

Universitat Politècnica de València

Instituto de Tecnología Química



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA
07/2013-06/2017
07/2017-06/2021
2023-2026



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Nuevas reacciones de acoplamiento cruzado
de alquenos terminales altamente
regioselectivas y catalizadas por paladio.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Francisco Garnes Portolés

Dirigida por:

Antonio Leyva Pérez

Valencia, Junio 2023

Dr. ANTONIO LEYVA PÉREZ, Científico Titular del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC).

CERTIFICA: Que la presente tesis doctoral, titulada: “**Nuevas reacciones de acoplamiento cruzado de alquenos terminales altamente regioselectivas y catalizadas por paladio.**”, ha sido desarrollada por FRANCISCO GARNES PORTOLÉS, bajo su dirección, en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universitat Politècnica de València.

Dr. Antonio Leyva Pérez

Abreviaturas

AC	<i>Aberration corrected</i>
Acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de etilo
B3LYP	<i>Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr</i>
BET	Brunauer-Emmett-Teller
CDDK	<i>Cyclododecanketone</i>
CP	<i>Cross polarization</i>
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density functional theory</i>
DIPEA	<i>N,N-Diisopropiletilamina</i>
DMAc	Dimetil acetamida
DMF	<i>N,N-dimetil formamida</i>
DR-UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible por reflectancia difusa
EA	<i>Elemental Analysis</i>
EDS	<i>Energy dispersive spectrometry</i>
Eg	Diferencia energética HOMO-LUMO
ESI	<i>Electrospray Ionization</i> (Ionización por electrospray)
EXAFS	<i>Extended X-ray Absorption Fine Structure</i>
FAU	Faujasita
FT-IR	<i>Fourier Transformed Infrared Spectroscopy</i>
GC	<i>Gas Chromatography</i>
GC-MS	<i>Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry</i>

GEA	Grupo electrón-atractor
GED	Grupo electrón-donante
HAADF	<i>High-angle annular dark field</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HR-TEM	<i>High Resolution Transmission Electron Microscopy</i>
ICP-AES	<i>Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy</i>
IR	Espectrofotometría Infrarroja
KIE	<i>Kinetic isotopic effect</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MALDI	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>
MAS	<i>Magic angle spinning</i>
MOF	<i>Metal-Organic Framework</i>
MS	<i>Mass Spectroscopy</i>
MSA	<i>Methylsulfonic acid</i>
M-H	Mizoroki-Heck
NCs	Nanoclústeres
NMP	<i>N</i> -metil pirrolidona
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
NPs	Nanopartículas
ppb	partes-por-billón
ppm	partes-por-millón

PS	<i>Post synthetic solid state method</i>
pTsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
RCM	<i>Ring closing methathesis</i>
RDS	<i>Rate determining step</i>
SACs	<i>Single Atom Catalysts</i>
SC	<i>Single crystal</i>
SCI	Sitios coordinativamente insaturados
STEM	<i>Scanning transmission electron microscopy</i>
TGA	<i>Thermogravimetric analysis</i>
THF	Tetrahidrofurano
TLC	<i>Thin layer chromatography</i>
ToF	<i>Time-of-Flight</i>
TOF	<i>Turnover Frequency</i>
TON	<i>Turnover Number</i>
TPABr	<i>Tetrapropylammonium bromide</i>
TS	<i>Transition state</i>
TWC	<i>Three Way Catalyst</i>
Uma	Unidad de masa atómica
UV	Ultravioleta
XANES	<i>X-ray Absorption Near Edge Structure</i>
XPS	<i>X-ray Photoelectron Spectroscopy</i>
XRD	<i>X-ray diffraction</i>
Z	Número atómico

Índice

1. Introducción.....	1
1.1 La catálisis y el uso del paladio	3
1.1.1 Historia del paladio	4
1.1.2 Características físico-químicas del paladio.....	6
1.1.3 Aplicaciones catalíticas del paladio en el laboratorio y en la industria.....	7
1.2 Reacciones de acoplamiento.....	8
1.2.1 Tipos de reacciones de acoplamiento.....	8
1.2.1.1 Reacciones de homoacoplamiento.....	8
1.2.1.1 Reacciones de acoplamiento cruzado.....	9
1.2.2 Uso del paladio en las reacciones de acoplamiento.....	11
1.2.3 Reacción de Mizoroki-Heck.....	13
1.3 Catálisis subnanométrica.....	15
1.3.1 Nanopartículas, clústeres y átomos aislados.....	15
1.4 Materiales microporosos.....	18
1.4.1 Zeolitas.....	20
1.4.2 Utilidad de las zeolitas.....	21
1.5 Complejos metálicos.....	22
1.5.1 Ligandos fosfina y sus propiedades.....	25
1.5.2 Aplicaciones industriales de las fosfinas.....	28
1.6 Referencias.....	29
2. Objetivos.....	37
3. Materiales y métodos	41
3.1 General.....	43
3.2 Técnicas instrumentales.....	43
3.3 Procedimientos experimentales.....	48
3.3.1 Reacciones regioirregulares intramoleculares de Mizoroki-Heck	48
3.3.2 Reacciones regioirregulares intermoleculares de Mizoroki-Heck	49
3.3.3 Reacciones de macrociclación Mizoroki-Heck a alta concentración..	52
3.3.4 Reacciones para la síntesis de fosfinas voluminosas y su posterior catálisis como complejos de paladio	56
3.4 Caracterización de compuestos orgánicos.....	59

3.5 Referencias.....	98
4. Acoplamiento regioirregular intramolecular de la reacción Mizoroki-Heck.....	101
4.1 Introducción.....	101
4.2 Acoplamiento intramolecular regioirregular Mizoroki-Heck.....	103
4.2.1 Optimización de la reacción y estudio de diferentes tipos de catalizador.....	103
4.2.2 Alcance de la reacción intramolecular regioirregular Mizoroki-Heck	106
4.2.3 Cálculos computacionales DFT del acoplamiento Mizoroki-Heck	108
4.2.4 Estudio de la especie activa en catálisis	114
4.3 Caracterización de los clústeres mediante HR HAADF-STEM.....	114
4.4 Estudios cinéticos y de reactividad para el acoplamiento intramolecular regioirregular de la reacción Mizoroki-Heck.	116
4.5 Conclusiones.....	120
4.6 Referencias.....	121
5. Acoplamiento regioirregular intermolecular de la reacción Mizoroki-Heck.....	125
5.1 Introducción.....	125
5.2 Acoplamiento regioirregular intermolecular de Mizoroki-Heck.....	128
5.2.1 Diseño del catalizador	128
5.2.2 Optimización de la reacción y del catalizador	129
5.2.3 Reacción intermolecular α -selectiva en flujo	140
5.3 Caracterización del catalizador.....	141
5.3.1 Estudios PXRD, TG, BET, IR, DR-UVvis y XPS.....	141
5.3.2 Estudios XANES y EXAFS del catalizador.....	146
5.3.3 Caracterización mediante HR-TEM.....	147
5.4 Conclusiones.....	151
5.5 Referencias.....	152
6. Reacciones de macrociclación Mizoroki-Heck a alta concentración.....	157
6.1 Introducción.....	157

6.2 Síntesis de deshidromuscona mediante una reacción de macrociclización por metátesis de alqueno a concentración 0,2 M.....	161
6.3 Reacción de macrociclación Mizoroki-Heck a concentración 1M	166
6.3.1 Descubrimiento de la reacción, optimización y alcance de la reacción	166
6.4 Mecanismo de reacción.....	172
6.4.1 Reacción de deshalogenación.....	172
6.4.2 Inserción del alqueno como paso clave durante la reacción y papel de los átomos de oxígeno.....	174
6.4.3 Estudios computacionales: El papel del átomo de yodo.....	178
6.4.3.1. Etapa de inserción del alqueno.....	178
6.4.3.2. Etapa de β -eliminación de hidrógeno.....	183
6.4.4 Propuesta de mecanismo.....	186
6.5 Catalizadores sólidos y reacción de macrociclación en flujo.....	187
6.6 Conclusiones.....	191
6.7 Referencias.....	192
7. Complejos catalíticos de paladio con nuevos ligandos fosfina voluminosos basados en fragancias.....	203
7.1 Introducción.....	203
7.2 Síntesis de las fosfinas 20a y 20b	204
7.3 Síntesis del complejo paladio-fosfina 20a	215
7.4 Resultados catalíticos	218
7.4.1 Reacción de telomerización.....	218
7.4.2 Reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig.....	221
7.4.3 Reacción de acoplamiento cruzado Suzuki.....	223
7.5 Conclusiones.....	226
7.6 Referencias.....	227
8. Conclusiones generales.....	231
Resúmenes de la tesis.....	235
Publicaciones.....	243

Capítulo 1. Introducción.

1.1. La catálisis y el uso del paladio.

El término "*catálisis*" fue acuñado en 1835 por el químico sueco Berzelius, y una definición adecuada fue introducida solo años más tarde por Ostwald, quien escribió en 1894: "*La catálisis es la aceleración de un proceso químico lento por la presencia de un material extraño*".¹ Hoy en día, se explica diciendo que un catalizador acelera una reacción al reducir su energía de activación, y se sabe que el catalizador logra esto uniéndose a la molécula reactiva e interactuando con ella. Aunque el catalizador participa en la reacción, normalmente no se agota y puede realizar un alto número de ciclos catalíticos, transformando a su vez un número alto de moléculas. Por lo tanto, puede estar presente en cantidades subestequiométricas. La catálisis puede ser de dos tipos:

a) La *catálisis homogénea*, donde el catalizador es soluble en el medio de reacción y se encuentra en el mismo estado que los reactivos. Esta se ha convertido en una poderosa herramienta sintética, debido a la naturaleza bien definida de los catalizadores y la posibilidad de análisis mecanicista y cinético de los procesos catalíticos. Esta aparición ha sido aún más evidente por la variedad de procesos industriales que emplean catalizadores homogéneos como las principales especies catalíticas, por ejemplo, el proceso Wacker, la hidroformilación (proceso oxo, Otto Roelen), el proceso de carbonilación de Monsanto, el proceso SHOP (*Shell higher-olefin process*) y la polimerización Ziegler-Natta.² Sin embargo, una de las limitaciones asociadas con la catálisis homogénea es la no recuperación del catalizador.

b) La *catálisis heterogénea*, es donde el catalizador no es soluble en el medio de reacción y está en diferente fase que los reactivos, esta catálisis se lleva a cabo en la superficie del catalizador. La catálisis heterogénea impulsa muchos procesos industriales críticos debido a las excelentes capacidades de acelerar la velocidad de reacción con bajo coste, alta conversión y selectividad del producto. La naturaleza reciclable de los catalizadores heterogéneos permite una fabricación ecológica y sostenible y evita el problema de contaminación secundaria. Hasta la fecha, los catalizadores heterogéneos desempeñan un papel importante en la producción de más del 80% de todos los productos químicos del mundo.³ Este tipo de catalizadores se utilizan a gran escala en las siguientes áreas: producción de productos químicos orgánicos e inorgánicos; refinado de petróleo crudo y

petroquímica; protección del medio ambiente y procesos de conversión de energía. La síntesis de amoníaco a partir de nitrógeno e hidrógeno es uno de los procesos más importantes de la industria química, también las oxidaciones de hidrocarburos insaturados en fase gaseosa heterogéneamente catalizadas son procesos industriales a gran escala. El uso de catálisis en la industria química fina, incluida la biocatálisis, ha dado lugar a una eficiencia mucho mayor, pero es posible y necesario seguir avanzando.⁴

La especie más común usada como catalizador en la síntesis orgánica son los metales,⁵⁻¹² pudiendo utilizarse en cualquiera de sus diferentes formas químicas (elemental, compuestos organometálicos o sales). En la mayoría de las reacciones, el uso de metales preciosos (oro, plata, platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio), combinado con ligandos de difícil síntesis, hacen estos catalizadores más efectivos ya que de otra manera ciertas reacciones no se podrían llevar a cabo. Además, en la mayoría de los casos estos metales son contaminantes y tóxicos, así que siempre se busca la manera de poder recuperarlos para evitar ciertos riesgos, como soportarlos en sólidos.

En la presente tesis doctoral se van a estudiar diferentes reacciones catalizadas por paladio. La catálisis por paladio,^{6,7,12-14} conocida hace más de un siglo, ha experimentado un *boom* en los últimos años en investigación, aumentando la cantidad de publicaciones utilizando este metal como catalizador. Esto es debido a la variedad de reacciones y la importancia de los productos obtenidos en unas condiciones de reacción mucho más suaves que las que se utilizarían por métodos clásicos. Un tipo fundamental de reacción catalizada por paladio son las reacciones de acoplamiento^{10,15-18} que detallaremos más adelante.

1.1.1. Historia del paladio.

El inglés William Hyde Wollaston descubrió el paladio en 1803 en el mineral de platino crudo sudafricano. Paladio deriva del nombre griego *Palas*, un nombre asociado en la mitología griega con Atenea, la diosa de la sabiduría. Aparentemente, Wollaston fue estimulado a usar este nombre por el asteroide Pallas, uno de los asteroides más brillantes, que fue descubierto casi al mismo tiempo.^{19,20,21}

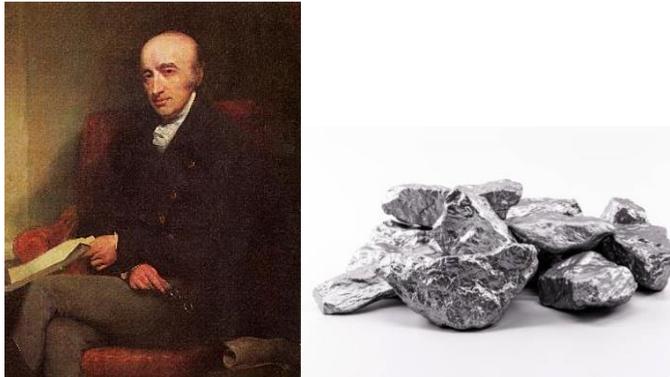


Figura 1.1. William Hyde Wollaston descubridor del paladio (izquierda) y el paladio metal puro (derecha).

El Paladio es el elemento químico de número atómico 46, en la tabla periódica se sitúa dentro del grupo de transición VIII. Su símbolo es Pd y pertenece al grupo de los conocidos elementos metálicos preciosos. Rusia es el principal productor de paladio, con al menos el 50 por ciento de producción mundial, seguido por Sudáfrica, Canadá y los Estados Unidos.²²

El paladio es un metal blanco plateado que no se corroe en el aire incluso a altas temperaturas. Es el menos denso de los metales del grupo 10, volviéndose blando y dúctil cuando es recocido. El paladio ha sido llamado la "increíble esponja empapadora" por su capacidad a temperatura ambiente para absorber hasta 900 veces su propio volumen de hidrógeno, una propiedad que puede ser explotada para purificar el hidrógeno o activarlo para la reacción química.

Aunque los convertidores catalíticos de automóviles utilizan menos de 5 gramos de paladio cada uno, el mayor uso comercial de este metal se encuentra precisamente en la industria automotriz para reducir las emisiones de escape de hidrocarburos, monóxido de carbono y óxidos de nitrógeno.²³ La alta resistencia del paladio a la corrosión, lo lleva a ser empleado en el sector de la electrónica y en la formulación de aleaciones dentales, usos que constituían aproximadamente un tercio de la demanda mundial. En el primer sector, el paladio se utiliza en la producción de condensadores cerámicos multicapa, componentes de teléfonos móviles, computadoras personales y numerosos productos electrónicos para automóviles y el hogar. El paladio también se ha utilizado durante mucho tiempo en joyería, ya

sea solo o mezclado con oro para producir "oro blanco". Uno de los usos que cada vez va aumentando, es el uso como catalizador en química fina para la síntesis de moléculas de gran interés (fármacos, fragancias, fertilizantes, etc), que será en el que nos vamos a centrar en la presente tesis doctoral.

1.1.2. Características físico-químicas del paladio.

- **Número Atómico:** 46
- **Masa Atómica:** 106,42
- **Número de protones/electrones:** 46
- **Número de neutrones (Isótopo 106-Pd):** 60
- **Estructura electrónica:** [Kr] 4d¹⁰
- **Electrones en los niveles de energía:** 2, 8, 18, 18, 0
- **Números de oxidación más comunes:** 0, +2, +4

- **Electronegatividad:** 2,20
- **Energía de ionización (kJ.mol⁻¹):** 805
- **Afinidad electrónica (kJ.mol⁻¹):** 54
- **Radio atómico (pm):** 137
- **Radio iónico (pm) (carga del ion):** 82(+2), 64(+4)

- **Entalpía de fusión (kJ.mol⁻¹):** 17,2
- **Entalpía de vaporización (kJ.mol⁻¹):** 393,3

- **Punto de Fusión (°C):** 1554,9
- **Punto de Ebullición (°C):** 2963
- **Densidad (kg/m³):** 12023 (20 °C)
- **Volumen atómico (cm³/mol):** 8,85
- **Estructura cristalina:** Cúbica
- **Color:** Blanco-acerado

1.1.3. Aplicaciones catalíticas del paladio en el laboratorio y en la industria.

Las notables propiedades catalíticas del paladio son responsables del uso generalizado de este metal en la industria química. El paladio se emplea en la producción de productos químicos a granel como el ácido tereftálico purificado (un componente de las fibras artificiales) y el ácido nítrico, para su uso en fertilizantes. En el área de productos químicos especializados, la catálisis de paladio ha tenido un impacto notable, cambiando fundamentalmente durante los últimos 30 años la forma en que se sintetizan los candidatos a fármacos en las industrias farmacéuticas y biotecnológicas y, en cierta medida, la forma en que se fabrican los productos en química fina y los productos farmacéuticos.

El paladio se ha empleado durante mucho tiempo en hidrogenaciones catalíticas,^{24,25,26} donde el hidrógeno molecular se agrega a través de enlaces múltiples carbono-carbono o carbono-heteroátomo. La era moderna de la química del órgano-paladio se remonta a 1960, cuando se introdujo el proceso Wacker para producir acetaldehído por oxidación al aire de etileno utilizando un catalizador $\text{PdCl}_2 / \text{CuCl}_2$. Cinco años más tarde, se demostró que los complejos de alilo de PdCl_2 reaccionan con nucleófilos de carbono para formar nuevos enlaces C-C. En los años siguientes, el uso de la catálisis de paladio para formar enlaces C-C se ha convertido en un elemento básico en la síntesis de productos en química fina. De particular importancia son las reacciones de acoplamiento cruzado en las que dos fragmentos orgánicos se unen de manera regioselectiva mediante la formación de enlaces C-C.

Muchas otras reacciones de compuestos orgánicos son catalizadas por paladio, como carbonilaciones, hidrosililaciones y reordenamientos moleculares. El uso de la catálisis de paladio en la síntesis de productos en química fina seguramente continuará creciendo, estimulado por desarrollos en curso como las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-heteroátomo y los procesos asimétricos, ampliamente útiles para formar estereocentros de carbono con una sola configuración.

1.2. Reacciones de acoplamiento.

Una reacción de acoplamiento es una reacción donde se unen dos átomos formando un nuevo enlace químico y así formar una sola molécula diferente. Son reacciones muy importantes en la química fina, permiten crear enlaces C-C o C-heteroátomo.

Este tipo de reacciones se encuentran actualmente entre las herramientas más versátiles y útiles para llevar a cabo síntesis orgánica, tanto en laboratorios académicos como en plantas de producción industrial. Representan una tecnología comparativamente madura, cuyas bases fueron establecidas por el trabajo de científicos en la década de 1970 (Mizoroki, Heck, Buchwald, Hartwig, Suzuki, Negishi, etc.). Su desarrollo y extensa aplicación se volvieron habituales después de la plena comprensión de su utilidad sintética y el descubrimiento en la década de 1990 de la mejora enorme de la actividad exhibida por complejos metálicos con ligandos voluminosos y fuertemente σ donantes. Finalmente, el éxito y la popularidad de este campo de investigación llevaron a la concesión del Premio Nobel de Química a R. F. Heck, E.-i. Negishi, y A. Suzuki en 2010.²⁷

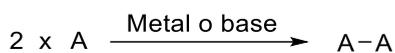
1.2.1. Tipos de reacciones de acoplamiento.

Las reacciones de acoplamiento pueden ser de diferentes tipos, tenemos las reacciones de homoacoplamiento, donde una molécula se acopla con otra igual para dar una sola molécula simétrica y en segundo lugar están las reacciones de acoplamiento cruzado, donde una molécula realiza el acoplamiento con otra diferente.

1.2.1.1. Reacciones de homoacoplamiento.

En la tabla 1.1, podemos observar las diferentes reacciones de homoacoplamiento, el año en el que se descubrieron y los reactivos necesarios para llevarlas a cabo.

Tabla 1.1. Diferentes tipos de reacciones de homoacoplamiento.²⁸

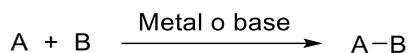


Reacción	Año	Reactivo A		Catalizador	Observación
Reacción de Wurtz	1855	R-X	sp ³	Na como agente reductor	
Reacción de acoplamiento de Pinacol	1859	R-HC=O or R ₂ (C=O)		varios metales	requiere dador de protones
Acoplamiento de Glaser	1869	RC≡CH	sp	Cu	O ₂ como aceptor-H
Reacción de Ullmann	1901	Ar-X	sp ²	Cu	altas temperaturas

1.2.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado.

En la tabla 1.2, podemos observar la mayoría de los diferentes tipos de acoplamiento cruzado, los diferentes tipos de reactivos utilizados para cada una, con observaciones y el año de descubrimiento.

Tabla 1.2. Diferentes tipos de reacciones de acoplamiento cruzado en orden de descubrimiento.²⁸



Reacción	Año	Reactivo A		Reactivo B		Catalizad.	Observaciones
Acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz	1957	RC≡CH	sp	RC≡CX	sp	Cu	Requiere base
Acoplamiento de Castro-Stephens	1963	RC≡CH	sp	Ar-X	sp ²	Cu	
Acoplamiento por reactivo de Gilman	1967	R ₂ CuLi		R-X			
Acoplamiento de Kumada	1972	Ar-MgBr	sp ² sp ³	Ar-X	sp ²	Pd o Ni	
Reacción de Mizoroki-Heck	1972	alkene	sp ²	R-X	sp ²	Pd	Requiere base
Acoplamiento de Sonogashira	1975	RC≡CH	sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd yCu	Requiere base
Acoplamiento de Negishi	1977	R-Zn-X	sp ³ sp ² sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd o Ni	
Acoplamiento de Stille	1978	R-SnR ₃	sp ³ sp ² sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd	
Reacción de Suzuki	1979	R-B(OR) ₂	sp ²	R-X	sp ³ sp ²	Pd	Requiere base
Acoplamiento de Hiyama	1988	R-SiR ₃	sp ²	R-X	sp ³ sp ²	Pd	Requiere base
Reacción de Buchwald-Hartwig	1994	R ₂ N-R SnR ₃	sp	R-X	sp ²	Pd	Acoplamiento N-C, amina libre de segunda generación
Acoplamiento de Fukuyama	1998	RCO(SET)	sp ²	R-Zn-I	sp ³	Pd	

En general, todas estas reacciones necesitan un catalizador de metales de transición para proceder a una velocidad sintéticamente útil. Aunque varios metales pueden, en principio, ser capaces de catalizar los diversos pasos de estas reacciones, no hay duda de que los catalizadores basados en Pd dominan la escena hasta el punto de que, además de su aplicación sintética a escala de laboratorio e industrial, estas reacciones también se han convertido en métodos estándar para evaluar la reactividad de las especies de Pd como catalizadores potenciales.

1.2.2. Uso del paladio en las reacciones de acoplamiento.

Las sales o complejos de Pd, preformados o generados in situ tras la adición de un ligando, se emplean comúnmente como fuentes de Pd para acoplamientos cruzados y reacciones relacionadas. Por lo general, las especies de paladio (II) se eligen como material de partida debido a su mayor estabilidad. Tales compuestos se reducen in situ a especies de paladio (0) que entran en el ciclo catalítico. Los pasos de los mecanismos de reacción son bastante bien conocidos y, especialmente en el caso de los complejos de Pd, se consideran de naturaleza organometálica, teniendo lugar en la esfera de coordinación del metal. Los mecanismos para las diversas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd difieren en algunos detalles, pero se ajustan la mayoría al ciclo catalítico general representado en la Figura 1.2. Varias reacciones catalizadas por Pd relacionadas con acoplamientos cruzados (por ejemplo, reacciones de Heck, acoplamientos de Buchwald-Hartwig, arilaciones directas, etc) comparten con los acoplamientos cruzados al menos los pasos iniciales del ciclo catalítico (es decir, la activación del haluro de arilo por adición oxidante, que es normalmente el paso determinante de la velocidad de la reacción) y, en consecuencia, están influenciadas en gran medida por los mismos factores que rigen los acoplamientos cruzados. Un enorme número de artículos se han dedicado a estas reacciones, cubriendo sus aplicaciones sintéticas, los mecanismos de reacción y el desarrollo de sistemas catalíticos basados en especies de Pd homogéneas y soportadas.²⁹⁻³⁴

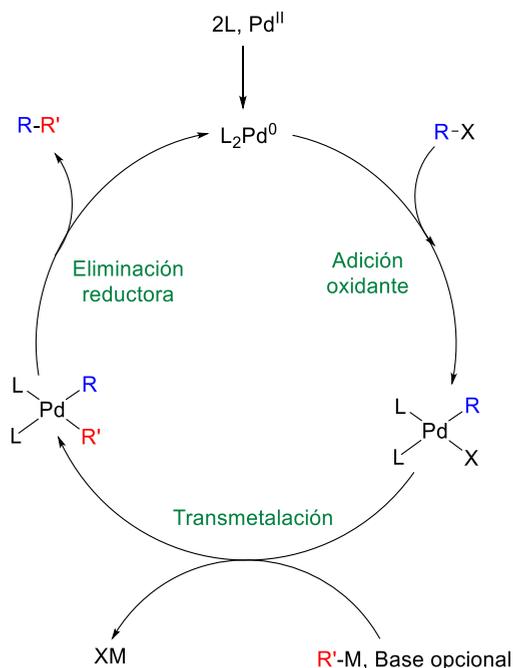


Figura 1.2. Ciclo catalítico general para reacciones de acoplamiento cruzado.

Curiosamente, el uso del metal Pd como catalizador para estas reacciones es tan antiguo como las reacciones mismas: la primera mención del uso exitoso del negro de Pd en la reacción de Mizoroki-Heck se remonta a principios de la década de 1970,^{35,36,37} así como la primera aplicación de Pd metal soportado, con el trabajo pionero de Julia y colaboradores.^{38,39} Por cierto, Julia logró obtener estilbeno a partir de estireno y clorobenceno con un rendimiento respetable (62%, con una selectividad del 75% basada en el haluro aromático) con Pd sobre carbono, en metanol a 120 °C y bajo presión (para preservar el estado líquido del disolvente). Esto muestra que la activación de cloruros de arilo ha sido un desafío desde el comienzo de la catálisis de metales de Pd aplicada a las reacciones de acoplamiento.

En tiempos más recientes, se han realizado extensas investigaciones sobre catalizadores basados en metal Pd nanométrico altamente disperso en un soporte sólido.^{40,43} En general, se encontró que estos materiales ofrecen un rendimiento catalítico de bueno a excelente en estas reacciones y, a menudo, podrían

recuperarse y reciclarse los catalizadores, lo que aumenta su importancia económica. La fabricación y aplicación de sistemas catalíticos nanométricos homogéneos o nano-heterogéneos (es decir, basados en nanopartículas/nanoclústeres de Pd coloidalmente estables dispersos en disolución o soportados en sólidos) basados en Pd metal para estas reacciones, se ha desarrollado continuamente hasta nuestros días, produciendo catalizadores que alcanzan una alta actividad, selectividad y durabilidad. De hecho, las reacciones de acoplamiento cruzado han reemplazado hoy en día en gran medida a las hidrogenaciones como una herramienta útil para evaluar el potencial de los catalizadores basados en Pd.⁴⁴

1.2.3. Reacción de Mizoroki-Heck.

La reacción Mizoroki-Heck (M-H) ha evolucionado significativamente desde su forma original, la arilación de olefinas con compuestos de aril-mercurio.^{45,46,47} El descubrimiento independiente por ambos Mizoroki⁴⁸ y Heck⁴⁹ de que los yoduros de arilo pudieran utilizarse como sustituto de los compuestos de aril-mercurio, y que esta modificación mantuviera el estado de oxidación del paladio, permitiendo el uso de paladio catalítico en ausencia de reoxidantes, fue particularmente significativo. La reacción se ha desarrollado aún más a lo largo de los años para permitir el acoplamiento de halogenuros menos reactivos, como los bromuros,⁵⁰ cloruros⁵¹, pseudohaluros como triflatos,⁵² tosilatos,⁵³ mesilatos,⁵⁴ y sales de arilo diazonio.⁵⁵ Además, la reacción no se limita a la arilación, se puede usar para agregar haluros de vinilo a las olefinas⁵⁶ y puede implicar el uso de ligandos quirales sobre paladio para la generación de centros quirales con un alto grado de enantiocontrol para determinados sustratos.^{57,58,59} En consecuencia, a diferencia de los acoplamientos cruzados mencionados anteriormente, la reacción M-H, al no tener reactivo organometálico, no incluye un paso de transmetalación en su mecanismo, como se observa en la Figura 1.3, este es sustituido por la gran afinidad del paladio a coordinarse a las insaturaciones de las moléculas (en este caso alquenos), teniendo 4 pasos en el mecanismo: Adición oxidante, carbometalación, β -eliminación de hidruro y eliminación reductora.

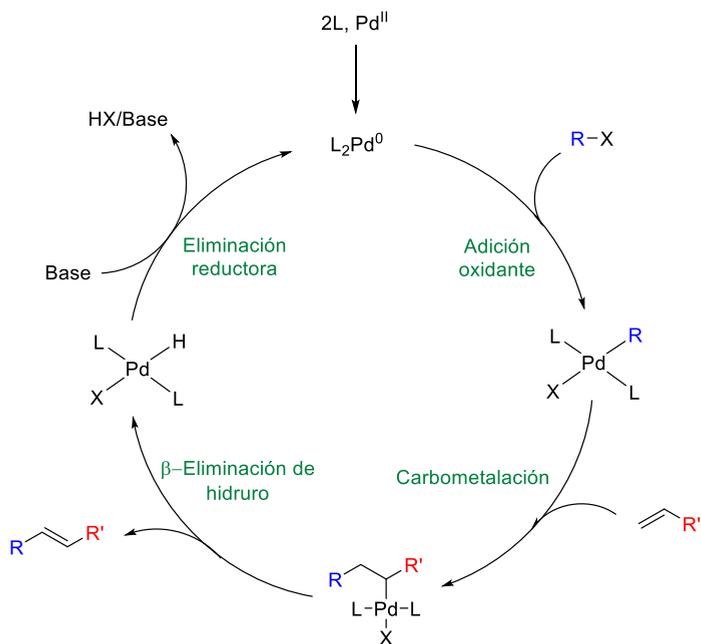


Figura 1.3. Ciclo catalítico general para reacciones de Mizoroki-Heck.

Por otro lado, pasando a explorar las diferentes condiciones aptas para llevar a cabo esta reacción, observamos que se aceptan una gran variedad de condiciones; se pueden utilizar varios complejos de paladio (0) como catalizadores en la reacción M-H, como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dba)_2$ y $Pd_2(dba)_3$ o fuentes de paladio(II), como $Pd(OAc)_2$ y $PdCl_2(MeCN)_2$. También se pueden utilizar una amplia gama de disolventes como son los polares apróticos o los de tipo σ -dador. Con frecuencia se requieren temperaturas elevadas en comparación con otras reacciones de acoplamiento cruzado (como la Sonogashira, por ejemplo, que a menudo proceden rápidamente a temperatura ambiente).⁶⁰ Por ello, a menudo se utilizan disolventes de alto punto de ebullición como DMF, DMA y tolueno. Además, también se utilizan bases inorgánicas como el NaOAc, y para este tipo de bases se suelen preferir los disolventes polares, para lograr la disolución y homogeneidad del sistema reactivo.^{61,62} Por el contrario, el uso de disolventes no polares también se vuelve conveniente cuando se usan bases orgánicas, como son las aminas, en especial las trialquilaminas. Recientemente se ha estudiado esta reacción con líquidos iónicos que también han demostrado ser disolventes útiles en las reacciones de M-H.⁶³

1.3. Catálisis subnanométrica.

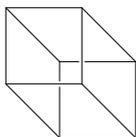
La nanotecnología es un campo multidisciplinar que se empezó a investigar hace unos 50 años, todo esto gracias a los avances tecnológicos y sobre todo a la necesidad de resolver una infinidad de problemas en los diferentes campos de la ciencia, como la medicina, medioambientales, informática o la catálisis química. El desarrollo de partículas subnanométricas metálicas ha revolucionado la catálisis y la industria química en estas últimas décadas.

1.3.1. Nanopartículas, clústeres y átomos aislados.

Las nanopartículas (NPs) se conocen como agregados de átomos con un tamaño entre 1-100 nm, estas han sido ampliamente utilizadas en catálisis.⁶⁴ Este tipo de partículas nanométricas tienen diferentes propiedades que las macroscópicas o “*bulk*” debido al confinamiento cuántico, y desde el punto de vista de la catálisis, al ser partículas más pequeñas, conceden un mayor número de sitios activos. Estas NPs tienen una mayor relación superficie/volumen, donde con una misma cantidad de material hay una mayor área expuesta. (Tabla 1.3)

Al disminuir el tamaño de la partícula, se forman un mayor número de sitios coordinativamente insaturados (escalones, bordes, esquinas, etc.), estos sitios son más inestables energéticamente que los del interior, ya que están rodeados por una menor cantidad de átomos, lo que les confiere una mayor actividad catalítica (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Comparativa de diferentes catalizadores nanométricos en función del tamaño y propiedades. S/V: es la relación Superficie/Volumen; SCI: son los Sitios Coordinativamente Insaturados.



	Macroscópicos	Nanopartículas	Clústeres	Átomos Aislados
Tamaño	>100 nm	1-100 nm	< 1 nm	≈ 0.1 nm
S/V ratio	Baja	Media Alta	Alta	Extrema
Nº SCI	Baja	Media	Muy alta	Muy alta
Estabilidad	Alta	Alta	Media	Baja
Actividad	Baja	Media	Alta	Alta

El siguiente nivel es subnanométrico y son los clústeres metálicos (NCs). Estos tienen un tamaño inferior a 1 nm (menos de 20 átomos) y están unidos por enlaces metal-metal. Todos (o la mayoría) los átomos están expuestos al exterior teniendo aproximadamente el mismo entorno de coordinación. Estas características les hace tener una reactividad muy alta y homogénea.⁶⁵ Comparando con las nanopartículas, refiriéndose a la superficie activa, los clústeres tendrían una mayor actividad catalítica. Como se muestra en la Figura 1.4,⁶⁶ considerando las estructuras electrónicas, conforme se va bajando el tamaño de la partícula, esta se va volviendo electrónicamente mucho más reactiva, por el contrario cuando la atomicidad de las partículas metálicas aumenta a >40 átomos (con un tamaño de partícula >1 nm), la banda entre HOMO-LUMO se vuelve más pequeña que las de los grupos metálicos subnanométricos. Para nanopartículas metálicas más grandes (>2 nm), ya se formará un nivel de energía continuo.⁶⁷

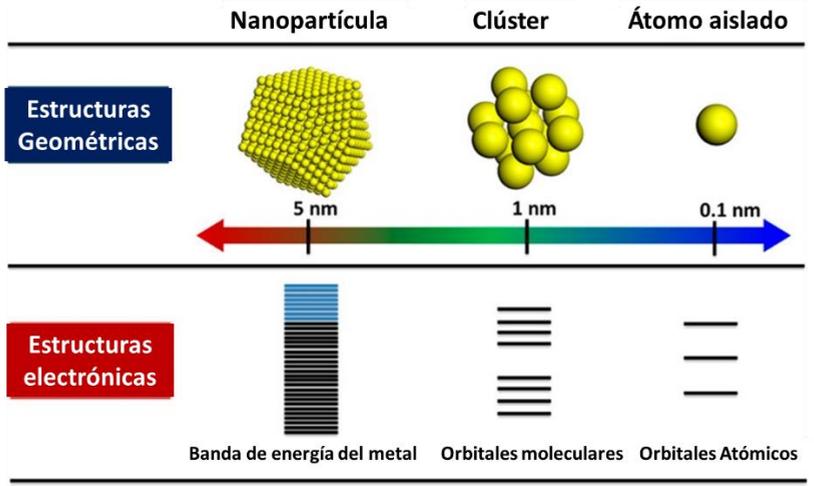


Figura 1.4. Estructuras geométricas y electrónicas de un solo átomo, clústeres y nanopartículas.⁶⁶

Como observamos, para los clústeres y nanopartículas, la situación es mucho más complicada debido a la superposición orbital entre los átomos metálicos, sin embargo para los átomos aislados esta superposición desaparece y sus estructuras electrónicas están fuertemente relacionadas con su entorno de coordinación, siendo especialmente dependientes de los ligandos y disolventes, lo que ha sido intensamente estudiado y definido.⁶⁸⁻⁶⁹

Por lo tanto, los átomos aislados se pueden considerar el último escalón en la reducción del tamaño de la partícula metálica. Estos átomos aislados tienen una estabilidad muy pequeña, por ello se suelen encontrar coordinados a ligandos o en forma de átomos dispersos en una superficie. Estos tienen una energía superficial muy alta y tienden a agregarse⁷⁰, por lo que hace falta tener unas interacciones fuertes tanto con el ligando como con el soporte, dependiendo del tipo de catalizador utilizado.

Como se observa en la Tabla 1.3, a menor tamaño de la partícula, disminuye bastante la estabilidad, por lo que la concentración de las disoluciones debe mantenerse baja para favorecer la estabilidad, pero en contra esto limita la velocidad de la reacción. Para resolver este problema, se pueden utilizar estabilizadores homogéneos en las nanopartículas y clústeres, como por ejemplo

los tetraalquilamonios, o los átomos metálicos pueden ser anclados en un soporte sólido que los estabilice. De esta última manera formamos catalizadores heterogéneos que nos dan muchas ventajas a la hora de reciclar el catalizador.

El control de estos catalizadores sólidos es todavía un reto donde se está realizando mucho trabajo últimamente en el mundo de la catálisis. Para ello, se están utilizando diferentes óxidos metálicos como sílice, alúmina, titania, ceria, etc, también el carbón vegetal y más recientemente materiales 2D como el grafeno o materiales 3D como redes organometálicas o MOFs (metal-organic frameworks, por sus siglas en inglés) o zeolitas.

Estos últimos, MOFs y zeolitas, ofrecen una relación superficie/volumen muy alta, permiten aumentar la carga de metal en el sólido y ofrecen un confinamiento en su interior que favorece la estabilidad de las especies subnanométricas metálicas y las reacciones orgánicas.

En nuestro grupo de investigación, en los últimos años, se han desarrollado diversas técnicas de síntesis de clústeres metálicos dentro de sólidos microporosos como MOFs⁷¹ y zeolitas⁷², donde estas estructuras pueden emular los ligandos orgánicos. Esto constituirá parte de esta tesis doctoral, concretamente en el capítulo 5, por ello pasamos a explicar los sólidos microporosos.

1.4. Materiales microporosos.

Todos los materiales poseen vacíos interatómicos o interiónicos que suelen ser demasiado pequeños para que entre cualquier especie molecular. Sin embargo, hay una clase de materiales cristalinos que contienen vacíos internos y aberturas que son lo suficientemente grandes para que entren y pasen especies moleculares. Estos materiales se denominan microporosos y forman un grupo muy diverso de compuestos que pueden aparecer como minerales naturales o sintéticos. La composición de los materiales microporosos varía desde ser exclusivamente inorgánicos hasta híbridos inorgánicos-orgánicos, y sus aplicaciones varían desde su uso en detergentes hasta anfitriones para nanotubos de carbono superconductores.

Los materiales microporosos forman una clase extremadamente importante de compuestos que tienen un uso anual de varios millones de toneladas por año, y

como área de investigación está creciendo rápidamente con muchos nuevos materiales, modificaciones, propiedades y aplicaciones que se descubren y desarrollan. El alto grado de actividad en el campo se ha disparado en los últimos años, produciéndose actualmente aproximadamente 5000 publicaciones por año (Figura 5.1) en gran medida debido a los MOFs.

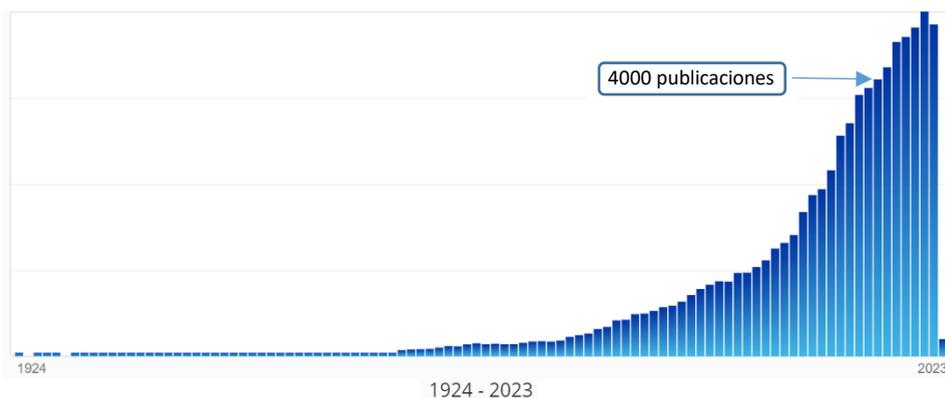


Figura 5.1. Incremento de publicaciones en los últimos años de materiales microporosos (SciFinder).

Los materiales microporosos son materiales cristalinos que contienen jaulas/cavidades o canales interconectados con poros de dimensiones moleculares, normalmente de 2,5 a 20 Å, y tienen una distribución de tamaño de poro extremadamente estrecha. Los canales y cavidades interconectadas están dispuestas para formar sistemas de poros unidimensionales, bidimensionales o tridimensionales dentro del material. Los materiales se caracterizan por su gran área superficial (normalmente $>300 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) y volúmenes de poro ($>0,1 \text{ cm}^3\text{g}^{-1}$). El tamaño y la uniformidad de los poros del material les permiten separar distintas moléculas por sus geometrías respectivas, de ahí que los materiales microporosos se conozcan a menudo como tamices moleculares. Esta propiedad se denomina selectividad de forma, y determina qué moléculas pasan a través del material o se forman en él, ya sea controlando qué molécula reactiva puede entrar en el material microporoso (selectividad reactiva), qué producto puede salir del material (selectividad de producto) o la geometría del estado de transición que se forma en el material (selectividad de estado de transición).⁷³ La gran superficie interna del material microporoso hace que se formen materiales muy activos cuando los

centros funcionales se dispersan por la superficie. Estas propiedades hacen que los materiales microporosos sean especialmente útiles en los ámbitos de la catálisis, el intercambio iónico y la separación (cribado molecular y adsorción), donde tienen sus principales aplicaciones comerciales.

1.4.1. Zeolitas.

Las zeolitas son minerales de aluminosilicato hidratados hechos de tetraedros interconectados de alúmina (AlO_4^{5-}) y sílice (SiO_4^{4-}). Son sólidos con una estructura cristalina tridimensional relativamente abierta, construidos a partir de los elementos aluminio, oxígeno y silicio, con álcali o metales alcalinotérreos (como sodio, potasio y magnesio), más moléculas de agua atrapadas en los espacios entre ellos. Las zeolitas se forman con muchas estructuras cristalinas diferentes, que tienen grandes poros abiertos (a veces llamados cavidades) en una disposición muy regular.

Hay alrededor de 40 zeolitas naturales, que se forman en rocas volcánicas y sedimentarias; según el Servicio Geológico de los Estados Unidos, las formas más comúnmente extraídas incluyen chabazita, clinoptilolita y mordenita. Cientos de estructuras zeolíticas artificiales y sintéticas (alrededor de 150) han sido diseñadas para propósitos específicos; los más conocidos son la zeolita A (comúnmente utilizada como detergente para la ropa), zeolitas X e Y (dos tipos diferentes de faujasitas, utilizadas para craqueo catalítico), y el catalizador de petróleo ZSM-5 (un nombre de marca para pentasil-zeolita), utilizado para isomerización de hidrocarburos.

Las zeolitas son sólidos muy estables que resisten tipos de condiciones ambientales que desafían a muchos otros materiales, las altas temperaturas no les molestan porque tienen puntos de fusión relativamente altos (más de 1000 °C), y no se queman. También resisten altas presiones, no se disuelven en agua u otros disolventes inorgánicos, y no se oxidan en el aire. No se cree que causen problemas de salud, por ejemplo, a través del contacto con la piel o la inhalación, aunque en forma fibrosa, pueden tener efectos cancerígenos.⁷⁴ Dado que no son reactivos y se basan en minerales naturales, no se cree que tengan ningún impacto ambiental dañino.

Lo más interesante de las zeolitas es su estructura abierta, similar a una jaula y la forma en que puede atrapar otras moléculas dentro de ella. Así es como las moléculas de agua y los iones metálicos alcalinos o alcalinotérreos (átomos cargados positivamente con muy pocos electrones, a veces llamados cationes) se convierten en parte de los cristales de zeolita, aunque no necesariamente permanecen allí por siempre. Las zeolitas pueden intercambiar otros iones cargados positivamente por los iones metálicos originalmente atrapados dentro de ellos (técnicamente esto es conocido como *intercambio catiónico*) y, como Cronstedt encontró hace más de 250 años, también pueden ganar o perder sus moléculas de agua muy fácilmente (esto se llama *deshidratación reversible*). Las zeolitas tienen aberturas regulares de tamaño fijo, que permiten pasar moléculas pequeñas directamente a través, para atrapar a las moléculas más grandes; es por eso que a veces son conocidos como *tamices moleculares*. A diferencia de las zeolitas naturales, que se producen en formas aleatorias y tamaños mixtos, las zeolitas de síntesis se fabrican en tamaños muy precisos y uniformes (típicamente de aproximadamente 1 μm a 1 mm de tamaño de partícula) para adaptarse a una aplicación particular; en otras palabras, están hechas de cierto tamaño para atrapar moléculas de cierto tamaño (más pequeño) dentro de ellas.

Aunque la gran mayoría de zeolitas son aluminosilicatos, algunas contienen más alúmina, mientras que otras contienen más sílice. Las zeolitas ricas en alúmina son atraídas por las moléculas polares como el agua, mientras que las zeolitas ricas en sílice funcionan mejor con moléculas no polares.

1.4.2. Utilidad de las zeolitas.

La estructura en forma de jaula de las zeolitas las hace útiles en diferentes usos. Uno de los mayores usos cotidianos de las zeolitas es en ablandadores de agua y filtros de agua. En los “ablandadores de agua de intercambio iónico”, por ejemplo, el agua dura (rica en iones de calcio y magnesio) se canaliza a través de una columna llena de zeolita que contienen sodio, la zeolita atrapa los iones de calcio y magnesio y liberan iones de sodio en su lugar, para que el agua se vuelva más rica en sodio. También se utiliza mucho en el uso diario en detergentes para ropa y lavavajillas, los cuales, contienen zeolitas para eliminar el calcio y el magnesio y ablandar el agua.

Otros dos usos cotidianos muy comunes de las zeolitas son en el control de olores y la utilización como arena para mascotas; en ambos, la estructura cristalina porosa de la zeolita ayuda a atrapar líquidos no deseados y moléculas con olor. Esta es la idea simple, que es tan efectiva en nuestros hogares, pero tienen usos importantes en la industria química.

Las zeolitas se utilizan como catalizadores en la producción de medicamentos (farmacéuticos) y en la industria petroquímica, donde se utilizan en craqueadores catalíticos para romper grandes moléculas de hidrocarburos y convertirlas en gasolina, gasóleo, queroseno, ceras y otros subproductos del petróleo. Lo importante para sus aplicaciones es la estructura porosa de las zeolitas; los numerosos poros de la estructura abierta de una zeolita son como millones de diminutos tubos de ensayo en los que quedan atrapados átomos y moléculas y se producen fácilmente reacciones químicas. Dado que los poros de una zeolita determinada tienen un tamaño y una forma fija, los catalizadores de zeolita pueden actuar selectivamente sobre determinadas moléculas, por ello, a veces se denominan catalizadores selectivos en función de la forma (aunque pueden seleccionar las moléculas sobre las que actúan de otras formas, diferentes de la forma y el tamaño). Como muchos catalizadores, las zeolitas son reutilizables una y otra vez.

Las zeolitas han demostrado ser extremadamente efectivas para eliminar partículas radiactivas procedentes de residuos nucleares y limpieza de suelos contaminados con metales pesados tóxicos. Por ejemplo, tras el desastre nuclear de Fukushima en Japón en 2011, los productores de arroz esparcieron zeolitas en sus campos en un intento de atrapar cualquier contaminante radiactivo persistente. Las zeolitas tienen otros muchos usos, como la producción de hormigón, el acondicionamiento del suelo y la alimentación animal.

1.5. Complejos metálicos.

En 1913, Alfred Werner recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo que fue de gran importancia para el desarrollo de la química de coordinación. En los años que siguieron, numerosos complejos que consistían en iones metálicos y ligandos orgánicos fueron aislados, construyendo así una fuerte conexión entre la química inorgánica y orgánica. Los compuestos de coordinación tienen muchas propiedades

interesantes que encuentran diversas aplicaciones en numerosos aspectos de la vida humana.

El uso de la cooperación metal-ligando por catalizadores bifuncionales de metales de transición ha emergido a la vanguardia de la ciencia de catálisis homogénea. Los ligandos especialmente diseñados pueden servir para una base de Lewis o una función ácida de Lewis, como una lanzadera de aromatización / desaromatización, o como un depósito de electrones con actividad redox reversible.

La catálisis homogénea de metales de transición se utiliza desde hace mucho tiempo para facilitar transformaciones químicas difíciles y obtener productos valiosos.⁷⁵ Esta plataforma ha estado dominada tradicionalmente por los metales preciosos (Pd, Pt, Rh, Ru, Ir) debido a su naturaleza predecible de sufrir pasos elementales-2e en la mayoría de las vías de reacción,⁷⁶ permitiendo algunas de las reacciones más significativas (acoplamiento C-C y C-N, funcionalización de enlaces C-H, metátesis de olefinas, adiciones H-X).⁷⁷ En los últimos 30 años se ha producido un movimiento en la comunidad química para ampliar el uso de los metales más comunes, como los de la primera fila de transición, en la catálisis homogénea,⁷⁸ por su economía, su gran abundancia natural⁷⁹ y su relativa no toxicidad.⁸⁰ Sin embargo, la reactividad de los complejos de metales de transición de segunda y tercera fila no suele ser análoga a la de sus homólogos de primera fila debido a las marcadas diferencias en la estructura electrónica, el solapamiento de orbitales y el carácter de los enlaces. Para avanzar realmente hacia una aplicación generalizada de los metales de la primera fila de transición en catálisis homogénea, es preciso conceptualizar y emplear nuevas estrategias.

El diseño de ligandos auxiliares para ajustar y optimizar las propiedades electrónicas y estructurales de los complejos de metales de transición es una poderosa herramienta que ha permitido a los químicos mejorar los protocolos existentes y ha conducido al descubrimiento de nuevas vías de reacción.⁸¹ Los "ligandos actores" pueden participar directamente en la ruptura/formación de enlaces cruciales, permitiendo así el rápido desarrollo del campo de la catálisis bifuncional metal-ligando.⁸²

La cooperatividad metal-ligando ha experimentado un renacimiento en los últimos 10 años como una potente estrategia mecanicista en catálisis homogénea, especialmente con los metales comunes.⁸³ Con el metal y el ligando trabajando de

forma sinérgica, la actividad y/o selectividad global de un sistema puede alterarse y mejorarse drásticamente.

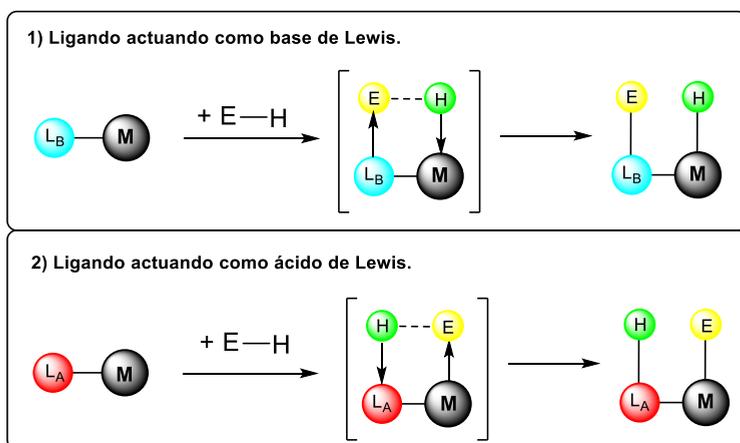
Pueden emplearse múltiples estrategias para utilizar la cooperación metal-ligando para la activación de enlaces en un ciclo catalítico⁸⁴ (Figura 1.6):

(1) Un ligando metálico puede actuar como una base de Lewis, escindiendo sinérgicamente un enlace E-H de sustrato en cooperación con un centro metálico.

(2) Un ligando metálico puede servir como un ácido de Lewis para aceptar electrones de un donante de sustrato con el metal sirviendo como una base de Lewis, para escindir cooperativamente un enlace de sustrato.

(3) Una estructura de ligando quelante aromático puede someterse a desaromatización por desprotonación, sirviendo así como sitio para la activación cooperativa de enlaces con un metal.

(4) Un ligando redox no inocente puede actuar como reservorio de electrones para mantener el estado de oxidación del metal a lo largo de un ciclo catalítico, o puede participar directamente en la activación de enlaces actuando como fuente de radicales.



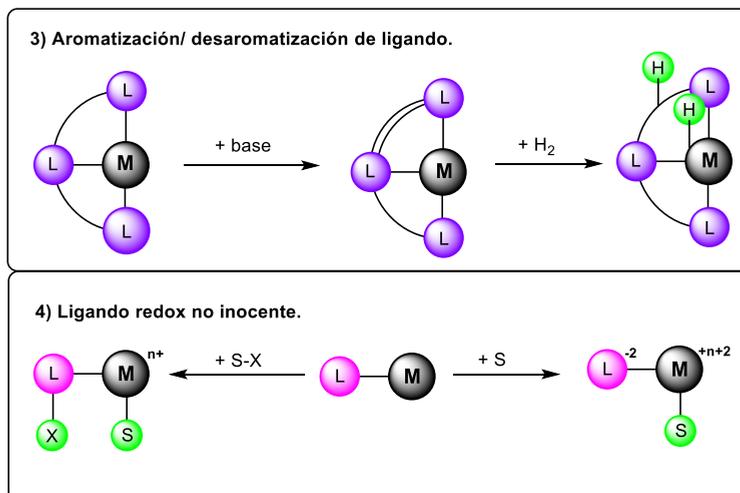


Figura 1.6. Diferentes modos de cooperatividad metal-ligando.

Existen una gran variedad de ligandos para complejos organometálicos, como pueden ser: carbenos, σ -complejos, monóxido de carbono, ligandos dativos de N, O, y S, carbenos *N*-heterocíclicos, sistemas π , pero en este último apartado de la tesis nos vamos a centrar en los ligandos fosfina, que son unos de los más comunes en la química organometálica.

1.5.1. Ligandos fosfina y sus propiedades.

Las fosfinas son notables por su notable capacidad de ajuste electrónico y estérico y su "inocencia"; tienden a evitar participar directamente en reacciones organometálicas, pero tienen la capacidad de modular profundamente las propiedades electrónicas del centro metálico al que están unidas. Además, debido a que la barrera energética para el cambio de fosfinas es bastante alta, los ligandos "quirales en fósforo" pueden aislarse en forma enantioenriquecida e introducirse en los centros metálicos, llevando la asimetría casi tan cerca del metal como puede obtener en los complejos quirales. Estas pueden ser estudiadas fácilmente a través de la resonancia magnética nuclear (RMN) de fósforo (^{31}P), esta es una técnica que simplemente funciona gracias a su naturaleza. Las fosfinas, son moléculas electrónicamente "blandas", que coinciden muy bien con los metales de transición

“blandos” de baja valencia, y las fosfinas pobres en electrones son incluso buenos π -ácidos.

Las fosfinas son ligandos dativos de tipo L que aportan formalmente dos electrones al centro metálico. A diferencia del ligando CO (que es pequeño en tamaño), la mayoría de las fosfinas no son lo suficientemente pequeñas como para formar más de cuatro enlaces con un único centro metálico (y para R grandes, el número es incluso menor). El impedimento estérico se convierte en un problema cuando cinco o más ligandos PR_3 intentan abrirse camino en el espacio alrededor del metal. Una consecuencia interesante de este hecho es que muchos complejos que contienen fosfina no poseen 18 electrones de valencia. Algunos ejemplos son $Pt(PCy_3)_2$, $Pd[P(t-Bu)_3]_2$ y $[Rh(PPh_3)_3]^+$. La mayoría de estos compuestos coordinadamente insaturados son buenos catalizadores.

La formación de puentes por fosfinas es extremadamente rara, pero los ligandos que contienen múltiples donantes de fosfina se unen de forma L_n ($n > 1$) a un único centro metálico. Estos ligandos se denominan quelantes o polidentados para indicar que se adhieren a los centros metálicos a través de múltiples sitios de unión. Por razones entrópicas, los ligandos quelantes se unen a un único centro metálico en múltiples puntos si es posible, en lugar de unirse a dos centros metálicos diferentes (el efecto quelato). Una característica importante de las fosfinas quelantes es el ángulo de mordida, definido como el ángulo P-M-P predominante en complejos conocidos del ligando.

La interacción orbital predominante que contribuye a la unión de la fosfina es la de un par solitario del fósforo que interactúa con un orbital d metálico vacío. La naturaleza electrónica de los grupos R influye en la capacidad de donación de electrones del átomo de fósforo. Por ejemplo, las alquilfosfinas, que poseen enlaces P-Csp³, tienden a ser mejores donantes de electrones que las arilfosfinas, que poseen enlaces P-Csp². La razón es la mayor electronegatividad del orbital híbrido sp² frente al híbrido sp³, que hace que el átomo de fósforo se aferre más a su par solitario cuando se une a un carbono sp². La misma idea se aplica cuando se incorporan a grupos R que retiran y donan electrones: la densidad electrónica en P es baja cuando R contiene grupos que retiran electrones y alta cuando contiene grupos R que donan electrones. Los ligandos (y metales asociados) de la primera

clase se denominan pobres en electrones, mientras que los de la segunda clase son ricos en electrones (Figura 1.7).

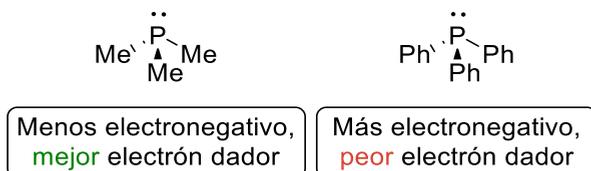


Figura 1.7. Diferencias entre grupos R electrón dador y electrón atractor.

Por otro lado, las propiedades estéricas y electrónicas de las fosfinas varían enormemente. Tolman ideó algunos parámetros que caracterizan las propiedades estéricas y electrónicas de esta clase de ligandos. Para abordar el tema de la estérica, desarrolló la idea del ángulo del cono: el ángulo del vértice de un cono formado por un punto situado a 2,28 Å del átomo de fósforo (una longitud de enlace M-P idealizada) y los bordes más externos de los átomos de los grupos R, cuando los grupos R están replegados todo lo posible. Los ángulos de cono más amplios, razonó Tolman, indican una mayor congestión estérica alrededor del átomo de fósforo. Para abordar la electrónica, Tolman recurrió a la frecuencia de estiramiento del CO (ν_{CO}) de los complejos mixtos fosfina-carbonilo. En concreto, utilizó complejos $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$, donde L es una fosfina terciaria, como patrón. La lógica de Tolman era la siguiente: las fosfinas que donan más electrones se asocian con metales más ricos en electrones, que son mejores en la unión de CO (debido fundamentalmente a energías orbitales más altas). Un mejor *backbonding* de CO corresponde a un ν_{CO} más bajo debido a un orden de enlace C-O disminuido. Por tanto, los mejores ligandos donantes deberían asociarse con valores de ν_{CO} más bajos (y viceversa para los ligandos que retiran electrones).

