



**CEU**  
*Universidad  
San Pablo*



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

**UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO, UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID Y UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN  
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**Aplicaciones de catalizadores de Pd(I) para  
la formación de enlaces C-C en la síntesis de  
moléculas con actividad biológica**

Applications of Pd(I) catalysts for the formation of  
C-C bonds in the synthesis of molecules with  
biological activity

Autor: Aliah El Astal Quirós  
Director: Ernesto de Jesús Alcañiz  
Tutor: Román Andrés Herranz

2019





**CEU**  
Universidad  
San Pablo



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID



Universidad  
de Alcalá

## **Autorización de la presentación del TFM en Descubrimiento de Fármacos**

**Curso 2018-2019**

**Nombre y apellidos Directores/as del TFM: Ernesto de Jesús Alcañiz**

**Categoría Profesional: Catedrático de Universidad**

**Departamento/Unidad: Dpto. de Química Orgánica y Química Inorgánica**

**Centro: Universidad de Alcalá**

**Nombre y apellidos Directores/as del TFM: Román Andrés Herranz**

**Categoría Profesional: Profesor Titular de Universidad**

**Departamento/Unidad: Dpto. de Química Orgánica y Química Inorgánica**

**Centro: Universidad de Alcalá**

### **CERTIFICA/N:**

Que el trabajo titulado:

**“Aplicaciones de catalizadores de Pd(I) para la formación de enlaces C-C en la síntesis de moléculas con actividad biológica.”**

que ha realizado **D./Dña. Aliah El Astal Quirós** como Trabajo Fin de Máster para el Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación.

En Madrid, a 18 de 06 de 2019

Firma/s y sello

Ernesto de Jesús Alcañiz

Román Andrés Herranz





# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
<b>2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>7</b>
2.1. Síntesis del complejo de paladio (I) bis-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio(I) hexafluorofosfato	7
2.2. Reacciones de SM con complejos de Pd(I) (1)	9
2.3. Síntesis y aislamiento de derivados de bifenilo	12
2.4. Síntesis de compuestos con actividad biológica	15
<b>3. CONCLUSIONES</b>	<b>23</b>
<b>4. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES</b>	<b>25</b>
4.1. Reactivos y Técnicas Generales	25
4.2. Síntesis de Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	25
4.3. Síntesis de [Pd(IPr) <sub>2</sub> ]	26
4.4. Síntesis de [Pd(IPr) <sub>2</sub> ][PF <sub>6</sub> ]	26
4.5. Condiciones de catálisis	27
<b>5. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>29</b>



## 1. Introducción y objetivos

Un estudio publicado sobre los diferentes tipos de reacciones involucradas en la síntesis de nuevas moléculas con actividad biológica destaca la importancia de las reacciones de formación de enlaces C-C, presentes en los ejemplos estudiados (Tabla 1) [1].

**Tabla 1:** Tipos de reacciones presentes en los procesos de síntesis de nuevas moléculas bioactivas\*.

<b>Tipo de reacción</b>	<b>%total</b>
Alquilación y arilación de heteroátomos	23,1
Acilación y procesos relacionados	22,4
<i>Formación de enlaces C-C</i>	11,5
Formación de heterociclos	8,2
Protecciones y desprotecciones	21,1
Reducciones y oxidaciones	7,1
Interconversión de grupo funcional (IGF)	5,6
Adición de grupo funcional (AGF)	1,1

\* Análisis de 7315 reacciones sobre 3566 sustancias publicadas en 139 artículos por las compañías farmacéuticas AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Pfizer a lo largo del año 2008 [1].

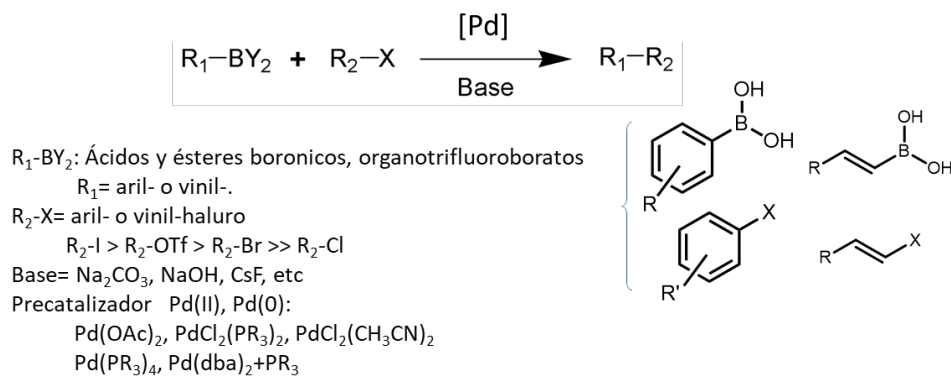
Dentro de los procesos de acoplamiento C-C, el 75% serían reacciones catalizadas por paladio, siendo la más habitual la reacción de Suzuki-Miyaura (SM). Esta reacción se emplea habitualmente para formar bifenilos sustituidos. La presencia de estos grupos bifenilo alcanzaría casi el 40% de las moléculas con interés farmacológico estudiadas.

En el campo de la química farmacéutica, la reducción del número de pasos necesarios para preparar una molécula diana se traduce en ahorros de coste y de producción. La formación de enlaces C-C, y en concreto la formación de bifenilos, mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio ha facilitado procesos más eficientes y selectivos desde el punto de vista químico [2].

La reacción de SM se encuentra entre las principales reacciones realizadas por el químico farmacéutico en la actualidad, lo que ciertamente influye en el diseño de los productos farmacéuticos. La naturaleza modular y predecible de

estas transformaciones, junto con la amplia disponibilidad comercial de diversos sustratos susceptibles de acoplamiento, hacen que estas reacciones sean particularmente atractivas dentro del campo de descubrimiento de fármacos.

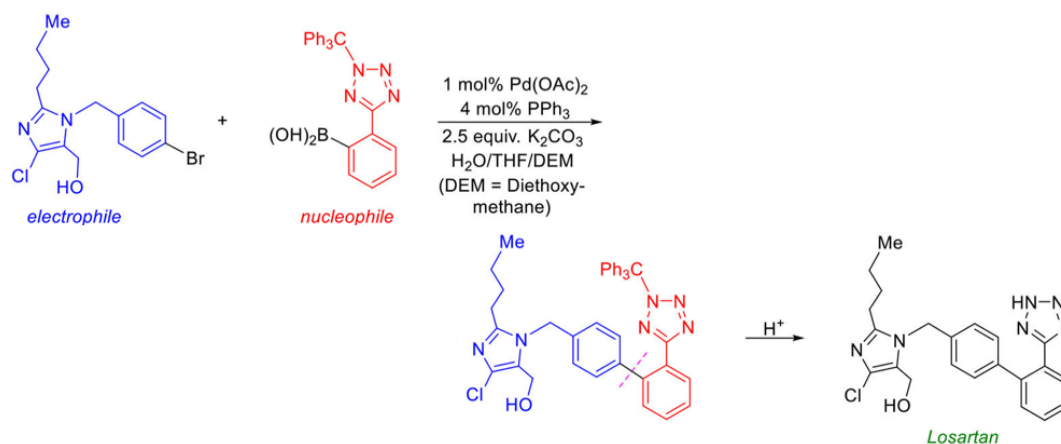
La reacción de Suzuki-Miyaura (SM) consiste en el acoplamiento cruzado entre, generalmente, un haluro de arilo o vinilo ( $C(sp^2)-X$ ) y un ácido aril- o vinilborónico ( $C(sp^2)-B$ ) catalizada por especies de Pd(0). Es ampliamente utilizada en síntesis orgánica ya que los organoboranos utilizados son generalmente estables al aire y la humedad y no presentan toxicidad. Representa una metodología simple y directa para la formación de enlaces C-C a partir de especies insaturadas (Esquema 1) [3, 4].



**Esquema 1:** Reacción de Suzuki-Miyaura (SM).

Las tasas de éxito de las reacciones de SM son notables y su aplicación ha permitido el desarrollo de rutas sintéticas convenientes para la preparación de moléculas de interés a gran escala. Un ejemplo en el campo del descubrimiento de fármacos sería la síntesis del fármaco Losartan, donde uno de los pasos implica una reacción de Suzuki-Miyaura (Esquema 2) [5].





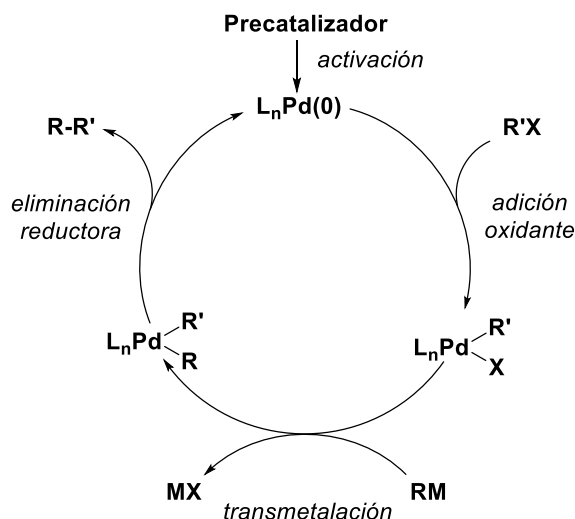
**Esquema 2:** Reacción de SM en la síntesis de Losartan.

A partir de la década de los 70, Kochi describió el acoplamiento cruzado entre bromuros de alquilo y alqueno con organomagnesianos usando sales de hierro para ello [6]. Con el tiempo se desarrollaron más estudios y el paladio se convirtió en el metal de elección para catalizar reacciones de acoplamiento cruzado, gracias a su estabilidad en el medio de reacción y su alta actividad. Las reacciones de acoplamiento cruzado se utilizan en casi todas las áreas de la química sintética. Un factor importante en el uso generalizado de las reacciones de acoplamiento cruzado es su confiabilidad y reproducibilidad en comparación con muchos otros métodos sintéticos.

El mecanismo de acoplamiento cruzado catalizado por paladio involucra un ciclo catalítico de paladio(0) / paladio(II). Las etapas elementales son la adición oxidante del electrófilo al catalizador de paladio(0), la transmetalación del nucleófilo y la eliminación reductora para formar el producto orgánico y regenerar el catalizador de paladio(0) (Esquema 3).

La comprensión detallada del mecanismo de reacción de acoplamiento cruzado, incluido el conocimiento sobre la naturaleza de los intermedios organometálicos y la descomposición del catalizador ha contribuido a la fiabilidad de estas reacciones.

La etapa lenta del mecanismo de reacción suele ser la adición oxidante del haloareno, de ahí que la fortaleza del enlace X-Ar se vea reflejada en la mayor dificultad de activación de los cloroarenos frente al resto de haloderivados. Siendo los derivados clorados los sustratos comerciales más habituales en las reacciones de síntesis de fármacos es normal el interés en desarrollar catalizadores capaces de activarlos en condiciones suaves de reacción.



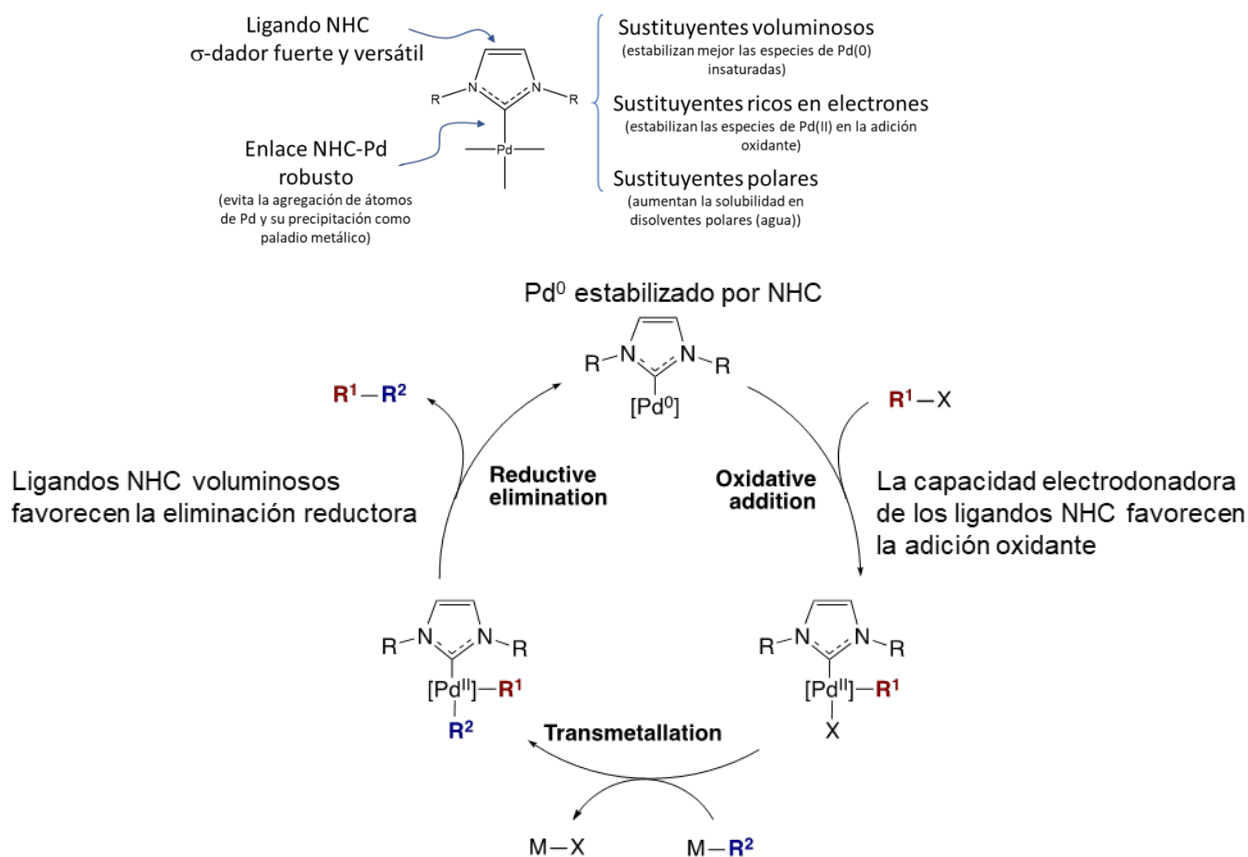
**Esquema 3:** Mecanismo de la reacción de SM catalizada por Pd.

Existen un gran número de evidencias experimentales y computacionales que respalda este mecanismo de reacción, y los factores que son importantes en cada uno de los pasos elementales han sido dilucidados. Esto ha permitido el diseño racional de catalizadores altamente activos y estables.

A pesar de que el acoplamiento cruzado catalizado por paladio ahora es un campo altamente estudiado, todavía se está llevando a cabo una considerable investigación que tiene como objetivo mejorar el alcance de la reacción, desarrollar catalizadores más eficientes y hacer que la reacción sea más práctica.

Aunque tradicionalmente se han empleado ligandos fosfina en la estructura molecular de los precatalizadores de paladio más eficientes en la reacción de SM, la utilización de derivados carbeno N-heterocíclico (NHC) ha supuesto una mejora fundamentalmente en la activación de sustratos orgánicos clorados. Estos ligandos presentan una mayor fortaleza del enlace con el paladio además de la versatilidad que ofrece su funcionalización con grupos que modulan sus características electrónicas y estéricas (Figura 1). Por otra parte, los ligandos NHC con sustituyentes voluminosos favorecen la activación de cloruros de arilo, incluso aquellos que están fuertemente desactivados electrónicamente. La razón es que los ligandos NHC son generalmente fuertemente dadores  $\sigma$ , por lo que favorecen la adición oxidante del haluro de arilo. Por otra parte el fuerte impedimento estérico que causan los sustituyentes voluminosos de los átomos

de nitrógeno en el centro metálico favorece la eliminación reductora y ayuda a estabilizar las especies de paladio(0) [7, 8].

