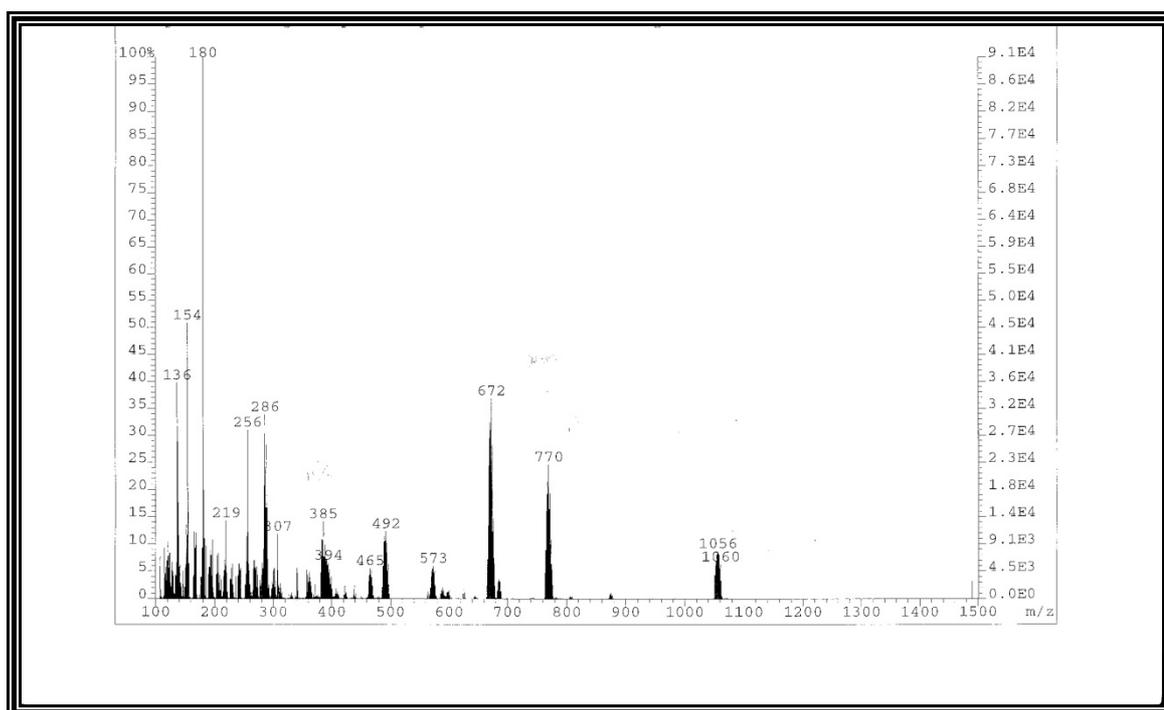
RMN (en CDCl ₃)	¹ H δ (SIME ₄)
	7.62 (s, 2H; N=CH)
	7.29-7.10 (m, 8H; 2H ^o ortometalado + 6H aromático)
	7.13 (m, 2H; H ⁵ ortometalado)
	6.86 (m, 4H aromático)
	6.48 (m, 2H; H ⁴ ortometalado)
	6.23 (d, 2H; H ³ ortometalado, J=7.8Hz)
	2.58-2.05 (m, 8H suc)

- **FAB⁺:**

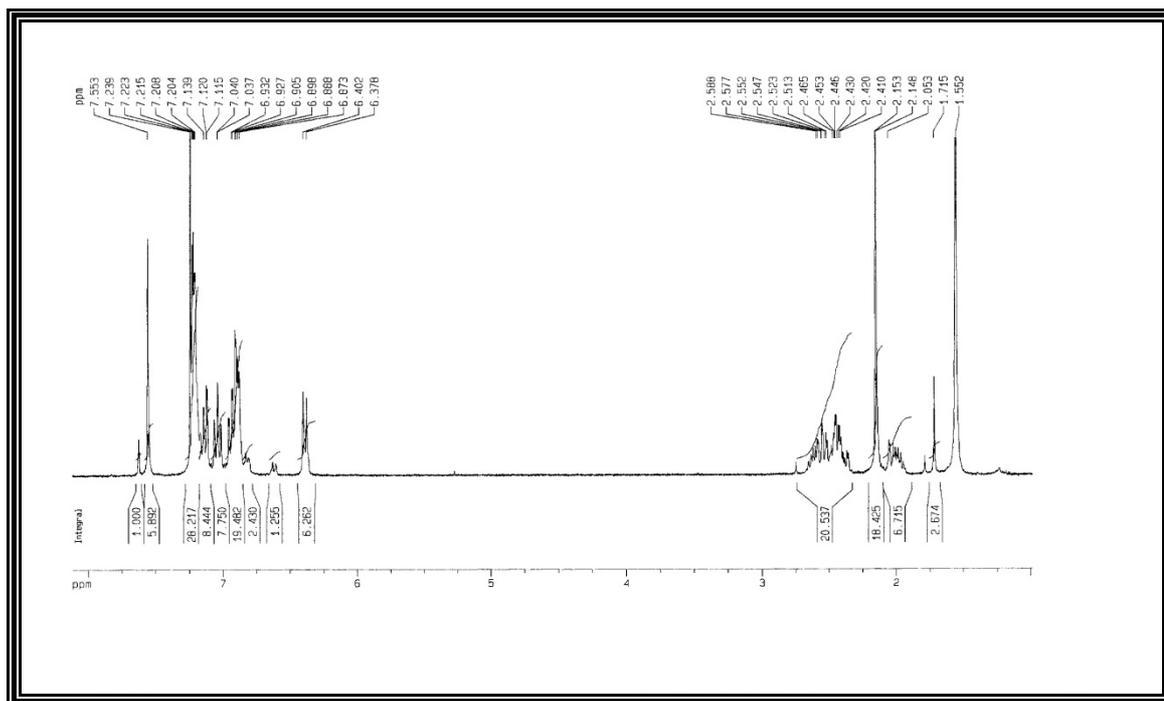
FAB ⁺ (Pm = 770.03)	Fragmento	m/z
	[Pd(Bza)(μ -suc)] ₂ ⁺	770
	[{Pd(Bza)} ₂ (μ -suc)] ⁺	672
	[Pd(Bza) ₂] ⁺	468
	[Pd(Bza)] ⁺	287



Espectro Infrarrojo del compuesto [Pd(Bza)(μ-succ)]₂ en nujol



FAB⁺ del compuesto [Pd(Bza)(μ-succ)]₂ en alcohol nitrobenílico



RMN del compuesto $[Pd(Bza)(\mu-succ)]_2$ en $CDCl_3$

- **Preparación de $[Pd(bza)(succ)(PPh_3)]$.**

A una suspensión de 0,0500 gr de $Pd(bza)(\mu-succ)\{2$ en diclorometano se le añadieron 0,0340 gr de PPh_3 , obteniéndose una suspensión blanquecina. Tras una hora de agitación a temperatura de reflujo se filtró la suspensión, ya que presentaba cierta turbidez. Se concentró hasta que se observó la aparición de precipitado por las paredes del matraz. La adición de éter dietílico con agitación vigorosa produjo la precipitación de un sólido blanco que se separó por filtración, se lavó con éter etílico y se secó a vacío.