En muchos complejos metálicos, las fosfinas son a menudo ligandos espectadores, lo que significa que no participan en las reacciones, sino que simplemente se coordinan al metal. Hay, sin embargo, algunas excepciones importantes a esta regla. A menudo se requiere la disociación de un ligando de fosfina para generar un sitio de insaturación coordinativa antes de que puedan comenzar las reacciones catalíticas. Buenos ejemplos son los acoplamientos cruzados que emplean el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ saturado. Este complejo es en realidad solo un precatalizador que debe perder ligandos de fosfina para entrar en el ciclo catalítico de acoplamiento

cruzado. La asociación de fosfina es también un paso importante de muchas reacciones catalíticas.

1.5.2. Aplicaciones industriales de las fosfinas.

La catálisis homogénea es una alternativa eficiente a su contraparte heterogénea en ciertos casos, y permite el acceso a moléculas que no son accesibles a través de catálisis heterogénea. Los ligandos fosfina ofrecen infinitas oportunidades de personalización para procesos catalíticos. La química del fósforo ofrece una diversidad sustancial de estructura, capacidad de ajuste y estabilidad térmica; lo que conduce a su uso en muchos catalizadores metálicos y una gran cantidad de aplicaciones como la fabricación de productos petroquímicos, sabores y fragancias, agroquímicos y productos farmacéuticos, que son unos de los muchos procesos para los que se emplean ligandos catalizadores quirales y aquirales. Las propiedades del ligando varían significativamente, con pequeñas diferencias que tienen un gran impacto en el rendimiento, selectividad y eficiencia de la reacción catalítica. En la Figura 1.8, se puede observar un esquema de proceso que describe la síntesis de los catalizadores, desde el fósforo hasta sus aplicaciones en la industria.

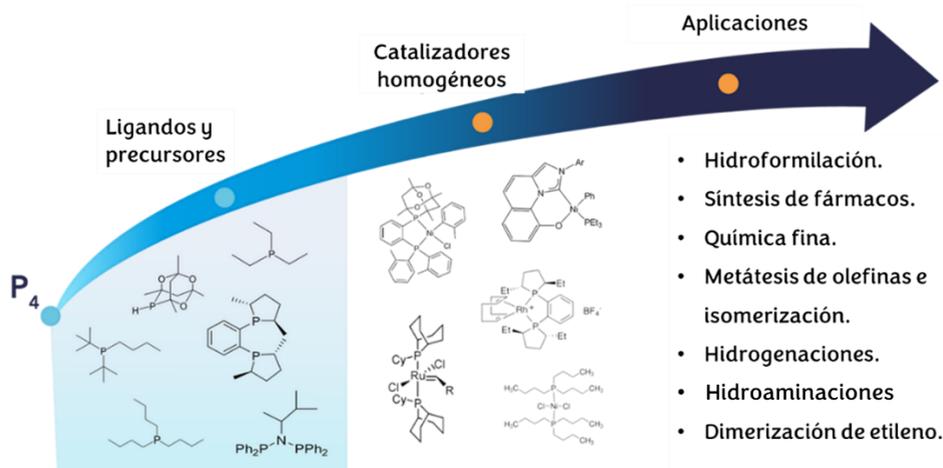


Figura 1.8. Proceso del fósforo hasta llegar a utilizarse como ligando en la industria.⁸⁵

1.6. Referencias.

1. Ertl, G. Wilhelm Ostwald: Founder of Physical Chemistry and Nobel Laureate 1909. *Angew. Chem. Ed. Int.* **2009**, *48*, 6600-6606.
2. a) Cornils, B.; Herrmann, W. A. Concepts in homogeneous catalysis: the industrial view *J. Catal.* **2003**, *216*, 23–31. b) Bhaduri, S.; Mukesh D. Homogeneous catalysis: mechanisms and industrial applications, 2^a ed., *Wiley-VCH*, **2014**. c) Falbe, J.; Bahrmann, H. Homogeneous catalysis-industrial applications. *J. Chem.* **1984**, *61*, 961. d) Parshall, G. W. Industrial applications of homogeneous catalysis. A review. *J. Mol. Cat.* **1978**, *4*(4), 243–270.
3. Hu, X.; Yip, A. C. K. Heterogeneous Catalysis: Enabling a Sustainable Future. *Front. Catal.* **2021**, *1*, 667675.
4. Hagen, J. Industrial Catalysis: A Practical Approach, 3th ed. *Wiley-VCH*, **2015**.
5. Corma, A.; Garcia, H.; Lewis Acids: from conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307- 4365.
6. Heck, R. F. Palladium Reagents in Organic Synthesis. *Academic Press* **1985**.
7. Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis. *Wiley*, **1995**.
8. Herrmann, W. A.; Fischer, R. W.; Groarke, M.; Kuhn, F. E. *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry.* **2002**, *10*, 127-148.
10. Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
11. Corma, A.; Garcia, H. Lewis Acids as Catalysts in Oxidation Reactions: From Homogeneous to Heterogeneous Systems. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3837- 3892.
12. Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A. Palladium in Organic Synthesis: Fundamental Transformations and Domino Processes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959-5989.
13. Fairlamb, I. Unravelling the secrets of palladium. *Chem. Rev.* **2004**, *13*, 2-5.

14. Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
15. Fu, G. C.; Littke, A. F. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.
16. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
17. Kim, Y. M.; Yu, S. Palladium(0)-Catalyzed Amination, Stille Coupling, and Suzuki Coupling of Electron-Deficient Aryl Fluorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1696-16977.
18. Tucker, C. E.; De Vries, J. G. Homogeneous catalysis for the production of fine chemicals. Palladium- and nickel-catalyzed aromatic carbon-carbon bond formation. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 111-118.
19. Griffith W. P. Rhodium and Palladium - Events Surrounding Its Discovery. *Plat. Met. Rev.* **2003**, *47*(4), 175-183.
20. Wollaston, W. H. On a New Metal, Found in Crude Platina. *Phil. Trans. R. Soc. Lon.* **1804**, *94*, 419-430.
21. C. R. Hammond. *The Elements, in Handbook of Chemistry and Physics.* **2004** 81st edition. CRC press.
22. Hetherington, L. E.; Brown, T. J.; Benham, A. J.; Bide, T.; Lusty, P. A. J.; Hards, V. L.; Hannis, S. D.; Idoine, N. E. World mineral statistics. *Brit. Geol. Surv.* **2002-2006**, p. 88.
23. Palladium. United Nations Conference on Trade and Development.
24. Blaser, H. U.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M. Supported palladium catalysts for fine chemicals synthesis. *J. Mol. Cat. A.* **2001**, *173*, 3-18.
25. Dominguez-Quintero, O.; Martinez, S.; Henriquez, Y.; D'Ornelas, L.; Krentzien, H.; Osuna, J. Silica-supported palladium nanoparticles show remarkable hydrogenation catalytic activity. *J. Mol. Cat. A.* **2003**, *197*, 185-191.

26. Pawelec, B.; Mariscal, R.; Navarro, R. M.; van Bokhorst, S.; Rojas S.; Fierro, J. L. G. Hydrogenation of aromatics over supported Pt-Pd catalysts. *Appl. Cat. A*. **2002**, *225*, 223-237.
27. Johansson-Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062– 5085.
28. Wikipedia, the free encyclopedia: Coupling reaction search, visitado 11/01/2023.
30. De Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M. Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More, Vol.3, *Wiley-VCH: Weinheim*, **2014**.
31. Molander, G. A.; Larhed, M.; Wolfe, J. Cross-Coupling Reactions, Workbench ed. *Science of Synthesis Series; Thieme Chemistry: Stuttgart*, **2013**.
32. Molnár, Á. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments, Ed. *Wiley-VCH: Weinheim*, **2013**.
33. Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. Development of Preformed Pd Catalysts for Cross-Coupling Reactions, Beyond the 2010 Nobel Prize *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1147– 1164.
34. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reactions between Ar-X and carbon nucleophiles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986– 5009.
35. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581– 581.
36. Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
37. Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Iodobenzene Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505– 1508.
38. Julia, M.; Duteil, M. Condensation Des Halogénures Aromatiques Avec Les Oléfine Catalysées Par Le Palladium. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790.

39. Julia, M.; Duteil, M.; Grad, C.; Kuntz, E. Etude de La Condensation Des Halogénures Aromatiques Avec Les Oléfine Catalysées Par Le Palladium. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2791– 2794.
40. Wall, V. M.; Eisenstadt, A.; Ager, D. J.; Laneman, S. A. The Heck Reaction and Cinnamic Acid Synthesis by Heterogeneous Catalysis Platinum. *Met. Rev.* **1999**, *43*, 138– 145.
41. Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. Palladium Metal Catalysts in Heck C-C Coupling Reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 249– 274.
42. Seki, M. Recent Advances in Pd/C-Catalyzed Coupling Reactions. *Synthesis* **2006**, *2006*, 2975– 2992.
43. Djakovitch, L.; Köhler, K.; Vries, J. G. The Role of Palladium Nanoparticles as Catalysts for Carbon–Carbon Coupling Reactions. In *Nanoparticles and Catalysis*; Astruc, D., Ed.; *Wiley-VCH: Weinheim*, **2008**, Chapter 10.
44. Köhler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. Supported Palladium Catalysts in Heck Coupling Reactions - Problems, Potential and Recent Advances. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1585– 1601.
45. Heck R. F. Allylation of Aromatic Compounds with Organopalladium Salts *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531 - 5534.
46. Heck R. F. The Palladium-Catalyzed Arylation of Enol Esters, Ethers, and Halides. A New Synthesis of 2-Aryl Aldehydes and Ketones *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* , 5535-5538.
47. Heck R. F. Electronic and steric effects in the olefin arylation and carboalkoxylation reactions with organopalladium compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896-6901.
48. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bol. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
49. Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

50. Dieck, H. A.; Heck, R. F. Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133-1136.
51. Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D. Palladium-catalyzed vinylation of aryl chlorides. Chelate effect in catalysis. *Organometallics*, **1992**, *11*, 1995-1996.
52. Jutand, A.; Mosleh, A. Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl)palladium complexes. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1810-1817.
53. Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; McAllister, T. L.; Jiang, S. A.; Tann, C.-H.; Thiruvengadam, T. K.; Zhang, F. First examples of a tosylate in the palladium-catalyzed Heck cross coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 573 —576.
54. Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. Regioselective Heck Couplings of α,β -Unsaturated Tosylates and Mesylates with Electron-Rich Olefins. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585-5587.
55. Kikukawa, K.; Matsuda, T. Reaction of diazonium salts with transition metals. I. Arylation of olefins with arenediazonium salts catalyzed by zero valent palladium. *Chem. Lett.* **1977**, *6*(2), 159-162.
56. Jeffery T. Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid-liquid phase transfer conditions. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.
57. Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. Catalytic Asymmetric C-C Bond Formation: Asymmetric Synthesis of *cis*-Decalin Derivatives by Palladium-Catalyzed Cyclization of Prochiral Alkenyl Iodides. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
58. Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. Palladium-catalyzed polyene cyclizations of trienyl triflates. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
59. Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. On the Role of Silver Salts in Asymmetric Heck-type Reaction. A Greatly Improved Catalytic Asymmetric Synthesis of *cis*-Decalin Derivatives. *Chem. Lett.*, **1990**, *19*(10), 1953-1954.
60. Sonogashira K. Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*(1-2), 46-49.

61. Crisp, G. T. Variations on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436.
62. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
63. Xu, L.; Chen, W.; Ross, J.; Xiao, J. Palladium-catalyzed regioselective arylation of an electron-rich olefin by aryl halides in ionic liquids. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 295-297.
64. Astruc, D. Nanoparticles and catalysis. *John Wiley & Sons* **2008**.
65. Lu, Y.; Chen, W. Sub-nanometre sized metal clusters: from synthetic challenges to the unique property discoveries. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (9), 3594-623.
66. Liu, L.; Corma, A. Metal Catalysts for Heterogeneous Catalysis: From Single Atoms to Nanoclusters and Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2018**, *118*(10), 4981–5079
67. Buceta, D.; Piñeiro, Y.; Vázquez-Vázquez, C.; Rivas, J.; López-Quintela, M. Metallic Clusters: Theoretical Background, Properties and Synthesis in Microemulsions. *Catalysts* **2014**, *4*, 356– 374.
68. Chaudhuri, P.; Verani, C. N.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. Electronic Structure of Bis(o-iminobenzosemiquinonato)metal Complexes (Cu, Ni, Pd). The Art of Establishing Physical Oxidation States in Transition-Metal Complexes Containing Radical Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2213– 2223.
69. Zaanen, J.; Sawatzky, G. A.; Allen, J. W. Band Gaps and Electronic Structure of Transition-Metal Compounds. *Phys. Rev. Lett.* **1985**, *55*, 418– 421.
70. Yang, X.-F.; Wang, A.; Qiao, B.; Li, J.; Liu, J.; Zhang, T. Singleatom catalysts: a new frontier in heterogeneous catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*(8), 1740-1748.
71. Fortea-Perez, F. R.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Boronat, M.; Leyva- Perez, A.; Corma, A.; Herrera, J. M.; Osadchii, D.; Gascon, J.; Armentano, D.; Pardo, E., The MOF-driven synthesis of supported palladium clusters with catalytic activity for carbene-mediated chemistry. *Nat. Mater.* **2017**, *16*(7), 760-766.
72. Garnes-Portolés, F.; Greco, R.; Oliver-Meseguer, J.; Castellanos-Soriano, J.; Jiménez, M. C.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Pérez-Ruiz, R.; Leyva-Pérez, A. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 293–303.

73. Csicsery, S.M. Catalysis by shape selective zeolites – science and technology. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 841–856.
74. Suzuki, Y. Carcinogenic and fibrogenic effects of zeolites: Preliminary observations. *Env. Res.* **1982**, *27*(2), 433-445.
75. a) Van Leeuwen, P. W. Homogeneous catalysis: understanding the art. *Springer Science & Business Media*, **2006**. b) Calderazzo, F.; Carmona, D.; Catellani, M.; Brintzinger, H.; Clerici, M. G.; Dwyer, C.; Fink, G.; Fraile, J.; Haynes, A.; Howard, P. Metal-catalysis in industrial organic processes. *Royal Society of Chemistry*, **2019**.
76. Elschenbroich, C. Organometallics. *John Wiley & Sons*, **2016**.
77. a) Hartwig, J. F. Evolution of C–H bond functionalization from methane to methodology. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2-24. b) Grubbs, R. H. Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765. (c) Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
78. a) Loup, J.; Dhawa, U.; Pesciaioli, F.; Wencel-Delord, J.; Ackermann, L. Enantioselective C–H Activation with Earth-Abundant 3d Transition Metals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12803-12818. b) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. Earth-abundant transition metal catalysts for alkene hydrosilylation and hydroboration. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15. c) Reed-Berendt, B. G.; Polidano, K.L.; Morrill, C. Recent advances in homogeneous borrowing hydrogen catalysis using earth-abundant first row transition metals. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1595-1607. d) Alig, L.; Fritz, M.; Schneider, S. First-row transition metal (de) hydrogenation catalysis based on functional pincer ligands. *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 2681-2751. e) Vogiatzis, K. D.; Polynski, M. V. ; Kirkland, J. K.; Townsend, J.; Hashemi, A.; Liu, C.; Pidko, E. A. Computational approach to molecular catalysis by 3d transition metals: challenges and opportunities. *Chem. Rev.* **2018**, *119*, 2453-2523. f) Singh, A.; Spiccia, L. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2607-2622. g) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. Rational development of practical catalysts for aromatic carbon–nitrogen bond formation. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818. h) Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen E. J.; Pidko, E. A. Catalytic (de) hydrogenation promoted by non-precious metals–Co, Fe and Mn: recent advances in an emerging field. *Chem.*

Soc. Rev. **2018**, *47*, 1459-1483. i) Tamang, S. R.; Findlater, M. Emergence and applications of base metals (Fe, Co, and Ni) in hydroboration and hydrosilylation. *Molecules* **2019**, *24*(17), 3194. j) Danopoulos, A. A.; Simler, T.; Braunstein, P. N-heterocyclic carbene complexes of copper, nickel, and cobalt. *Chem. Rev.* **2019**, *119*(6), 3730-3961.

79. Wedepohl, K. H. The composition of the continental crust. *Geochim. Cosmochim. Acta* **1995**, *59*, 1217-1232.

80. Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Which metals are green for catalysis? Comparison of the toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150-12162.

81. a) Buchwald, S. L.; Milstein, D. Ligand Design in Metal Chemistry: Reactivity and Catalysis, *John Wiley & Sons*, **2016**. b) Stradiotto M.; Lundgren, R. J. Ligand Design in Metal Chemistry, *Wiley Online Library*, **2016**.

82. a) Grützmacher, H.; Cooperating ligands in catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1814-1818. b) Gunanathan, C.; Milstein, D. Metal–ligand cooperation by aromatization–dearomatization: a new paradigm in bond activation and “green” catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588-602.

83. a) Khusnutdinova, J. R.; Milstein, D. Metal–ligand cooperation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236-12273. b) Fritz, M.; Schneider, S. The Periodic Table II: Catalytic, Materials, Biological and Medical Applications. *D. M. P. MingosSpringer*, **2019**.

84. Elsby, M. R.; Baker, R. T. Strategies and mechanisms of metal–ligand cooperativity in first-row transition metal complex catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8933-8987.

85. www.solvay.com, empresa suministradoras de fosfinas y complejos homogéneos. Página visitada en enero de 2023.

Capítulo 2. Objetivos.

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es el estudio de nuevas reacciones orgánicas de interés catalizadas por paladio. Los objetivos específicos que se han seguido en la tesis son:

1. Búsqueda de reacciones químicas susceptibles de ser catalizadas por paladio con regioselectividades diferentes.
2. Diseño de sustratos de partida para estudiar la regioselectividad en la reacción de Mizoroki-Heck intramolecular.
3. Estudio de diferentes catalizadores de paladio para la reacción de Mizoroki-Heck intramolecular con un sustrato modelo.
4. Optimización de la reacción de Mizoroki-Heck intramolecular regioirregular catalizada por clústeres de paladio.
5. Estudios mecanísticos y cinéticos de la reacción regioirregular de Mizoroki-Heck intramolecular, acompañados de cálculos computacionales para apoyar los resultados experimentales.
6. Estudiar el alcance de la reacción regioirregular intramolecular de Mizoroki-Heck.
7. Diseñar catalizador heterogéneo para la reacción regioirregular de Mizoroki-Heck intermolecular y su correspondiente caracterización.
8. Realizar estudios cinéticos de la reacción intermolecular y hacer un amplio alcance de la reacción.
9. Diseñar una nueva ruta de síntesis de una fragancia que tenga impacto industrial, evitando sustratos de partida ciclados.
10. Estudio de una nueva reacción de macrociclación en alta concentración catalizada por clústeres de paladio y su posterior estudio cinético, mecanístico y computacional.
11. Estudiar el alcance de la reacción de macrociclación en alta concentración basada en la reacción de Mizoroki-Heck y su realización en flujo catalizada con catalizadores sólidos.
12. Diseño de nuevas fosfinas voluminosas basadas en una fragancia comercial, con propiedades catalíticas en reacciones orgánicas catalizadas por paladio.
13. Estudiar la coordinación de las nuevas con paladio y su posterior catálisis en diferentes reacciones orgánicas de interés.

La motivación para llevar la presente tesis doctoral viene de los trabajos previos de nuestro grupo de investigación donde se han estudiado la síntesis y estabilización

de clústeres metálicos en disolución o el diseño de catalizadores sólidos con presencia de metales en su interior o en la superficie, y el uso de esas especies en diferentes reacciones catalíticas. Estos clústeres presentan una actividad catalítica mejor para un gran número de reacciones, debido a su pequeño tamaño y a su mayor cantidad de sitios coordinativamente insaturados, también debido a su mayor homogeneidad en tamaño y topología. El paso siguiente es seguir con la búsqueda de reacciones con una regioselectividad diferente y diseñar catalizadores, ya sean homogéneos o heterogéneos, para intentar mejorarlas.

Capítulo 3. Materiales y métodos.

3.1. General.

Los reactivos químicos empleados para desarrollar la presente tesis doctoral (disolventes, reactivos y catalizadores) han sido obtenidos de casas comerciales generalmente y han sido utilizados sin realizar ninguna purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los compuestos sintetizados, ya sea para utilizarlos como catalizadores, materiales de partida o para demostrar la reactividad de los reactivos/intermedios, estarán caracterizados en este capítulo junto con el procedimiento experimental que se ha empleado para obtenerlos.

3.2. Técnicas instrumentales.

Las técnicas empleadas para llevar a cabo el seguimiento de las reacciones, la caracterización de los compuestos obtenidos y el análisis de las especies activas se detallan a continuación.

- Purificación de los productos orgánicos.

La purificación de los compuestos orgánicos se ha llevado a cabo mediante cromatografía *flash*, en columna, utilizando gel de sílice de 230 m² de área externa, cromatografía preparativa en capa fina (TLC preparativa) utilizando placas de sílice de 20 cm x 20 cm en una cubeta, utilizando como eluyente los mismos disolventes que para la cromatografía en columna (acetato de etilo y hexano) y variando las proporciones dependiendo de la polaridad de nuestro producto. También se ha utilizado la destilación, que en todos los casos se ha realizado en un horno de bolas utilizando vacío.

- *Cromatografía de gases (GC).*

Esta técnica ha sido utilizada para la obtención de los rendimientos de las reacciones y realización de cinéticas de reacción. Todos los rendimientos se han obtenido mediante la técnica de patrón interno, donde la muestra llevaba una cantidad conocida de un compuesto conocido (patrón) que no se consume ni causa interacción con la reacción. Para el análisis se sacan alícuotas de la reacción y mediante las áreas de producto y patrón, aplicando el factor de respuesta (previamente calculado mediante una recta de calibrado) se obtiene la cantidad de producto en ese momento de la reacción. Normalmente el patrón utilizado ha sido *n*-hexadecano y en algunos casos *n*-dodecano dependiendo del punto de ebullición

de nuestros productos y para evitar el solapamiento de señales en el cromatograma. Las medidas por cromatografía de gases de muestras líquidas se han realizado en un instrumento Bruker 430-GC equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsiloxano.

- Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Esta técnica ha sido utilizada para caracterizar todo tipo de productos y subproductos formados durante la reacción mediante su patrón de fragmentación tras ionización, que también se llama la huella dactilar de la molécula. Estas medidas se han llevado a cabo con un instrumento Agilent 6890N equipado con una columna HP-5MS (30m x 0,25 mm x 0,25 μ m) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsilicona y un detector 5973N.

- Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).

Esta técnica se ha utilizado para obtener la masa exacta de algunos productos con una precisión de 0,0001 uma y obtener información del complejo metálico mediante la técnica de inyección directa. Se ha utilizado un equipo Waters XEVO QTOF MS equipado con una columna ACQUIM UPLC BEH C18 (1,7 mm x 2,1 mm x 100 mm).

- Resonancia magnética nuclear (RMN).

Esta técnica se ha utilizado para la caracterización con exactitud de los productos o subproductos de las reacciones. Se han realizado espectros de ^1H , ^{13}C , DEPT, ^{19}F , ^{31}P , NOESY, COSY, etc. tanto en un instrumento Bruker Avance de 300 MHz como en un Bruker Avance de 400 MHz, usando como disolventes CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MEOD, THF- d_8 , D_2O , DMSO- d_6 , etc.

- Espectroscopía ultravioleta-visible de emisión (fluorescencia).

Esta técnica se ha utilizado para confirmar la presencia de clústeres en disolución o en los catalizadores sólidos. Los espectros de fluorescencia se han registrado con un fluorímetro modelo LP S-220B (Photon Technology International) equipado con una lámpara de Xe de 75 W. Las medidas se realizaron al aire a temperatura ambiente en una celda de cuarzo con un paso óptico de 1 cm.

- *Espectroscopía infrarroja (IR).*

Esta técnica se ha utilizado para caracterizar catalizadores sólidos y algunos productos orgánicos con el objetivo de observar rápidamente la presencia de grupos funcionales clave. Para ello se ha utilizado un equipo Jasco FT/IR-4700 equipado con reflectancia total atenuada (ATR).

- *Espectroscopía atómica de emisión por plasma de inducción acoplada (ICPAES).*

Este método se ha utilizado para la obtención de la cantidad de metales presentes tanto para los catalizadores sólidos como en los complejos, todos ellos perfectamente disgregados con ácidos (HF, HNO₃, HCl, etc.) y diluyéndolos con agua. Se utilizó un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción, Varian 715-ES.

- *Análisis elemental (EA).*

Esta técnica se ha utilizado para determinar la cantidad de C, H, N, O de algunos productos orgánicos y de los organocomplejos metálicos utilizados. Para ello se ha utilizado un analizador elemental Fisons CHNS.

- *Espectrofotometría de absorción ultravioleta-visible (UV-vis).*

Esta técnica se ha utilizado para caracterizar catalizadores homogéneos y fosfinas, las medidas se registraron en un espectrofotómetro UV-Vis Agilent Cary 60, en cubetas de 1 cm de ancho y una lámpara de fuente de xenón.

- *Análisis termogravimétrico (TGA).*

Esta técnica se ha utilizado para estudiar la descomposición y la desorción de moléculas de los catalizadores sólidos con la temperatura. Los análisis se han llevado a cabo bajo atmósfera de N₂ seco con una termobalanza Mettler Toledo TGA/STDA 851 operando con una rampa de calentamiento de 10 °C·min⁻¹.

- *Isotermas de adsorción-desorción (Área BET).*

Esta técnica se ha empleado para medir el área superficial de los catalizadores sólidos. Las muestras fueron puestas a alto vacío (10⁻⁶ torr) a 70 °C durante 24 h antes del análisis. Se adsorbió N₂ a una temperatura de 77 K y se empleó el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) para el cálculo del área superficial a partir de las

isotermas de adsorción. El equipo que se ha empleado para estos análisis es un Micromeritics ASAP2020.

- *Espectroscopía fotoelectrónica de rayos-X (XPS).*

Esta técnica se ha utilizado para determinar el contenido metálico en la superficie de los catalizadores sólidos con una profundidad de 20 nm y el estado de oxidación de dichos metales. Se utilizó un espectrómetro SPECS equipado con un analizador multicanal Phoibos 150MCD con radiación $MgK\alpha$ (1253,6 eV). Las energías de enlace se corrigieron referenciándolas respecto a la energía del pico C1s fijado a 284,5 eV.

- *Difracción de Rayos X en polvo (XRD).*

Esta técnica se ha utilizado para caracterizar los diferentes catalizadores sólidos y comprobar que mantenían su estructura tras los intercambios y diferentes manipulaciones. Para ello se ha utilizado un difractómetro CUBIX en geometría de Bragg-Brentano de PANalytical equipado con un detector PANalytical X'Celerator. Se usó radiación de rayos X de $Cu K\alpha$ ($\lambda_1 = 1,5406 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1,5444 \text{ \AA}$, $I_2/I_1 = 0.5$), y un voltaje e intensidad de tubo de 45 kV y 40 mA respectivamente. La longitud del brazo del goniómetro es de 200 mm, y se utilizó una rendija de divergencia variable con un área de muestra irradiada constante de 5 mm. El rango de medida fue de $2,0^\circ$ a $40,0^\circ$ (2θ), con un paso de $0,020^\circ$ (2θ) y un tiempo de medida de 35 segundos por paso. La medida se realizó a temperatura ambiente, rotando la muestra durante la misma a 0,5 revoluciones por segundo.

- *Espectroscopia de absorción transitoria (TAS, detalles).*

El LP980-KS Laser Flash Photolysis Spectrometer (de Edinburgh Instruments) es un sistema combinado para la medición de la absorción transitoria inducida por láser, la cinética de emisión y los espectros, con la capacidad de convertir automáticamente y analizar completamente la información cinética y espectral. El pulso de la sonda es más largo que la ventana de tiempo registrada de una medición, y un monocromador (TMS302-A, rejilla de $150 \text{ líneas}\cdot\text{mm}^{-1}$) dispersa la luz de la sonda después de que haya pasado por la muestra. A continuación, la luz de la sonda puede pasarse a un detector PMT (rango espectral = 200-870 nm) para

obtener la imagen con redisolución temporal. Todos los componentes se controlan mediante el software L900 suministrado por Edinburgh.

- Cálculos computacionales.

Estos experimentos se realizaron por cálculos de química cuántica basados en la teoría funcional de la densidad (DFT) y se realizaron utilizando el funcional B3LYP en combinación con los conjuntos de bases 6-311G** y LANL2DZ, el primero para los átomos de C, H y O y el segundo para los de Pd e I. Las frecuencias vibracionales armónicas se evaluaron al mismo nivel de teoría para caracterizar los verdaderos mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian09.

- Microscopía electrónica de transmisión para zeolitas (TEM).

Estos experimentos se llevaron a cabo por el Dr. Hernández-Garrido en la Universidad de Cádiz. Se grabaron simultáneamente 2048×2048 pares de imágenes HAADF-iDPC utilizando un ángulo de convergencia de 18,6 mrad y una longitud de cámara de 230 mm y ángulos de recogida de 25-153 mrad y 115 mm con un ángulo de recogida de 42-198 mrad. Esta configuración nos permitió optimizar la recogida de las señales en los detectores HAADF y FEI DF4. Para limitar el daño producido por el haz de electrones, se utilizó un protocolo rápido de registro de imágenes combinando una corriente de haz de 5-3 pA, un tiempo de permanencia de 0,63 μs (correspondiente a tasas de dosis de 95-200 $\text{e}/\text{\AA}^2$). Las imágenes iDPC proporcionan imágenes resueltas atómicamente en las que los contrastes están relacionados con el número atómico de los elementos bajo el haz, en lugar de los contrastes aproximadamente dependientes de Z^2 obtenidos en las imágenes HAADF-STEM. Al utilizar un detector de cuatro segmentos, esta técnica permite obtener imágenes de elementos ligeros, como el O, en presencia de otros más pesados (Si, $Z = 14$) en condiciones de muy baja dosis de electrones, un aspecto clave en el análisis estructural a escala atómica de las zeolitas, que son muy sensibles a los haces de electrones.

Para determinar la distribución espacial de las especies metálicas tanto en disolución como dentro de la estructura de la zeolita, se ha aplicado una metodología específica para el análisis digital de las imágenes experimentales, codificada en un script MATLAB de elaboración propia. En primer lugar, para

mejorar la relación señal-ruido, las imágenes HR HAADF-STEM se desnaturalizaron combinando la transformada de Anscombe y las transformadas wavelet no decimadas. A continuación, se aplicó una segmentación totalmente automatizada e independiente del usuario de los contrastes de la imagen mediante técnicas de agrupación (método k-means) para reconocer y clasificar las entidades metálicas, lo que constituye un requisito para garantizar resultados estadísticamente significativos e insesgados. Para apoyar el análisis de agrupación de k-means y la interpretación de los detalles de las imágenes experimentales, se llevó a cabo una simulación de imágenes HR HAADF-STEM utilizando el software TEMSIM. Los modelos estructurales complejos utilizados como entrada en estas simulaciones se construyeron utilizando el software Rhodius desarrollado en la Universidad de Cádiz. Para aproximarse lo más posible a las condiciones de imagen experimentales, se añadió a las imágenes simuladas una mezcla de ruido de Poisson y ruido blanco gaussiano. A continuación, se aplicó la misma metodología utilizada para analizar las imágenes experimentales a las imágenes simuladas deliberadamente corrompidas por el ruido.

3.3. Procedimientos experimentales.

3.3.1. Reacciones regioirregulares intramoleculares de Mizoroki-Heck.

- Procedimiento general A de síntesis de los sustratos *o*-iodoaril cinnamatos correspondientes (**1a-m**).

Se añade una disolución de metil cinnamato (2,0 mmol), alcohol bencílico (2,0 mmol) en heptano (20 mL) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (36 mg, 0,10 mmol, 5 mol%), Na_2CO_3 (10,6 mg, 0,10 mmol, 5 mol%) a un matraz seco de fondo de 25 mL equipado con una barra de agitación magnética, una trampa Dean-Stark con gránulos de tamiz molecular de 4Å y rematado con un refrigerante de reflujo. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo (105 °C) durante 10 horas. Se va controlando la reacción mediante TLC y GC. Una vez acabada se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5mL), se extrae con acetato de etilo 20 mL (x3), se seca la fase orgánica con MgSO_4 , se filtra y se concentra mediante vacío. El crudo de la reacción se purifica mediante cromatografía *flash* en una mezcla de hexano: acetato de etilo (4:1) como eluyente.¹

- Procedimiento general B acoplamiento intramolecular α -selectivo de cinamatos de *o*-yodoarilo (**2a-m**).

En un vial de vidrio de 2 mL equipado con una barra de agitación magnética, se añadieron 0,127 mmol del cinamato de *o*-yodoarilo correspondiente, 1,3 mL de dimetilacetamida, 0,2 mmol de KOAc o K_2CO_3 (estas dos bases dieron sistemáticamente los mismos resultados), 0,1 mmol de bromuro de tetrapropilamonio y $2 \cdot 10^{-3}$ mmol de acetato de paladio (2 mol %). La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó magnéticamente a 140 °C. Periódicamente se sacaron alícuotas (50 μ l), se diluyeron en una disolución del patrón interno en diclorometano y se analizaron por CG. Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 4 mL de agua y la mezcla se extrajo con 3 mL de acetato de etilo (tres veces), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los productos se purificaron por cromatografía flash en una mezcla de hexano: acetato de etilo (9:1) como eluyente. Se utilizó *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) como disolvente en lugar de DMF, ya que este último empieza a descomponerse a temperaturas ~ 140 °C para dar dimetilaminas libres y CO, que pueden desactivar los clústeres. A pesar de utilizar una disolución relativamente concentrada (0,1-0,5 M), el acoplamiento intramolecular procede bien, ya que el acoplamiento intermolecular de **1a(a)-m** no procede en absoluto de acuerdo con el impedimento estérico asociado a los alquenos disustituidos. Obsérvese que las *N*-alquilamidas sin secar son los disolventes elegidos en este caso, ya que generan y estabilizan especies de Pd ultrapequeñas catalíticamente activas para el acoplamiento. Las bases generales para los acoplamientos Mizoroki-Heck funcionaron bien, quizás excepto las aminas, que suelen mostrar un mejor rendimiento, y la presencia de haluros (yoduro y bromuros) como ligandos parece compatible con el acoplamiento regio-irregular, al menos con un exceso inicial de diez veces de bromuro.

3.3.2. Reacciones regioirregulares intermoleculares de Mizoroki-Heck.

- Preparación general de zeolitas básicas e incorporación de Pd^{2+} .

Las zeolitas Y y X disponibles comercialmente, en forma Na^+ , se trataron con una disolución acuosa de acetato de K^+ o Cs^+ , para dar las correspondientes zeolitas K^+ - y Cs^+ - (KY, CsY, KX y CsX). El grado de este primer intercambio es típicamente del

65% y 25% para K^+ y Cs^+ , respectivamente, y se realizaron dos intercambios consecutivos más para aumentar el intercambio catiónico total al 75% y 36% para K^+ y Cs^+ , respectivamente [K(3)Y,...]. Los sólidos resultantes se impregnaron con una disolución acuosa de K_2PdCl_4 en metanol y se dejaron evaporar para obtener zeolitas cargadas con 1% en peso de Pd.² De este modo, no se produce ningún intercambio catiónico adicional, y el Pd se distribuye a lo largo de los canales y cavidades de la zeolita como Pd^{2+} , sin contrapeso adicional de los sitios básicos de la zeolita, ya que el precursor de Pd ($PdCl_4^{2-}$) está presente como anión.

- Preparación de PdCs(n)X.

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética, se introdujeron 10 g de zeolita NaX y 50 mL de una disolución 1M de CsOAc. La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó magnéticamente a 80 °C durante 8 h. Transcurrido este tiempo, el sólido se filtró bajo succión al vacío y se lavó con agua, para dar la zeolita CsX tras secarse en estufa a 110 °C durante 16 h. Este procedimiento se repite una o dos veces más para obtener zeolitas Cs(2)X y Cs(3)X, respectivamente. El sólido obtenido se impregna con una disolución 0,1M de tetracloropaladato de potasio (II) en agua (1,88 mL por 1 gramo de zeolita), y la mezcla se seca en estufa a 100 °C durante 16 h para obtener Pd(1 % en peso)-Cs(n)X. Para Pd al 5 % en peso, la cantidad de precursor de Pd se aumentó cinco veces en la disolución impregnada.

- Procedimiento general C acoplamiento intermolecular α -selectivo de yoduros de arilo y estirenos.

En un vial de 5 mL equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se añadieron 0,1 mmol del iodobenceno correspondiente, 0,3 mmol del estireno correspondiente, 20 mol% de Pd-Cs(3)X y 3 mL de mesitileno (1M). El uso de bases externas, incluyendo Cs_2CO_3 , o acrilato de *n*-butilo como reactivo alqueno, da lugar a β -E-alquenos como únicos productos de la reacción. Debe emplearse una mayor cantidad de Pd catalítico en comparación con el acoplamiento intramolecular en disolución, no sólo por la dificultad inherente del acoplamiento intermolecular, sino también por la necesidad de utilizar un catalizador sólido microporoso embebido en Pd. No se recomienda la deshidratación térmica del Pd-CsX, ya que el Pd es propenso a reducirse y

aglomerarse en negro de Pd. A continuación, la reacción se calentó a 175 °C a reflujo al aire libre. Se extrajeron periódicamente alícuotas del sobrenadante (50 μ l) tras detener la agitación durante unos segundos, y se diluyeron en una disolución de tolueno con el patrón interno, para ser analizadas por CG. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 5 mL de agua y la mezcla se extrajo con 5 mL de acetato de etilo (tres veces), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. A continuación se purificó por cromatografía *flash* en una mezcla de hexano: acetato de etilo (4:1) como eluyente. El radio cinético de los diferentes iodobencenos *para*-sustituídos se calculó sobre la base de la mecánica molecular (MM2) a energía minimizada y también sobre distancias experimentales de rayos X. El sustrato **1a** no es reactivo con ningún catalizador de Pd-zeolita ya que no puede difundirse en los poros de la zeolita.

- Acoplamiento intermolecular α -selectivo en flujo de iodobenceno **5a** y estireno **6a**.

Se cargó una jeringa con una disolución de iodobenceno **5a** (0,143 ml) en mesitileno (38 ml) y estireno **6a** (0,42 ml); y se bombeó la mezcla a presión atmosférica a un caudal de 12,5 ml·h⁻¹ sobre la parte superior de un tubo de acero inoxidable (10 mm de diámetro), donde se colocó un Pd-Cs(2)X (2,4 g) previamente peletizado y tamizado a un tamaño de partícula de 0,4-0,5 mm. El reactor se llenó con lana de vidrio, para favorecer la distribución uniforme del flujo a través del lecho catalizador y evitar vías preferenciales. La temperatura de reacción se mantuvo a 175 °C y las muestras se recogieron por gravedad cada 5 minutos. Se añadieron cantidades conocidas de dodecano como patrón externo y las muestras se analizaron por GC. Una vez completada la reacción, la reactivación del catalizador se realizó in situ calentando a 140 °C mientras se alimentaba el reactor con una disolución de Cs₂CO₃ durante 2 h a 0,5 ml·min⁻¹, y después se secó a 25 °C con una corriente de N₂.

3.3.3. Reacciones de macrociclación Mizoroki-Heck a alta concentración.

- Síntesis del 3-metilpentanodioil dicloruro **13a**.

Una mezcla de ácido 3-metilglutárico **2** (500 mg, 3,42 mmol) y DMF (dos gotas) en cloruro de tionilo (2,48 mL, 34,2 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (5 mL) y se concentró a presión reducida para dar cloruro de diácido **13a** como un aceite amarillo (584 mg, 83 % de rendimiento).

- Síntesis de N^1, N^4 -dimetoxi- N^1, N^4 -dimetilsuccinamida **13b**.

El cloruro de diácido **13a** (3 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,64 g, 6,6 mmol) se suspendieron en CH_2Cl_2 (6 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (1,07 mL, 13,2 mmol) con agitación y, después de 1 min, se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, se evaporó el disolvente y el residuo se repartió entre disolución de HCl 1M (40 mL) y EtOAc (40 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron por rotación para dar un 87 % de rendimiento de **13b** como aceite marrón.

- Síntesis de 9-metilheptadeca-1,16-dieno-7,11-diona **11**.

Se secó un matraz de 100 mL y, tras realizar la sustitución por gas nitrógeno, se colocaron trozos de magnesio (147,5 mg, 5,5 mmol) y se activaron utilizando una pequeña cantidad de bromuro de etilo/THF. Después de eliminar el sobrenadante, con agitación a 40-50 °C, se añadió gota a gota durante 30 min una disolución de cloruro de 5-hexenilmagnesio **7** (652,5 mg, 5,5 mmol) en THF-tolueno (2:1 v:v, 5 mL), y se dejó reposar durante 1 h. Se obtuvo cloruro de 5-hexenilmagnesio **15** (reactivo de Grignard) de color negro. Este reactivo de Grignard **15** se introduce gota a gota en un matraz seco bajo nitrógeno con **13a** o **13b** (5 mmol) en THF (5 mL), a -30 °C, y se deja reaccionar durante 8 h. Después se añaden 10 mL de HCl 1M, se extrae la mezcla con EtOAc (x3), se lava con 10 mL de agua, 10 mL de salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla resultante se purificó por cromatografía flash (30:1, hexano:AcOEt) obteniéndose 974 mg del compuesto **11** (70 % de rendimiento).

- Síntesis de 3-metilciclopentadec-10-en-1,5-diona **10** mediante reacción de macrociclización por metátesis de cierre de anillo (RCM).

A) Con catalizadores de Grubbs: Se añadió una disolución de catalizador de Grubbs (5-10 mol%) en CH₂Cl₂ a una disolución agitada de **11** en CH₂Cl₂ seco desgasificado (0,01 o 0,005M). La disolución resultante se agitó magnéticamente durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío, para obtener un rendimiento del 60-80 % de **10**. B) Con catalizadores de tipo Grela: Se añadió el catalizador correspondiente (1 o 0,1 mol %) a una disolución agitada de dicetona **11** en tolueno seco desgasificado (0,1 o 0,2M). La disolución resultante se agitó magnéticamente durante 16 h a 110 °C, para obtener un rendimiento del 40-60 % del producto **10**.

- Síntesis de 3-metilciclopentadecan-1,5-diona **8** por reacción de hidrogenación.

Se añadieron **10** (17 mg, 0,0678 mmol), i-PrOH (1 ml) y Pd/C al 10 % en peso (4,2 mg, 5,9 mol %, 0,002 mmol) en un vial de 6 mL con una barra magnética. El vial se introdujo en un autoclave y se cargó con hidrógeno a 10 atm de presión. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y, una vez finalizada, se liberó el hidrógeno, filtrándose la mezcla y analizándose por CG. La dicetona **8** se obtuvo en un 99 % de rendimiento.

- Procedimiento general D para la síntesis de los ésteres cinámicos de cadena larga (**36a-g,37a-b**).

Los correspondientes ácidos cinnámicos (1 mmol) y dioles con diferente longitud de cadena (4 mmol, 4 equiv.) se disuelven en 30 mL de tolueno seco. Se añade *p*-TsOH (10 mol %). El recipiente de reacción se equipa con una trampa Dean-Stark parcialmente llena con tamiz molecular de 4 Å y se equipa con un condensador. La reacción se calienta a reflujo y se deja agitar 18 h. A continuación, el producto se concentra a presión reducida y se utiliza cromatografía flash en gel de sílice (*n*-hexano:acetato de etilo) para purificar los correspondientes ésteres **36a-g** y **37a-b**.

- Procedimiento general E para preparar y aislar cinamatos de ω -*o*-yodoarilo (**16a-i**).

Se cargaron en un recipiente de reacción bajo nitrógeno el bromuro de bencil *o*-yodo (178 μ l, 1,5 mmol), la DIPEA (264 μ l, 1,6 mmol) y el éster correspondiente (**36a-g** o **37a-b**, 1 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C (baño de aceite) durante 2 h. Después de que se consumiera completamente el material de partida, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se hidrolizó con una disolución acuosa de HCl (1 M), se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener los productos (**16a-i**) tras purificación.

- Procedimiento general F para la síntesis de los macrociclos (**17a-i**).

En un vial de vidrio de 2 mL equipado con una barra de agitación magnética, se añadieron 0,127 mmol del cinamato de ω -*o*-yodoarilo correspondiente, 0,127 mL de NMP (1M), 0,2 mmol de Na₂CO₃, 0,1 mmol de bromuro de tetrapropilamonio y acetato de paladio (2 mol %). La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó magnéticamente a 140 °C. Periódicamente se extrajeron alícuotas (3 μ l), se diluyeron en una disolución del patrón interno en diclorometano y se analizaron por CG. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 4 mL de agua y la mezcla se extrajo con 3 mL de acetato de etilo (tres veces), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los productos se purificaron por cromatografía flash en una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo (5:1) como eluyente.

- Procedimiento para preparar el compuesto deuterado **d-18a**.

Se preparó 3-(3-((fenil-2-*d*)metoxi)propoxi)cinamato de propilo (**d-18a**) en un vial de vidrio de 2 mL equipado con una barra de agitación magnética; se añadieron 0,127 mmol de 3-((2-yodobencil)oxi)cinamato de propilo **17a**, 0,13 mL de NMP (1M), 0,2 mmol de Na₂CO₃, 0,1 mmol de bromuro de tetrapropilamonio, acetato de paladio (2 mol %) y 10 μ l de D₂O. La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó magnéticamente a 140 °C. Tras 6 h, se enfrió la mezcla de reacción, se extrajeron alícuotas (5 μ l), se diluyeron en una disolución del patrón

interno en diclorometano y se analizaron por GC y GC-MS. Se obtuvo un rendimiento del 70 % de producto deuterado.

- Procedimiento para la síntesis del catalizador sólido Pd₃₋₄/C.

En un matraz de fondo redondo se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 1 g de PdNPs/C disponibles en el mercado (5 % en peso de Pd, seco o húmedo), I₂ (300 mg) y 5 mL de DCE. La mezcla se deja agitando durante 24 h a 60 °C. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla de reacción y se lava con DCE hasta que desaparezca el exceso de I₂. El sólido se seca en estufa a 80 °C durante 18 h y se analiza por ICP-AES, para obtener el % en peso de paladio sobre el catalizador. En nuestro caso, obtuvimos un 3,5 % en peso de paladio sobre el carbón, listo para utilizarse como catalizador en el siguiente paso.

- Procedimiento de macrociclización de **16a** con catalizadores heterogéneos en discontinuo.

En un vial de vidrio de 2 mL equipado con una barra de agitación magnética, se añadieron 0,127 mmol de **16a**, 0,127 mL de *o*-xileno (1M), 0,2 mmol de Cy₂NMe y Pd₃₋₄/C (20 mol % Pd). La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se agitó magnéticamente a 100 °C. Se extrajeron alícuotas (3 µl) periódicamente, se diluyeron en una disolución del patrón interno en diclorometano y se analizaron por CG. Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 4 mL de agua y la mezcla se extrajo con 3 mL de acetato de etilo (tres veces), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, para dar el producto macrociclo deseado **17a**.

- Procedimiento de macrociclización de **16a** con catalizadores heterogéneos en continuo.

En un reactor tubular de ¼ de pulgada de 23 cm de largo, se introduce 1 g de Pd(NCs)/C (3,8 % en peso de Pd):SiO₂ (50:50 en peso) peletizado previamente (0,2-0,4 µm), a este se le pasa con un flujo constante de 0,1 mL/h una disolución de cinamato de ω-yoduro lineal **16a**, *o*-xileno (0,5 M) y Cy₂NMe (1,5 equiv.), y se van tomando muestras para analizar por GC usando dodecano como patrón externo.

3.3.4. Reacciones para la síntesis de fosfinas voluminosas y su posterior catálisis como complejos de paladio.

- Procedimiento para la síntesis de metalil indomuscona **22a**.

Se añadió lentamente una suspensión de amida de sodio (242 mg, 5,6 mmol) en tolueno (1,8 ml) durante 5-10 min (minutos) a una disolución de tolueno 3 M de indomuscona **21** (1 ml, 5,6 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética a temperatura ambiente con agitación continua. Después de 20 min, se añadió al matraz una disolución de tolueno 3 M de cloruro de metalilo (550 μ l, 5,6 mmol) y se continuó agitando durante 12 h mientras la mezcla de reacción se calentaba a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se neutralizó con disolución acuosa de HCl, se extrajo con éter y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna (AcOEt al 2 % en hexano) dio 946 mg (65 % de rendimiento) de metalil indomuscona **22a** como un aceite amarillo.

- Procedimiento para la síntesis de hidroxiiisobutil indomuscona **22b**.

Indomuscona **21** (10 ml, 45 mmol) se añadió lentamente durante 15 min a una suspensión de amida de sodio (2,5 g, 66 mmol) en tolueno (45 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética a temperatura ambiente, bajo agitación continua (750 rpm) y bajo atmósfera de N₂. Luego, la mezcla se calentó a 45 °C. Después de 30 min a 45 °C, se añadió lentamente al matraz óxido de isobutileno (3,5 ml, 66 mmol) y se continuó agitando durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash en columna (AcOEt al 1 % en hexano) dio 8,8 g (70 % de rendimiento) de hidroxiiisobutil indomuscona **22b** como un aceite amarillo.

- Procedimiento de síntesis de **23** a partir de **22a**.

A un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética y que contiene el catalizador (140 mg de pTsOH o 1,0 g de zeolita H-Beta), se añade una disolución de metalil indomuscona **22a** (1,04 g, 4 mmol) en tolueno seco (2 ml). La mezcla de

reacción se abrió al aire y se agitó a 70 °C durante 24 h. Pasado ese tiempo, la mezcla se enfrió (se filtró la zeolita si estaba presente) y se neutralizó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 %. La fase acuosa se extrajo con hexano y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió una alícuota en AcOEt (1 ml) y se filtró a través de un filtro de nailon de 20 μm , y la disolución de filtrado resultante se analizó por GC y GC-MS. El producto se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano al 100 %) para dar **23** como un aceite trasparente (703 mg, 70 %).

- Procedimiento de síntesis del bromuro aromático **24**.

El compuesto aromático **23** (1,95 g, 7,5 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió diclorometano (50 ml) al matraz. Después de disolver el sólido a temperatura ambiente con agitación magnética, se añadió Br_2 (390 μl , 7,5 mmol) gota a gota al matraz. Una vez completada la adición de Br_2 , la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min y luego se trató con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac.), NaHCO_3 (ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Los volátiles se eliminaron por vacío para dar el compuesto de bromuro aromático **24** como un sólido amarillento después de enfriar (2,1 g, 87 % de rendimiento).

- Procedimiento de síntesis de las fosfinas **20a** y **20b**.

El bromuro aromático **24** (340 mg, 1 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo seco de 10 ml equipado con un agitador magnético, se disolvió en THF anhidro (2 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Luego, se añadió gota a gota al matraz *n*-BuLi 2,5 M en hexano (0,5 ml, 1,25 mmol), y la mezcla de reacción resultante cambió de color amarillo a naranja. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a -78 °C durante 15 min adicionales antes de agregar clorodifenilfosfina (Ph_2PCI , 180 μl , 1,0 mmol, 1 eq.) o clorodiclohexilfosfina (*c*-Hex $_2\text{PCI}$, 265 μl , 1,2 mmol, 1,2 eq.). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 90 min con agitación, se inactivó con NH_4Cl (ac.) y se lavó con agua y salmuera consecutivamente. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El producto compuesto derivado de fosfina deseado [(2,2,6,6,7,8,8-heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2*H*-indeno[4,5-*b*]furan-5-il) difenil fosfano para **20a**; (2,2,6,6,7,8,8-heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2*H*-indeno[4,5-

b]furan-5-il) dicitclohexil fosfano para **20b**] se purificó por cromatografía en columna y luego por cromatografía en capa fina preparativa [TLC, AcOEt al 3 % en *n*-hexano; R_f (AcOEt al 10 % en *n*-hexano) = 0,65 para **20a**; R_f (AcOEt al 5 % en *n*-hexano) = 0,5 para **20b**] para dar el compuesto derivado de fosfina deseado (sólido incoloro, 150 mg, 34 % de rendimiento para **20a**; sólido incoloro, 182 mg, 40 % de rendimiento para **20b**) después de eliminar los volátiles a vacío.

- Valoración de paladio y fosfina **20a** por UV-vis y ^{31}P -RMN.

En diferentes matraces de fondo redondo equipados con imanes, se agregan 0.0133 mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 mL de MeOH (para ^{31}P -RMN se usa MeOD) y diferentes cantidades de fosfina 0.5, 1, 2, 3 y 4 equivalentes. La mezcla se deja en agitación durante 10 minutos a 50 °C hasta que tenga un color uniforme sin cambios. Esta disolución con el complejo formado se mide directamente por UV-vis o por ^{31}P RMN. Los datos se tratan para su posterior análisis.

- Síntesis de complejos de paladio con **20a** y **20b**.

En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se agregan 0,133 mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,266 mmol de fosfina **20a** o **20b** y 50 mL de MeOH para **20a** (50 mL de THF para **20b**), y se dejan en agitación a 50 °C durante 10 minutos hasta la completa formación del complejo (color estable), se concentra al vacío y se obtiene el complejo sólido para utilizarlo como catalizador en las reacciones posteriores.

- Procedimiento típico para la reacción de telomerización.

Se introducen 100 μL (1 mmol) de isopreno, 0,05 mmol de NaOMe, 0,01 mmol de complejo con **20a** (1 mol %) y 250 μL de MeOH (4M) en un vial de vidrio sellado de 2 mL. La mezcla se agita durante 1 hora a 60 °C, tomando alícuotas de 5 μL para su análisis por GC (la alícuota se diluye en DCM con *n*-dodecano como patrón externo para ver el proceso de reacción). Una vez finalizada, se filtra 1 mL de agua, y se extrae con acetato de etilo (2 mL x 3 veces), se lava con salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra a un matraz de 50 mL, y se elimina el disolvente in vacuo. Para purificar el complejo, se realiza por cromatografía flash sobre sílice con una mezcla (1:100, EtOAc:Hexano), obteniéndose el éter correspondiente con un rendimiento del 98%.

- Procedimiento típico para la reacción de Buchwald-Hartwig.

Se mezclaron cloruro de arilo (0,25 mmol), amina (0,5 mmol), NaOtBu (36 mg, 0,374 mmol), Pd(OAc)₂ (3,6 mg, 2,5 mol %), fosfina **20b** (7,7 mg, 7,5 mol %) en dioxano (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de aire y se monitorizó por GC/GC-MS. Cuando finalizó la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un eluyente gradiente de 5-30 % de acetato de etilo en hexano, para dar el producto deseado.

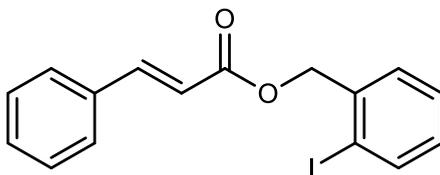
- Procedimiento típico para la reacción de Suzuki.

Se mezclaron cloruro de arilo (0,12 mmol), ácido borónico (0,19 mmol), Cs₂CO₃ (81,45 mg, 0,25 mmol), Pd(OAc)₂ (1,7 mg, 3 mol %), fosfina **20b** (3,4 mg, 5 mol %) en dioxano (0,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de aire y se monitorizó por GC/GC-MS. Cuando finalizó la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con Et₂O tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un eluyente gradiente de 5 % de acetato de etilo en hexano para dar el producto deseado.

3.4. Caracterización de compuestos orgánicos. (Se indican procedimientos particulares cuando procede).

2-Iodobencil cinamato (1a)

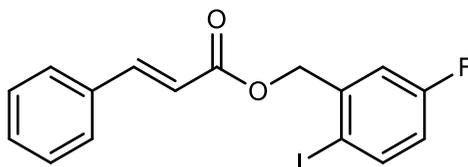
El compuesto se preparó según el procedimiento general A utilizando metil cinamato (238 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniéndose un rendimiento del 60 % de producto aislado como sólido amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 7.03 (dd, $J = 17.0, 9.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,47 (s), 145,51 (s), 139,55 (s), 138,48 (s), 134,31 (s), 130,42 (s), 129,85 (s), 129,52 (s), 128,90 (s), 128,36 (s), 128,15 (s), 117,60 (s), 98,38 (s), 70,08 (s). **GC-MS**: 364.0.

5-Fluoro-2-iodobencil cinamato (1b)

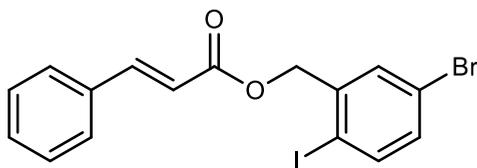
El compuesto se preparó según el procedimiento general A usando metil cinamato (238 mg, 1 equiv.), (5-fluoro-2-yodofenil)metanol (370 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniéndose un rendimiento del 25 % de producto aislado como sólido naranja.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 3H), 7.19 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.80 (td, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,37 (s), 164,90 (s), 161,61 (s), 146,03 (s), 140,92 (d, $J = 7,4$ Hz), 140,71 (d, $J = 7,7$ Hz), 134,37 (s), 130,69 (s), 128,72 (d, $J = 54,7$ Hz), 117,42 (s), 117,11 (d, $J = 21,8$ Hz), 116,49 (d, $J = 23,5$ Hz), 90,26 (d, $J = 3,3$ Hz), 69,56 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -113,27 (ddd, $J = 9,4, 8,1, 5,5$ Hz). **GC-MS**: 382.0.

5-Bromo-2-iodobencil cinamato (1c)

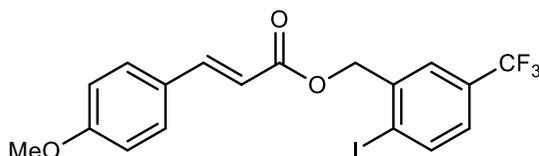
El compuesto se preparó según el procedimiento general A utilizando metil cinamato (238 mg, 1 equiv.), (5-bromo-2-yodofenil)metanol (460 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniéndose un 28 % de rendimiento del producto aislado como sólido amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 3H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,34 (s), 146,01 (s), 140,77 (s), 140,63 (s), 134,27 (s), 132,87 (s), 132,08 (s), 130,66 (s), 129,03 (s), 128,33 (s), 122,84 (s), 122,84 (s), 117,31 (s), 95,82 (s), 69,39 (s). **GC-MS**: 441.9.

2-Iodo-5-(trifluorometil)bencil-(*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato (**1f**)

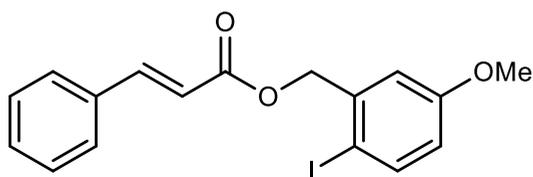
El compuesto se preparó según el procedimiento general A usando (*E*)-3-(4-metoxifenil) acrilato de metilo (283 mg, 1 equiv.), (2-yodo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (444 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniéndose un 53 % de rendimiento del producto aislado como un sólido naranja.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,71 (s), 161,83 (s), 145,86 (s), 140,22 (s), 140,08 (s), 131,35 (s), 130,92 (s), 130,10 (s), 127,10 (s), 125,92 (dd, $J = 46,4, 3,7$ Hz), 122,14 (s), 114,69 (s), 114,55 (s), 102,11 (s), 69,42 (s), 55,53 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -62,85 (s). **GC-MS**: 462.0.

2-Iodo-5-metoxibencil cinamato (1d)

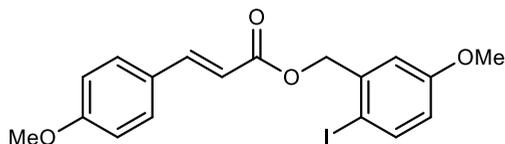
El compuesto se preparó según el procedimiento general A usando metil cinamato (238 mg, 1 equiv.), (2-yodo-5-metoxifenil)metanol (388 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniéndose un 47 % de rendimiento del producto aislado como sólido amarillo.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.80 (s, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 166,52 (s), 160,20 (s), 145,67 (s), 140,11 (s), 139,57 (s), 134,45 (s), 130,56 (s), 129,04 (s), 128,29 (s), 117,71 (s), 115,83 (s), 115,70 (s), 86,53 (s), 70,06 (s), 55,55 (s). **GC-MS**: 394.0.

2-Iodo-5-metoxibencil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato (1e)

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando (*E*)-3-(4-metoxifenil) acrilato (283 mg, 1 equiv.), (2-yodo-5-metoxifenil) metanol (388 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 ml, 0,1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un 63 % de rendimiento del producto aislado como sólido blanco.