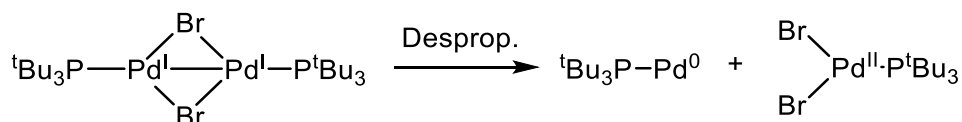


**Figura 1:** Principales características de los complejos NHC de Pd y su repercusión en el ciclo catalítico de la reacción de SM.

En este trabajo vamos a ensayar como catalizadores de la reacción de SM un nuevo tipo de complejos NHC sintetizados en el Grupo de Investigación de Catálisis, Dendrímeros y Nanoquímica. Se trata de complejos de Pd(I) mononucleares y, por tanto, paramagnéticos, que no tienen comparación en la bibliografía. Aunque se conocen numerosas especies de paladio formalmente en estado de oxidación (I), se trata generalmente de complejos dinucleares y diamagnéticos con enlace Pd-Pd. Solamente recientemente se ha descrito el primer ejemplo de complejo estable mononuclear en este estado de oxidación,  $[\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2][\text{PF}_6]$ , aunque no se ha estudiado su reactividad [9].

Compuestos de Pd(I) dinucleares como el mostrado en el esquema 4 son precatalizadores muy activos para la reacción de SM, a la vez que estables, lo que permite su almacenamiento indefinido. La razón de esta reactividad es que, en el medio de reacción, desproporcionan fácilmente generando especies

insaturadas "Pd<sup>0</sup>(PBut<sub>3</sub>)" que son altamente activas (Esquema 4). Estas especies se pueden generar igualmente a partir de complejos de paladio(0) Pd<sup>0</sup>(PBut<sub>3</sub>)L<sub>2</sub>, donde L es idealmente un ligando lábil, pero estos complejos son poco prácticos como precatalizadores debido a su inestabilidad intrínseca y facilidad con la que depositan Pd metálico [10, 11].



**Esquema 4:** Desproporción de los dímeros diamagnéticos de Pd(I) en las reacciones de SM.

En nuestro grupo de investigación, hemos sintetizado recientemente nuevas familias de complejos mononucleares de Pd(I). El compuesto que utilizaremos en este trabajo, [Pd<sup>I</sup>(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>], es estable al aire y térmicamente de forma indefinida pero desproporciona rápidamente en [Pd<sup>0</sup>(IPr)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> y [Pd<sup>II</sup>(IPr)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de haluros. Por estas características, nos planteamos como hipótesis de trabajo que puede ser un buen candidato como precursor de Pd(0) en las reacciones catalíticas de SM.

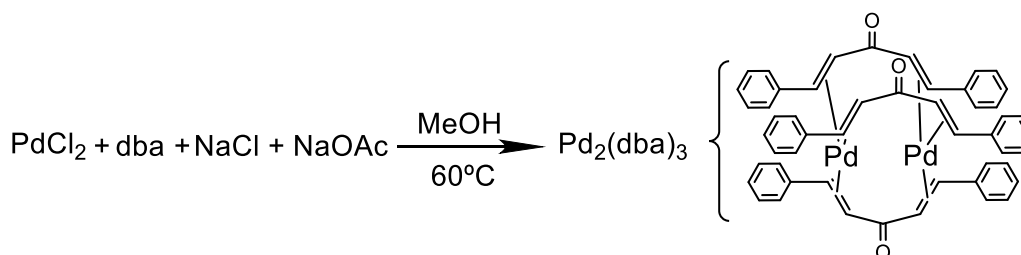
El objetivo de este trabajo es estudiar el comportamiento catalítico del complejo mononuclear de paladio(I) [Pd(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] como precatalizador para la activación de cloruros de arilo en reacciones de acoplamiento cruzado SM. Se obtendrá información de su comportamiento en el ciclo catalítico y su posible utilización en la síntesis de biarilos con actividad biológica.

## 2. Resultados y Discusión

### 2.1. Síntesis del complejo de paladio (I) bis-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paladio(I) hexafluorofosfato

El complejo biscarbena N-heterocíclico de paladio(I),  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$ , ( $\text{IPr}$ =1,3-bis(diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno), cuya síntesis ha sido descrita por Georgiana Maties en su trabajo de Tesis Doctoral, se ha preparado para utilizarlo como precatalizador en este trabajo. El proceso de síntesis parte del precursor de  $\text{Pd}(0)$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , que se hace reaccionar con el correspondiente carbena NHC para dar lugar al complejo biscarbena de paladio(0),  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2]$ . La posterior oxidación con ferrocenio ( $\text{FcPF}_6$ ) conduce al complejo de paladio(I) deseado. [12]

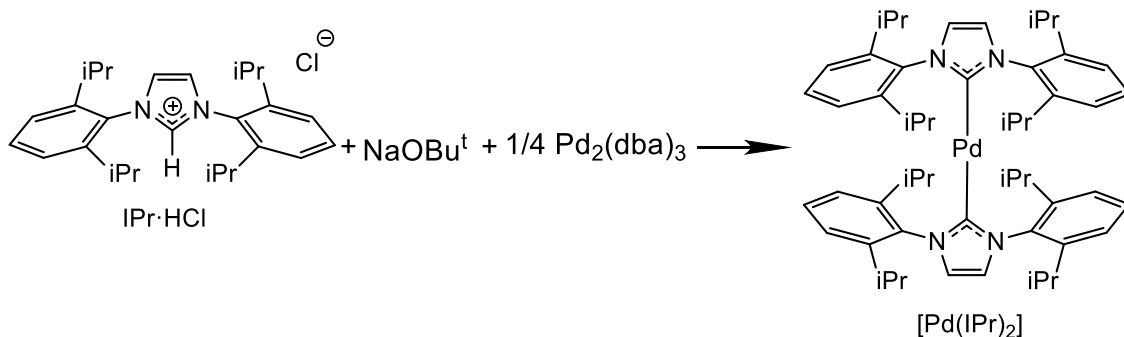
El complejo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( $\text{dba}$  = dibencilidenacetona) se prepara fácilmente a partir de dicloruro de paladio(II) mediante la reacción mostrada en el esquema 5.



**Esquema 5:** Síntesis de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .

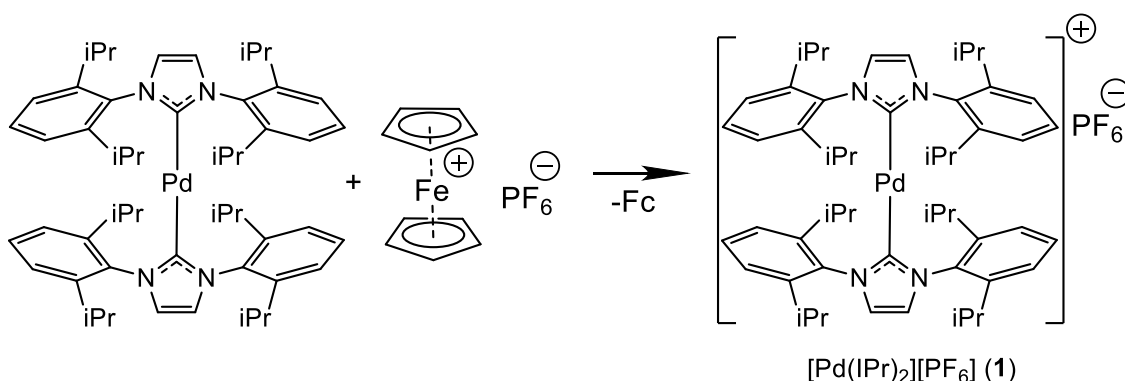
El dicloruro de paladio(II) se solubiliza en el medio de reacción ( $\text{MeOH}$ ) al formarse el complejo tetracloropaladato en presencia de  $\text{NaCl}$ . La reducción de paladio(II) a paladio(0) es producida por el propio disolvente, que se oxida a formaldehído y es favorecida por el medio básico de la reacción. El metóxido formado por desprotonación del disolvente se coordina al paladio y sufre un proceso de  $\beta$ -eliminación, liberándose formaldehído y dejando una especie cloruro-hidruro de paladio. La eliminación reductora del haluro de hidrógeno, en presencia de la base, genera una especie de paladio(0) que coordina fácilmente los ligandos neutros de dibencilidenacetona para formar la especie dímica  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .

La síntesis del complejo de Pd(0)  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2]$  se realiza por desplazamiento de la dba coordinada por el ligando IPr, que se genera a partir de la sal de imidazolio (IPr·HCl) que se desprotona con la base  $\text{NaOBU}^t$  (Esquema 6).



**Esquema 6:** Síntesis de  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2]$ .

La síntesis del complejo de Pd(I)  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$  (**1**) se realiza por reacción del complejo  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2]$  con hexafluorofosfato de ferroceno, que actúa como agente oxidante arrancando un único electrón del centro metálico y reduciéndose a ferroceno (Esquema 7).



**Esquema 7:** Síntesis de  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$  (**1**).

La caracterización de los derivados de paladio se realizó fundamentalmente a través de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) y análisis elemental, comprobando que se ajustan a los datos de caracterización de la Dra. Georgiana Maties (ver parte experimental y anexo).

El complejo de Pd(I) es un compuesto muy sensible a la oxidación en disolución pero es estable en estado sólido, lo que permite manejarlo al aire facilitando su manipulación en la práctica.

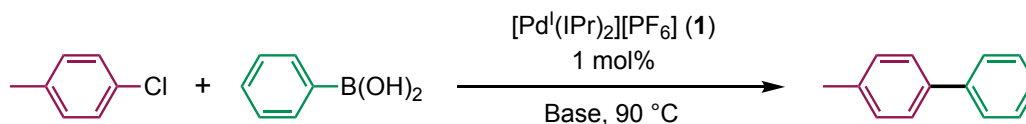
## 2.2 Reacciones de SM con complejos de Pd(I) (1)

Al hablar del mecanismo de reacción, hemos mencionado que en la etapa de activación del precatalizador se generan las especies de Pd(0) que inician el ciclo catalítico. Algunas experiencias de laboratorio con el complejo **1** desproporciona con facilidad en presencia, por ejemplo, de un exceso de cloruros generando  $[\text{Pd}^0(\text{IPr})_2]$  y  $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{IPr})_2\text{Cl}_2]$ . En esta sección, se describe los experimentos realizados para determinar si el complejo **1** genera especies de Pd(0) catalíticamente activas en las condiciones de SM y obtener una idea más clara de su actividad y estabilidad como catalizador en dicha reacción [13].

**2.2.1. Optimización de las condiciones de catálisis.** El complejo  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$  (**1**) es activo en la reacción de SM. Se hicieron ensayos con diferentes bases y disolventes obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 2. Hay que señalar que estos experimentos iniciales, que se realizaron por duplicado, presentaban una cierta falta de reproducibilidad [14].

El sustrato elegido para realizar esta optimización de condiciones fue el 4-clorotolueno, que se hizo reaccionar con el ácido fenilborónico en dos disolventes diferentes, 1,4-dioxano e isopropanol. En cada caso se utilizaron 4 bases distintas, carbonato de cesio, carbonato de sodio, *tert*-butóxido de potasio y *tert*-butóxido de sodio (entradas 1 a 8). Estos ensayos preliminares mostraron los mejores resultados en la formación del producto de acoplamiento, en dioxano como disolvente y carbonato como base (entrada 1). En estas condiciones, no se observó producto de deshidrohalogenación.

El dioxano utilizado en los experimentos anteriores se utilizó sin secar y contenía probablemente cantidades notables de agua. Cuando se repitió el experimento utilizando dioxano previamente secado por destilación sobre sodio, no se observó conversión alguna en el producto de acoplamiento (entrada 9). El efecto beneficioso que puede tener la adición de pequeñas cantidades de agua como codisolvente en las reacciones de SM es bien conocido. Una de las razones es que la presencia de agua facilita la solubilización de las bases inorgánicas en los disolventes orgánicos. Se probaron diferentes proporciones en volumen de H<sub>2</sub>O sobre dioxano (0,1, 1 y 5 % en volumen), observándose un aumento notable de las conversiones al aumentar la proporción de agua (entradas 10 a 12).

**Tabla 2:** Optimización de condiciones de reacción.

Nº	Disolvente	Base	H <sub>2</sub> O (%v)	Tiempo (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>	Tolueno (%) <sup>d</sup>
1	1,4-Dioxano <sup>e</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	15 h	91,0	91,0	0
2	1,4-Dioxano <sup>e</sup>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	15 h	90,7	90,7	0
3	1,4-Dioxano <sup>e</sup>	NaOBu <sup>t</sup>	0	15 h	72,0	72,0	0
4	1,4-Dioxano <sup>e</sup>	KOBu <sup>t</sup>	0	15 h	54,1	50,2	3,9
5	<sup>i</sup> PrOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	15 h	100	87,9	12,1
6	<sup>i</sup> PrOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	15 h	3,6	3,6	0
7	<sup>i</sup> PrOH	NaOBu <sup>t</sup>	0	15 h	100	44,2	55,8
8	<sup>i</sup> PrOH	KOBu <sup>t</sup>	0	15 h	100	67,2	32,8
9	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	15 h	0	0	0
10	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,1	15 h	3,6	3,6	0
11	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	15 h	70,1	70,1	0
12	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	15 h	90,0	90,0	0
13	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	NaOBu <sup>t</sup>	5	2 h	100	100	0
14	1,4-Dioxano <sup>f</sup>	NaOBu <sup>t</sup>	15	1 h	100	100	0

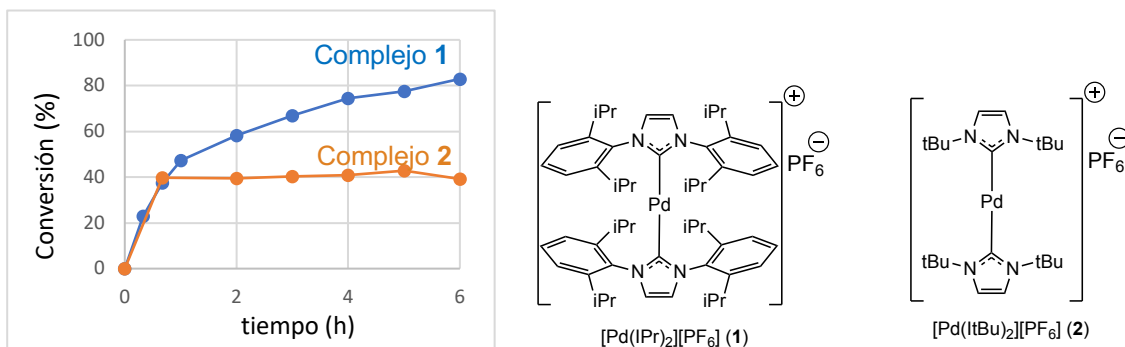
(a) **Condiciones generales:** ArCl (0,10 mmol), PhB(OH)<sub>2</sub> (0,15mmol), base (0,3 mmol), hexadecano (0,10 mmol) como referencia interna del CG-MS, 90 °C, durante el tiempo indicado y con una carga de catalizador de 1 mol%. (b) Conversión del sustrato inicial 4-clorotolueno medido por CG-MS. (c) Cantidad de producto de acoplamiento obtenido medido por CG-MS. (d) Formación de tolueno, producto secundario debido a reacciones de hidrodesalogenación, medido por CG-MS. (e) El 1,4-dioxano empleado en estos experimentos no secó previamente. (f) El 1,4-dioxano empleado en estos experimentos se secó previamente por destilación sobre sodio.

Teniendo en cuenta que se obtienen conversiones superiores al 90% utilizando un 5%v de H<sub>2</sub>O, se decide hacer un seguimiento del perfil cinético de la reacción en estas condiciones. Este seguimiento se hizo en paralelo con una muestra de otro complejo de Pd(I), [Pd(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (**2**), similar al complejo previamente sintetizado, pero con sustituyentes *tert*-butilo en los anillos imidazólicos de los ligandos y que estaba disponible en el laboratorio (Figura 2). El perfil cinético de las reacciones muestra que el complejo [Pd(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (**2**) se desactiva completamente en menos de una hora de reacción, por lo que los ensayos catalíticos posteriores se realizaron con el complejo [Pd(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (**1**).