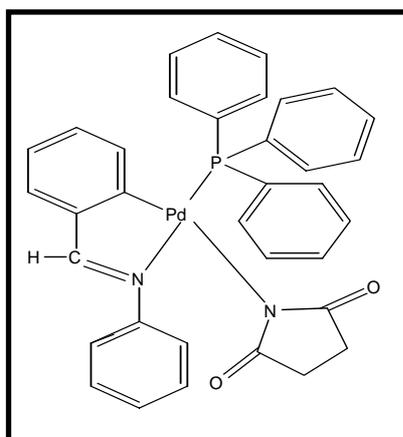


Figura 4: $[Pd(bza)(succ)(PPh_3)]$.

Datos experimentales:

- Características generales:

Color	Rendimiento
Blanco	76%

- Análisis elemental (%):

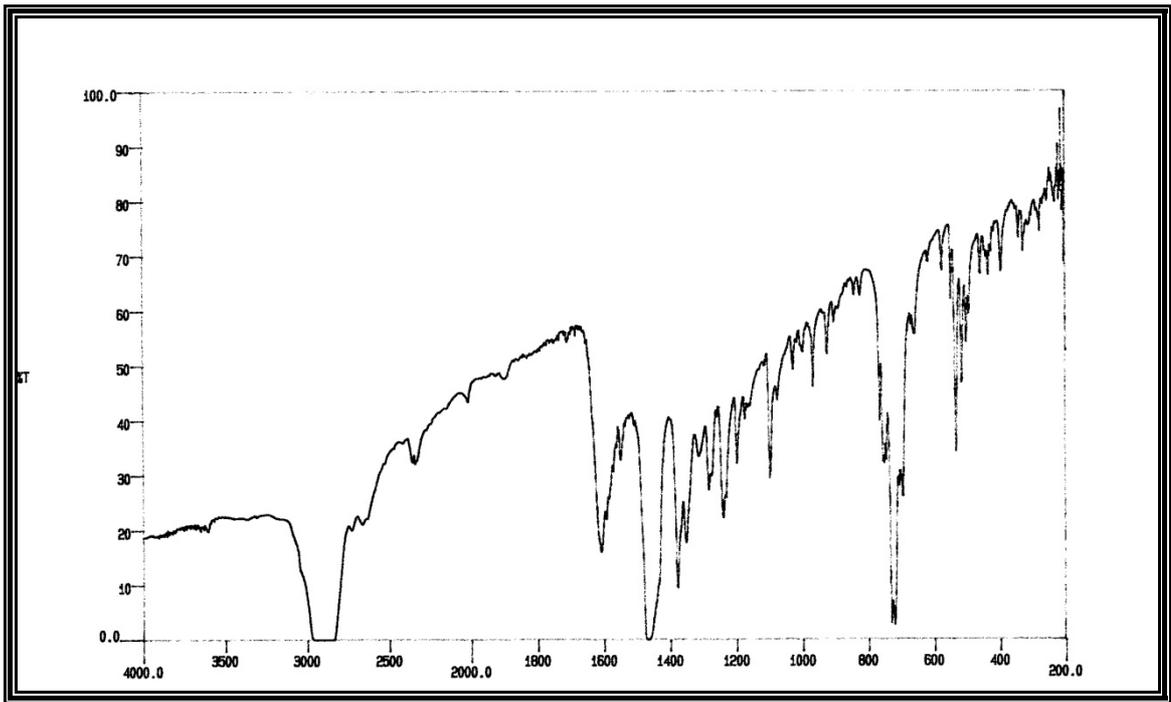
	C	H	N
Experimental	65.34	4.84	4.23
Teórico	65.31	4.87	4.23

- IR:

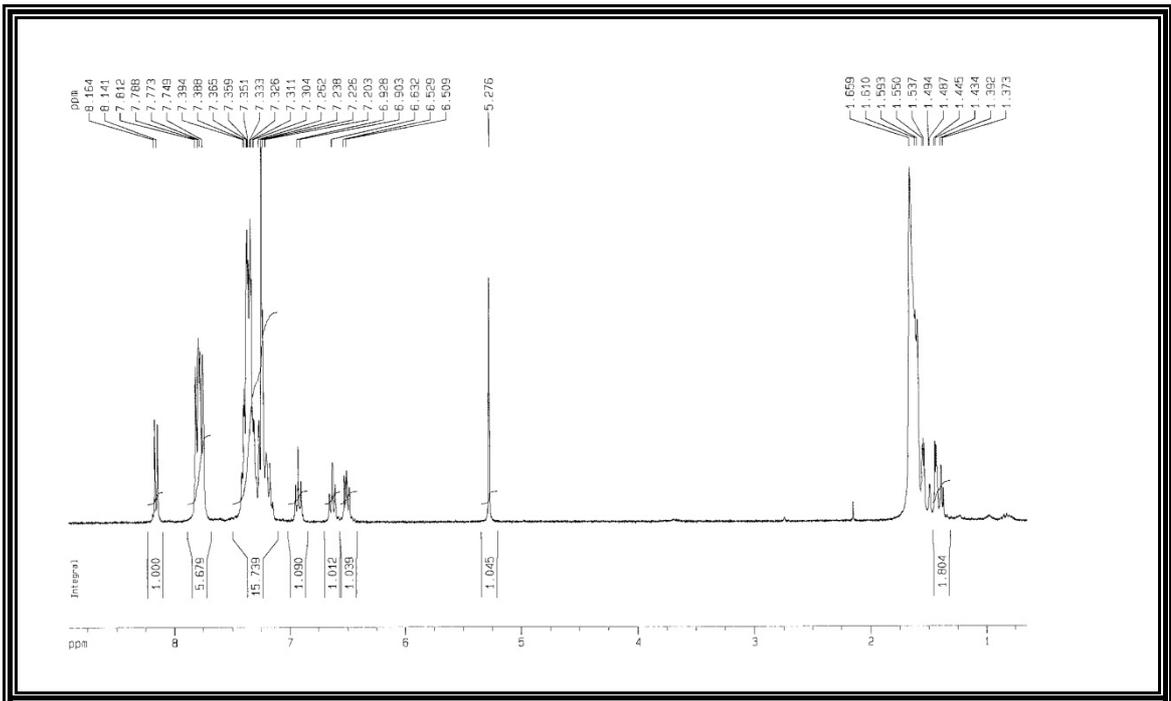
I.R. (en nújol)	Bza	Succ	PPh ₃
	1623 vs (C=N), 765 s, 695 s (CH)	1720 vs (CO), 1550 (CO)	526, 520, 430

- RMN:

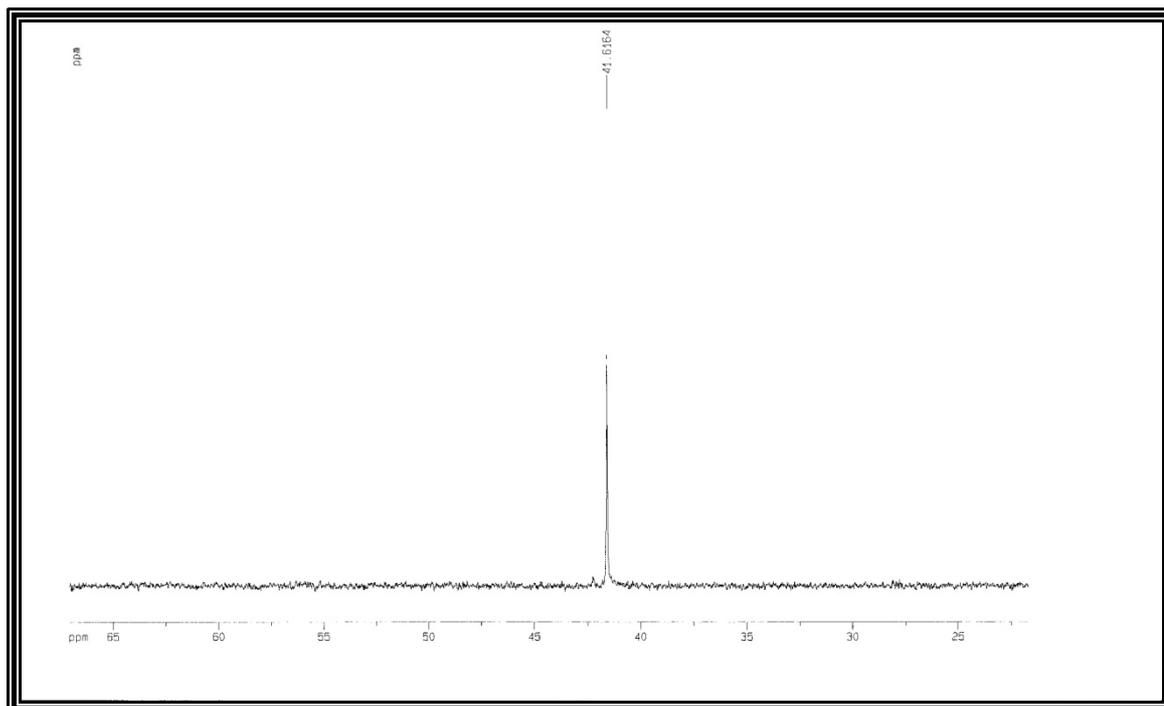
RMN (en CDCl ₃)	¹ H δ (SIME ₄)	³¹ P δ (H ₃ PO ₄)
	8.15 (d, 1H; N=CH, J=6.9Hz)	41.61
	7.78 (m, 6H o-PPh ₃)	
	7.35 (m, 15H; 9H PPh ₃ + 5H aromático + H ⁶ ortometalado)	
	6.91 (m, 1H; H ⁵ ortometalado)	
	6.63 (m, 1H; H ⁴ ortometalado)	
	6.51 (m, 1H; H ³ ortometalado)	
	1.65-1.37 (m, 4H Succ)	



Espectro Infrarrojo del compuesto $[Pd(Bza)(succ)(PPh_3)_3]$ en nujol



RMN del compuesto $[Pd(Bza)(succ)(PPh_3)_3]$ en $CDCl_3$



RMN ³¹P del compuesto [Pd(Bza)(succ)(PPh₃)] en CDCl₃

- **Preparación de [Pd(bza)(aco)(PPh₃)]**

A una suspensión de 0,0500 gr de Pd(bza)(μ-succ)}₂ en diclorometano se le añadieron 0,0340 gr de PPh₃, obteniéndose una suspensión blanquecina. Tras una hora de agitación a temperatura de reflujo se filtró la suspensión, ya que presentaba cierta turbidez. Se concentró hasta que se observó la aparición de precipitado por las paredes del matraz. La adición de éter dietílico con agitación vigorosa produjo la precipitación de un sólido blanco que se separó por filtración, se lavó con éter etílico y se secó a vacío.

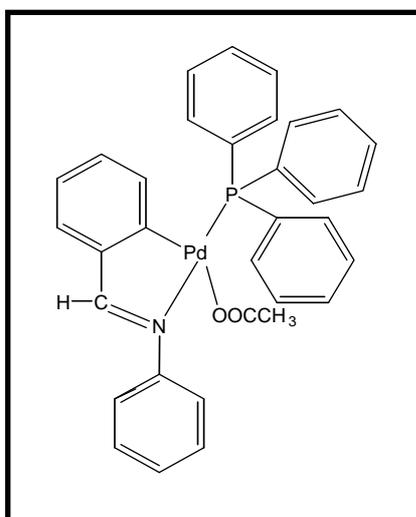


Figura 5: [Pd(bza)(aco)(PPh₃)].

Datos experimentales:

- Características generales:

Color	Rendimiento
Amarillo	75%

- Análisis elemental (%):

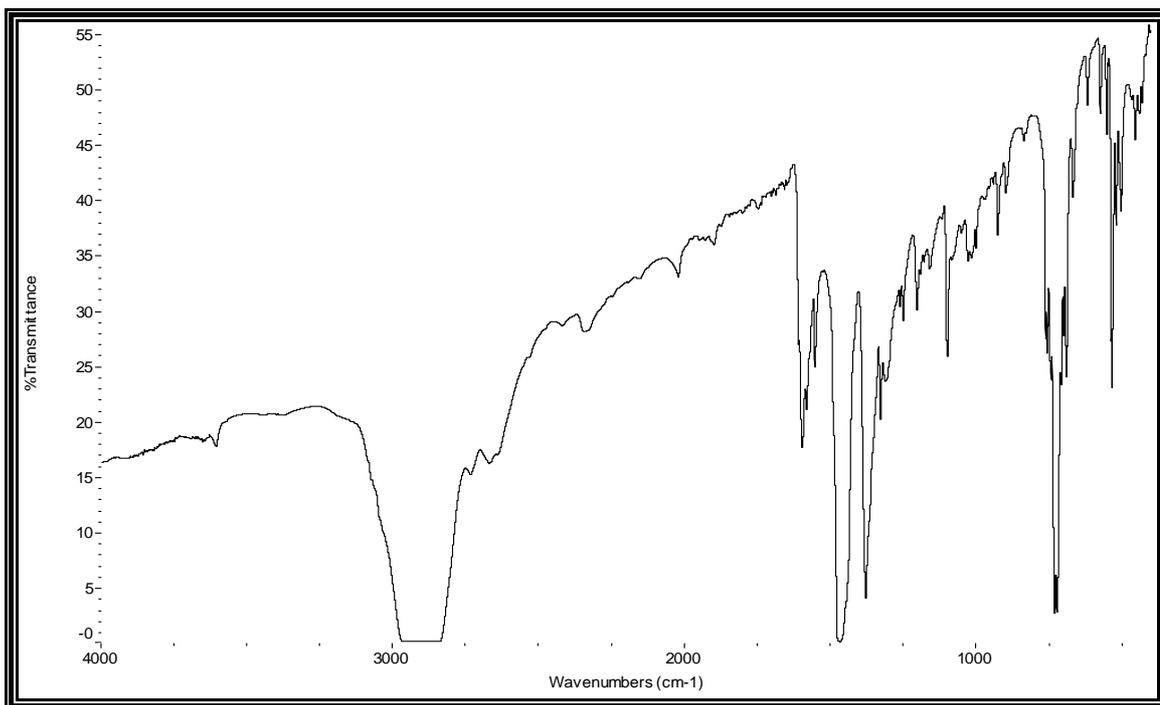
Análisis (%)	C	H	N
Experimental	65.23	4.61	2.31
Teórico	65.19	4.64	2.30