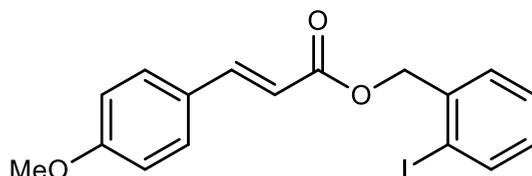


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). **¹³C**

RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166,82 (s), 161,65 (s), 160,18 (s), 145,32 (s), 140,05 (s), 139,72 (s), 129,95 (s), 127,95 (s), 115,63 (s), 115,11 (s), 114,47 (s), 114,08 (s), 86,46 (s), 69,88 (s), 55,52 (s), 55,48 (s). **GC-MS**: 424.0.

2-Iodo bencil (*E*)-3-(4-metoxifenil)acrilato (**1g**)

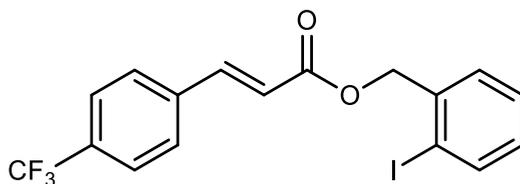
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando acrilato de (*E*)-3-(4-metoxifenil) (283 mg, 1 equiv.) (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 ml, 0,1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido blanco del 73 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.25 (m, 4H), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,74 (s), 161,51 (s), 145,18 (s), 139,50 (s), 138,64 (s), 129,86 (s), 129,79 (s), 129,43 (s), 128,37 (s), 127,02 (s), 115,00 (s), 114,36 (s), 98,34 (s), 69,90 (s), 55,37 (s). **GC-MS**: 394.0.

2-Iodo bencil (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato (**1h**)

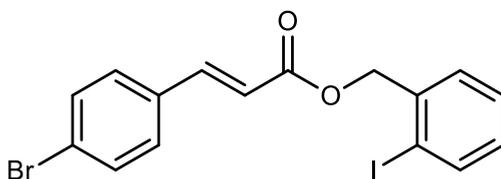
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando metil (*E*)-3-(4-(trifluorometil fenil) acrilato (338 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil) metanol (345 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 ml, 0,1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 75 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.64 (s, 4H), 7.50 – 7.31 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,01 (s), 143,71 (s), 139,79 (s), 138,43 (s), 137,85 (s), 132,07 (q, $J = 32,6$ Hz), 130,15 (s), 129,83 (s), 128,55 (s), 128,41 (s), 128,41 (s), 126,03 (q, $J = 3,8$ Hz), 120,40 (s), 98,66 (s), 70,49 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -62,83 (s). **GC-MS**: 432.0.

2-Iodo bencil (*E*)-3-(4-bromofenil)acrylate (**1i**)

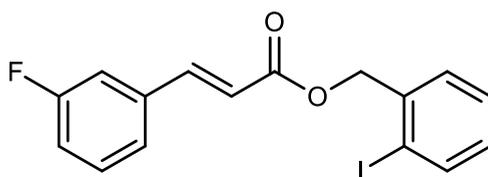
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando metil (*E*)-3-(4-bromofenil)acrilato (354 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido marrón del 58 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,27 (s), 144,19 (s), 139,67 (s), 138,46 (s), 133,32 (s), 132,26 (s), 130,03 (s), 129,69 (s), 129,62 (s), 128,49 (s), 124,81 (s), 118,41 (s), 98,58 (s), 70,28 (s). **GC-MS**: 442.9.

2-Iodo bencil (*E*)-3-(3-fluorofenil)acrilato (1j)

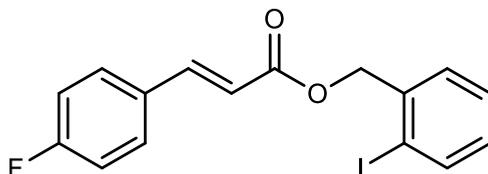
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando metil (*E*)-3-(3-fluorofenil)acrilato (265 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 73 %.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 5H), 7.16 – 7.00 (m, 2H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 166,09 (s), 163,01 (d, J = 246,9 Hz), 144,08 (d, J = 2,7 Hz), 139,60 (s), 138,34 (s), 136,56 (d, J = 7,7 Hz), 130,47 (d, J = 8,3 Hz), 129,96 (s), 129,61 (s), 128,41 (s), 124,16 (d, J = 2,9 Hz), 119,04 (s), 117,29 (d, J = 21,4 Hz), 114,40 (d, J = 22,0 Hz), 98,47 (s), 70,23 (s). **¹⁹F RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ -112,27-112,53 (m). **GC-MS**: 382.1.

2-Iodo bencil (*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (1k)

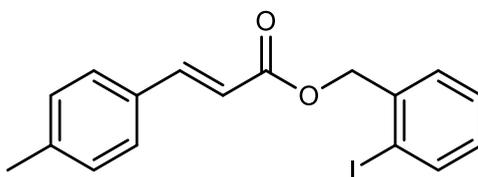
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando metil (*E*)-3-(4-fluorofenil)acrilato (265 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 ml, 0,1 M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 70 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.14 – 6.96 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,40 (s), 164,02 (d, $J = 251,6$ Hz), 144,25 (s), 139,63 (s), 138,48 (s), 130,61 (d, $J = 3,4$ Hz), 130,13 (d, $J = 8,5$ Hz), 129,98 (s), 129,63 (s), 128,46 (s), 117,40 (d, $J = 2,3$ Hz), 116,15 (d, $J = 21,9$ Hz), 98,54 (s), 70,18 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -109,11 (tt, $J = 8,5, 5,4$ Hz). **GC-MS**: 382.0.

2-Iodobencil (*E*)-3-(*p*-tolil)acrilato (**1**)

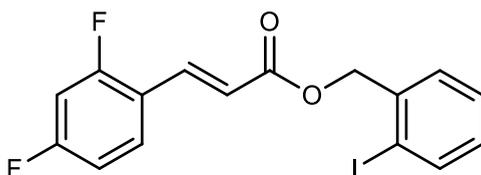
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general A utilizando metil (*E*)-3-(*p*-tolil)acrilato (259 mg, 1 equiv.), (2-yodofenil)metanol (345 mg, 1 equiv.), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (26 mg, 5 mol %), Na_2CO_3 (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 60 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.39 – 7.16 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.89 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,63 (s), 145,54 (s), 140,88 (s), 139,53 (s), 138,58 (s), 131,59 (s), 129,84 (s), 129,67 (s), 129,48 (s), 128,39 (s), 128,20 (s), 116,49 (s), 98,41 (s), 69,99 (s), 21,55 (s). **GC-MS**: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IO}_2$: 378,01, encontrado: 378.1.

2-yodobencil (*E*)-3-(2,4-difluorofenil)acrilato (1m)

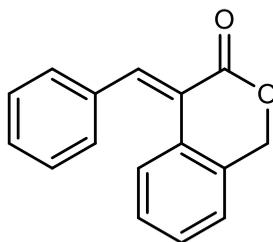
El compuesto se preparó según el procedimiento general A utilizando acrilato de metil(*E*)-3-(2,4-difluoro fenil) (291 mg, 1 equiv.), (2-yodo fenil) metanol (345 mg, 1 equiv.), Fe(acac)₃ (26 mg, 5 mol %), Na₂CO₃ (8 mg, 5 mol %) y heptano (14,7 ml, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo un rendimiento del producto del 60 % del producto aislado como sólido amarillo.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.79 (m, 2H), 6.55 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 166,20 (s), 164,02 (dd, J = 254,0, 12,3 Hz), 161,71 (dd, J = 257,0, 12,0 Hz), 139,59 (s), 138,36 (s), 137,11 (s), 130,33 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz), 129,92 (s), 129,58 (s), 128,39 (s), 119,79 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz), 118,92 (dd, J = 11,9, 3,9 Hz), 112,11 (dd, J = 21,7, 3,7 Hz), 104,69 (t, J = 25,6 Hz), 98,42 (s), 70,22 (s). **¹⁹F RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ -105,50 – -105,72 (m), -109,36 – -109,54 (m). **GC-MS**: 400.1.

(*E/Z*)-4- Bencilidenisocroman-3-ona (2a)

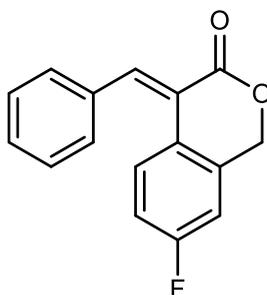
El compuesto se preparó según el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1a** (30 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropil amonio (28 mg, 0,8 equiv.), K₂CO₃ (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0,6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 4:1) con un 73 % de rendimiento del producto aislado como aceite amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 – 6.93 (m, 10H), 5.31 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,73 (s), 138,92 (s), 134,49 (s), 132,62 (s), 129,63 (s), 129,47 (s), 128,75 (s), 128,59 (s), 128,38 (s), 128,08 (s), 127,55 (s), 125,35 (s), 125,24 (s), 69,40 (s). **GC-MS**: 236.1.

(*E/Z*)-4-Benciliden-7-fluoroisocroman-3-ona (2b)

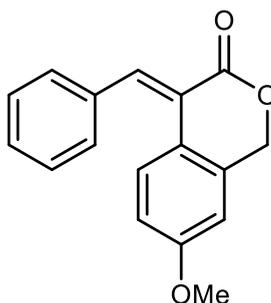
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1b** (32 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1.3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 2:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido naranja del 70 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 6.85 (m, 9H), 5.28 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,30 (s), 161,58 (s), 138,95 (s), 134,41 (s), 134,20 (s), 130,61 (s), 129,41 (s), 129,07 (s), 128,92 (s), 128,44 (s), 128,30 (s), 115,77 (s), 115,48 (s), 68,84 (s). **GC-MS**: 254.1.

(E/Z)-4-Benciliden-7-metoxisocroman-3-ona (2d)

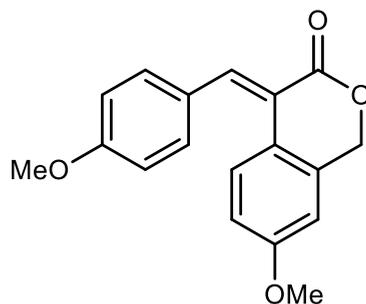
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1d** (34 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 2,8:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 96 %.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,92 (s), 159,99 (s), 137,10 (s), 135,05 (s), 134,35 (s), 129,50 (s), 129,21 (s), 128,85 (s), 128,45 (s), 125,57 (s), 124,88 (s), 114,37 (s), 110,36 (s), 69,52 (s), 55,67 (s). **GC-MS**: 266.1.

(E/Z)-7-Metoxi-4-(4-metoxibenciliden)isocroman-3-ona (2e)

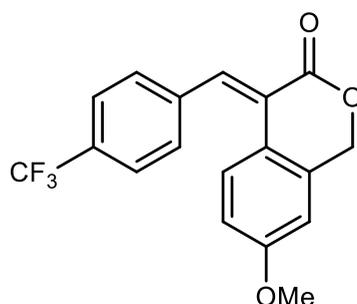
El compuesto se preparó según el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1e** (38 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0,8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0,6 mg, 2 mol %) y dimetil acetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 1.4:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 98 %.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.38 (m, 4H), 6.99 – 6.65 (m, 4H), 5.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 160,63 (s), 160,54 (s), 159,53 (s), 138,36 (s), 136,77 (s), 131,15 (s), 129,03 (s), 128,62 (s), 127,03 (s), 125,10 (s), 114,01 (s), 113,69 (s), 110,14 (s), 69,21 (s), 55,42 (s), 55,30 (s). **GC-MS:** 296.1.

(*E/Z*)-7-Metoxi-4-(4-(trifluorometil)benciliden)isocroman-3-ona (2f)

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando yodoaril cinamato **1f** (43 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K₂CO₃ (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetil acetamida (1.3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 1,7:1) con un 74 % de rendimiento de producto aislado como sólido naranja.

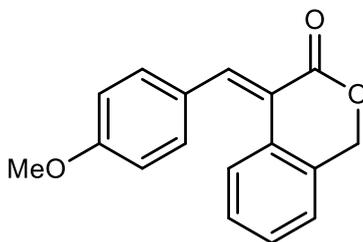


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 – 7,44 (m, 6H), 7,07 – 6,88 (m, 1H), 6,81 – 6,70 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 168,26 (s), 160,33 (s), 137,95 (s), 136,04 (s), 134,70 (s), 130,28 (s), 129,58 (s), 129,16 (s), 125,79 (s), 125,73

(s), 125,68 (s), 125,21 (s), 114,62 (s), 114,45 (s), 69,49 (s), 55,63 (s). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ 5,91 (s). **GC-MS**: 334.1.

(E/Z)-4-(4-Metoxibenciliden)isocroman-3-ona (2g)

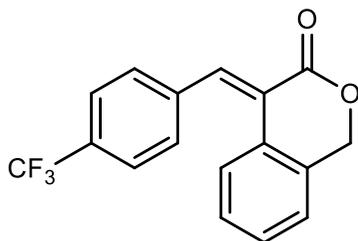
El compuesto se preparó según el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1g** (34 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0,8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0,6 mg, 2 mol %) y dimetil acetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 1:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 90 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 – 7.33 (m, 6H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 169,16 (s), 161,00 (s), 138,85 (s), 131,51 (s), 129,27 (s), 128,34 (s), 128,08 (s), 127,84 (s), 127,30 (s), 125,43 (s), 124,41 (s), 123,78 (s), 113,92 (s), 69,38 (s), 55,48 (s). **GC-MS**: 266.1.

(E/Z)-4-(4-(trifluorometil)benciliden)isocroman-3-ona (2h)

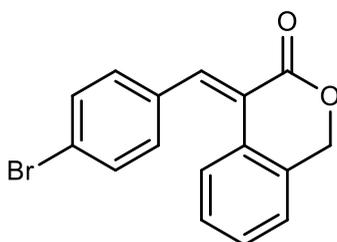
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1h** (39 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0,8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0,6 mg, 2 mol %) y dimetil acetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 1,3:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido naranja del 90 %.



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.27 (m, 1H), 5.35 (s, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,36 (s), 138,10 (s), 136,87 (s), 132,94 (s), 130,48 (s), 129,78 (s), 129,59 (s), 129,30 (s), 129,00 (s), 128,50 (s), 127,71 (s), 125,71 (s), 124,74 (s), 124,22 (s), 69,63 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -62,84 (s). **GC-MS**: 304.1.

(*E/Z*)-4-(4-Bromobenciliden)isocroman-3-onea (2i)

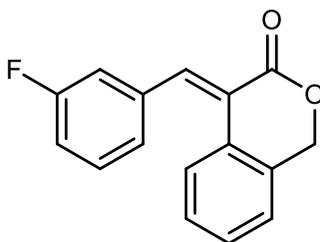
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1i** (40 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetil acetamida (1.3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 2:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido marrón del 98 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.27 (m, 8H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 5.32 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,40 (s), 138,58 (s), 137,26 (s), 134,69 (s), 131,95 (s), 131,48 (s), 130,89 (s), 128,78 (s), 128,16 (s), 127,32 (s), 125,42 (s), 124,42 (s), 123,86 (s), 69,33 (s). **GC-MS**: 314.0.

(E/Z)-4-(3-Fluorobenciliden)isocroman-3-ona (2j)

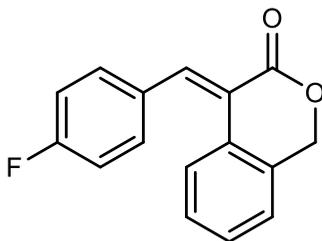
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1j** (32 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0,8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1,3 mL, 0,1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 2:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 99 %.



RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 – 6.97 (m, 8H), 5.33 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168,32 (s), 138,33 (d, $J = 2,6$ Hz), 137,09 (d, $J = 2,5$ Hz), 132,61 (s), 130,40 (s), 129,29 (s), 128,87 (s), 128,50 (s), 128,17 (s), 127,48 (s), 126,30 (s), 125,37 (s), 124,43 (s), 123,91 (s), 69,36 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -110,09 – -112,64 (m). **GC-MS**: 254.1.

(E/Z)-4-(4-Fluorobenciliden)isocroman-3-ona (2k)

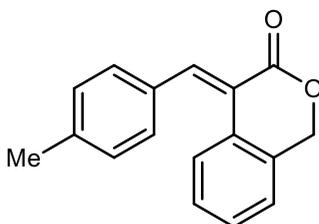
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1k** (32 mg, 0.127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1.3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (*E/Z* 1.9:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido naranja del 97 %.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.27 (m, 5H), 7.23 – 6.86 (m, 4H), 5.31 (s, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 168,36 (s), 162,22 (s), 138,87 (s), 132,66 (s), 131,48 (s), 131,37 (s), 128,62 (s), 128,08 (s), 127,25 (s), 125,40 (s), 124,37 (s), 123,81 (s), 116,01 (s), 69,31 (s). **¹⁹F RMN** (282 MHz, CDCl₃) δ -109,91 – -110,10 (m). **GC-MS:** 154.1.

(E/Z)-4-(4-Methylbenzylidene)isocroman-3-ona (2I)

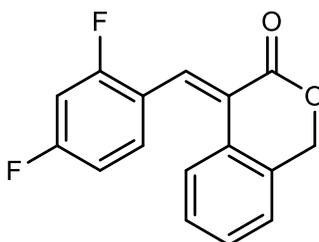
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1I** (32 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0.8 equiv.), K₂CO₃ (27 mg, 1,5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) dimetilacetamida (1,3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 2,3:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 73 %.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.33 (m, 5H), 7.16 – 6.77 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 168,88 (s), 140,31 (s), 139,02 (s), 132,48 (s), 130,72 (s), 130,47 (s), 129,49 (s), 129,35 (s), 129,14 (s), 128,32 (s), 127,94 (s), 127,36 (s), 124,21 (s), 69,28 (s), 21,48 (s). **GC-MS:** 250.1.

(E/Z)-4-(2,4-Difluorobenciliden)isochroman-3-ona (2m)

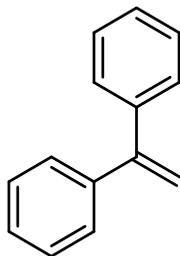
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general B utilizando iodoaril cinamato **1m** (35 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.), bromuro de tetrapropilamonio (28 mg, 0,8 equiv.), K_2CO_3 (27 mg, 1.5 equiv.), acetato de paladio (II) (0.6 mg, 2 mol %) y dimetilacetamida (1,3 mL, 0.1M). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, obteniendo una mezcla de isómeros (E/Z 2,2:1) con un rendimiento del producto aislado como sólido amarillo del 95 %.



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 14.7, 8.1$ Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H), 6.85 – 6.65 (m, 2H), 5.26 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169,00 (s), 161,12 (s), 160,22 (s), 137,98 (s), 132,40 (s), 130,98 (s), 130,11 (s), 128,84 (s), 128,23 (s), 126,71 (s), 125,27 (s), 123,94 (s), 118,01 (s), 111,56 (s), 111,06 (s), 69,32 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -106,44 – -107,53 (m), -108,32 – -108,50 (m). **GC-MS**: 272.0.

1,1-Difenileteno (7a)

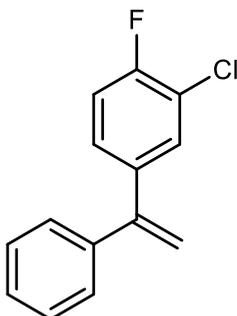
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), estireno (31,3 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1% en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 70 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.28 (m, 10H), 5.47 (s, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 150,25 (s), 141,67 (s), 128,42 (s), 128,31 (s), 127,85 (s), 114,40 (s). **GC-MS:** 364.0.

2-Cloro-1-fluoro-4-(1-fenilvinil)benceno (7b)

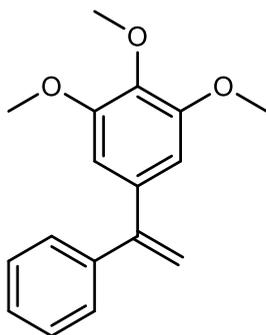
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando 2-cloro-1-fluoro-4-iodobenceno (26 mg, 1 equiv.), estireno (31.3 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0.03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 75 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.20 (ddd, $J = 8.5, 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 159,38 (s), 148,11 (s), 140,65 (s), 138,73 (s), 130,31 (s), 128,37 (s), 128,11 (s), 128,03 (s), 127,94 (s), 116,36 (s), 116,08 (s), 115,10 (s). **GC-MS:** 232.0.

1,2,3-Trimetoxi-5-(1-fenilvinil)benceno (7c)

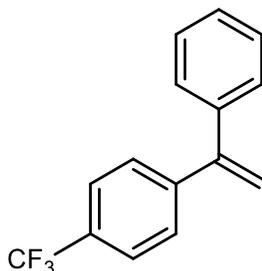
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando 5-iodo-1,2,3-trimetoxibenceno (30 mg, 1 equiv.), estireno (31,3 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 61 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.31 (m, 5H), 6.56 (s, 2H), 5.44 (dd, $J = 5.9$, 1.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 6H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 153,07 (s), 150,24 (s), 141,37 (s), 138,12 (s), 137,35 (s), 128,39 (s), 128,29 (s), 127,97 (s), 113,99 (s), 105,94 (s), 61,03 (s), 56,31 (s). **GC-MS**: 270.1.

1-(1-Fenilvinil)-4-(trifluorometil)benceno (7d)

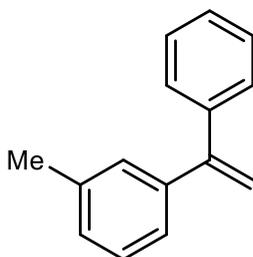
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), 1-(trifluorometil)-4-vinilbenceno (52 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 48 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 43.1, 8.1$ Hz, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 5.54 (dd, $J = 14.8, 0.8$ Hz, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 149,17 (s), 145,27 (s), 140,82 (s), 132,49 (s), 129,13 (d, $J = 24,2$ Hz), 128,71 (s), 128,52 (s), 128,30 (s), 128,24 (s), 125,32 (q, $J = 3,8$ Hz), 116,02 (s). **^{19}F RMN** (282 MHz, CDCl_3) δ -62,47 (s). **GC-MS:** 248.0.

1-Metil-3-(1-fenilvinil)benceno (7e)

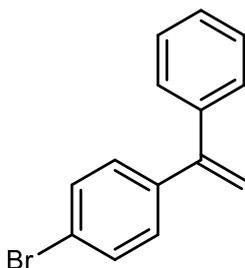
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), 1-metil-3-vinilbenceno (35,5 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 62 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 150,19 (s), 141,63 (s), 141,50 (s), 137,72 (s), 128,46 (s), 128,27 (s), 128,13 (s), 128,05 (s), 126,49 (s), 125,45 (s), 123,72 (s), 114,11 (s), 21,42 (s). **GC-MS:** 194.1.

1-Bromo-4-(1-fenilvinil)benceno (7f)

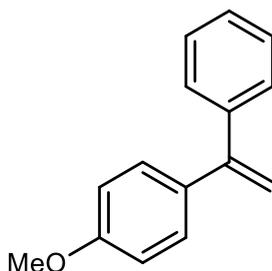
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), 1-bromo-4-vinilbenceno (55 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 57 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H). **GC-MS**: 258.0.

1-Metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno (7g)

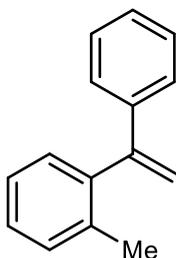
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), 1-metoxi-4-vinilbenceno (40,3 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 32 %.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 159,58 (s), 149,75 (s), 142,07 (s), 134,24 (s), 129,63 (s), 128,56 (s), 128,36 (s), 127,89 (s), 113,77 (s), 113,19 (s), 55,55 (s). **GC-MS:** 210.1.

1-Metil-2-(1-fenilvinil)benceno (7k)

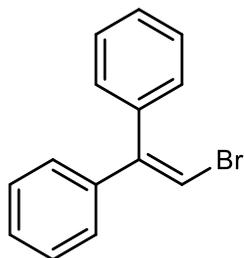
El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), 1-metil-2-vinilbenceno (35,5 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto del 79 % del producto aislado como aceite amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.24 (m, 5H), 7.24 – 7.17 (m, 4H), 5.77 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H). **GC-MS:** 194.1.

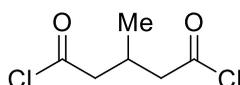
(2-Bromoeteno-1,1-diil)dibenceno (7u)

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento general C utilizando iodobenceno (20,4 mg, 1 equiv.), (*E*)-(2-bromovinil)benceno (55 mg, 3 equiv.), Pd-Cs(3)X (1 % en peso de Pd, 750 mg, 20 mol %) y mesitileno (3 mL, 0,03M). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, obteniendo un rendimiento del producto aislado como aceite amarillo del 38 %.



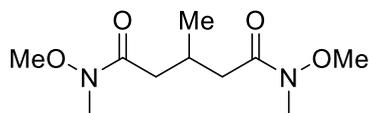
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 5H), 5.30 (s, 1H). **GC-MS**: 258.0.

Dicloruro de 3-metilpentanodionilo (13a)



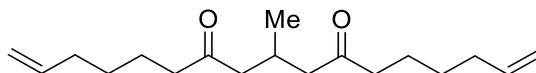
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (ddd, $J = 24.3, 17.3, 6.6$ Hz, 4H), 2.60 (o, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.28 (s), 52.12 (s), 27.94 (s), 18.78 (s). **GC-MS**: 182.0.

N^1, N^4 -Dimetoxi- N^2, N^5 -dimetilsuccinimida (13b)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.55 – 2.29 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 175.82 (s), 61.16 (s), 40.76 (s), 27.08 (s), 26.78 (s), 20.36 (s). **GC-MS**: 232.1.

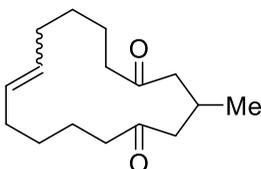
9-Methylheptadeca-1,16-diene-7,11-dione (11)



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (ddtd, $J = 13.3, 10.2, 6.7, 1.0$ Hz, 2H), 4.98 – 4.84 (m, 4H), 2.51 – 2.15 (m, 8H), 2.05-1.92 (m, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 5H), 1.56 – 1.44 (m,

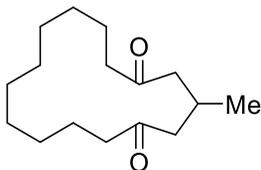
4H), 1.30 (dt, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 4H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 210.41 (s), 138.44 (s), 114.62 (s), 49.18 (s), 42.92 (s), 33.48 (s), 28.39 (s), 25.43 (s), 23.15 (s), 20.22 (s). **GC-MS:** 278.2.

3-Metilciclopentadec-10-en-1,5-diona (10)



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 5.38 – 5.27 (m, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 5H), 2.12 – 1.94 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 3H), 1.47 – 1.34 (m, 3H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 211.50 (s), 131.17 (s), 48.56 (s), 42.73 (s), 31.58 (s), 27.92 (s), 26.72 (s), 23.40 (s), 20.89 (s). **GC-MS:** 250.2

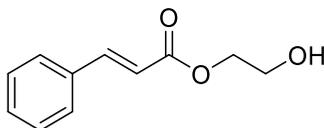
3-Metilciclopentadecano-1,5-diona (8)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.51 – 2.33 (m, 9H), 1.70 – 1.57 (m, 6H), 1.37 – 1.14 (m, 10H), 1.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 211.06 (s), 48.86 (s), 41.65 (s), 27.76 (s), 26.82 (s), 26.45 (s), 25.81 (s), 22.65 (s), 21.02 (s). **GC-MS:** 252.1.

2-Hidroxietil cinamato (36a)

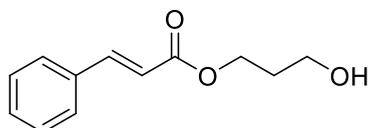
36a se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de n-hexano: acetato de etilo en una proporción 2: 1 como eluyente, obteniendo 1,54 g (80 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.34 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.93 – 3.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.92 (s, 1H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,29 (s), 145,48 (s), 134,20 (s), 130,43 (s), 128,89 (s), 128,11 (s), 117,49 (s), 66,19 (s), 61,34 (s). **GC-MS** 192.0.

3-Hidroxipropilcinamato (36b)

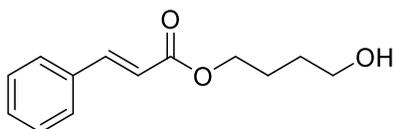
36b se sintetizó por procedimiento general D a partir del ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2: 1 como eluyente, obteniendo 1,53 g (75 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.03 – 1.91 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.83 (s, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 167,41 (s), 145,20 (s), 134,31 (s), 130,39 (s), 128,91 (s), 128,11 (s), 117,79 (s), 61,39 (s), 59,18 (s), 31,91 (s). **GC-MS**: 206.1.

4-Hidroxibutil cinamato (36c)

36c se sintetizó por el procedimiento general D a partir de ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2: 1 como eluyente, obteniendo 1,50 g (68 % de rendimiento) de un aceite transparente.

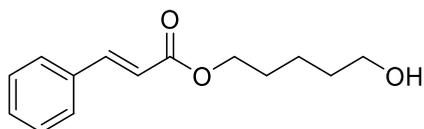


RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 167,06 (s),

144,78 (s), 134,35 (s), 130,23 (s), 128,83 (s), 128,02 (s), 118,03 (s), 64,32 (s), 62,27 (s), 29,08 (s), 25,17 (s). **GC-MS:** 220.1.

5-Hidroxipentil cinamato (36d)

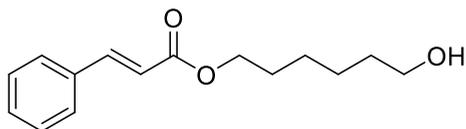
36d se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2:1 como eluyente, obteniendo 1,53 g (72 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.5, 2.6$ Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 6.36 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 2H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,14 (s), 144,74 (s), 134,42 (s), 130,28 (s), 128,89 (s), 128,08 (s), 118,16 (s), 64,52 (s), 62,66 (s), 32,32 (s), 28,55 (s), 22,31 (s). **GC-MS:** 234.1.

6-Hidroxihexil cinamato (36e)

36e se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2:1 como eluyente, obteniendo 1,63 g (66 % de rendimiento) de un aceite transparente.

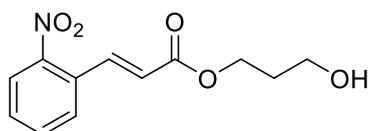


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.51 – 1.29 (m, 4H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 167,06 (s), 144,62 (s), 134,46 (s), 130,20 (s), 128,85 (s), 128,03

(s), 118,23 (s), 64,50 (s), 62,78 (s), 32,60 (s), 28,70 (s), 25,76 (s), 25,39 (s). **GC-MS:** 248.2.

3-Hidroxiopropil(*E*)-3-(2-nitrofenil)acrilato (36f)

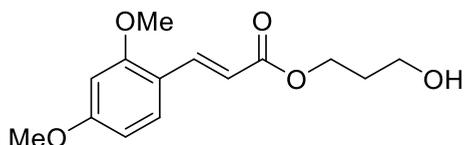
36f se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido (*E*)-3-(2-nitrofenil)acrílico (1,93 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 3:1 como eluyente, obteniendo 1,6 g (64 % de rendimiento) de un aceite amarillo claro.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.63 – 7.46 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.96 (s y p $J = 6.0$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 166,11 (s), 148,27 (s), 140,38 (s), 133,53 (s), 130,49 (s), 130,35 (s), 129,12 (s), 124,93 (s), 122,87 (s), 61,80 (s), 59,11 (s), 31,71 (s). **GC-MS:** 251.1.

3-Hidroxiopropil(*E*)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (36g)

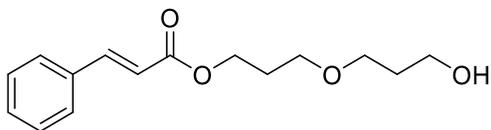
36g se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido (*E*)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrílico (2,08 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 2:1 como eluyente, obteniendo 1,86 g (70 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,65 (s), 151,16 (s), 149,15 (s), 145,09 (s), 127,20 (s), 122,67 (s), 115,34 (s), 110,98 (s), 109,57 (s), 61,25 (s), 59,11 (s), 55,87 (d, $J = 8,1$ Hz), 31,84 (s). **GC-MS:** 266.2.

3-(3-Hidroxiopropoxi)propilcinamato (37a)

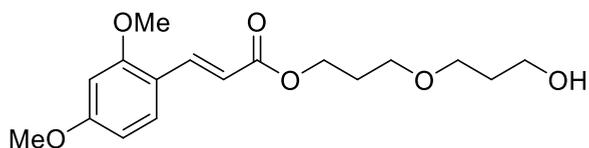
37a se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido cinámico (1,48 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2:1 como eluyente, obteniendo 0,66 g (25 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.02 – 1.91 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,96 (s), 144,84 (s), 134,40 (s), 130,26 (s), 128,86 (s), 128,06 (s), 118,02 (s), 69,92 (s), 67,73 (s), 61,68 (s), 61,68 (s), 32,08 (s), 29,17 (s). **GC-MS:** 264.2.

3-(3-Hidroxiopropoxi)propil(E)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (37b)

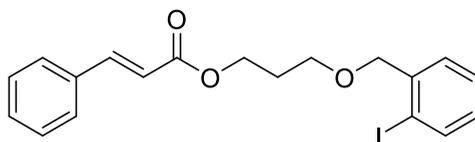
37c se sintetizó mediante el procedimiento general D a partir del ácido (E)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrílico (2,08 g, 10 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción 2:1 como eluyente, obteniendo 0,65 g (rendimiento del 20 %) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,28 (s), 151,13 (s), 149,19 (s), 144,82 (s), 127,36 (s), 122,65 (s), 115,66 (s), 111,03 (s), 109,62 (s), 69,87 (s), 67,76 (s), 61,61 (s), 61,57 (s), 55,96 (s), 55,88 (s), 32,05 (s), 29,19 (s). **GC-MS**: 324.2.

3-((2-Iodobencil)oxi)propilo cinamato (16a)

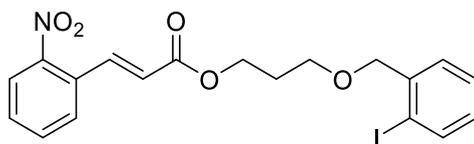
16a se sintetizó mediante el procedimiento general E a partir de 3-hidroxi-propil cinamato (**36b**, 206 mg, 1 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 10:1 a 5:1 como eluyente, obteniendo 359 mg (85 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 5H), 6.87 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 166,87 (s), 144,66 (s), 140,45 (s), 139,08 (s), 134,35 (s), 130,20 (s), 129,09 (s), 128,81 (s), 128,64 (s), 128,16 (s), 128,00 (s), 118,06 (s), 97,70 (s), 76,63 (s), 67,17 (s), 61,74 (s), 29,11 (s). **GC-MS**: 422.0.

3-((2-Iodobencil)oxi)propil(E)-3-(2-nitrofenil)acrilato (16b)

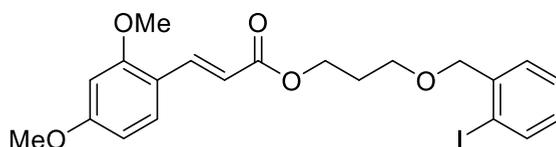
16b se sintetizó mediante el procedimiento general E a partir de 3-hidroxi-propil(E)-3-(2-nitrofenil)acrilato (**36f**, 251 mg, 1 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 10:1 a 5:1 como eluyente, obteniendo 378 mg (81 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 15.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 15.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.08 (qd, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 2H), 2.07 – 1.88 (m, 2H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 165,74 (s), 148,23 (s), 140,45 (s), 140,02 (s), 139,09 (s), 133,57 (s), 130,42 (s), 130,36 (s), 129,17 (s), 129,10 (s), 128,76 (s), 128,22 (s), 124,87 (s), 123,05 (s), 97,82 (s), 76,63 (s), 67,08 (s), 62,18 (s), 29,05 (s). **GC-MS**: 467.1.

3-((2-Iodobencil)oxi)propil(E)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (16c)

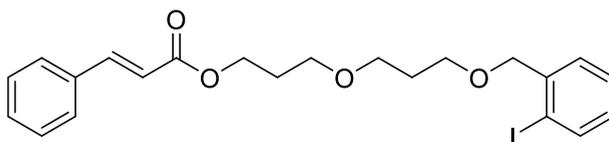
16c se sintetizó mediante el procedimiento general E a partir de 3-hidroxi-propil(E)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (**36g**, 266 mg, 1 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 10:1 a 5:1 como eluyente, obteniendo 420 mg (87 % de rendimiento) de un aceite transparente.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 2H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 167,20 (s), 151,13 (s), 149,22 (s), 144,67 (s), 140,54 (s), 139,16 (s), 129,16 (s), 128,71 (s), 128,24 (s), 127,41 (s), 122,64 (s), 115,81 (s), 111,04 (s), 109,62 (s), 97,75 (s), 76,71 (s), 67,31 (s), 61,69 (s), 55,99 (s), 55,91 (s), 29,21 (s). **GC-MS**: 482.1.

3-((2-iodobencil)oxi)propil(E)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (16d)

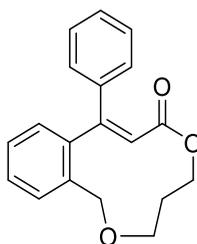
16d se sintetizó mediante el procedimiento general E a partir de 3-(3-hidroxipropoxi)propil cinamato (**37a**, 264 mg, 1 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 10:1 a 5:1 como eluyente, obteniendo 350 mg (73 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.57 (dt, $J = 11.0, 6.3$ Hz, 4H), 1.95 (dp, $J = 18.8, 6.3$ Hz, 4H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 166,99 (s), 144,75 (s), 140,74 (s), 139,16 (s), 134,43 (s), 130,29 (s), 129,13 (s), 128,91 (s), 128,75 (s), 128,21 (s), 128,10 (s), 118,16 (s), 97,85 (s), 76,68 (s), 67,90 (s), 67,75 (s), 67,38 (s), 61,88 (s), 30,17 (s), 29,20 (s). **GC-MS**: 480.1.

(E)-9-Fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[*g*][1,5]dioxacicloundecin-7(1H)-ona (17a)

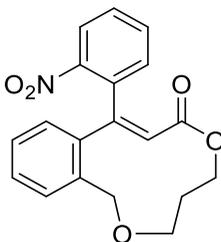
17a se sintetizó por el procedimiento general F a partir de 3-((2-iodobencil)oxi)propilo cinamato (**16a**, 64 mg, 0,15 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 29 mg (66 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.12 (m, 7H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.84 – 3.50 (m, 4H), 1.67 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,46 (s), 158,18 (s), 153,57 (s), 148,24 (s), 142,53 (s), 140,11 (s), 138,42 (s), 129,21 (s), 128,69 (s), 128,47 (s), 127,98 (s), 126,84 (s), 116,10 (s), 77,20 (s), 64,78 (s), 62,16 (s), 34,07 (s). **GC-MS:** 294.2.

(Z)-9-(2-Nitrofenil)-4,5-dihidro-3H-benzo[g][1,5]dioxacicloundecin-7(1H)-ona (17b)

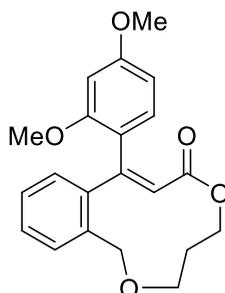
17b se sintetizó por el procedimiento general F a partir de 3-((2-iodobencil)oxi)propil(*E*)-3-(2-nitrofenil)acrilato (**16b**, 70 mg, 0,15 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 15 mg (30 % de rendimiento) de un aceite de naranja.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.20 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.64 – 3.46 (m, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 1H). **GC-MS:** 339.1.

(Z)-9-(2,4-Dimetoxifenil)-4,5-dihidro-3H-benzo[g][1,5]dioxacicloundecin-7(1H)-ona (17c)

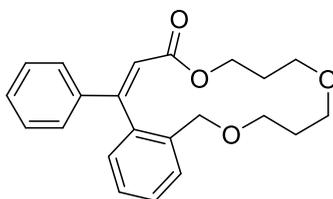
17c se sintetizó mediante el procedimiento general F a partir de 3-((2-iodobencil)oxi)propil(*E*)-3-(2,4-dimetoxifenil)acrilato (**16c**, 73 mg, 0,15 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 43 mg (59 % de rendimiento) de un aceite marrón.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 6.80 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.57 – 4.23 (m, 1H), 4.00 – 3.83 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 34.2$ Hz, 1H), 1.24 – 1.14 (m, 1H). **GC-MS:** Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5$: 354.15, encontrado: 354.2.

(Z)-13-Fenil-4,5,8,9-tetrahidro-3H,7H-benzo[k][1,5,9]trioxaciclo-penta-decin-11(1H)-ona (17d)

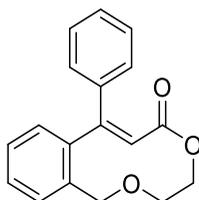
17d se sintetizó mediante el procedimiento general F a partir de 3-(3-((2-iodobencil)oxi)propoxi) propilcinamato (**16d**, 72 mg, 0,15 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 42 mg (79 % de rendimiento) de un aceite de naranja.



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.14 (m, 9H), 6.49 (s, 1H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.78 – 3.17 (m, 8H), 1.95 – 1.44 (m, 4H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 165,93 (s), 154,79 (s), 143,47 (s), 139,74 (s), 138,31 (s), 136,03 (s), 131,32 (s), 129,87 (s), 128,65 (s), 128,16 (s), 127,61 (s), 127,38 (s), 118,31 (s), 77,23 (s), 70,30 (s), 66,65 (s), 65,92 (s), 60,83 (s), 30,59 (s), 28,43 (s). **GC-MS:** 352.2.

(E)-8-Fenil-3,4-dihidrobencof[1,4]dioxecin-6(1H)-ona (17f)

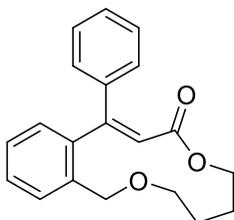
17f se sintetizó mediante el procedimiento general F a partir de 2-hidroxiethyl cinamato (**36a**, 58 mg, 0,3 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 34 mg (40 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.13 (m, 7H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 4H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,61 (s), 158,26 (s), 155,77 (s), 148,89 (s), 142,54 (s), 140,11 (s), 138,40 (s), 129,21 (s), 128,70 (s), 128,49 (s), 127,98 (s), 126,84 (s), 116,06 (s), 77,19 (s), 64,78 (s), 63,70 (s). **GC-MS**: 280.0.

(E)-10-Fenil-3,4,5,6-tetrahidrobencof[h][1,6]dioxaciclododecin-8(1H)-ona (17g)

17g se sintetizó por el procedimiento general F a partir de 4-hidroxiethyl cinamato (**36c**, 66 mg, 0,3 mmol). El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 58 mg (63 % de rendimiento) de un aceite amarillo.

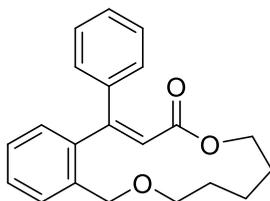


RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.60 (dt, $J = 13.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H). **^{13}C RMN** (75 MHz,

CDCl₃) δ 169,22 (s), 152,89 (s), 142,61 (s), 142,53 (s), 140,12 (s), 138,41 (s), 129,22 (s), 129,01 (s), 128,69 (s), 128,48 (s), 127,97 (s), 126,84 (s), 116,11 (s), 77,19 (s), 64,78 (s), 62,82 (s), 29,91 (s), 29,77 (s). **GC-MS:** 308.2.

(E)-11-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[*i*][1,7]dioxaciclotridecin-9(1H)-ona (17h)

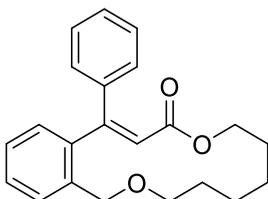
17h se sintetizó por procedimiento general F a partir de 4-hidroxipentil cinamato (**36d**, 70 mg, 0,3 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 52 mg (54 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.12 (m, 7H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 18.6, 11.7, 6.4 Hz, 4H), 1.53 – 1.38 (m, 4H), 1.37 – 1.22 (m, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 177,78 (s), 158,22 (s), 142,56 (s), 141,83 (s), 140,12 (s), 138,42 (s), 130,01 (s), 129,22 (s), 128,70 (s), 128,49 (s), 127,99 (s), 126,85 (s), 116,07 (s), 77,20 (s), 64,79 (s), 62,83 (s), 32,48 (s), 32,36 (s), 21,96 (s). **GC-MS:** 322.0.

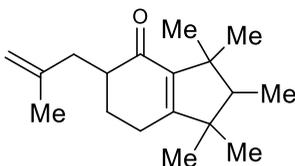
(E)-12-fenil-3,4,5,6,7,8-hexahidrobencoc[1,8]dioxacicotetradecin-10(1H)-ona (17i)

17i se sintetizó mediante el procedimiento general F a partir de 4-hidroxihexil cinamato (**36e**, 74 mg, 0,3 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatografía flash con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo en una proporción de 5:1 como eluyente, obteniendo 33 mg (44 % de rendimiento) de un aceite amarillo.



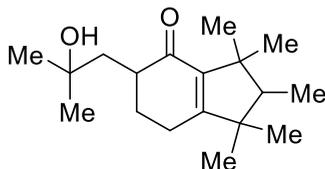
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 4H), 1.43 – 1.36 (m, 4H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 168,17 (s), 158,22 (s), 142,55 (s), 140,11 (s), 138,41 (s), 134,76 (s), 129,21 (s), 129,11 (s), 128,69 (s), 128,48 (s), 127,98 (s), 126,84 (s), 116,05 (s), 77,19 (s), 64,78 (s), 62,90 (s), 32,73 (s), 32,65 (s), 25,63 (s), 25,52 (s). **GC-MS:** 336.2.

1,1,2,3,3-Pentametil-5-(2-metilalil)-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-inden-4-ona (22a)



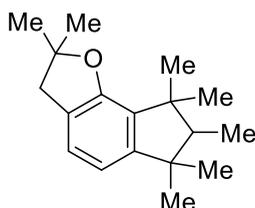
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (d, $J = 25.9$ Hz, 2H), 2.62 (dd, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.31 (tq, $J = 9.5, 4.9$ Hz, 2H), 2.18 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 2.13 – 1.91 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.69 – 1.52 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 199.77, 169.12, 143.80, 141.19, 112.17, 53.21, 47.45, 45.33, 45.06, 37.92, 28.00, 27.24, 26.64, 21.90, 21.79, 21.62, 21.15, 7.81. **GC-MS:** 260.2.

5-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-1,1,2,3,3-pentametil-1,2,3,5,6,7-hexahidro-4H-inden-4-ona (22b).



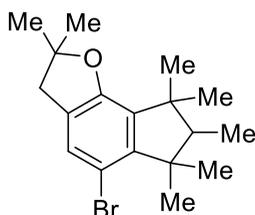
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.27 (s, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 202.48, 170.81, 141.58, 69.03, 53.29, 47.26, 45.32, 44.38, 43.92, 32.62, 31.31, 28.25, 27.11, 26.32, 22.94, 22.13, 21.25, 7.78. **GC-MS**: 261.4 (-OH).

2,2,6,6,7,8,8-Heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b]furano (23)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ 155.11, 152.43, 132.07, 125.36, 123.22, 113.65, 86.43, 54.78, 45.46, 44.34, 42.53, 29.13, 28.37 (d, $J = 1.5$ Hz), 27.90, 26.27, 22.74, 8.26. **GC-MS**: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$: 258.20, encontrado: 58.1.

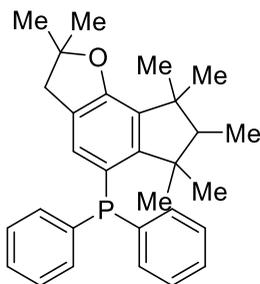
5-Bromo-2,2,6,6,7,8,8-heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b] furano (24)



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.76 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 154.83, 147.82,

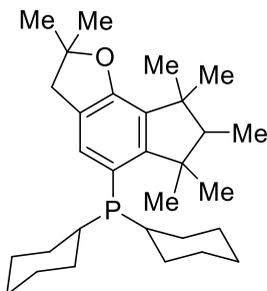
135.11, 128.12, 128.08, 108.43, 87.15, 55.20, 48.04, 44.11, 42.04, 28.18, 28.12, 27.81, 27.57, 22.49, 21.78, 7.90. **GC-MS:** 336.1.

(2,2,6,6,7,8,8-Heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b]furan-5-il) difenilfosfano (20a)



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.16 (m, 10H), 6.71 (dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 157.66, 157.39, 156.59, 139.41 (dd, $J = 71.8, 11.7$ Hz), 133.39 (dd, $J = 19.2, 2.5$ Hz), 132.58 (d, $J = 9.7$ Hz), 131.31 (d, $J = 2.2$ Hz), 128.23 (d, $J = 3.6$ Hz), 128.17 (d, $J = 3.1$ Hz), 127.85 (d, $J = 15.2$ Hz), 86.98, 55.25, 48.14, 43.67, 42.12, 30.95 (d, $J = 19.7$ Hz), 28.31 (d, $J = 8.0$ Hz), 27.79, 24.57 (d, $J = 7.9$ Hz), 22.78, 14.15, 7.96. **^{31}P RMN** (162 MHz, CDCl_3) δ -18.29. **CG-MS:** 442.3.

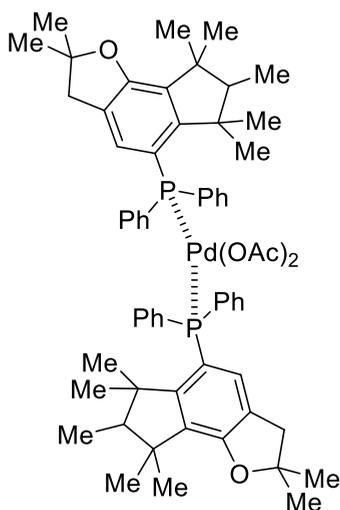
Diciclohexil(2,2,6,6,7,8,8-heptametil-3,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[4,5-b]furan-5-il)fosfano (20b)



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.39 (s,

3H), 1.29 (s, 3H), 1.27 – 1.21 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 7H), 0.99 (s, 3H), 0.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.09, 155.94, 128.41, 125.41, 121.92, 121.70, 86.57, 55.36, 48.02, 43.34, 42.23, 36.62, 31.61, 31.29, 30.34, 28.35, 27.75, 26.52, 22.88, 22.67, 14.13, 8.08. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ -16.23. **GC-MS:** 454.3.

Pd(2a)₂(OAc)₂



RMN de ^1H (401 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.31 (m, 20H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.80 (dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 4H), 1.93 – 1.79 (s, 6H), 1.71 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.74, 158.71, 158.38, 136.47 (d, $J = 43.4$ Hz), 134.74 (d, $J = 11.8$ Hz), 132.10 (dd, $J = 34.8, 9.4$ Hz), 131.11 (d, $J = 10.1$ Hz), 130.47 (d, $J = 16.3$ Hz), 128.17 (dd, $J = 11.8, 2.3$ Hz), 124.77, 118.03, 87.74, 55.04, 48.81, 43.73, 41.98, 28.29, 28.21, 27.99, 24.19, 22.22, 7.93. ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 33.90. **HRMS:** Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 1108.4152, Encontrado: 1004.3757. (-OAc, -3xMe).

3.5. Referencias.

1. Weng, S.-S.; Ke, C.-S.; Chen, F.-K.; Lyu, Y.-F.; Lin, G.-Y. Transesterification catalyzed by iron(III) β -diketonate species, *Tetrahedron*, **2011**, 67(9), 1640-1648.
2. Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; Primo, A. Basic zeolites containing palladium as bifunctional heterogeneous catalysts for the Heck reaction. *Appl. Catal. A-Gen.* **2003**, 247, 41–49.

Capítulo 4. Acoplamiento regioirregular intramolecular de la reacción Mizoroki-Heck.

4.1. Introducción.

La regioselectividad del acoplamiento Mizoroki-Heck intra e intermolecular viene dictada básicamente por la naturaleza química del alqueno.¹ Los alquenos pobres en electrones, quizás los alquenos de partida más utilizados para la reacción (es decir, acrilatos y estirenos), dan *E* 1,2-alquenos como principales productos de reacción, ya que el intermedio de Pd con carga neutra inserta el alqueno de forma que el grupo electron-atractor (GEA) apunte lejos de la posición del anillo aromático (producto β). Este resultado estereoquímico, mostrado en la Figura 4.1, se cambia en el mecanismo catiónico, donde los alquenos con grupos electron-donantes (GED), por ejemplo, los éteres de vinilo, dan el producto 1,1-alqueno (producto α).² De forma coherente, los alquenos neutros, es decir, los alquil alquenos, dan mezclas de productos, y es difícil encontrar en la literatura abierta algún ejemplo que contradiga claramente las reglas regioselectivas mostradas en la Figura 4.1 b.

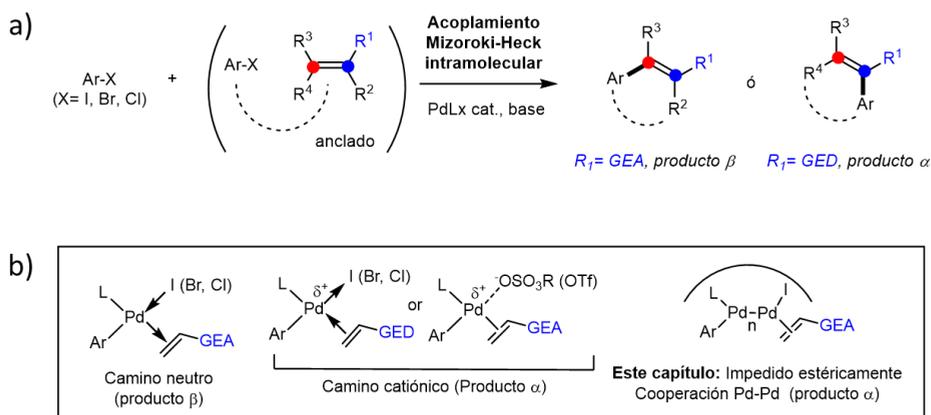


Figura 4.1 a) Acoplamiento Mizoroki-Heck y los dos posibles productos regioselectivos, α y β . **b)** Justificación mecánica de la formación de los productos α y β , y la propuesta presentada en este capítulo.

Algunas alternativas para conseguir el producto de acoplamiento con regioselectividad α consisten en el uso de complejos de Pd estequiométricos³ o de pseudohalogenuros de arilo, como los sulfonatos de arilo,⁴ los triflatos,⁵ los carboxilatos⁶ y los diazocompuestos⁷, que también desencadenan una vía catiónica para dar el producto, independientemente del alqueno utilizado. Aunque estas

estrategias son notables, el complejo catalizador de Pd y el pseudohaluro de arilo son mucho más laboriosos de preparar y caros que los catalizadores de paladio y los haluros de arilo típicos para las reacciones Mizoroki-Heck convencionales.

La Figura 4.2 ilustra las limitaciones que explican por qué más de la mitad de los acoplamientos de Mizoroki-Heck teóricamente no son posibles, en principio, factibles todavía, al menos en rendimientos razonables. Esto explica por qué la reacción de Mizoroki-Heck sigue estando poco representada en las aplicaciones industriales en comparación con otras reacciones, ya que, por ejemplo, la síntesis de cinamatos (típicos productos con regioselectividad β) también puede realizarse en la industria mediante condensaciones aldólicas de los correspondientes aldehídos y ésteres.⁸ Aparte de la electrónica, la regioselectividad también obedece a restricciones estéricas basadas en el estricto acomodo del sustrato estéricamente impedido alrededor del sitio catalítico de Pd. Como resultado, se forman productos *exo* y *endo* en el acoplamiento intramolecular, dependiendo de si el producto final es un anillo de 5-8 o de 9 o más átomos de carbono, respectivamente.⁹ Hasta donde sabemos, tanto el patrón de regioselectividad electrónico como el estérico no se han puesto en conflicto durante una reacción intramolecular de Mizoroki-Heck.¹⁰

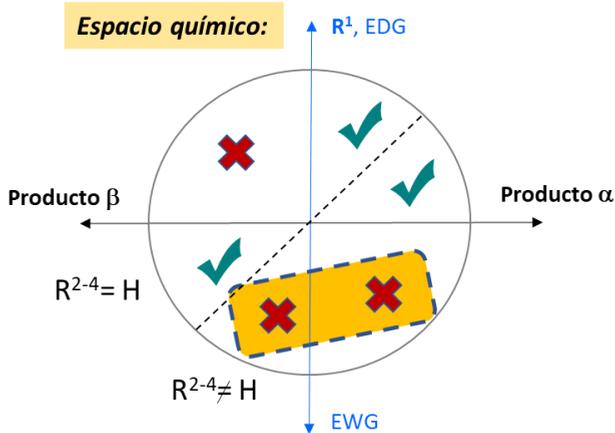


Figura 4.2 Esquema del espacio químico de la reacción de Mizoroki-Heck, con los acoplamientos aún no alcanzados.

En el presente capítulo se estudia el acoplamiento de alquenos pobres en electrones con yoduros de arilo, en su versión intramolecular, como se muestra en

la Figura 4.3. Este acoplamiento pondrá a prueba los retos electrónicos de los acoplamientos intermoleculares con los retos estéricos de los acoplamientos intramoleculares, que se colocan en conflicto en este caso. El acoplamiento se basa en el uso de catalizadores de clústeres de Pd estéricamente impedidos pero libres de ligandos, en los que el intermedio de Pd está encerrado por el propio sustrato (intramolecular).

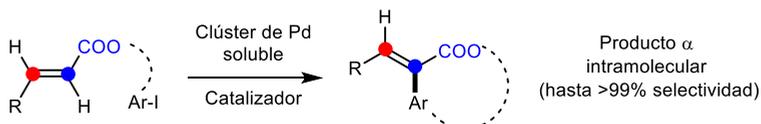


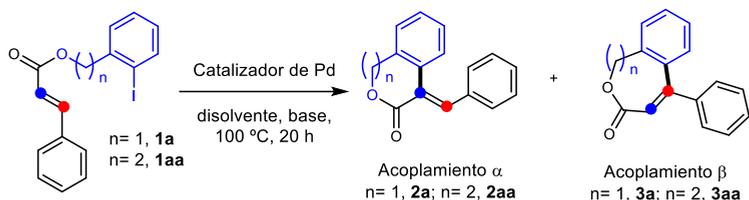
Figura 4.3. Acoplamiento intramolecular Mizoroki-Heck catalizado por clústeres de paladio.

4.2. Acoplamiento intramolecular regioirregular Mizoroki-Heck.

4.2.1. Optimización de la reacción y estudio de diferentes tipos de catalizador.

En primer lugar, una vez sintetizados los sustratos modelo **1a** y **1aa**, se probaron una serie de catalizadores diferentes para el acoplamiento intramolecular Mizoroki-Heck del éster cinámico **1a**, sustituido por aril *o*-yodo,¹¹ que siguiendo las reglas estéricas debería dar el producto de α -acoplamiento **2a** pero según las reglas electrónicas debería dar el producto de β -acoplamiento **3a** (Tabla 4.1). Se comenzó con diferentes complejos de Pd¹² (2 mol%) que se probaron en sus respectivas condiciones de reacción óptimas para la reacción de Mizoroki-Heck. Estos complejos de paladio dieron bajos rendimientos del producto **2a** (entradas 1-15). Sin embargo, cuando pasamos a probar los clústeres catalíticos sin ligando generados in situ,¹³ dieron cantidades significativas del producto **2a** (entradas 16-20), hasta un rendimiento del 69% de acoplamiento- α (rendimientos obtenidos mediante GC, como una mezcla 4:1 de isómeros *E* y *Z*, véase la Figura 4.4). Una vez aislado por cromatografía en columna obtuvimos un rendimiento del 52% para el producto *E* **2a** y <10% para el producto de acoplamiento **3a** (Figura 4.5, A).

Tabla 4.1. Resultados catalíticos para el acoplamiento intramolecular α -selectivo de **1a** con diferentes catalizadores solubles de Pd (derecha) y bajo diferentes condiciones de reacción.