En estas nuevas condiciones acuosas, se volvieron a ensayar diferentes bases, encontrando que la utilización de NaOBu<sup>t</sup> permite alcanzar conversiones completas en el producto de acoplamiento en sólo 2 h de reacción (entrada 13).

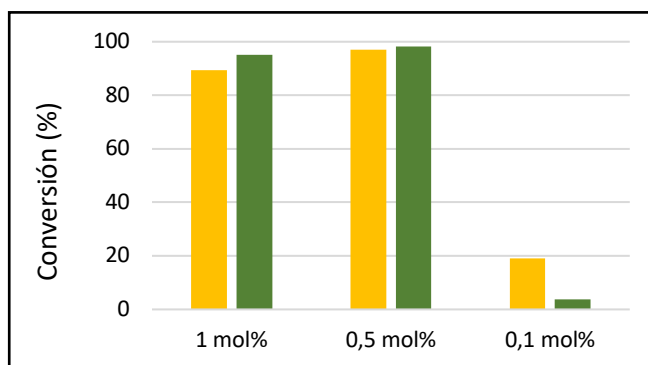


El aumento de la cantidad de agua a un 15 %v permitió disminuir el tiempo de reacción a sólo 1 h (entrada 14). Estas condiciones permiten esperar que los ensayos de cloroarenos que sean más difíciles de activar que el 4-clorotolueno puedan completarse en la práctica en un periodo de tiempo razonable.



**Figura 2:** Perfil cinético de la reacción de SM en dioxano / agua (5%). En azul los resultados para  $[\text{Pd}(\text{iPr})_2][\text{PF}_6]$  (1) y en naranja para  $[\text{Pd}(\text{tBu})_2][\text{PF}_6]$  (2).

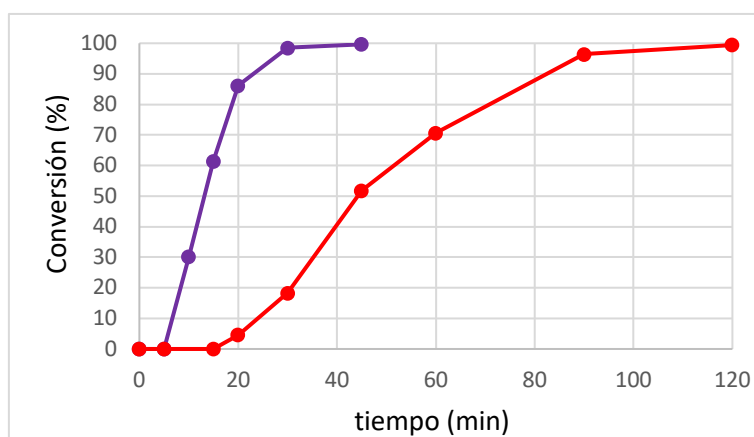
Ahora que se han encontrado las condiciones óptimas de catálisis, se procede a estudiar el efecto de la disminución de la carga de catalizador, bajando de 1 mol% a 0,5 mol% y a 0,1 mol%. Como puede verse en la Figura 3, prácticamente no hay diferencia en la actividad catalítica con 1 mol% o 0,5 mol% de catalizador, pero sí que disminuye drásticamente la eficacia al bajar hasta el 0,1 mol%.



**Figura 3:** Comparación de la conversión alcanzada según la carga de catalizador (ensayos por duplicado).

Tal y como se mencionó en la introducción al hablar del mecanismo de la reacción de SM, existe una etapa de activación del precatalizador para transformarse en la especie activa de Pd(0). Esta etapa de activación produce la aparición de un periodo de inducción, previo al comienzo de la catálisis, que puede ser observado en los perfiles cinéticos. En el estudio cinético, se detecta

un periodo de inducción de 10 min a 90 °C, que aumenta a 20 min cuando la temperatura de reacción se reduce a 70 °C (Figura 4). Podemos relacionar estos resultados con la etapa de activación en el ciclo catalítico, aunque harían falta más estudios para conocer el proceso en más detalle. En la Figura 4, se puede destacar igualmente que la reacción de acoplamiento se completa en 40 min en estas condiciones, lo que muestra la elevada eficiencia del complejo **1**.



**Figura 4:** Perfil cinético de la reacción de SM. En morado los datos a 90 °C y en rojo a 70 °C.

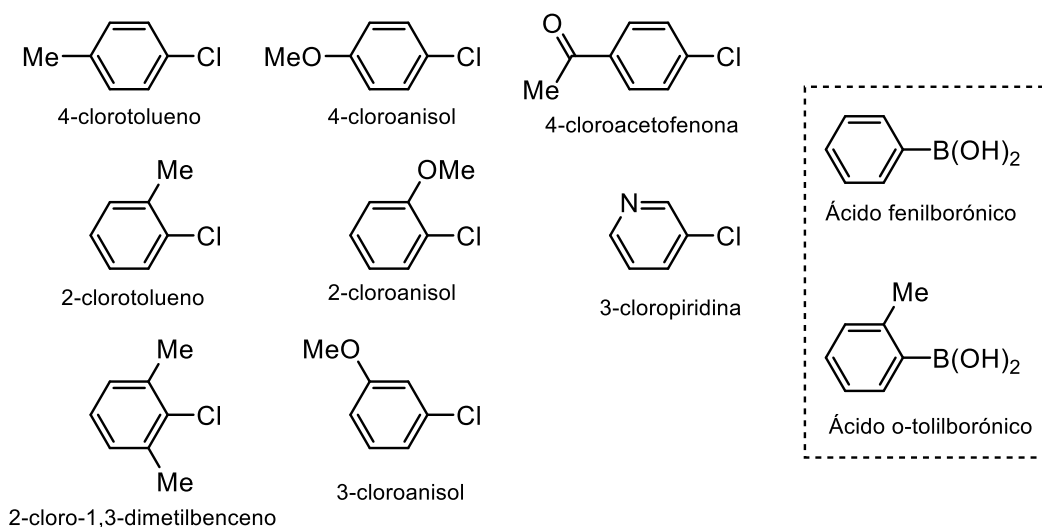
Como conclusión de este apartado de optimización de las condiciones de catálisis podemos decir que las mejores condiciones encontradas serían: una carga de catalizador de solo un 0,5 mol%, una temperatura de 90 °C en una mezcla de dioxano con un 15 %v de agua y NaOBU<sup>t</sup> como base. Además, se destaca que la cantidad de agua ha sido esencial para rebajar el tiempo de reacción a menos de 1 h.

## 2.3 Síntesis y aislamiento de derivados de bifenilo

**2.3.1 Catálisis.** Una vez optimizadas las condiciones catalíticas, en este apartado se discuten los diferentes sustratos orgánicos susceptibles de ser acoplados en la reacción de SM por nuestro precatalizador.

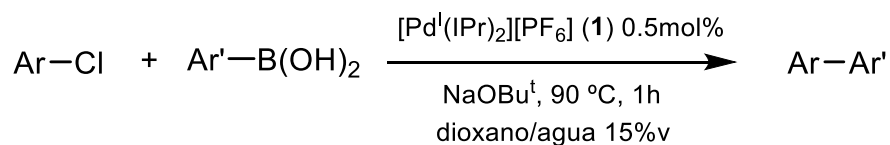
Teniendo en cuenta la capacidad demostrada por el complejo **1** para activar cloroarenos, los sustratos más exigentes en este tipo de reacciones, se eligieron diferentes tipos de sustratos con características electrónicas y estéricas variadas (Figura 5). Así, se combinaron sustratos activados electrónicamente, como la 4-cloroacetofenona, con otros fuertemente desactivados como los derivados del anisol. Mientras que el grupo carboxilo de la primera es activante por su efecto

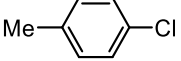
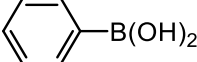
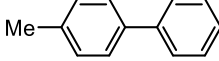
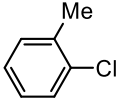
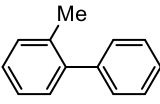
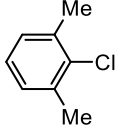
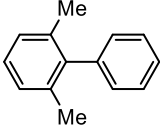
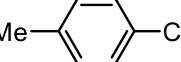
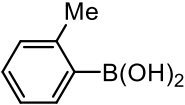
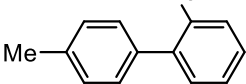
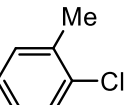
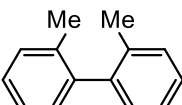
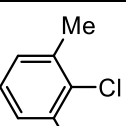
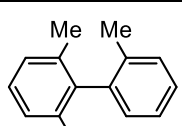
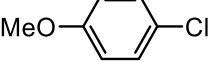
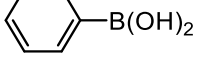
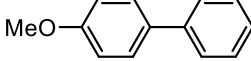
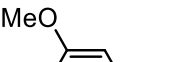
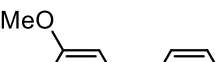
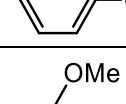
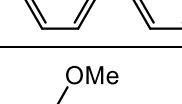
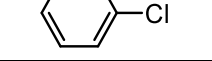
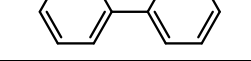
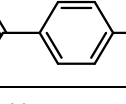
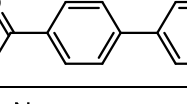
inductivo y conjugativo negativos, los sustituyentes dadores como el metoxilo en los anisoles tienen un efecto desactivante por su implicación negativa sobre la etapa de adición oxidante del ciclo catalítico. Por otra parte, el impedimento estérico causado por los sustituyentes próximos a la posición del haluro en arilos sustituidos en orto (por ejemplo, en el 2-cloroanisol) supone una dificultad añadida al acoplamiento de los sustratos. Se ha utilizado, además del ácido fenilborónico, el ácido *o*-tolilborónico cuyo impedimento estérico se sumaría al del cloroareno.



**Figura 5:** Sustratos ensayados en la reacción de Suzuki-Miyaura en dioxano/agua.

En la tabla 3, se resumen los resultados obtenidos para el acoplamiento de los diferentes cloruros de arilo con ácido fenilborónico y ácido *orto*-tolilborónico. Las reacciones se realizaron a 90 °C en una mezcla de dioxano con un 15 %v de agua, utilizando una carga de catalizador del 0,5 mol% y NaOBu<sup>t</sup> como base, y dejando un tiempo de reacción de 1 hora (Tabla 3). Los sustratos se introdujeron bajo atmosfera inerte, tal y como se explica en la parte experimental, en viales cerrados con un septum que permite tomar muestras para ser analizadas. Los viales se colocaron en un baño de aceite de silicona termostaticado a 90 °C y con agitación. Las reacciones se siguieron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

**Tabla 3:** Resultados en los ensayos de catálisis para las síntesis de bifenílos<sup>a</sup>.

Nº	ArCl	Ar'B(OH) <sub>2</sub>	Producto	Conv. (%) <sup>b</sup>	Rend. aislado (%) <sup>c</sup>
1				>99	50,0
2				>99	44,7
3				>99	62,1
4				>99	64,4
5				>99	74,2
6				>99	58,9
7				>99	88,6
8				>99	78,8
9				>99	98,2
10				>99	81,2
11				>99	85,8

(a) **Condiciones generales:** 90°C, durante 1 h y con una carga de catalizador de 0,5 mol%. 0,6 mmol de ArCl, 0,9 mmol Ar'B(OH)<sub>2</sub> y 1,2 mmol NaOBu<sup>t</sup>. (b) Conversión del ArCl medida por CG-MC. (c) Rendimiento del producto tras su aislamiento.

En las condiciones ensayadas todos los cloroarenos reaccionaron de forma completa en únicamente 1 h de reacción, formando selectivamente el producto de acoplamiento cruzado, sin que se observara la formación de ningún subproducto derivado del cloroareno de partida (incluyendo areno producido por deshidrohalogenación o producto de homoacoplamiento). La reacción es cuantitativa incluso con sustratos fuertemente desactivados electrónicamente o fuertemente impedidos (entradas 6 y 9). En este sentido, el producto de acoplamiento con mayor impedimento estérico (entrada 6) se obtiene en las mismas condiciones de reacción que el resto de los sustratos menos impedidos. La presencia de heteroátomos que tienen capacidad de coordinarse al paladio y afectar a la estructura de las especies activas en la reacción de SM, como el nitrógeno en la 3-cloropiridina (entrada 11), no parece que tenga un efecto perjudicial en la reacción.

**2.3.2 Datos de rendimiento aislado.** A pesar de que los datos del cromatógrafo nos confirman la conversión completa del cloroareno de partida en el producto de acoplamiento, el tratamiento de las muestras para aislar el producto de la reacción no ha sido muy efectivo. Aunque aislamos todos los productos en cantidades suficientes para corroborar por RMN su estructura y pureza, los rendimientos de producto aislado son bajos en algunos casos.

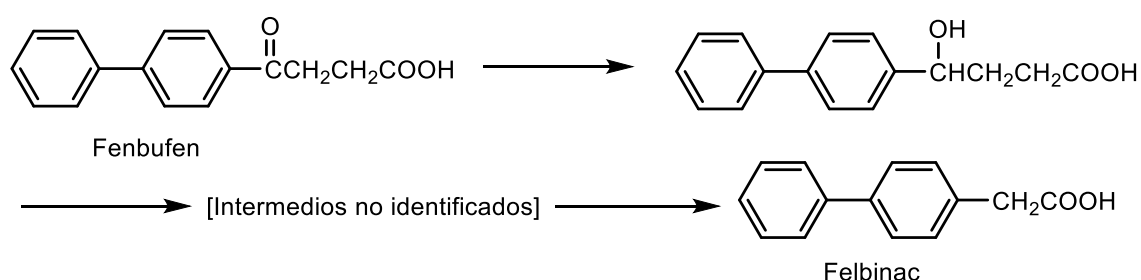
El tratamiento de separación que seguimos consiste en extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo. Tras evaporar el disolvente, se comprueba por  $^1\text{H}$  RMN la presencia del producto de acoplamiento, siempre con pequeñas cantidades del ácido borónico utilizado. Se intentó la separación de esta pequeña cantidad con varios lavados con agua y posterior decantación consiguiendo purificar el producto a costa de un menor rendimiento. Actualmente se está trabajando para mejorar el procedimiento para el aislamiento de los productos de acoplamiento.

## 2.4 Síntesis de compuestos con actividad biológica

**2.4.1 Síntesis de ácido 4-bifenilacético.** Entre los bifenilos más sencillos con actividad biológica, se encuentra el ácido 4-bifenilacético, conocido como Felbinac (INN). Se trata de un medicamento de uso tópico, que se utiliza para tratar la inflamación muscular y la artritis. Pertenece a la familia de medicamentos

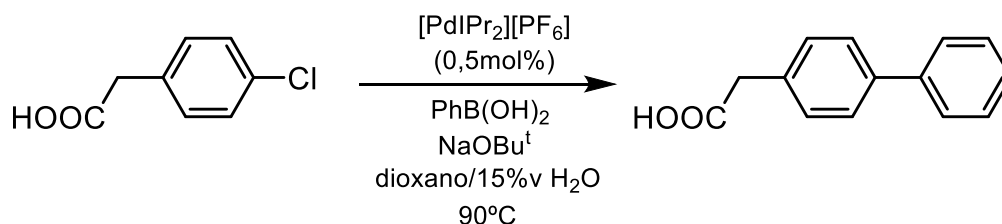
conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) de la clase del ácido arilacético. Según estudios farmacocinéticos, el ácido 4-bifenilacético es el metabolito con mayor actividad farmacológica proveniente del fármaco administrado vía oral, Fenbufen [15, 16].

Los estudios clínicos en sujetos humanos con artritis reumatoide han demostrado que el Fenbufen es un agente antiinflamatorio y antipirético no esteroide activo por vía oral con buena actividad analgésica. Estos estudios clínicos también han sugerido que el Fenbufen es bien tolerado y tiene efectos adversos gastrointestinales mínimos. Los estudios farmacocinéticos con Fenbufen han demostrado que el ácido 4-bifenilacético es un metabolito importante y es responsable de los efectos antiinflamatorios de los medicamentos. En el siguiente esquema se muestra la biotransformación de Fenbufen en ácido 4-bifenilacético [17].