- IR:

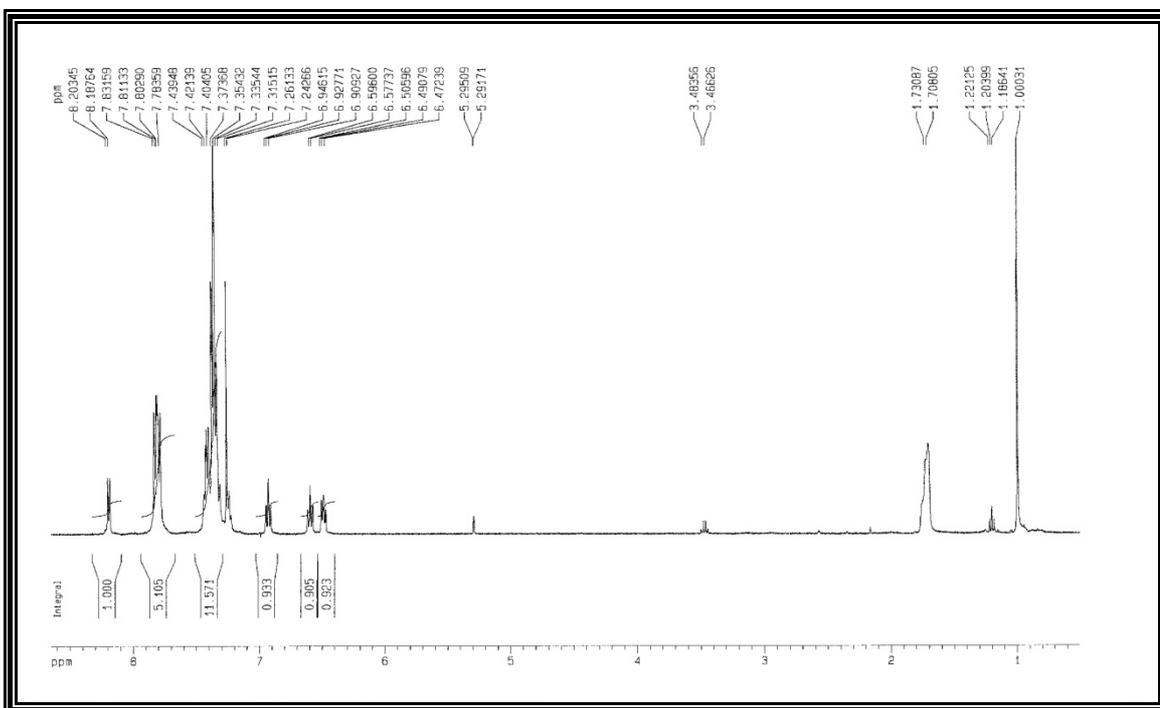
I.R. (en nújol)	Bza	Acetato	Ph ₃
	1595 vs (C=N), 754 s, 688 s (CH)	1594 (C=O) 1464 (CH)	532, 517, 501

- RMN:

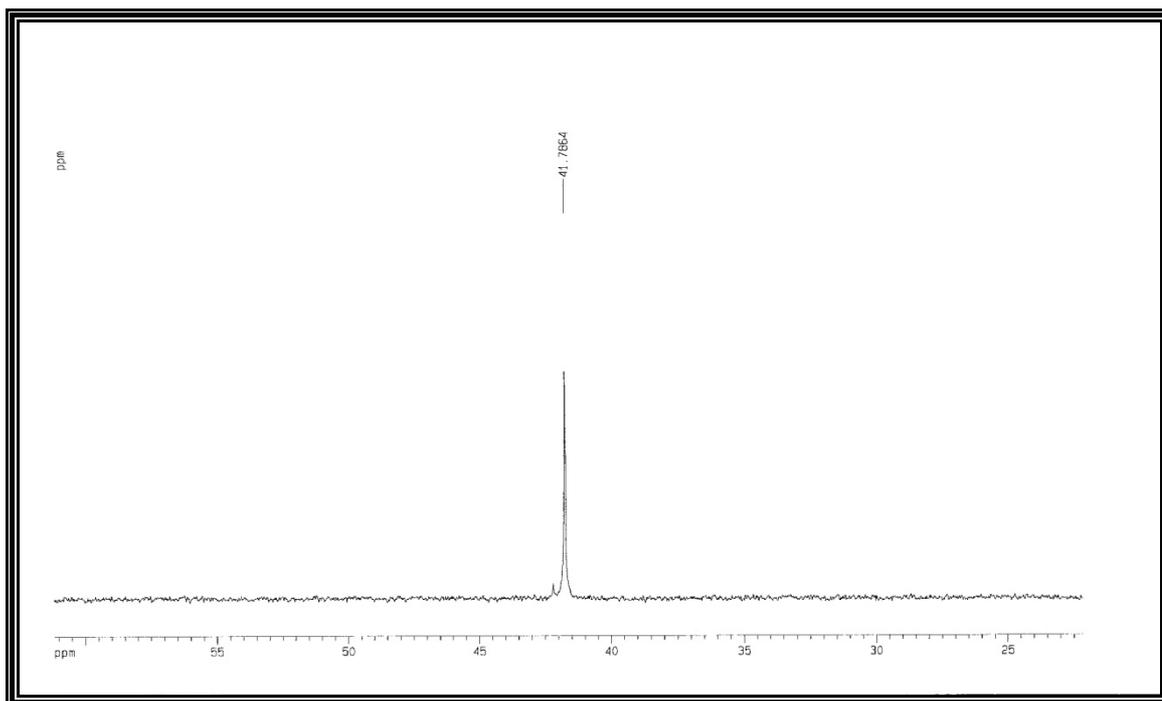
RMN (en CDCl ₃)	¹ H δ (SIME ₄)	³¹ P δ (H ₃ PO ₄)
	8.19 (d, 1H; N=CH, J=6.3Hz)	41.78
	7.80 (m, 6H o-PPh ₃)	
	7.42 (m, 14H; 9H PPh ₃ + 5H aromático)	
	7.25 (d, 1H; H ⁶ ortometalado, J=7.4Hz)	
	6.92(m, 1H; H ⁵ ortometalado)	
	6.58 (m, 1H; H ⁴ ortometalado)	
	6.48 (m, 1H; H ³ ortometalado)	
	1.71 (m, 3H CH ₃ COO)	