Entrada	1	Catalizador	Disolvente	Base	2 (%) ^a		
1	1a	4a	Tolueno	Cy ₂ NMe	-		
2		Pd(L1) ₄			-		
3		PdCl ₂ (L1) ₂			-		
4		PdCl ₂ (L2) ₂			9		
5		4a-L3			4		
6		4b			11		
7		4c			14		
8		4d			4		
9 ^b		4b			Agua	K ₂ CO ₃	18
10 ^b							17
11 ^b			Cy ₂ NMe	11			
12 ^b			K ₂ CO ₃	9			
13 ^c			o-xileno	KOAc		17	
14 ^c				K ₂ CO ₃		16	
15 ^c				K ₃ PO ₄		14	
16 ^{b,c}			Pd₃₋₄	DMF		Cy ₂ NMe	25
17 ^b						K ₂ CO ₃	30
18 ^{b,c,d}							61
19 ^{b,c,d}		KOAc			63 (52)		
20 ^{b,c,d}		K ₃ PO ₄			62		
21 ^{b,c,d,e}		KOAc			60 (55)		

^a Rendimientos GC, rendimientos aislados entre paréntesis. La relación **2/3** es típicamente >5:1 para **1a** y >20:1 para **1aa**. ^b Con bromuro de tetrapropilamonio (TPABr, 20 % mol). ^c 130 °C. ^d Clústeres de Pd₃₋₄ generados in situ a partir de **4a** o **4b**. ^e n=2

* Ligandos L1, L2, L3 y los diferentes complejos de la tabla 4.1, se muestran en la Figura 4.4.

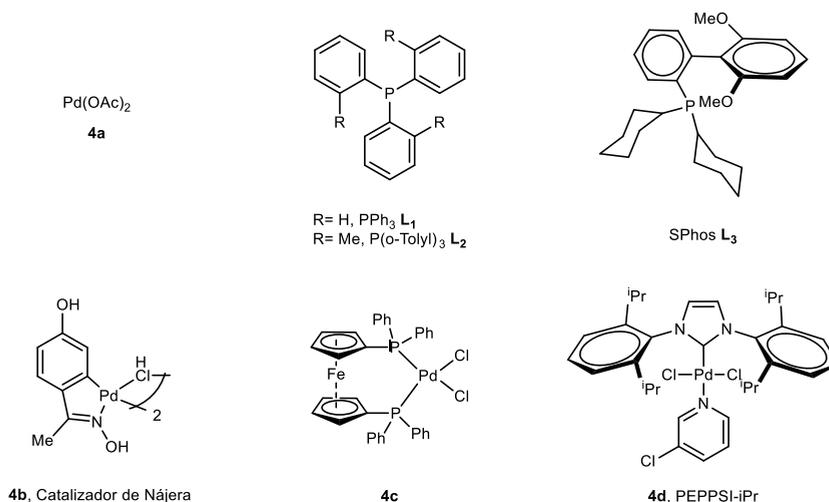


Figura 4.4. Ligandos y complejos utilizados en la tabla 4.1.

El éster cinámico **1aa**, con un átomo de carbono adicional en la cadena alquílica, también se preparó y se probó como material de partida para el acoplamiento de Mizoroki-Heck con el fin de estudiar el lugar donde se producirá el acoplamiento y el orden en las insaturaciones de la molécula, y el resultado mostró como el producto de acoplamiento de las ϵ -lactonas de anillo de siete miembros **2aa** y **2ab** no favorecidas termodinámicamente, se formó en un 55% de rendimiento aislado, sin ningún rastro del producto de acoplamiento **3aa** (entrada 21, Tabla 4.1, véase también la Figura 4.5, B). Este último resultado confirma la formación preferente del producto de α -acoplamiento más allá de la estabilidad intrínseca de las δ - y ζ -frente a ϵ -lactonas.

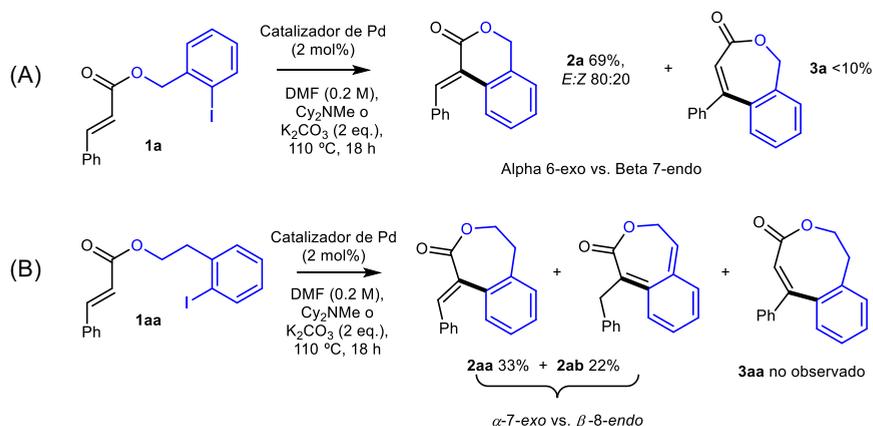


Figura 4.5. Selectividad de acoplamiento en la reacción intramolecular de los sustratos **1a** (A) y **1aa** (B).

4.2.2. Alcance de la reacción intramolecular regioirregular Mizoroki-Heck.

Una vez optimizada la reacción regioirregular, pasamos a estudiar el alcance de la reacción para los cinamatos **1a-m**. Estos sustratos de partida ciclan en presencia de catalizadores Pd₃₋₄ sin ligando para dar las correspondientes exo-bencil- δ -lactonas **2a-m** con excelentes rendimientos y con una estereoselectividad razonable, con el isómero *E* como producto principal (Figura 4.6). Estos resultados apoyan fuertemente que la exo-regioselectividad por impedimento estérico toma el control de la reacción y evita la largamente aceptada dirección β de las reglas electrónicas para la reacción de Mizoroki-Heck (en los ésteres de cinamilo sustituidos por yoduro de arilo **1a(a-m)**) cuando se usan clústeres catalíticos de Pd₃₋₄ como catalizadores de la reacción. Por tanto, el acoplamiento intramolecular del átomo de carbono del alqueno pobre en electrones al yoduro de arilo da las lactonas exo-bencílicas **2a(a-m)**, que de otro modo serían difíciles de preparar.^{14,15}

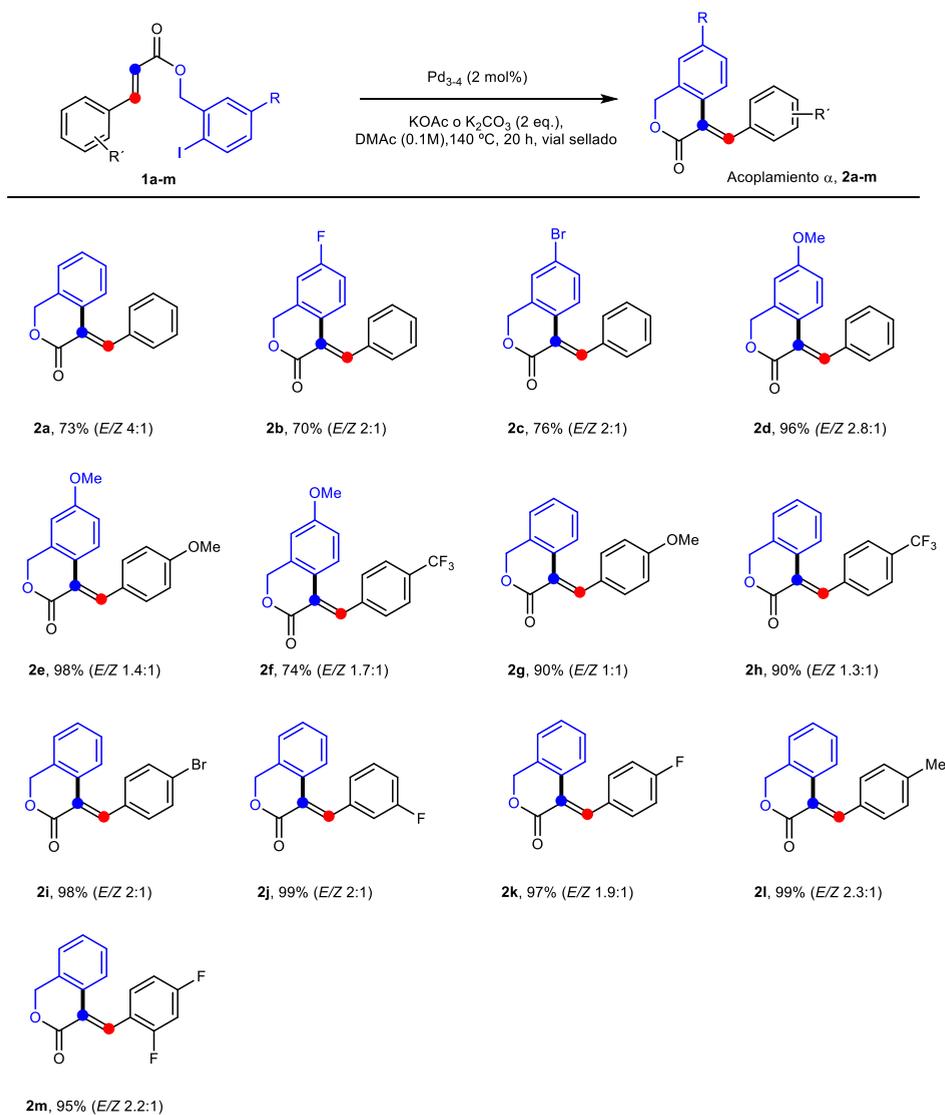


Figura 4.6. Alcance del acoplamiento intramolecular α -selectivo. Reacción con clústeres de Pd_{3-4} como catalizador, en condiciones de reacción optimizadas.

4.2.3. Cálculos computacionales DFT del acoplamiento Mizoroki-Heck.

La estructura altamente conjugada de los ésteres de cinamilo sustituidos por yoduro de arilo **1a-m** no invitaba, en una primera aproximación, a esperar ningún acoplamiento intramolecular (ni α ni β), ya que los grupos reactivos de yoduro de carbono y alqueno están muy alejados para ser acomodados por un átomo de Pd en la configuración cuasi planar esperada. La realización de cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés de density functional theory) muestra que los grupos reactivos están efectivamente separados, por más de 5 Å en forma de cuenco, guardando la configuración más estable **1a** (Figura 4.7 y Tabla 4.2), y que esta distancia sigue siendo mayor de 4,6 Å tras la adición oxidativa de un solo átomo de Pd (**1a-Pd1**) y de dos átomos de Pd (**1a-Pd2**), independientemente de la configuración inicial de la molécula **1a** (Figura 4.8 y Tabla 4.2.). En todos estos sistemas los átomos de Pd se coordinan con el átomo de oxígeno sp^3 del grupo éster, y la estructura organometálica es casi planar. Por el contrario, los modos de coordinación más estables de **1a** con los clústeres de Pd₃ y Pd₄ son cuando interviene el átomo de oxígeno sp^2 del grupo carbonilo (estructuras etiquetadas A en la Figura 4.9 y en la Figura 4.10, a) o el enlace C=C (estructuras etiquetadas B en la Figura 4.9 y en la Figura 4.10 a), estando las estructuras C y D, vinculadas al éster, claramente menos favorecidas. Este cambio en el modo de coordinación preferido es consecuencia tanto de la fluxionalidad de los clústeres de Pd₃ y Pd₄, que permite alcanzar espacialmente más átomos en la molécula lineal **1a**, como de su distribución electrónica, con un orbital LUMO vacío repartido por todo el clúster que permite formar múltiples enlaces Pd-C y Pd-O (Figura 4.10 b). Los grupos reactivos se sitúan lo suficientemente cerca para el acoplamiento en el modo de coordinación de tipo B (véase las distancias optimizadas en la Tabla 4.2), siendo la estructura Pd₄-I-B especialmente favorable (las distancias C-C α y C-C β optimizadas en Pd₄-I-B son 3,03 Å y 3,66 Å, respectivamente).

Tabla 4.2. Distancias calculadas por DFT (en Å) entre el C inicialmente unido a I y los átomos α y β C del grupo C=C en **1a**, ya sea aislado o adsorbido sobre átomos y clústeres de Pd, y cargas atómicas netas (en eV) sobre los átomos α y β C del grupo C=C en las mismas estructuras. Las geometrías optimizadas se muestran en las Figuras 4.7 y 4.8.

	$r(\text{C}-\text{C}\alpha)$	$r(\text{C}-\text{C}\beta)$	$q\text{C}\alpha$	$q\text{C}\beta$
1a	5.22	6.36	-0.209	-0.001
Pd ₁ -A	4.79	6.12	-0.232	-0.002
Pd ₁ -B	4.82	4.93	-0.212	-0.020
Pd ₂ -A	4.63	5.79	-0.271	-0.231
Pd ₂ -B	4.82	5.02	-0.269	-0.236
Pd ₃ -A	5.34	6.36	-0.211	-0.006
Pd ₃ -B	3.86	4.35	-0.315	-0.151
Pd ₃ -I-A	5.24	6.24	-0.215	-0.003
Pd ₃ -I-B	3.58	4.22	-0.351	-0.144
Pd ₄ -A	5.37	6.43	-0.208	-0.008
Pd ₄ -B	4.65	4.95	-0.361	-0.072
Pd ₄ -I-A	5.28	6.25	-0.215	-0.004
Pd ₄ -I-B	3.03	3.66	-0.225	-0.154

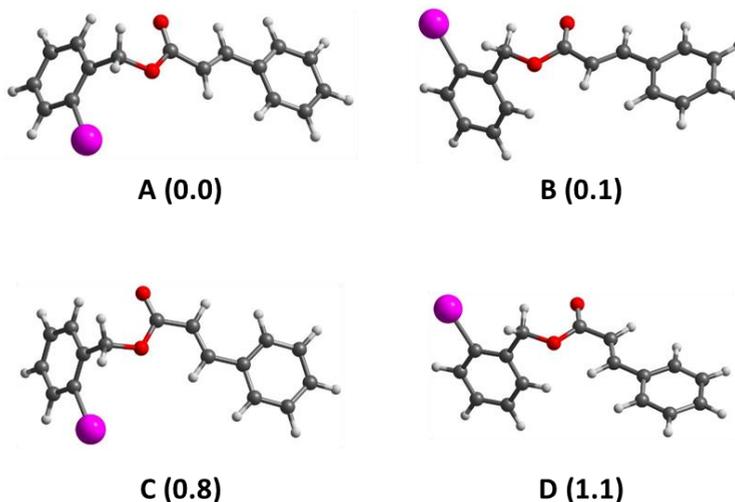


Figura 4.7. Geometrías optimizadas de configuraciones estables de **1a**, con las energías relativas entre paréntesis en kcal·mol⁻¹. Esquema de color en los átomos: I en rosa, C en gris, O en rojo y H en blanco.

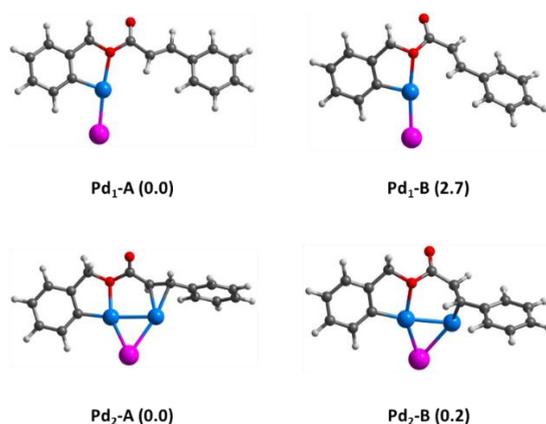


Figura 4.8. Geometrías optimizadas para conFiguraciones estables de **1a** adsorbida sobre Pd₁ y Pd₂. Energías relativas entre paréntesis en kcal·mol⁻¹. Esquema de color en los átomos: Pd en azul, I en rosa, C en gris, O en rojo y H en blanco.

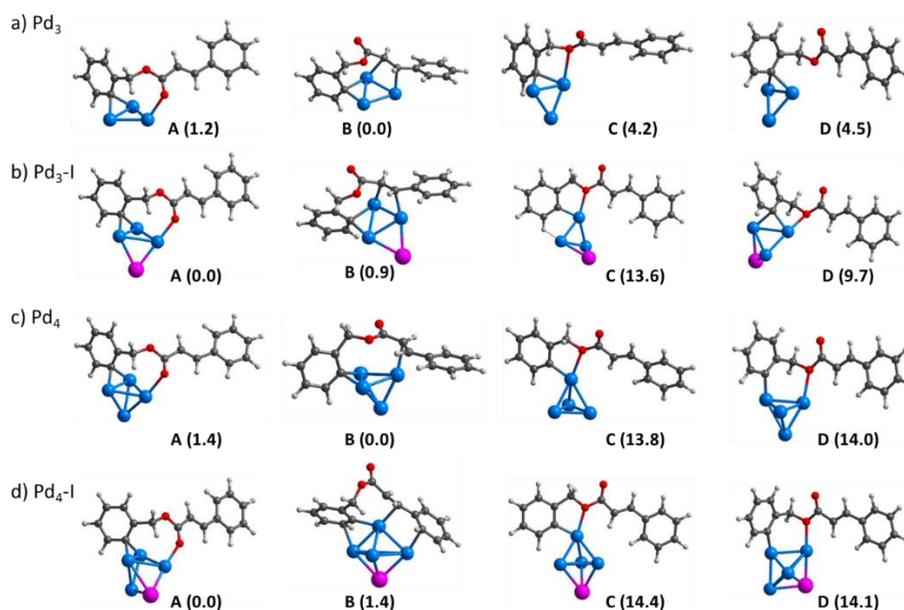


Figura 4.9. Geometrías optimizadas para conFiguraciones estables de **1a** adsorbida en clústeres de Pd₃ y Pd₄, con y sin I coadsorbido. Energías relativas entre paréntesis en kcal·mol⁻¹. Esquema de color en los átomos: Pd en azul, I en rosa, C en gris, O en rojo y H en blanco.

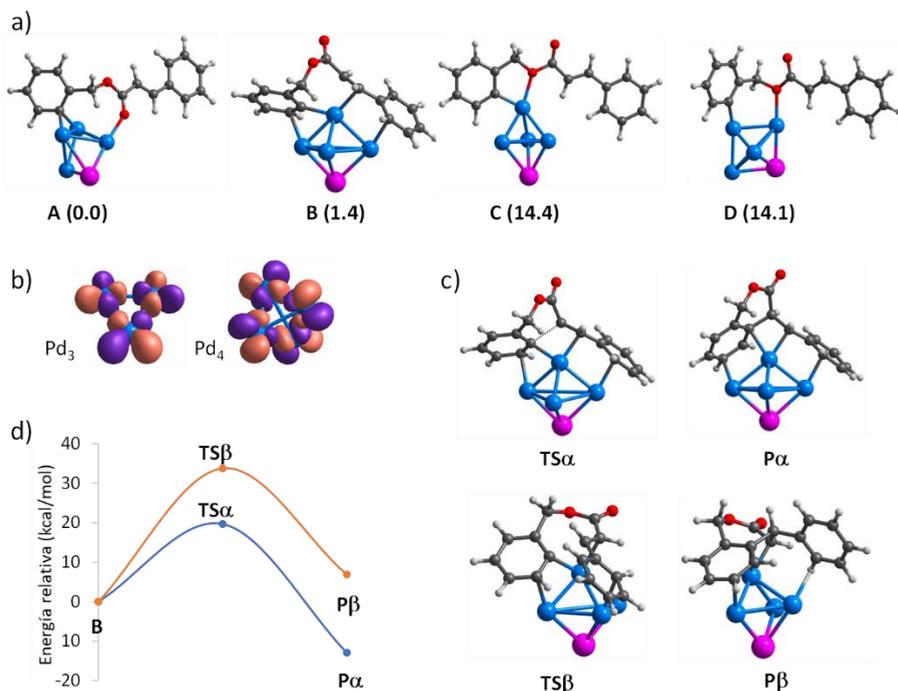


Figura 4.10. Cálculos DFT del acoplamiento intramolecular α -selectivo. (a) A-D, modos de adsorción más estables de **1a** en clústeres de Pd_4 , (b) los orbitales LUMO de Pd_3 y Pd_4 , (c) las geometrías optimizadas de los estados de transición y los productos para el acoplamiento α - y β -intramolecular y (d) los perfiles de energía correspondientes. Entre paréntesis Figuran las energías relativas con respecto a la estructura más estable A (en kcal mol⁻¹). Esquema de colores de los átomos: Pd, azul; I, rosa; C, gris; O, rojo; H, blanco.

Partiendo de las estructuras de tipo B, se calcularon los estados de transición y los productos para los acoplamientos intramoleculares en **1a**, y los resultados se muestran en las Figuras 4.10 (c) y las Figuras 4.11 y 4.12. La longitud optimizada del enlace C-C que se forma es similar, ~ 2 Å en todos los casos (véase la Tabla 4.3), pero el diferente número de interacciones adicionales que pueden formarse entre el clúster de Pd y el esqueleto orgánico de **1a** conduce a diferencias en las energías de activación tan grandes como 24 kcal·mol⁻¹. Según los resultados de DFT, el acoplamiento en **1a** es energéticamente asequible en el modelo Pd_4 -I, con una energía de activación intrínseca de 19,7 kcal·mol⁻¹ (Figura 4.10, d), mientras que el acoplamiento- β requiere superar barreras mayores de 34 kcal·mol⁻¹ en todos los

casos considerados. Aunque no hemos calculado las energías de activación para todos los pasos del mecanismo, las barreras de activación para el paso de inserción del alqueno en el acoplamiento regular catalizado por el clúster metálico se sitúan en torno a 30 kcal·mol⁻¹, claramente superiores a las obtenidas para la adición oxidativa del yoduro de arilo (1-2 kcal·mol⁻¹) y los pasos de beta eliminación de hidruro (7 kcal·mol⁻¹).¹⁶ Para el acoplamiento regio-irregular, las energías de activación aquí obtenidas para los pasos de inserción del alqueno en el modelo de catalizador Pd₃-I equivalente son de 34 - 38 kcal·mol⁻¹, lo que sugiere que la etapa determinante de la velocidad podría ser también la inserción del alqueno.

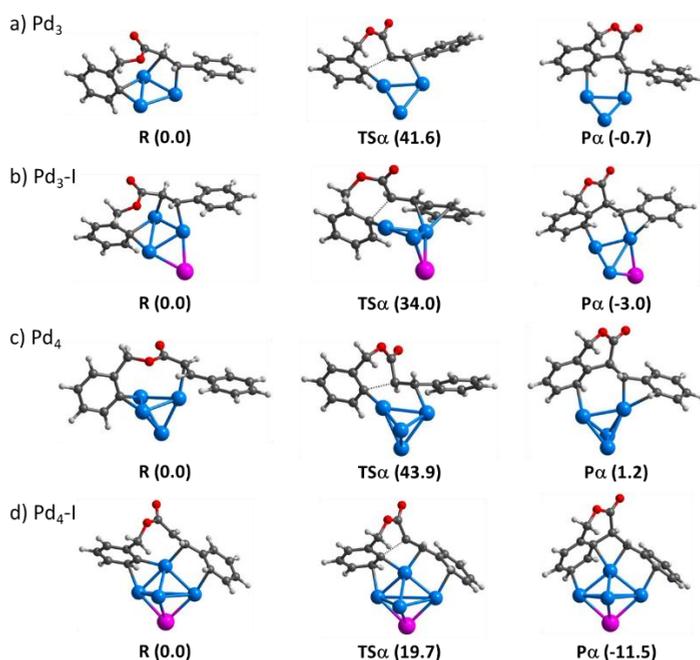


Figura 4.11. Geometrías optimizadas de reactivo, estado de transición y producto para el acoplamiento intramolecular α de **1a** en clústeres de Pd₃ y Pd₄, con y sin átomo de I co-adsorbido. Energías relativas con respecto al reactivo B entre paréntesis en kcal·mol⁻¹. Esquema de color de los átomos: Pd en azul, I en rosa, C en gris, O en rojo y H en blanco.

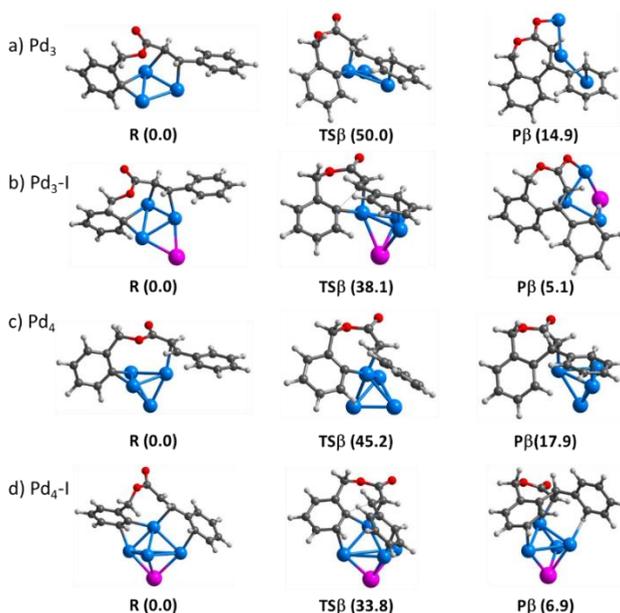


Figura 4.12. Geometrías optimizadas de reactivo, estado de transición y producto para el acoplamiento intramolecular β de **1a** en clústeres de Pd_3 y Pd_4 , con y sin átomo de I coadsorbido. Energías relativas con respecto al reactivo R entre paréntesis en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esquema de color de los átomos: Pd en azul, I en rosa, C en gris, O en rojo y H en blanco.

Tabla 4.3. Distancias optimizadas por DFT en la estructura reactiva R y en el estado de transición TS (en Å) y energías de activación calculadas (en kcal/mol) para los acoplamientos intramoleculares α y β en **1a** adsorbido en clústeres de Pd_3 y Pd_4 , con y sin átomo de I coadsorbido. Las estructuras optimizadas se representan en las Figuras 4.11 y 4.12.

	R		TS		$E_a \alpha$ ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)	$E_a \beta$ ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)
	$r(\text{C}-\text{C}\alpha)$ (Å)	$r(\text{C}-\text{C}\beta)$ (Å)	$r(\text{C}-\text{C}\alpha)$ (Å)	$r(\text{C}-\text{C}\beta)$ (Å)		
Pd_3	3.86	4.35	2.05	2.16	41.6	50.0
$\text{Pd}_3\text{-I}$	3.58	4.22	2.02	2.10	34.0	38.1
Pd_4	4.65	4.95	2.05	2.13	43.9	45.2
$\text{Pd}_4\text{-I}$	3.03	3.66	2.10	2.11	19.7	33.8
Pd_5	3.04	3.68	2.08	2.13	18.6	33.0

4.2.4. Estudio de la especie activa en catálisis.

El hecho de que el yodo, una vez unido al Pd, ayude durante la catálisis, está claramente apoyado por los cálculos y merece un estudio aparte. Se llevó a cabo un experimento preliminar con el catalizador comercialmente disponible $[\text{Pd}(\mu\text{-I})(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2]$, en el que el átomo de Pd está conectado a dos átomos de puente-I, y del que se ha descrito que es activo para el acoplamiento intermolecular Mizoroki-Heck,¹⁷ y los resultados muestran que este catalizador de Pd que contiene yodo es mucho más activo que el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Además, se catalizó con catalizador sólido de Pd_4 -MOF en *o*-xileno¹⁸ con actividad parecida (Figura 4.13), por lo que se puede estimar que es el yodo, una vez hecha la adición oxidante, el que ayuda a realizar el acoplamiento en α de la reacción de Mizoroki-Heck en nuestro caso.

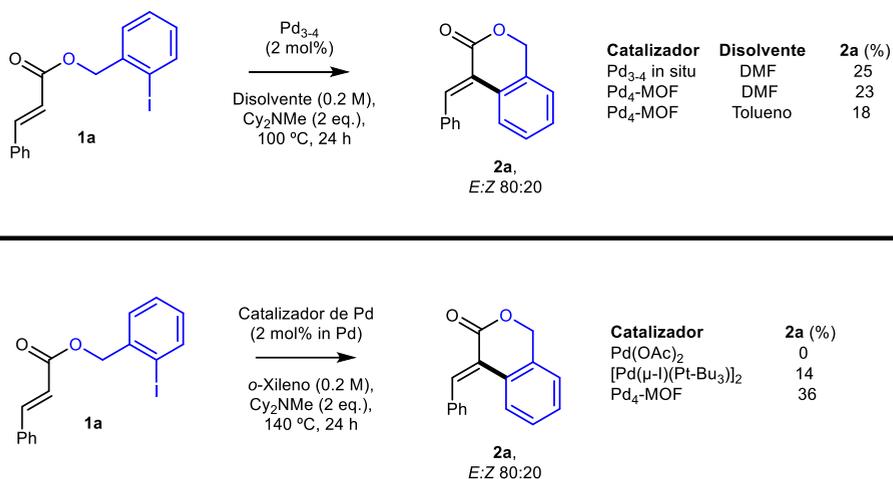


Figura 4.13. Acoplamiento Mizoroki-Heck regio-irregular intramolecular de **1a** con clústeres de Pd_{3-4} generados in situ en DMF o preformados sobre un MOF,¹⁷ en diferentes disolventes; y acoplamiento Mizoroki-Heck regio-irregular intramolecular de **1a** con diferentes catalizadores de Pd (2 mol % en Pd) en disolvente *o*-xileno a 140 °C.

4.3. Caracterización de los clústeres mediante (HR HAADF-STEM).

Para visualizar directamente los clústeres de Pd_{3-4} , se realizaron mediciones de microscopía electrónica de transmisión en campo oscuro de alta resolución (HR HAADF-STEM por sus siglas en inglés, high-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy) de los clústeres en disolución de DMF. Nótese

las dificultades asociadas a la obtención de imágenes directas de los clústeres en disolución, sin ningún tipo de soporte. Los resultados de la Figura 4.14 muestran que las principales especies de Pd visibles en disolución corresponden a agregaciones de entre 0,5-0,8 nm de tamaño, lo que corresponde a clústeres de Pd de 4 ± 1 átomos. Las simulaciones computacionales confirman este tamaño para los clústeres de Pd en disolución (Figura 4.15), que están en buena concordancia con el tamaño previamente observado para estos clústeres de Pd^{13,16} y confirman las evidencias experimentales y computacionales obtenidas aquí durante la reacción regio-irregular Mizoroki-Heck.

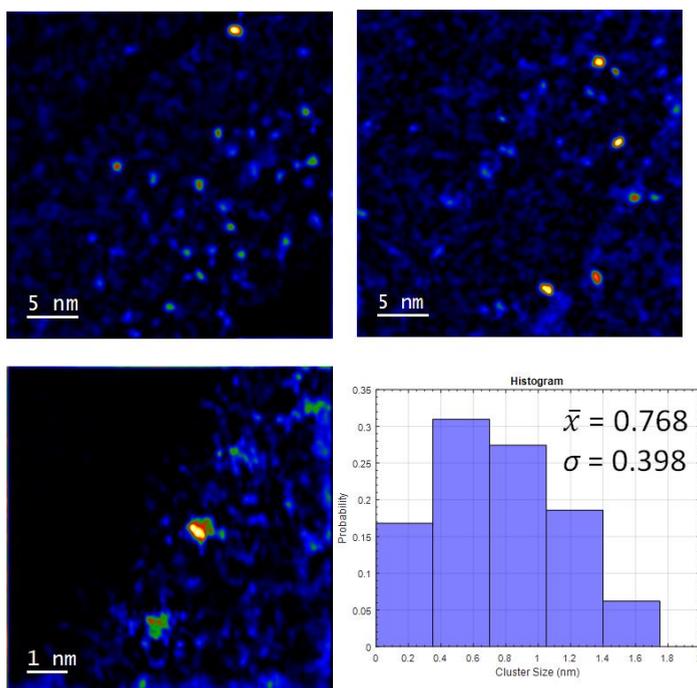


Figura 4.14. Imágenes HR HAADF-STEM de los clústeres de Pd en disolución. Se muestra el histograma correspondiente en el intervalo 0-2 nm.

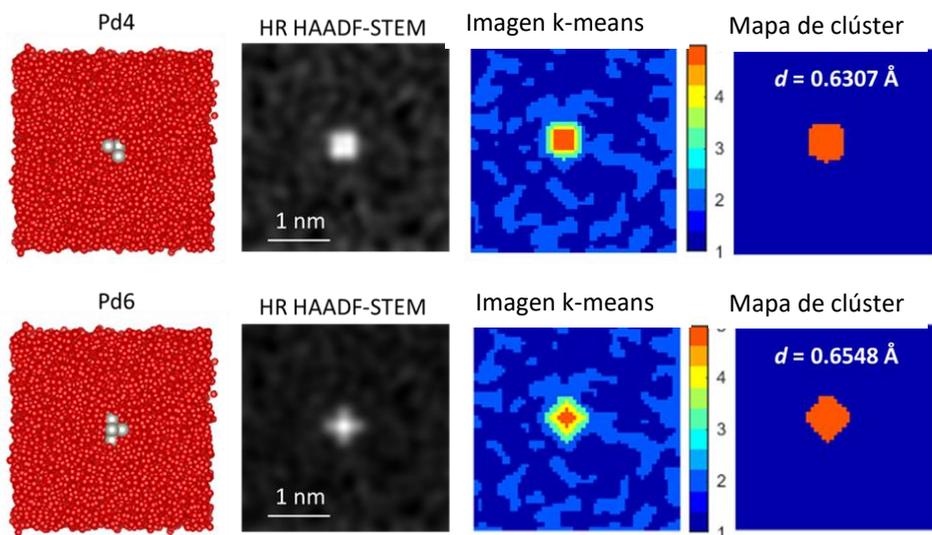
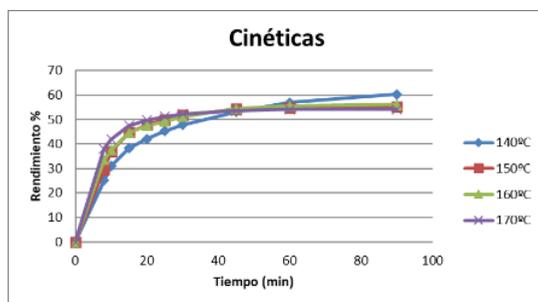
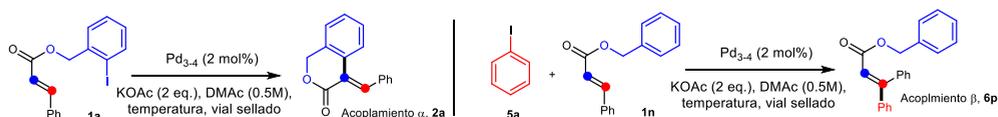


Figura 4.15. Simulación de imagen de clústeres de Pd en una película amorfa de la reacción. De izquierda a derecha: Modelo estructural que implementa tanto átomos de Pd₄ como de Pd₆; imagen HR HAADF-STEM simulada tras la sustracción de fondo y el de-noising; resultados del clustering por la técnica “K-means” para la imagen HR HAADF-STEM simulada y el correspondiente mapa de especies de Pd (rojo) con el diámetro del clúster (en Å).

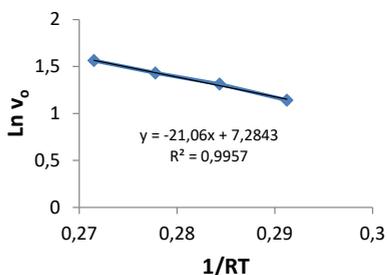
4.4. Estudios cinéticos y de reactividad para el acoplamiento intramolecular regioirregular de la reacción Mizoroki-Heck.

Para llevar a cabo estos estudios cinéticos y de reactividad se calcularon energías de activación, la influencia de los sustituyentes y la ecuación de velocidad. Para estos estudios cinéticos se ha utilizado *N,N*-dimetilacetamida (DMAc) como disolvente en lugar del DMF (para aumentar la temperatura de reacción hasta 170 °C). En estos estudios se puede observar que la energía de activación para el acoplamiento intramolecular de **1a** es de 21 KJ·mol⁻¹ pero, en cambio, la energía de activación para el acoplamiento intermolecular del yodobenceno **5a** con el éster bencílico de cinamilo **1n** es de 98 KJ·mol⁻¹ (Figura 4.16). Así, la energía de activación medida para el acoplamiento intramolecular α -selectivo es casi cuatro veces menor, en las mismas condiciones experimentales, que la del acoplamiento intermolecular β -selectivo. Se hicieron mediciones cinéticas con diferentes ésteres de cinamilo sustituidos con yoduro de arilo, cambiando en estos el sustituyente en

posición *para*- del anillo del cinamilo. Estos sustituyentes en la posición *para*- dan diferentes velocidades iniciales, que representándolas en el diagrama de Hammett dan un valor de $\rho = +1,0(5)$ (Figura 4.17.), lo que indica claramente que se localiza una carga negativa en el átomo de carbono β del alqueno durante el acoplamiento. En otras palabras, que la inserción de Pd ejerce un “umpolung” del enlace carbono-carbono. Los yoduros de arilo deficientes en electrones reaccionan más fácilmente que sus homólogos ricos en electrones o los bromuros de arilo, lo que se ajusta al orden de reactividad esperado para el paso de adición oxidativa.



Ea, intramolecular



Ea, intermolecular

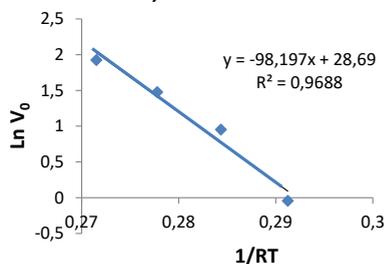


Figura 4.16. Energía de activación para el acoplamiento intramolecular de **1a** y el acoplamiento intermolecular del yodobenceno **5a** con **1n**.

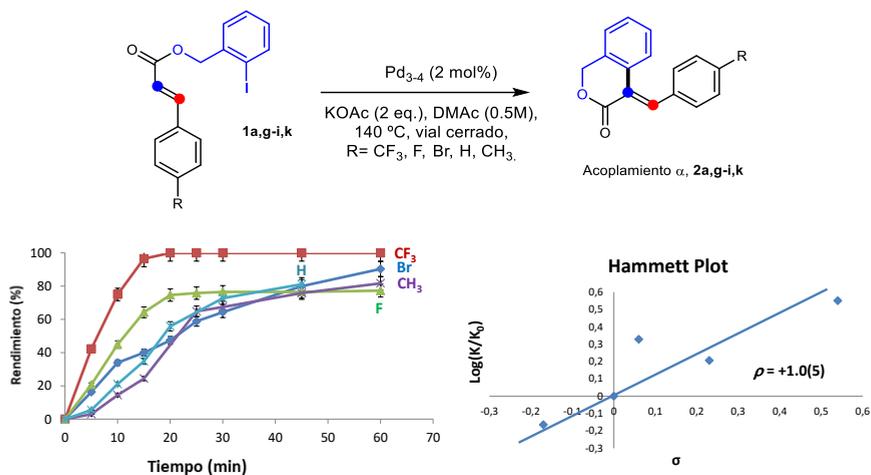
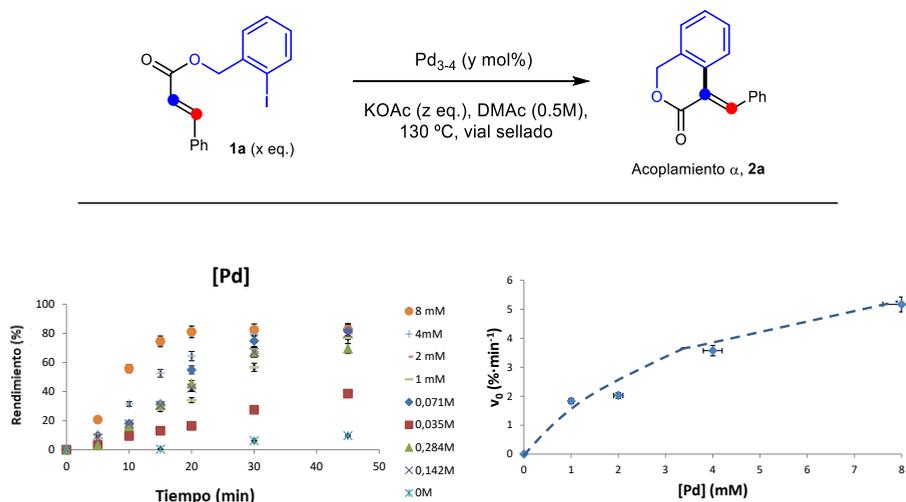


Figura 4.17. Diagrama de Hammett para el acoplamiento intramolecular de **1a,g-i,k**. Las barras de error representan una incertidumbre del 5% y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

La ecuación de velocidad experimental obtenida con diferentes concentraciones de **1a**, catalizador y base, es $v_0 = k_{\text{exp}}[\text{Pd}_{3-4}]^1[\mathbf{1a}]^{0.5}[\text{Base}]^0$ (k_{exp} se refiere a la constante experimental, Figura 4.18), con todos los reactivos participando en el paso determinante de la velocidad del acoplamiento, lo que apoya un estado de transición tardío en el que la β eliminación del hidruro esté implicada.¹⁶



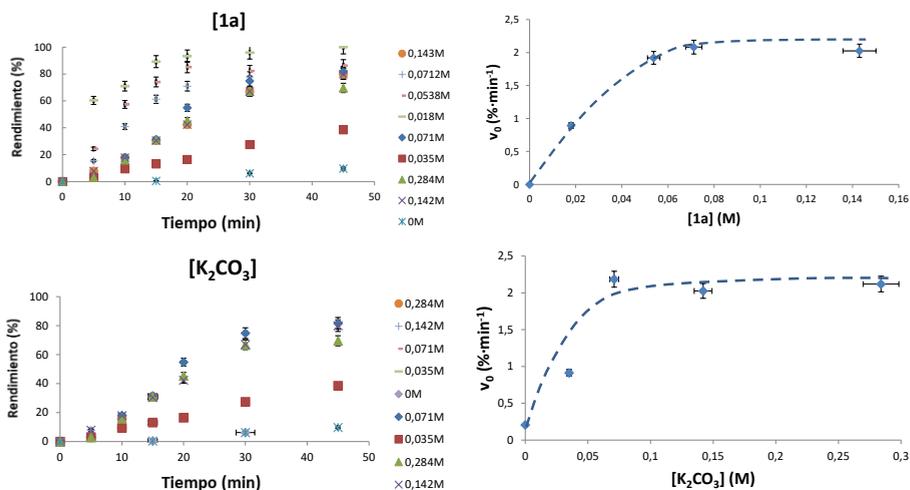


Figura 4.18. Órdenes de reacción para el acoplamiento intramolecular de **1a**. Las líneas discontinuas son una guía. Las barras de error tienen en cuenta una incertidumbre del 5% y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

Los resultados computacionales y experimentales, en conjunto, apoyan fuertemente que el acoplamiento intramolecular Mizoroki-Heck de **1a** opera con clústeres catalíticos de Pd₃₋₄ bajo los pasos canónicos del acoplamiento, es decir, adición oxidativa - inserción del alqueno - eliminación del hidruro, para acomodar intramolecularmente el yoduro de arilo y el alqueno sobre la base de los requisitos estéricos, independientemente de la electrónica, y con un “umpolung” significativo del alqueno.

4.5 Conclusiones.

La reacción de Mizoroki-Heck tiene una regioselectividad muy marcada dependiendo de la electrónica del alqueno, en este capítulo se han puesto por primera vez en contraposición las propiedades electrónicas y las propiedades estéricas de dicha reacción.

Se han sintetizado unos sustratos de partida modelo, que son los ésteres cinnámicos **1a-m**, que, al realizar el acoplamiento, ejercían suficiente impedimento estérico como para poder cambiar la regioselectividad electrónica de la reacción, obteniendo excelentes rendimientos y buenas selectividades.

Se han llevado a cabo cálculos computacionales mediante DFT donde se ha observado que es necesario tener en la reacción clústeres de Pd₃₋₄ para que se pueda dar la reacción regioirregular intramolecular, fijándonos en las distancias y energías de los intermedios. También se ha observado que una especie clave para permitir el acoplamiento en α es el iodo, una vez se ha formado la adición oxidante.

Mediante la técnica HR HAADF-STEM, se ha observado que tenemos clústeres de paladio, de entre 3 y 4 átomos, en la disolución de reacción.

Y por último, estudiando la reactividad de la reacción, se ha visto que la etapa limitante es la inserción del alqueno, que esta reacción actúa bajo los pasos canónicos del acoplamiento, es decir, adición oxidativa - inserción del alqueno - eliminación del hidruro, para acomodar intramolecularmente el yoduro de arilo y el alqueno durante el acoplamiento sobre la base de los requisitos estéricos, independientemente de la electrónica, y con un “umpolung” significativo del alqueno.

4.6. Referencias.

1. Phan, N. T. S.; Van Der Sluys, M.; Jones, C. W. On the nature of the active species in palladium catalysed Mizoroki–Heck and Suzuki–Miyaura couplings—homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679.
2. Mo, J.; Xiao, J. The Heck reaction of electron–rich olefins with regiocontrol by hydrogen–bond donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4152–4157.
3. Wucher, P. et al. Breaking the regioselectivity rule for acrylate insertion in the Mizoroki–Heck reaction. *PNAS* **2011**, *108*, 22, 8955–8959.
4. Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdés, C.; Aznar, F. N. Tosylhydrazones as reagents for cross–coupling reactions: a route to polysubstituted olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587–5590.
5. Zou, Y. et al. Selective arylation and vinylation at the α position of vinylarenes. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3504–3511.
6. Tang, J.; Hackenberger, D.; Goossen L. J. Branched arylalkenes from cinnamates: selectivity inversion in heck reactions by carboxylates as deciduous directing groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11296–11299.
7. Sullivan, R. J.; Freure, G. P. R.; Newman, S. G. Overcoming scope limitations in cross–coupling of diazo nucleophiles by manipulating catalyst speciation and using flow diazo generation. *ACS Catal.* **2019**, *9*(6), 5623–5630.
8. Torborg, C.; Beller, M. Recent applications of palladium–catalysed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027–3043.
9. Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
10. Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of heterocycles via Pd–ligand controlled cyclization of 2–chloro–*n*–(2–vinyl)aniline: preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines, and acridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048–14051.

11. Weng, S.-S.; Ke, C.-S.; Chen, F.-K.; Lyu, Y.-F.; Lin, G.-Y. Transesterification catalysed by iron(III) β -diketonate species. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1640–1648.
12. Nájera C. Oxime-derived palladacycles: applications in catalysis. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1865–1881.
13. Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P; Corma, A. Water-stabilized three- and four-atom palladium clusters as highly active catalytic species in ligand-free C–C cross-coupling reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11554–11559.
14. Zhu, F.; Li Y.; Wang, Z.; Wu, X.-F. Iridium-catalysed carbonylative synthesis of chromenones from simple phenols and internal alkynes at atmospheric pressure. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14151–14154.
15. Li, X. et al. Palladium-catalysed enantioselective intramolecular dearomative Heck reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13945–13951.
19. Fernández, E. et al. Base-controlled Heck, Suzuki, and Sonogashira reactions catalysed by ligand-free platinum or palladium single atom and sub-nanometer clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1928–1940.
20. Sperger, T.; Stirner C. K.; Schoenebeck F. Bench-stable and recoverable palladium(I) dimer as an efficient catalyst for Heck cross-coupling. *Synth.* **2017**, *49*(1), 115–120.
21. Fortea-Pérez, F. R. et al. The MOF-driven synthesis of supported palladium clusters with catalytic activity for carbene-mediated chemistry. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 760–766.

Capítulo 5. Acoplamiento regioirregular intermolecular de la reacción Mizoroki-Heck.

5.1. Introducción.

Como se ha comentado en el capítulo 1, las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos cuyas estructuras primarias están formadas por tetraedros de SiO_4^{4-} y AlO_4^{5-} , donde los átomos de Si y Al se encuentran situados en el centro y los átomos de oxígeno en los vértices del tetraedro. Estos forman redes tridimensionales, las cuales están formadas por canales, poros y espacios abiertos.

Hay una gran variedad de estructuras diferentes, pero en nuestro caso nos vamos a centrar en la faujasita (FAU) cuya estructura se puede ver en la Figura 5.1, en concreto la Y y la X. Esta estructura es una de las que mayor tamaño de poro tienen, por lo que nos da la ventaja de poder ser utilizada en catálisis en síntesis orgánica, ya que permite una mejor difusión de las moléculas más grandes en comparación a sus compañeras zeolitas de poro más pequeño.

La zeolita X difiere de la zeolita Y por su relación atómica Si/Al, que suele estar en el rango de 1 a 1,5 para la X y mayor para las zeolitas de tipo Y. Una alta relación Si/Al es deseable para la estabilidad térmica, una propiedad que es menos favorable para la zeolita X. Las 24 unidades cubooctaédricas tetraédricas (cajas de sodalita) en la estructura FAU están dispuestas de la misma manera que los átomos de carbono en el diamante, conectadas a través de prismas hexagonales (seis anillos dobles) formando una estructura de canal poroso tridimensional a lo largo del eje [110], y caracterizada por 12 anillos de oxígeno con una apertura de 8 Å y super-cajas de aproximadamente 12 Å.¹

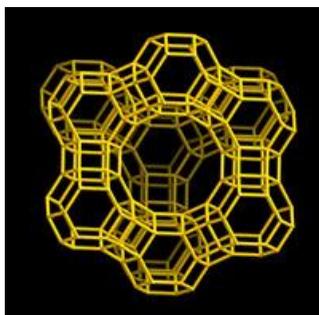


Figura 5.1. Estructura de zeolita tipo faujasita (FAU).²

La combinación de Si^{4+} y Al^{3+} da como resultado una deficiencia de carga positiva que se equilibra con cationes intercambiables. Debido a su muy baja relación Si/Al, la zeolita X proporciona un gran número de sitios de intercambio catiónico que equilibran el aluminio en red, lo que conduce a un alto contenido de cationes y capacidades de intercambio. En cambio, la alta relación Si/Al de la zeolita Y, permite la generación de sitios ácidos o básicos en su estructura según la naturaleza del catión de intercambio. Por ejemplo, se generarán centros ácidos cuando el catión de intercambio sea H^+ , mientras que se generarán sitios básicos cuando el catión sea Cs^+ . La relación Si/Al no solo controlará el número de sitios ácidos/básicos, sino también la fuerza de los mismos (a mayor relación Si/Al, mayor fuerza de estos centros catalíticos y viceversa).

La combinación de una alta relación Si/Al y grandes aberturas de poros en un sistema de canales tridimensional hace que el tamiz molecular FAU sea ideal para muchas aplicaciones catalíticas. Esta zeolita también es atractiva por su intercambio iónico y propiedades de adsorción.

La zeolita NaY (FAU) se prepara a través del método hidrotermal directo utilizando geles aluminosilicatos de sodio y sílice coloidal como fuente de sílice. Se realiza un tiempo de envejecimiento de unas 24 horas y posteriormente se utiliza una temperatura hidrotermal de unos 90°C durante 24 horas.

La zeolita X (FAU) se sintetiza generalmente por cristalización hidrotermal de geles reactivos de aluminosilicato de metales alcalinos o disoluciones a baja temperatura ($70\text{-}300^\circ\text{C}$, generalmente 100°C) y presión (autógena) en condiciones alcalinas. Comenzando típicamente a partir de aluminato de sodio y silicato de sodio, la zeolita X se obtiene en su forma NaX. Esta zeolita NaX es una fase metaestable, lo que significa que otros tipos de zeolitas como P, A o sodalita pueden formarse si el protocolo de síntesis no se sigue cuidadosamente.³

Para aplicaciones catalíticas específicas, la incorporación de varios cationes metálicos en la estructura puede llevarse a cabo por impregnación o intercambio iónico. Esto resulta en la modificación del número y la naturaleza de los sitios catalíticos que influyen en la difusión de reactivos y productos. Se ha introducido una gran variedad de especies catiónicas en las estructuras tipo FAU. La zeolita tipo X tiene una amplia gama de aplicaciones industriales como la adsorción de gas o la separación de moléculas. Ejemplos de aplicaciones catalíticas en reacciones

químicas incluyen la isomerización de 1-buteno, la alquilación de tolueno con etileno o metanol, y la cicloadición de dióxido de carbono a óxido de etileno.⁴ Las zeolitas de tipo X se pueden utilizar para adsorber un compuesto no deseado durante las reacciones de descomposición, como la eliminación de hidroperóxidos de alquilo de éteres y olefinas durante la hidrobromación de alquenos.⁵ La deshidratación alcohólica por pervaporización es una aplicación potencial para las zeolitas de tipo X.⁶

En nuestro caso, las zeolitas se van a utilizar como catalizadores de reacciones orgánicas, mediante un intercambio previo de cationes e impregnación de metal. La naturaleza del catión interfiere directamente en la densidad electrónica del material, ya que si aumentamos el radio del catión para una misma carga (por ejemplo, si descendemos en un mismo grupo de la tabla periódica de Li^+ a Cs^+) en las supercajas de la zeolita, esta aumenta la densidad electrónica de los oxígenos en red. Por lo que si tenemos un catión H^+ , la zeolita es ácida mientras que si, por ejemplo, tenemos un catión Cs^+ , adquiere unas propiedades más básicas.

Uno de los métodos para introducir diferentes cationes en zeolitas es el conocido como *intercambio iónico*, que se consigue tras agitar la zeolita con una disolución acuosa que contiene la sal del catión, lo que produce la entrada del catión deseado en el interior de la zeolita con la consiguiente salida del catión presente en la misma.

Otro de los métodos que se utilizan para incorporar cationes en la zeolita es la llamada *impregnación a volumen de poro*, que consiste en la adición del máximo volumen adsorbible de la disolución con el metal a introducir en los espacios interiores de la zeolita. Este método nos permite introducir especies en el interior de la zeolita sin tener que intercambiar los cationes ya presentes, también pueden utilizarse otros disolventes que no sean agua y no se produce pérdida del metal en la incorporación. Pero en cambio, la dispersión a través de la zeolita es menor, perdiendo un poco de homogeneidad, ya que podemos tener partículas más o menos cargadas.

5.2. Acoplamiento intermolecular selectivo Mizoroki-Heck.

5.2.1. Diseño del catalizador.

Teniendo en cuenta que, en el capítulo anterior, la estructura espacial del intermedio de los ésteres cinámicos con los clústeres de Pd₃₋₄ se presentan una forma de cuenco, de aproximadamente 1 nm de diámetro, lo que permitía el acoplamiento intramolecular de los alquenos muy deficientes en electrones **1a(a)-m**, nos preguntamos aquí si esta jaula catalítica podría ser imitada por clústeres de Pd encerrados en las cavidades de una macromolécula porosa de tamaño similar,⁷ para realizar el acoplamiento intermolecular Mizoroki-Heck. Este confinamiento molecular desempeñará artificialmente el papel del esqueleto de la cadena de carbono del éster de cinamilo en **1a**, para incrustar el clúster de Pd₃₋₄ y permitir la activación y el acoplamiento del reactivo. Por supuesto, el diseño catalítico requiere un control exquisito del tamaño de la cavidad y también el alojamiento de un sitio básico cercano, ya que la difusión concomitante de una base externa dentro del sitio catalítico de una macromolécula rígida puede resultar difícil. En este caso, hemos previsto el uso de zeolitas básicas que actúan como soporte para el Pd y como base para la reacción intermolecular selectiva de Mizoroki-Heck. Este es un enfoque que evita el uso de ligandos, ya que son los únicos candidatos, propuestos hasta ahora con cálculos computacionales, para cambiar teóricamente el resultado de los acoplamientos de alquenos deficientes en electrones.^{8,9}

Las zeolitas X e Y intercambiadas por H⁺ o Na⁺ son capaces de alojar clústeres de Pd dentro de las supercajas y catalizar la reacción de Mizoroki-Heck con una base externa, para dar exclusivamente el producto intermolecular clásico tipo β .^{10,11} Sin embargo, la supercaja de la zeolita presenta las dimensiones adecuadas para simular el intermedio de Pd implicado en la reacción selectiva al acoplamiento Mizoroki-Heck de **1a**, y también albergar cationes de compensación para refinar no sólo el espacio vacío sino también la basicidad de la zeolita [tres cationes en la zeolita Y (Si/Al= 2,5) y diez cationes en la zeolita X (Si/Al= 1,2)]. Por lo tanto, puede ocurrir que el intercambio de los cationes Na⁺ (radio iónico 1,0 Å) por otros más grandes como K⁺ (radio iónico 1,5 Å) o Cs⁺ (radio iónico 1,7 Å) construya un catalizador de Pd adecuado para cambiar la selectividad de la reacción Mizoroki-Heck del producto.¹² En efecto, el Na⁺ se sitúa en los anillos pequeños de las paredes de la cavidad de la zeolita mientras que el Cs⁺ se sitúa en las supercajas

más grandes, lo que aumenta el impedimento estérico provocado por este último en el sitio de reacción.

La Figura 5.2 ilustra esta hipótesis, en la que el tamaño y el número de los cationes modulan el tamaño y la basicidad de las supercajas que contienen Pd. Un cálculo rápido confirma que cada intercambio de Na^+ por Cs^+ aumenta el espacio ocupado en 7 \AA^3 como mínimo, aproximadamente un 5% del volumen de huecos. Para comprobar la hipótesis, se introdujo Pd^{2+} en zeolitas básicas¹³ y las resultantes $\text{Pd}^{2+}\text{-M}^+(\text{N})\text{-zeolitas}$ ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}$ o Cs ; $\text{N} = 1\text{-}3$ intercambios; zeolitas Y o X) se calcinaron a continuación a $400 \text{ }^\circ\text{C}$ bajo aire para desencadenar la formación de clústeres de Pd ($\text{Pd-M}^+(\text{N})\text{-zeolita}$), excepto en el caso de las zeolitas CsX, donde se observó una rápida formación de Pd negro a temperaturas $>200 \text{ }^\circ\text{C}$. Este resultado pone de manifiesto la alta densidad de electrones de la zeolita CsX, provocada por los cationes Cs^+ alojados, y de hecho, un simple secado a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ en un horno es suficiente para desencadenar la formación de clústeres de Pd.¹⁴

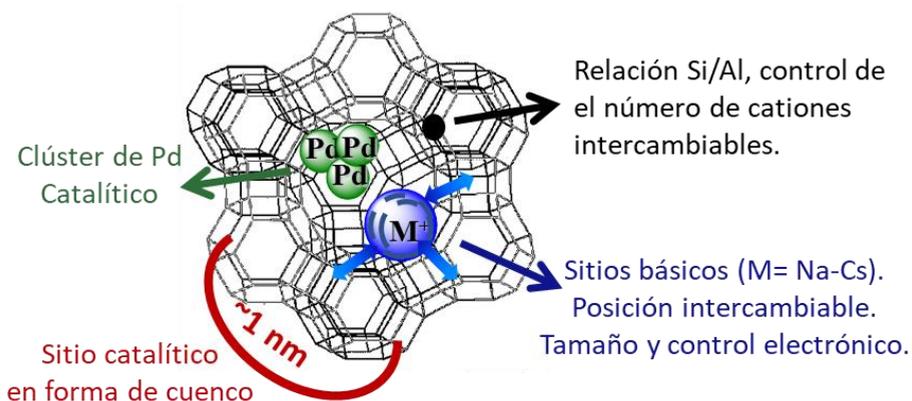


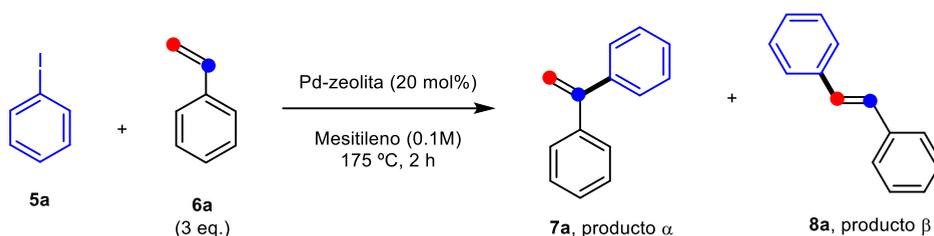
Figura 5.2. Diseño del catalizador, con la adecuada localización de los metales para realizar la reacción intermolecular regioselectiva de Mizoroki-Heck.