**Esquema 8:** Biotransformación de Fenbufen en ácido 4-bifenilacético.

El ensayo de síntesis del ácido 4-bifenilacético a través de una reacción de acoplamiento cruzado SM se realizó en las condiciones catalíticas previamente optimizadas (Esquema 9). Se utilizan las cantidades de 0,6 mmol del haluro de arilo, ácido 2-(4-clorofenil)acético, 0,9 mmol de ácido fenilborónico, y un exceso de base, 1,2 mmol de NaO<sup>t</sup>Bu, con una carga de catalizador de 0,5 mol% del complejo precatalizador [Pd(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (**1**).

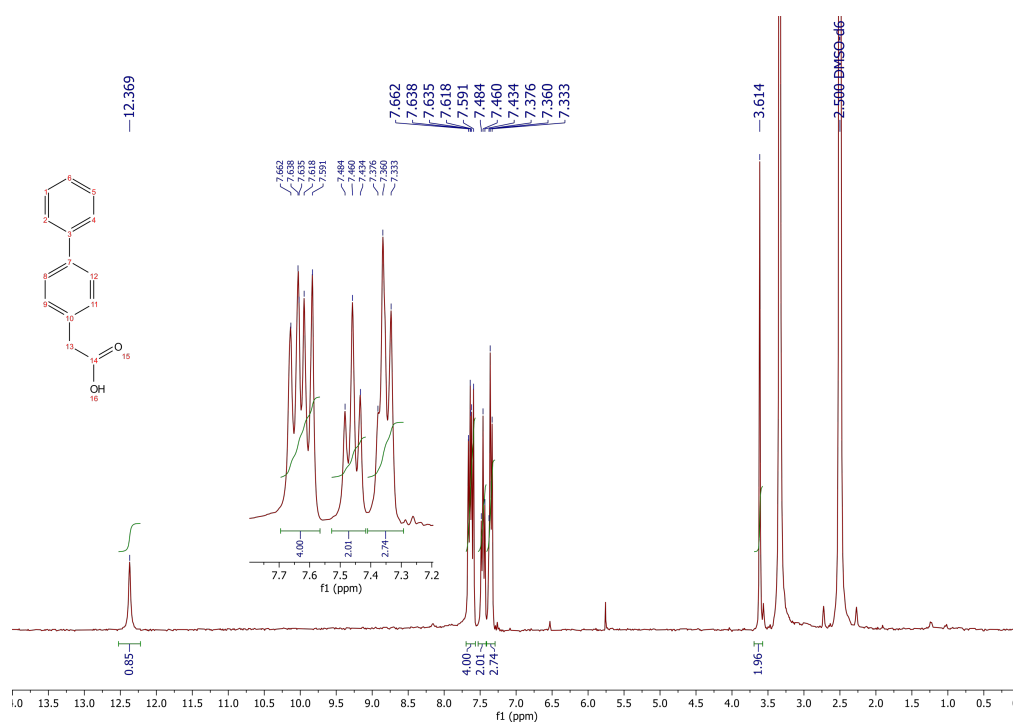


**Esquema 9:** Síntesis del ácido 4-bifenilacético mediante SM.

No se puede seguir la reacción mediante CG-MS debido a que, tanto el reactivo de partida, ácido 2-(4-clorofenil)acético, como el producto de acoplamiento, ácido 4-bifenilacético, son moléculas polares y la columna del cromatógrafo es para moléculas apolares. Por ello, el progreso de la reacción se sigue por  $^1\text{H-RMN}$ , tomando alícuotas de la reacción y evaporando el disolvente.

En dichas condiciones de reacción no se consigue la conversión completa ni en 15 h de reacción. Por ello, se aumentó la carga de catalizador al 1 mol% durante 15 h observando el mismo resultado, no hay conversión completa pero en todas las muestras se observa aproximadamente un 50% de producto de partida sin reaccionar. Esto nos llevó a pensar que la presencia de un grupo ácido en el cloroareno de partida posiblemente requiera la adición cantidad suplementaria de base a la reacción. Así, manteniendo la carga de catalizador en el 0,5 mol% y aumentando al doble la cantidad de base (2,4 mmol  $\text{NaOBu}^t$ ) se consigue la conversión completa al producto de acoplamiento en 3h.

En este caso, modificamos el tratamiento para aislar el producto de la reacción. Se evaporó el crudo de reacción y se extrajo con diclorometano. La posterior evaporación del disolvente conduce a la obtención del ácido 4-bifenilacético puro, como un sólido blanco, con un rendimiento del 95,0% (120,9 mg). Su espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se muestra en la siguiente figura (Figura 6).



**Figura 6:** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del ácido 4-bifenilacético puro en  $\text{dmsó-d}_6$ .

La síntesis del ácido 4-bifenilacético mediante la reacción de SM aparece citada en la bibliografía en varias ocasiones (ver Tabla 4). Con respecto a las referencias bibliográficas encontradas, hemos mejorado las condiciones de catálisis para la formación del ácido 4-bifenilacético (entrada 9), como podemos observar en la siguiente tabla:

**Tabla 4:** Diferentes condiciones de catalisis para la formación de ácido 4-bifenilacético reportadas en la bibliografía.

Nº	[Pd] (%mol)	Temperatura (°C)	Tiempo	Disolvente	Ref.
1	1	60	5 h	CHCl <sub>3</sub> /Gly	[18]
2	1	60	12 h	H <sub>2</sub> O	[19]
3	1	100	4 h	H <sub>2</sub> O	[20] <sup>a</sup>
4	1	100 (Microondas)	15 min	H <sub>2</sub> O	[20] <sup>a</sup>
5	0,5	160	24 h	DMF	[21] <sup>a</sup>
6	0,5	130 (Microondas)	20 min	DMF	[21] <sup>a</sup>
7	1	100, agua a reflujo	2,5 h	H <sub>2</sub> O	[22] <sup>a</sup>
8	1	100, agua a reflujo	2,5 h	H <sub>2</sub> O	[23] <sup>a</sup>
9	0,5	90	3 h	Diox./H <sub>2</sub> O	<sup>b</sup>

(a) En estos casos, además se usan aditivos como TBAB, que favorecen la conversión de la reacción en tiempos más cortos. (b) Este trabajo.

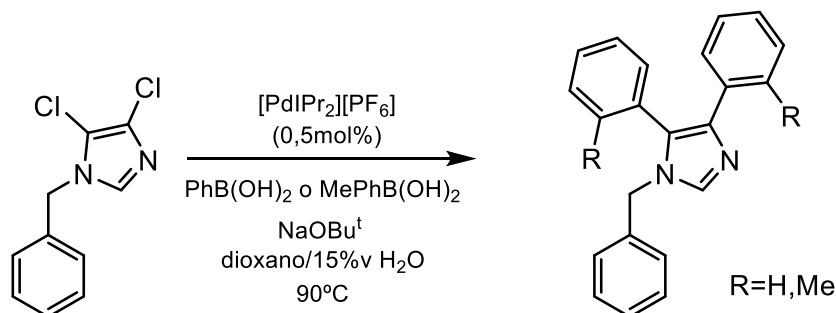
**2.4.2 Síntesis de derivados de 1-bencil-4,5-dicloro-1H-imidazol.** Los imidazoles son un grupo de compuestos heterocíclicos con gran presencia en compuestos biológicamente activos, tanto productos naturales como sintéticos, que han demostrado una amplia variedad de actividades biológicas. En el laboratorio se dispone del derivado imidazólico, 1-bencil-4,5-dicloroimidazol, que pretendemos utilizar como modelo de reacciones de acoplamiento C-C de SM para introducir grupos arilo en las posiciones 4 y 5 del anillo imidazólico [24].

Los derivados de 4,5-difenilimidazol son compuestos que se identifican como una clase de posibles candidatos para la optimización como antibióticos. Desde el punto de vista farmacéutico, es interesante la síntesis de estos compuestos ya que en la actualidad se está generando una resistencia de los patógenos comunes a las terapias antibióticas estándar, por lo que se está convirtiendo rápidamente en un importante problema de salud pública en todo el mundo. Los derivados de 4,5-difenilimidazoles se identificaron como una clase de candidatos potenciales para la optimización como antibióticos de espectro focalizado durante una campaña de detección de alto rendimiento diseñada para detectar



compuestos con actividad a nivel de biosíntesis de la pared celular bacteriana [25, 26].

Hemos ensayado la reacción de SM del 1-bencil-4,5-dicloroimidazol, tanto con ácido fenilborónico como con el *o*-tolilborónico, con la intención de producir la doble arilación en las posiciones 4 y 5 del imidazol de partida (Esquema 10).



**Esquema 10:** Reacción de diarilación SM del 1-bencil-4,5-dicloroimidazol.

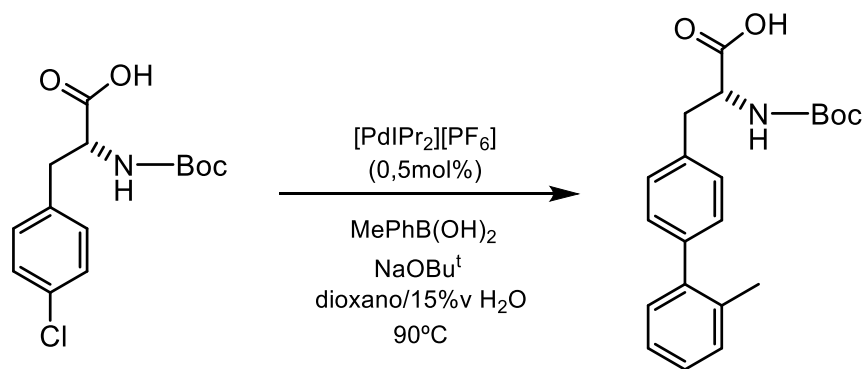
En la síntesis de ambos productos de acoplamiento, se usan 0,9 mmol de los derivados de boro que se hacen reaccionar con 0,3 mmol del 1-bencil-4,5-dicloro-1*H*-imidazol, manteniendo un exceso de base de 1,8 mmol con una carga de catalizador de 0,5 mol% del complejo precatalizador  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$  (**1**).

Tras 3 h de reacción, a 90 °C, se observa la conversión completa del dicloroimidazol de partida por cromatografía de gases. El producto de la reacción no se observa en el cromatograma de gases, probablemente porque no volatiliza en las condiciones usadas, por lo que el crudo de reacción se ha estudiado mediante espectroscopía de RMN. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN muestran una mezcla del producto de diarilación (Esquema 9) y aproximadamente un 15% de un subproducto (probablemente biarilo producto del homoacoplamiento del organoborano). Por el momento, no se ha intentado una mejor separación de ambos compuestos.

**2.4.3 Síntesis de un aminoácido derivado de (*R*)-*N*-BOC-4-clorofenilalanina.** La derivatización de aminoácidos y péptidos representa un campo atractivo con aplicaciones potenciales en el establecimiento de relaciones estructura-actividad y el etiquetado de compuestos bioactivos. Como en la actualidad se buscan diversidad de candidatos a fármacos basados en péptidos, las versátiles conversiones mediante acoplamiento cruzado de estos sustratos se han vuelto muy valiosas. Debido a la naturaleza compleja y quiral de los péptidos, se prefieren condiciones de reacción suaves. Las reacciones de

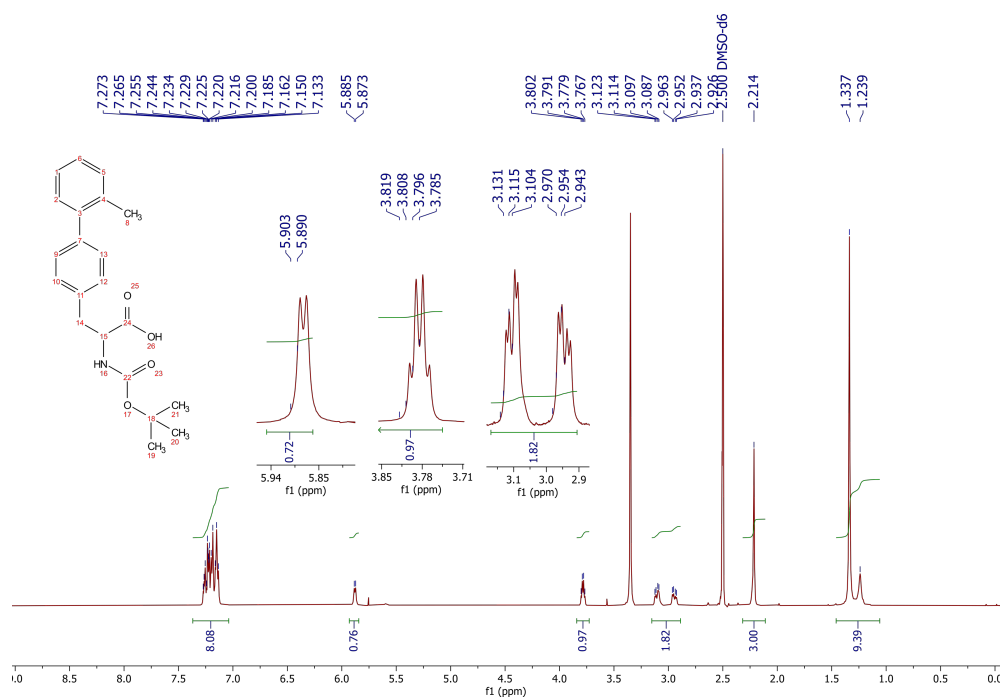
acoplamiento cruzado, gracias a su versatilidad, proporcionan un medio valioso para acceder fácilmente a los análogos de péptidos con estructura y función diversificadas [27].

En nuestro caso, ensayaremos la preparación de un derivado de la (*R*)-*N*-BOC-4-clorofenilalanina a través de una reacción de acoplamiento cruzado SM bajo las condiciones catalíticas previamente descritas (Esquema 11).



**Esquema 11:** Síntesis de (*R*)-*N*-BOC-4-o-tolilfenilalanina mediante SM.

Se utilizan las cantidades de 0,6 mmol del haluro de arilo (*R*)-*N*-BOC-4-clorofenilalanina, 0,9 mmol de ácido *o*-tolilborónico, un exceso de base (2,4 mmol de NaO<sup>t</sup>Bu) y una carga de 0,5 mol% del complejo precatalizador [Pd(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (1). El seguimiento de la reacción se realiza por espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN. Se observa que en 3 h ya se ha completado la reacción de acoplamiento.



**Figura 7:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del (*R*)-*N*-BOC-4-o-tolilfenilalanina puro en dmsO-*d*<sub>6</sub>.

Para el aislamiento del producto a partir del crudo de la reacción, se procedió a evaporar el disolvente y extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , evitando el tratamiento habitual con HCl para evitar la desprotección de la amina. Tras evaporar el disolvente, obtenemos el producto de acoplamiento puro (208,3 mg, R%= 97,7%). En la Figura 7 se muestra el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN obtenido para este producto.

En la bibliografía encontramos varias referencias a la arilación de derivados de la fenilalanina mediante la reacción de SM (ver Tabla 5). En la mayoría de los casos se trata de derivados con los grupos amina y ácido protegidos en los que el haluro suele ser bromuro o triflato, sustratos más accesibles en la reacción de acoplamiento con ácidos arilborónicos. La única reacción encontrada a partir del sustrato clorado está descrita solamente con el ácido fenilborónico, menos impedido estéricamente que el ácido o-tolilborónico que nosotros hemos empleado. Nuevamente, para la formación del producto de acoplamiento derivado de la fenilalanina encontramos mejores condiciones de catálisis en nuestro trabajo que las citadas en la bibliografía (Tabla 5).