Espectro Infrarrojo del compuesto [Pd(Bza)(PPh₃)(AcO)] en nujol



RMN del compuesto [Pd(Bza)(PPh₃)(AcO)] en CDCl



RMN ^{31}P del compuesto $[\text{Pd}(\text{Bza})(\text{PPh}_3)(\text{AcO})]$ en CDCl_3

- **Preparación de $[\{\text{Pd}(\text{Bza})(\mu\text{-mal})\}_2]$.**

A una disolución de 0,1 gr de $[\{\text{Pd}(\text{Bza})(\mu\text{-Aco})\}_2]$ en 15 ml de acetona caliente se le añadieron 0,028 gr de maleimida. La disolución se mantuvo en agitación y a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se concentró y se dejó en el frigorífico unos 10 minutos. Finalmente se le adicionó Éter dietílico con agitación vigorosa, obteniéndose un precipitado de color amarillo anaranjado. Se filtró el precipitado y se dejó secar.

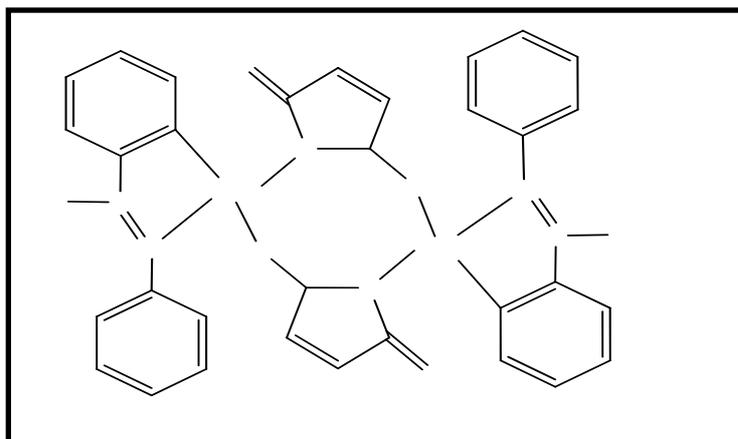


Figura 10: $[\text{Pd}(\text{Bza})(\mu\text{-mal})_2]$

Datos experimentales:

- **Características generales:**

Color	Rendimiento
Amarillo - ocre	79 %

- **Análisis elemental (%):**

	C	H	N
Experimental	53.26	3.39	7.31
Teórico	53.21	3.41	7.30

- **IR:**

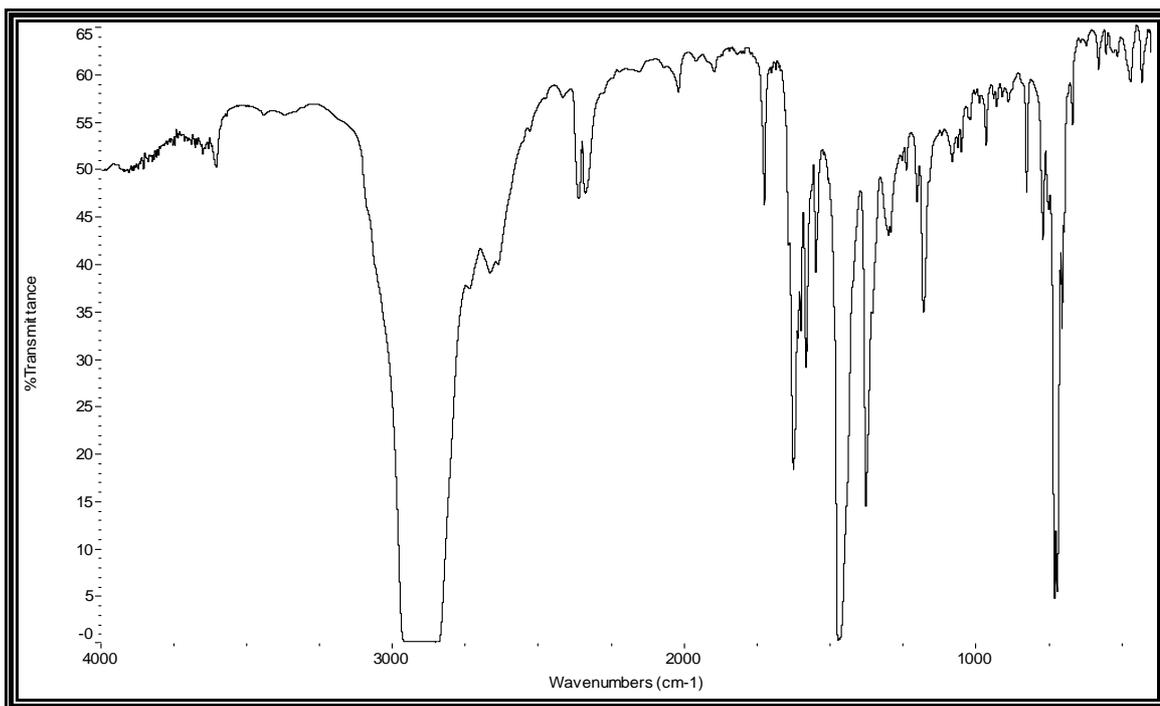
I.R. (en nújol)	Bza	mal
	1625 vs (C=N), 750 s, 704 s (CH)	1729 vs (CO), 1583 (CO)