5.2.2. Optimización de la reacción y del catalizador.

La Tabla 5.1 muestra los resultados catalíticos para el acoplamiento Mizoroki-Heck del yodobenceno **5a** y el estireno **6a** con las zeolitas bifuncionales de base Pd, sin adición de ninguna base externa. Los sólidos bifuncionales dan el producto de acoplamiento **7a** cuando se consigue la basicidad y el impedimento estérico

adecuados, comenzando con las zeolitas K^+X (compárense las entradas 1-12) y llegando al máximo con Pd-Cs(3)X, para dar un rendimiento aislado del 57 % de **7a** tras 2 h de reacción (entradas 13-16). Sorprendentemente, una muestra de Pd-Cs(3)X preparada hace más de 15 años, con $PdCl_2$ en lugar de K_2PdCl_4 , mostró una actividad catalítica y una selectividad similares. Una nueva muestra de Pd-Cs(3)X con 5 % en peso de Pd da un rendimiento aislado algo mayor de **7a** (70 %, entrada 17), y se utilizó mesitileno como disolvente, ya que DMF o DMAc dieron exclusivamente el producto **8a**,¹⁰ tras la lixiviación del Pd.

Tabla 5.1. Resultados catalíticos de las zeolitas basicas con Pd por la reacción de Mizoroki-Heck.



Entrada	Catalizador	7a/8a (%) ^a	Entrada	Catalizador	7a/8a (%) ^a
1	Pd^{2+} -NaY	- / -	11	Pd^{2+} -K(1)X	1 / 8
2	Pd-NaY	- / -	12	Pd-K(1)X	1 / 12
3	Pd^{2+} -K(1)Y	- / -	13	Pd-K(3)X	4 / 18
4	Pd-K(1)Y	- / -	14	Pd-Cs(1)X	22 / 75
5	Pd^{2+} -K(3)Y	- / -	15	Pd-Cs(2)X	37 / 62
6	Pd-K(3)Y	- / -	16	Pd-Cs(3)X	64 (57) / 35
7	Pd-Cs(1)Y	- / -	17^b	Pd-Cs(3)X	73 (70) / 26
8	Pd-Cs(3)Y	- / -	18 ^c	Pd-Cs(3)X	45 / 37
9	Pd^{2+} -NaX	- / -	19 ^d	Pd-Cs(3)X	47 / 53
10	Pd-NaX	- / -	20 ^e	Pd-Cs(3)X	46/17 [57/24]

^a Rendimientos por CG, rendimientos aislados entre paréntesis. ^b 5 % en peso de Pd en el sólido. ^c Cs no intercambiado añadido al sólido. ^d Zeolita jerárquica. ^e CsI (1 eq.) en el sólido; entre corchetes, los resultados tras lavado con una disolución de Cs_2CO_3 y reutilización.

La selectividad aumenta con el incremento de la basicidad y el impedimento estérico dentro de la zeolita. Para desacoplar estos dos factores, se aumentó aún

más la basicidad de Pd-Cs(3)X tras generar más partículas de Cs₂O dentro de la zeolita mediante la adición de una disolución básica de Cs⁺, en posiciones de la zeolita que no modifican el impedimento estérico de la supercaja.¹⁵ El resultado muestra que esta zeolita superbásica no es más activa ni más selectiva para el acoplamiento (entrada 18). Además, una zeolita Pd-Na(Ge)X,¹⁶ que contiene Ge en lugar de Si en la estructura, dio cantidades muy bajas (<5 %) de **7a**, aunque la zeolita GeX muestra una densidad de electrones en la estructura mucho mayor que la zeolita (Si)X matriz, esto es debido a la naturaleza más blanda del Ge en comparación con el Si. Estos resultados apoyan que no sólo la basicidad sino también el impedimento estérico ejercido por los átomos de Cs⁺ sobre el clúster de Pd en la supercaja, juegan un papel decisivo en la reacción α -selectiva y, de hecho, una zeolita jerárquica Pd-CsX,¹⁷ con una basicidad mucho menor que la zeolita microporosa 3D estándar, pero con un mayor volumen interno y una mejor difusividad, todavía dio una cantidad significativa de **7a** (entrada 19).

La Figura 5.3 muestra que tanto la conversión como la α -selectividad descienden linealmente con el aumento del radio cinético de los diferentes yodobencenos para-sustituídos, lo cual es una medida directa de la capacidad del sustrato para acomodarse en la supercaja de zeolita cargada de Pd.

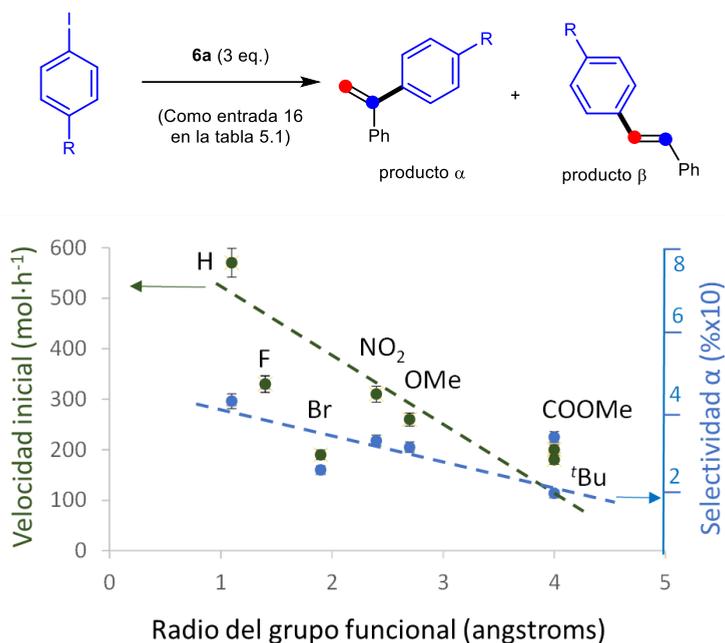


Figura 5.3. Correlación de la reactividad y selectividad con el tamaño del sustituyente de yodobenceno en el acoplamiento cuando se utiliza Pd-Cs(3)X como catalizador en condiciones de reacción optimizadas. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

Por el contrario, la electrónica del yodobenceno se distribuye de forma aleatoria en las correlaciones diferentes del gráfico de Hammett, por lo que la electrónica del sustrato no controla directamente la reactividad dentro de la cavidad de la zeolita (Figura 5.4). Estos resultados apoyan firmemente que los catalizadores de clústeres de Pd en combinación con las zeolitas básicas generan la disposición espacial estérica y electrónica adecuada para un acoplamiento α -selectivo. La zeolita jerárquica mejora significativamente el acoplamiento del *p-tert*-butil-yodobenceno, más obstaculizado en comparación con la zeolita regular, lo que confirma los requisitos estéricos impuestos por la zeolita básica (Figura 5.5). Las mediciones cinéticas para el acoplamiento de **5a** con **6a** catalizado por Pd-Cs(3)X, a diferentes concentraciones de reactivos y catalizador sólido (Figura 5.6), dan la ecuación de velocidad: $v_0 = k_{\text{exp}}[\text{zeolita}][\mathbf{5a}][\mathbf{6a}]$ (5.1).

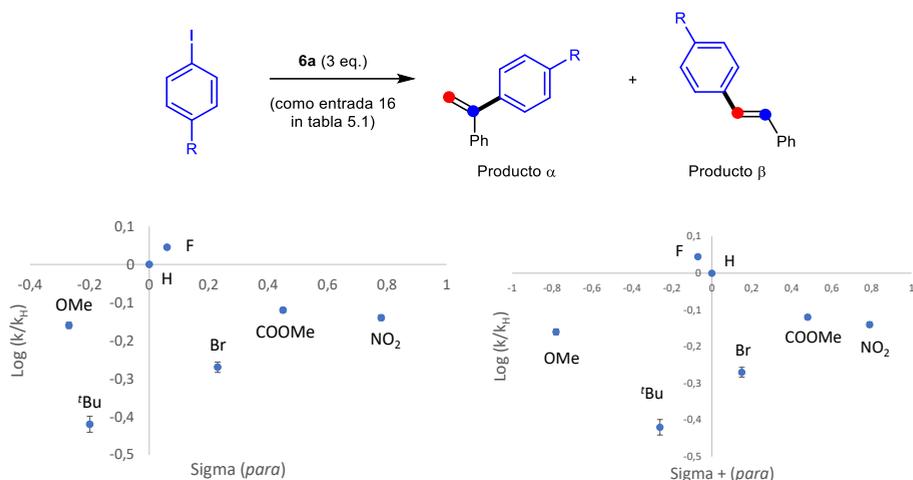


Figura 5.4. Diagramas de Hammett (sigma, izquierda; sigma +, derecha) para el acoplamiento intermolecular Mizoroki-Heck de diferentes yodobencenos para-sustituídos con estireno **6a**. La velocidad inicial para cada reactivo es k , la velocidad inicial para el yodobenceno **5a** es k_H . Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

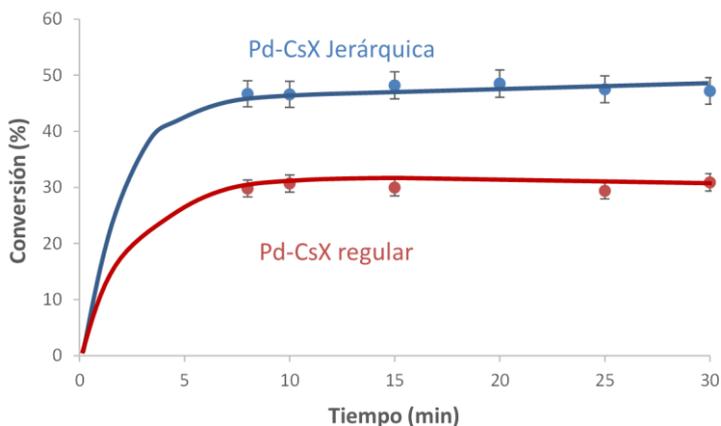


Figura 5.5. Cinética para el acoplamiento intermolecular Mizoroki-Heck de 4-*tert*-butiliodobenceno y estireno **6a** catalizado por Pd-CsX y un homólogo jerárquico. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

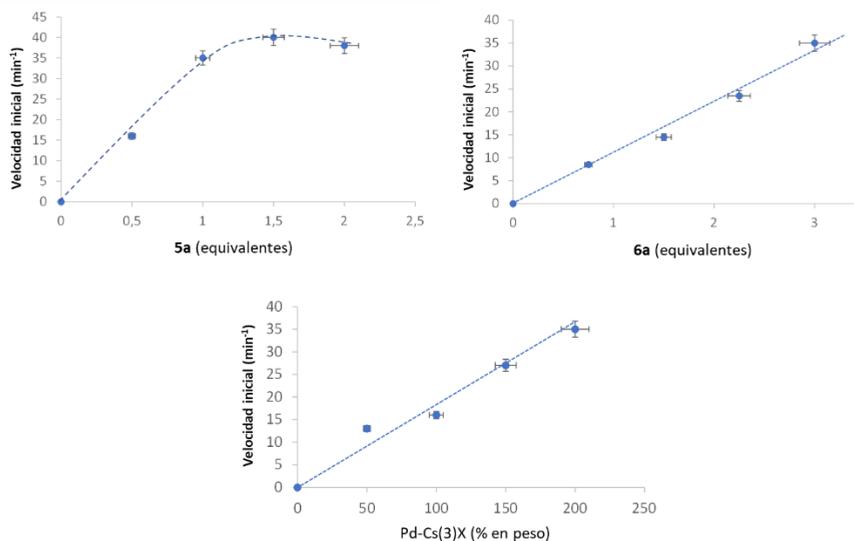


Figura 5.6. Cálculo del orden de reacción para cada reactivo en el acoplamiento intermolecular α -selectivo Mizoroki-Heck de yodobenceno **5a** y estireno **6a** catalizado por Pd-Cs(3)X. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™. Cada punto de los gráficos se ha tomado de la velocidad inicial en el rango lineal, aproximadamente hasta el 20 % de rendimiento con un $R^2 > 0,98$, tras utilizar un gráfico de rendimiento frente a tiempo.

El cambio del yodobenceno **5a** por el bromo o el clorobenceno muestra la típica disminución de la reactividad para el acoplamiento Mizoroki-Heck (la reactividad de cada haluro se reduce en aprox. un orden de magnitud, Figura 5.7), sin embargo, sigue conservando una α -selectividad similar para **7a**. El efecto cinético isotópico obtenido en experimentos paralelos con los alquenos **6a** y **6a-d₂** (Figura 5.8) muestra un KIE= 1,3. Estos resultados apuntan a un estado de transición tardío durante el acoplamiento α -selectivo, en el que no sólo el yodobenceno **5a** y el Pd-Cs(3)X, sino también el alqueno **6a**, están implicados en el paso determinante de la velocidad (rds) del acoplamiento, como ocurre anteriormente para el acoplamiento intramolecular.

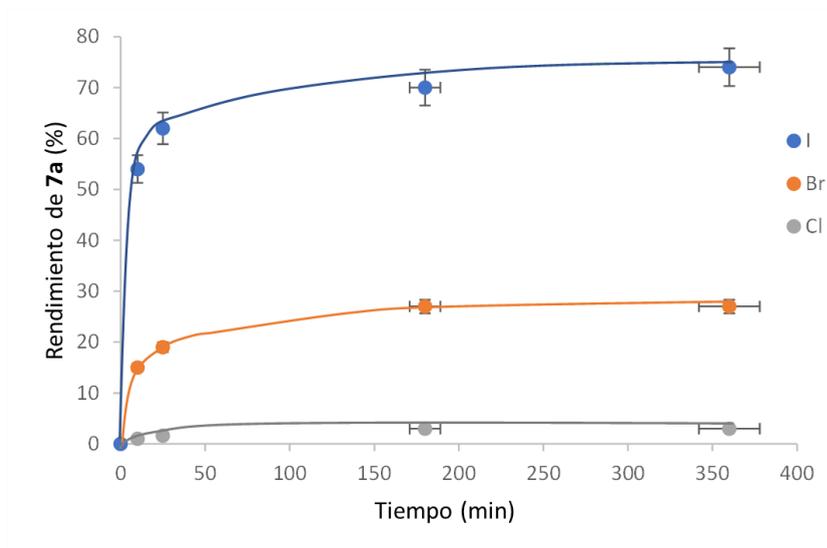


Figura 5.7. Rendimiento del α -producto **7a** cuando se parte de yodo- (**5a**), bromo- y clorobenceno, para las condiciones de acoplamiento. La conversión es proporcional al rendimiento de **7a**, en todos los casos (alrededor de un tercio más). Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

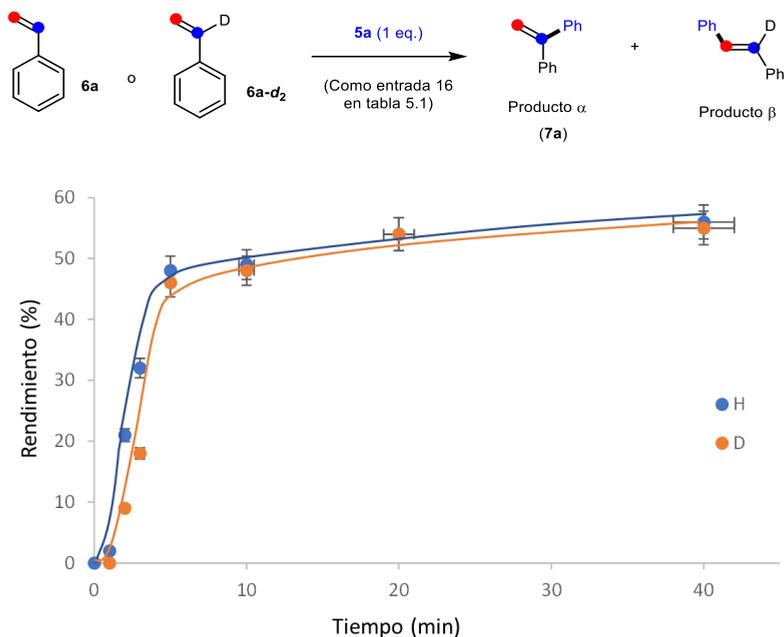


Figura 5.8. Experimentos KIE. Se calculó un KIE (k_H/k_D)= 1,3 a partir de las velocidades iniciales correspondientes. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa Excel™.

El perfil cinético de la reacción muestra un rápido envenenamiento del catalizador, ya que casi el 90 % de la actividad se produce íntegramente en tiempos muy cortos, los primeros cinco minutos de reacción (véase, por ejemplo, Figura 5.8). Además, se observa un tiempo de inducción pequeño pero detectable de 1-2 minutos. Dado que la reacción se lleva a cabo añadiendo **5a** en la mezcla de mesitileno que contiene **6a** y el catalizador sólido a 175 °C, se realizaron experimentos a diferentes velocidades de agitación, con el fin de desvelar un posible control por difusión.¹⁸ Sin embargo, los resultados muestran que la reacción no está controlada por difusión (Figura 5.9), ni para **5a** ni para el *p-tert*-butil-yodobenceno estéricamente impedido. Las pruebas con el producto **7a** (0,5 eq.) como material de partida adicional descartan cualquier auto-envenenamiento del acoplamiento por parte del producto pero, en cambio, una muestra de Pd-Cs(3)X impregnada con una solución acuosa de CsI (1 eq. respecto a **5a**), el subproducto inorgánico esperado de la reacción, mostró una disminución significativa de la actividad catalítica global,

pero no de la selectividad (entrada 20 de la Tabla 5.1). Estos resultados indican que el producto se difunde sin problemas a través de los canales de la zeolita, pero el CsI se forma durante la reacción y bloquea los poros del catalizador, para detener la reacción.

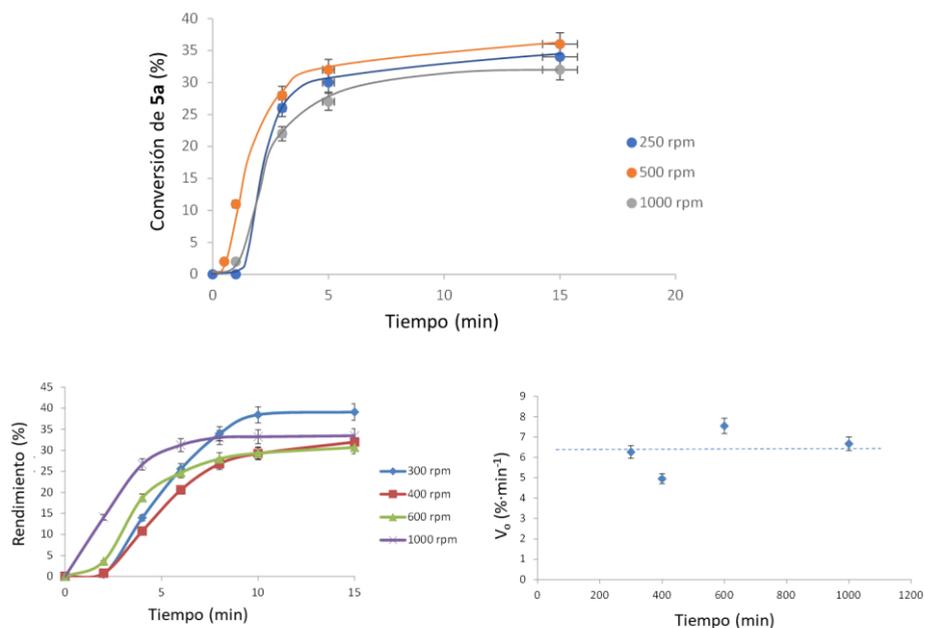


Figura 5.9. Experimentos a diferentes velocidades de agitación con yodobenceno no sustituido **5a** (arriba) e 1-*terc*-Butilo-4-yodobenceno (abajo). Para las condiciones de reacción, véase la Figura 5.4. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calculan mediante desviaciones estándar con el programa ExcelTM. La línea del último gráfico es una guía.

Obsérvese que la cantidad de sitios básicos en la zeolita es suficiente para completar la reacción, ya que la fórmula simplificada de la zeolita Cs-X, Cs(AlSiO₂), nos da que el sólido podría contener hasta 5 mmol de sitios básicos por gramo (como máximo), y aquí se emplean 200 mg de zeolita (1 mmol de sitio básico) por 0,1 mmol de yodobenceno (hasta 10 veces más). Un bloqueo de CsI es razonable teniendo en cuenta la baja polaridad del disolvente. La falta de lixiviación del metal es muy baja en sólidos catalíticos que contienen Pd sumergidos en disoluciones

calientes de derivados de tolueno.^{11,12,14} Si esto es así, los lavados del catalizador sólido utilizado con una disolución acuosa de iones Cs^+ con el fin de eliminar las especies de CsI adsorbidas, deberían eliminar el CsI formado durante la reacción, además de regenerar la basicidad de la zeolita manteniendo los clústeres de Pd catalítico. De hecho, el catalizador Pd-Cs(3)X utilizado recuperó toda la actividad y selectividad originales tras ser lavado a temperatura ambiente con una disolución acuosa de Cs_2CO_3 (entrada 20).

En cuanto al tiempo de inducción, se observó que la adición secuencial de **5a** o **6a** después de 2 minutos de reacción, no produce ningún cambio en el perfil cinético de la reacción. Sin embargo, el tiempo de inducción es casi indetectable en condiciones de reflujo abierto y no en frascos sellados, y en el primer caso se aprecia visualmente un rápido estallido exotérmico al iniciarse el acoplamiento. Asociamos tentativamente el tiempo de inducción, aparte de la reducción de PdO a los clústeres de Pd , a la eliminación del agua fuertemente adsorbida dentro de la zeolita, que despeja el catalizador de Pd y los sitios básicos para la reacción.

Una vez estudiados todos los factores que influyen a la reacción, pasamos a estudiar el alcance de la misma. En la Figura 5.10, se muestran los resultados del acoplamiento de diferentes yodobencenos **5a-g** y estirenos **6a-o** catalizados por Pd-Cs(3)X en condiciones optimizadas, para dar los productos de acoplamiento **7a-x** en buenos rendimientos, hasta el 83 %.

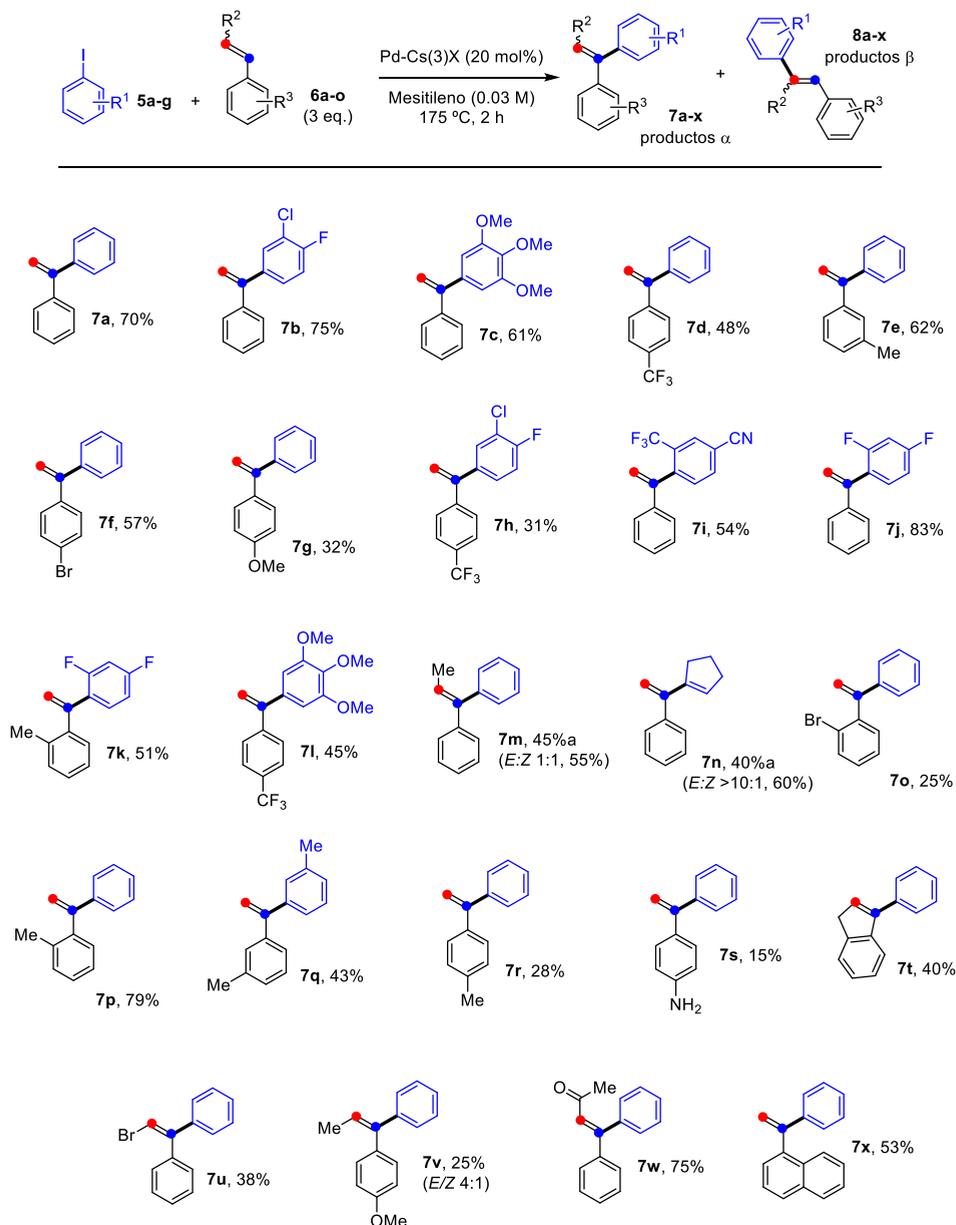


Figura 5.10. Reacciones de acoplamiento intermolecular α -selectivo catalizados por zeolitas. Resultados para diferentes yodobencenos y alquenos en condiciones de reacción optimizadas. ^a Mezcla de isómeros.

5.2.3. Reacción intermolecular α -selectiva en flujo.

La Figura 5.11 muestra que el sistema catalítico basado en Pd-Cs(3)X puede ser diseñado para trabajar en flujo, en un raro ejemplo de reacción en continuo de Mizoroki-Heck.¹⁹ Dado que tanto el catalizador de Pd como la base inorgánica están contenidos en el sólido, no se produce lixiviación, y el sólido catalítico puede activarse fácilmente tras su uso mediante lavados con agua. De este modo, se introdujo Pd-Cs(3)X peletizado en un reactor tubular de lecho fijo a 175 °C y se hizo pasar una disolución de **5a** y **6a** en mesitileno, para dar un rendimiento >50 % y una selectividad constantes de **7a** durante 1 h, tras un periodo de estabilización de 20 min. Después de la reacción, se pasó una disolución acuosa de Cs₂CO₃ por el reactor a 140 °C para regenerar el catalizador sólido, y tras secar el catalizador sólido con una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, se pasó de nuevo la mezcla de reacción para dar **7a** en >40 %, sin ningún periodo de estabilización. Un tercer uso del catalizador también fue fructífero, aunque se pudo observar una pérdida de eficiencia del catalizador a través de los usos, lo que puede deberse a una regeneración no completa del catalizador y a cierta lixiviación del Pd. Es necesario realizar más estudios para conseguir un sistema catalítico continuo completo para el acoplamiento, pero estos resultados son prometedores para el desarrollo de un sistema de flujo continuo para la reacción de Mizoroki-Heck regioirregular intermolecular catalizada por sólidos.

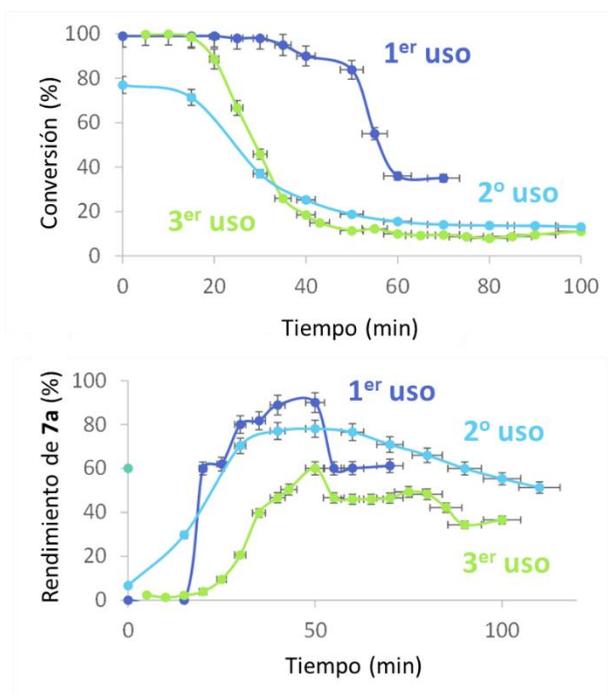


Figura 5.11. Reacción en flujo: acoplamiento intermolecular de **5a** con **6a** en un reactor de lecho fijo que contiene “pellets” de 0,5 mm de Pd-Cs(3)X. Las barras de error representan una incertidumbre del 5 % y se calcularon como desviaciones estándar con el programa Microsoft Excel™.

5.3. Caracterización del catalizador.

5.3.1. Estudios PXRD, TG, BET, IR, DR-UVVis y XPS.

Los sólidos catalíticos se analizaron mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD, Figura 5.12), termogravimetría (TG, Figura 5.13), mediciones de área superficial Brunauer-Emmett-Teller (BET, Figura 5.14) y espectroscopia infrarroja (IR, Figura 5.15), que confirmaron la integridad de la estructura de la zeolita tras la incorporación de Pd²⁺ y Cs⁺, y la esperada disminución del volumen de poro interno.

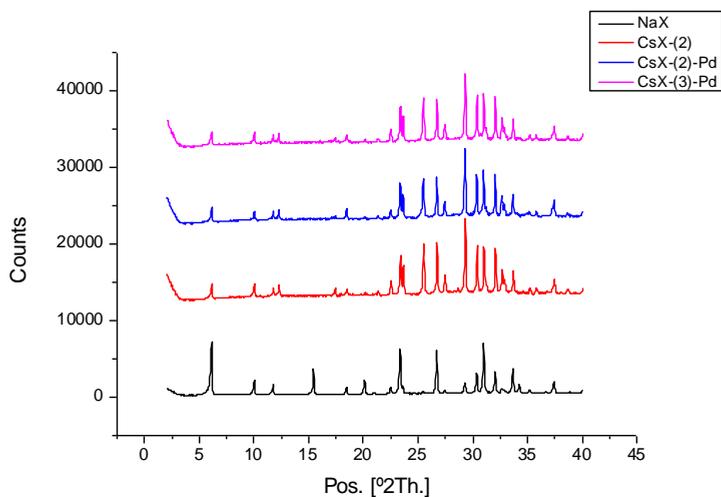


Figura 5.12. Espectros de difracción de rayos X en polvo (PXRD, de abajo a arriba): NaX (negro), Cs(2)X (rojo), PdCs(2)X (azul) y PdCs(3)X (rosa).

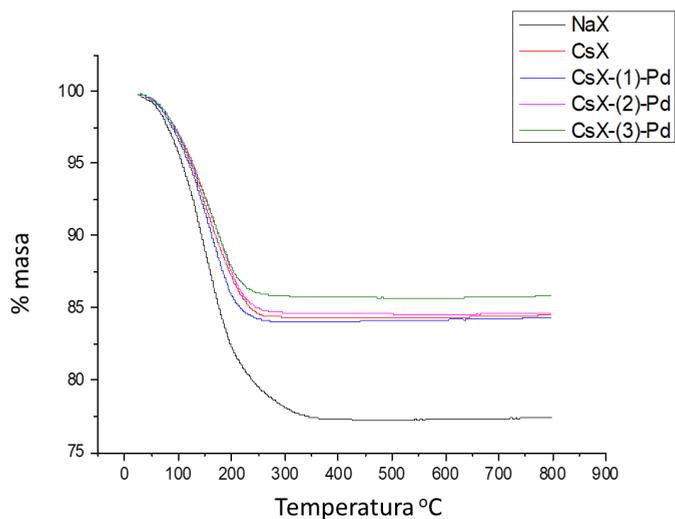


Figura 5.13. Termogravimetría (TG) de las zeolitas NaX, CsX, PdCsX, PdCs(2)X y PdCs(3)X.

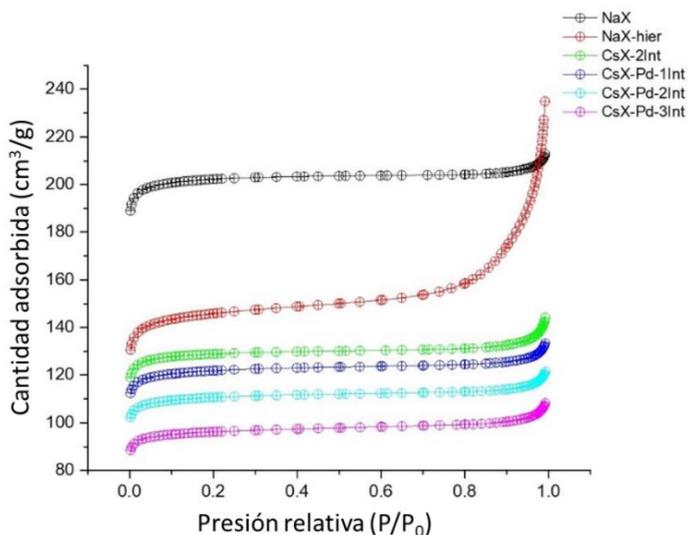


Figura 5.14. Mediciones del área superficial Brunauer-Emmett-Teller (BET) de las zeolitas NaX, CsX jerárquica, Cs(2)X, PdCsX, PdCs(2)X y PdCs(3)X. Obsérvese el menor volumen interno de las zeolitas CsX en comparación con NaX y el mayor volumen de la zeolita NaX jerárquica.

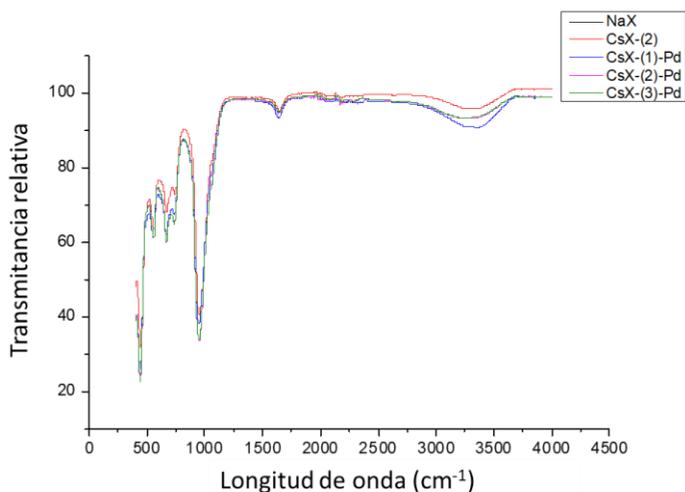


Figura 5.15. Espectroscopía infrarroja (IR) de las zeolitas NaX, Cs(2)X, PdCs(1)X, PdCs(2)X y PdCs(3)X.

La espectrofotometría ultravioleta-visible de reflectancia difusa (RD-UVvis, Figura 5.16) muestra las bandas de absorción típicas de las especies confinadas de PdO a 240-300 nm, y la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS por sus siglas en inglés X-ray Photoelectron Spectroscopy, Figura 5.17) de Cs_{3d} y Pd_{3d} muestra componentes de espín-órbita separados para el Cs⁺ y el Pd²⁺ ($\Delta=14$ y 5 eV, respectivamente), compatibles con las especies de hidróxido y óxido, y sin formación aparente de Pd(0) en las muestras no calcinadas.²⁰ Estos resultados apoyan la incorporación exitosa de Pd²⁺ dentro de la estructura zeolítica.

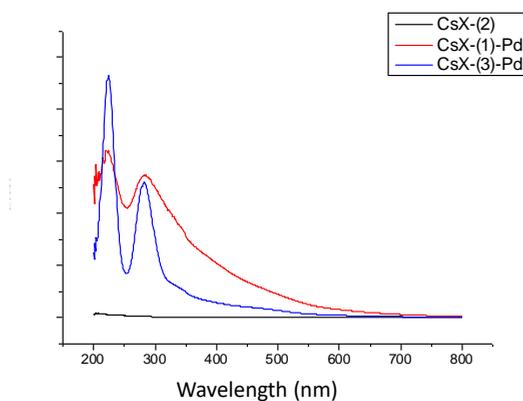
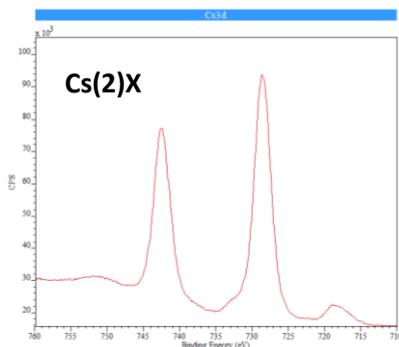


Figure 5.16. Espectrofotometría de reflectancia difusa ultravioleta-visible (RD-UVvis) de las zeolitas Cs(2)X, PdCsX y PdCs(3)X.



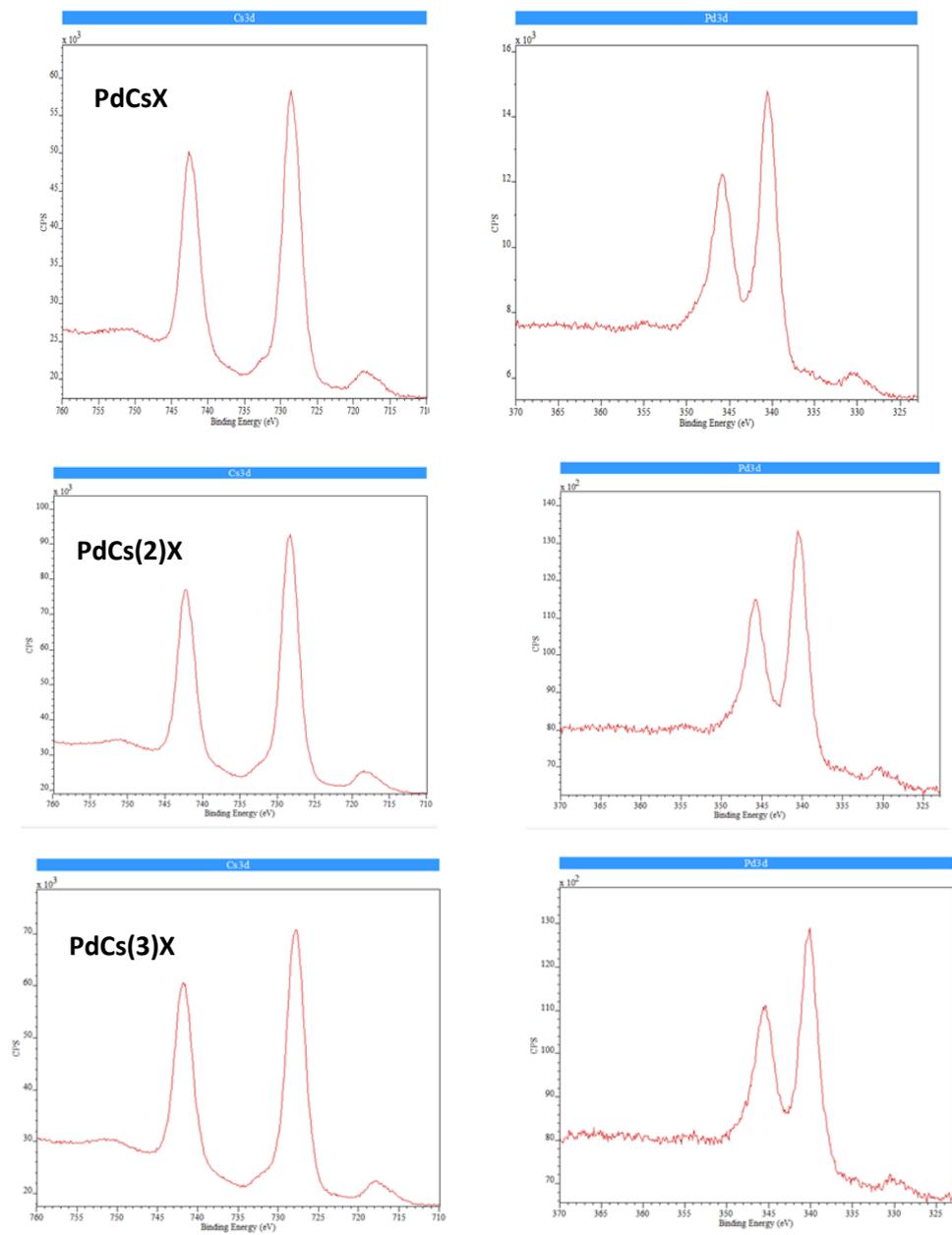


Figura 5.17. Espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) de Cs_{3d} para la zeolita Cs(2)X, y Cs_{3d} y Pd_{3d} para las zeolitas PdCsX, PdCs(2)X y PdCs(3)X.

5.3.2. Estudios XANES y EXAFS del catalizador.

La Figura 5.18 muestra la estructura fina de absorción de rayos X extendida (EXAFS, por sus siglas en inglés extended X-ray absorption fine structure) y la estructura de absorción de rayos X tipo (XANES, por sus siglas en inglés X-ray absorption near edge structure) de Pd-Cs(3)X sin calcinar y sin su utilización catalítica. El espectro por transformada de Fourier ponderado por k^3 (sin corrección de fase) muestra que los átomos de Pd en el Pd-CsX sin calcinar tienen la primera capa de coordinación en la misma posición (alrededor de 1,5 Å) del PdO, característica de los compuestos plano-cuadrados. Además, la contribución de las esferas de coordinación superiores es muy baja, de acuerdo con la posible formación de pequeños grupos de PdO dentro de la zeolita. Esta contribución desaparece después de la reacción para dar una contribución de la primera esfera de coordinación de Pd-Pd, también observada en la muestra de Pd puro, pero con muchas contribuciones menores después de 3 Å.

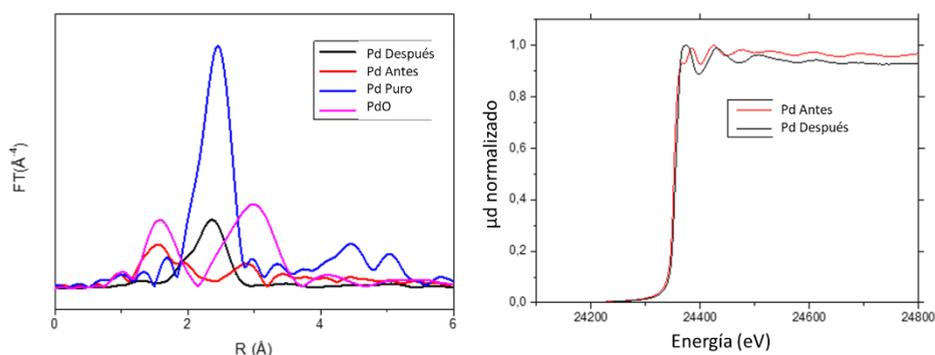


Figura 5.18. Transformada de Fourier (FT) de las funciones k^3 -ponderadas sin corrección de fase $\chi(k)$ y espectros XANES normalizados.

Estos resultados están en buena concordancia con la reducción esperada del Pd durante el ciclo catalítico y la formación de clústeres muy pequeños de Pd confinados dentro de la nanoestructura de la zeolita, que según el ajuste corresponde a un átomo central de Pd rodeado de 4 átomos de Pd (Tabla 5.2).²¹ La menor amplitud de la oscilación EXAFS después de la reacción es también indicativa de la formación de clústeres de Pd ultrapequeños. El borde K del Pd en XANES

confirma que los átomos de Pd en el Pd-Cs(3)X fresco están en forma oxidada (24368 eV) y se redujeron después de la reacción (24385 eV).

Tabla 5.2. Resumen del ajuste EXAFS de los patrones y muestras de Pd. Ajuste >95 %.

Muestra	CN	Esfera	S_0^2	R (Å)	σ^2 (Å) ²	ΔE_0 (EV)	Factor-r
Pd puro	12	Pd-Pd	0.75	2.741	0.0053	-5.8	0.00660
PdO	4	Pd-O	0.77	2.00434	0.00022	3.52	0.0090
Pd-Cs(3)X antes	2	Pd-O		2.027	0.00413	0.117	0.0115
Pd-Cs(3)X antes	1.6	Pd-Cl		2.302	0.00413	0.117	0.0115
Pd-Cs(3)X después	4	Pd-Pd		2.631	0.0039	-10.9	0.013
Pd-Cs(3)X después	2	Pd-O		2.45	0.0095	-10.9	0.013

5.3.3. Caracterización mediante HR-TEM.

A continuación se intentaron realizar mediciones de microscopía electrónica de transmisión de alta resolución con aberración corregida, a pesar de que el elevado peso atómico del Cs⁺ dificulta en gran medida la correcta visualización de los átomos de Pd dentro de la zeolita.^{22,23,24,25} La Figura 5.19 muestra que la mayoría de los conjuntos de Pd observados por microscopía electrónica tienen un tamaño de entre 0,6 y 0,8 nm, incrustados en los canales de la zeolita, y este tamaño encaja perfectamente con el tamaño experimental observado anteriormente para los conjuntos catalíticamente activos en disolución. Las simulaciones computacionales coinciden satisfactoriamente con este tamaño (Figura 5.20), por lo que se puede afirmar que los clústeres de Pd de entre 3 y 5 átomos son los catalíticamente activos para la reacción regio-irregular de Mizoroki-Heck tanto en disolución como en la zeolita.

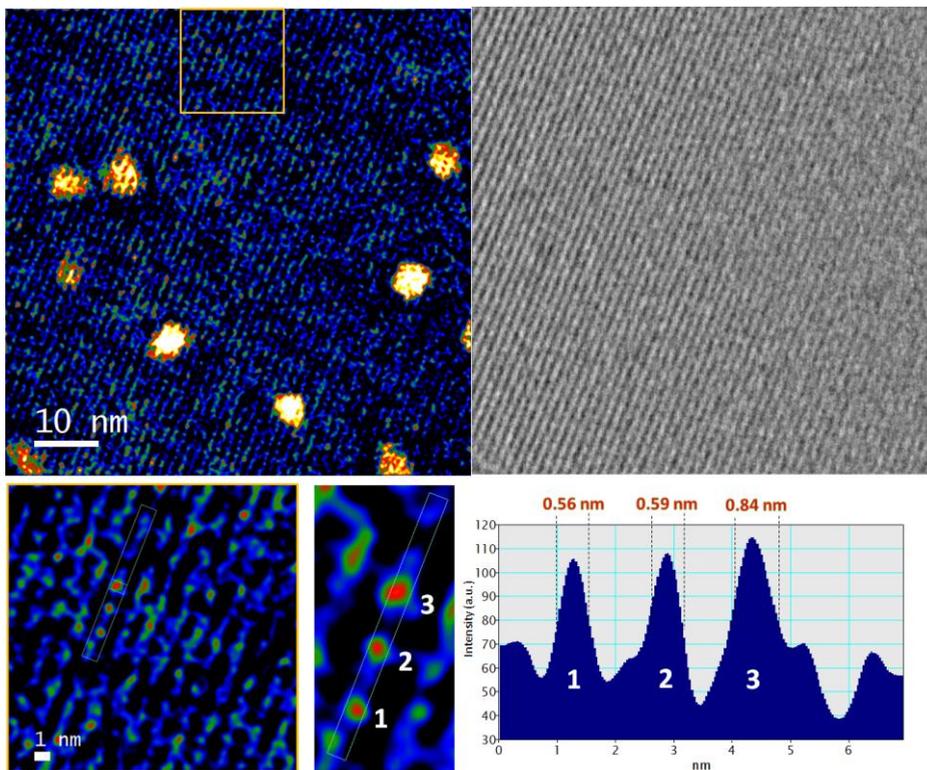
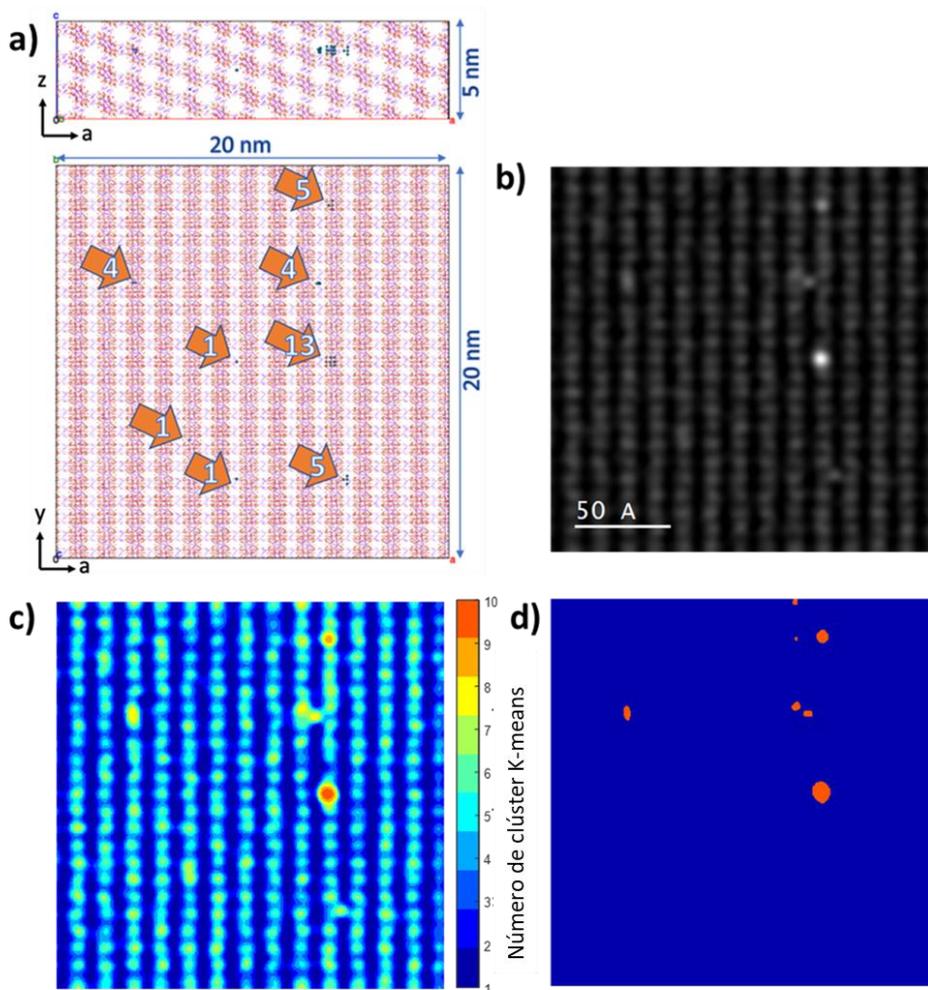


Figura 5.19. Fila superior: imagen HAADF-STEM de gran área y alta resolución (izquierda) e imagen de contraste de fase diferencial integrado (iDPC) de la misma área (derecha) para una muestra de Pd-Cs(3)X. En la imagen HAADF-STEM, la identificación de las entidades de Pd es clara, debido al mayor contraste. En la imagen iDPC correspondiente, la estructura atómica de la zeolita Cs(3)X también se revela claramente. Fila inferior: Localización precisa de los clústeres de Pd subnanométricos (<1 nm) dentro de la estructura de la zeolita Cs(3)X, obtenida combinando las imágenes obtenidas en los dos modos.



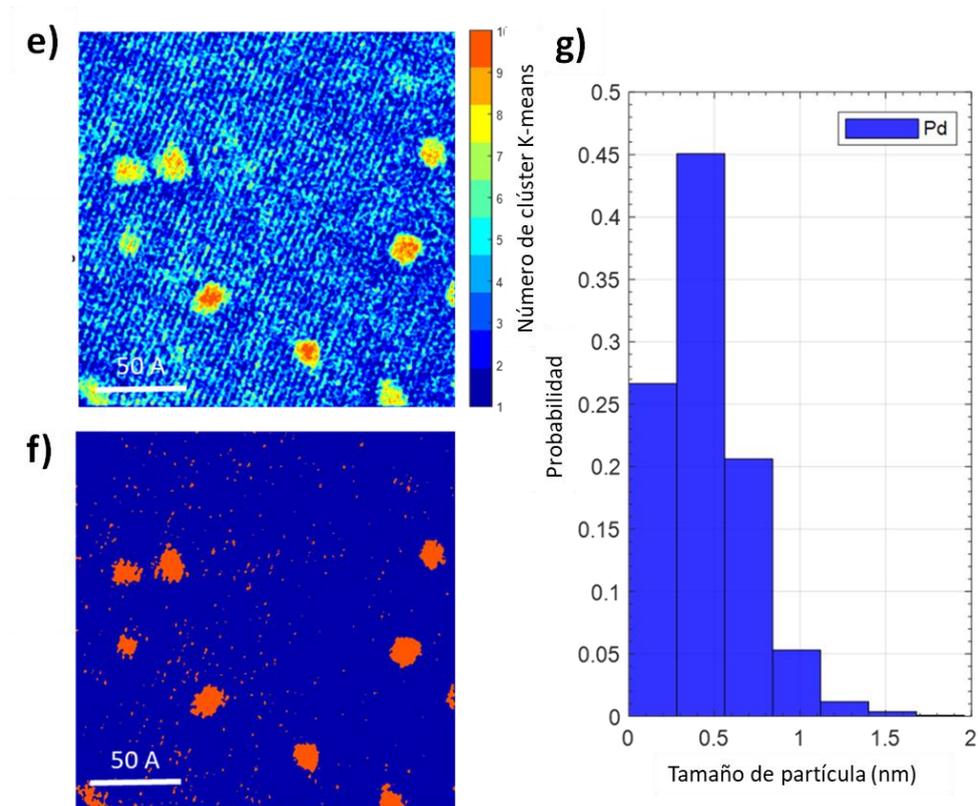


Figura 5.20. Simulación de imagen de clústeres de Pd en la zeolita X. a) Modelo estructural fuera del eje que implementa tanto átomos aislados de Pd como clústeres. En este estudio se considera especialmente un cristalito de la zeolita a lo largo de una dirección [010] inclinada. Las flechas naranjas con números de átomos, se incluyen como guía para la localización de las unidades de Pd. b) Imagen HR HAADF-STEM simulada tras sustracción de fondo y eliminación del ruido. c) Resultados de agrupamiento K-means de la imagen HR HAADF-STEM simulada. d) Mapa de especies de Pd (rojo) tras segmentación de imágenes simuladas. Como se muestra aquí, todos los grupos de Pd pueden identificarse claramente. Sin embargo, la identificación de átomos individuales de Pd es más difícil. e) Análisis de “clustering K-means” de una imagen HAADF-STEM experimental de alta resolución de la zeolita Pd-Cs(3)X. f) Resultados del mapa de “clustering” y g) distribución de tamaños de los clusters de Pd, en el rango 0-2 nm.

Si bien es cierto que una mezcla de átomos de Pd individuales y clústeres ultrapequeños residen juntos dentro de la zeolita (Figura 5.20)²³ los resultados en disolución y el hecho de que la generación de clústeres de Pd dentro de las pequeñas estructuras de zeolita se ven en principio favorecidos bajo condiciones de calcinación,^{24,25} apoya que los clústeres de Pd sean las especies catalíticas más plausibles.

5.4. Conclusiones.

Mediante el estudio de las características estructurales necesarias para llevar a cabo la reacción de Mizoroki-Heck regioirregular intermolecular, se diseña un sistema catalítico a través de un material sólido poroso, que imitando las características estéricas de esta misma reacción intramolecular en disolución, cubre los factores estéricos necesarios para poder realizar la reacción intermolecular α -selectiva correspondiente. Se escoge la zeolita tipo faujasita, concretamente la más activa zeolita X, que tiene mayor posibilidad de intercambio gracias a su relación Si/Al=1,2.

Para la obtención del catalizador óptimo, se intercambian los cationes Na⁺ por los cationes Cs⁺ de la zeolita NaX, para posteriormente, mediante impregnación por volumen de poro, introducirse la cantidad de paladio necesaria dentro del catalizador.

Esta reacción regioirregular intermolecular es controlada principalmente por la estérica más que por la electrónica. Para favorecer la difusión en la zeolita se sintetiza una zeolita-jerárquica en la cual se comprueba que se mejora la reacción de los reactivos más voluminosos.

Se obtuvieron 24 compuestos diferentes **7a-x**, con buenos rendimientos, de hasta el 84% utilizando este sistema catalítico. También se ha estudiado la reacción en flujo obteniendo rendimientos buenos para un tiempo, en principio, razonable.

Tras la caracterización del catalizador, se ha concluido que la especie activa son clústeres de paladio de 3-5 átomos, dispersados en la zeolita de una forma bastante homogénea, concretamente en el interior de las supercajas de la zeolita, lo que concuerda bien con la hipótesis de diseño inicial.

5.5. Referencias.

1. McCusker, L. B.; Baerlocher, C. **2001** Zeolite structures. In: van Bekkum, H.; Flanigen, E. M.; Jacobs, P. A.; Jansen, J. C. (eds) Introduction to zeolite science and practice, *137*, Studies in surface science and catalysis. Elsevier, London, pp 37–67.
2. International zeolite association (IZA) <http://www.europe.iza-structure.org>. Accedido en diciembre de 2022.
3. Balkus, K. J.; Ly, K.T. The preparation and characterization of an X-Type zeolite, an experiment in solid state chemistry. *J. Chem. Educ.* **1991**, *68*, 75–87.
4. Ribeiro, F.R. et. al. **1984** Zeolites: science and technology. Martinus Nijhoff, The Hague.
5. Wortel, T. M.; van Bekkum, H. Removal of peroxide impurities by zeolites. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4763–4764.
6. Zhou, H.; Korelskiy, D.; Leppäjärvi, T.; Grahn, M.; Tanskanen, J.; Hedlund, J. Ultrathin zeolite X membranes for pervaporation dehydration of ethanol. *J Membr. Sci.* **2012**, *399*(400), 106–111.
7. Fortea-Pérez, F. R. et al. The MOF-driven synthesis of supported palladium clusters with catalytic activity for carbene-mediated chemistry. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 760–766.
8. Von Schenck, H.; Åkermark, B.; Svensson, M. Electronic control of the regiochemistry in the Heck reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3503–3508.
9. Deeth, R. J.; Smith, A.; Brown, J. M. Electronic control of the regiochemistry in palladium–phosphine catalysed intermolecular Heck reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7144–7151.
10. Djakovitch, L.; Koehler, K. Heck reaction catalysed by Pd–modified zeolites. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990–5999.
11. Dams, M. et al. Pd–zeolites as heterogeneous catalysts in Heck chemistry, *J. Catal.* **2002**, *209*, 225–236.
12. Marqués, P.; Rivero-Crespo, M. A.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. Well-defined noble metal single sites in zeolites as an alternative to catalysis by insoluble metal salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11832–11837.

13. Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; Primo, A. Basic zeolites containing palladium as bifunctional heterogeneous catalysts for the Heck reaction. *Appl. Catal. A-Gen.* **2003**, *247*, 41–49.
14. Sun, T.; Seff, K.; Heo, N. H.; Petranovskii, V. P. A cationic cesium continuum in zeolite X. *Science* **1993**, *259*, 495–497.
15. Li, P. et al. Explaining the influence of the introduced base sites into alkali oxide modified CsX towards side-chain alkylation of toluene with methanol. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 13234–13242.
16. Concepcion-Heydorn, P. et al. Structural and catalytic properties of sodium and cesium exchanged X and Y zeolites, and germanium substituted X zeolite. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *162*, 227–246.
17. Seo, D.-W.; Rahma, S. T.; Reddy, B. M.; Parka, S.-E. Carbon dioxide assisted toluene side-chain alkylation with methanol over Cs-X zeolite catalyst. *J. CO2 Util.* **2018**, *26*, 254–261.
18. Rivero-Crespo M. Á. et al. Intermolecular carbonyl-olefin metathesis with vinyl ethers catalysed by homogeneous and solid acids in flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3846–3849.
19. Kashani, S. K.; Jessiman, J. E.; Newman, S. G. Exploring homogeneous conditions for mild Buchwald-Hartwig amination in batch and flow. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*(10), 1948–1954.
20. Agostini, G. et al. Preparation of supported Pd catalysts: from the Pd precursor solution to the deposited Pd²⁺ phase. *Langmuir* **2011**, *26*, 13, 11204–11211.
21. Cerrillo, J. L. et al. Nature and evolution of Pd catalysts supported on activated carbon fibers during the catalytic reduction of bromate in water. *Catal. Sc. Tech.* **2020**, *10*(13), 3646–3653.
22. Liu, L.; Corma, A. Metal catalysts for heterogeneous catalysis: From single atoms to nanoclusters and nanoparticles. *Chem. Rev.* **2018**, *118*(10), 4981–5079.
23. Liu, L.; Lopez-Haro, M.; Lopes, C. W.; Li, C.; Concepcion, P.; Simonelli, L.; Calvino, J. J.; Corma, A. Regioselective generation and reactivity control of subnanometric platinum clusters in zeolites for high-temperature catalysis. *Nat. Mater.* **2019**, *18*(8), 866–873.
24. Liu, L. et al. Structural modulation and direct measurement of subnanometric bimetallic PtSn clusters confined in zeolites. *Nat. Catal.* **2020**, *3*(8), 628–638.