**Tabla 5:** Condiciones catalíticas para la formación de derivados de fenilalanina reportadas en la bibliografía.

<i>Nº</i>	<i>[Pd] (%mol)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Tiempo (h)</i>	<i>Disolvente</i>	<i>Ref.</i>
1	3	90	16	DMF	[28] <sup>a</sup>
2	5	80	1-3	DME	[29] <sup>a</sup>
3	2	60	4	H <sub>2</sub> O	[30] <sup>b</sup>
4	2	100	4	DMF/H <sub>2</sub> O	[30] <sup>c</sup>
5	0,5	90	3	Diox./H <sub>2</sub> O	<sup>d</sup>

(a) Grupo amina protegido (Boc), grupo carboxílico (éster metílico). Haluro: Br, OTf. (b) Grupo amina protegido (Boc). Haluro: Br. Ácido o-tolilborónico. 72% rend. (c) Grupo amina protegido (Boc). Haluro: Cl. Ácido fenilborónico. 86% rend. (d) Este trabajo.



### 3. Conclusiones

Se ha preparado, aislado y caracterizado un complejo de Pd(I) con ligandos carbeno N-heterocíclico estable en estado sólido. En disolución, este complejo presenta una notable actividad catalítica para el acoplamiento de cloroarenos en la reacción de Suzuki-Miyaura en condiciones relativamente suaves de reacción, siendo capaz de acoplar sustratos electrónicamente desactivados e impedidos de manera efectiva en tiempos cortos de reacción a temperaturas inferiores a los 100°C. La activación del precatalizador de Pd(I) se produce posiblemente por desproporción en especies de Pd(II) y Pd(0). La adición de agua al disolvente orgánico de reacción es fundamental para la alta eficiencia de la reacción. La eficiencia del complejo de Pd(I) ha sido explotada en la formación de compuestos con actividad biológica.



## 4. Procedimientos Experimentales

### 4.1 Reactivos y Técnicas Generales

Los complejos han sido preparados bajo atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk. A menos que se indique lo contrario, los reactivos utilizados han sido obtenidos de fuentes comerciales. Los disolventes utilizados, se destilaron sobre sodio utilizando benzofenona y se desoxigenaron mediante borboteo con argón, antes de su uso. El dimetilsulfóxido (dmsó) se secó pasando el disolvente a través de una columna de perlas de tamiz molecular (4 Å, 4-8 mesh). El agua desionizada (calidad del tipo II) se obtuvo utilizando un sistema de purificación de agua Millipore Elix 10 UV.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se registraron utilizando los espectrómetros Mercury VX-300 o UnityPlus-500. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) se calcula en relación con  $\text{SiMe}_4$  y se midieron por referencia interna a la resonancia  $^1\text{H}$  residual del disolvente deuterado (a 2,50 ppm para  $\text{dmsó-}d_6$ , 7,15 ppm para  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 2,05 para acetona- $d_6$  y 7,26 para  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambiente). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los Servicios analíticos de la Universidad de Alcalá realizaron los análisis de C, H, N y S utilizando un microanalizador LECO CHNS-932. Los cromatogramas junto con los espectros de masas se obtuvieron con el cromatógrafo de gases acoplado a masas Agilent GC-MS turbo system (modelo 5975-7820A) equipado con autoinyector. La columna utilizada es una columna apolar Agilent HP-5MS UI de 30 m (0,25 mm  $\times$  0,25  $\mu\text{m}$ ).

### 4.2 Síntesis de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

Se prepara un Schlenk de color topacio de 250 mL, equipado con una barra de agitación magnética, que se carga con cloruro de paladio (II) (1,092 g, 0,0062 mol), el ligando dibencilidenacetona (dba) (4,132 g, 0,018 mol) y  $\text{NaCl}$  (0,705 g, 0,013 mol) en 150 mL de  $\text{MeOH}$  desoxigenado. Se calienta a 60  $^\circ\text{C}$  y se le añade  $\text{NaOAc}$  (3,9 g, 0,048 mol) y se deja bajo agitación magnética durante 5 min. Se

enfria y se hacen una serie de lavados utilizando una cánula con filtro: 1º 200 mL MeOH:H<sub>2</sub>O, 2º 70 mL H<sub>2</sub>O, 3º 150 mL Acetona y 4º 100 mL Hexano.

Se obtuvieron 2,41 g de un sólido pulverulento de color granate cuyo rendimiento es del 85,4%.

### 4.3 Síntesis de [Pd(IPr)<sub>2</sub>]

En un Schlenk de 100 mL, se mezclan Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (250 mg, 0,273 mmol), el ligando en forma de sal de imidazolio IPr·HCl (464 mg, 1,092 mmol) y la base NaO<sup>t</sup>Bu (104,95 mg, 1,092 mmol). Bajo atmosfera inerte de argón, se añaden 7 mL de dimetilsulfóxido (dmsO) desoxigenado y se deja reaccionar bajo agitación magnética durante 4 h. Aparece un precipitado de color marrón anaranjado que se filtra con doble filtro con celite y finalmente se lava con 10 mL de acetona desoxigenada.

Para asegurar de que eliminamos todo el paladio metálico que se ha podido producir en el proceso de reacción se hace una extracción con tolueno, donde es soluble el compuesto biscarbena de paladio y se filtra a través de celite. Se evapora el disolvente a vacío con un trap intermedio y obtenemos 295 mg de un sólido naranja, el complejo biscarbena de paladio(0) puro, cuyo rendimiento es del 61,1%.

La pureza del producto se determinó a través de un espectro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 7,15 ppm): δ 7,29 (t, J=7,7 Hz, 4H, CH-*p*), 7,08 (d, J=7,7 Hz, 8H, CH-*m*), 6,26 (s, 4H, CH-imidazol), 2,88 (sept, J=6,9 Hz, 8H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,20 (d, J=6,9 Hz, 24H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,11 (d, J=6,9 Hz, 24H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### 4.4 Síntesis de [Pd(IPr)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>]

En un Schlenk de 100 mL se disuelven los 295 mg de [Pd<sup>(0)</sup>(IPr)<sub>2</sub>] (0,334 mmol) en 5 mL de difluorobenceno, al que se le añaden desde otro Schlenk vía cánula el agente oxidante [Fe(C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>][PF<sub>6</sub>] (110,5 mg, 0,334 mmol) disuelto en difluorobenceno, previamente disuelto por ultrasonidos durante 10 min. Se deja reaccionar durante 2 h bajo agitación magnética.

Una vez acabada la reacción aparece una disolución naranja-marrón que se filtra con doble filtro de celite. Al líquido filtrado, donde está el compuesto de Pd(I)



se le añade hexano seco desoxigenado, con el que se le hace precipitar; se filtra con doble filtro celite y así nos aseguramos de eliminar el  $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]\text{PF}_6$  que no ha reaccionado y el ferroceno formado, que se quedan en disolución. Lavamos el compuesto de Pd(I) nuevamente con hexano y se seca en la línea de vacío. Se obtienen un sólido blanco grisáceo que es  $[\text{Pd}^{\text{(I)}}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$ , con un rendimiento del 45,5% (156 mg).

La caracterización del producto se realizó a través de análisis elemental y RMN. **Análisis elemental.** Calculado para  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pd}$ : %C, 63,06; %H, 7,06; %N, 5,45. Encontrado: %C, 63,03; %H, 6,86; %N, 5,85.  **$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  18,97 (4H, CH-imidazol), 8,76 (8H, CH-*m*) 6,90 (24H,  $\text{CH}_3$  (1)), 6,75 (4H, CH-*p*), 4,03 (24H,  $\text{CH}_3$  (2)), 1,08 (8H,  $\text{CHMe}_2$ ).

No se ven los acoplamientos pues se trata de un compuesto paramagnético cuyas señales son anchas. Estos valores coinciden con los esperados para este compuesto, descritos por la Dra. Georgiana Maties en su trabajo de investigación de la tesis Doctoral.

#### 4.5 Condiciones de catálisis

Los ensayos catalíticos de la reacción de SM, empleada para la obtención de los bifenilos y derivados imidazólicos descritos en esta memoria, se hicieron en viales de 5 mL con tapones de rosca con septum que permiten extraer muestras con una microjeringa manteniendo la estanqueidad. Con ayuda de la línea de vacío y las técnicas de Schlenk, se prepararon las muestras para catálisis bajo atmósfera inerte. Los sólidos se pesan al aire el menor tiempo posible y a continuación se ponen a vacío durante cinco minutos para finalmente añadir los disolventes previamente desoxigenados y bajo argón. Las condiciones generales de reacción que hemos seguido son las siguientes: 0,6 mmol del cloroareno, 0,9 mmol del ácido arilborónico, 1,2 (o 2,4) mmol de base  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ , carga de catalizador de 0,5 mol%, 4 mL de disolvente, temperatura de 90°C y tiempo de reacción de 1-15h.

Para hacer un seguimiento del avance de la reacción por CG-MS, se cogen muestras de 40  $\mu\text{L}$  con una microjeringa de 100  $\mu\text{L}$  y se diluyen en 1,4 mL de acetona en viales preparados para el cromatógrafo (rampa de 10 °C por minuto hasta 240 °C, manteniendo esta temperatura hasta el final, en un tiempo total de

18 min.). Se analiza la mezcla en el cromatógrafo gases-masas para obtener los datos de conversión.

**Tratamiento para aislar los productos.** Tras comprobar la desaparición completa del producto de partida en el CG-MS, se retira el vial de catálisis del baño de aceite y se deja enfriar. Se le añade 1 mL de HCl 3 M para parar la reacción y acidificar el medio.

La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL) y se seca con MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente, los sólidos y aceites obtenidos se lavan con agua para eliminar el exceso de ácido fenilborónico. Utilizando tubos de centrifuga, se mezclan los productos con 3 mL de agua y se centrifugan durante 3 min a 3000 rpm. La fase acuosa se decanta y el proceso se repite dos veces. La naturaleza de los productos y su pureza se determinan por <sup>1</sup>H-RMN, en comparación con los datos consultados en la bibliografía.

En el caso de ácido 4-bifenilacético y del derivado de la fenilalanina, se obtuvieron mejores resultados en el aislamiento de los productos extrayendo con diclorometano tras evaporar el crudo de reacción.

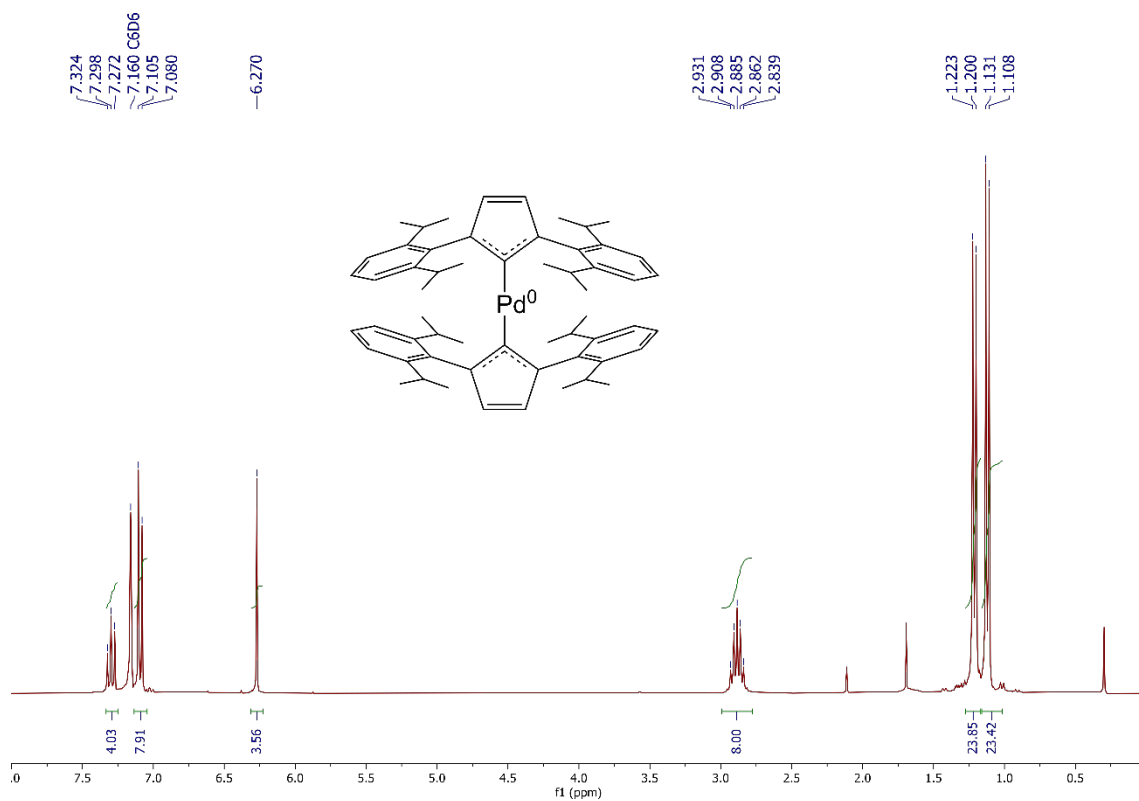
## 5. Bibliografía

- [1] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451-479.
- [2] J. D. Hayler, D. K. Leahy and E. M. Simmons. *Organometallics*, **2019**, *38*, 36-46.
- [3] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483
- [4] A. de Meijere and F. Diederich Eds, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [5] L.-C. Campeau and N. Hazari, *Organometallics* **2019**, *38*, 3-35.
- [6] Tamura, M.; Kochi, J. K., *J. Organomet. Chem.* **1971**, *31*, 289
- [7] F. Glorius et al. *Nature* **2014**, *510*, 485.
- [8] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371-2374.
- [9] T. Troadec, S.-y. Tan, C.J. Wedge, J.P. Rourke, P.R. Unwin, A.B. Chaplin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3754-3757.
- [10] F. Proutiere, M. Aufiero, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 606-612
- [11] M. Aufiero, F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7226-7230.
- [12] G. Maties, Tesis Doctoral en preparación.
- [13] N. Hazari, D. P. Hruszkewycz, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2871-2899.
- [14] A. E. Quirós, Trabajo de fin de grado, UAH "Comportamiento catalítico de complejos carbeno N-heterocíclico de paladio en la activación de cloroarenos". **2018**.
- [15] S. White, S, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* **1991**, *43*, 209-22.
- [16] C. Kohler, E. Tolman, W. Wooding, L. Ellenbogen, *Thrombosis research*, **1980**, *20*, 123-135.
- [17] S. S. Kerwar, *The American Journal of Medicine*, **1983**, *75*, 62-69.