- **RMN:**

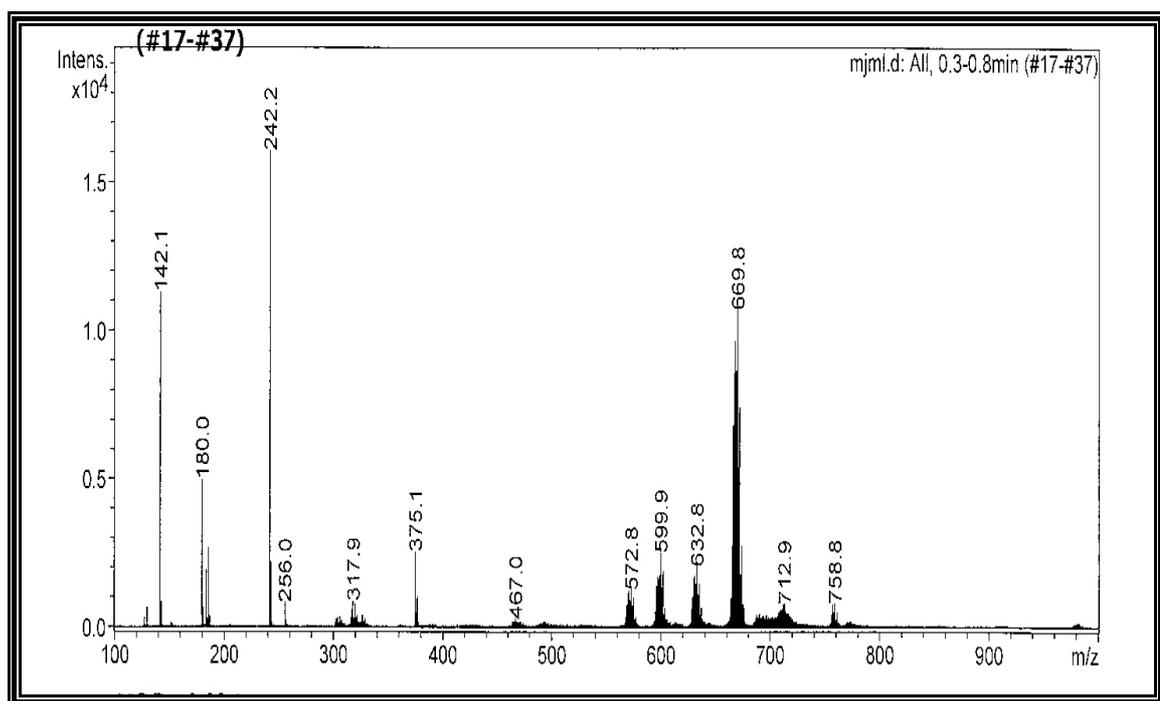
RMN (en CDCl ₃)	¹H δ (SIME₄)
	7.63 (s, 2H; N=CH)
	7.24-7.14 (m, 8H; 2H ^o ortometalado + 6H aromático)
	7.11 (m, 2H; H ⁵ ortometalado)
	6.81-6.78 (m, 4H aromático)
	6.42 (m, 2H; H ⁴ ortometalado)
	6.26 (d, 2H; H ³ ortometalado, J=7.8Hz)
	2.14 (s, 4H Mal)

- **FAB⁺:**

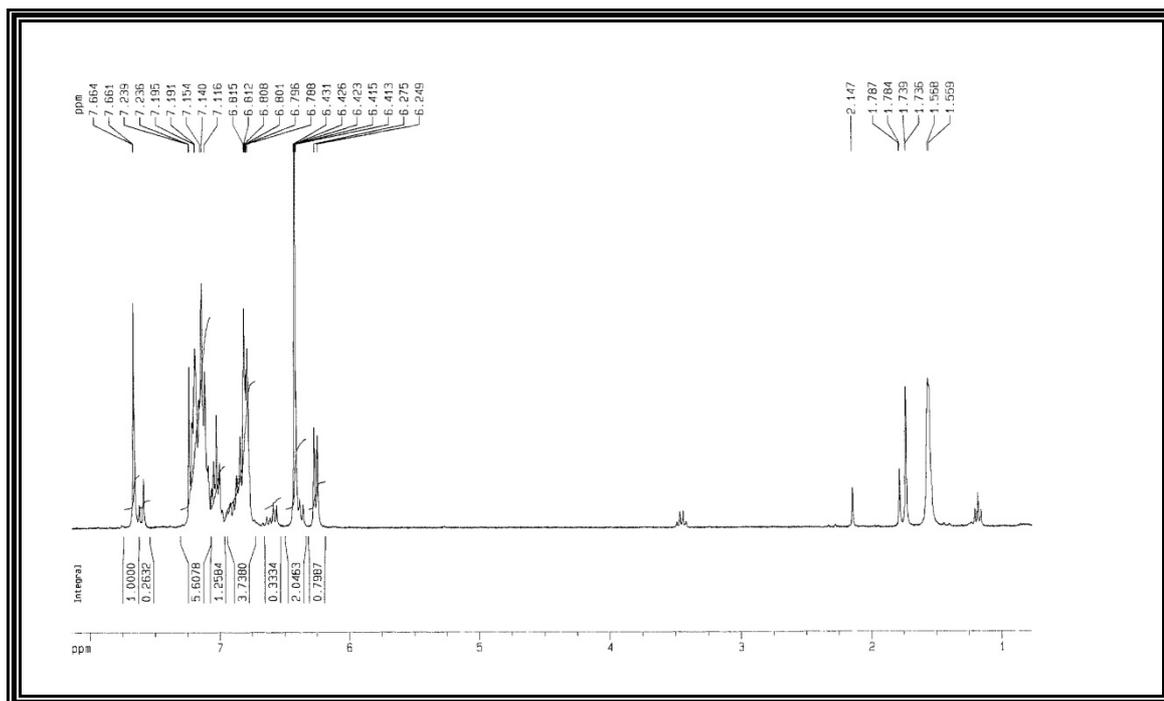
FAB ⁺ (Pm = 766)	Fragmento	m/z
	[Pd(Bzan)(μ-mal)] ₂ ⁺	766
	[[Pd(Bzan)] ₂ (μ-mal)] ⁺	670
	[Pd(Bzan)] ₂ ⁺	468
	[Pd(Bzan)] ⁺	287



Espectro Infrarrojo del compuesto [Pd(Bza)(mal)]₂ en nujol



FAB⁺ del compuesto [Pd(Bza)(mal)]₂ en alcohol nitrobenzílico



RMN ^{31}P del compuesto $[\text{Pd}(\text{Bza})(\text{mal})]_2$ en CDCl_3

- **Preparación de $[\text{Pd}(\text{Bza})(\text{Mal})(\text{PPh}_3)]$.**

A una suspensión de 0,1 gr de $[\{\text{Pd}(\text{Bza})(\mu\text{-mal})\}_2]$ en diclorometano le añadimos 0,0776 gr de PPh_3 . Tras una hora de agitación se concentró y se adicionó Éter dietílico. El precipitado amarillo claro se filtró a vacío y se dejó secar.

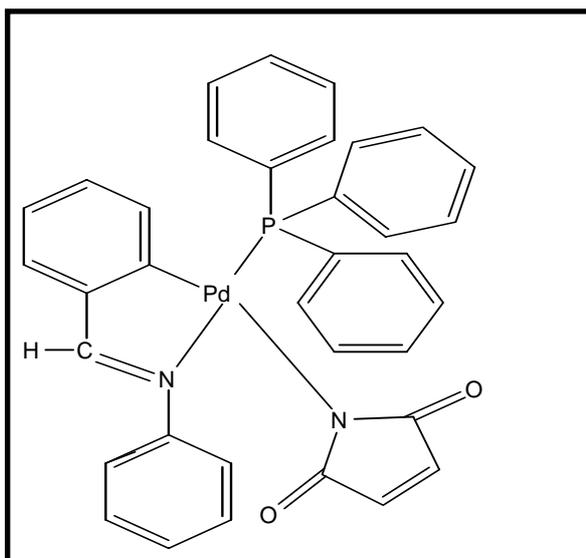


Figura 11: $[\text{Pd}(\text{Bza})(\text{Mal})(\text{PPh}_3)]$.

Datos experimentales:

- **Características generales:**

Color	Rendimiento
Blanco	79%

- **Análisis elemental (%):**

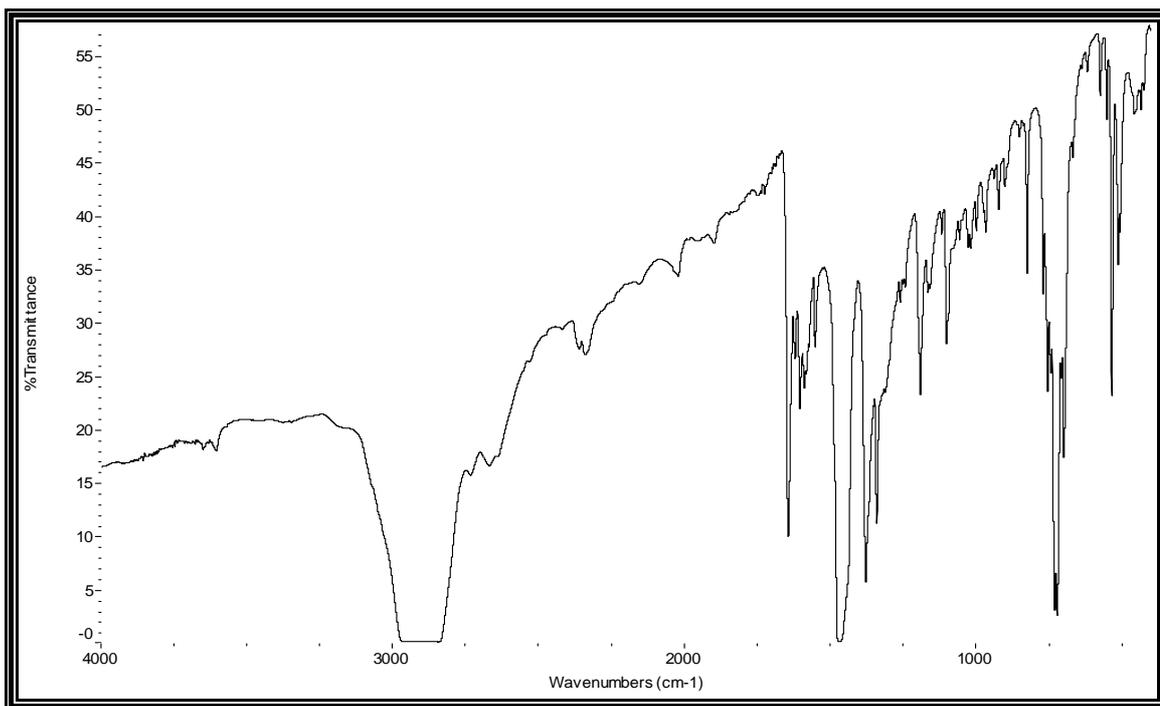
	C	H	N
Experimental	65.54	4.55	4.25
Teórico	65.51	4.58	4.24

- **IR:**

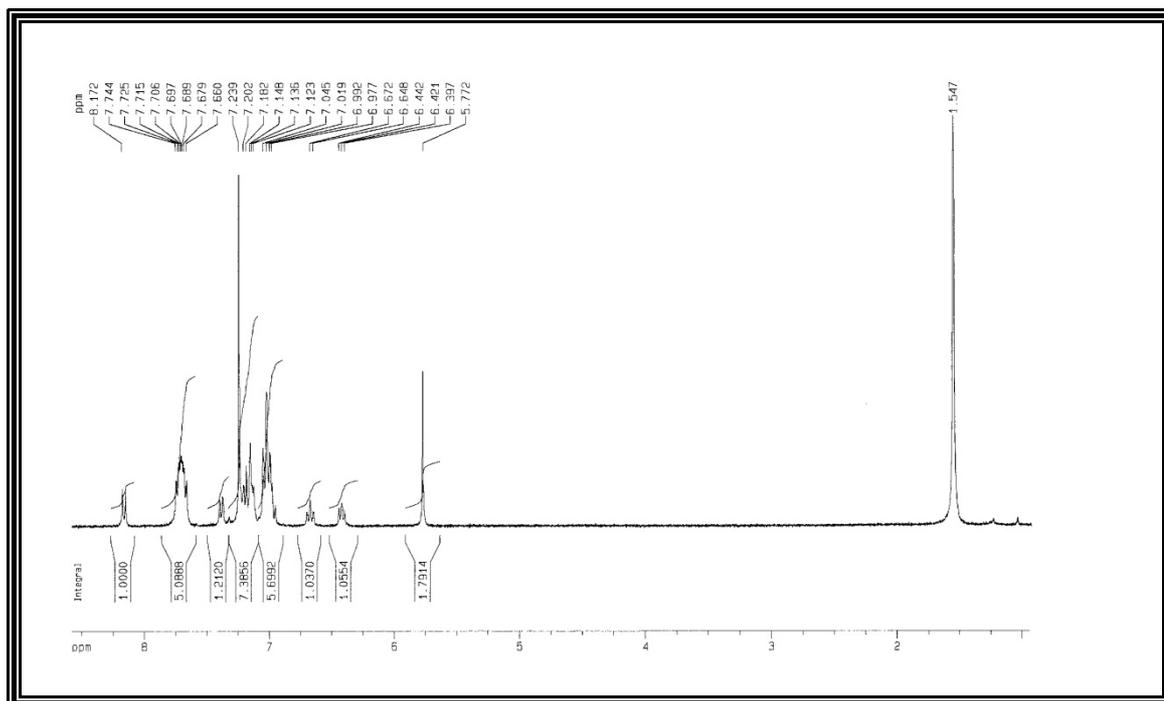
I.R. (en nújol)	Bza	mal	PPh₃
	1642 vs (C=N), 751 s, 697 s (CH)	1718 vs (CO), 1587 (CO)	533, 511, 456

- **RMN:**

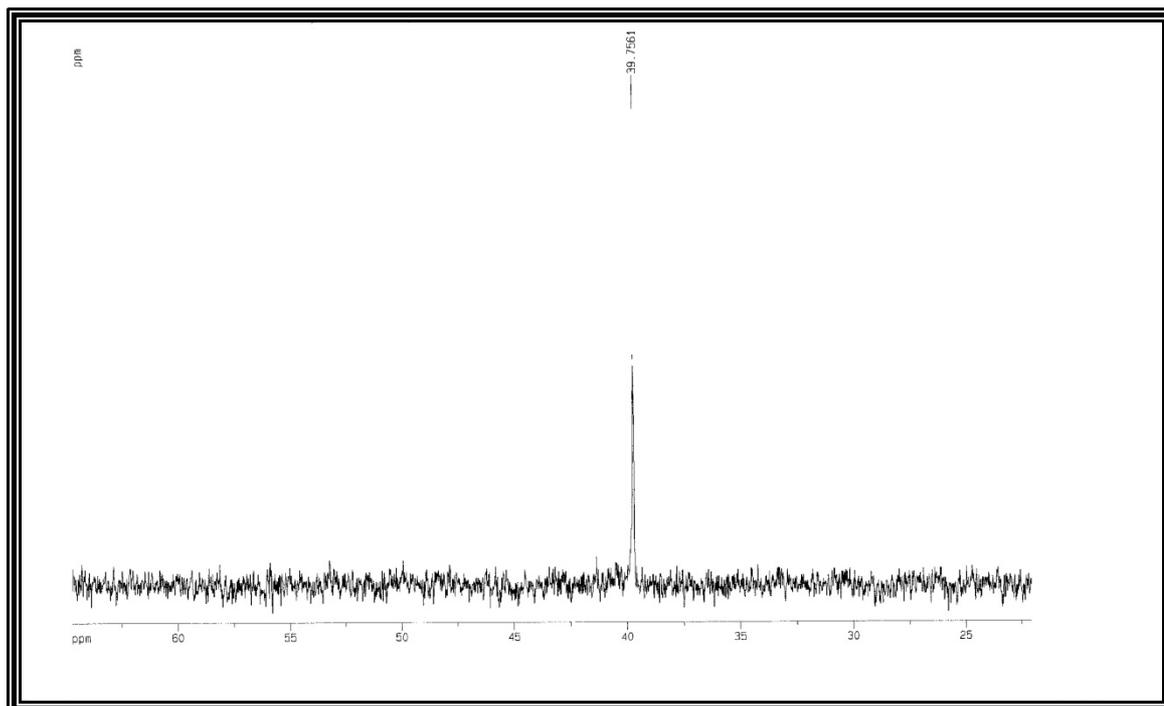
RMN (en CDCl₃)	¹H δ (SIME₄)	³¹P δ (H₃PO₄)
	8.17 (d, 1H; N=CH, J=8.8Hz)	42.00
	7.74 (m, 6H o-PPh ₃)	
	7.36-7.29 (m, 10H; H ⁶ ortometalado + 9H PPh ₃)	
	7.24-7.17 (m, 5H aromático)	
	6.93 (m, 1H; H ⁵ ortometalado)	
	6.63 (m, 1H; H ⁴ ortometalado)	
	6.52 (m, 1H; H ³ ortometalado)	
	5.70 (s, 2H Mal)	



Espectro Infrarrojo del compuesto $[Pd(Bza)(mal)(PPh_3)_3]$ en nujol



RMN del compuesto $[Pd(Bza)(mal)(PPh_3)_3]$ en $CDCl_3$



RMN ^{31}P del compuesto $[\text{Pd}(\text{Bza})(\text{mal})(\text{PPh}_3)_3]$ en CDCl_3

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

La aplicación en la reacción de autoacoplamiento de Suzuki de los nuevos órganos derivados de paladio(II) con N-bencilidenanilina como esqueleto ortometalado permite establecer las siguientes conclusiones:

1. Las reacciones catalíticas entre el ácido fenilborónico y complejos del tipo [Pd(benciliden)(PPh₃)(imidato)] experimentan un cambio de color con el tiempo amarillo-naranja-marrón-negro que va asociado con la generación de especies activas en la reacción de autoacoplamiento del ácido borónico.
2. Hemos comprobado que los complejos del tipo [Pd(benciliden)(PPh₃)(imidato)], en particular el compuesto [Pd(benciliden)(PPh₃)(maleimidato)], catalizan de forma cuantitativa la reacción de autoacoplamiento del ácido fenilborónico en ausencia de base, a temperatura ambiente y utilizando tetrahidrofurano como disolvente, lo que ha permitido optimizar una ruta especialmente limpia, rápida y sencilla desde el punto de vista preparativo para la reacción de autoacoplamiento de ácidos aril-borónicos.
3. La calidad del tetrahidrofurano afecta al rendimiento de la reacción de autoacoplamiento, de modo que cuando el disolvente no está estabilizado para impedir la formación de peróxidos se obtuvieron rendimientos superiores a los de reacciones en paralelo con tetrahidrofurano estabilizado con BHT. Por tanto parece claro que la presencia de peróxidos y su papel como reoxidantes en la reacción catalítica favorece el desarrollo de la reacción. El contenido en agua, aunque no optimizado en este proyecto, también, parece jugar un papel relevante.
4. La presencia de oxígeno se ha revelado crucial en las reacciones de autoacoplamiento, de manera que se consiguieron rendimientos muy elevados burbujeando aire, moderados, en atmósfera de aire no renovada y, bajos en atmósfera de nitrógeno. No obstante los rendimientos no fueron extremadamente bajos en ausencia de oxígeno como se podría esperar, probablemente por el papel de los peróxidos contenidos por el disolvente, que mantienen la reacción incluso en ausencia de oxígeno.
5. El estudio de diferentes cargas de catalizador permite obtener resultados óptimos trabajando incluso con un 1% si la reacción transcurre burbujeando aire. En cualquier caso se obtienen muy buenos resultados con cargas entre 1-3%, lo que sitúa este protocolo entre los mejores descritos hasta la fecha en ausencia de base.
6. Las reacciones “estequiométricas” (2-6 veces exceso de ácido borónico) entre complejos seleccionados y el ácido 2, 4, 6-trifluorofenilborónico permiten corroborar que tiene lugar una transmetalación, que produce un intermedio con puentes mixtos hidroxio/acetato diferente al propuesto en proyectos anteriores y Bedford y colaboradores. Este intermedio se ha podido caracterizar por diversas técnicas espectroscópicas, incluyendo difracción de rayos-X de monocristal.
7. La reacción análoga con ácido fenilborónico apenas tiene lugar en las condiciones anteriores, siendo imposible aislar intermedios a mayor exceso de ácido borónico. En este caso por encima de proporciones 1:6 la reacción se pone negra por residuos de paladio metálico, lo que hace sospechar que los intermedios dímeros comentados en el punto anterior no son los mismos que intervienen en las reacciones catalíticas de Suzuki y de autoacoplamiento.

OTROS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

- El control de la temperatura y el tiempo de reacción no se ha optimizado y son factores que según la bibliografía permiten mejorar los rendimientos.
- Puesto que se consiguen elevadas conversiones con 1% de catalizador se podría estudiar la actividad a cargas menores.
- El uso de una base debe permitir mejorar los rendimientos en tiempos más cortos, aunque el protocolo experimental no sería tan limpio.
- Ampliar el rango de sustratos a utilizar a otros que supongan un mayor reto.
- El estudio de la cantidad de agua en el disolvente e incluso llevar a cabo en mezclas donde el agua sea el componente mayoritario son atractivos retos para el futuro.