-
25. Liu, L. et al. Tutorial: structural characterization of isolated metal atoms and subnanometric metal clusters in zeolites. *Nat. Protoc.* **2021**, *16*, 1871-1906.

Capítulo 6. Reacciones de macro ciclación Mizoroki-Heck a alta concentración.

6.1. Introducción.

Las moléculas macrocíclicas (macrociclos) son compuestos cíclicos orgánicos de más de diez átomos, que se distribuyen abundantemente en la naturaleza y tienen un enorme impacto en los campos de la química, la biología y la medicina.^{1,2} Históricamente, los macrociclos se han obtenido de fuentes naturales, para proporcionar medicamentos únicos como rapamicina, eritromicina, epotilona, vancomicina y ciclosporina, por nombrar algunos (Figura 6.1).³

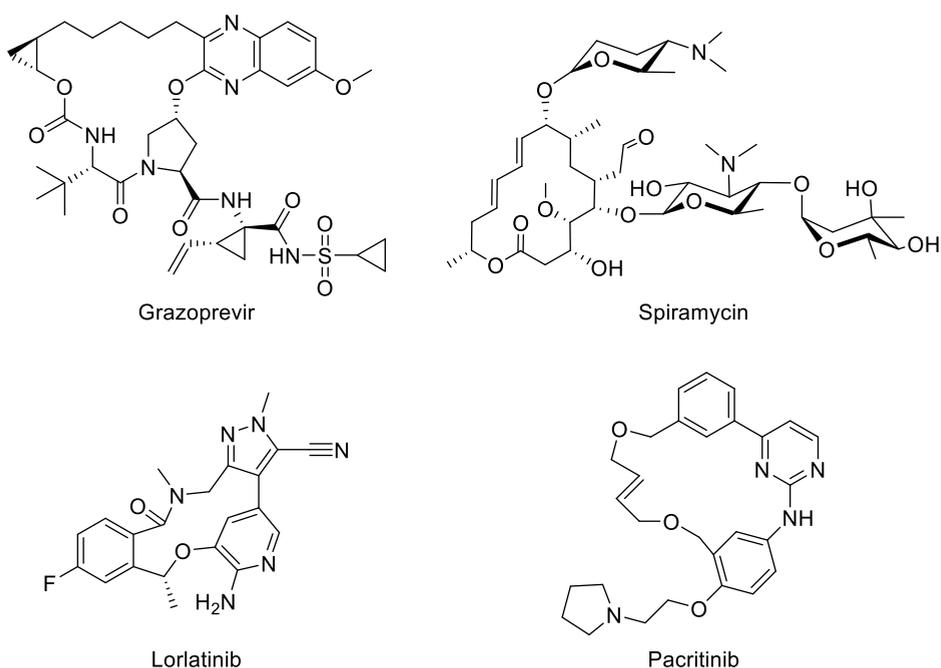


Figura 6.1. Estructuras de algunos macrociclos empleados actualmente en programas médicos.

Hasta donde sabemos, las materias primas sintéticas de macrociclo de gran volumen son muy escasas y solo el ciclododecatrieno y la ciclododecanona se emplean como materiales de partida en la fabricación de algunas fragancias (Figura 6.2). La insostenibilidad de la destrucción de plantas y animales para obtener una cantidad limitada de cualquier macrociclo, junto con las limitaciones

retrosintéticas impuestas por la simetría C₁₂ de ciclododecatrieno /ciclododecanona y la necesidad de nuevos macrociclos para el descubrimiento de fármacos, ha estimulado la exploración de diferentes estrategias sintéticas para lograr macrociclos, particularmente en los últimos años.⁴

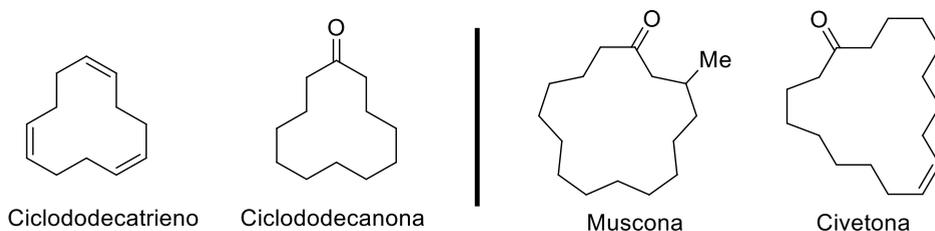


Figura 6.2. Macrociclos de materias primas industriales (izquierda) y fragancias industriales de gran volumen (derecha). Estas últimas suelen fabricarse a partir de las primeras.

Sin embargo, la reacción de macrociclación sigue siendo el cuello de botella en cualquier estrategia sintética de macrociclo, en términos de precio, eficiencia y generación de residuos, y determina principalmente la efectividad general de la ruta sintética.⁵

La Figura 6.3 muestra que, para eludir la penalización entrópica asociada a la reacción intramolecular y evitar las reacciones intermoleculares correspondientes, particularmente aquellas que forman enlaces carbono-carbono únicos e irreversibles en lugar de enlaces carbono-carbono insaturados reversibles (por ejemplo, metátesis de alquenos⁶ o alquinos⁷) o enlaces carbono-heteroátomo (macrolactonización y macrolactamación), el principal de los protocolos utilizados hasta ahora para la síntesis de macrociclos involucran condiciones de alta dilución.⁸ La concentración de la reacción es crucial para el resultado del producto, por lo que no nos sorprende que la mayoría de los procedimientos de macrociclación descritos resalten el valor de la concentración, particularmente cuando este valor es ~10 mM, lo que se denomina "condiciones de dilución moderada".⁹ Un simple cálculo nos dice que, incluso para el más pequeño de los macrociclos que podrían considerarse (peso molecular ~ 200 g/mol), se requiere una proporción de disolvente a sustrato de 500:1 (500 kg o L de disolvente por kg de macrociclo) bajo estas "condiciones de dilución moderada". Además, las reacciones de macrociclación se realizan rutinariamente

en diluciones más altas, 1 mM ("alta dilución") o <1 mM ("condiciones de muy alta dilución").¹⁰

Es obvio que estas reacciones son poco prácticas y altamente ineficaces no solo en el laboratorio sino también en un entorno industrial, donde el rendimiento es dinero y los largos tiempos de reacción y grandes cantidades de disolvente son inaceptables, no solo desde un punto de vista económico sino también desde las perspectivas de la química verde y la sostenibilidad.¹¹

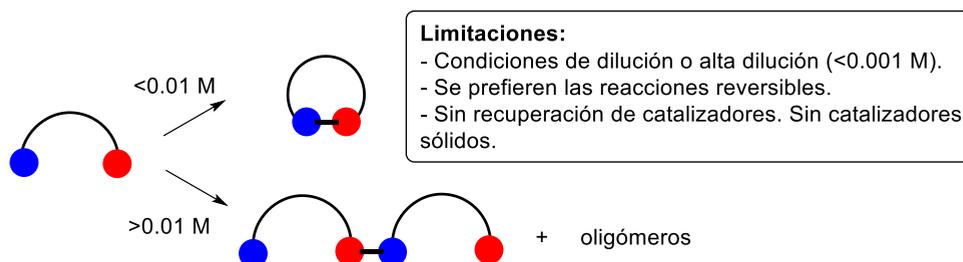
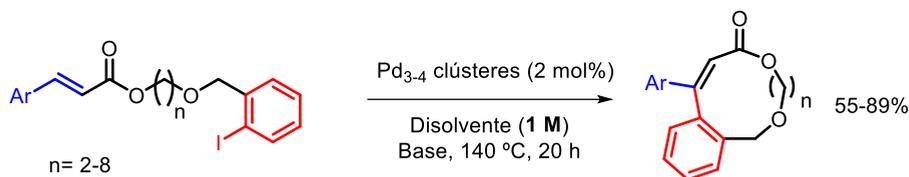


Figura 6.3. Reacciones de macro ciclización típicas.

En la industria se prefieren los catalizadores sólidos por su facilidad de manejo y recuperación, y por la posibilidad de diseñar procesos en flujo. Para aplicar con éxito un catalizador sólido en una determinada reacción en fase líquida, debe superarse un cierto umbral de dilución, ya que, de lo contrario, las limitaciones de difusión inherentes impartidas por el sólido, junto con una alta dilución, hacen que el sistema catalizado por sólidos sea inaceptablemente poco activo. Esta es la razón por la que, hasta donde sabemos, no se ha descrito hasta ahora ninguna reacción de macro ciclación catalizada por sólidos, a pesar de que se reconoció pronto la necesidad de mejorar el rendimiento de estas reacciones y se probaron reactivos en fase sólida.¹² Por lo tanto, el descubrimiento de una reacción de macro ciclación altamente concentrada permitirá el uso de catalizadores sólidos y el diseño de reacciones de macro ciclación catalítica en flujo.

En el presente capítulo se va a llevar a cabo la síntesis de una fragancia como es la deshidromuscona a través de un paso de macro ciclación de metátesis por cierre de anillo en alta concentración, y después trataremos una reacción de macro ciclación de formación de enlaces carbono-carbono que opera a una concentración de 1 M (proporción de disolvente a sustrato de 5:1) y emplea, si se

desea, catalizadores sólidos. La Figura 6.4, muestra la estrategia sintética, que se basa en una reacción de Mizoroki-Heck catalizada por clústeres de Pd.



Ventajas: Condiciones concentradas (1 M), regioselectividad formación enlace C-C, catalizadores sólidos

Figura 6.4. Reacción de macrociclación basada en el acoplamiento de Mizoroki-Heck estudiada en el presente capítulo.

Hemos visto que los clústeres de Pd catalizan bien la reacción intramolecular pero no la intermolecular de Mizoroki-Heck de los alquenos 1,2-disustituidos,^{13,14,15} por lo tanto, en principio, la reacción de macrociclización entre el ω -haluro y los grupos funcionales alquenos internos de la molécula lineal se producirá sin necesidad de dilución, ya que no compiten reacciones intermoleculares. A pesar de que se han descrito previamente diferentes reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd para reacciones de macrociclación, todas ellas usan concentraciones entre <0.001 y 0.22 M (en casos excepcionales), incluyendo Mizoroki-Heck,¹⁶ Stille,¹⁷ Suzuki-Miyaura,¹⁸ Sonogashira,¹⁹ Tsuji-Trost²⁰ o reacciones de activación CH.²¹ En todos estos ejemplos, los acoplamientos intermoleculares siguen produciéndose con el catalizador de Pd y en las condiciones de reacción empleadas. Por el contrario, el clúster de Pd₃₋₄ sin ligando aquí descrito podría facilitar el acoplamiento intramolecular selectivo entre los enlaces C-I y C=C del macrociclo, tras la coordinación con diferentes átomos de Pd del clúster, sin las severas penalizaciones entrópicas y estéricas asociadas a los complejos monoatómicos de Pd de esfera de coordinación cerrada. De este modo, la reacción de macrociclación Mizoroki-Heck se produciría eficientemente a altas concentraciones y permitiría el uso de clústeres de Pd₃₋₄ soportados en sólidos, como catalizadores recuperables para la reacción.

Sin embargo, en primer lugar estudiamos una reacción de macrociclación de metátesis de alquenos catalizada por rutenio, debido a una colaboración con una

empresa y esto fue lo que dio lugar al estudio de las reacciones de macroclación Mizoroki-Heck con paladio. A continuación, mostraremos los resultados.

6.2. Síntesis de deshidromuscona mediante una reacción de macroclización por metátesis de alqueno a concentración 0,2 M.

La deshidromuscome **8** es una fragancia comercial compuesta por una mezcla de alquenos racémicos que se produce en cantidades de toneladas al año.²² La Figura 6.5 muestra un esquema general de las actuales síntesis industriales de **8**. La mayoría de estas rutas sintéticas parten de la ciclododecanona (CCDK por sus siglas en inglés cyclododecanone) y emplean reacciones de expansión en anillo para llegar, como intermedio clave, a la dicetona **9**.²³ Sin embargo, estas rutas suelen ser de bajo rendimiento (<20 % para **8**), con siete o más pasos sintéticos, y requieren una disponibilidad inmediata y un precio bajo de la CCDK, que a su vez depende del mercado del nailon. Dado que **9** produce fácilmente **8** tras la reducción selectiva y la hidrólisis de los grupos cetona,²³ resulta interesante cualquier otra ruta sintética de **9** a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, preferentemente lineales y acíclicos (que no dependan de la CCDK).

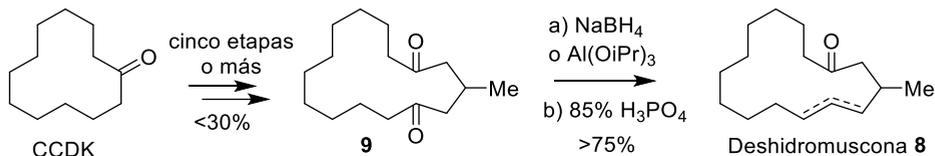


Figura 6.5. Síntesis industrial de la fragancia deshidromuscona **8** a partir de ciclododecanona (CCDK), con la dicetona **9** como intermedio clave.

La Figura 6.6 muestra el nuevo enfoque retrosintético presentado aquí. La ruta comienza con la doble adición de derivados metálicos ω -ene-hexilo, fácilmente preparados a partir de ω -halohexenos disponibles en el mercado y una fuente metálica (Mg), con derivados del ácido metilglutárico fácilmente disponibles, que tienen un grupo saliente (LG, por sus siglas en inglés leaving group) para dar el bisalqueno lineal **11**. Aquí se lleva a cabo una reacción de macroclización por metátesis de cierre de anillo (RCM por sus siglas en inglés ring closing metathesis) de **11**, en condiciones no diluidas (>0,1 M respecto a **10**). Esta alta concentración de reacción en la RCM podría permitir una posibilidad de uso industrial. Por último, el ciclo **10** resultante se hidrogenará en condiciones industriales estándar.

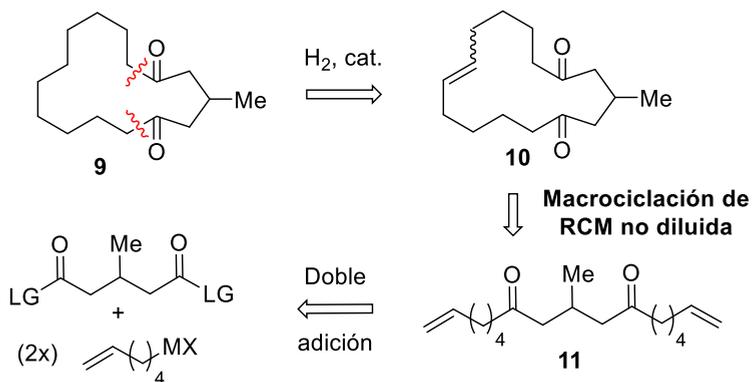


Figura 6.6. Propuesta retrosintética para la síntesis de **9** por metátesis por cierre de anillo (RCM) no diluida del bisalqueno lineal **11**.

Como hemos comentado anteriormente, las reacciones de macrociclación se realizan normalmente en condiciones muy diluidas ($<0,01 \text{ M}$) o diluidas ($<0,1 \text{ M}$), y es difícil encontrar ejemplos en la literatura de condiciones no diluidas.²⁴ De hecho, la síntesis de **8** se ha logrado mediante RCM en condiciones muy diluidas ($0,004 \text{ M}$), lo que elimina la posibilidad de cualquier aplicación industrial.²⁵ Este problema omnipresente en las reacciones de macrociclación RCM²⁶ se ha resuelto parcialmente empleando una destilación reactiva continua in situ,^{24d} sin embargo, este enfoque puede ser muy intensivo en energía y tiene el problema de la destilación conjunta del precursor **11** y el producto **10** (sólo dos átomos de carbono más cortos).

Algunos catalizadores sólidos²⁷ y catalizadores de Grela²⁸ han mostrado una buena eficacia en las reacciones de metátesis de alquenos en condiciones de dilución relativamente bajas ($\sim 0,1 \text{ M}$). Por lo tanto, en vista de que una reacción de macrociclación RCM no diluida permitirá una ruta sintética para **8** a partir de materiales de partida lineales ampliamente disponibles, se estudió el enfoque mostrado en la Figura 6.6.²⁹

La Figura 6.7 muestra que el ácido metilglutárico **12** disponible en el mercado forma fácilmente el cloruro de diácido **13a** tras el tratamiento con cloruro de tionilo, y que **13a** reacciona fácilmente con el compuesto organomagnésico **15** (generado in situ a partir del cloruro de ω, ω -hexeno **14** disponible en el mercado y magnesio), para dar la dicetona de bisalqueno terminal **11**, con un rendimiento

del 70%. Para ello, la temperatura de reacción debe reducirse de 25 a -30 °C.³⁰ La amida de Weinreb de **12** correspondiente también se preparó a partir de **13a** con un 87% de rendimiento, sin embargo, no se realizaron más estudios con **13b** ya que no puede competir económicamente con **13a**. La activación de **8** con cloruro de tionilo,^{31,32} y formando el reactivo órgano-magnesiano con el cloruro **14** en lugar del típico pero más caro derivado de bromuro, junto con el uso de una temperatura de reacción asequible para la industria, hacen que esta reacción de acoplamiento sea viable a gran escala.

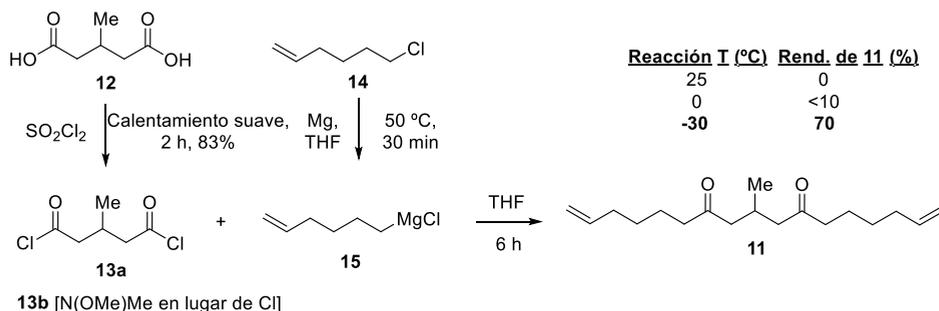
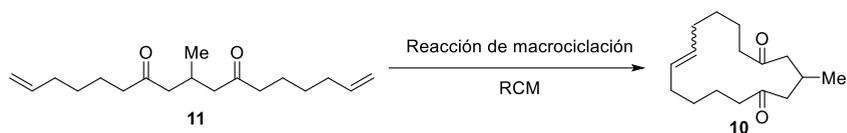


Figura 6.7. Síntesis de la dicetona bisalqueno terminal **11**.

Una vez obtenida la dicetona bisalqueno terminal **11**, se examinó la reacción de macroclación RCM. El tipo y la cantidad de catalizador, así como la concentración de la reacción, fueron los principales parámetros estudiados, ya que son críticos para el escalado del proceso a nivel industrial. La Tabla 6.1 muestra los resultados. Los rendimientos corresponden a los productos combinados *cis/trans* del macrociclo objetivo **10**, ya que el grupo alqueno es finalmente hidrogenado y su estereoquímica es irrelevante aquí.

Tabla 6.1. Resultados de la reacción de macrociclización RCM de **11** con diferentes catalizadores homogéneos y heterogéneos. Las estructuras de los catalizadores homogéneos se muestran en la Figura 6.4 (1ª G, primera generación).



Entrada	Catalizador	mol% Cat.	Temp. (°C)	Disolv.	Molar. (M)	Conversión (%)	Rend. (%)
1	Grubbs 1ª G.	10	r.t.	DCM	0.005	80	80
2	Grubbs 2ª G.	10	r.t.	DCM	0.005	71	71
3	Hov-Grubb 1ª G.	10	r.t.	DCM	0.005	68	68
4	Grubbs 1ª G.	10	r.t.	DCM	0.01	65	65
5	Grubbs 1ª G.	5	r.t.	DCM	0.01	70	70
6	Grubbs 1ª G.	10	r.t.	DCM	0.1	10	–
7	Grubbs 1ª G.	10	50	Parafina	0.01	12	–
8	Grubbs 1ª G.	10	110	Parafina	0.01	11	–
9	CoO/MoO ₃ /Al ₂ O ₃	20	50	DCM	0.01	6	–
10	CoO/MoO ₃ /Al ₂ O ₃	20	110	Parafina	0.01	5	–
11	CoO/MoO ₃ /Al ₂ O ₃	20	110	Tol	0.01	4	–
12	Re ₂ O ₇ /OMA6	10	110	Tol	0.005	75	–
13	Re ₂ O ₇ /OMA6	10	110	Tol	0.009	98	–
14	Re ₂ O ₇ /OMA6	10	110	Tol	0.036	69	–
15	Re ₂ O ₇ /γ-Al ₂ O ₃	10	110	Tol	0.009	27	–
16	Re ₂ O ₇ /HP-Al ₂ O ₃	10	110	Tol	0.009	12	–
17	Nitro-Grela™	1	110	Tol	0.1	100	51
18	GreenCat™	1	110	Tol	0.1	85	50
19	StickyCat Cl™	1	110	Tol	0.1	68	47
20	AquaMet™	1	110	Tol	0.1	68	65
21	LatMet™	1	110	Tol	0.1	78	–
22	FixCat™	1	110	Tol	0.1	81	32
23	HeatMet™	1	110	Tol	0.1	73	–
24	Nitro-Grela™	0.1	110	Tol	0.2	100	42

Un 10 mol % de catalizador Grubbs de primera generación (Grubbs 1^a G.) dio un 80% de rendimiento de **10** a una concentración de sustrato de 0,005 M (respecto a **10**, entrada 1). Los catalizadores Grubbs 2^a G. y Hoveyda-Grubbs 1^a G. dieron rendimientos algo menores de **10**, también al disminuir la cantidad de catalizador o duplicar la concentración (entradas 2-5), no teniendo ningún rendimiento de **10** a concentraciones de reacción >0,01 M (entradas 6-8). Sin embargo, ninguno de los catalizadores sólidos preparados dio resultados: el catalizador mixto de Co-Mo sobre alúmina³³ no es activo en diferentes condiciones (entradas 9-11), y tres catalizadores diferentes de Re sobre alúmina^{27c,34} no mostraron ninguna metátesis intramolecular, sino sólo algunas reacciones de condensación intramolecular de aldol (entradas 12-16). Así pues, llegados a este punto, se ensayó la reacción de macrociclización RCM con el kit de catalizadores de rutenio de la empresa ApeironTM, y se comprobó que se obtenía un 51 % de rendimiento de **10** a concentración 0,1 M, con 1 mol % de catalizador Nitro-GrelaTM (entrada 17, el nombre corresponde a la marca comercial).³⁶ Este alentador resultado nos impulsó a probar todo un kit de catalizadores de metátesis tipo Grela a concentración 0,1 M y cantidad de catalizador del 1 mol %, y muchos de ellos mostraron buenos rendimientos y selectividad para **10** (entradas 18-20), mientras que otros no (entradas 21-23). Por último, la reacción de macrociclización pudo llevarse a cabo a una concentración de 0,2 M con sólo 0,1 mol % de catalizador Nitro-GrelaTM (entrada 24), para dar un rendimiento razonable del 42 % de **10**. Este resultado corresponde a un índice de eficiencia de macrociclización (Emac)= 7,1, que está dentro del rango para reacciones de macrociclizaciones escalables.³⁷ El precio de los catalizadores tipo Grela está entre los más baratos para catalizadores de metátesis, muy similar al Grubbs 1^a G., lo que da una oportunidad económica a la reacción.

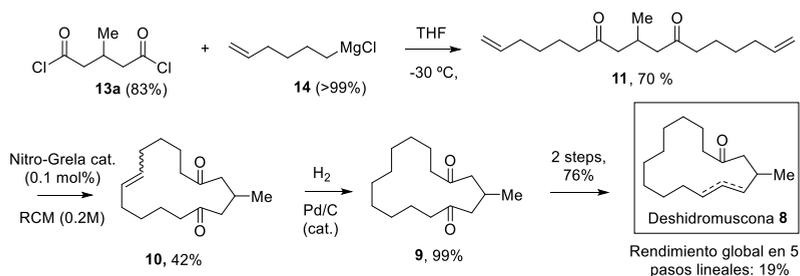


Figura 6.8 Finalización de la síntesis de **8** con la presente ruta.

La Figura 6.8 muestra la finalización de la síntesis de deshidromuscona **8**. La reacción de hidrogenación de **10** en condiciones estándar, es decir, con Pd/C como catalizador, da **9** en rendimiento cuantitativo (99 %),³⁸ y la transformación final de **9** en **8** procede como se ha descrito,²³ para dar **8** tras cinco pasos lineales con un rendimiento global del 19% (en comparación con la ruta actual que emplea al menos siete pasos lineales con rendimientos <20 %).^{22,23} La presente ruta sintética elude la CCDK como material de partida,³⁹ utiliza compuestos lineales fácilmente disponibles⁴⁰ y emplea condiciones de reacción realistas para su ampliación. En particular, el uso de una reacción de macrociclización RCM a una concentración >0,1 M con el catalizador tipo Grela, relativamente barato, ofrece una oportunidad para la síntesis de **8** a nivel industrial.⁴¹

Viendo la gran importancia de las macrociclaciones en la industria, pensamos en intentar hacer una macrociclación en alta concentración con nuestro método de ciclaciones mediante la reacción de Mizoroki-Heck catalizada con clústeres de paladio, como se redacta a continuación.

6.3. Reacción de macrociclación Mizoroki-Heck a concentración 1M.

6.3.1. Descubrimiento de la reacción, optimización y alcance de la reacción.

Para comenzar el estudio de la reacción, se preparó el cinamato lineal ω -yodado **16a**, que como se pudo observar en el capítulo 3, se obtiene por esterificación del ácido cinámico con 1,3-propanediol y posterior bencilación con bromuro de *o*-yodobencilo. A continuación, se probó **16a** en la reacción intramolecular de Mizoroki-Heck con diferentes catalizadores típicos de Pd, en las condiciones de reacción optimizadas para cada catalizador.⁴² La Tabla 6.2 muestra que ninguno de los complejos de Pd ensayados cataliza, en nuestras manos, la reacción de macrociclización de **16a** a concentración 0,1 M (entradas 1-6), sino sólo la reacción de deshidrohalogenación para dar el producto **18a**. Por el contrario, los clústeres de Pd₃₋₄ dieron el macrociclo **17a** en un 76% de rendimiento (entrada 7). Además, el buen rendimiento de **17a** se mantuvo después de aumentar la concentración de la reacción de 0,2 M a 1 M (entradas 8-10), para obtener un rendimiento del 66 % de **17a** a una concentración de 1 M. El catalizador de clúster Pd₃₋₄ puede formarse in situ o prepararse de forma independiente y añadirse a la reacción.^{13,14,15}

Tabla 6.2. Reacción de macro ciclización Mizoroki-Heck del cinamato lineal de ω -yoduro **16a** al macrociclo **17a** catalizada por diferentes complejos de Pd y clústeres de Pd₃₋₄. Rendimientos aislados. La estructura de los complejos de Pd se muestra en la Figura 6.9. Los balances de masa son >99 % en todos los casos. Véase la Tabla 6.3 para la optimización de la reacción con clústeres de Pd₃₋₄. NMP: *N*-metilpirrolidona.



Entrada	Catalizador Pd	Condiciones de reacción	Concentración (M)	17a rend. (%)	18a rend. (%)
1	Pd(OAc) ₂	Cy ₂ NMe, tolueno, 100 °C	0.1	-	10
2	Pd(PPh ₃) ₄			2	70
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂			6	83
4	Pd(OAc) ₂ , SPhos			-	20
5	Cat. de Nájera			10	90
6	PEPPSI- ⁱ Pr-Pd			3	80
7	Pd ₃₋₄	Na ₂ CO ₃ (2 equiv.), NMP, 140°C	0.1	76	24
8			0.2	84	16
9			0.5	69	31
10			1	66	34

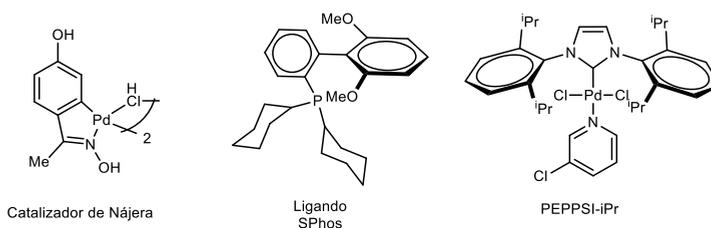
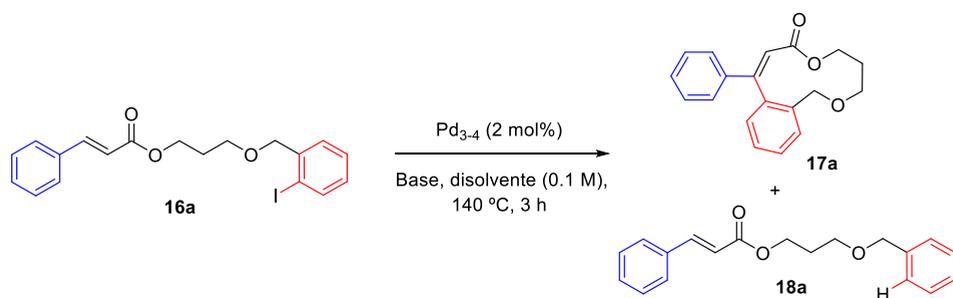


Figura 6.9. Ligandos y complejos utilizados en la tabla 6.1.

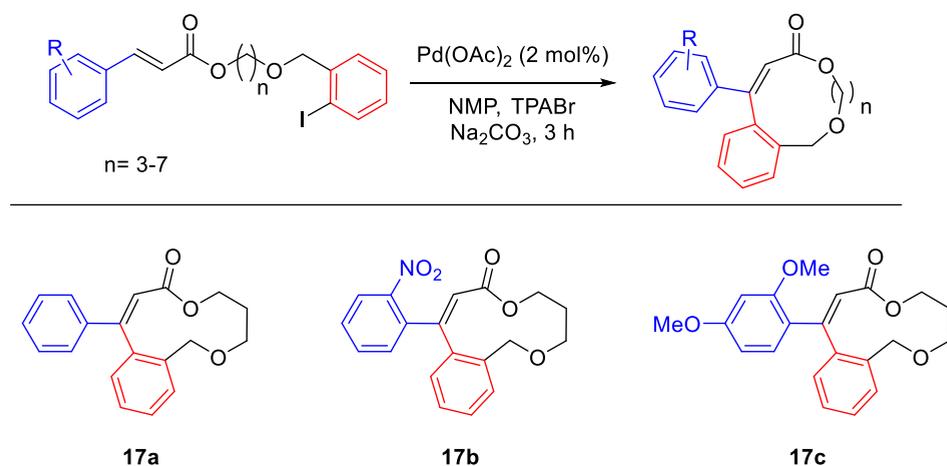
La dimerización de **16a** no se observó según las mediciones por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS), ni por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , ni tampoco según el espectro de mejora sin distorsión por transferencia de polarización (DEPT). El único subproducto encontrado fue el cinamato deshalogenado **18a**, y los balances de masa fueron >99 % en todos los casos. Los mejores rendimientos de **17a** se obtuvieron con *N*-metilpirrolidona (NMP) como disolvente y Na_2CO_3 como base, sin embargo, también pueden emplearse otras bases y disolventes (Tabla 6.3). En particular, el uso de *N,N*-diisopropilamina (DIPEA) como base permitirá un procedimiento en “one-pot” (véase más adelante).

Tabla 6.3. Selección de bases y disolventes para la reacción de macrociclación Mizoroki-Heck de **16a** catalizada por clústeres de Pd_{3-4} . DMAc: *N,N*-dimetilacetamida, NMP: *N*-metilpirrolidona, DMF: *N,N*-dimetilformamida, DIPEA: *N,N*-diisopropilamina.



Entrada	Disolvente (M)	Base (Eq.)	17a rend. (%)	18a rend. (%)
1	DMAc (0.1)	K_2CO_3 (2)	0	>99
2	DMAc (0.1)	Na_2CO_3 (2)	30	70
3	DMAc (0.1)	NaOAc (1.5)	53	47
4	DMAc (0.1)	DIPEA (1)	18	82
5	DMAc (0.1)	K_3PO_4 (2)	23	77
6	DMAc (0.1)	Et_3N (2)	40	60
7	NMP (0.1)	NaOAc (1.5)	56	44
8	NMP (0.1)	Na_2CO_3 (2)	76	24
9	DMF (0.1)	Na_2CO_3 (2)	47	53

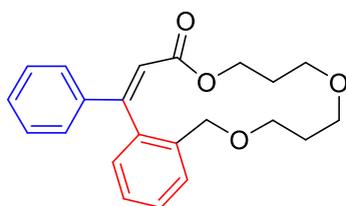
En base a estos resultados, se llevaron a cabo diferentes reacciones de macrociclización catalizadas por clústeres de Pd₃₋₄ formados in situ. La Figura 6.10 muestra que se pudieron sintetizar diferentes macrociclos con anillos de once (17a-c) y quince átomos (17d-e), a partir de los correspondientes sustratos lineales 16a-e, con rendimientos de moderados a buenos y concentraciones de reacción entre 0,1 y 1 M, sin disminución significativa del rendimiento al aumentar la concentración de reacción. Los correspondientes subproductos deshalogenados 18a-e completan el balance de masas. Los sustituyentes nitro y metoxi son tolerados durante la reacción, y se espera que otros grupos funcionales diferentes también sean tolerados bajo estas condiciones tipo Jeffery.⁴³



Conc. (M)	T ^a (°C)	Rend. (%)
0.1	120	70
0.1	130	76
0.1	140	84
0.2		77
0.5		69
1.0		66

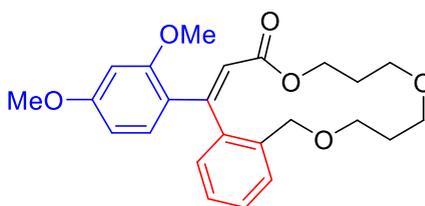
Conc. (M)	T ^a (°C)	Rend. (%)
0.1	140	57
0.2		43
0.5		35
1.0		30

Conc. (M)	T ^a (°C)	Rend. (%)
0.1	140	56
0.2		49
0.5		50
1.0		59



17d

Conc. (M)	T ^a (°C)	Rend. (%)
0.1	140	45
0.2		64
0.5		89
1.0		79



17e

Conc. (M)	T ^a (°C)	Rend. (%)
0.1	140	50
0.2		49
0.5		52
1.0		55

Figura 6.10. Síntesis de los macrociclos **17a-e** con clústeres de Pd₃₋₄ a concentraciones de reacción de 0,1-1 M. Los rendimientos fueron determinados por GC.

Para evitar la síntesis y el aislamiento de los precursores **16a-e**, la reacción de macrociclización se realizó en un solo paso a partir de los correspondientes precursores de cinamato, y los resultados se muestran en la Figura 6.11. Puede observarse que la incorporación de la parte con yoduro a la parte cinamato se produce sin disolvente alguno en presencia de DIPEA como base, para dar los intermedios **16a-i**. A continuación, se añaden a la disolución el precursor de Pd, TPABr y NMP, para generar los clústeres de Pd₃₋₄, y se lleva a cabo la reacción en las mismas condiciones de reacción que con los cinamatos lineales aislados **16a-e**, para dar los macrociclos **17a-i** en rendimientos aislados razonables. Estos rendimientos son en la mayoría de los casos mejores en comparación con el procedimiento en dos pasos (compárense las Figuras 6.10 y 6.11). Por ejemplo, el producto **17b** aumenta del 30 % en el procedimiento de dos pasos al 55 % de rendimiento en el procedimiento de un paso.

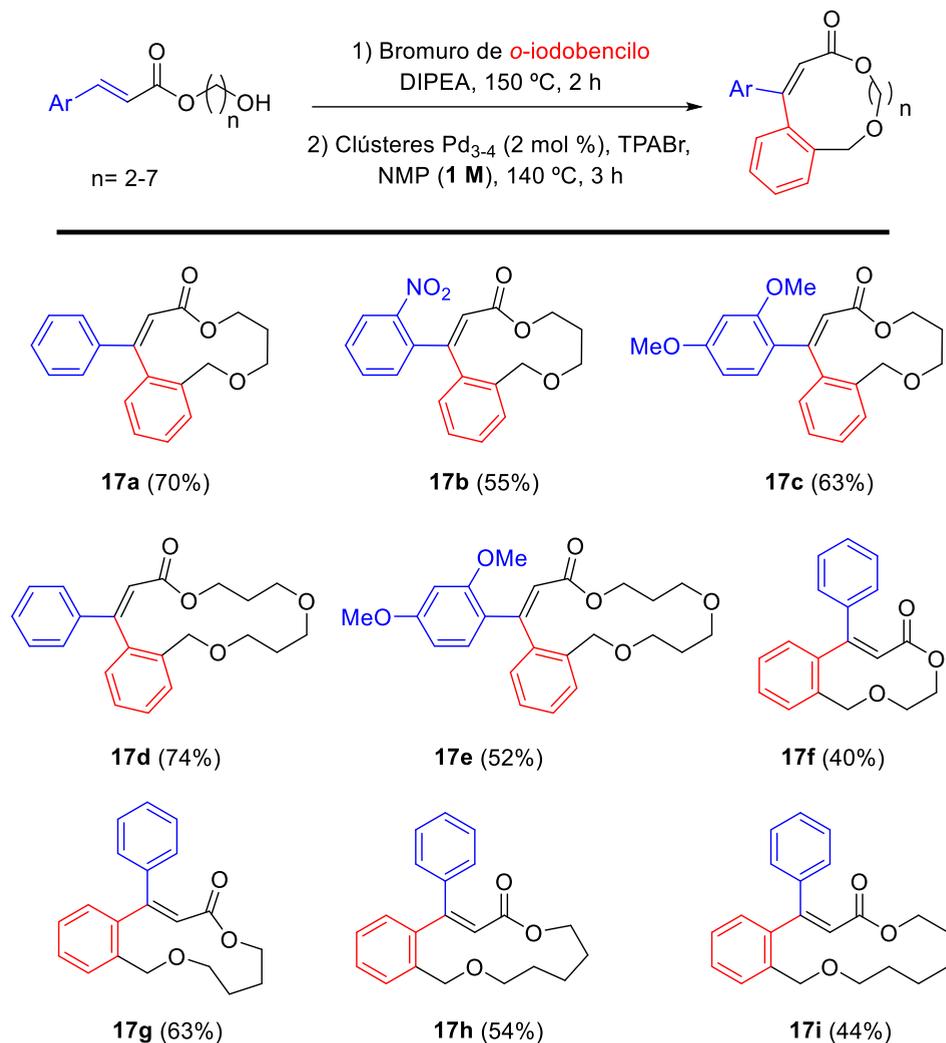


Figura 6.11. Síntesis en “one-pot” de los macrociclos **17a-i** catalizada por clústeres de Pd₃₋₄, a concentraciones de reacción 1 M. Rendimientos aislados.

6.4. Mecanismo de reacción.

6.4.1. Reacción de deshalogenación.

A continuación se estudió el origen del compuesto deshalogenado **18a**. El uso de *N,N*-dimetilformamida deuterada (DMF- d^8 , Figura 6.12) no dio ningún producto deuterado d^1 -**18a**, lo que descarta la transferencia de átomos de H del disolvente al areno en estas condiciones de reacción catalizadas por Pd. Por el contrario, el uso de disolventes completamente secos y Na_2CO_3 redujo la cantidad de **18a** tras la reacción, lo que apoya una reacción de hidrodepaladación como origen del compuesto deshalogenado **18a** (Figura 6.13).²⁴

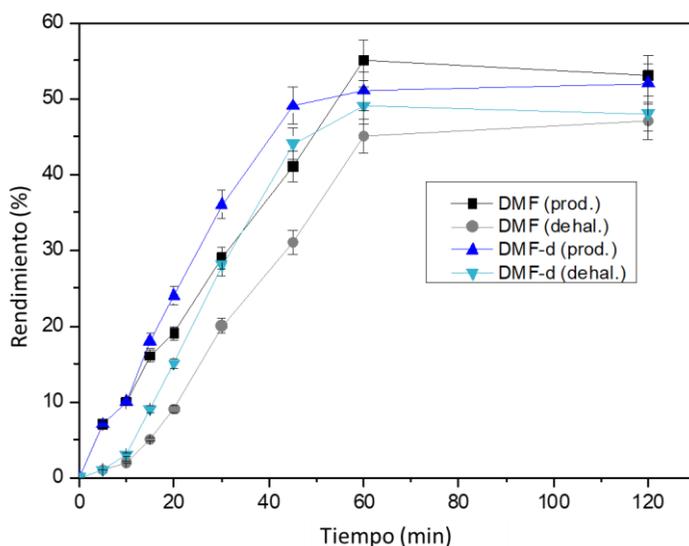


Figura 6.12. Reacción de macrociclación Mizoroki-Heck de **16b** en *N,N*-dimetilformamida deuterada (DMF- d^8) o no como disolventes.

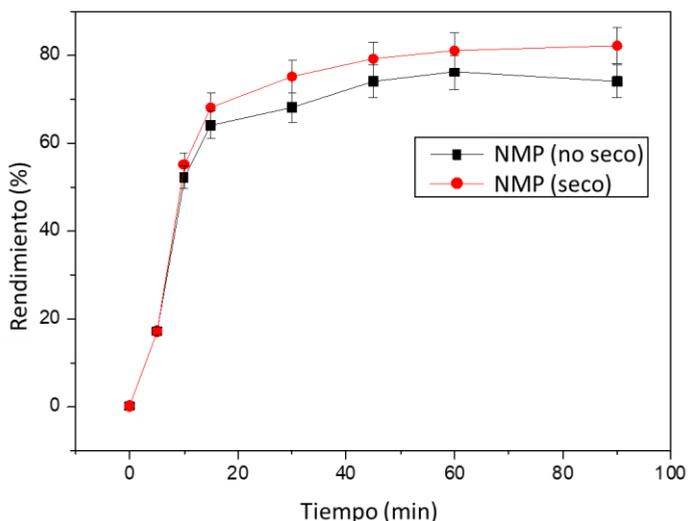


Figura 6.13. Reacción de macro ciclación Mizoroki-Heck de **16a** catalizada por clústeres de Pd₃₋₄ en condiciones secas o húmedas.

Nótese que la presencia de H₂O es beneficiosa para la estabilización de los clústeres de Pd₃₋₄,^{13,14} por lo que es muy posible que el subproducto **18a** provenga de especies de Pd₃₋₄ hidratadas. Para confirmarlo, se llevaron a cabo experimentos cinéticos en presencia o no de bromuro de tetrapropilamonio (TPABr), y los resultados muestran que tanto la macro ciclación como los productos deshalogenados **17** y **18** se forman por la acción catalítica de los clústeres de Pd estabilizados con TPABr y no a partir de especies monoatómicas de Pd ni de nanopartículas (Figura 6.14). De hecho, la adición de D₂O a la reacción desencadenó la formación del compuesto deuterado **d¹-18a** (Figura 6.15). Estos resultados apoyan firmemente que el producto deshalogenado **18a** procede de una reacción de deshidrohalogenación catalizada por Pd₃₋₄, que sin embargo puede disminuirse a un grado razonablemente bajo excluyendo el agua de la mezcla de reacción.

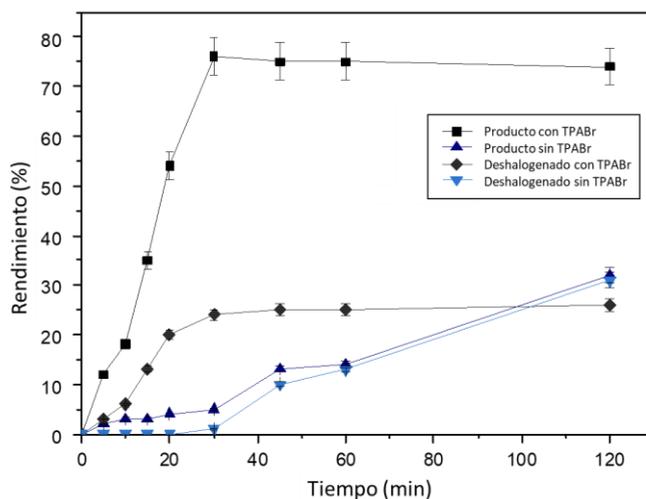


Figura 6.14. Cinética de la reacción de **16a** con y sin TPABr. Las barras de error representan una incertidumbre del 5% y se calculan mediante desviaciones estándar mediante el programa Origin Pro.

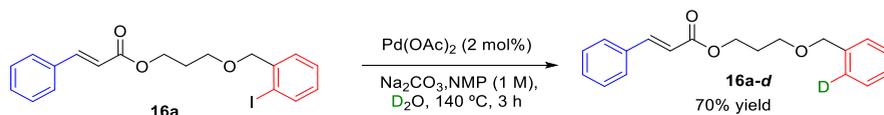


Figura 6.15. Reacción de macrociclación Mizoroki-Heck de **16a** catalizada por clústeres de Pd₃₋₄ con adición de D₂O en la mezcla de reacción.

6.4.2. Inserción del alqueno como paso clave durante la reacción y papel de los átomos de oxígeno.

La ecuación de velocidad obtenida para la macrociclación del compuesto **16a** (aislado, calculada a partir de las velocidades iniciales obtenidas mediante experimentos cinéticos a diferentes concentraciones de reactivo y catalizador) es $r_{o,17a} = k_{exp} \cdot [Pd]^1 \cdot [16a]^1 \cdot [Na_2CO_3]^0$, por tanto linealmente dependiente de las cantidades de Pd y reactivo pero independiente de la concentración de base. Esta ecuación de velocidad concuerda bien con estudios mecanísticos previos para este sistema catalítico en los que el paso que determina la velocidad de la

reacción es la inserción del alqueno.¹² Si esto es así, la desactivación de la base y la reoxidación del Pd no tendrán ninguna influencia en la velocidad de reacción, ya que estos eventos químicos ocurren después de la inserción del alqueno, en etapas posteriores durante la reacción. Para confirmar esta hipótesis mecanística, se realizaron dos nuevos experimentos.

En primer lugar, se colocó un globo de O₂ a la mezcla de reacción, y el O₂ no produjo ningún cambio en el resultado de la reacción. En segundo lugar, se añadió el alqueno 7-tetradeceno, comparativamente más rico en electrones, a la mezcla de reacción que detuvo por completo el acoplamiento Mizoroki-Heck (Figura 6.16). Estos resultados indican que una posible reoxidación del Pd en el ciclo catalítico no cambia la velocidad de reacción pero, en cambio, la adición de un alqueno externo bloquea la acción catalítica de los clústeres de Pd₃₋₄, por lo que el paso de inserción del alqueno parece crítico para la velocidad de reacción.

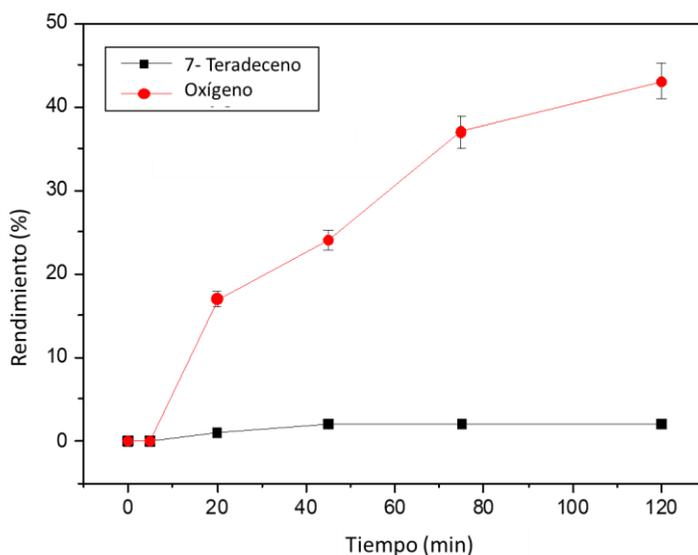
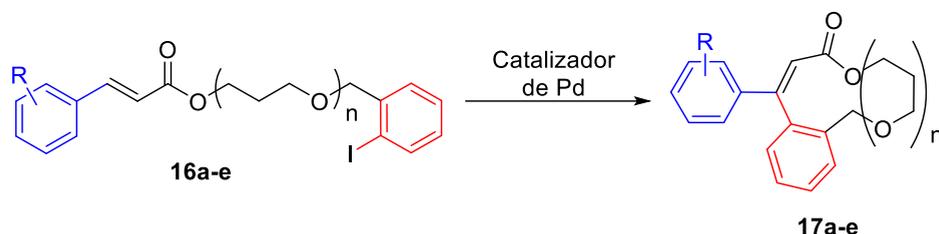


Figura 6.16. Reactividad de **16b** catalizada por clústeres de Pd₃₋₄ tras añadir 7-tetradeceno u O₂ como aditivo. Las barras de error representan una incertidumbre del 5% y se calculan mediante desviaciones estándar mediante el programa Origin Pro.

Para confirmar que la inserción del alqueno y no la adición oxidativa es el paso que determina la velocidad de la reacción, también se calculó la ecuación de

velocidad para el producto deshalogenado **18a**, para dar $r_{0,18a}=k'_{exp} [Pd]^1 \cdot [16a]^0 \cdot [Na_2CO_3]^0$, lo que demuestra que el acoplamiento cruzado entre **16a** y H_2O no depende de **16a** sino solo de la cantidad de Pd. En otras palabras, si la adición oxidativa de **16a** en los clústeres de Pd_{3-4} no controla el acoplamiento con H_2O y asumimos que esta adición oxidativa es similar para la reacción de Mizoroki-Heck, podemos concluir que la inserción de alquenos controla esta última. Además, la velocidad de reacción cambia significativamente cuando cambia la electrónica del anillo de cinamato, lo que respalda aún más la inserción de alquenos como paso determinante del ciclo catalítico (Tabla 6.4).

Tabla 6.4. Velocidades iniciales (r_0) para la reacción de macrociclación de **16a-e** catalizada por clústeres de Pd_{3-4} con diferentes sustituyentes electrónicos en el anillo de cinamato.



Entrada	R	n	Compuesto	r_0 (mol·min ⁻¹)
1	H	1	16a	1.24
2	1-NO ₂	1	16b	0.28
3	1,3-OMe	1	16c	0.64
4	H	2	16d	1.01
5	1,3-OMe	2	16e	0.53

La energía de activación para la macrociclación de los compuestos **16a - 16d**, con diferentes longitudes de cadena, es similar (~150 kJ/mol), pero mucho mayor que cuando se forma un anillo de seis miembros (compuesto **1a**, 21 kJ/mol, véase la Figura 6.17).¹⁵ Estos valores de energía de activación se mantienen similares para la formación de los correspondientes productos deshalogenados **18a** y **18d** (~160 kJ/mol, Figura 6.15). Estos resultados son consistentes con los rendimientos similares encontrados para diferentes longitudes de cadena y con el hecho de que

la reacción de deshalogenación compita fácilmente con el acoplamiento Mizoroki-Heck.

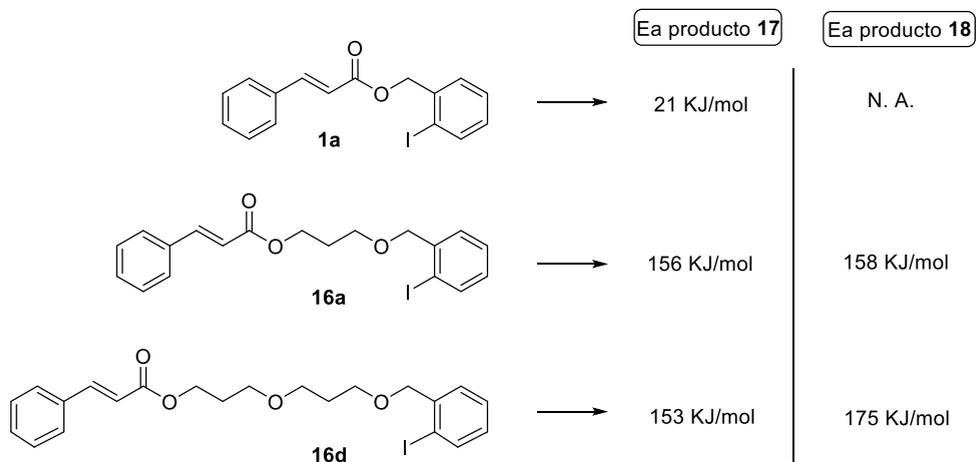


Figura 6.17. Energías de activación (Ea) para la reacción de Mizoroki-Heck de diferentes tamaños de ciclación. N. A.: No aplica, ya que no se observa el producto deshalogenado.

Luego se examinó la posible coordinación de los átomos de oxígeno del reactivo sobre el catalizador de Pd. El cinamato de metilo **38** no reacciona con el *o*-yodobencil metil éter **39** en las condiciones de reacción optimizadas de Mizoroki-Heck, pero sí lo hace con el *p*-yodobencil metil éter **43**, para dar el producto de acoplamiento intermolecular Mizoroki-Heck correspondiente **44**, en altos rendimientos (Figura 6.18).

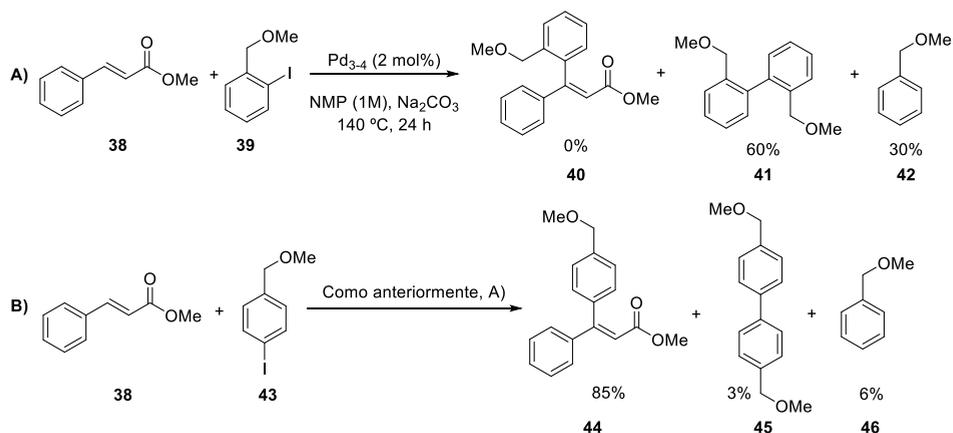


Figura 6.18. A) Reacción intermolecular de Mizoroki-Heck entre metil éter *o*-yodobencílico y cinamato de metilo. B) Acoplamiento intermolecular entre metil éter *p*-yodobencílico y cinamato de metilo.

El hecho de que el acoplamiento intermolecular de Mizoroki-Heck solo se produzca cuando el átomo de carbono (C-I) está lejos (posición *para*-) del resto éter, indica claramente que la presencia de átomos de oxígeno coordinados en los materiales de partida **16a-l** de alguna manera detiene el acoplamiento intermolecular, ayudando así a que proceda la reacción de macrociclación selectiva. La adición oxidativa del enlace C-I a los grupos de Pd se produce en ambos casos, ya que el reactivo sustituido en posición *orto*- da los productos de homoacoplamiento y deshalogenados con altos rendimientos. Los átomos de oxígeno coordinados no son solo los de los sustituyentes éter, sino que también pueden ser los del éster de cinamato, lo que explicaría la ligera disminución en el rendimiento al aumentar la cadena de alquilo de **17g** a **17i**.

6.4.3. Estudios computacionales: El papel del átomo de yodo.

6.4.3.1. Etapa de inserción del alqueno.

A continuación, se llevó a cabo un análisis computacional mediante cálculos de teoría del funcional de la densidad (DFT) para estudiar el paso clave de inserción del alqueno. Los estados de transición de **16a** con clústeres de Pd₃ y Pd₄ muestran que la coordinación de los átomos de Pd con el átomo de oxígeno *sp*² del grupo éster da lugar a la configuración más estable cuando el átomo de yodo está

presente (**16a-Pd₃I**), como se muestra en la Figura 6.19. Esta especie **16a-Pd₃I** se ve favorecida frente a la especie **16a-Pd₄I** por una diferencia de energía de $\Delta\Delta G^\ddagger = +5,8$ kcal/mol, frente a las correspondientes especies desyodadas (**16a-Pd₃** y **16a-Pd₄**) con $\Delta\Delta G^\ddagger > +12$ kcal/mol. Para estas últimas, se forman estructuras ligadas al éter en lugar de al éster, de tal forma que los modos de coordinación más estables de **16a** con los clústeres de Pd₃ y Pd₄, sin yodo, implican al oxígeno *sp*³ del grupo éter y al enlace C=C.

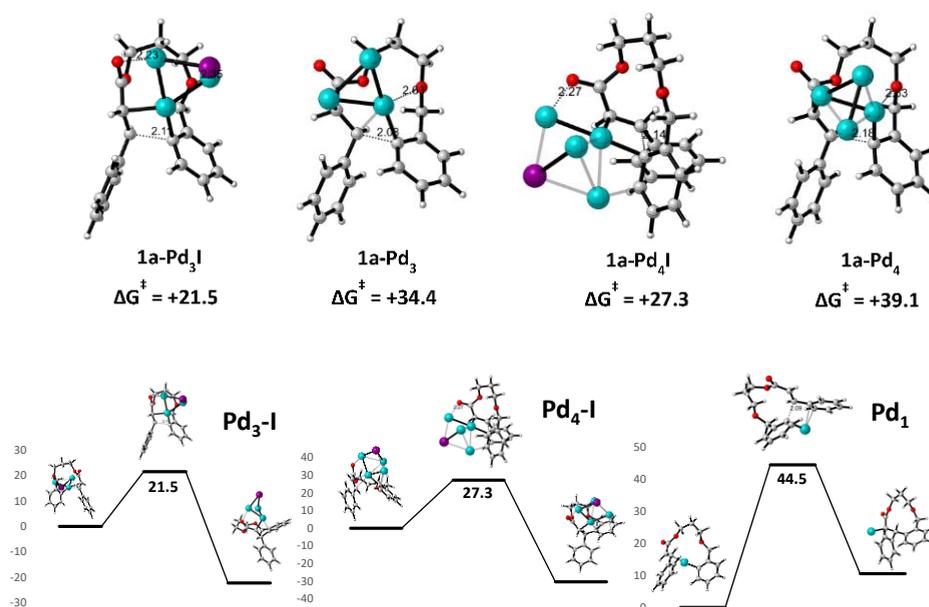


Figura 6.19. Estados de transición y valores de energía (en kcal/mol) para los clústeres de Pd₃₋₄ y Pd₃₋₄-I. Las optimizaciones de geometría y los cálculos de energías electrónicas se realizaron utilizando: B3LYP/6-311+G(d,p), LANL2DZ para el nivel de Pd (fase gaseosa) a 413,15 K. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

Se calcularon otros estados de transición potenciales diferentes para los clústeres de Pd₃ y Pd₄, con y sin el átomo de yodo (Figuras 6.20 y 6.21), con energías más altas en todos los casos. Por ejemplo, la estabilización de los estados de transición por π -apilamiento (Figura 6.22) o *ipso*-sustitución con los anillos aromáticos de **16a** (Figura 6.23) mostraron $\Delta\Delta G^\ddagger = \sim +27-39$ y $+72$ kcal/mol, respectivamente.

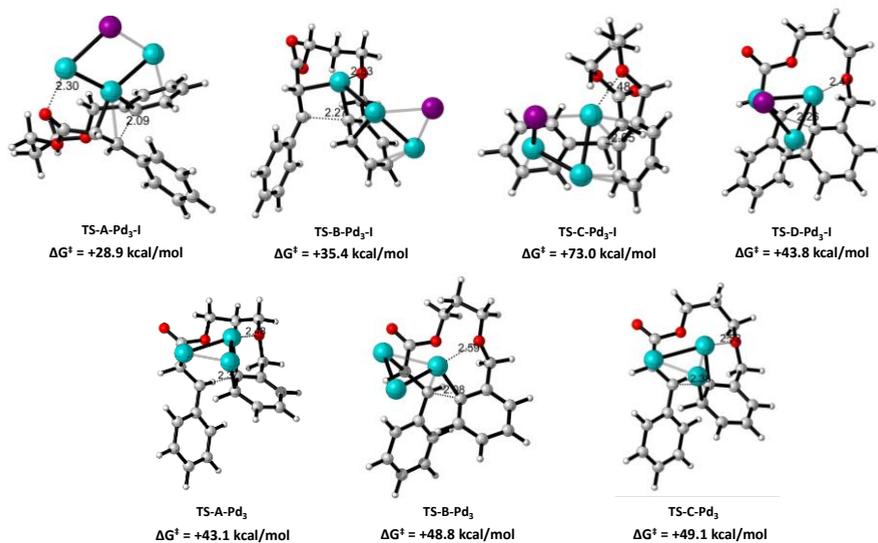


Figura 6.20. Otros estados de transición encontrados para **16a** con clústeres de Pd₃-I y Pd₃. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

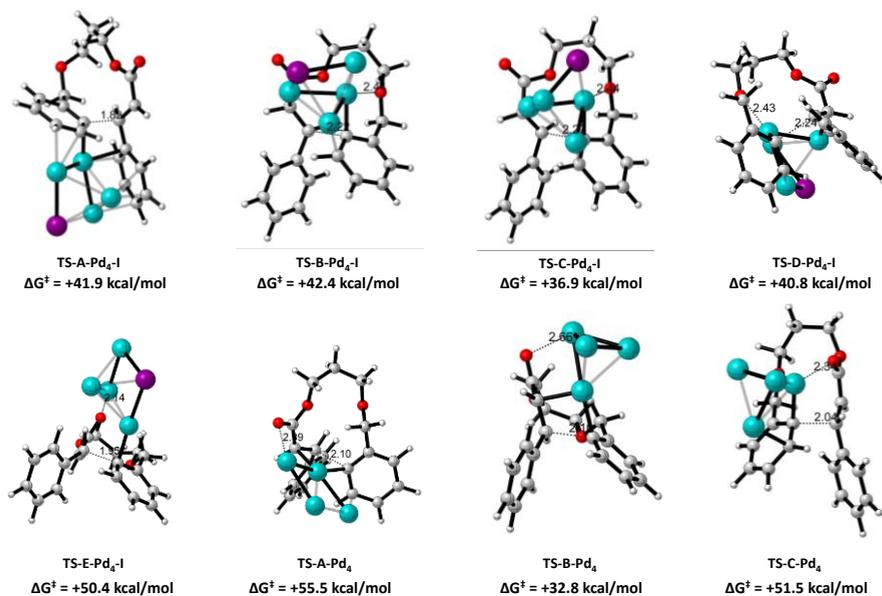


Figura 6.21. Otros estados de transición encontrados de **16a** con clústeres de Pd₄-I y Pd₄. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

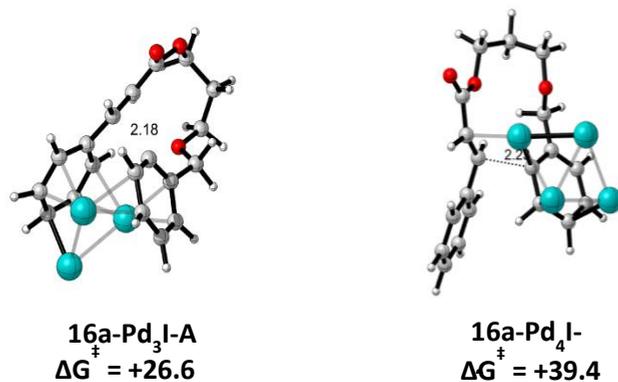


Figura 6.22. Estados de transición de los clústeres de Pd₃ y Pd₄, con apilamiento π en los anillos aromáticos de **16a**. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

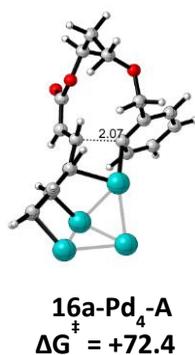


Figura 6.23. Geometría optimizada y valor energético del estado de transición de los clústeres de Pd₄ con *ipso*-sustitución con los anillos aromáticos (**16a-Pd₄-A**). Código de colores: Pd (azul), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

La diferencia en el modo de coordinación preferido puede explicarse por la fluxionalidad de los clústeres de Pd₃₋₄ cuando se unen al átomo de yodo. La longitud optimizada del enlace C-C que se forma durante la inserción del alqueno

es similar para los clústeres de Pd₃ y Pd₄, ~2,1 Å en ambos casos, pero el diferente número de interacciones adicionales que puede encontrarse entre el clúster de Pd, el átomo de yodo y **16a**, conduce a diferentes valores de energías de activación. **16a-Pd₃I** muestra una interacción adicional del átomo de Pd con el grupo éter que no está presente en **16a-Pd₄I**, sin embargo, ambos intermedios podrían ser catalíticamente productivos. Además, tanto para los clústeres de Pd₃ como para los de Pd₄, dos átomos de Pd diferentes interaccionan con los átomos de Csp₂ en los estados de transición más favorables. De este modo, la reacción intramolecular se ve favorecida sobre la reacción intermolecular en el clúster Pd₃I con una diferencia de energía de 13.2 kcal/mol (Figura 6.24), lo que explica por qué la reacción intramolecular ocurre preferentemente en el medio concentrado 1M. Estos resultados indican que los clústeres yodados de Pd₃₋₄ podrían ser responsables de la reacción de formación del primer enlace C-C.

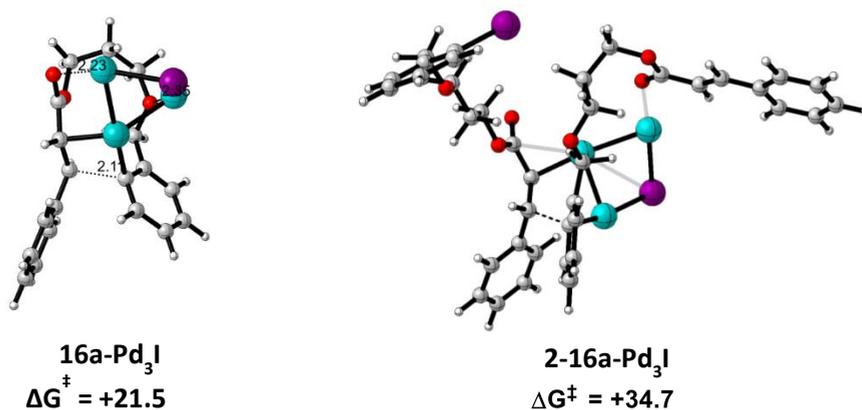


Figura 6.24. Estados de transición de las reacciones intra e intermoleculares de **16a** con el clúster de Pd₃I. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

Para descartar que átomos de Pd individuales (Pd₁), formados in-situ durante la reacción, pudieran actuar como catalizadores potenciales, y también para comprender mejor las energías relativas asociadas a una variedad de especies de Pd de diferente atomicidad, se calculó la energía asociada al estado de transición más favorable durante la inserción del alqueno basado en la especie Pd₁. La

elevada energía del estado de transición **16a-Pd₁** (+44,5 kcal/mol, Figura 6.25) apoya la hipótesis de que es necesario un clúster fluxional para que se produzca la reacción de inserción del alqueno.

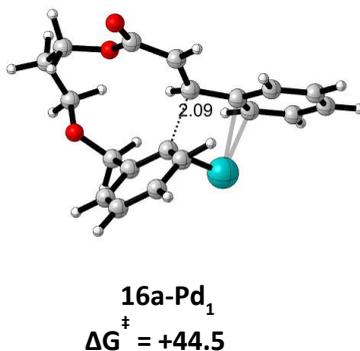


Figura 6.25. Geometría optimizada y valor energético del estado de transición **16a-Pd₁**.

6.4.3.2. Etapa de β -eliminación de hidrógeno.

El paso siguiente a la inserción del alqueno, es decir, el paso de beta-eliminación de hidrógeno, también se calculó con clústeres de Pd₃-I o Pd₄-I. El átomo de yodo puede eliminarse del clúster antes o después del paso de beta-eliminación de H, y se consideraron ambas hipótesis. La Figura 6.26 muestra el perfil energético calculado para el clúster Pd₃I, donde se puede observar que la ruta mecanística en la que se produce una eliminación del átomo de yodo antes de la formación del enlace Csp₂-Csp₂ está desfavorecida respecto a un estado de transición que mantiene el yodo coordinado con Pd₃ (+34.5 vs 21.5 kcal/mol, respectivamente).

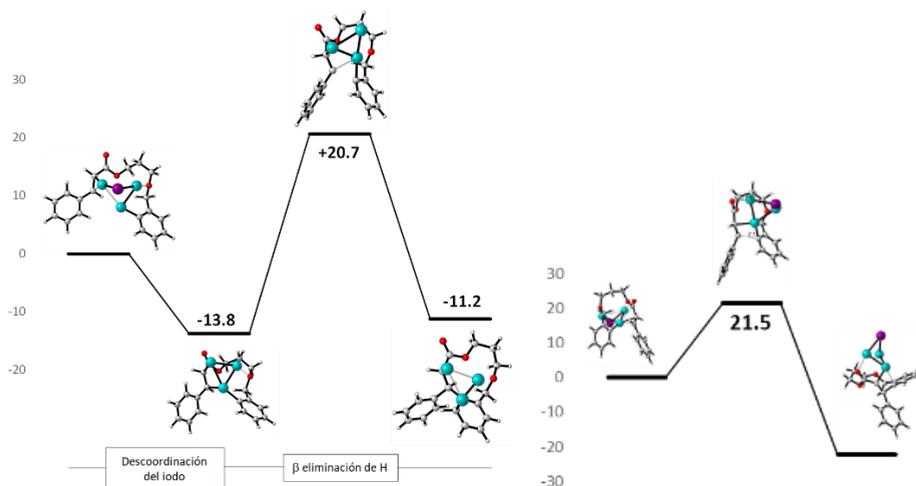


Figura 6.26. Perfil energético (en kcal/mol) durante la ruta de beta-eliminación de H en el clúster Pd₃-I, con descoordinación previa del yodo (izquierda) o no (derecha). Las optimizaciones geométricas y los cálculos de las energías electrónicas se realizaron utilizando: B3LYP/6-311+G(d,p), LANL2DZ para el nivel de Pd (fase gaseosa) a 413,15 K. Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

A continuación se realizaron los mismos cálculos para el clúster Pd₄I (Figura 6.27) y los resultados fueron similares, con una mayor energía asociada al clúster que disoció primero el átomo de yodo (+39.1 vs 27.3 kcal/mol, respectivamente). El cálculo correspondiente con un único átomo de Pd (Pd₁) dio lugar de nuevo a una energía también mayor (44,5 kcal/mol, Figura 6.28).

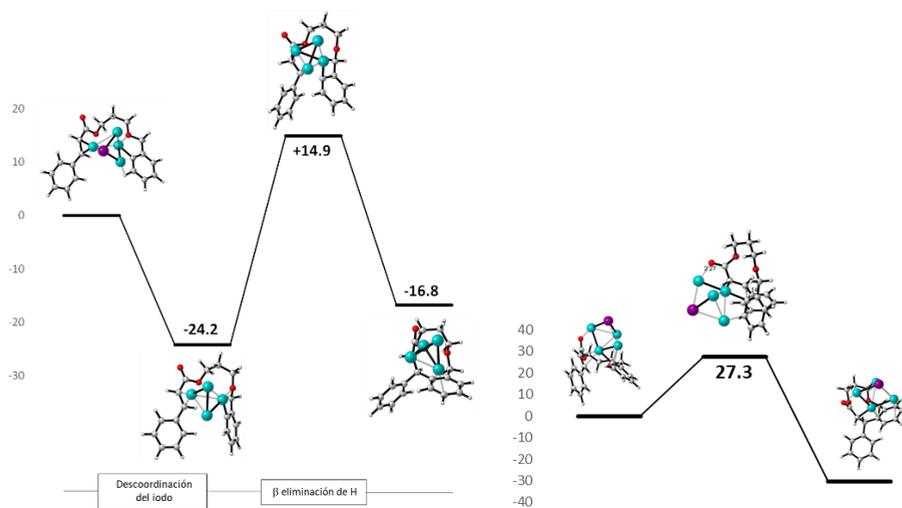


Figura 6.27. Perfil energético con descoordinación del yodo previo a la β -eliminación de H, con el clúster Pd₄-I (izquierda) y con el clúster Pd₄-I (derecha). Código de colores: Pd (azul), I (magenta), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

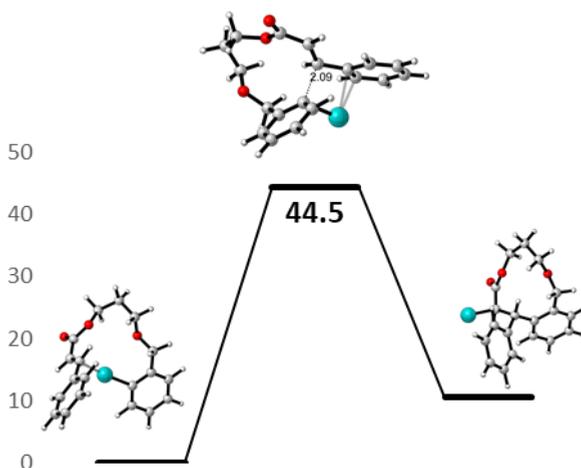


Figura 6.28. Perfil energético de la β -eliminación de H con Pd₁. Código de colores: Pd (azul), O (rojo), C (gris) y H (blanco).

6.4.4. Propuesta de mecanismo.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos, la Figura 6.29 muestra nuestro mecanismo propuesto para la reacción de macrociclación Mizoroki-Heck catalizada por clústeres de Pd₃₋₄, en este caso para la transformación de **16a** a **17a** como ejemplo representativo. El mecanismo sigue los pasos canónicos de cualquier reacción de Mizoroki-Heck, es decir, adición oxidativa, inserción migratoria de alqueno y eliminación reductora. Sin embargo, la coordinación múltiple de los átomos de oxígeno con el clúster de Pd y la flexibilidad de este último para soportar concomitantemente las entidades químicas que reaccionan (yoduro, alqueno e H) en diferentes átomos de Pd, es la clave para la ciclación exitosa a alta concentración. De esta manera, aparentemente, se evitan reacciones intermoleculares no deseadas. Este mecanismo está respaldado por datos cinéticos, energéticos, reactivos, isotópicos y computacionales.

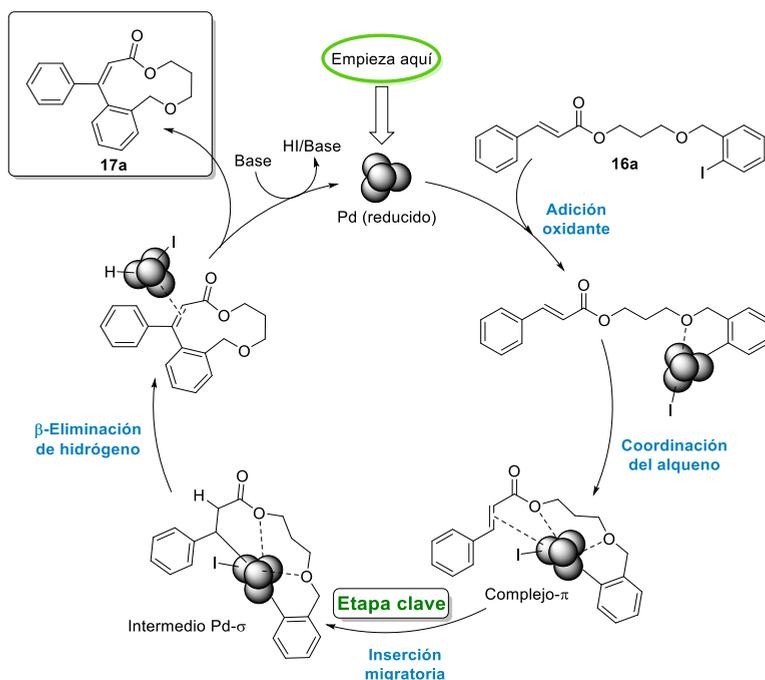


Figura 6.29. Mecanismo propuesto para la reacción de macrociclación de **16a** catalizada por clústeres de Pd₃₋₄ a una concentración 1 M.

6.5. Catalizadores sólidos y reacción de macro ciclación en flujo.

Una reacción de macro ciclación a concentración 1 M es adecuada para emplear catalizadores sólidos en lugar de catalizadores solubles, ya que se rompen las limitaciones de difusión que se tenían a bajas concentraciones. Por lo tanto, se probó el uso de clústeres de Pd compatibles. Los catalizadores sólidos se prepararon mediante el método de disgregación de yodo descrito anteriormente por nuestro grupo y otros grupos,⁴⁴ para obtener clústeres de Pd muy pequeños en diferentes soportes. Además, este método puede generar especies de Pd yodadas que, hemos visto anteriormente, podrían resultar beneficiosas durante la reacción. La Tabla 6.5 muestra los resultados. Se probaron disolventes de baja polaridad (alcanos y aromáticos), ya que los disolventes más polares conducen a la lixiviación de metales. Se puede observar que los mejores resultados se obtuvieron con un catalizador de Pd sobre carbón vegetal (Pd₃₋₄/C) y *o*-xileno como disolvente (entrada 6), para dar un rendimiento del 40 % de **17a** y casi el resto (55 %) como producto deshalogenado **18a**. Este último es el producto mayoritario en todas las condiciones ensayadas, incluso con disolventes completamente secos, ya que el agua reactiva debe permanecer en los diferentes soportes. Téngase en cuenta que las nanopartículas (NP) de Pd no catalizan significativamente la reacción de macro ciclación (entradas 11 y 12) en condiciones de reacción optimizadas, y se favorece la reacción de hidrodeshalogenación.

Tabla 6.5. Estudio de catalizadores sólidos, disolvente y temperatura para la reacción de macrociclación Mizoroki-Heck de cinamato de ω -yoduro lineal **16a** a macrociclo **17a**. Condiciones de reacción: Pd (20 mol %), disolvente (1 M), Cy_2NMe (1,5 equivalentes) como base, 24 h de tiempo de reacción. ^a Medido por ICP-AES después de la disgregación del sólido en agua regia y filtración (% en peso de paladio en el sólido).

Entrada	Cat.	React. de Iodo	Pd en el sólido ^a	Disolvente	Temp. (°C)	Rend. 17a (%)	Rend. 18a (%)
1	Pd₃₋₄/C	I ₂	3.5	<i>n</i> -Hexano	60	0	0
2				Dodecano	130	3	7
3				Tolueno	100	5	10
4				Mesityleno	100	10	30
5					150	15	40
6					100	40	55
7				<i>o</i>-Xileno	EtI	3.8	100
8	16	50					
9	1	10					
10	3	16					
11	6	76					
12	2	10					
9	Pd ₃₋₄ /Al ₂ O ₃	I ₂	0.8	<i>o</i>-Xileno	100	1	10
10	EtI	0.9	3			16	
11	Pd NPs/C	-	5	<i>o</i>-Xileno	100	6	76
12	Pd NPs/Al ₂ O ₃	-	1			2	10

Una prueba de filtración en caliente confirmó que el Pd₃₋₄/C actúa como un catalizador verdaderamente heterogéneo, ya que ninguna especie activa de Pd está presente en la disolución (Figura 6.30).

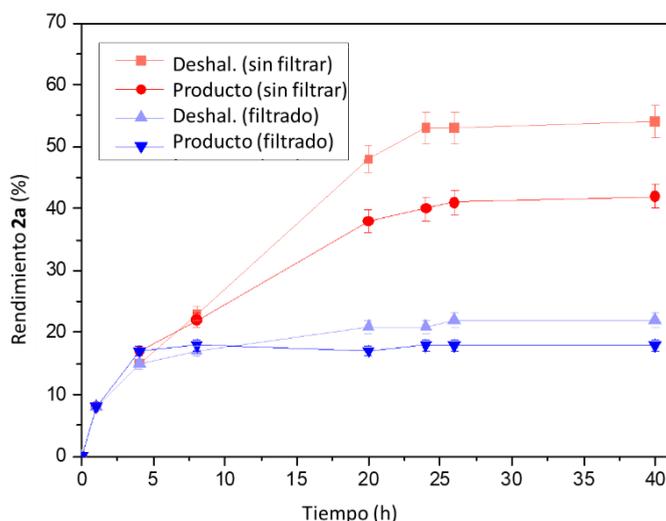


Figura 6.30. Prueba de filtración en caliente. Las barras de error representan una incertidumbre del 5% y se calculan mediante desviaciones estándar mediante el programa Origin Pro.

A la vista de estos resultados, probamos Pd_{3-4}/C como catalizador sólido para la reacción de macro ciclación Mizoroki-Heck en flujo. La reacción se realizó en un reactor de lecho fijo que contenía el catalizador Pd_{3-4}/C bajo un flujo continuo de mezcla de reacción. La Figura 6.31 muestra que se obtiene un rendimiento del 40 % del producto **17a** después de un tiempo de reacción de 30 min, y luego el rendimiento aumenta al 55 %. También se observa una mayor deshalogenación al principio (mayor formación de **18a**) que luego disminuye, esto puede ser debido al agua que pueda contener el catalizador sólido.

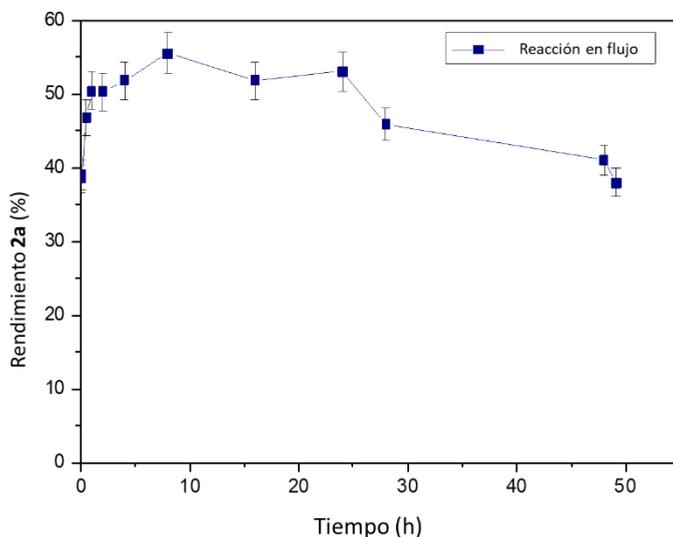


Figura 6.31. Macrociclación en flujo con Pd₃₋₄/C como catalizador sólido. Condiciones de reacción: cinamato de ω-yoduro lineal **16a**, *o*-xileno (0,5 M), Cy₂NMe (1,5 equivalentes), 0,1 ml/h de velocidad de flujo, 1 g de [Pd(NCs)/C (3,8 % en peso de Pd):SiO₂ (50:50 en peso)] granulado previamente (0,2-0,4 μm) se introdujo en un reactor tubular de ¼ de pulgada de ancho y 23 cm de largo.

Sin embargo, no pudimos aumentar el rendimiento de **17a** por encima del 55 %, y el rendimiento disminuyó al 40 % después de 50 h en funcionamiento. En cualquier caso, este resultado debe ser puesto en valor ya que, hasta donde sabemos, este es el primer ejemplo de reacción de macrociclación catalizada por sólidos en flujo.

6.6. Conclusiones.

La reacción de macro ciclación es una reacción muy estudiada por la amplia demanda de macromoléculas en diferentes campos (medicamentos, fragancias, etc.), sin embargo la mayoría de métodos utilizan reacciones en condiciones muy diluidas, lo que les hace prácticamente inviables industrialmente.

En primer lugar en este capítulo se ha desarrollado una ruta de síntesis de la fragancia deshidromuscona, donde se han acertado las etapas de síntesis aumentando el rendimiento global, utilizando una etapa de macro ciclación de metátesis por cierre de anillo en alta concentración, con el catalizador de GrelaTM. Así, se ha podido obtener la deshidromuscona a través de una ruta viable industrialmente, sin tener que partir de la CDDK.

Viendo la gran importancia de la macro ciclación a nivel industrial, se ha estudiado un tipo de reacción de macro ciclación basada en la reacción de Mizoroki-Heck, donde a través de clústeres de paladio, se consiguen sintetizar macrociclos **17a-i** en condiciones de baja dilución hasta una concentración de 1M.

Se ha estudiado la reacción tanto de macro ciclación como la secundaria de hidrodeshalogenación, observando que compiten, teniendo energías de activación muy similares. El mecanismo de reacción también se ha estudiado, donde se concluye que la etapa limitante de la reacción es la inserción del alqueno y que esta está catalizada por clústeres de paladio que facilitan dicha inserción gracias a la coordinación con los oxígenos de la cadena de los cinamatos **16a-i** y la presencia de átomos de yodo en el catalizador.

Gracias a la alta concentración en esta reacción, se hace viable la utilización de catalizadores sólidos. En nuestro caso, hemos sintetizado diferentes catalizadores sólidos con clústeres de Pd sobre carbon vegetal. Se ha podido realizar la reacción de macro ciclación en flujo con buenos rendimientos en un margen de tiempo razonable.

6.7. Referencias.

1. a) Marsault, E.; Peterson, M. L.; Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles: Design, Synthesis and Studies. *Wiley & Sons*, **2017**. b) Davis, F.; Higson, S. Macrocycles: Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications. *Wiley & Sons*, **2011**.
2. a) Furstner, A. Lessons from natural product total synthesis: Macrocyclization and postcyclization strategies. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*(4), 861-874. b) Rivera, D. G.; Ojeda-Carralero, G. M.; Reguera, L.; Van der Eycken, E. V. Peptide macrocyclization by transition metal catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*(7), 2039-2059. c) Ronson, T. O.; Richard, J. K.; Fairlamb, I. J. S. Palladium-catalysed macrocyclisations in the total synthesis of natural products. *Tetrahedron* **2015**, *71*(7), 989-1009.; e) Saridakis, I.; Kaiser, D.; Maulide N. Unconventional macrocyclizations in natural product synthesis. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*(11), 1869-1889.
3. Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Macrocycles are great cycles: applications, opportunities, and challenges of synthetic macrocycles in drug discovery. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961–2004. (b) Kotz, J. Bringing macrocycles full circle. *SciBX* **2012**, *5*, 45.
4. a) Diaz, D. B.; Appavoo, S. D.; Bogdanchikova, A. F.; Lebedev, Y.; McTiernan, T. J.; Gomes, G. P.; Yudin, A. K. Illuminating the dark conformational space of macrocycles using dominant rotors. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 218–225. b) Sindhikara, D.; Wagner, M.; Gkeka, P.; Gussregen, S.; Tiwari, G.; Hessler, G.; Yapici, E.; Li, Z.; Evers, A. Automated design of macrocycles for therapeutic applications: from small molecules to peptides and proteins. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63*(20), 12100-12115. c) Esteve, F.; Altava, B.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V. Pseudopeptidic macrocycles as cooperative minimalistic synzyme systems for the remarkable activation and conversion of CO₂ in the presence of the chloride anion. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*(2), 1138-1145. d) Roesner, S.; Saunders, G. J.; Wilkening, I.; Jayawant, E.; Geden, J. V.; Kerby, P.; Dixon, A. M.; Notman, R.; Shipman, M. Macrocyclisation of small peptides enabled by oxetane incorporation. *Chemical Science* **2019**, *10*(8), 2465-2472. e) Adebomi, V.; Cohen, R. D.; Wills, R.; Chavers, H. A. H.; Martin, G. E.; Raj,

- M. CyClick chemistry for the synthesis of cyclic peptides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*(52), 19073-19080. f) Girvin, Z. C.; Andrews, M. K.; Liu, X.; Gellman, S. H. Foldamer-templated catalysis of macrocycle formation. *Science* **2019**, *366*(6472), 1528-1531. g) Reguera, L.; Rivera, D. G. Multicomponent reaction toolbox for peptide macrocyclization and stapling. *Chemical Reviews* **2019**, *119*(17), 9836-9860.
5. a) Newhouse, T.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W. The economies of synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3010–3021. b) Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, **1989**.
6. a) Ziegler, F.; Teske, J.; Elser, I.; Dyballa, M.; Frey, W.; Kraus, H.; Hansen, N.; Rybka, J.; Tallarek, U.; Buchmeiser, M. R. Olefin metathesis in confined geometries: a biomimetic approach toward selective macrocyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 48, 19014-19022. b) Shu, C.; Zeng, X.; Hao, M.-H.; Wei, X.; Yee, N. K.; Busacca, C. A.; Han, Z.; Farina, V.; Senanayake, C. H. RCM macrocyclization made practical: an efficient synthesis of HCV protease inhibitor BILN 2061. *Org. Lett.* **2008**, *10*(6), 1303-1306. c) Farina, V.; Shu, C.; Zeng, X.; Wei, X.; Han, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. Second-generation process for the HCV protease inhibitor BILN 2061: a greener approach to Ru-catalyzed ring-closing metathesis. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*(2), 250-254. d) Wei, X.; Shu, C.; Haddad, N.; Zeng, X.; Patel, N. D.; Tan, Z.; Liu, J.; Lee, H.; Shen, S.; Campbell, S.; Varsolona, R. J.; Busacca, C. A.; Hossain, A.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. A highly convergent and efficient synthesis of a macrocyclic hepatitis C virus protease inhibitor BI 201302. *Org. Lett.* **2013**, *15*(5), 1016-1019.
7. Beer, S.; Brandhorst, K.; Grunenberg, J.; Hrib, C. G.; Jones, P. G.; Tamm, M. Preparation of cyclophanes by room-temperature ring-closing alkyne metathesis with imidazolin-2-iminato tungsten alkylidyne complexes. *Org. Lett.* **2008**, *10*(5), 981-984.
8. a) Illuminati, G.; Mandolini, L. Ring closure reactions of bifunctional chain molecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*(4), 95–102. b) Blankenstein, J.; Zhu, J.-P. Conformation-Directed Macrocyclization Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1949–1964. c) Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. Macrocyclization reactions: The importance of conformational, conFigurational, and template-induced preorganization. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8736–8834.

9. Yuan, T.; Ye, X.; Zhao, P.; Teng, S.; Yi, Y.; Wang, J.; Shan, C.; Wojtas, L.; Jean, J.; Chen, H.; Xiadong, S. Regioselective crossed aldol reactions under mild conditions via synergistic gold-iron catalysis. *Chem* **2020**, *6*(6), 1420-1431.
10. Bogdan, A. R.; James, K. Efficient Access to New Chemical Space Through Flow-Construction of Druglike Macrocycles Through Copper-Surface-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14506.
11. a) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312. b) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to 'green'chemistry—which are the best?. *Green Chem.* **2002**, *4*, 521. c) Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimer, D. N.; Cunningham, V. L. So you think your process is green, how do you know?—Using principles of sustainability to determine what is green—a corporate perspective. *Green Chem.* **2001**, *3*, 1.
12. a) Hemu, X.; To, J.; Zhang, X.; Tam, J. P. Immobilized peptide asparaginyl ligases enhance stability and facilitate macrocyclization and site-specific ligation. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*(3), 1504-1512. b) Akaji, K.; Teruya, K.; Akaji, M.; Aimoto, S. Synthesis of cyclic RGD derivatives via solid phase macrocyclization using the Heck reaction. *Tetrahedron* **2001**, *57*(12), 2293-2303.
13. Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A. Water-Stabilized Three- and Four-Atom Palladium Clusters as Highly Active Catalytic Species in Ligand-Free C-C Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11554-11559.
14. Fernández, E.; Rivero-Crespo, M. A.; Domínguez, I.; Rubio-Marqués, P.; Oliver-Meseguer, J.; Liu, L.; Cabrero-Antonino, M.; Gavara, R.; Hernandez-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Leyva-Perez, A.; Corma, A. Base-controlled Heck, Suzuki, and Sonogashira reactions catalyzed by ligand-free platinum or palladium single atom and sub-nanometer clusters. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1928-1940.
15. Garnes-Portolés, F.; Greco, R.; Oliver-Meseguer, J.; Castellanos-Soriano, J.; Jiménez, M. C.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Pérez-Ruiz, R.; Leyva-Pérez, A. Regioirregular and catalytic Mizoroki-Heck reactions. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 293-303.
16. a) Ziegler, F. E.; Chakraborty, U. R.; Weisenfeld, R. B. A palladium-catalyzed carbon-carbon bond formation of conjugated dienones: A macrocyclic dienone lactone model for the carbomycins. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4035-4040. b) Jägel, J.;

Maier, M. E. Formal total synthesis of palmerolide A. *Synthesis* **2009**, *17*, 2881-2892. c) Carr, J. L.; Offermann, D. A.; Holdom, M. D.; Dusart, P.; White, A. J. P.; Beavil, A. J.; Leatherbarrow, R. J.; Lindell, S. D.; Sutton, B. J.; Spivey, A. C. Total synthesis of (\pm)-aspercyclide A and its C19 methyl ether. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1824-1826. d) Groh, M.; Meidlinger, D.; Bringmann, G.; Speicher, A. Atroposelective Heck macrocyclization: Enantioselective synthesis of bis (bibenzylidene) natural products. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4548-4551.

17. a) Stille, J. K.; Tanaka, M. Intramolecular palladium-catalyzed cyclizations of esters containing vinyl triflate and vinylstannane groups at the termini. Synthesis of large ring lactones. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3785-3786. b) Baldwin, J.E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. Intramolecular palladium-catalysed cross coupling; a route to γ -oxo- α , β -unsaturated macrocycles. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 940-942. c) Kalivretenos, A.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. Synthesis of. beta.-resorcylic macrolides via organopalladium chemistry. Application to the total synthesis of (S)-zearalenone. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883-2894. d) Fukuda, H.; Nakamura, S.; Eguchi, T.; Iwabuchi, Y.; Kanoh, N. Concise Total Synthesis of Vicenistatin. *Synlett* **2010**, 2589-2592. e) Unsworth, W. P.; Gallagher, K. A.; Jean, M.; Schmidt, J. P.; Diorazio, L. J.; Taylor, R. J. K. Direct imine acylation: Synthesis of the proposed structures of 'upenamides. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 262-265.

18. a) Miyaura, N.; Sugimoto, H.; Suzuki, A. New stereo- and regiospecific synthesis of humulene by means of the palladium-catalyzed cyclization of haloalkenylboranes. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 761-764. b) Molander, G. A.; Dehmel, F. Formal total synthesis of oximidine II via a Suzuki-type cross-coupling macrocyclization employing potassium organotrifluoroborates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313-10318. c) Dieckmann, M.; Kretschmer, M.; Li, P.; Rudolph, S.; Herkommer, D.; Menche, D. Total synthesis of rhizopodin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5667-5670. d) Cochrane, J. R.; White, J. M.; Wille, U.; Hutton, C. A. Total synthesis of mycocyclosin. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2402-2405. e) Mohr, P. J.; Halcomb, R. L. Total Synthesis of (+)-Phomactin A Using a B-Alkyl Suzuki Macrocyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1712-1713.

19. a) Porco, J. A.; Schoenen, F. J.; Stout, T. J.; Clardy, J.; Schreiber, S. L. Transannular Diels-Alder route to systems related to dynemicin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7410-7411. b) Koyama, Y.; Lear, M. J.; Yoshimura, F.; Ohashi, I.;

Mashimo, T.; Hirama, M. Efficient construction of the kedarcidin chromophore ansamacrolide. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 267-270.

20. a) Trost, B. M.; Brickner, S. J. Palladium-assisted macrocyclization approach to cytochalasins: a synthesis of antibiotic A26771B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 568-575. b) Hu, T.; Corey, E. Short syntheses of (\pm)- δ -araneosene and humulene utilizing a combination of four-component assembly and palladium-mediated cyclization. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 2441-2443. c) Bai, Z.; Cai, C.; Sheng, W.; Ren, Y.; Wang, H. Late-Stage Peptide Macrocyclization by Palladium-Catalyzed Site-Selective C–H Olefination of Tryptophan. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(34), 14686-14692. d) Li, X.; Qi, L.; Li, B.; Zhao, Z.; He, G.; Chen, G. Synthesis of Cyclophane-Braced Peptide Macrocycles via Palladium-Catalyzed Intramolecular C(sp³)-H Arylation of *N*-Methyl Alanine at C-Termini. *Org. Lett.* **2020**, *22*(15), 6209-6213. e) Li, B.; Li, X.; Han, B.; Chen, Z.; Zhang, X.; He, G.; Chen, G. Construction of Natural-Product-Like Cyclophane-Braced Peptide Macrocycles via sp³ C–H Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*(23), 9401-9407. f) Tan, J.; Wu, J.; Liu, S.; Yao, H.; Wang, H. Macrocyclization of peptidoarylacetamides with self-assembly properties through late-stage palladium-catalyzed C(sp²)-H olefination. *Sci. Adv.* **2019**, *5*(3), 1-8. g) Zhang, X.; Lu, G.; Sun, M.; Mahankali, M.; Ma, Y.; Zhang, M.; Hua, W.; Hu, Y.; Wang, Q.; Chen, J. A general strategy for synthesis of cyclophane-braced peptide macrocycles via palladium-catalysed intramolecular sp³ C–H arylation. *Nat. Chem.* **2018**, *10*(5), 540-548. h) Tang, J.; Chen, H.; He, Y.; Sheng, W.; Bai, Q.; Wang, H. Peptide-guided functionalization and macrocyclization of bioactive peptidosulfonamides by Pd (II)-catalyzed late-stage C–H activation. *Nat. Commun.* **2018**, *9*(1), 1-8.

21. Nájera, C. Oxime-Derived Palladacycles: Applications in Catalysis. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1865–1881.

22. a) Felix, D.; Schreiber, J.; Ohloff, G.; Eschenmoser, A. α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung I: Synthese von exalton und rac-muscon aus cyclododecanon über synthetische methoden, 3. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2896. b) Fehr, C.; Galindo, J.; Etter, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*, 1953. c) Knopff, O.; Kuhne, J.; Fehr, C. New practical synthesis of the exceptional musk odorants (R)-muscone and (R, Z)-5-muscenone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1307. d) Lehr, K.; Fürstner, A. An efficient route to the musk odorant (R, Z)-5-

muscenone via base-metal-catalysis. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695. e) Brenna, E.; Crotti, M.; De Pieri, M.; Gatti, F. G.; Manenti, G.; Monti, D. Chemo-Enzymatic oxidative rearrangement of tertiary allylic alcohols: synthetic application and integration into a cascade process. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3677.

23. Bru-Roig, M.; Ruedenauer, S. Patent number WO2018011386A1. **2017**.

24. a) Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdle, C.; Maseras, F. Toward a mechanistic understanding of oxidative homocoupling: the Glaser-Hay reaction. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4200. b) Wei, X.; Shu, C.; Haddad, N.; Zeng, X.; Patel, N.D.; Tan, Z.; Liu, J.; Lee, H.; Shen, S.; Campbell, S.; et al. A highly convergent and efficient synthesis of a macrocyclic hepatitis C virus protease inhibitor BI 201302. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1016. c) Jägel, J.; Maier, M.E. Formal total synthesis of palmerolide A. *Synthesis* **2009**, 2881–2892. d) Sytniczuk, A.; Dąbrowski, M.; Banach, L.; Urban, M.; Czarnocka-Śniadała, S.; Milewski, M.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. At long last: Olefin metathesis macrocyclization at high concentration. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8895. e) Raymond, M.; Holtz-Mulholland, M.; Collins, S. K. Macrocyclic Olefin Metathesis at High Concentrations by Using a Phase-Separation Strategy. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12763. f) Do, J.-L.; Mottillo, C.; Tan, D.; Štrukil, V.; Friščić, T. Mechanochemical ruthenium-catalyzed olefin metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2476. g) Seemann, A.; Panten, J.; Kirschning, A. Flow chemistry under extreme conditions: synthesis of macrocycles with musklike olfactoric properties. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13924. (h) Hwang, J.; Mercado, B. Q.; Miller, S. J. Chirality-matched catalyst-controlled macrocyclization reactions. *PNAS* **2021**, *118*, e2113122118.

25. Fujimoto, S.; Yoshikawa, K.; Itoh, M.; Kitahara, T. Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Muscone. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1389.

26. a) Crane, E. A.; Scheidt, K. A. Prins-Type Macrocyclizations as an Efficient Ring-Closing Strategy in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8316. b) Girvin, Z. C.; Andrews, M. K.; Liu, X.; Gellman, S. H. Foldamer-templated catalysis of macrocycle formation. *Science* **2019**, *366*, 1528.

27. a) Trost B. M.; Warner, R. W., Macrocyclization via an isomerization reaction at high concentrations promoted by palladium templates. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*(61), 12–14. b) Sytniczuk, A.; Dąbrowski, M.; Banach, L.; Urban, M.; Czarnocka-Śniadała, S.; Milewski, M.; Kajetanowicz, A.; Grela K. At long last: Olefin

- metathesis macrocyclization at high concentration. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8895. c) Hamtil, R.; Žilková, N.; Balcar, H.; Čejka, J. Rhenium oxide supported on organized mesoporous alumina—A highly active and versatile catalyst for alkene, diene, and cycloalkene metathesis. *Appl. Catal. A* **2006**, *302*, 193.
28. a) Shu, C.; Zeng, X.; Hao, M.-H.; Wei, X.; Yee, N. K.; Busacca, C. A.; Han, Z.; Farina, V.; Senanayake, C. H. RCM macrocyclization made practical: an efficient synthesis of HCV protease inhibitor BILN 2061. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1303. b) Tracz, A.; Matczak, M.; Urbaniak, K.; Skowerski, K. Beilstein Nitro-Grela-type complexes containing iodides—robust and selective catalysts for olefin metathesis under challenging conditions. *J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1823. (c) Farina, V.; Shu, C.; Zeng, X.; Wei, X.; Han, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H., Second-generation process for the HCV protease inhibitor BILN 2061: a greener approach to Ru-catalyzed ring-closing metathesis. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 250
29. Shen, X.; Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Xu, D.; Speed, A. W. H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Kinetically *E*-selective macrocyclic ring-closing metathesis. *Nature* **2017**, *541*, 380-385.
30. Patel, B. H.; Heath, S. F. A.; Mason, A. M.; Barrett, A. G. M. Efficient two directional syntheses of a homophthalate ester and novel resorcyolate oligomers. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2258.
31. Masilamani, D; Rogic, M. M. Sulfuryl chloride as a reagent for selective chlorination of symmetrical ketones and phenols. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4486.
32. Sato, F.; Inoue, M.; Oguro, K.; Sato, M. Preparation of ketones by direct reaction of grignard reagents with acid chlorides in tetrahydrofuran. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4303.
33. Kotera, Y.; Ogawa, K.; Oba, M.; Shimomura, K.; Yonemura, M.; Ueno, A.; Todo, N. The Preparation of $\text{MoO}_3\text{-CoO-Al}_2\text{O}_3$ Catalyst and its Characteristics. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1976**, *1*, 575.
34. a) Balcar, H.; Hamtil, R.; Žilková, N.; Čejka, J. Rhenium oxide supported on mesoporous organised alumina as a catalyst for metathesis of 1-alkenes. *Cat. Lett.* **2004**, *97*, 1. (b) Yide, X.; Jiasheng, H.; Zhiying, L.; Xiexian, G., $\text{Re}_2\text{O}_7/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ catalyst for propene metathesis: a further study on the effect of pretreatments. *J. Mol. Catal.*, **1991**, *65*, 275.

35. Rivero–Crespo, M. Á.; Tejeda–Serrano, M.; Pérez–Sánchez, H.; Cerón–Carrasco, J. P.; Leyva–Pérez, A. Intermolecular carbonyl–olefin metathesis with vinyl ethers catalyzed by homogeneous and solid acids in flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3846.
36. a) Fraile, J. M.; García, J. I.; Herrerías, C. I.; Pires, E. Synthetic transformations for the valorization of fatty acid derivatives. *Synthesis* **2017**, *49*, 1444. b) Matsuda, H.; Tanaka, S. Patent number US 7479574B2, **2004**. c) Yamamoto, K.; Yagi, M.; Matsuda, H.; Maruyama, K. Patent number US 2011313201A1, **2004**.
37. Collins, J. C.; James, K. Emac—a comparative index for the assessment of macrocyclization efficiency. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1489.
38. Chen, H. S.; Liu, X. F.; Xu, H. S. *Chin. Chem. Lett.* **1997**, *1*, 17.
39. Sanz–Navarro, S.; Garnes–Portolés, F.; López–Cruz, C.; Espinós–Ferri, E.; Corma, A.; Leyva–Pérez, A. Radical α -alkylation of ketones with unactivated alkenes under catalytic and sustainable industrial conditions. *Appl. Catal. A* **2021**, *613*, 118021.
40. Kent, R. E.; McElvain, S. M. β -methylglutaric acid. *Org. Synth. Coll.* **1943**, *23*, 60.
41. Sanz–Navarro, S.; Mon, M.; Doménech–Carbó, A.; Greco, R.; Sánchez–Quesada, J.; Espinós–Ferri, E.; Leyva–Pérez, A. Parts–per–million of ruthenium catalyze the selective chain–walking reaction of terminal alkenes. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2831.
42. a) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. Homeopathic ligand-free palladium as a catalyst in the Heck reaction. A comparison with a palladacycle. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288. b) De Vries, J. G. A unifying mechanism for all high-temperature Heck reactions. The role of palladium colloids and anionic species. *Dalton Trans.* **2006**, *3*, 421–429. c) Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. Toward the ideal catalyst: From atomic centers to a “cocktail” of catalysts. *Organometallics* **2012**, *31*, 1595–1604. c) Botella, L.; Najera, C. A Convenient Oxime-Carbapalladacycle-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Chlorides in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179–181.
43. Campora, J.; Lopez, J. A.; Palma, P.; Valerga, P.; Spillner, E.; Carmona, E. Cleavage of palladium metallacycles by acids: A probe for the study of the cyclometalation reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*(1-2), 147–151.

44. a) Oliver-Meseguer, J.; Dominguez, I.; Gavara, R. ; Doménech-Carbó, A.; González-Calbet, J. M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. The wet synthesis and quantification of ligand-free sub-nanometric Au clusters in solid matrices. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1116-1119. b) Sa, J.; Goguet, A.; Taylor, S. F. R.; Tiruvalam, R.; Kiely, C. J.; Nachttegaal, M.; Hutchings, G. J.; Hardacre, C. Influence of methyl halide treatment on gold nanoparticles supported on activated carbon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8912-8916. c) Sa, J.; Taylor, S. F. R.; Daly, H.; Goguet, A.; Tiruvalam, R.; He, Q.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J.; Hardacre, C. Redispersion of gold supported on oxides. *ACS Catal.* **2012**, 2, 552-560.

Capítulo 7. Complejos catalíticos de paladio con nuevos ligandos fosfina voluminosos basados en fragancias.

7.1. Introducción.

Las fosfinas son ligandos activos para muchas reacciones orgánicas catalizadas por paladio, que incluyen reacciones de acoplamiento cruzado,¹ hidrogenaciones² e hidro(alcoxi)formilaciones,^{2,3} por nombrar algunas.⁴ En particular, las fosfinas impedidas estéricamente se consideran ligandos privilegiados en reacciones catalizadas por paladio como la reacción de telomerización,⁵ las reacciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig⁶ y Suzuki,⁷ la reacción de semihidrogenación de alquinos,⁸ y otras.⁹ La justificación de la elevada actividad catalítica de estas fosfinas con paladio radica, por un lado, en la protección del sitio metálico durante el ciclo catalítico, que evita procesos típicos de desactivación del paladio como la reducción o la agregación, y por otro, en la formación de enlaces *ipso* carbono-paladio que preactivan el sitio catalítico para la coordinación de reactivos.¹⁰ Por otro lado, el entorno local restringido que proporciona la fosfina alrededor del sitio metálico dirige la selectividad de la reacción hacia el producto deseado en muchos casos, y el escudo estérico alrededor del átomo de P aumenta la estabilidad frente al aire, que son ventajas adicionales en catálisis.¹

La figura 7.1 muestra ligandos de fosfina típicos (**19a-19d**) y ejemplos representativos de fosfinas con impedimentos estéricos (**19e-19i**), la mayoría de ellos actualmente en uso industrial como ligandos para reacciones catalizadas por paladio. Se puede observar que una característica común y prominente de estos ligandos es el uso combinado de anillos ciclohexílicos y aromáticos con átomos de carbono terciarios y cuaternarios multisustituídos con metilo (por ejemplo, grupos isopropilo), que, juntos, generan la estructura deseada con congestión estérica alrededor del sitio del paladio. Pequeños cambios estructurales en la fosfina producen cambios drásticos en la actividad catalítica final del complejo de paladio correspondiente.^{1,6} Por todo ello, no es de extrañar que la búsqueda de nuevas fosfinas con impedimentos estéricos sea de gran interés, e incluso se está utilizando la inteligencia artificial para ello.¹¹ Sin embargo, a medida que se descubren nuevas fosfinas, se requieren materiales de partida y rutas sintéticas más sofisticadas, lo que se traduce en protocolos sintéticos largos y costosos. De este modo, el precio final del ligando puede ser incluso superior al del propio átomo de paladio. Por lo tanto, la búsqueda de precursores de ligandos de fosfina que contengan nuevas características estructurales estéricamente impedidas y que, al mismo tiempo, sean baratos y ampliamente disponibles, es de interés tanto desde el punto de vista

científico como económico. Aquí presentamos dos nuevos ligandos de fosfina basados en un compuesto aromático barato y ampliamente disponible, que se muestra en la Figura 7.1 (**20a** y **20b**).

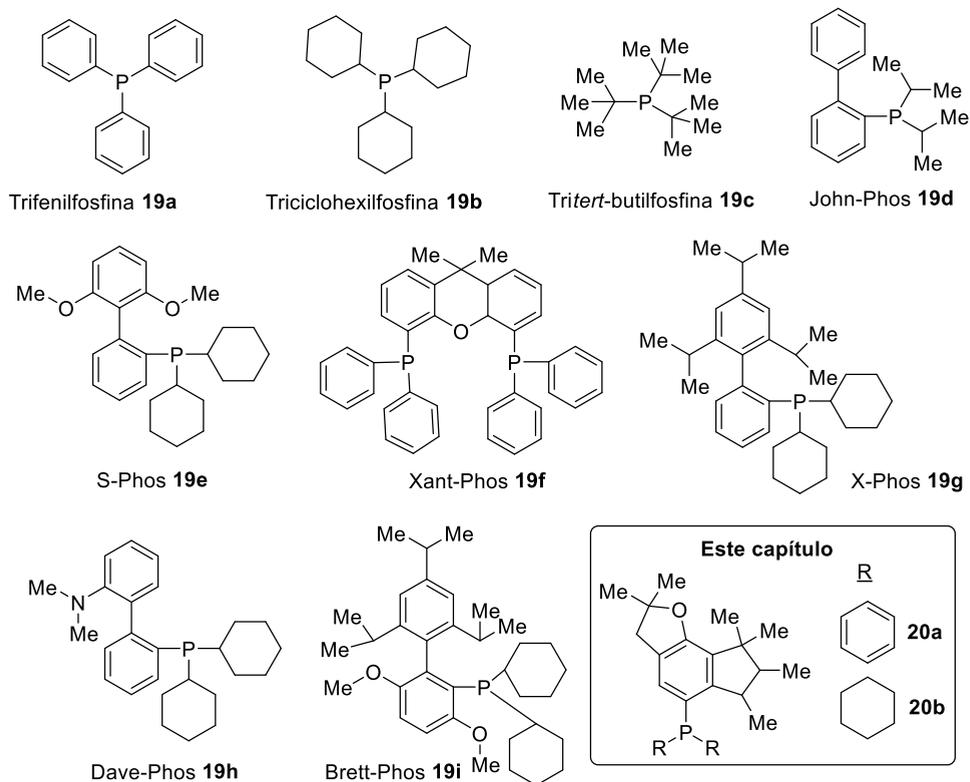


Figura 7.1. Fosfinas disponibles comercialmente utilizadas en catálisis metálica como ligandos (**19a-19i**), con o sin congestión estérica, y los ligandos fosfina que se van a presentar en el presente capítulo de la tesis doctoral (**20a-20b**).

7.2. Síntesis de las fosfinas **20a** y **20b**.

En la Figura 7.2 se muestra la síntesis de las fosfinas **20a** y **20b** estéricamente impedidas. El precursor es el compuesto de fragancia indomuscona **21** (nombre comercial CashmeranTM), que se produce en cantidades de varias toneladas al año con un precio <0,05 €/g. Este compuesto ampliamente disponible se transforma fácilmente en dos sencillos pasos en el compuesto policíclico **23** en buenos

rendimientos, bien a través del derivado metílico **22a** o del derivado hidroxílico **22b**. Ambos intermedios se obtienen tras la desprotonación en el carbono α de **21** con amida sódica sólida (NaNH_2) y la alquilación del enolato generado in situ con los electrófilos correspondientes. Cualquier otro agente de desprotonación probado, incluidos el metóxido sódico (NaOMe , sólido o en disolución de THF), el *tert*-butóxido sódico o potásico (Na o KO^tBu , sólidos o en disolución), el NaH o los reactivos de litio fueron completamente ineficaces para la reacción. Tentativamente, atribuimos la exclusividad del NaNH_2 como base para esta reacción a la liberación de NH_3 como gas, lo que evita la inversión del equilibrio. A pesar de que **22b** se produce con total selectividad y de que el 29 % de la materia prima de partida puede recuperarse tras la reacción mediante cromatografía en columna, el menor precio del electrófilo metílico nos hizo elegir esta reacción para su escalado.

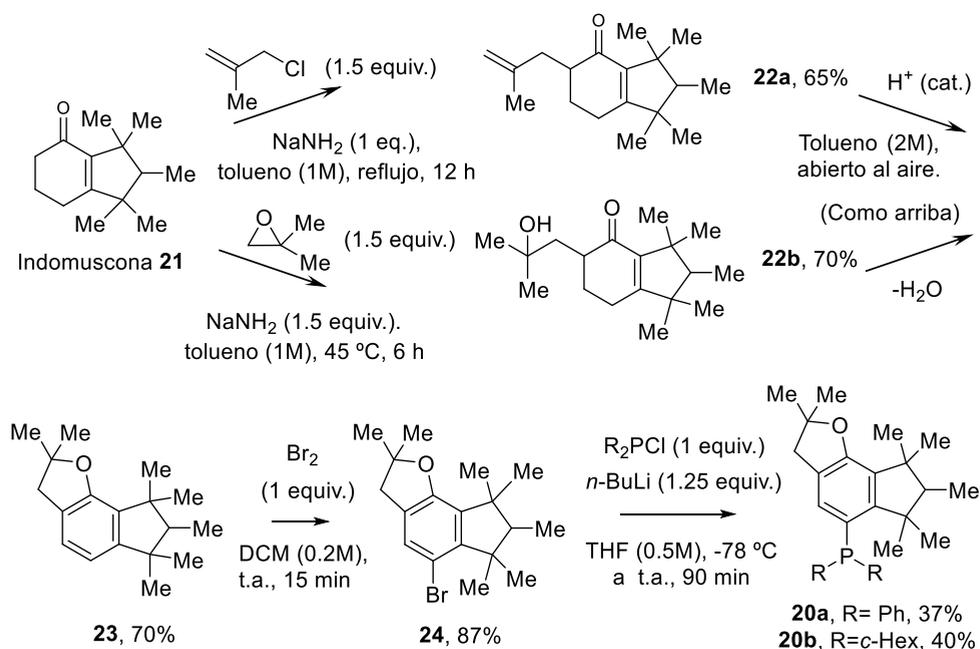
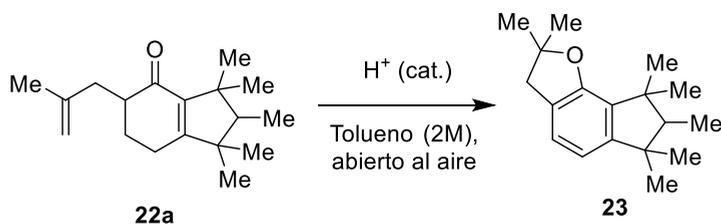


Figura 7.2. Síntesis de las fosfinas **20a** y **20b**. Los rendimientos se refieren a productos aislados.

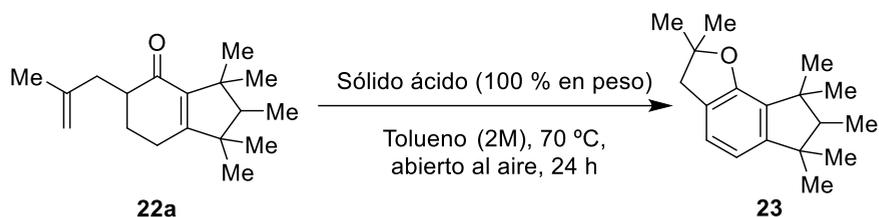
El paso de aromatización para generar **23** puede llevarse a cabo con diferentes catalizadores ácidos, incluidos los típicos ácidos orgánicos solubles como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*TsOH) y el ácido metil-sulfónico (MSA, por sus siglas en inglés methylsulfonic acid), y también ácidos sólidos como las zeolitas y las resinas sulfónicas (Tablas 7.1 y 7.2), alcanzando un rendimiento similar del 70 % para el *p*TsOH y la zeolita H-Beta en las condiciones optimizadas (Tablas 7.2-7.6). El tolueno es el mejor disolvente para la transformación (Tablas 7.5 y 7.6). La reacción se lleva a cabo en condiciones de "matraz abierto" para utilizar aire como oxidante en la etapa de deshidrogenación, que da acceso al anillo aromático deseado. En caso contrario, la reacción se detiene en los dienos correspondientes, detectados por GC-MS, que sufren isomerización y otras transformaciones no deseadas.

Tabla 7.1. Resultados catalíticos para la ciclación de la indomuscona metílica **22a** con catalizadores homogéneos ácidos y zeolitas.



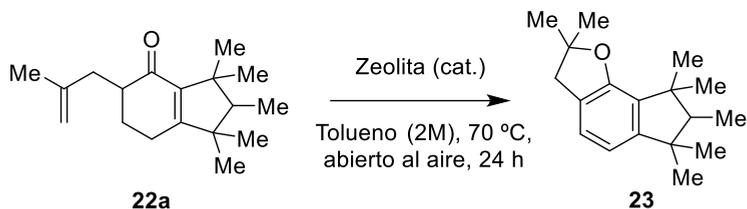
Entrada	Catalizador ácido (carga relativa respecto a 22a)	T (°C)	t (h)	Conv (%)	Rend. (%)
1	MSA (20 mol%)	25	18	100	25
2	pTsOH (20 mol%)			90	20
3		25	48	100	20
4		50	36		45
5		70	24		70
6		H-Beta (CP-811, 100 wt%)	110	12	100
7	H-USY (CBV-720, 100 wt%)	110	12	100	50

Tabla 7.2. Resultados catalíticos para la ciclación de la indomuscona metílica **22a** con otros catalizadores ácidos sólidos.



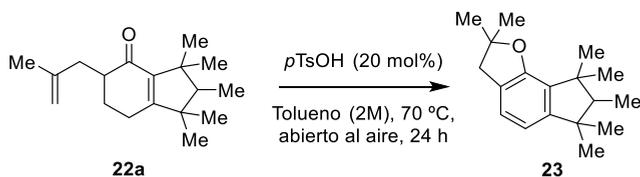
Entrada	Catalizador sólido ácido	Conv. (%)	Rend. (%)
1	Zeolita H-Beta (CP-811)	55	25
2	Zeolita H-USY (CBV-720)	40	10
3	Zeolita H-USY (CBV-760)	40	10
4	Zeolita H-USY (CBV-780)	30	10
5	Zeolita H-USY (CBV-400)	50	15
6	Resina sulfónica ácida Amberlyst 15	40	5
7	Resina sulfónica ácida Amberlyst 16	45	5
8	Resina sulfónica ácida Amberlyst 20	45	5
9	Zeolita NaX	0	0
10	Zeolita NaY		

Tabla 7.3. Resultados catalíticos para la ciclación de la metilindomuscona **22a** con diferentes cantidades de catalizadores zeolita H-Beta y H-USY.



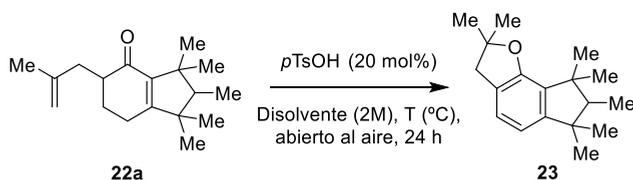
Entrada	Catalizador zeolita	Carga (% en peso)	Conv. (%)	Rend. (%)
1	H-Beta	100	55	25
2		50	30	5
3		25	30	5
4		10	20	5
5	H-USY	100	40	10
6		50	35	5
7		25	20	5
8		10	15	0

Tabla 7.4. Resultados catalíticos de la ciclación de la indomuscona metílica **22a** con *p*TsOH (20 mol %) a lo largo del tiempo.