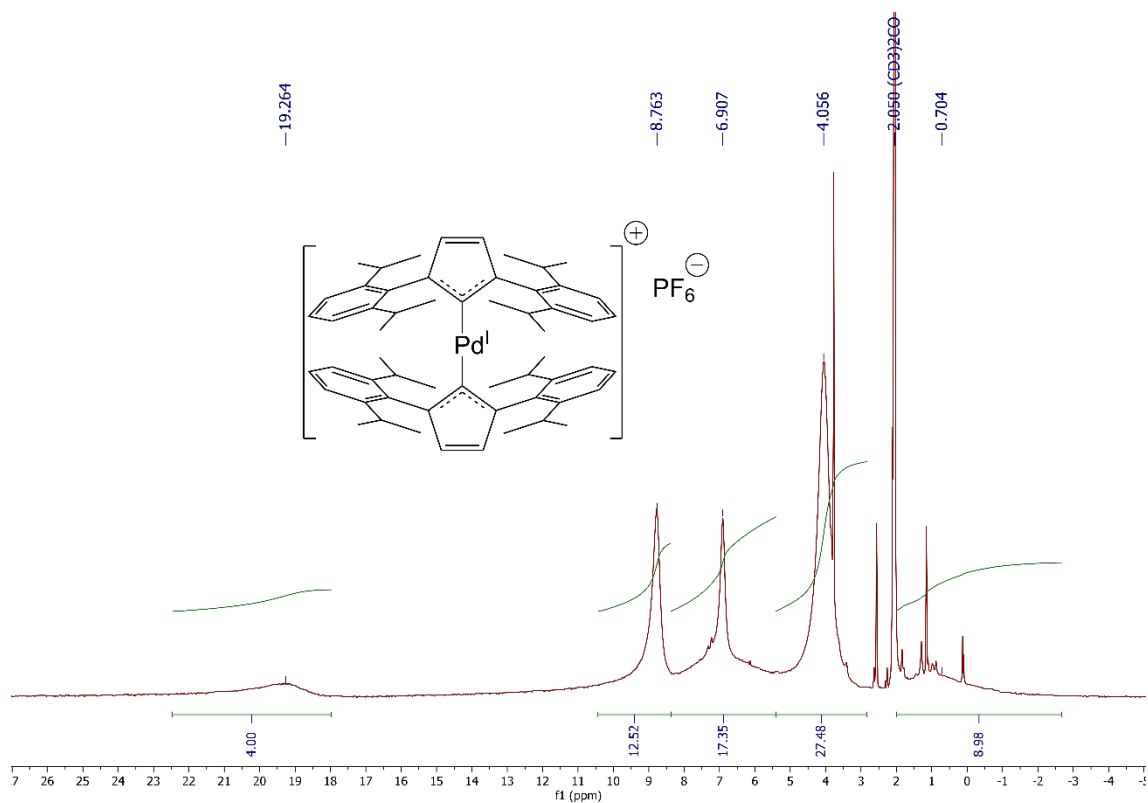
- [18] G. Dilauro, S. M. García, D. Tagarelli, P. Vitale, F. M. Perna, V. Capriati, *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 3495-3501.
- [19] J. M. Asensio, R. Andrés, P. Gómez-Sal, E. de Jesús, *Organometallics*, **2017**, *36*, 4191-4201.
- [20] E. Alacid and C. Najera, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5011-5014.
- [21] D. A. Alonso, J. F. Cívicos, C. Nájera, *Synlett*, **2009**, *2009*, 3011-3015.
- [22] L. Botella and C. Nájera, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *663*, 46-57.
- [23] L. Botella and C. Nájera, *Angew. Chem. In. Ed.* **2002**, *41*, 179-181.
- [24] L. D. Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23
- [25] M. Antolini, A. Bozzoli, C. Ghiron, G. Kennedy, T. Rossi, A. Ursini, *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*, **1999**, *9*, 1023-1028.
- [26] L. Wang, K. W. Woods, Q. Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannic, L. Ghereke, R. B. Credo, Y. Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1697-1711.
- [27] T. Willemse, W. Schepens, H. W. T. Van Vlijmen, B. U. W. Maes, S. Ballet, *Catalysts*, **2017**, *7*, 74.
- [28] W. Shieh and J. A. Carlson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379-381.
- [29] M. J. Burk, J. R. Lee, J. P. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10847-10848.
- [30] J. Schulz, I. Císařová, P. Štěpnička, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *796*, 65-72.

# Anexo

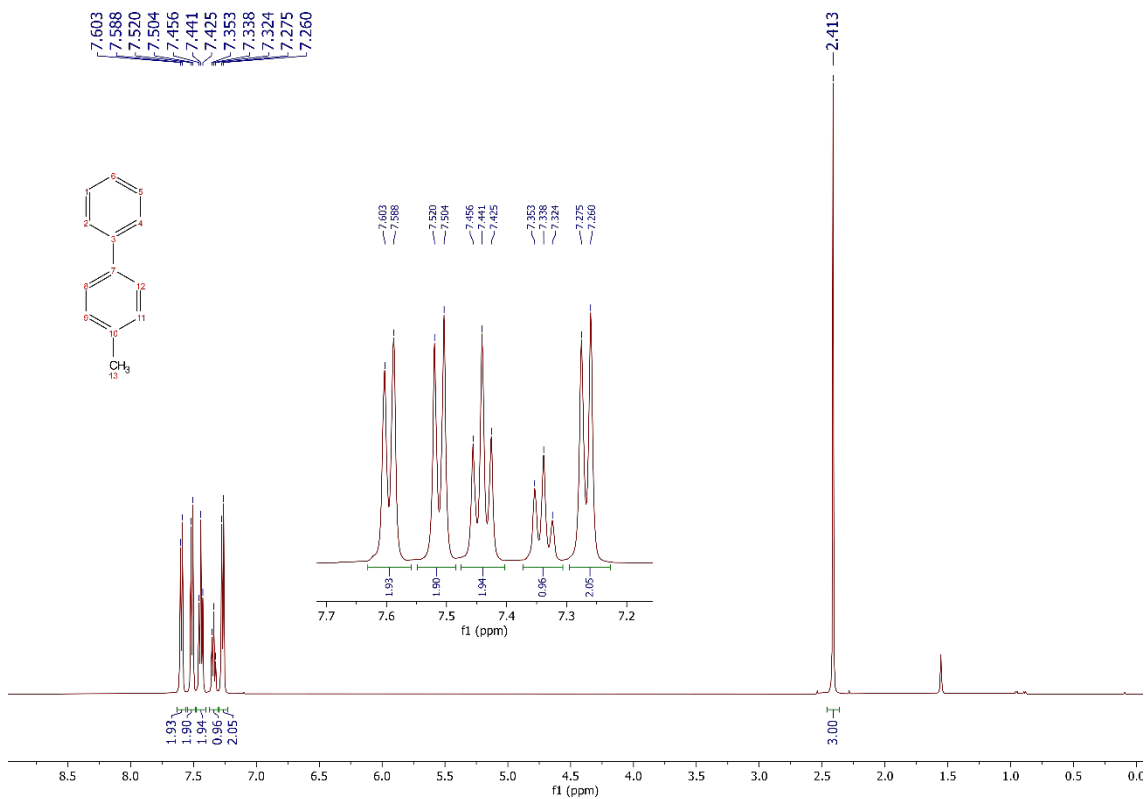
## Espectros de $^1\text{H}$ -RMN



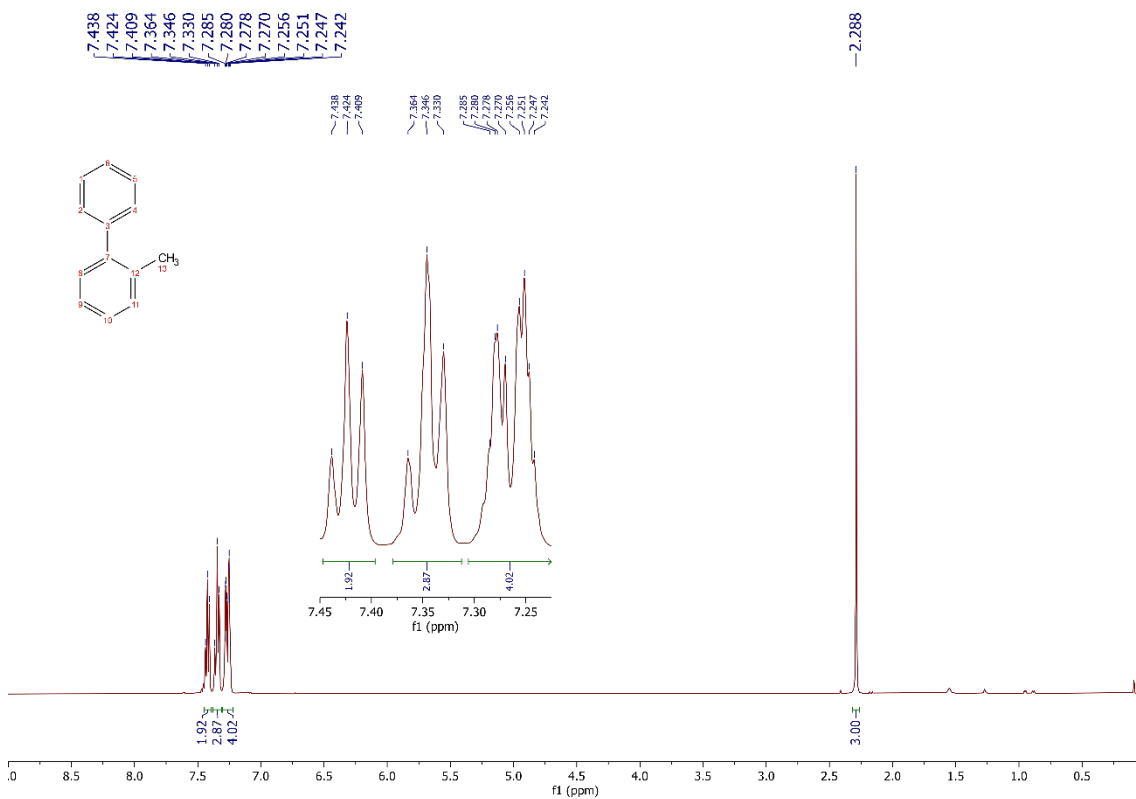
Espectro 1: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2]$  en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .



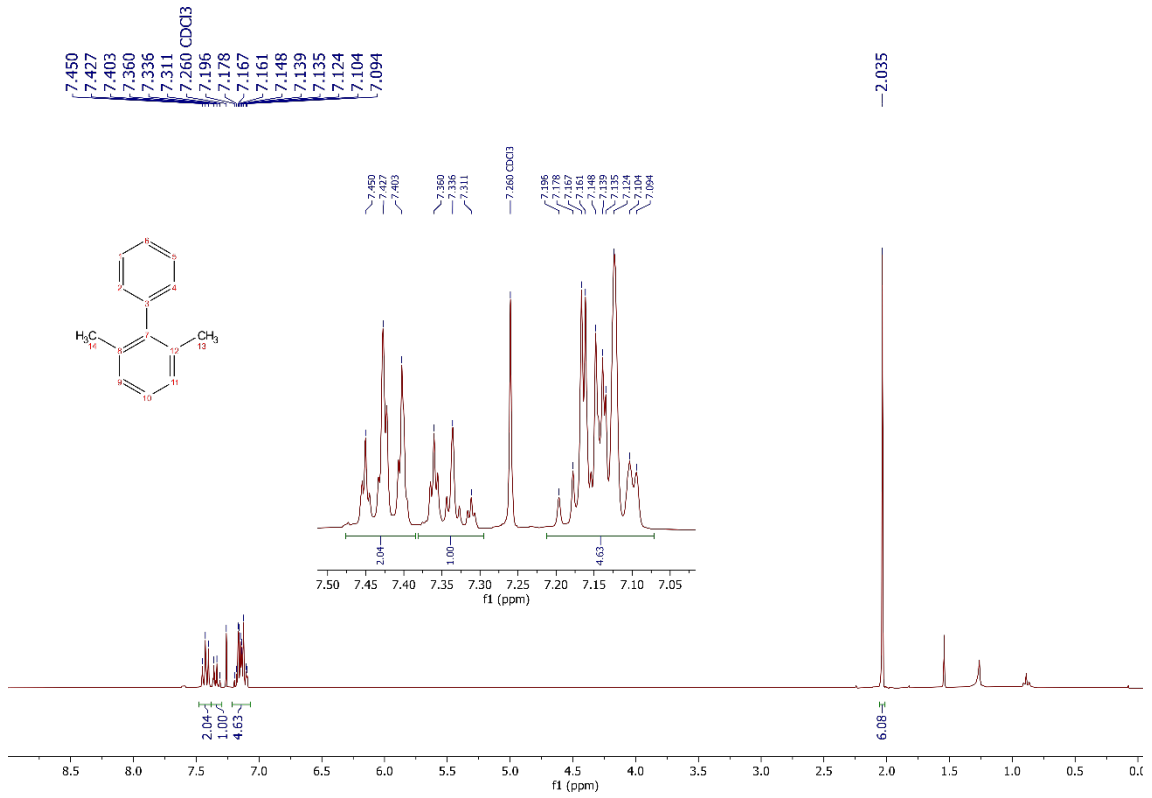
Espectro 2: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de  $[\text{Pd}(\text{IPr})_2][\text{PF}_6]$  (**1**) en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ .



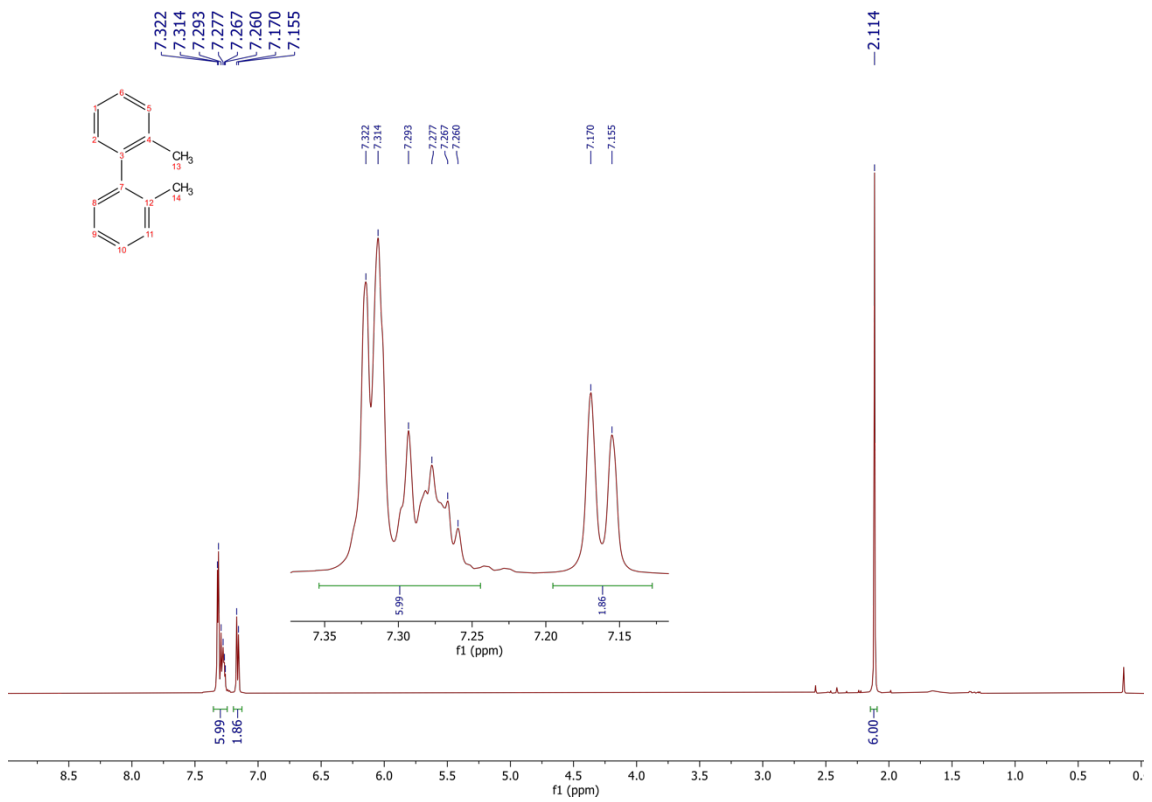
Espectro 3: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4-metilbifenilo en CDCl<sub>3</sub>.



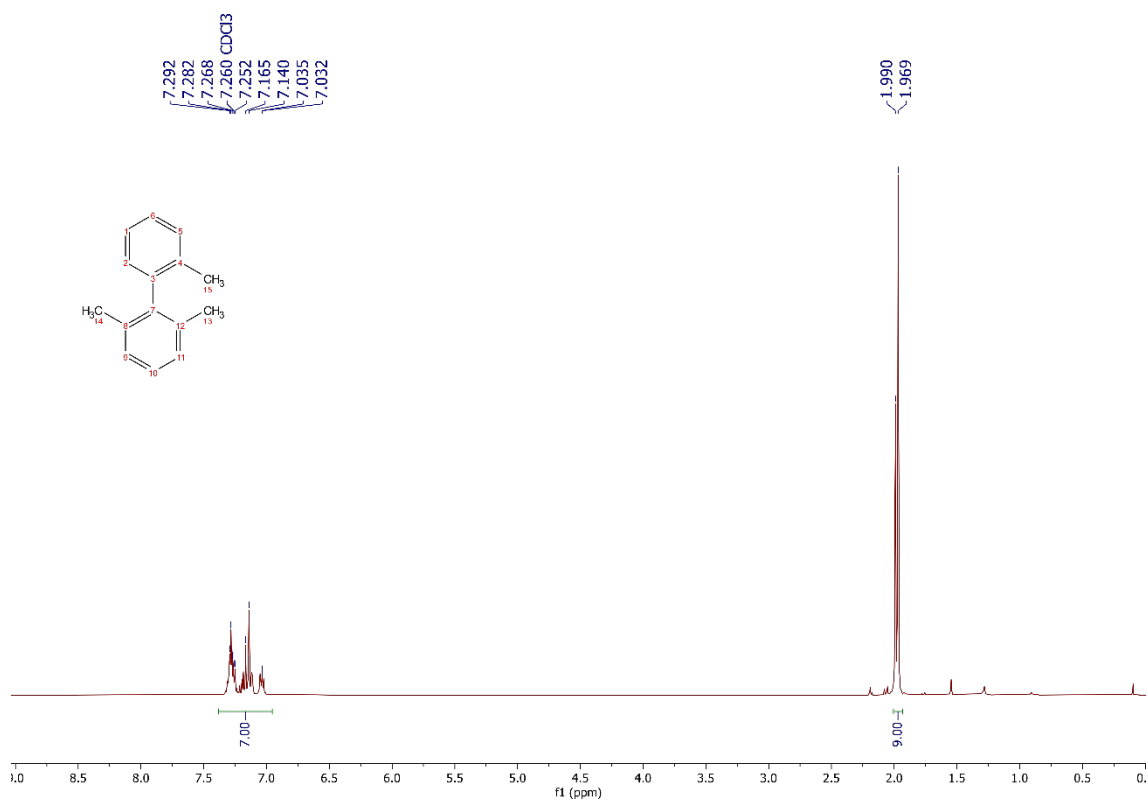
Espectro 4: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2-metilbifenilo en CDCl<sub>3</sub>.



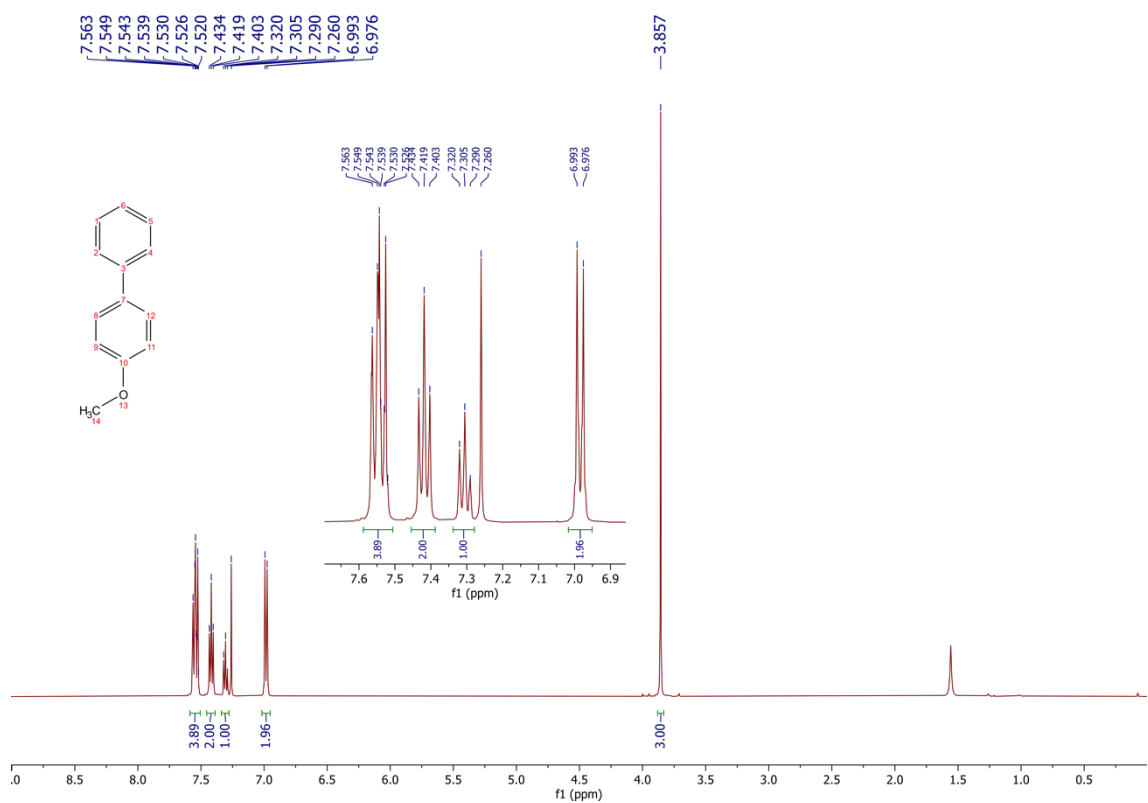
Espectro 5: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2,6-dimetilbifenilo en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro 6: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2,2'-dimetilbifenilo en CDCl<sub>3</sub>.

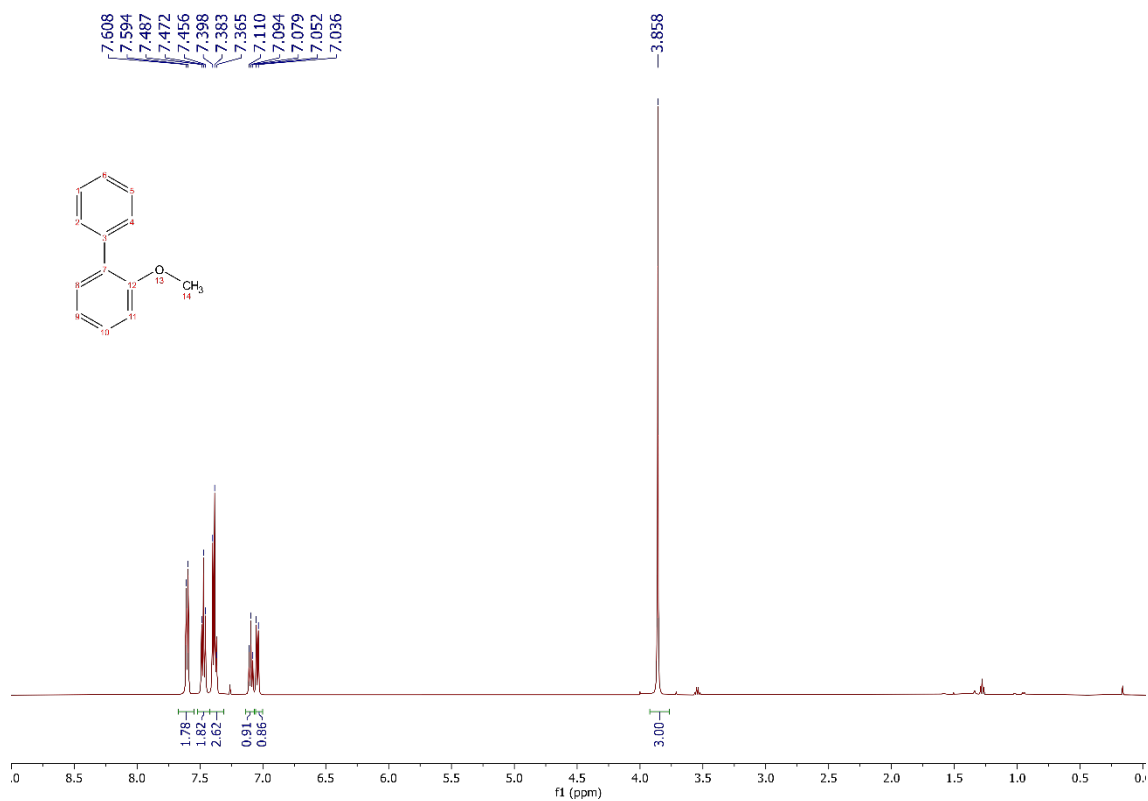


Espectro 7: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2,2',6-trimetilbifenilo en CDCl<sub>3</sub>.

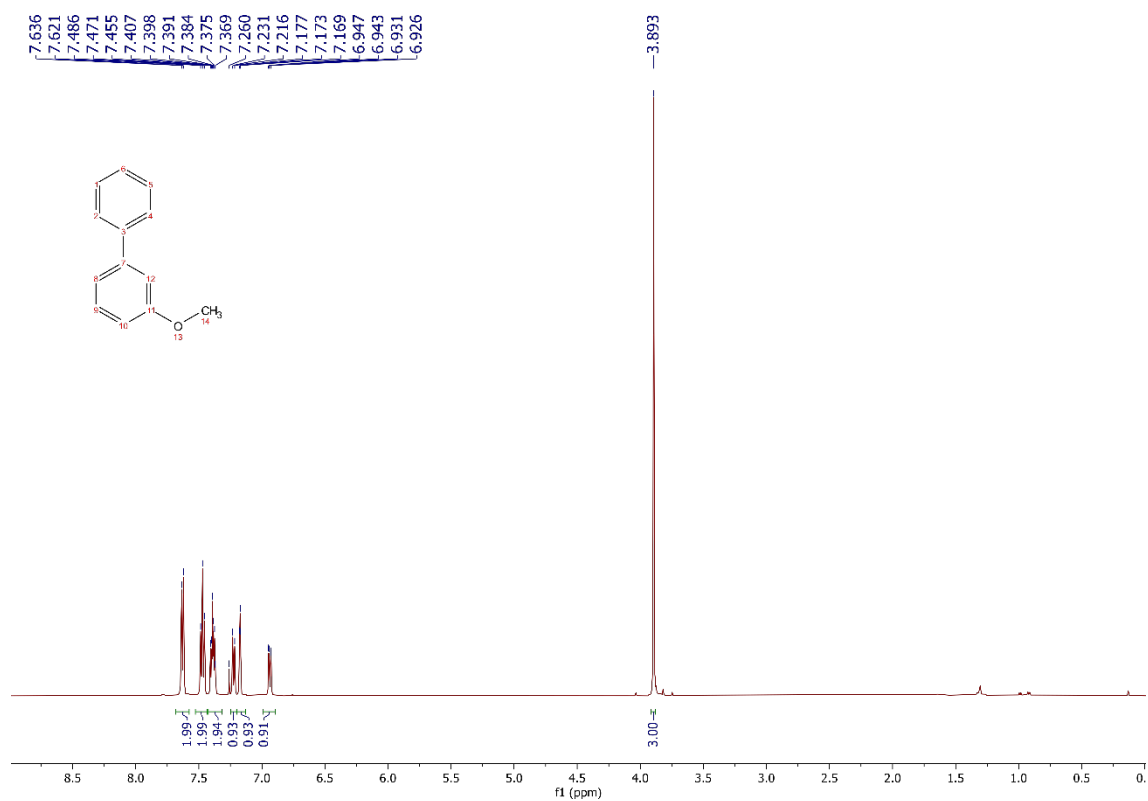


Espectro 8: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4-metoxibifenilo en CDCl<sub>3</sub>.

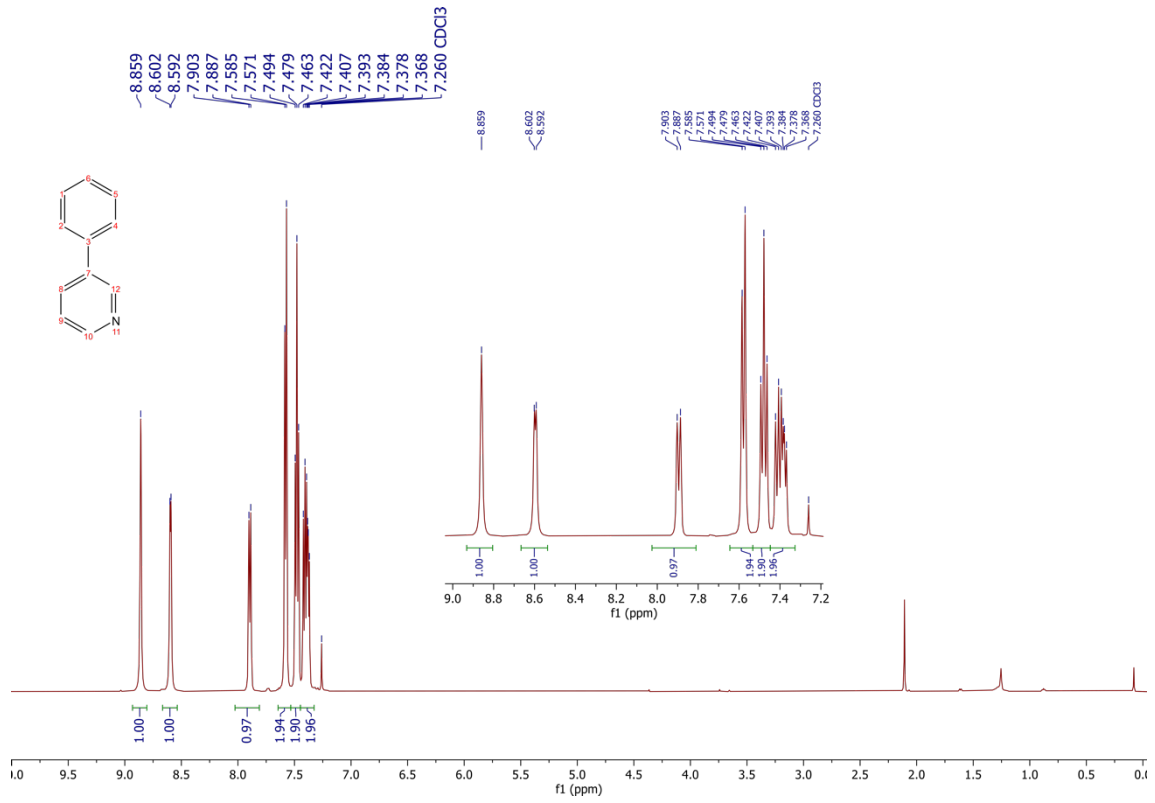




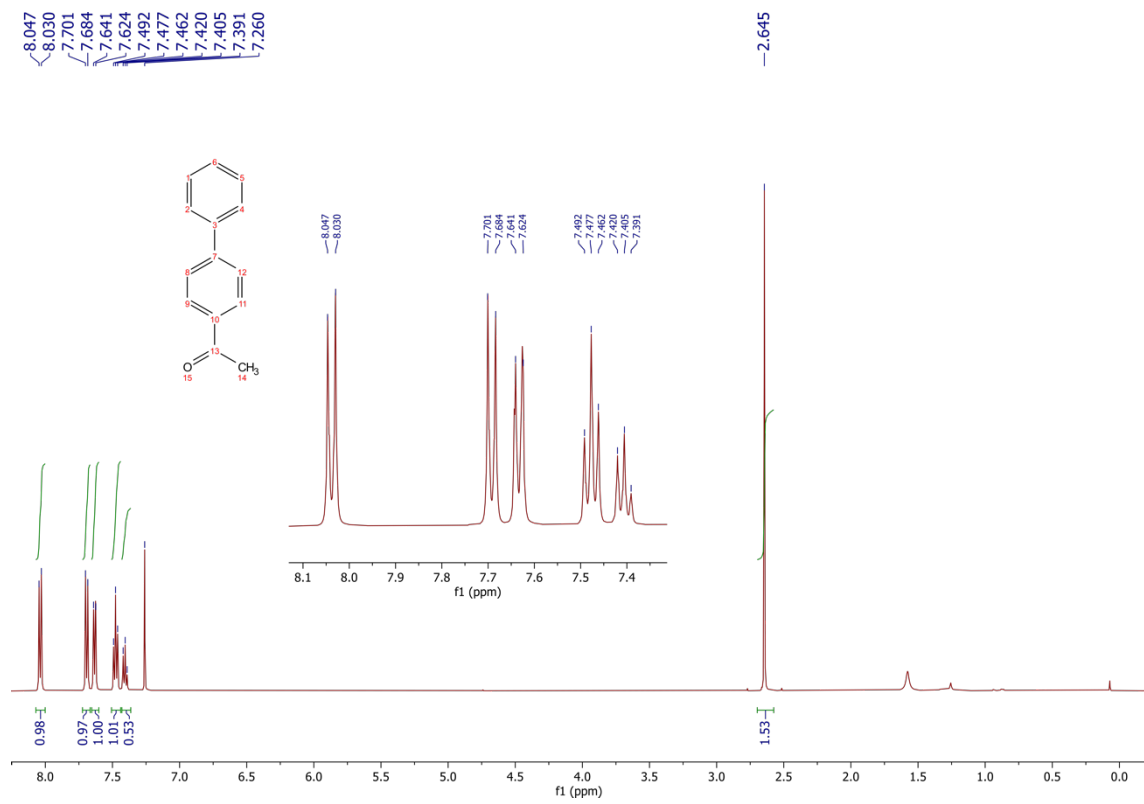
Espectro 9: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 2-metoxibifenilo en CDCl<sub>3</sub>.