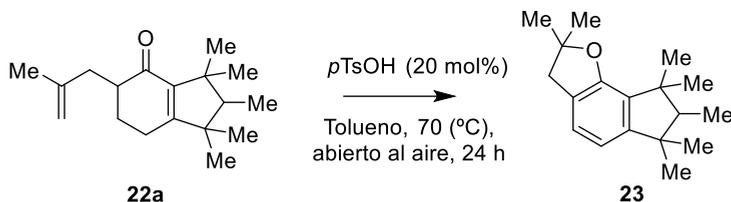
Entrada	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
1	0.25	<1
2	0.5	2
3	1	7
4	2	11
5	4.5	24
6	6.5	33
7	8	38
8	11.5	48
9	13.5	51
10	24	70

Tabla 7.5. Resultados catalíticos para la ciclación de la indomuscona metílica **22a** con *p*TsOH (20 mol %) en diferentes disolventes.



Entrada	Disolvente	T (°C)	Conv. (%)	Rend. (%)
1	Tolueno	70	100	70
2	THF	50	90	45
3	Dioxano	70	90	55
4	Acetonitrilo	60	20	0
5	Etanol	60	80	50
6	Agua	70	10	0

Tabla 7.6. Resultados catalíticos para la ciclización de la indomuscona metílica **22a** con *p*TsOH (20 mol%) en tolueno a diferentes concentraciones.



Entrada	Concentración (M)	Conversión (%)	Rendimiento (%)
1	0.1	80	50
2	0.25	90	50
3	1	100	40
4	2	100	70
5	3	100	40

El compuesto **23** presenta un anillo de indeno estéricamente impedido que puede bromarse fácilmente en posición *orto* con el ciclo de ciclopentano metilo penta-sustituido, por la acción inductora del sustituyente éter en posición *para*, para producir **24** en alto rendimiento en sólo 15 minutos de reacción a temperatura ambiente. Se obtuvieron fácilmente cantidades de varios gramos del compuesto **24** en forma de cristales amarillentos tras la eliminación de volátiles al vacío, sin necesidad de ninguna técnica de cristalización, y la Figura 7.3 muestra la estructura cristalina resuelta mediante difracción de rayos X (DRX) de monocristal. El entorno estéricamente impedido impartido por el núcleo aromático de indo-muscona puede verse junto con la sustitución del átomo de Br, que, en principio, deja espacio para la introducción de una fosfina.

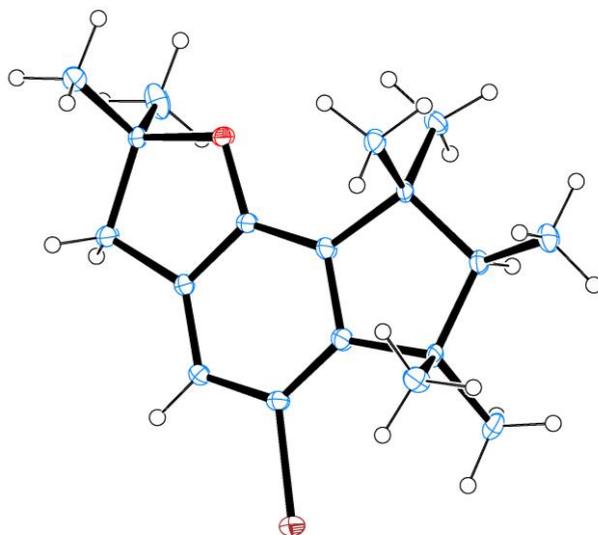


Figura 7.3. Estructura cristalina del intermedio bromoderivado **24** obtenida por DRX. Los elipsoides representan una probabilidad del 30%. Código de colores: Br en marrón, O en rojo, C en azul, H en blanco.

Así pues, con varios gramos de **24** preparados, se procedió a acoplar **24** con dos clorofosfinas seleccionadas de estructura general ClPR_2 , en este caso los grupos sustituyentes representativos fenilo ($\text{R} = \text{Ph}$) y ciclohexilo ($\text{R} = \text{c-hex}$), en condiciones de reacción típicas.¹² En el primer caso, la fosfina final **20a** obtenida se aisló por cromatografía en columna con rendimientos moderados y, como el precursor **24**, cristalizó espontáneamente a temperatura ambiente, para dar cristales blancos. El rendimiento global tras cuatro pasos lineales es del 16 %. La figura 7.4 muestra la estructura cristalina de la fosfina **20a**, donde puede observarse el impedimento estérico alrededor del átomo de P.

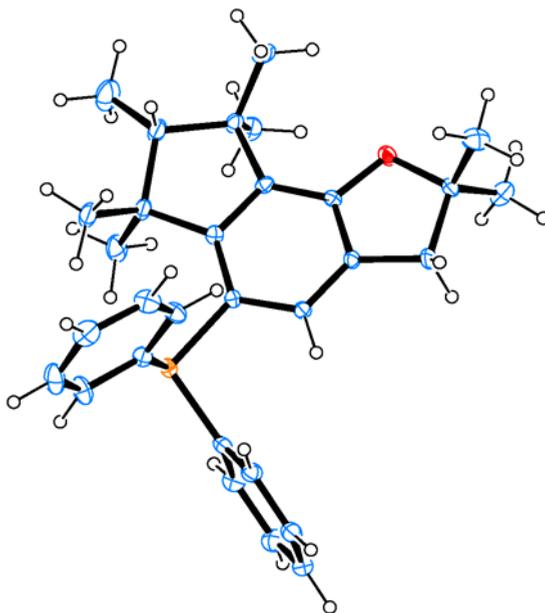


Figura 7.4. Estructura cristalina de la fosfina **20a** obtenida por DRX. Los elipsoides representan una probabilidad del 30%. Código de colores: P en naranja, O en rojo, C en azul, H en blanco.

A diferencia de **20a**, no fue posible obtener cristales de **20b** tras el aislamiento por cromatografía en columna y ensayos de recristalización, sin embargo, sí pudo obtenerse la estructura cristalina de la forma oxidada (**óxido-20b**, 0,2 mmol de **20b**, 3 atm O₂, THF 0,1 M, 50 °C, 2 horas de reacción y posterior cristalización). La figura 7.5 muestra la estructura cristalina del óxido de **20b**, que es similar a la de **20a**, con el átomo de P rodeado por los grupos aromáticos de la indomuscona y los dos sustituyentes ciclohexilo.

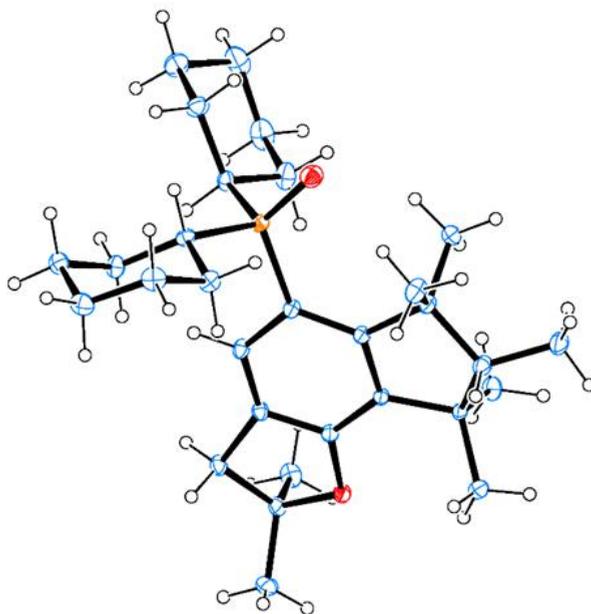


Figura 7.5. Estructura cristalina del óxido de fosfina **20b-óxido** obtenida por DRX. Los elipsoides representan una probabilidad del 30 %. Código de colores: P en naranja, O en rojo, C en azul, H en blanco.

Con la estructura cristalina en la mano, se calcularon las propiedades electrónicas y estéricas de las nuevas fosfinas y se compararon con las fosfinas comerciales **19a-e** (Tabla 7.7). Las propiedades electrónicas y estéricas se evaluaron mediante la frecuencia vibracional del tramo carbonilo del complejo $\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}$ correspondiente ($2056,1 - 2073,0 \text{ cm}^{-1}$),^{13,14} que se correlaciona muy directamente con la densidad de carga del par solitario de la fosfina,¹⁵ y el ángulo del cono de Tolman, respectivamente.^{13,14} Se puede observar que la fosfina **20a** muestra un valor electrónico similar al de la trifenilfosfina **19a** (2067 vs 2069 cm^{-1}) pero un valor estérico completamente opuesto (195 vs 145°), 40° superior y en el rango de las fosfinas muy impedidas. Por el contrario, los valores de la fosfina **20b** (deducidos del **20b-óxido**) son 2058 cm^{-1} y 205° , lo que denota una capacidad dadora de electrones mucho mayor y un impedimento estérico aún mayor que el de **20a**. Obsérvese que los valores de **20b** son extraordinariamente similares a los de SPhos **19e**. Las propiedades electrónicas y estéricas combinadas de las fosfinas **20a** y **20b**

las hacen atractivas para su uso como ligandos en catálisis. Además, la estructura tricíclica polisustituida única de la indomuscona aromática puede conferir a los nuevos ligandos de fosfina una acción catalítica mejorada. Nótese aquí que los grupos R finales en **20** pueden elegirse entre una variedad de clorofosfinas disponibles (R_2PCl), por lo que esta familia de fosfinas podría ampliarse fácilmente si se desea.

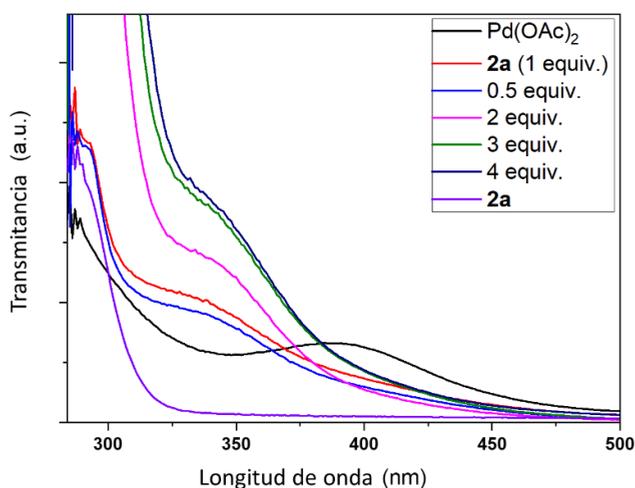
Tabla 7.7. Propiedades electrónicas, expresadas como la frecuencia vibracional del carbonilo del complejo $Ni(CO)_3(PR_3)$ correspondiente, y el ángulo cónico formado por los sustituyentes de la fosfina (ángulo cónico de Tolman) de las fosfinas utilizadas en este trabajo.

Tipo	Número	Fosfina	$Ni(CO)_3L$ $\nu(CO)$, cm^{-1}	Tolman, ángulo de cono
PAR_3	19a	PPh_3	2069.0 ± 0.3	145.0
	19b	PCy_3	2056.4 ± 0.3	170.0
$PAlk_3$	199c	$P(tBu)_3$	2056.1 ± 0.3	182.0
	1d	JohnPhos	$2060.4^b \pm 0.3$	184.1^c
Buchwald	19e	SPhos	$2059.7^d \pm 0.3$	204.4^c
	20a	PPh_2 (derivado de indomuscona)	$2066.7^e \pm 1.5$	195.0^f
Basadas en fragancias (este capítulo)	20b	$Pc-Hex_2$ (derivado de indomuscona)	$2058.3^e \pm 1.5$	205.0^f

7.3. Síntesis del complejo paladio-fosfina **2a**.

La valoración de acetato de paladio con la fosfina **2a** se llevó a cabo en disolvente metanol mediante UV-vis y ^{31}P -RMN. La figura 7.6 (arriba) muestra los resultados de UV-vis tras añadir de 0,5 a 4 equivalentes de **2a**, y puede verse que la banda de absorción ancha típica del acetato de paladio a ~ 380 nm (curva negra) desaparece tras añadir 2 o más equivalentes de **2a**, para dar una nueva banda de absorción única a ~ 340 nm (curva rosa). Esta banda es más pronunciada para 2 equivalentes de **2a**.

Las correspondientes medidas de ^{31}P -RMN de la Figura 7.6 (abajo) muestran que el pico original de la fosfina **2a** a ~ 20 ppm (línea roja) se transforma en un nuevo pico único a ~ 40 ppm cuando se añaden 2 equivalentes de **2a** al acetato de paladio (línea azul claro), mientras que cantidades menores de **2a** dan una mezcla de señales. Estos resultados indican que se está formando un complejo 1:2 Pd:fosfina. De hecho, la señal a ~ 40 ppm permanece y coexiste con el pico original de la fosfina **2a** a ~ 20 ppm cuando se añaden >2 equivalentes de **2a**, lo que indica que $[\text{Pd}(\mathbf{2a})_2]^{2+}$ es una especie estable que no admite un tercer ligando de fosfina en la capa de coordinación del paladio, de acuerdo con la estructura estéricamente impedida de **2a**. Por tanto, debemos concluir aquí que $\text{Pd}(\mathbf{2a})_2(\text{OAc})_2$ es el complejo más plausible formado tras mezclar ambas especies.



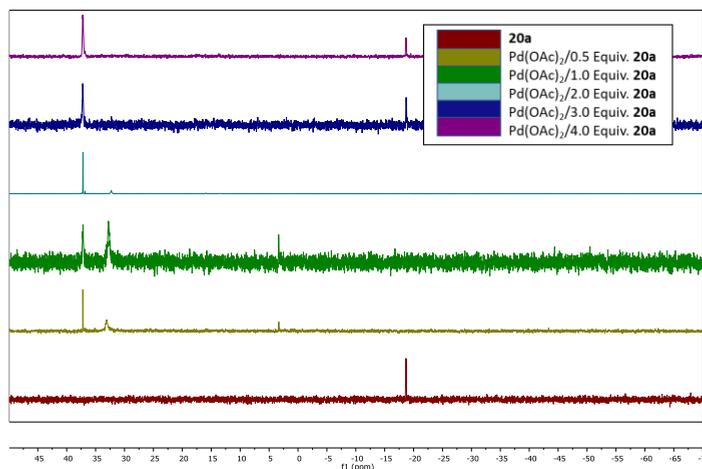


Figura 7.6. Valoración de acetato de paladio con fosfina **20a** mediante UV-vis (arriba) y ^{31}P -RMN (abajo), en disolución de metanol.

Tras estos resultados, agitamos 1 equivalente de acetato de paladio y 2 equivalentes de fosfina **20a** en MeOH a 50°C durante 5 min, después concentramos y obtuvimos un sólido naranja, cuyos resultados analíticos coincidían perfectamente con los esperados para $\text{Pd}(\mathbf{20a})_2(\text{OAc})_2$, incluyendo las señales UV-Vis y ^{31}P NMR observadas, y también los valores de ICP-OES y análisis elemental. Especialmente informativos son los resultados UPLC-HRMS (Figura 7.8), donde el pico principal del espectro corresponde al catión $[\text{Pd}(\mathbf{20a})_2(\text{OAc})]^+$, tras perder uno de los acetatos, con la distribución isotópica asociada para un átomo de Pd y la masa exacta de este complejo catiónico. También pueden observarse señales menores correspondientes a la fosfina libre **20a**, al complejo de paladio oxidado y a los dímeros del complejo. Pudimos obtener algunos cristales pequeños tras extensas pruebas de cristalización, sin embargo, estos cristales resultaron inadecuados para la DRX.

El estudio correspondiente con la fosfina **20b** no se llevó a cabo por la tendencia a oxidarse de la alquifosfina, sin embargo, en una primera aproximación, también podemos esperar un complejo estable 1:2 Pd:fosfina.

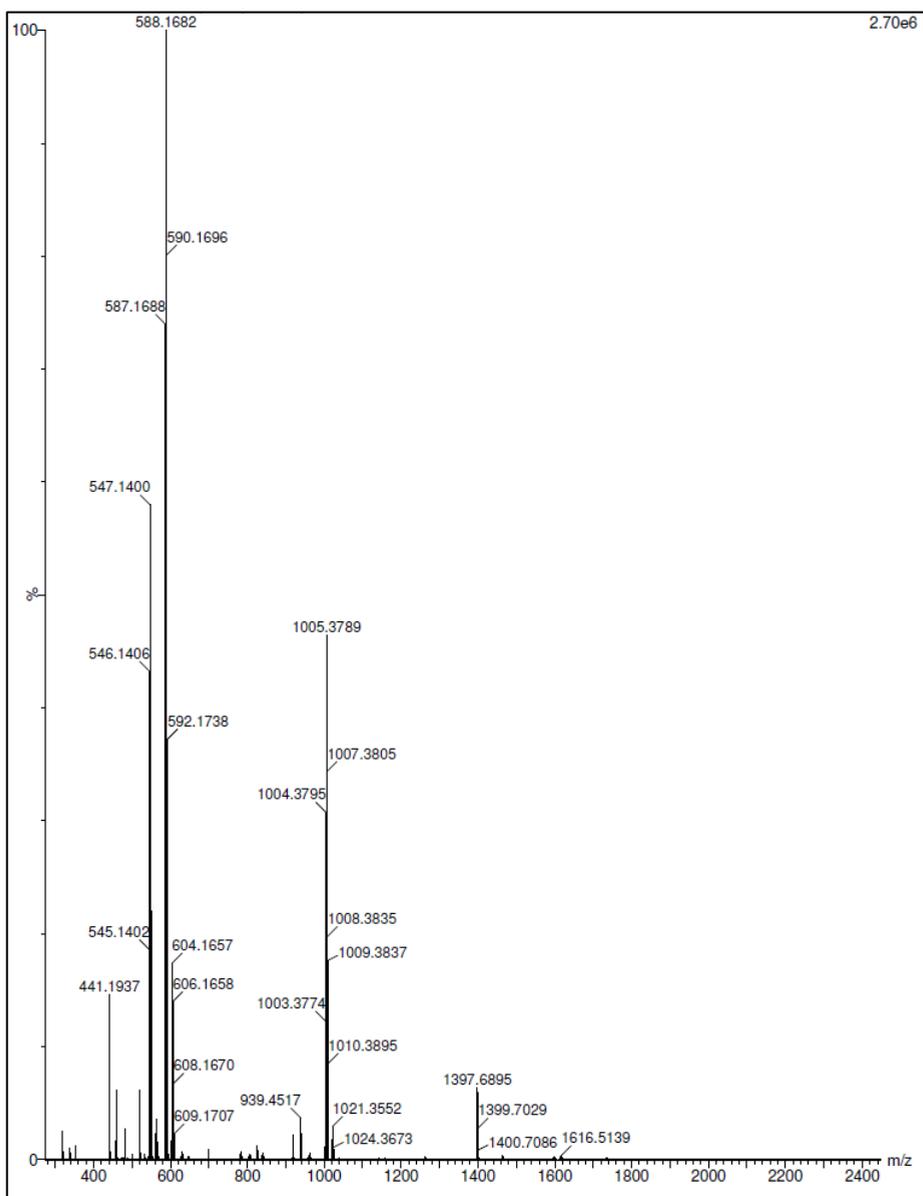


Figura 7.8. Resultados de cromatografía líquida a alta presión acoplada a espectroscopia de masas de alta resolución (UPLC-HRMS, por sus siglas en inglés Ultra Performance Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrometry) para el complejo Pd(20a)₂(OAc)₂.

7.4. Resultados catalíticos.

7.4.1. Reacción de telomerización.

La reacción de telomerización es una reacción industrial catalizada por complejos de fosfina-paladio en disolución, típicamente con ligandos de trifenilfosfina **19a**, pero también con otras fosfinas.⁵ En esta reacción es muy común una relación catalítica Pd:fosfina de 1:2, y se han estudiado fosfinas estéricamente limitadas.¹⁶ Por lo tanto, probamos la reacción de telomerización con los nuevos ligandos de fosfina **20a** y **20b**, y los resultados se muestran en la Tabla 7.8. El isopreno **25** y el MeOH se utilizaron como sustratos para evaluar no sólo la actividad catalítica de los diferentes ligandos de fosfina, sino también la selectividad hacia los diferentes productos, que en este caso surgen de los acoplamientos potenciales cabeza/cola (Figura 7.9).¹⁷

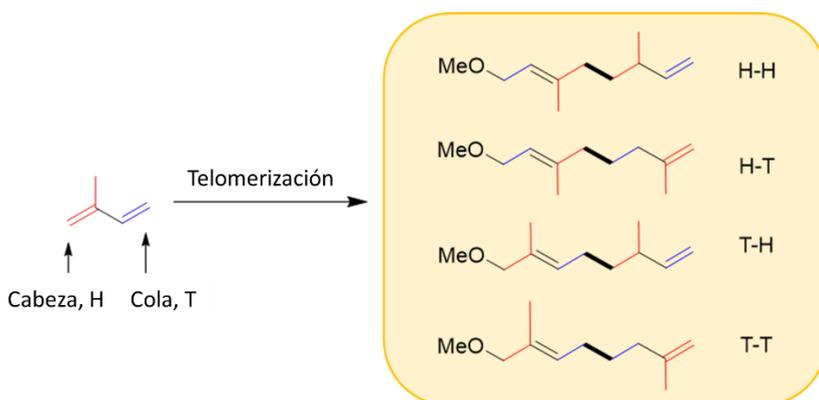
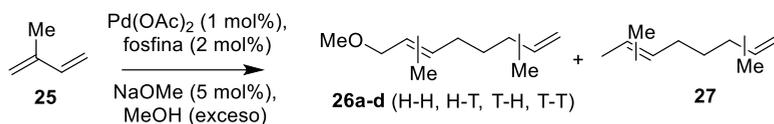


Figura 7.9. Diferentes productos potenciales durante la telomerización del isopreno **25** catalizada por complejos de fosfina de paladio. (Cabeza y cola, H y T, por sus siglas en inglés Head y Tail).

Tabla 7.8. Resultados catalíticos para la reacción de telomerización de isopreno **25** y MeOH catalizada por catalizadores 1:2 de complejo de Pd(OAc)₂-fosfina. Resultados GC, entre paréntesis rendimientos aislados. ^a Balance de masas completado con sub-productos **27**.



Entrada	Fosfina	MeOH (equiv.)	Conv. (%) ^a	Rend. de 26 (%)	Ratio (26a-d)
1	19a	12	100	95	10/4/67/19
2	20a	12	100	98	3/-/95/2
3	19a	5	95	91	18/3/60/19
4	20a	5	98	92	5/-/93/2
5	19a	2	95	68	25/5/41/29
6	20a	2	96	72	7/-/88/5
7	19c	12	76	2	25/-/60/15
8	19e	12	85	5	30/-/40/30
9	20b	12	100	70	10/-/70/20

Los resultados catalíticos muestran que la fosfina **20a** supera a la trifenilfosfina **19a** no sólo en actividad catalítica sino, sobre todo, en selectividad, en las condiciones de reacción indicadas (compárense las entradas 1 y 2). El rendimiento del producto de telomerización de cola a cabeza **26c** con el ligando **20a** es del 94%, mientras que **19a** da un 65%. Notablemente, se obtiene un rendimiento del 85% de **26c** al disminuir el exceso de MeOH de 12 a 5 equivalentes con el ligando **20a** (entradas 3-4) y se sigue obteniendo un buen rendimiento de **26c** con sólo 2 equivalentes de MeOH, en contraste con el ligando **19a** (entradas 5-6). Los ligandos alquifosfina como **19c** y **19e** apenas son activos para producir los productos de telomerización **26a-d**, dando sólo subproductos **27** (entradas 7-8). Sin embargo, el ligando alquifosfina **20b** da un rendimiento del 70% de los productos **26a-d** con una selectividad del 70% al producto **26c** (entrada 9), mejorando claramente los resultados con otras alquifosfinas.

La figura 7 muestra los resultados cinéticos de la reacción de telomerización en condiciones optimizadas, bien añadiendo Pd(OAc)₂ y el ligando **20a** por separado desde el principio en proporción molar 1:2, o bien añadiendo el complejo aislado

$\text{Pd}(\mathbf{20a})_2(\text{OAc})_2$. Los resultados muestran un tiempo de inducción cuando el complejo se prepara in-situ y la desaparición de este tiempo de inducción cuando se utiliza el complejo aislado, apoyando que el $\text{Pd}(\mathbf{20a})_2(\text{OAc})_2$ es el catalizador de la reacción (Figura 7.10).¹⁸

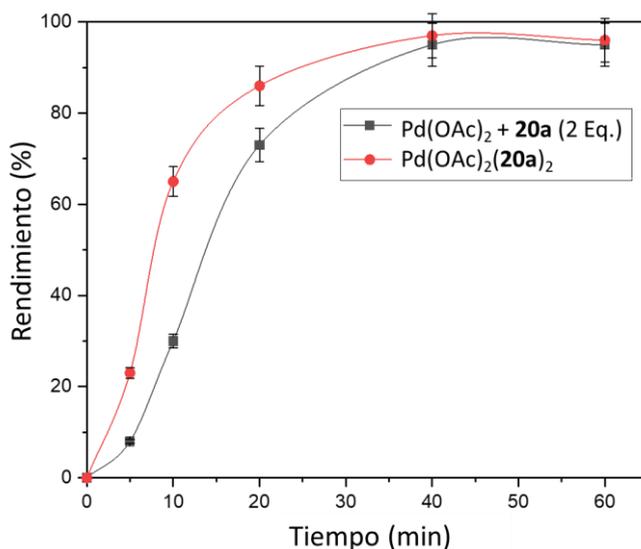


Figura 7.10. Diagrama cinético para la reacción de telomerización de isopreno **25** y MeOH catalizada por catalizadores de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -fosfina 1:2, bien añadiendo por separado la fuente de Pd y el ligando (cuadrados grises) o preformando el complejo $\text{Pd}(\mathbf{20a})_2(\text{OAc})_2$ (círculos rojos). Los resultados fueron determinados por GC. Las barras de error representan una incertidumbre del 5%.

Diferentes alcoholes, excepto aquellos con impedimentos estéricos como el isopropanol, participan bien en la reacción, y el isómero de cola a cabeza es sistemáticamente el isómero mayoritario (Figura 7.11).

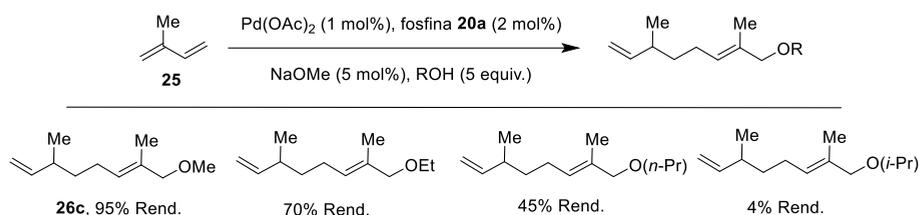


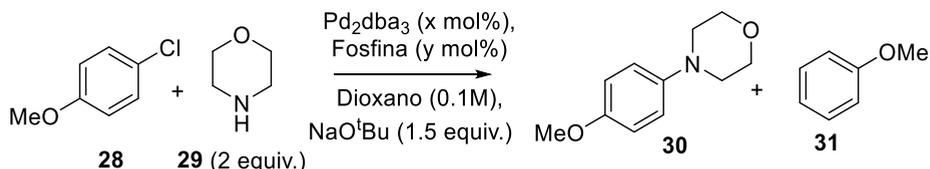
Figura 7.11. Resultados catalíticos para la reacción de telomerización del isopreno **25** y diferentes alcoholes catalizada por el catalizador complejo 1:2 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -fosfina **20a** en condiciones de reacción optimizadas. Resultados de GC.

Estos resultados demuestran la superioridad de la fosfina **20a** basada en fragancias para la reacción de telomerización con respecto a otros ligandos de fosfina, al menos en selectividad con respecto al isómero de cola a cabeza en las condiciones de reacción ensayadas.

7.4.2. Reacción de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig.

La reacción de acoplamiento Buchwald-Hartwig es un procedimiento bien implementado en síntesis en química fina para generar nuevos enlaces carbononitrógeno, y las fosfinas tipo Buchwald como **19e**, **19g-i** son ligandos privilegiados para esta reacción catalizada por paladio.^{1,6,19} La Tabla 7.9 muestra los resultados catalíticos del acoplamiento entre el *p*-cloroanisol **28** y la morfolina **29** en condiciones de reacción típicas.^{6a} Los cloroaromáticos se encuentran entre los sustratos más difíciles de activar en esta reacción, por lo que se utilizó el cloroderivado **28** como material de partida. Se empleó tris-dibencilacetato de bispaladio $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ como fuente de paladio, ya que el acetato de paladio resultó inactivo (véase más adelante).

Tabla 7.9. Resultados catalíticos para el acoplamiento entre el *p*-cloroanisol **28** y la morfolina **29** en condiciones de reacción típicas, catalizado por diferentes catalizadores de Pd-fosfina. Resultados determinados por GC. ^a Balance de masas completado con anisol **31**. ^b Pd(OAc)₂ en lugar de Pd₂(dba)₃. ^c Pd(dba)₂ en lugar de Pd₂(dba)₃.



Entrada	Pd (mol%)	Fosfina (mol%)	Conv. (%) ^a	Select. a 30 (%)
1	2.5	1e (5)	100	98
2		1a (5)	2	100
3		1c (5)	60	90
4		2a (5)	2	50
5		2b (5)	40	99
6	5	2b (10)	80	92
7		2b (5)	38	82
8	2.5	2b (7.5)	85	98
9		2b (10)	86	97
10 ^b		2b (7.5)	8	97
11 ^c		2b (7.5)	38	90

Los resultados catalíticos muestran que, como se esperaba, el ligando SPhos **19e** da un rendimiento del 98% para el producto de acoplamiento **12** (entrada 1), mientras que el ligando trifenilfosfina aromática pura **19a** es meramente inactivo para la reacción (entrada 2), y la alquilfosfina **19c** da rendimientos moderados de **30** (54%) con buena selectividad (90%, entrada 3). En concordancia, encontramos que la fosfina aromática **20a** es completamente inactiva para la reacción (entrada 4) mientras que la alquilfosfina **20b** es moderadamente activa (40%) y completamente selectiva hacia **30** (99%, entrada 5). Una mayor optimización del ligando **20b** muestra que, aumentando la cantidad de Pd₂(dba)₃ y ligando **20b**, pueden obtenerse altos rendimientos de **30** (>80%, entradas 6-9). Una optimización adicional para el ligando **20b** muestra que, aumentando la cantidad de Pd₂(dba)₃ y

ligando **20b**, pueden obtenerse altos rendimientos de **30** (>80%, entradas 6-9). El acetato de paladio apenas es activo para la reacción (entrada 10), mientras que el dibencilacetato de paladio da rendimientos más bajos (35%, entrada 11).

Los resultados anteriores indican que la fosfina **20b** puede utilizarse como ligando para el acoplamiento Buchwald-Hartwig de cloroaromáticos y morfolina **29**, en condiciones de reacción optimizadas. De hecho, otros cloroderivados participan bien en la reacción (Figura 7.12). Estos resultados, en conjunto, confirman el uso potencial de la fosfina **20b** como ligando en reacciones de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig.

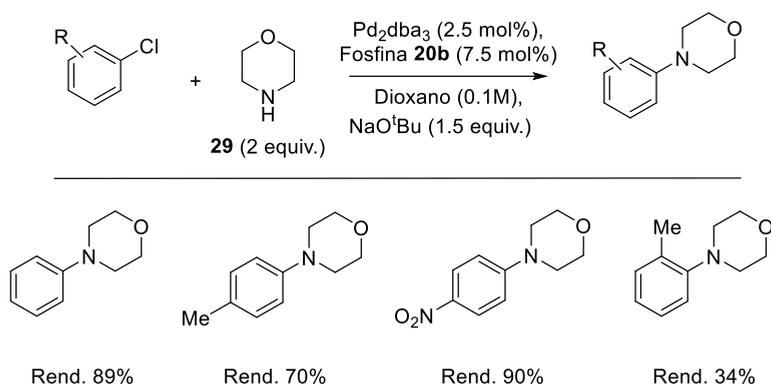


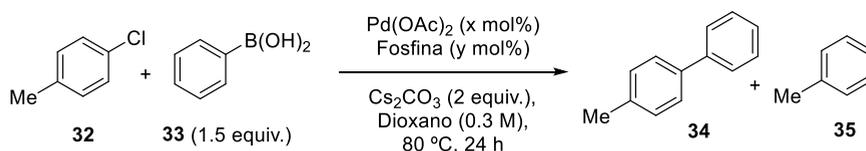
Figura 7.12. Resultados catalíticos para el acoplamiento entre cloroderivados y morfolina **29** en condiciones de reacción optimizadas, con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y ligando fosfina **20b** como catalizadores. Rendimientos por CG.

7.4.3. Reacción de acoplamiento cruzado Suzuki.

El acoplamiento Suzuki de derivados cloroaromáticos con ácidos arilborónicos es también una reacción difícil, catalizada con alta eficiencia por complejos de paladio de fosfinas estéricamente impedidas.^{7,20} La Tabla 7.10 muestra los resultados catalíticos para el acoplamiento Suzuki entre el *p*-clorotolueno **32** y el ácido fenilborónico **33**, bajo condiciones de reacción típicas. Como era de esperar, SPhos **19e** da los mejores resultados entre los ligandos de fosfina comerciales ensayados cuando se utiliza 2 mol % de catalizador de paladio (entradas 1-3), con un rendimiento del 61 % del producto **34** en nuestras manos. A estas cargas de catalizador, las fosfinas **20a** y **20b** resultaron poco eficientes (<20 % de

rendimiento, entradas 4-5). Se encontró tolueno **35** como subproducto principal de la reacción, y el homacoplamiento del ácido fenilborónico **33** resultó marginal en un ensayo de reacción independiente del ligando fosfina **20b**. Con estos datos en mente, la selectividad para el producto de acoplamiento cruzado **34** con el ligando fosfina **20b** (80 %) fue la más alta entre todas las fosfinas ensayadas, por lo que duplicamos la cantidad de catalizador para mejorar el rendimiento. Con estas nuevas condiciones, se pudo obtener un rendimiento del 32 % de **34**, que de todas formas está aún lejos de los resultados con SPhos **19e**. Los resultados pueden ampliarse a otros derivados cloroaromáticos y ácidos arilborónicos (Figura 7.13).

Tabla 7.10. Resultados catalíticos para la reacción de acoplamiento cruzado entre *p*-clorotolueno **32** y ácido fenilborónico **33** en condiciones de reacción típicas, catalizada por diferentes catalizadores de complejos de Pd-fosfina. Resultados por GC. ^a Balance de masas completado con tolueno **35**. ^b Pd₂(dba)₃ en lugar de Pd(OAc)₂. ^c NaOtBu en lugar de Cs₂CO₃.



Entrada	Pd (mol%)	Fosfina (mol%)	Conv. (%)	Select. de 34 (%)
1	Pd(OAc) ₂ (2.5)	19e (5)	83	74
2		19a (5)	27	5
3		19c (5)	60	70
4		20a (5)	20	10
5		20b (5)	25	80
6 ^b		20b (10)	16	49
7	Pd(OAc) ₂ (5)	20a (10)	40	12
8		20b (10)	50	65
9 ^c		20b (10)	48	64
10		20b (15)	55	63

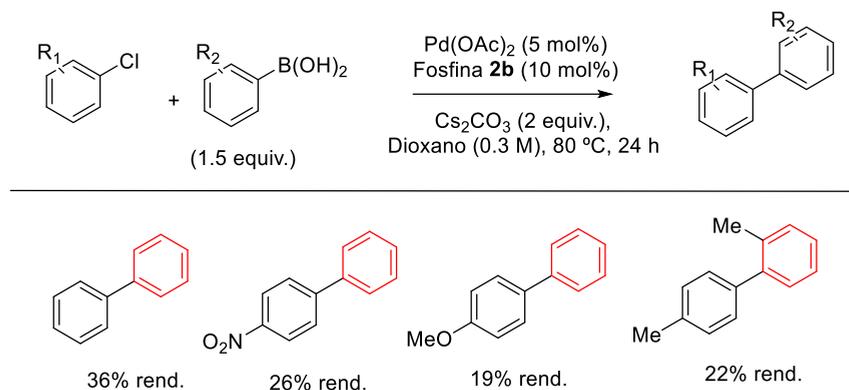


Figura 7.13. Resultados catalíticos para la reacción de acoplamiento cruzado entre diferentes cloroaromáticos **32** y ácidos arilborónicos en condiciones de reacción optimizadas, catalizada por el catalizador complejo 1:2 Pd(OAc)₂-fosfina **20b**. Rendimientos mediante CG.

En cualquier caso, estos resultados confirman el mejor comportamiento de la alquilfosfina **20b** respecto a la fosfina aromática **20a** en reacciones de acoplamiento cruzado, en concordancia con los resultados observados con fosfinas comerciales. También cabe comentar aquí que la concordancia en actividad catalítica entre las fosfinas comerciales y las nuevas fosfinas **20a** y **20b** se observa también en la reacción de telomerización, en este caso con las fosfinas aromáticas como ligandos más activos.

7.5. Conclusiones.

La síntesis de las fosfinas **20a** y **20b**, basadas en indomuscona y estéricamente impedidas, se ha logrado con buenos rendimientos tras cuatro pasos sintéticos. Los nuevos ligandos fosfina se han caracterizado mediante una serie de técnicas que incluyen la difracción de rayos X, y muestran valores combinados de electrónica y ángulo de cono de Tolman que difieren significativamente de la mayoría de las fosfinas comerciales utilizadas regularmente como ligandos en catálisis metálica.

También se ha preparado previamente y caracterizado el complejo Pd(**20a**)₂(OAc)₂, que muestra una mayor actividad catalítica y selectividad hacia el producto **26c** de cola a cabeza durante la telomerización del isopreno **25** en MeOH.

La fosfina **20b** muestra similitudes catalíticas con el ligando fosfina SPhos tipo Buchwald **19e** durante las reacciones de acoplamiento cruzado Buchwald-Hartwig y Suzuki. Estos resultados proporcionan nuevos ligandos de fosfina para catálisis metálica con paladio, basados en una fragancia estéricamente impedida pero ampliamente disponible.

7.6. Referencias.

1. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 27-50.
2. Tewari, T.; Kumar, R.; Chandanshive, A. C.; Chikkali, S. H. Phosphorus Ligands in Hydroformylation and Hydrogenation: A Personal Account. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1182-1198. DOI: 10.1002/tcr.202100007.
3. Sang, R.; Hu, Y.; Razzaq, R.; Jackstell, R.; Franke, R.; Beller, M. State of the art palladium catalyzed alkoxyca-bonylations. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*(4), 799-811.
4. a) Tse, M. H.; Choy, P. Y.; Kwong, F. Y. Facile Assembly of Modular-Type Phosphines for Tackling Modern Arylation Processes. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*(24), 3688-3705. b) Yuen, O. Y.; So, C. M. Palladium-Catalyzed Site-Selective Arylation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds through a Ligand-Controlled Strategy. *Synlett* **2022**, *33*(9), 805-814. c) Duan, H.-Z.; Hu, C.; Li, Y.-L.; Wang, S.-H.; Xia, Y.; Liu, X.; Wang, J.; Chen, Y.-X. Genetically Encoded Phosphine Ligand for Metalloprotein Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*(50), 22831-22837. d) Huang, X.; Chen, B.-Z.; Li, P.; Ji, D.-W.; Liu, J.; Zheng, H.; Yang, S.-N.; Hu, Y.-C.; Wan, B.; Hu, X.-P.; Palladium-catalysed construction of butafulvenes. *Nat. Chem.* **2022**, *14*(10), 1185-1192. e) Jin Y.; Jing Y.; Li C.; Li M.; Wu W.; Ke Z.; Jiang H. Palladium-catalysed selective oxidative amination of olefins with Lewis basic amines. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1118-1125.
5. a) Behr, A.; Becker, M.; Beckmann, T.; Johnen, L.; Leschinski, J.; Reyer S. Telomerization: Advances and Applications of a Versatile Reaction *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3598-3614. b) Faßbach, T. A.; Vorholt, A. J.; Leitner W. The Telomerization of 1,3-Dienes – A Reaction Grows Up. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1153-1166.
6. a) Ingoglia, B. T.; Wagen, C. C.; Buchwald, S. L. Biaryl monophosphine ligands in palladium-catalyzed C-N coupling: An updated User's guide. *Tetrahedron* **2019**, *75*(32), 4199-4211. b) Deem, M. C.; Derasp, J. S.; Malig, T. C.; Legard, K.; Berlinguette, C. P.; Hein, J. E. Ring walking as a regioselectivity control element in Pd-catalyzed C-N cross-coupling. *Nat. Commun.* **2022**, *13*(1), 2869. c) Sinai, A.; Simko, D. I. C.; Szabo, F.; Paczal, A.; Gati, T.; Benyei, A.; Novak, Z; Kotschy, A. Aryl-Diadamantyl Phosphine Ligands in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions:

Synthesis, Structural Analysis, and Application. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020(9), 1122-1128. d) Lapointe, S.; Sarbajna, A.; Gessner, V. H. Ylide-Substituted Phosphines: A Platform of Strong Donor Ligands for Gold Catalysis and Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55(5), 770-782.

7. a) Martin, R.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41(11), 1461-1473. b) Su, M.; Buchwald, S. L. A Bulky Biaryl Phosphine Ligand Allows for Palladium-Catalyzed Amidation of Five-Membered Heterocycles as Electrophiles. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51(19), 4710-4713.

8. a) McCue, A. J.; McKenna, F. M.; Anderson, J. A. Triphenylphosphine: A ligand for heterogeneous catalysis too? Selectivity enhancement in acetylene hydrogenation over modified Pd/TiO₂ catalyst. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2449–2459. b) Guo, M.; Li, H.; Ren Y.; Ren, X.; Yang, Q.; Li, C. Improving Catalytic Hydrogenation Performance of Pd Nanoparticles by Electronic Modulation Using Phosphine Ligands. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6476–6485. c) Staiger, L.; Tim Kratky, T.; Günther, S.; Tomanek, O.; Zbořil, R.; Richard W. F.; Fischer, R. A.; Cokoja, M. Steric and Electronic Effects of Phosphane Additives on the Catalytic Performance of Colloidal Palladium Nanoparticles in the Semi-Hydrogenation of Alkynes. *ChemCatChem*, **2021**, 13, 227–234.

9. a) Doucet, H.; Santelli, M. cis, cis, cis -1, 2, 3, 4-Tetrakis (diphenylphosphino-methyl)cyclopentane: tedicyp, an efficient ligand in palladium-catalyzed reactions. *Synlett* **2006**, 13, 2001-2015. b) Wong, S. M.; So, C. M.; Kwong, F. Y. The recent development of phosphine ligands derived from 2-phosphino-substituted heterocycles and their applications in palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Synlett* **2012**, 23(8), 1132-1153.

10. a) Barder, T. E.; Buchwald, S. L. Rationale Behind the Resistance of Dialkylbiaryl Phosphines toward Oxidation by Molecular Oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5096-5101. b) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. Sterically demanding trialkylphosphines for palladium-catalyzed cross coupling reactions alternatives to PtBu. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39(2), 694-711. c) Meng, Y.; Wang, Q.; Yao, X.; Wei, D.; Liu, Y.-G.; Li, E.-Q.; Duan, Z. Rigid P-Chiral Phosphorus Ligands for Highly Selective Palladium-Catalyzed (4+2) and (4+4) Annulations. *Org. Lett.* **2022**, 24(50), 9205-9209.

11. a) Niemeyer, Z. L.; Milo, A.; Hickey, D. P.; Sigman, M. S. Parameterization of phosphine ligands reveals mechanistic pathways and predicts reaction outcomes. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 610–617. b) Firsan, S. J.; Sivakumar, V.; Colacot, T. J. Emerging Trends in Cross-Coupling: Twelve-Electron-Based L Pd(0) Catalysts, Their Mechanism of Action, and Selected Applications. *Chem. Rev.* **2022**, *122*(23), 16983–17027. c) Gensch, T.; Gomes, G. P.; Friederich, P.; Peters, E.; Gaudin, T.; Pollice, R.; Jorner, K.; Nigam, A.; Lindner-D’Addario, M.; Sigman, M. S.; Aspuru-Guzik, A. A Comprehensive Discovery Platform for Organo-phosphorus Ligands for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1205–1217.
12. Leyva, A.; García, H.; Corma, A. A soluble polyethyleneglycol-anchored phosphine as a highly active, reusable ligand for Pd-catalyzed couplings of aryl chlorides: comparison with cross and non-cross-linked polystyrene and silica supports. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7097–7111.
13. Chadwick, A. T. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 314–348.
14. Jover, J.; Cirera, J. Computational assessment on the Tolman cone angles for P-ligands. *Dalt. Trans.* **2019**, *48*, 15036–15048.
15. Suresh, C. H.; Koga, N. Quantifying the electronic effect of substituted phosphine ligands via molecular electrostatic potential. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1573–1578.
16. a) Tschan, M. J.-L.; García-Suárez, E. J.; Freixa, Z.; Launay, H.; Hagen, H.; Benet-Buchholz, J.; van Leeuwen, P. W. N. M. Efficient Bulky Phosphines for the Selective Telomerization of 1,3-Butadiene with Methanol. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6463–6473. b) Vogelsang, D.; Dittmar, M.; Seidensticker T.; Vorholt A. J. Palladium-catalysed carboxytelomerisation of β -myrcene to highly branched C₂₁-esters. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4332–4337. c) Klinkenberg, J. L.; Lawry, K. P. Sterically Encumbered and Poorly Electron-Donating Oxaphosphaadamantane Ligands for the Pd-Catalyzed Telomerization of Butadiene with Methanol. *Org. Proc. Res. Dev.* **2019**, *23*, 1654–1658. d) Zhang, H.; Shen, C.; Xu, Z.; Tian, X.; Dong, K. Improving the performance of palladium-catalysed telomerization of 1,3-butadiene by metallocenebased phosphine ligand. *Molecular Catalysis* **2021**, *515*, 111883.

17. a) Maluenda, I.; Chen, M.-T.; Guest, D.; Roe, S. M.; Turner, M. L.; Navarro O. Room temperature, solventless telomerization of isoprene with alcohols using (N-heterocyclic carbene)–palladium catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1447–1451. b) Colavida, J.; Lleberia, J. A.; Salom-Català, A.; Gual, A.; Collado, A.; Zangrando, E.; Ricart, J. M.; Godard, C.; Claver, C.; Carbó, J. J.; Castillon, S. Regioselectivity Control in Pd-Catalyzed Telomerization of Isoprene Enabled by Solvent and Ligand Selection. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11458–11465.
18. a) Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A. Water-Stabilized Three- and Four-Atom Palladium Clusters as Highly Active Catalytic Species in Ligand-Free C-C Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11554–11559. b) Fernández, E.; Rivero-Crespo, M. A.; Domínguez, I.; Rubio-Marqués, P.; Oliver-Meseguer, J.; Liu, L.; Cabrero-Antonino, M.; Gavara, R.; Hernandez-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Leyva-Perez, A.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1928–1940. c) Garnes-Portolés, F.; Greco, R.; Oliver-Meseguer, J.; Castellanos-Soriano, J.; Jiménez, M. C.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Boronat, M.; Pérez-Ruiz, R.; Leyva-Pérez, A.; *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 293–303. d) Jeddi, N.; Scott, N. W. J.; Fairlamb, I. J. S. Well-Defined Pd_n Clusters for Cross-Coupling and Hydrogenation Catalysis: New Opportunities for Catalyst Design. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11615-11638.
19. Zhou, F.; Zhang, L.; Shi, J. A terphenyl phosphine as a highly efficient ligand for palladium-catalysed amination of aryl halides with 1° anilines. *J. Catal.* **2021**, *402*, 238-243.
20. a) Ghosh, R.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. A Novel, Air-Stable Phosphine Ligand for the Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling. Reaction of Chloro Arenes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*(15), 5320-5322. b) Elaieb, F.; Semeril, D.; Matt, D. Resorcinarene-Based o-Biarylphosphines in Palladium-Catalysed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Bulky Substrates. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*(3), 685-693. c) Lamola, J. L.; Moshapo, P. T.; Holzapfel, C. W.; Maumela, M. C. Evaluation of P-bridged biaryl phosphine ligands in palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross coupling reactions. *RSC Advances*, **2021**, *11*(43), 26883-26891.

Capítulo 8. Conclusiones generales.

La presente tesis, trata sobre la aplicación de diferentes catalizadores de paladio, en reacciones de acoplamiento carbono-carbono tanto en catálisis homogénea como en heterogénea. Las conclusiones generales que pueden extraerse de este trabajo pueden resumirse como sigue:

1. Se ha conseguido cambiar la regioselectividad de la reacción de Mizoroki-Heck intramolecular con clústeres de paladio como catalizador óptimo en disolución.
2. Se ha diseñado un catalizador heterogéneo basado en un estructura de aluminosilicatos microporosa, concretamente la zeolita X, con el fin de poder llevar a cabo la reacción regioirregular intermolecular de Mizoroki-Heck con resultados satisfactorios, obteniendo altas regioselectividades y utilizando como reactivos diferentes estirenos y iodobencenos.
3. Se ha llevado a cabo una nueva ruta de síntesis de una fragancia comercial, la deshidromuscona, industrialmente factible, sin partir de los típicos sustratos de partida cíclicos como es el caso de la ciclododecanona. Se ha obtenido un rendimiento global superior al utilizado industrialmente, siendo el paso clave del estudio la macrociclación en alta concentración basada en la metátesis por cierre de anillo catalizada por el catalizador GrelaTM.
4. Se ha estudiado la reacción de macrociclación a alta concentración, con nuestro método de ciclación basado en clústeres de paladio para diferentes sustratos modelo, obteniendo buenos rendimientos de macrociclación a concentraciones altas de hasta 1M. También ha sido estudiado el mecanismo de reacción a través de estudios cinéticos y computacionales donde se explica la selectividad de los clústeres para realizar la macrociclación.
5. Se han sintetizado dos fosfinas voluminosas nuevas con la finalidad de estudiar su efecto en catálisis con paladio, y se ha conseguido un alto rendimiento y una alta selectividad en la reacción de telomerización. También se ha observado que estas fosfinas son capaces de catalizar las reacciones de Buchwald-Hartwig y Suzuki con cloruros de arilo como sustratos de partida.

Los resultados mostrados en la presente tesis indican, por un lado, la necesidad de buscar las verdaderas especies catalíticas en las reacciones químicas catalizadas por metales ya que, a menudo, los compuestos añadidos al inicio de la reacción evolucionan para formar otras especies que son los verdaderos catalizadores. Si se desvela la naturaleza de estas especies, es posible diseñar catalizadores más eficientes, con mejor actividad y selectividad, evitando subproductos y ahorrando energía. Por otro lado, se demuestra que los clústeres de paladio son catalizadores muy activos debido a la baja coordinación y la distribución homogénea de los sitios activos, posibilitando de que los átomos del interior del clúster actúen cooperativamente. También se observa la necesidad de tener ligandos con alto impedimento estérico coordinados a los metales para poder catalizar reacciones más complejas, ya que cambian las propiedades del metal y favorecen la catálisis. Los resultados aquí mostrados pueden ser relevantes para el diseño de catalizadores más eficaces en procesos químicos industriales.

Resúmenes de la tesis.

Nuevas reacciones de acoplamiento cruzado de alquenos terminales altamente regioselectivas y catalizadas por paladio.

En la presente tesis doctoral se ha llevado a cabo un estudio de nuevas reacciones orgánicas de interés catalizadas por diferentes especies de paladio, tanto clústeres como complejos metálicos.

En primer lugar, se ha estudiado la reacción intramolecular regioirregular de Mizoroki-Heck catalizada por clústeres de paladio en disolución, donde se han puesto en conflicto las propiedades electrónicas y estéricas de la reacción de Mizoroki-Heck, obteniendo la reacción de ciclación con una regioselectividad inversa. También se han realizado estudios mecanísticos mediante experimentos cinéticos y computacionales.

También se ha desarrollado un catalizador sólido basado en una zeolita, concretamente la zeolita X, que tras intercambiar los cationes de compensación de carga e introducir el Pd, cataliza la reacción intermolecular de Mizoroki-Heck regioirregular. Se ha conseguido obtener un centro activo en la zeolita con las condiciones tanto estéricas como electrónicas óptimas para realizar la reacción intermolecular regioirregular de Mizoroki-Heck entre estirenos y iodobencenos, con buenos rendimientos y selectividades.

Por otro lado, se ha estudiado una nueva ruta de síntesis de una fragancia comercial, la deshidromuscona, donde se obtiene un rendimiento global de síntesis mayor que el obtenido actualmente en la industria, todo ello en un menor número de pasos. Se ha llevado a cabo un estudio más intenso sobre el paso donde se realiza la macrociclación en alta concentración, para poder ser viable industrialmente.

Mediante la reacción de Mizoroki-Heck estudiada arriba, se ha llevado a cabo un estudio de macrociclación a alta concentración donde, a partir de unos sustratos modelo, se realiza la reacción de macrociclación catalizada por clústeres de paladio en disolución, y se obtienen los macrociclos con buenos rendimientos en una concentración de hasta 1M. También se han realizado estudios mecanísticos tanto computacionales como cinéticos.

Por último, se ha realizado la síntesis de dos fosfinas voluminosas basadas en una fragancia, y su posterior estudio de coordinación con el paladio y su alcance catalítico en reacciones orgánicas de interés, como son la telomerización de isopreno, y las reacciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig y Suzuki con cloroderivados, donde se comprueba la capacidad catalítica de los complejos formados con nuestras fosfinas y el paladio.

New highly regioselective terminal alkene cross-coupling reactions catalyzed by palladium.

In this doctoral thesis, a study of new organic reactions of interest catalyzed by different palladium species, both clusters and metal complexes, has been carried out.

Firstly, the intramolecular regioirregular Mizoroki-Heck reaction catalyzed by palladium clusters in solution has been studied, where the electronic and steric properties of the Mizoroki-Heck reaction have been contrasted, obtaining the cyclization reaction with an inverse regioselectivity. Mechanistic studies have also been carried out by kinetic and computational studies.

A solid catalyst based on a zeolite has also been developed, specifically zeolite X, which after making cation exchange and introducing the Pd that catalyzes the reaction inside, it has been possible to obtain an active center with the optimum steric and electronic conditions to carry out the intermolecular regioirregular Mizoroki-Heck reaction between styrenes and iodobenzenes, with good yields and selectivities.

On the other hand, a new route for the synthesis of a commercial fragrance, dehydromuscone, has been studied, where a higher overall synthesis yield than the one currently obtained in the industry is obtained. The new synthesis is carried out in less number steps, and a more intense study on the macrocyclization reactive in high concentration has been carried out, in order to evaluate if it is industrially viable.

By means of the Mizoroki-Heck reaction studied previously, a study of macrocyclization at high concentration has been carried out where, from some model substrates, the macrocyclization reaction catalyzed by palladium clusters in solution is carried out, to obtain macrocycles with good yields and in a concentration up to 1M. Both computational and kinetic mechanistic studies have also been performed.

Finally, the synthesis of two bulky phosphines based on a commercial fragrance and their subsequent coordination with palladium has been studied. Their catalytic scope in challenging organic reactions, such as the telomerization of isoprene, and

the Buchwald-Hartwig and Suzuki cross-coupling reactions of chloroderivatives, have been carried out, verifying the catalytic capacity of the complexes formed with our phosphines and palladium.

Noves reaccions d'acoblament creuat d'alquens terminals altament regioselectives i catalitzades per pal·ladi.

En la present tesi doctoral s'ha dut a terme un estudi de noves reaccions orgàniques d'interés catalitzades per diferents espècies de pal·ladi, tant clústers com complexos metàl·lics.

En primer lloc, s'ha estudiat la reacció intramolecular regioirregular de Mizoroki-Heck catalitzada per clústers de pal·ladi en dissolució, on s'han posat en contrast les propietats electròniques i estèriques de la reacció de Mizoroki-Heck obtenint la reacció de ciclació amb una regioselectivitat inversa. També s'han realitzat estudis mecanístics mitjançant estudis cinètics i computacionals.

També s'ha desenvolupat un catalitzador sòlid basat en zeolita, concretament la zeolita X, que després de fer-li intercanvi de cations i introduir el Pd que catalitza la reacció a l'interior, s'ha aconseguit obtindre un centre actiu amb les condicions tant estèriques com electròniques òptimes per a realitzar la reacció intermolecular regioirregular de Mizoroki-Heck entre estirens i iodobencenos amb bons rendiments i selectivitats.

D'altra banda, s'ha estudiat una nova ruta de síntesi d'una fragància comercial, la deshidromuscona, on s'obté un rendiment global de síntesi major que l'obtingut actualment en la indústria, tot això en un menor nombre de passos, on s'ha dut a terme un estudi més intens d'un pas on es realitza una macrociclació en alta concentració per a poder ser viable industrialment.

Mitjançant la reacció de Mizoroki-Heck estudiada anteriorment, s'ha dut a terme un estudi de macrociclació en alta concentració on a partir uns substrats model es realitza la reacció de macrociclació catalitzada per clústers de pal·ladi en dissolució on s'obtenen els macrocicles amb bons rendiments en una concentració fins del 1M. També s'han realitzat estudis mecanístics tant computacionals com cinètics.

Finalment, s'ha realitzat la síntesi de dues fosfines voluminoses basades en fragàncies i el seu posterior estudi de coordinació amb el pal·ladi i el seu abast catalític en reaccions orgàniques difícils, com són la telomerizació, la Buchwald-Hartwig o la Suzuki, comprovant la capacitat catalítica dels complexos formats amb les nostres fosfines i el pal·ladi.

Publicaciones.

Publicaciones relacionadas con la presente tesis doctoral:

1. F. Garnes-Portolés, R. Greco, J. Oliver-Meseguer, J. Castellanos-Soriano, M. C. Jiménez, M. López-Haro, J. C. Hernández-Garrido, M. Boronat, R. Pérez-Ruiz, A. Leyva-Pérez, Regioirregular and catalytic Mizoroki–Heck reactions. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 293–303.
2. F. Garnes-Portolés, J. Sánchez-Quesada, E. Espinós-Ferri, A. Leyva-Pérez, Synthesis of Dehydromuscone by an Alkene Metathesis Macrocyclization Reaction at 0.2 M Concentration. *Synlett.* **2022**, *33*(19), 1933-1937.
3. F. Garnes-Portolés, E. Merino, A. Leyva-Pérez. Macrocyclization reactions at 1 M concentration. Revisión en ChemSusChem.
4. F. Garnes-Portolés, S. Sanz-Navarro, J. Ballesteros-Soberanas, A. Collado, J. Sánchez-Quesada, E. Espinós-Ferri, A. Leyva-Pérez. A fragrance-based sterically-encumbered phosphines as ligands for palladium-catalyzed reactions. (Publicado en JOC, 7 abril de 2023). DOI: 10.1021/acs.joc.3c00314.

Otras publicaciones y patentes:

1. F. Garnes-Portolés, C. López-Cruz, J. Sanchez-Quesada, E. Espinós-Ferri, A. Leyva-Pérez. Solid-catalyzed synthesis of isomers-free terpinen-4-ol. *Mol. Catal.* **2022**, 553, 112785.
2. S. Sanz-Navarro, F. Garnes-Portolés, C. López-Cruz, E. Espinós-Ferri, A. Corma, A. Leyva-Pérez. Radical α -alkylation of ketones with unactivated alkenes under catalytic and sustainable industrial conditions. *App. Catal. A: Gen.* **2021**, 613, 118021.
3. F. Garnes-Portolés, M.Á. Rivero-Crespo, A. Leyva-Pérez, Nanoceria as a recyclable catalyst/support for the cyanosilylation of ketones and alcohol oxidation in cascade. *J. Catal.* **2020**, 392, 21-28.
4. F. Garnes-Portolés, A. Leyva-Pérez, review de macrociclaciones en alta concentración (para enviar)
5. C. Dolle, V. Oestreicher, F. Garnes-Portolés, A. M. Ruiz, M. Kohring, M. Wu, G. Sánchez-Santolino, Y. M. Eggeler, E. Spiecker, J. Canet-Ferrer, H. B. Weber, M. Varela, J. J. Baldoví, A. Leyva-Pérez, G. Abellán, Hexagonal hybrid bismuthene by molecular interface engineering. (En revisión en JACS).
6. Patente con IFF-Benicarló con título: "METHOD FOR PRODUCING A MUSK FRAGRANCE INTERMEDIATE USING COPPER CATALYSTS."