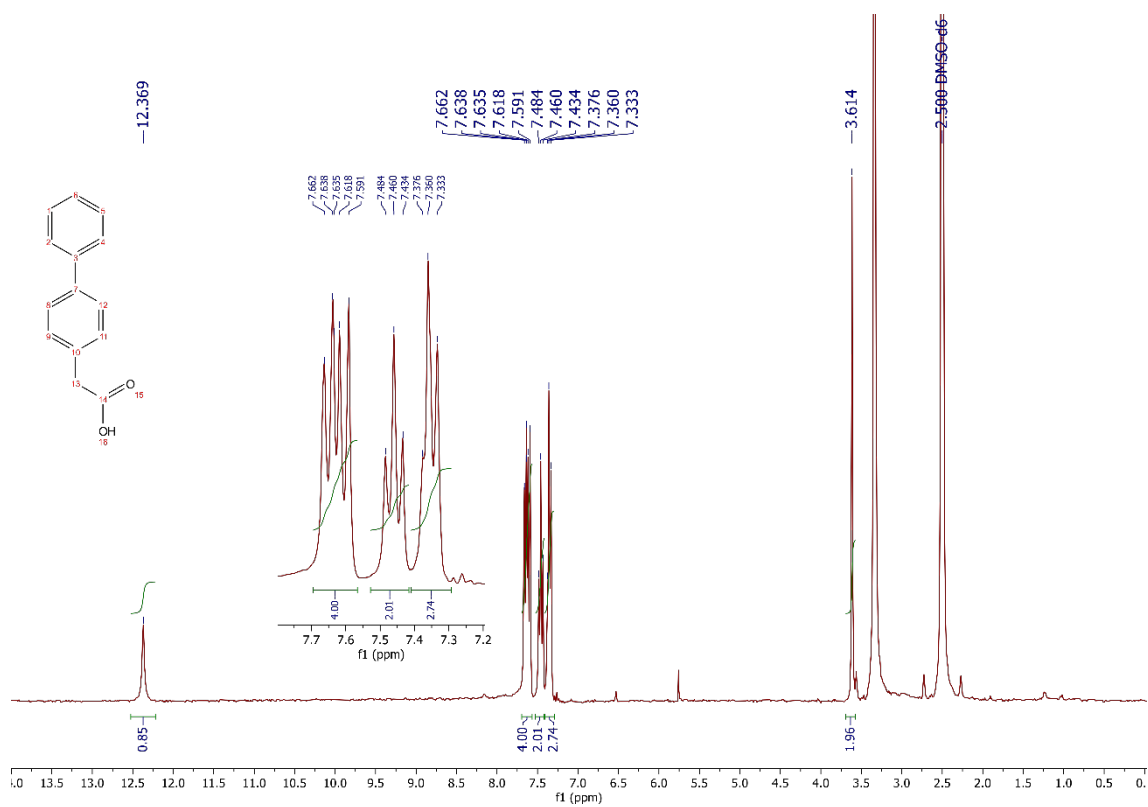
Espectro 10: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 3-metoxibifenilo en CDCl<sub>3</sub>.



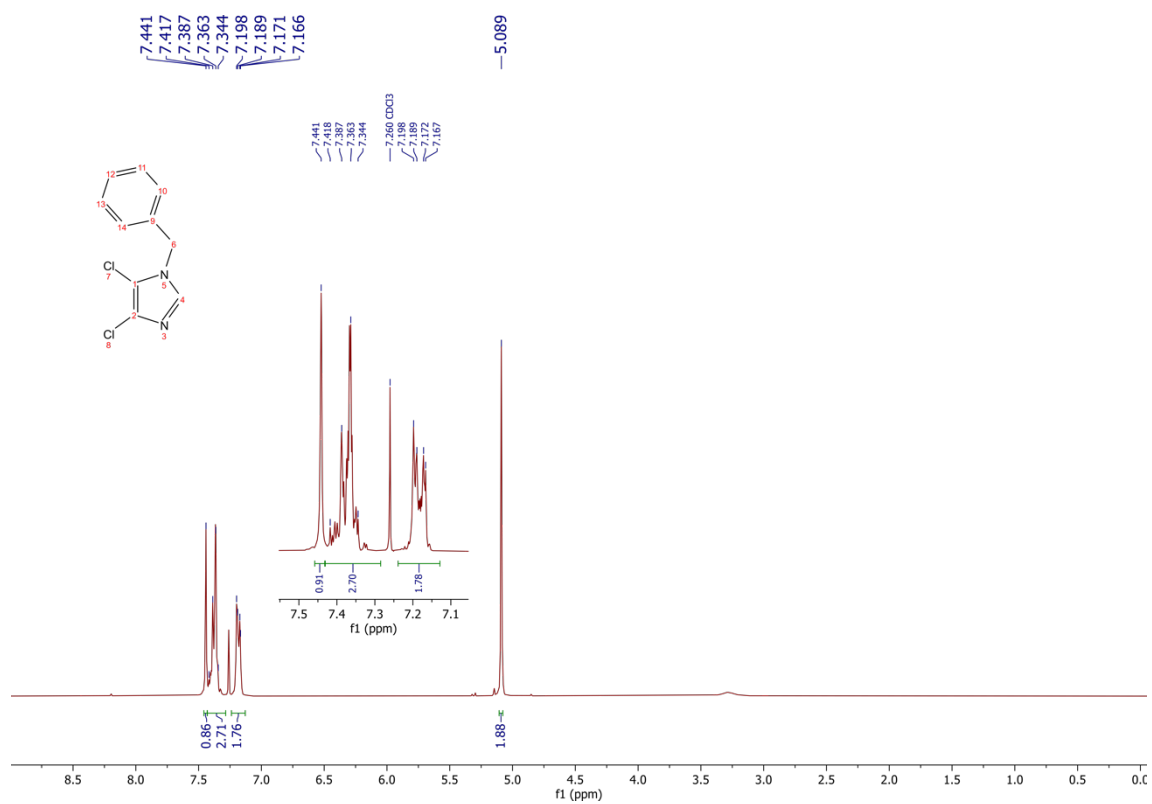
Espectro 11: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 3-fenilpiridina en CDCl<sub>3</sub>.



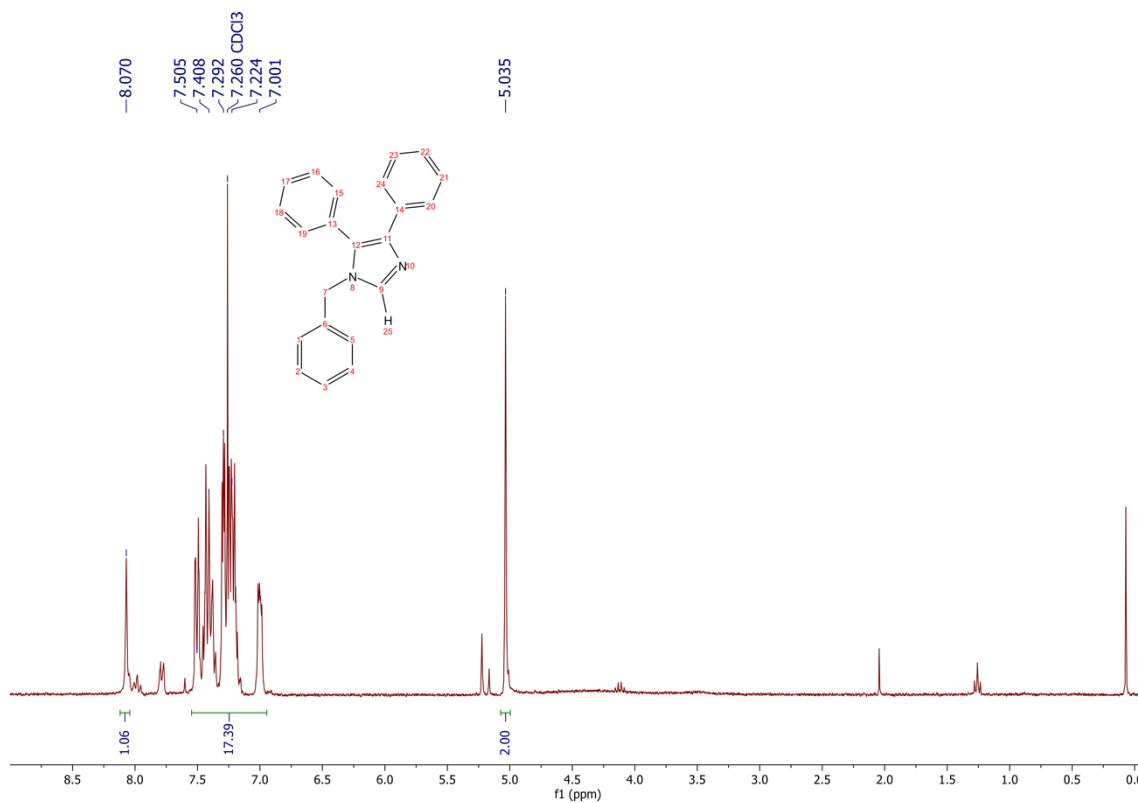
Espectro 12: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4-fenilacetofenona en CDCl<sub>3</sub>.



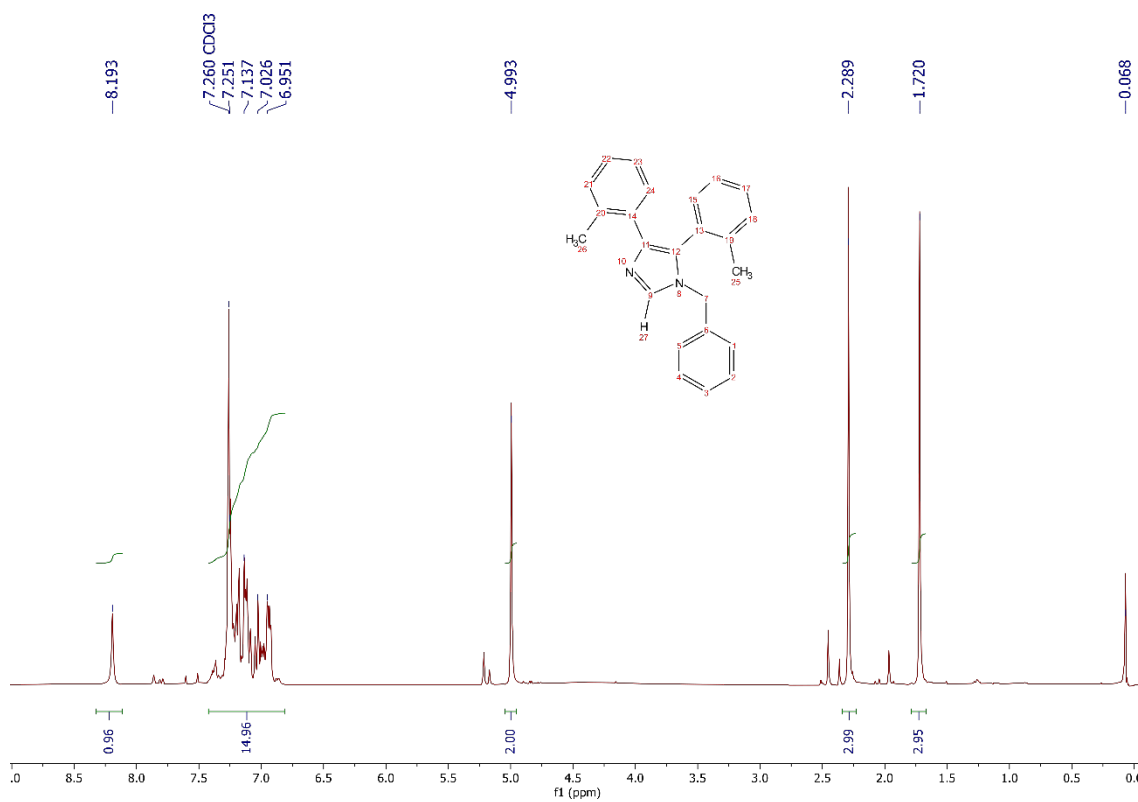
Espectro 13: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del ácido 4-bifenilacético en (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO.



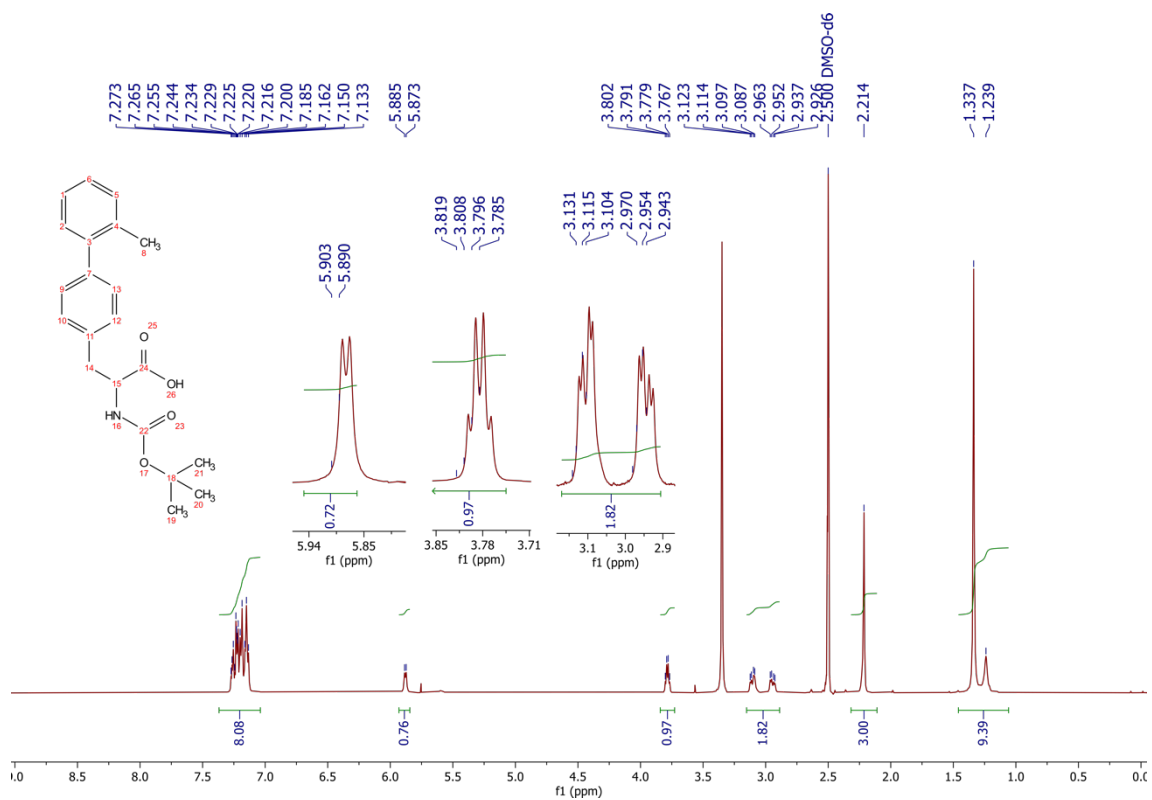
Espectro 14: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4,5-dicloro-1-bencilimidazol en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro 15: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4,5-difenil-1-bencilimidazol en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro 16: Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de 4,5-di(o-tolil)-1-bencilimidazol en CDCl<sub>3</sub>.



Espectro 17: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de (R)-N-BOC-4-(o-tolil)fenilalanina en  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ .