

CONICET



I Q U I R

---

# UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

---

FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y FARMACEÚTICAS

INSTITUTO DE QUÍMICA ROSARIO

IQUIR-(CONICET-UNR), Rosario



Tesis para optar al título de Doctora en Ciencias Químicas

“Aplicaciones modernas de la catálisis mediada  
por metales de transición a la generación de  
diversidad molecular”

Autora: Carla I. Traficante

Director: Dr. Ernesto G. Mata

Co-Directora: Dra. Carina M. L. Delpiccolo

2016

“Aplicaciones modernas de la catálisis mediada por metales  
de transición a la generación de diversidad molecular”

**Carla I. Traficante**

**Licenciada en Química Industrial, Universidad Católica  
Argentina**

Esta tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Área de Química Medicinal (Departamento de Química Orgánica), dependiendo de la Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre el 2011 y 2015, bajo la dirección del Dr. Ernesto G. Mata y la Co-dirección de la Dra. Carina M.L. Delpiccolo.



---

## AGRADECIMIENTOS

---

Agradezco de corazón a todo el Matalab, por haberme hecho sentir “como en casa” desde el primer día. A la Bibi, Nabu, Tuti y Patri, por brindarme sus conocimientos y experiencia, tanto en el ámbito académico como en el personal.

A mis compañeros del laboratorio que me acompañaron durante estos años: Maite, Noe, Cris y Denis. Por su aguante, compañerismo y por ofrecerme un ambiente de trabajo cálido.

A todos y cada uno de los integrantes del IQUIR por su ayuda en reiteradas oportunidades y por hacer del lugar de trabajo un espacio agradable.

A Celeste, por los buenos momentos vividos juntas, por sus charlas y amistad.

A Fer, Sergio y Pablito por su ayuda desinteresada con los espectros de RMN. Por sus charlas, mates y buena onda.

Al Lic. Guillermo Marcuzzi, por su ayuda en la realización de los GC-MS.

A Catherine Fagundez, por su colaboración en la optimización de las condiciones de reacción de la secuencia sintética de Hiyama-Heck.

A mis padres, Claudia y Pablo, por apoyarme siempre en todo; por estimularme y por haberme introducido al placer de las ciencias exactas. Sin su apoyo y cariño nunca hubiese llegado hasta aquí.

A mis amigas con las que crecí, por estar siempre; y brindarme su aliento. En especial quiero agradecerles a Maca, Pao, Bu, Pio y Bunca. Sin ellas todo hubiese sido mucho más pesado.

A Ger por su apoyo, comprensión y cariño. Gracias por estar siempre a mi lado.

Con este trabajo, termina una etapa muy feliz y enriquecedora de mi vida. Gracias!

*Agradezco de corazón a la Dra. Carina Delpiccolo  
por haber co-dirigido esta tesis,  
por su inmensa paciencia, por instruirme día a día,  
por ser mi consejera, amiga y guía durante estos años.*

*Agradezco profundamente al Dr. Ernesto Mata por haber dirigido esta tesis, por su completa predisposición y motivación. Por crear un hermoso ambiente de trabajo, inculcando continuamente valores excepcionales.*



---

PARTE DE ESTE TRABAJO DE TESIS HA DADO  
LUGAR A LAS SIGUIENTES PUBLICACIONES:

---

- “Chemoselective and Sequential Palladium-Catalyzed Couplings for the Generation of Stilbene Libraries via Immobilized Substrates.” Traficante, C.I.; Fagundez, C.; Serra, G.L.; Mata, E. G.; Delpiccolo, C. M. L. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 225-229.
- “Very Efficient and Broad-in-Scope Palladium-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling. The Role of Water and Copper(I) Salts.” Traficante, C.I.; Delpiccolo, C. M. L.; Mata, E.G. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 26796-26800.
- “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Arylsiloxanes with Aryl Halides: Application to Solid-Supported Organic Synthesis.” Traficante, C.I.; Delpiccolo, C. M. L.; Mata, E.G. *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 211-214.



---

## INDICE

---

ABREVIATURAS.....	viii
RESUMEN.....	x
<b>CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN</b>	
1.1 QUÍMICA MEDICINAL Y DISEÑO DE FÁRMACOS .....	1
1.1.1 Química Combinatoria en el Descubrimiento de Fármacos .....	4
1.1.2. Síntesis en Fase Sólida.....	7
1.2 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO.....	21
1.2.1 Breve Repaso Histórico de las Reacciones de Acoplamiento Cruzado	22
1.2.2 Consideraciones Generales Acerca del Pd Como Catalizador .....	26
1.2.3 Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Pd .....	27
1.3 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE HIYAMA .....	29
1.3.1 Mecanismo Propuesto para la Reacción de Hiyama.....	30
1.3.2 Limitaciones de la Reacción de Hiyama.....	32
1.3.3 Modificaciones de la Reacción de Hiyama.....	33
1.3.4 Variables Experimentales de la Reacción de Hiyama .....	34
1.4 REACCIÓN DE HECK (O MIZOROKI-HECK).....	37
1.4.1 Mecanismo Propuesto para la Reacción de Heck.....	38
1.4.2 Variables Experimentales de la Reacción de Heck .....	40
<b>CAPÍTULO II - PLANIFICACIÓN DE LA SÍNTESIS</b>	
2.1 Objetivos Generales.....	43
2.2 Metodología y Plan de Trabajo.....	43
<b>CAPÍTULO III - DISCUSIÓN Y RESULTADOS</b>	
3.1 APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE HIYAMA PARA LA OBTENCIÓN DE BIARILOS EN FASE SÓLIDA .....	49
3.1.1 Importancia de las Estructuras Biarílicas .....	49
3.1.2 Antecedentes de la reacción de Hiyama en fase sólida para la obtención de biarilos asimétricos.....	50

3.1.3 Resultados y Discusión .....	51
3.2 EXPLORACIÓN DEL ACOPLAMIENTO CRUZADO DE HIYAMA: ANÁLISIS DE DIFERENTES FACTORES QUE AFECTAN LA EFICIENCIA DE LA REACCIÓN .....	67
3.2.1 Importancia de las Estructuras Biarílicas con Sustitución No Lineal. ....	67
3.2.2 Resultados y Discusión .....	68
3.2.3 Empleo de la Metodología Desarrollada Sobre Otros Compuestos de Interés Biológico.....	75
3.3 APLICACIÓN DE UNA SECUENCIA HIYAMA-HECK EN FASE SÓLIDA PARA LA OBTENCIÓN DE <i>E</i> -ESTILBENOS.....	82
3.3.1 Importancia de los Estilbenos.....	82
3.3.2 Antecedentes sintéticos para la obtención de <i>trans</i> -estilbenos.....	83
3.3.3 Resultados y Discusión .....	85
3.3.4 Síntesis de halogenuros de arilo .....	93
<b>CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL</b>	
4.1 Aspectos generales .....	96
4.2 Gases y solventes anhidros .....	96
4.3 Reactivos.....	97
4.4 Instrumental.....	97
4.5 Metodología general para el desarrollo de la síntesis en fase sólida .....	99
4.6 métodos sintéticos.....	100
4.6.1 Procedimiento Representativo para la Obtención de la Resina 14: Acoplamiento del Acido 19 a la Resina de Wang (20) .....	100
4.6.2 Procedimiento Representativo de la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama en Fase Sólida .....	101
4.6.3 Procedimiento General para la Separación de Compuestos Unidos a Resina de Wang.....	101
4.6.4 Procedimiento General para la Esterificación de Ácidos con Diazometano: Metilación .....	102
4.6.5 Procedimiento General para la Síntesis de Trietoxiarilsilanos .....	102
4.6.6 Secuencia Sintética para la Preparación de Biarilos Aplicando la Reacción de Hiyama en Fase Sólida .....	104
4.6.7 Procedimiento General para la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama en Solución .....	107

4.6.8 Secuencia Sintética para la Preparación de 4-biaril- $\beta$ -lactamas .....	113
4.6.9 Secuencia Hiyama-Heck para la Obtención de <i>E</i> -estilbenos en Fase Sólida .....	116
4.6.10 Obtención de los Ioduros Aromáticos Empleados Durante este Trabajo de Tesis.....	123
<b>CAPÍTULO V - CONCLUSIONES.....</b>	<b>127</b>
<b>CAPÍTULO VI - ESPECTROS SELECCIONADOS.....</b>	<b>131</b>
<b>CAPÍTULO VII - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>176</b>



---

## ABREVIATURAS

---

ac: acuoso

AcOEt: acetato de etilo

Ar: arilo

B-: base

cat: catalítico

cc: concentrado

dba: dibencilidenacetona

DCM: diclorometano

DIC: diisopropilcarbodiimida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)

DOS: síntesis orientada a la diversidad (de su sigla en idioma inglés)

DVB: divinilbenceno

E: electrófilo

equiv: equivalente

Et<sub>3</sub>N: trietilamina

GC-MS: cromatografía gaseosa acoplada a un analizador de masas

h: horas

Het: heteroátomo

HRMS: espectrometría de masas de alta resolución (de su sigla en idioma inglés)

HTS: ensayos biológicos de alta eficiencia (de su sigla en idioma inglés)

IBX: ácido 2-iodoxibenzoico

IR: infrarrojo

RMN-MAS: resonancia magnética nuclear con giro al ángulo mágico (de su sigla en idioma inglés)

MeCN: acetonitrilo

min: minutos

NMP: *N*-metilpirrolidona

Nu: Nucleófilo

°C: grados centígrados

PEG: Polietilenglicol

PEGA: Poli(acrilamida -etilenglicol)

PS: Poliestireno

Rend.: rendimiento

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

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

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

S: Solvente

SPOS: Síntesis orgánica en fase sólida (de su sigla en idioma inglés)

T. amb.: Temperatura ambiente

t: tiempo

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

CCD: Cromatografía en capa delgada

TM: tamices moleculares

TON: *turnovers*



---

## RESUMEN

---

Las reacciones de acoplamiento cruzado se han establecido en los últimos años como una herramienta fundamental dentro de las estrategias de síntesis orgánica, especialmente para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Por otra parte, un método de gran utilidad para la síntesis orgánica de alta eficiencia y para la generación de diversidad molecular en general, es la síntesis orgánica en fase sólida. En este trabajo de Tesis Doctoral nos enfocamos en el desarrollo de nuevos procesos de catálisis mediados por metales de transición aplicados especialmente a la química sobre soporte sólido para la obtención de compuestos de interés biológico.

La primera etapa de nuestra investigación se focaliza en el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado de Hiyama en fase sólida y la preparación de una quimioteca de biarilos obtenidos aplicando condiciones optimizadas de dicha reacción.

En la siguiente etapa de nuestro trabajo, se detallan los resultados obtenidos del análisis de diferentes factores que afectan la eficiencia de esta reacción, haciendo especial énfasis en el efecto de la adición de CuI y una pequeña cantidad de agua a las condiciones de reacción. En esta etapa del trabajo de Tesis se ha logrado preparar una quimioteca de biarilos, incluso con heteroátomos en su estructura, y compuestos de mayor complejidad estructural, como las 4-biaril- $\beta$ -lactamas.

En la última etapa de este trabajo, se desarrolló una estrategia en fase sólida para la generación rápida de una quimioteca de *E*-estilbenos, basada en una combinación en tándem de acoplamientos cruzados catalizados por paladio, particularmente las reacciones de Hiyama y Heck.



---

# CAPITULO I:

---

## INTRODUCCIÓN

## 1.1 QUÍMICA MEDICINAL Y DISEÑO DE FÁRMACOS

---

La **Química Medicinal** estudia el diseño, síntesis y desarrollo de nuevos compuestos bioactivos que puedan ser usados para la prevención, tratamiento y curación de las enfermedades humanas o de animales.<sup>1</sup> Incluye también el estudio de los fármacos ya existentes, de sus propiedades biológicas y de sus relaciones estructura-actividad. Se trata de una ciencia altamente interdisciplinaria que combina la química orgánica e inorgánica con la bioquímica, la farmacología, la farmacognosia, la farmacocinética, la biología molecular, la genética, la inmunología y toxicología, entre otras.

Un **fármaco** es un compuesto químico bien definido, puro, natural o sintético, dotado de una actividad biológica apropiada para constituir un medicamento; un fármaco es el principio activo del medicamento.

Un **medicamento** es una preparación farmacéutica que, en general, contiene uno o más fármacos cuya administración pretende provocar un efecto terapéutico. Los medicamentos habitualmente contienen otras sustancias (excipientes, estabilizantes, disolventes, etc.) además del compuesto activo, lo que los hace más adecuados para su uso.<sup>2</sup>

La necesidad de nuevos medicamentos es continua. Son necesarios para mejorar el tratamiento de las enfermedades existentes, para aquellas recién identificadas o para combatir la resistencia a otros medicamentos. También es necesaria la producción de medicamentos más seguros que reduzcan o eliminen los efectos secundarios adversos.

Para que un determinado principio activo llegue a comercializarse como medicamento bajo una especialidad farmacéutica determinada, ha de superar una serie de controles muy rigurosos de tipo analítico (composición química, pureza, etc.) y fármaco-toxicológicos (actividad, efectos laterales y secundarios, ausencia de actividad carcinogénica y teratogénica, etc.).

En el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos se suelen distinguir tres etapas (**Esquema 1**):<sup>3</sup>

- 1) *Descubrimiento*. Consiste en la identificación, aislamiento y caracterización de una nueva sustancia con actividad biológica, que se

suele denominar **compuesto líder**. Esta denominación hace alusión a la primera sustancia hallada que presenta el efecto farmacológico buscado. El compuesto líder puede obtenerse mediante síntesis orgánica (por azar o por diseño), a partir de fuentes naturales o mediante biotecnología. Por lo general, estos compuestos presentan inconvenientes tales como inestabilidad, toxicidad, insolubilidad o efectos biológicos secundarios perjudiciales, entre otros.

- 2) *Optimización*. En esta etapa se realizan modificaciones sintéticas del prototipo con objeto de mejorar su potencia y selectividad, y disminuir su toxicidad y efectos adversos. Esta fase se caracteriza por el estudio de las relaciones estructura-actividad. La aplicación exitosa del procedimiento de optimización conduce al llamado **compuesto candidato**. Éste es el elegido para realizar las pruebas necesarias para su aprobación por parte de las autoridades de control de la salud pública.<sup>4</sup>
- 3) *Desarrollo*. En esta fase se realiza la optimización de la ruta sintética más favorable para la obtención del compuesto diseñado en la etapa anterior, así como el escalado para su producción en grandes cantidades. La droga debe ser testeada para asegurarse de que no solo sea segura y efectiva, sino que también pueda ser administrada de una manera adecuada. Esto involucra las pruebas preclínicas y clínicas abarcando toxicidad, metabolismo, estabilidad, formulación y test farmacológicos. Durante este proceso se preparan nuevas formulaciones tendentes a mejorar la absorción, la solubilidad en agua o alargar el tiempo de duración del efecto. Por otra parte, se busca la eliminación de propiedades que dificulten su administración, como mal sabor, mal olor, irritación o dolor en el sitio de inyección. En el caso de compuestos de origen natural o biotecnológico, esta etapa será la de optimización del proceso de aislamiento o producción biotecnológica.



**Esquema 1.** Proceso de investigación y desarrollo de un medicamento.

El proceso de descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos representa un desafío continuo para la industria farmacéutica. Con el paso del tiempo, la innovación en este campo ha llegado a ser más compleja, larga y costosa. Se considera que el tiempo promedio para completar el proceso de desarrollar un medicamento apto para uso humano es de alrededor de doce años, con un costo medio de unos 1000 millones de dólares. Se estima que para cada nuevo fármaco efectivamente comercializado se evalúan unos cien mil compuestos.<sup>5</sup>

Históricamente, las colecciones de compuestos o bibliotecas químicas disponibles para ensayos biológicos se obtenían a partir de colecciones de las compañías farmacéuticas, consistentes en un gran número de compuestos sintetizados durante muchos años, productos naturales aislados de distintas fuentes, caldos de fermentación, etc. En los últimos años, los avances que se han producido en biología molecular en cuanto a la automatización y miniaturización de ensayos biológicos, técnica conocida como ensayos biológicos de alta eficiencia (HTS, *high throughput screening*) han posibilitado el desarrollo de procedimientos de ensayos biológicos eficaces y rápidos que han afectado significativamente a la industria farmacéutica y al proceso de descubrimiento de fármacos. Así, puede estimarse que, mientras los métodos tradicionales empleados hasta hace pocos años, basados en ensayos biológicos clásicos realizados en su mayoría *in vivo*, examinaban alrededor de cuatro a ocho compuestos químicos al mes, los nuevos métodos de HTS, realizados *in vitro* y basados en la automatización y miniaturización de las

muestras, son capaces de estudiar alrededor de cuatrocientos mil nuevos compuestos al mes. Dado que la síntesis tradicional está lejos de producir ese número de compuestos, resulta obvio que la provisión de moléculas se ha convertido en el paso limitante en el proceso de búsqueda y optimización de prototipos para el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>3</sup>

Esta necesidad de grandes bibliotecas químicas ha incentivado a que durante la década de 1990 se diseñaran métodos innovadores para acelerar ese largo proceso. En la actualidad se dispone de una variedad de estrategias que, en principio, fueron diseñadas para colecciones de péptidos y de otras moléculas secuenciables y luego se extendieron a moléculas pequeñas. La química combinatoria y el conjunto de metodologías englobadas en la generación de diversidad molecular, han adquirido una gran importancia en el área del descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

El desarrollo de nuevos procesos para la generación de colecciones de compuestos estructuralmente relacionados, con la introducción de enfoques combinatorios, ha revitalizado el *screening* al azar como una herramienta para el descubrimiento de medicamentos, y se ha planteado un enorme entusiasmo ante la posibilidad de encontrar nuevos y valiosos fármacos en tiempos más cortos y con costos menores.

### **1.1.1 Química Combinatoria en el Descubrimiento de Fármacos**

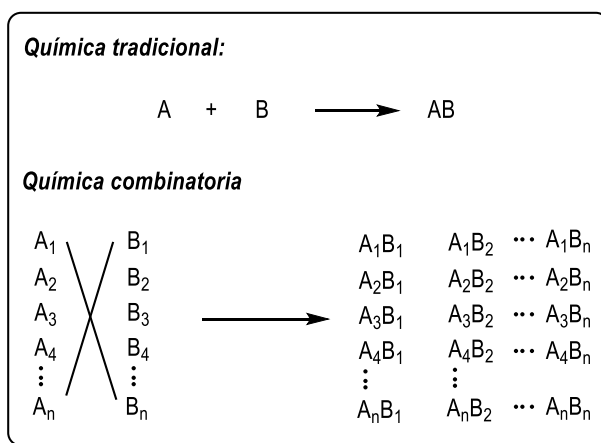
La **química combinatoria** puede definirse como un conjunto de procedimientos o estrategias que permiten obtener una gran cantidad de compuestos orgánicos de una manera rápida, eficiente y simultánea.<sup>6</sup> La premisa de la química combinatoria es sintetizar una cantidad muy grande de moléculas nuevas al mismo tiempo, evaluar su bioactividad, afinidad con el receptor y otras propiedades, independientemente del aislamiento e identificación de las moléculas obtenidas. La aplicación de estas estrategias a la preparación de compuestos con potenciales efectos biológicos, derribó algunos preconceptos arraigados entre los químicos dedicados a la síntesis orgánica, especialmente el que indica que se debe obtener primero un compuesto puro y caracterizarlo bien, para luego determinar su utilidad.<sup>5</sup>

La característica de la síntesis combinatoria es que los diferentes compuestos se generan simultáneamente bajo idénticas condiciones de reacción de una manera sistemática y eficiente. La colección de estos compuestos sintetizados se conoce como **biblioteca combinatoria ó quimioteca**. Generalmente, los miembros de una biblioteca exhiben una estructura central común con diferentes sustituyentes unidos a ella. El tamaño de la biblioteca combinatoria oscila entre unas pocas decenas a muchos cientos de miles de compuestos.

La química combinatoria se basa en un principio revolucionario y simple (**Esquema 2**): en lugar de unir los compuestos de partida A y B para generar el producto A-B, como lo hace el método tradicional, toma un grupo de

compuestos diferentes pero relacionados entre sí ( $A_1$ - $A_n$ ) y los hace reaccionar con otro grupo de compuestos relacionados ( $B_1$ - $B_n$ ) para generar productos surgidos de todas las combinaciones posibles. Por ejemplo,  $A_1$ - $A_n$  pueden ser diversos tipos de cloruros de ácido

y  $B_1$ - $B_n$  diversas aminas, la combinación generará una biblioteca de amidas ( $A_n$ - $B_n$ ).

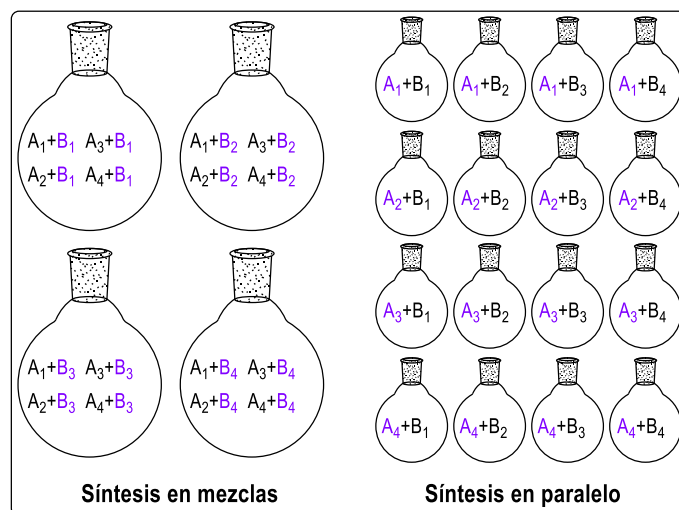


**Esquema 2.** A diferencia de la síntesis tradicional, en la que se obtiene un producto por vez, los métodos de química combinatoria posibilitan la síntesis de gran cantidad de productos al mismo tiempo.

Como hemos mencionado previamente, las bibliotecas de compuestos se sintetizan generalmente con la intención de realizar luego pruebas biológicas. La posibilidad de encontrar compuestos activos en una biblioteca, cuando se dispone de diferentes *targets*, aumenta con la diversidad y la disimilitud de los compuestos en la misma.<sup>7</sup> Cuando no se tiene un blanco particular es conveniente la construcción de bibliotecas orientadas a la diversidad (DOS, *diversity-oriented synthesis*), las cuales están compuestas por elementos variados y complejos.<sup>8</sup> Esta diversidad puede estar provista por la disponibilidad de mayor cantidad de estructuras diferentes, más que por el incremento del número de componentes de la biblioteca. Cuando el blanco terapéutico es conocido se pueden generar bibliotecas focalizadas, es decir, síntesis más centradas y enfocadas sobre ciertas variaciones estructurales

concretas, como modificaciones configuracionales y electrónicas dentro de una determinada estructura patrón activa. Estas suelen ser utilizadas durante la optimización del compuesto líder.

Las técnicas combinatorias son muy diversas, y sus productos, componentes de las bibliotecas, pueden ser preparados individualmente en paralelo o bien en mezclas controladas, aplicando metodologías de síntesis en solución o de fase sólida (**Figura 1**). En la síntesis en paralelo,<sup>9</sup> los productos son obtenidos simultáneamente, generándose un solo componente por recipiente de reacción, mientras que en la síntesis de mezclas, se obtienen mezclas de más de un componente por recipiente de reacción. La síntesis en paralelo ofrece la ventaja de que la etapa de identificación de las moléculas activas puede hacerse de manera inmediata. Sin embargo, presenta la desventaja de que generalmente el número de componentes de la colección se ve reducido con respecto a la síntesis de mezclas. Como ejemplos de estrategias de síntesis de compuestos en forma individual se pueden mencionar la síntesis sobre varillas de polietileno (*multipin*), el procedimiento de los saquitos de té (*tea-bags*) y la síntesis química en paralelo ordenada espacialmente y dirigida por luz.<sup>10</sup>



**Figura 1.** En la síntesis de mezclas, los productos se obtienen en conjunto y se produce más de una reacción por recipiente. En la síntesis realizada en paralelo, los productos se obtienen simultáneamente, con solo una reacción por recipiente.

Cuando se planea la síntesis de una colección combinatoria de mezclas se debe considerar que las reacciones tendrán que realizarse de manera tal, que el paso de identificación del compuesto activo no sea demasiado complicado, o utilizar estrategias que faciliten dicha identificación. Algunas de las

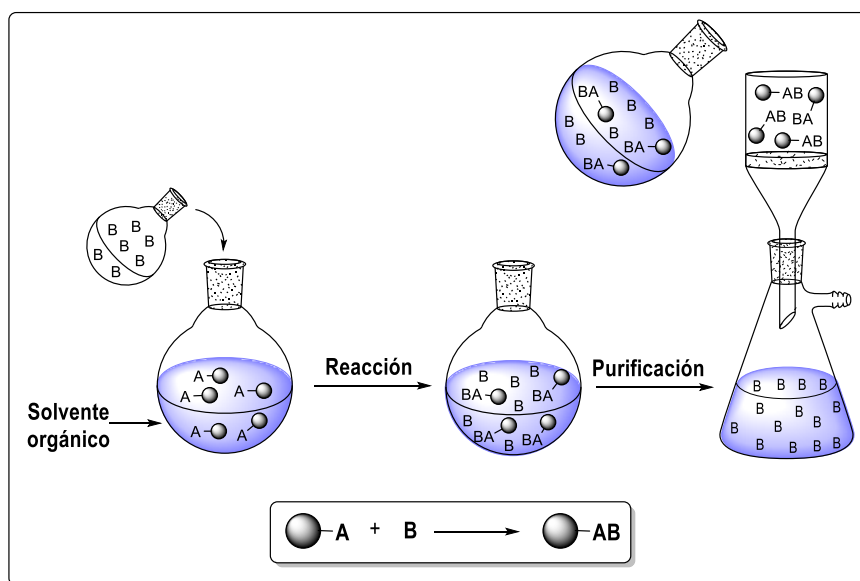
metodologías que se desarrollan con este fin son el procedimiento de “mezclar y separar”,<sup>11</sup> el procedimiento “un grano-un péptido”<sup>12</sup> y el barrido posicional.<sup>13</sup>

### 1.1.2. Síntesis en Fase Sólida

Un método de preferencia para la síntesis orgánica de alta eficiencia y para la generación de diversidad molecular en general, es la **síntesis orgánica en fase sólida** (SPOS, *solid-phase organic synthesis*).<sup>14</sup> De allí su utilidad en el desarrollo de la química combinatoria.

La química combinatoria en fase sólida se basa, esencialmente, en el clásico procedimiento de formación de enlaces peptídicos introducido por Merrifield. Es interesante destacar que por esta importante contribución Merrifield recibió el Premio Nobel de Química en 1984.<sup>9</sup>

Desde el punto de vista de los objetivos de la química combinatoria (rapidez y eficiencia), la química en fase sólida simplifica las etapas más trabajosas y largas del proceso de síntesis como son el tratamiento de la reacción y la purificación de los productos, facilitando además el proceso de automatización. Esto se debe a que, en la química en fase sólida, el compuesto a transformar se encuentra inmovilizado mediante una unión covalente a polímeros insolubles en solventes orgánicos o acuosos (resinas). Al estar en una fase diferente al resto de los componentes, la purificación del producto final puede realizarse por una simple filtración (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Esquema general de la síntesis en fase sólida.

En contraste con la síntesis tradicional en solución, la síntesis en fase sólida evita la necesidad de aislamiento y purificación de los intermedios de síntesis. La purificación se lleva a cabo por lavados exhaustivos del soporte sólido para eliminar restos de reactivos y subproductos. Esto posibilita el uso durante todo el proceso sintético de reactivos, catalizadores o solventes difíciles de separar. Además, puede favorecerse que la reacción sea completa usando exceso de reactivos que, además, pueden ser fácilmente reciclados.<sup>3</sup>

Las técnicas para lograr el objetivo de la química verde intentan desarrollar procesos que minimicen el uso de solventes, reducir la formación de subproductos y la reutilización de los catalizadores y/o reactivos. En línea con el principio N°1 de la química verde (evitar desperdicio), el uso de un soporte polimérico ofrece la ventaja de llevar a cabo reacciones en un mínimo de solventes.<sup>15</sup> También permite el aislamiento de productos por separación de fases que evita la purificación por métodos cromatográficos que requieren una gran cantidad de solventes orgánicos. La **Figura 2** ilustra el análisis estadístico del consumo total de solvente en un proceso de síntesis en fase sólida respecto a una reacción convencional.<sup>16</sup>

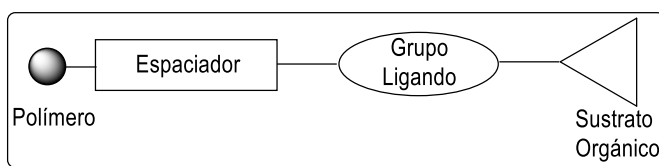


**Figura 2.** Comparación del consumo total de solvente en un proceso de síntesis.

**Fuente:** Yellol, G. S.; Sun, C.-M., "Solid-Supported Synthesis" en "*Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*" Zhang, Wei y Cue, Berkeley W. (Jr.) editores, John Wiley & Sons, Ltd, 2012, pag. 394.

### 1.1.2.1 Soportes Sólidos

El término **soporte sólido o resina** se refiere a una macromolécula inerte e insoluble a la cual se le puede unir un *linker* o ligando que permite su funcionalización (Figura 3). El *linker* sirve como un puente molecular



**Figura 3.** Estructura general de un soporte polimérico utilizado en síntesis en fase sólida.

entre el soporte sólido y el material de partida de la síntesis, que se conoce como **sustrato orgánico**.

En muchas resinas los ligandos están unidos al soporte por medio de un espaciador flexible que disminuye en cierta medida la influencia de factores propios de la resina, como efectos estéricos o electrónicos. Para la caracterización de compuestos unidos al soporte sólido por técnicas espectroscópicas, la utilización de espaciadores largos es una ventaja, ya que aumentan la movilidad del sustrato y reducen el ensanchamiento de los picos en resonancia magnética nuclear (RMN).

Los requisitos generales para un soporte sólido son la estabilidad mecánica y química bajo las condiciones de reacción que van a ser utilizadas. Se requiere estabilidad mecánica para evitar la ruptura del polímero en partículas más pequeñas, lo que podría conducir a la obstrucción de los filtros y labilidad a las condiciones de ruptura sin producir degradación del producto esperado.

Varios materiales poliméricos resultaron ser útiles para la síntesis orgánica en fase sólida, pero no todos los materiales son compatibles con todos los tipos de solventes y reactivos. Cada polímero es estable sólo dentro de un cierto rango de condiciones de reacción.<sup>17</sup> Por lo tanto, se debe elegir el tipo adecuado de soporte para cada aplicación.

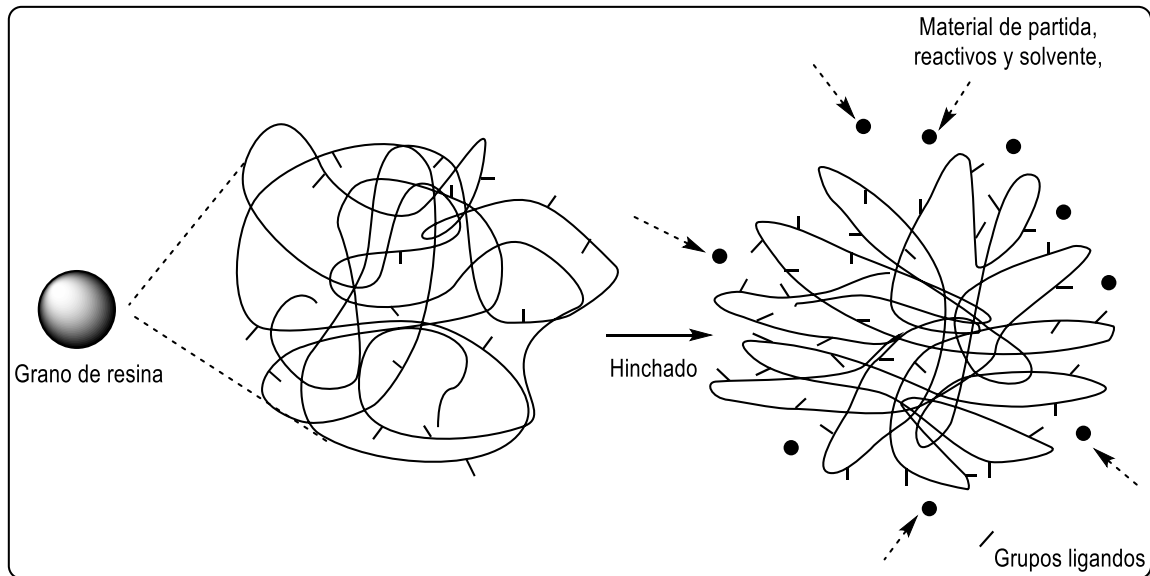
En cuanto a sus características estructurales, los polímeros pueden clasificarse en: lineales o entrecruzados. El polímero lineal se puede disolver en solventes apropiados, en tanto que el polímero entrecruzado es completamente insoluble. Ambos tipos presentan ventajas y desventajas y se debe realizar un estudio detallado de todas las variables de reacción para elegir una resina apropiada.<sup>7</sup> El principal atractivo de los **polímeros lineales** es su solubilidad. Soluciones

diluidas de estos polímeros, proporcionan un medio homogéneo, lo que permite el acceso de los reactivos a todos los grupos funcionales del soporte polimérico. Una vez que la reacción finaliza, se induce la precipitación del polímero cambiando el solvente, y la resina se recolecta por micro o ultrafiltración. En principio, los polímeros lineales condensan las ventajas de la química en solución y las del soporte sólido, sin embargo presentan distintas desventajas. Una de ellas es que la etapa de filtración suele ser complicada, por lo que se requiere el empleo de micro o ultrafiltración. Este hecho, limita su uso en química combinatoria. Otra desventaja que presenta el empleo de este tipo de soportes es que las reacciones sólo se pueden llevar a cabo en solventes que disuelvan el polímero, por lo que restringe enormemente la química a utilizar.

Los **polímeros entrecruzados** son el segundo tipo de soporte polimérico. Sus propiedades dependen del grado de entrecruzamiento y del método por el cual son preparados.

Existen dos tipos de polímeros entrecruzados: la **resina microporosa tipo gel** y la **resina macroporosa**. Los polímeros tipo gel son preparados generalmente por polimerización en suspensión utilizando un monómero de vinilo suspendido en agua en presencia de bajas cantidades de un agente de entrecruzamiento (por lo general 0,5-2%). Utilizando esta técnica el producto es obtenido en forma de granos esféricos que son fácilmente manipulables y en los cuales los sitios de entrecruzamiento están distribuidos al azar.<sup>18</sup>

Cuando estas resinas se encuentran en estado seco, su red amorfa de cadenas poliméricas se encuentra colapsada y como consecuencia, las cadenas poliméricas están en contacto molecular unas con otras resultando un área superficial muy pequeña.<sup>19</sup> En este estado, la difusión de cualquier molécula dentro del polímero es muy lenta. Cuando el polímero entra en contacto con un solvente que tiene polaridad similar, comienza a embeberse del solvente y se hincha. Como consecuencia, las cadenas poliméricas individuales se separan, hasta el límite permitido por el grado de entrecruzamiento, mientras que el solvente va llenando la resina desde el exterior hacia el interior (**Figura 4**).



**Figura 4.** Hinchado del grano de resina permitiendo el acceso del solvente y los reactivos al sitio de reacción.

La expansión del volumen de los granos de resina por solvatación de su red polimérica se denomina **hinchado**, y es una característica muy importante a evaluar en las reacciones en fase sólida.<sup>13</sup> El grado de hinchado es importante porque las reacciones implicadas en la síntesis en fase sólida se llevan a cabo en el interior de los granos de resina en lugar de la superficie y sin ese hinchamiento los reactivos no llegarían a los sitios de reacción en el interior del polímero.<sup>20</sup> Las reacciones en fase sólida son verdaderas síntesis en fase gel, dado que el medio de reacción es una resina altamente solvatada.

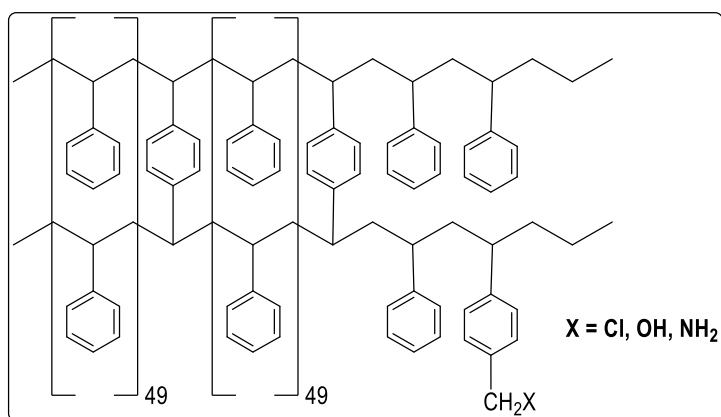
El grado de entrecruzamiento de la resina, es una de las variables que determina el grado de hinchado. Bajos niveles de entrecruzamiento (menos del 1%) producen redes mecánicamente débiles, muy hinchables y más susceptibles al daño causado por una manipulación excesiva. Los polímeros altamente reticulados, aunque mecánicamente más fuertes, no se hinchan mucho incluso en buenos solventes disminuyendo así la reactividad.

Las resinas formadas por polímeros entrecruzados pueden clasificarse, en base a su polaridad, en: hidrofóbicas o hidrofílicas.<sup>20</sup>

### **Resinas Hidrofóbicas:**

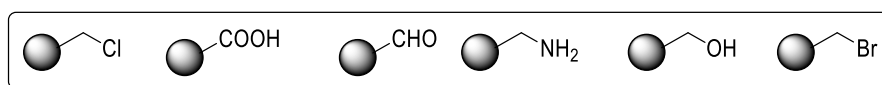
El soporte sólido hidrofóbico más común está constituido por granos de poliestireno entrecruzado con 1-2% de divinilbenceno (DVB). A ciertos intervalos, los núcleos aromáticos de poliestireno poseen un grupo "X" que es

la funcionalidad de unión al sustrato de la reacción (**Figura 5**). Este es el tipo de soporte utilizado a lo largo de la presente Tesis.



**Figura 5.** Resina de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno.

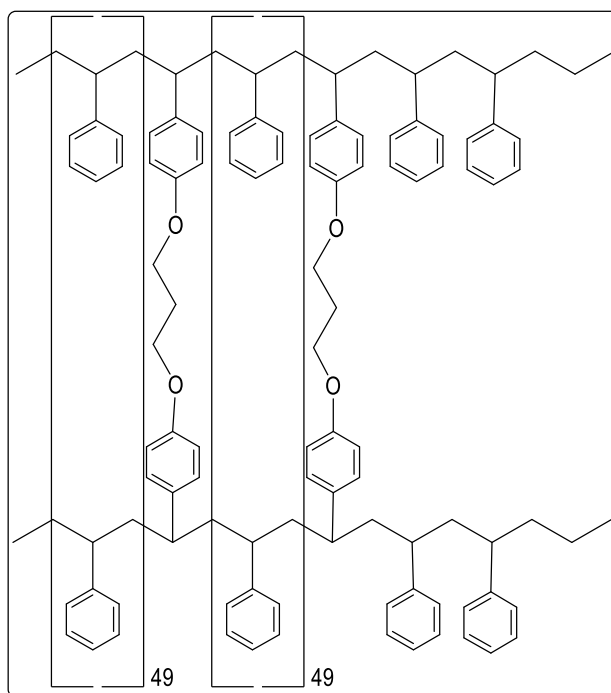
Los granos de resinas que se usan comúnmente son partículas de entre 90 y 200  $\mu m$ , lo que los hace suficientemente grandes para que un gran número de sitios de reacción se encuentren en un solo grano (en un rango de cientos de picomoles). Su carga, definida como el número de sitios de reacción por gramo de resina, se encuentra normalmente en un rango de 0,5 a 1 mmol/g. Son económicas en comparación con otros soportes y están disponibles comercialmente con una gran variedad de grupos funcionales. Por ejemplo, es posible encontrar la resina clorometil (resina de Merrifield), carboxi, formil, aminometil, hidroximetil, y bromometil (**Figura 6**). Todos estos soportes funcionalizados pueden ser preparados a partir de resinas no derivatizadas mediante transformaciones químicas sencillas.<sup>20</sup>



**Figura 6.** Selección de algunos grupos funcionales disponibles comercialmente unidos a resinas de fase sólida.

Mientras que las resinas hidrofóbicas se hinchan correctamente en solventes apolares (de 3 a 8 veces el volumen inicial), su grado de hinchamiento es pobre en los solventes polares práticos como el agua y el alcohol. Esto dificulta reacciones con reactivos disueltos en estos solventes ya que sólo entre 1-2% de los sitios de acción de la resina están localizados en su superficie.<sup>20</sup>

Si bien las resinas de poliestireno entrecruzado con DVB han sido usadas por años, últimamente han surgido nuevos polímeros que tratan de paliar algunas de las deficiencias de los soportes de poliestireno comunes. En la actualidad existen algunos que tienen la capacidad de duplicar el hinchado que se logra con el correspondiente poliestireno entrecruzado con 1% de DVB. Este es el caso de las resinas denominadas JandaJel (**Figura 7**),

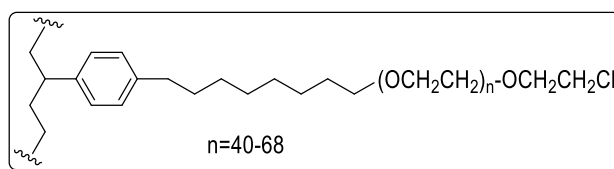


**Figura 7.** Resina JandaJel.

las cuales han sido usadas en diversas transformaciones sintéticas. Estructuralmente, están formadas por poliestireno entrecruzado con 1,4-bis(4-vinilfenoxi)-butano, lo que les confiere mayor flexibilidad.

### **Resinas de poliestireno hidrofílicas:**

Las resinas hidrofóbicas tienen el inconveniente de su pobre hinchamiento en solventes próticos polares. Una solución intermedia son los soportes de polietilenglicol-poliestireno (PEG-PS). Éstos consisten en un esqueleto de PS entrecruzado con DVB al cual están unidos cadenas de PEG derivatizadas (**Figura 8**).<sup>21</sup>



**Figura 8.** Resina PEG-PS.

Estas resinas se caracterizan por un mejor hinchado en solventes polares: metanol, acetonitrilo (MeCN), dimetilformamida (DMF), agua, lo que permite, por ejemplo, trabajar en fase sólida en soluciones acuosas. Además el “ambiente” que rodea las reacciones en estas resinas se asemeja a aquel que producen el éter etílico o el tetrahidrofurano (THF) en reacciones en solución

(PEG es similar en su estructura al THF). Facilitan, además, el monitoreo y determinación de la estructura en el grano por técnicas espectroscópicas. Sin embargo, las resinas PEG-PS tienen algunas desventajas importantes. Por ejemplo, la presencia de largas cadenas hidrofílicas hace necesario una baja carga para evitar la interacción entre los sitios de reacción. Además, son muy difíciles de manejar (son pegajosas y su secado problemático). A pesar de que son comerciales con diferentes grupos funcionales, estas resinas son significativamente más caras que las hidrofóbicas. Las resinas PEG-PS suelen ser usadas para estudios detallados donde es necesario el monitoreo de la reacción por técnicas espectroscópicas, o cuando se requieren solventes próticos polares en la reacción.

También hay otros soportes más hidrofílicos, como la acrilamida sustituida con cadenas PEG, llamados soportes PEGA, los cuales son ideales para solventes acuosos. Su aplicabilidad está limitada por la reactividad de sus numerosos enlaces amida.

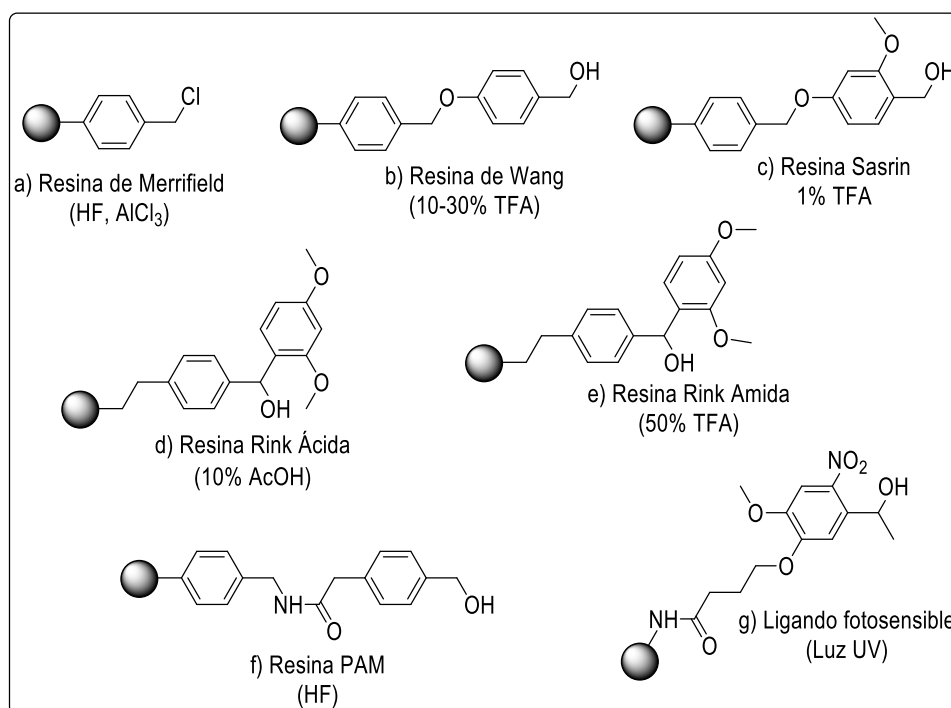
#### 1.1.2.2 *Linkers*

Como mencionamos anteriormente, es necesario que el sustrato se una a la resina a través de un grupo ligando. Este grupo permite separar el producto del soporte sólido mediante la ruptura selectiva de la unión producto-ligando, sin afectar la estructura de aquel. El tipo de ligando elegido determina tanto el procedimiento a utilizar para liberar el producto de la resina como el grupo funcional terminal de este último luego de su separación.

Los *linkers* deben ser fáciles de preparar y lo suficientemente estables para no producir pérdidas prematuras de compuesto durante la secuencia sintética y, a la vez, poder separar el producto al final de la síntesis en condiciones que no afecten grupos funcionales.<sup>20</sup> La selección apropiada del ligando a utilizar determinará el éxito de la estrategia sintética en fase sólida. Considerando al soporte sólido como una matriz inerte y pasiva químicamente, los ligandos hacen las veces de un grupo protector inmovilizado, que une un grupo funcional del sustrato con el polímero.<sup>22</sup>

Generalmente los tipos de *linkers* se clasifican según las condiciones empleadas para la liberación del producto final. Los grupos más comunes son

los lábiles a ácidos, los lábiles a bases, los fotolábiles, los del tipo *safety-catch*, los *traceless*, etc.<sup>20</sup> Algunos ligandos se muestran en la **Figura 9**.



**Figura 9.** Ejemplos de ligandos. Entre paréntesis figuran las condiciones de escisión.

### 1.1.2.3 Monitoreo de Reacciones en Fase Sólida

Un componente importante para una síntesis orgánica exitosa es el monitoreo de la reacción, ya que permite mejorar el rendimiento de la molécula objetivo y minimizar la presencia de productos de reacciones secundarias. El uso de exceso de reactivos en SPOS (por lo general entre 3 a 5 equiv.) imposibilita el control de la reacción por seguimiento de la desaparición de los reactivos en solución.<sup>20</sup> Podrían utilizarse las herramientas tradicionales, pero sólo después de que el compuesto se haya escindido de la resina, por lo que la dificultad radica en el análisis de compuestos todavía unidos a la resina.

Para el análisis del avance de la reacción en SPOS se recurre a dos estrategias posibles. Por un lado, como mencionamos anteriormente, las técnicas analíticas convencionales en solución, después de la escisión del compuesto del soporte sólido. Por otro lado, el empleo de técnicas para las muestras todavía unidas a la fase sólida, donde directamente se analiza uno o más granos de resina.<sup>23</sup>

En el caso de la utilización de las técnicas convencionales en solución, existen ciertas limitaciones:

- la necesidad de realizar la ruptura de la unión producto-resina puede llevar horas y es un proceso irreversible,
- los reactivos empleados para la ruptura pueden contaminar la solución y de esta manera requerir una purificación antes de realizar la determinación analítica,
- algunos intermedios sintéticos pueden no ser lo suficientemente estables en las condiciones de escisión, impidiendo la interpretación de los resultados.

### ***Métodos en el grano:***

En los últimos años, se han ido desarrollando métodos alternativos específicamente diseñados para la química en fase sólida, que permiten estudiar estas reacciones de manera de lograr identificar las diferentes estructuras inmovilizadas al soporte sólido.

Los métodos usualmente empleados para determinar aparición o desaparición de un grupo funcional en SPOS son los ensayos colorimétricos. Estos ensayos *en el grano* son técnicas destructivas pero ampliamente usadas debido a su rapidez y simplicidad. Los más utilizados son el test cualitativo de ninhidrina<sup>24</sup> (test de Kaiser) y azul de bromofenol,<sup>25</sup> para determinar presencia de aminas primarias, y el reactivo de Ellman para tioles.<sup>26</sup>

La espectroscopia infrarroja (IR)<sup>27</sup> y Raman son técnicas rápidas y simples para la detección y caracterización cualitativa de diferentes grupos funcionales directamente en los granos de resina. El principio del seguimiento de las reacciones por IR se basa en la aparición o desaparición de los grupos funcionales durante la reacción. La espectroscopia IR no es una técnica analítica muy sensible y por lo tanto no es útil para la detección de bajas concentraciones de material. Sin embargo, si los intermediarios de reacción presentan bandas de absorción intensas y bien resueltas, es posible seguir el progreso de una transformación química en fase sólida con esta técnica.

El uso de espectrometría de masas para monitorear reacciones en fase sólida se hace a través del empleo de técnicas como MALDI-TOF<sup>28</sup> después de la ruptura *in situ* de unos pocos granos de resina. Si bien el compuesto es separado del soporte sólido, la ruptura se realiza directamente en el equipo, por eso el método se considera como *en el grano*. Las limitaciones de esta técnica son el alto costo del equipo y la utilidad restringida de compuestos cuya masa es mayor a 600. Sin embargo, la alta sensibilidad (un solo grano de resina es suficiente) ha aumentado la popularidad de este método.

El uso de RMN en SPOS es complicado debido al ensanchamiento de las señales provocado por dos factores. El primero es el movimiento restringido al tratarse de muestras sólidas y el segundo, la heterogeneidad de la muestra que produce microambientes, provocando que la susceptibilidad magnética de la muestra no sea uniforme. Sin embargo, es posible realizar un espectro de RMN si se suspende la resina en un solvente adecuado que permita su hinchamiento. Para tal fin se utiliza un solvente estándar de RMN, tal como el cloroformo deuterado. Esta técnica se denomina **RMN en fase gel**.

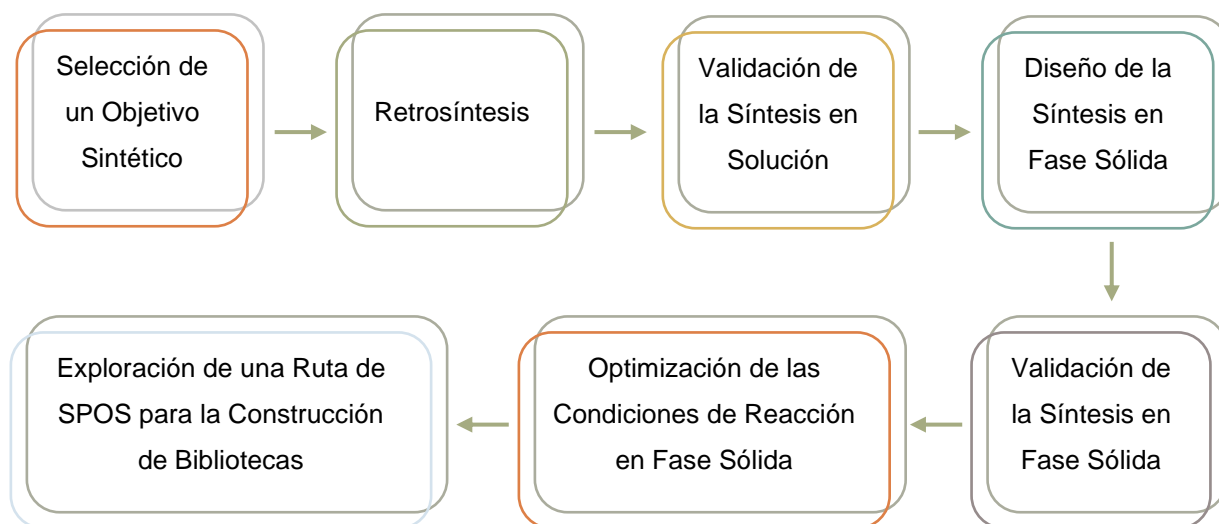
Se ha encontrado que la utilidad del RMN en fase gel se logra en núcleos como <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P, que presentan rangos amplios de desplazamientos químicos y, por lo tanto, el espectro es menos afectado por la amplitud de las señales, generando espectros suficientemente resueltos. En el caso de los RMN de <sup>13</sup>C en fase gel, las señales suelen estar lo suficientemente aisladas como para ofrecer la información necesaria para ayudar a la elucidación estructural.<sup>29</sup> La resolución del espectro mejora al aumentar la movilidad de las moléculas unidas al soporte. Es así como los compuestos unidos a resinas tipo PEG-PS generan mejores espectros que aquellos unidos a resinas de poliestireno comunes. Los espectros en fase gel de protones, aún en el caso de usar soportes bien solvatados y flexibles, presentan muy baja resolución, por lo tanto no sirven para caracterizar intermediarios unidos a soportes sólidos. Una técnica especialmente útil para compuestos en fase sólida es la RMN-*magic-angle spinning* (MAS).<sup>30</sup> Esta técnica requiere un accesorio especial, con el cual se mantiene la muestra precesionando en un ángulo específico con respecto al campo magnético.

#### 1.1.2.4 Síntesis Orgánica de Moléculas Pequeñas en Fase Sólida

Si bien la síntesis combinatoria de péptidos y otros polímeros naturales ha permitido crear numerosas colecciones de compuestos con una gran diversidad de estructuras y de actividades biológicas, la aplicación de estos productos está restringida debido, principalmente, a la imposibilidad de administrarse oralmente. Es por ello que surge la necesidad de crear bibliotecas combinatorias de moléculas orgánicas de bajo peso molecular.<sup>9</sup>

En el año 1992 Jonathan Ellman, produjo un punto de inflexión en el desarrollo de la química combinatoria creando una biblioteca en fase sólida de 1,4-benzodiazepinas, un tipo de compuesto clásico en la industria farmacéutica, demostrando que la síntesis de bibliotecas combinatorias de moléculas pequeñas podía ser adaptada a la fase sólida. A partir de allí, surgió esta nueva disciplina, la Síntesis Orgánica de Moléculas Pequeñas en Fase Sólida.

El proceso de planeamiento de síntesis en fase sólida de una biblioteca de compuestos orgánicos no poliméricos involucra diferentes pasos a seguir, que se detallan en el **Esquema 4**.<sup>20</sup>



**Esquema 4.** Proceso de planeamiento de síntesis en fase sólida de una biblioteca de compuestos orgánicos no poliméricos.

#### **Selección de un objetivo sintético y retrosíntesis**

La selección de la molécula orgánica a sintetizar dependerá de su aplicación potencial en algún campo específico y se basará en el proyecto químico individual. Una vez elegido el objetivo sintético, a través de un análisis

retrosintético se planteará una ruta sintética a partir de precursores comercialmente disponibles o fáciles de obtener.

### **Validación de la síntesis en solución**

Normalmente es conveniente realizar primero la síntesis en solución de todos los intermediarios y de la molécula objetivo con rendimientos entre buenos y muy buenos antes de realizar la secuencia en fase sólida. Se debe conocer la sensibilidad a la variación de los diferentes parámetros (temperatura, concentración, solvente) y es preferible contar con varias opciones experimentales para cada paso de síntesis. También esto permite conocer si se producen reacciones secundarias y subproductos en cada etapa y sus dependencias con la variación de los distintos parámetros.

### **Diseño de la síntesis en fase sólida**

Para que el diseño de una SPOS sea exitoso, se requiere la selección apropiada de algunas variables relacionadas a la misma, que no están presentes en la correspondiente planificación en química en solución.

1. **Elección del soporte sólido:** la matriz polimérica se elige generalmente siguiendo las preferencias personales del científico. Si bien las matrices de PS-DVB son las más comunes, las del tipo PEG-PS pueden ser adecuadas bajo determinadas circunstancias.
2. **Elección del linker:** si la molécula no contiene una funcionalidad adecuada para unirse al polímero, un enlace CH de la molécula objetivo puede ser reemplazada por un ligando *traceless* (ligandos que no dejan huellas). Si la molécula puede unirse directamente al grupo activo del soporte sólido, no se necesita ligando.<sup>31</sup>
3. **Elección de los grupos protectores:** la elección de los grupos protectores está influenciada tanto por la disponibilidad comercial como por el tipo de unión entre la molécula objetivo y el soporte sólido. Es preferible que éstos se eliminen simultáneamente con el soporte sólido al finalizar la síntesis.

4. **Condiciones de reacción:** generalmente se adaptan las condiciones usadas mediante química en solución. Los tiempos de reacción y cantidades de reactivos son usualmente incrementados.

### **Validación de la síntesis en fase sólida y optimización de las condiciones de reacción**

Una vez que la estrategia de síntesis ha sido diseñada, el paso siguiente para validar las condiciones de reacción ya probadas en solución, es seleccionar el soporte sólido, el *linker*, los ciclos de lavado y procedimientos de secado después de cada paso de reacción. La presencia de los diferentes intermediarios unidos a la resina se corrobora mediante los métodos analíticos ya sea *fuera del grano* como *en el grano*, y en el caso de que el compuesto esperado esté ausente se modifican las condiciones en forma apropiada. Los parámetros a variar son principalmente temperatura, tiempo, concentración y solvente. Si una reacción de la secuencia no puede ser transferida a la fase sólida después de haber modificado todas las variables posibles, se debe diseñar una ruta sintética alternativa, utilizando nuevos reactivos con distintos grupos protectores, otro soporte sólido u otro *linker*. Si después de todos estos cambios el producto de reacción está ausente, la estrategia de SPOS debe ser cambiada radicalmente, con una nueva ruta sintética ya validada mediante química en solución o desecharla completamente.

### **Generación de la biblioteca**

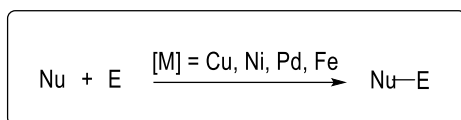
Para la generación de una biblioteca de compuestos, una vez optimizada la secuencia sintética, se deben variar los bloques de construcción. La selección de los diferentes bloques de construcción se realiza de acuerdo a la disponibilidad comercial y por diseño racional de la biblioteca sintética planificada.

## 1.2 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO

Las reacciones de acoplamiento cruzado se han convertido en un elemento básico de la síntesis orgánica moderna. Aunque muchos tipos de reacciones de acoplamiento cruzado se conocen desde hace varias décadas, los avances en los últimos tiempos han aumentado considerablemente su alcance y sentido práctico.

La importancia de estas reacciones se refleja en la gran variedad y cantidad de publicaciones surgidas durante los últimos años,<sup>32</sup> así como también, en su amplia aplicación para la síntesis de productos naturales y en la industria química para la síntesis de fármacos, agroquímicos, y polímeros.<sup>33</sup>

Las **reacciones de acoplamiento cruzado** consisten en la combinación de un nucleófilo orgánico (Nu) (generalmente un compuesto organometálico) con un electrófilo orgánico (E) (generalmente un halogenuro o un pseudohalogenuro) originando un compuesto en el cual se produce la formación de un nuevo enlace. Estas reacciones son catalizadas por metales de transición, siendo los más utilizados los complejos de cobre (Cu), níquel (Ni), paladio (Pd) y hierro (Fe) (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Esta metodología se convirtió en las últimas cuatro décadas en uno de los métodos más ampliamente utilizados para la formación de enlace C-C y C-Het (heteroátomo) gracias a su sencillez y eficacia. Esta gran capacidad transformadora ha convertido a este tipo de reacciones en un instrumento habitual en los procesos sintéticos. No obstante, no se trata solo de una metodología ampliamente establecida, sino que es también una herramienta en continua evolución. El desarrollo de nuevos procesos más eficientes y eficaces, con mayor estereo- y regiocontrol, el empleo de catalizadores menos costosos y menos tóxicos y el descubrimiento de nuevos aspectos mecanísticos de los

procesos, hacen que las investigaciones en esta línea continúen siendo muy interesantes desde el punto de vista de la química básica o aplicada.

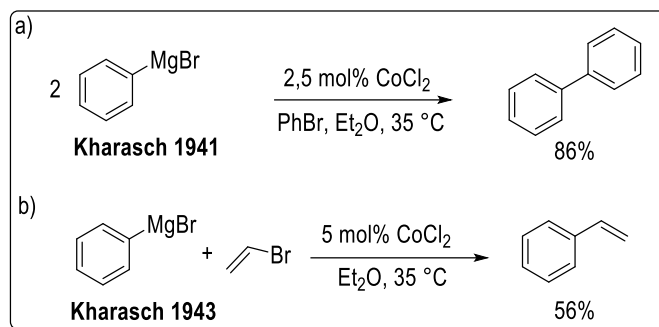
Una muestra de la relevancia que han tenido las reacciones de formación de enlaces C-C para la construcción de estructuras moleculares de distinta complejidad, ha sido el reconocimiento mediante la concesión por la Fundación Nobel y la Real Academia Sueca de las Ciencias, del premio Nobel en Química 2010 a los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus aportes a esta área.

### **1.2.1 Breve Repaso Histórico de las Reacciones de Acoplamiento Cruzado**

El objetivo de esta sección de la introducción es exponer, lo más brevemente posible, los trabajos más relevantes en el establecimiento de los fundamentos de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Si bien en el año 1905 Ullman demostró que cantidades catalíticas de Cu podían promover el acoplamiento de fenoles con halogenuros de arilo, el uso de catálisis metálica para la formación de enlaces C-C, durante la primera parte del siglo XX permaneció, de alguna manera, como un concepto difícil de alcanzar.<sup>34</sup>

La primera investigación sistemática sobre el acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) catalizado por metales de transición aparece en los años cuarenta y están basada en los trabajos de Kharasch. En 1941 Kharasch describe la combinación de reactivos de Grignard (Nu) y halogenuros de arilo (E) empleando cantidades catalíticas de CoCl<sub>2</sub>, MnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub> y NiCl<sub>2</sub> para dar como resultado una reacción de homoacoplamiento<sup>35</sup> (**Esquema 6a**). En el año 1943, este trabajo se extendió al uso de bromuro de vinilo en lugar de bromobenceno, bajo las mismas condiciones.<sup>36</sup> En este caso no se obtuvo el producto de homoacoplamiento, sino que resultó en el primer reporte de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición (**Esquema 6b**).



**Esquema 6.** a) Homoacoplamiento de un reactivo de Grignard catalizado por Co. b) Acoplamiento cruzado de bromuro de vinilo con un reactivo de Grignard catalizado por Co.

Durante la década del 50 las reacciones de acoplamiento cruzado mostraron importantes limitaciones derivadas del escaso control que se podía ejercer sobre diversos procesos secundarios,<sup>37</sup> tales como el homoacoplamiento del electrófilo o del nucleófilo, la deshalogenación del electrófilo, la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno<sup>38</sup> y los equilibrios de intercambio metal-halógeno.<sup>39</sup> Además, estas reacciones resultaban todavía ineficaces debido a su baja capacidad de superar los problemas relacionados con la regioquímica y selectividad.

Más de 20 años después de las publicaciones de Kharasch llegó el siguiente gran avance en el área del acoplamiento cruzado. En 1968 Richard F. Heck reportó que se podría lograr la arilación de alquenos mediante el uso de un reactivo de organomercurio con un catalizador de Pd.<sup>40</sup> Moritani y Fujiwara publicaron una modificación de esta reacción, también catalizada por Pd, dando a conocer el acoplamiento directo entre arenos y alquenos, primero en presencia de cantidades estequiométricas de compuestos de Pd<sup>41</sup> y más tarde usando cantidades catalíticas.<sup>42</sup>

Aunque, como ya mencionamos, la interacción de los reactivos de Grignard con halogenuros orgánicos fue publicada en 1941 por Karasch y colab., la motivación para el inicio de una intensa investigación en esta área se dio en 1971 luego de una serie de trabajos publicados por Kochi y colaboradores.

Basándose en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Co publicada por Kharasch, Kochi llevó a cabo una reacción catalizada por Fe entre electrófilos C(sp<sup>2</sup>)-Br y reactivos de Grignard.<sup>43</sup> Demostró que los catalizadores solubles que contienen Ag, Fe, o Cu eran extremadamente eficaces para este acoplamiento.

Ese mismo año, Mizoroki y su grupo de trabajo publicaron una reacción relacionada a la reportada en 1968 por Heck que no requería el uso de reactivos tóxicos de arilmercurio, estaño o plomo. Hallaron que era posible la formación de enlaces C-C entre etileno o alquenos monosustituídos y iodobencenos usando cantidades catalíticas de PdCl<sub>2</sub> o catálisis heterogénea con Pd.<sup>44</sup> Simultánea e independientemente, Heck publicó la reacción catalizada por Pd de halogenuros de arilo con alquenos en la presencia de una amina impedida como base.<sup>45</sup> El trabajo de Heck y Mizoroki dio origen a lo que se conoce como reacción de Mizoroki–Heck.<sup>46</sup> Esta reacción es una de las reacciones catalizadas por Pd más importantes para la síntesis de estirenos y estilbenos, a través del acoplamiento de olefinas con diversos electrófilos (halogenuros de arilo, alqueno y derivados de hidroxiaenos) y será descrita con mayor profundidad en la sección 1.4 del presente trabajo.

En 1972, de manera independiente, los grupos de Corriu y Masse,<sup>47</sup> y de Tamao y Kumada<sup>48</sup> describieron la reacción de acoplamiento, catalizada por Ni, de reactivos de Grignard con halogenuros de arilo y alqueno. Tamao y Kumada fueron los primeros en demostrar los efectos de la adición de ligandos de fosfina a los catalizadores en las reacciones de acoplamiento cruzado (**Esquema 7**).<sup>49</sup>

En 1975 el acoplamiento catalizado por Pd de acetilenos con halogenuros de arilo o vinilo fue descrito simultáneamente por tres grupos independientes: Sonogashira,<sup>50</sup> Cassar<sup>51</sup> y Heck.<sup>45</sup> Las condiciones reportadas por Sonogashira, utilizando Cu como co-catalizador resultó en condiciones extremadamente suaves en comparación con las condiciones no co-catalizadas de Cassar y Heck.

Hasta 1976, el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado estaba focalizado en el uso de reactivos de Grignard como nucleófilos, con la excepción de los descubrimientos de Mizoroki, Heck y Sonogashira. Sin embargo, en 1976, Negishi demostró que otros reactivos organometálicos podían ser utilizados como nucleófilos. Primero dio a conocer sus resultados en el uso de reactivos de organoaluminio y luego de arilzinc, en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Ni y Pd,<sup>52</sup> esta última reacción es conocida como la reacción de Negishi.<sup>53</sup>

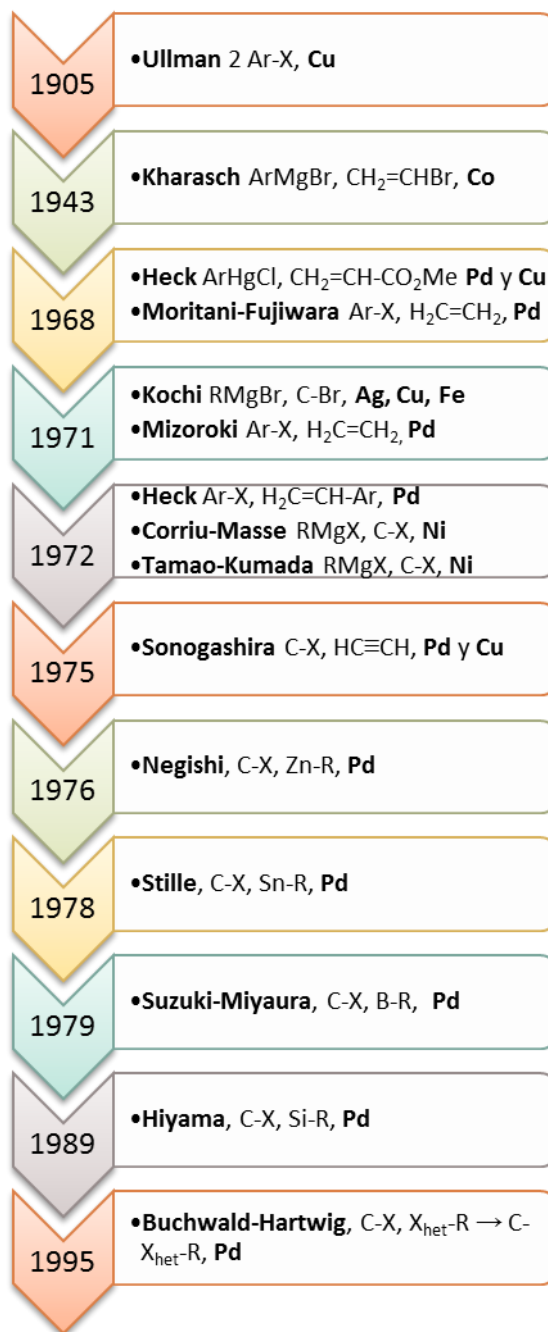
Continuando con la investigación sobre el uso de nucleófilos alternativos, Kosugi y Migita,<sup>54</sup> seguidos por Stille,<sup>55</sup> reportaron el acoplamiento cruzado involucrando reactivos de organoestaño. Por otro lado, y siguiendo la investigación de Murahashi sobre una estrategia de transmetalación utilizando trialcoxiboranos,<sup>56</sup> Suzuki dio a conocer su descubrimiento de los efectos beneficiosos de adicionar bases a las reacciones de acoplamiento cruzado de alquencilboranos con halogenuros de arilo catalizadas por Pd (Reacción de Suzuki–Miyaura).<sup>57</sup>

Luego de la introducción de los reactivos de organoboro, Hiyama reportó la eficiencia de las reacciones de acoplamiento cruzado de arilsilanos y halogenuros de arilo utilizando aditivos fluorados.<sup>58</sup> Esta reacción será descrita con mayor profundidad en la sección 1.3 de la presente Tesis.

Para 1989 ya era posible obtener enlaces C-C a través de reacciones de acoplamiento cruzado utilizando una gran variedad de reactivos organometálicos.

El siguiente avance se produjo con los descubrimientos independientes de Buchwald y Hartwig quienes

demonstraron que también era posible la formación de enlaces C–N a través de reacciones de acoplamiento cruzado de aminas libres con halogenuros de arilo



**Esquema 7.** Línea del tiempo del descubrimiento y desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales.

(aminación de Buchwald–Hartwig).<sup>59</sup> Esta metodología también fue ampliada para la formación de enlaces C-O y C-S.

A raíz de la publicación de estos trabajos, el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición sufrió un crecimiento espectacular. En apenas 10-20 años las posibilidades de aplicación de estas reacciones se multiplicaron en cuanto a tipos de enlaces formados y naturaleza del nucleófilo o del electrófilo empleado (**Esquema 7**).

### **1.2.2 Consideraciones Generales Acerca del Pd Como Catalizador**

Los primeros trabajos que conciernen al empleo de cantidades catalíticas de Pd se remontan a finales del siglo XIX-principios del siglo XX, principalmente en lo que respecta a procesos de oxidación y de reducción, no obstante no era uno de los metales de transición más difundidos. No fue sino hacia 1959, con el descubrimiento de la oxidación de Wacker, que el Pd comenzó a tener una mayor participación en la química orgánica. Si bien este proceso comenzó utilizando Pd en cantidades estequiométricas, pocos años después se llevó a cabo su versión catalítica.<sup>60</sup>

Estos descubrimientos abrieron las puertas para el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C catalizada por Pd, y desde entonces el número de transformaciones químicas llevadas a cabo con este metal como catalizador ha crecido enormemente. Actualmente, las reacciones catalizadas por Pd, forman parte de los métodos estándar para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo<sup>61</sup> a nivel académico e industrial. Esto se debe a que la utilización de Pd como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado brinda varias ventajas sintéticas. Por un lado, por lo general requieren condiciones de reacción suaves lo que permite minimizar la formación de productos secundarios no deseados y, en consecuencia, se obtienen altas selectividades de reacción. Además, la catálisis de Pd permite la utilización de una gama más amplia de sustratos que las reacciones catalizadas por Cu u otros metales. Gracias a esto es posible construir moléculas orgánicas complejas de manera eficiente y en menos pasos que cuando se desarrollan mediante las reacciones estequiométricas tradicionales.

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

iron 26 Fe 55.845	cobalt 27 Co 58.933	nickel 28 Ni 58.693	copper 29 Cu 63.546	zinc 30 Zn 65.38
ruthenium 44 Ru 101.07	rhodium 45 Rh 102.91	palladium 46 Pd 106.42	silver 47 Ag 107.87	cadmium 48 Cd 112.41
osmium 76 Os 190.23	iridium 77 Ir 192.22	platinum 78 Pt 195.08	gold 79 Au 196.97	mercury 80 Hg 200.59

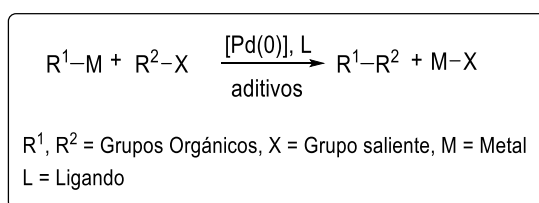
**Figura 10.** Elementos del grupo 10 de la tabla periódica.

Los estados de oxidación más frecuentes del Pd son 0 y +2, aunque también son posibles los estados +1, +3 y +4.

### 1.2.3 Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Pd

Si bien existe un variado espectro de reacciones donde el Pd actúa como catalizador, las reacciones de acoplamiento cruzado son consideradas uno de los conjuntos de transformaciones sintéticas más importantes de la química orgánica moderna.

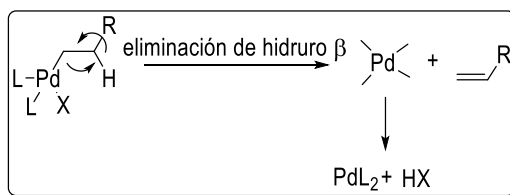
Estas reacciones se pueden representar de manera general mediante la ecuación del **Esquema 8**, en la que un reactivo organometálico  $R^1\text{-M}$  constituye la especie nucleofílica y un compuesto orgánico  $R^2\text{-X}$  es el componente electrofílico del proceso.



**Esquema 8.** Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad: yoduro > bromuro > cloruro), pero también pueden utilizarse pseudohalogenuros de tipo sulfonato (mesilato, tosilato, triflato o nonaflato), sales de diazonio, etc.

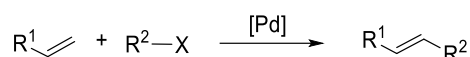
Es importante que el grupo orgánico no tenga hidrógenos en  $\beta$  ya que una reacción competitiva con el acoplamiento cruzado es la  $\beta$ -eliminación de hidruro (**Esquema 9**).<sup>62</sup> Sin embargo en la actualidad ya se ha descrito el uso de halogenuros de alquilo como electrófilo para estas reacciones.<sup>63</sup>



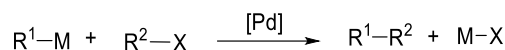
**Esquema 9.** Eliminación de hidruro  $\beta$ .

La mayor parte de las reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por Pd se pueden clasificar en función de la naturaleza del componente nucleofílico.

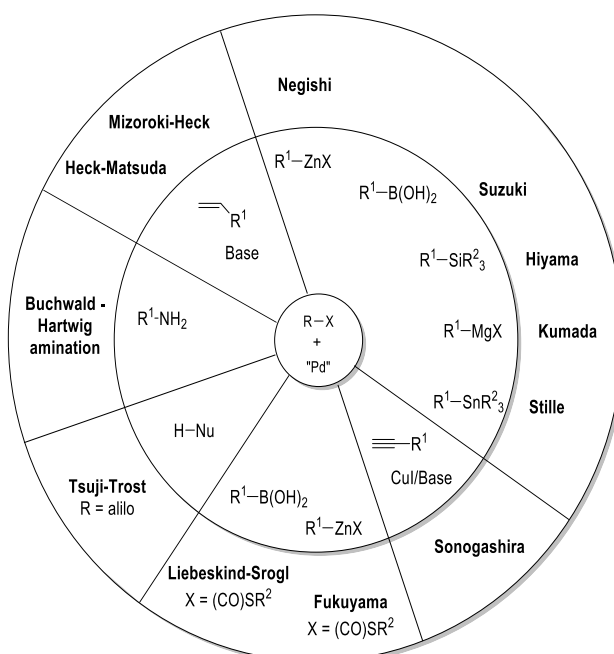
I. Reacciones de tipo Heck, en las que el nucleófilo es un enlace múltiple C-C.



II. Transformaciones en la que el nucleófilo es una especie organometálica.



Existe una importante diversidad de compuestos organometálicos que pueden ser utilizados en la reacción de acoplamiento cruzado: derivados de magnesio, zinc, cobre, estaño, silicio, zirconio, aluminio y boro. Además, recientemente se ha descubierto que también se pueden emplear alcoholes y aminas como nucleófilos. El **Esquema 10** da una visión general de las reacciones aplicadas con mayor frecuencia.<sup>32</sup>

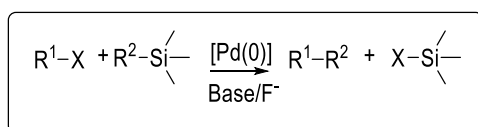


**Esquema 10.** Vista general de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd más empleadas.

**Fuente:** Köhler, K.; Wussow, K.; Wirth, A. S., "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – A General Introduction" en *"Palladium-Catalyzed Coupling Reactions"*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2013; p 5.

### 1.3 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE HIYAMA

Una reacción interesante de acoplamiento cruzado catalizada por Pd para la formación de enlaces C-C es el acoplamiento de Hiyama.<sup>64</sup> Esta reacción implica el acoplamiento entre halogenuros de arilo, alquenilo o alquilo con distintos compuestos de organosilicio (**Esquema 11**). En general, además de la catálisis de Pd, el acoplamiento de Hiyama requiere la activación del enlace C-Si por una fuente de fluoruros o una base.



**Esquema 11.** Esquema general de la reacción de acoplamiento cruzado de Hiyama.

La utilización de organosilanos ha surgido como una alternativa viable a los métodos de acoplamiento cruzado más convencionales, y han sido empleados en una serie de síntesis de productos naturales.<sup>65</sup>

Los compuestos orgánicos derivados del silicio ofrecen una serie de ventajas en comparación con otros tipos de reactivos organometálicos:<sup>66</sup>

En primer lugar son compuestos que poseen baja toxicidad en comparación con los reactivos organoestánnicos. Esto es así ya que en el tratamiento de residuos, los compuestos sililados se oxidan en última instancia a gel de sílice biológicamente inactivo y amigable con el medio ambiente.<sup>67</sup>

Por otro lado, los compuestos de organosilicio son, por lo general, altamente estables debido a la baja polaridad del enlace carbono-silicio, lo que hace que este tipo de compuestos resulten de fácil manejo. Esta alta estabilidad justifica también el hecho de que los reactivos de silicio resulten menos reactivos que otros organometálicos y consecuentemente, es de esperar una alta quimioselectividad en las reacciones.

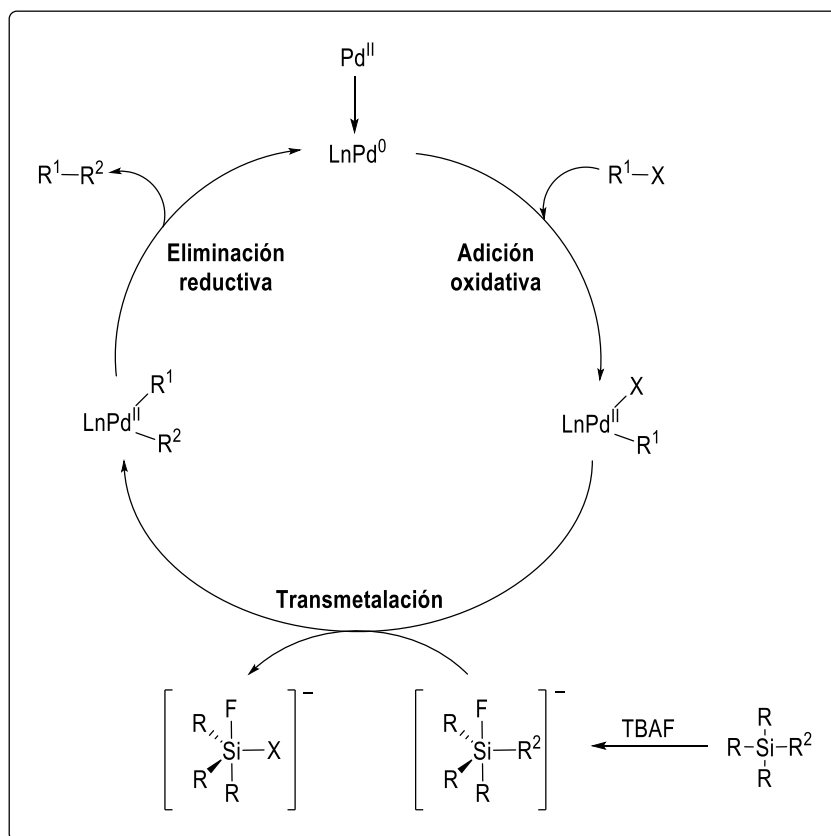
Otro aspecto importante es que existe una amplia gama de compuestos orgánicos de silicio disponibles comercialmente y éstos son generalmente más económicos debido a la gran abundancia natural de silicio.

### 1.3.1 Mecanismo Propuesto para la Reacción de Hiyama

El ciclo catalítico simplificado que se postula para explicar esta reacción comparte las tres etapas fundamentales del ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (**Esquema 12**).

La especie catalíticamente activa es un complejo de Pd(0) que puede haber sido añadido al medio de reacción  $[\text{LnPd}^0]$  o puede haberse obtenido *in situ* por reducción a partir de un complejo de Pd(II). Esto se conoce como la **activación del precatalizador**.

- 1) El primer paso del ciclo es la **adición oxidativa** del halogenuro orgánico ( $\text{R}^1\text{-X}$ ) al complejo  $\text{LnPd}^0$ , obteniéndose así una especie de Pd(II)  $[\text{R}^1\text{PdXLn}]$ . Como tendencia general, esta etapa requiere de especies de Pd ricas en electrones que reaccionen con grupos electrófilos.
- 2) A continuación tiene lugar la etapa de **transmetalación** del grupo orgánico unido al silicio ( $\text{R}^2\text{-Si}$ ) hacia el Pd, sustituyendo al halógeno. En este punto, los dos fragmentos que posteriormente darán lugar al producto de acoplamiento, quedan unidos al centro metálico  $[\text{R}^1\text{PdR}^2\text{Ln}]$ . La transmetalación ocurre formalmente con grupos orgánicos nucleofílicos, por lo que suele verse favorecida con complejos de Pd voluminosos y deficientes de electrones, al igual que la próxima etapa de eliminación reductiva.<sup>68</sup>
- 3) Por último, a través de una **eliminación reductiva**, se da simultáneamente la formación del producto de acoplamiento ( $\text{R}^1\text{-R}^2$ ) y la regeneración de la especie catalíticamente activa, el complejo de Pd(0).

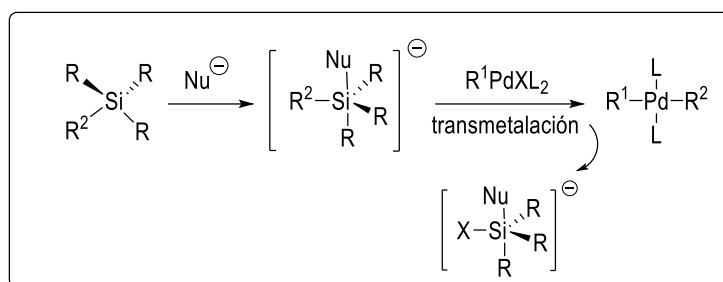


**Esquema 12.** Mecanismo general del acoplamiento cruzado de halogenuros orgánicos con organosilanos, promovido por la presencia de TBAF.

A pesar de que el silicio es un elemento ampliamente utilizado en química orgánica, y de las ventajas que ofrecen los organosilanos frente a otros reactivos organometálicos usados tradicionalmente en reacciones de acoplamiento cruzado, los derivados de silicio no fueron considerados de interés en un primer momento para este tipo de acoplamientos. Esto se debió a que, aunque al igual que el estaño, el silicio está localizado en el Grupo 14 de la Tabla Periódica y ambos elementos tienen una electronegatividad similar ( $\text{Sn}=1.96$ ;  $\text{Si}=1.90$ ), los organosilanos tetracoordinados, contrariamente a los organoestannanos, no son capaces de transferir sus grupos al Pd.<sup>69</sup>

La situación cambió definitivamente a finales de los años 80 cuando Hiyama demostró que los organosilanos podían participar en reacciones de acoplamiento cruzado si se usaba un activador nucleofílico cuya función sería la de generar *in situ* una especie de silicio pentacoordinada que sí transmetalaba con el Pd (**Esquema 13**).<sup>70</sup> De esta manera la baja nucleofilia de los compuestos de silicio tetracoordinados se ve aumentada mediante el tratamiento con un anión activante (Nu). Este intermedio de reacción

pentacoordinado es característico y distintivo en los acoplamientos a través de organosilanos y es clave en el ciclo catalítico de dicho proceso.<sup>71</sup>



**Esquema 13.** Formación de la especie pentacoordinada de silicio y posterior transmetalación de la misma con el Pd.

En las reacciones de acoplamiento de organosilanos catalizadas por Pd, la etapa determinante del ciclo catalítico es la transmetalación. La eficacia de la transmetalación en el mecanismo de la reacción depende en gran medida de la hibridación que presente el átomo de silicio, así como de los sustituyentes que se encuentren unidos a dicho centro metálico.

### 1.3.2 Limitaciones de la Reacción de Hiyama

Una limitante de este tipo de reacciones es la necesidad de utilizar fluoruros con el fin de activar los reactivos orgánicos de silicio. Los fluoruros resultan muy eficaces para activar los organosilanos, pero pueden resultar incompatibles con ciertas funcionalidades presentes en los fragmentos a acoplar. El ion fluoruro es una base fuerte, por lo tanto los grupos protectores sensibles a las bases, protones ácidos presentes y algunos grupos funcionales pueden verse afectados por la adición de este activador. Por ejemplo los fluoruros pueden escindir cualquier grupo protector de silicio (por ejemplo los éteres de sililo),<sup>72</sup> los cuales son utilizados con mucha frecuencia en síntesis orgánica.

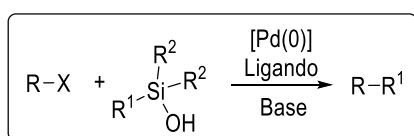
Para superar este problema, muchos grupos de investigación han recurrido a la utilización de otros aditivos básicos para la activación, o el uso de un reactivo de organosilano diferente, lo que llevó a las múltiples variaciones de la reacción de Hiyama original.

### 1.3.3 Modificaciones de la Reacción de Hiyama

A lo largo de los años han surgido algunas variaciones de las condiciones tradicionales de reacción. Por ejemplo, en 1997 Hiyama reportó el acoplamiento de alquencilorosilanos con halogenuros orgánicos, utilizando NaOH como activante básico.<sup>73</sup> Entre 1999 y 2000, describió los primeros acoplamientos de aril mono-,<sup>74</sup> di- y trisilanoles<sup>75</sup> con ioduros arílicos usando Ag<sub>2</sub>O como activante. La reacción transcurrió con buenos rendimientos, aunque requería tiempos de reacción largos y temperaturas elevadas.

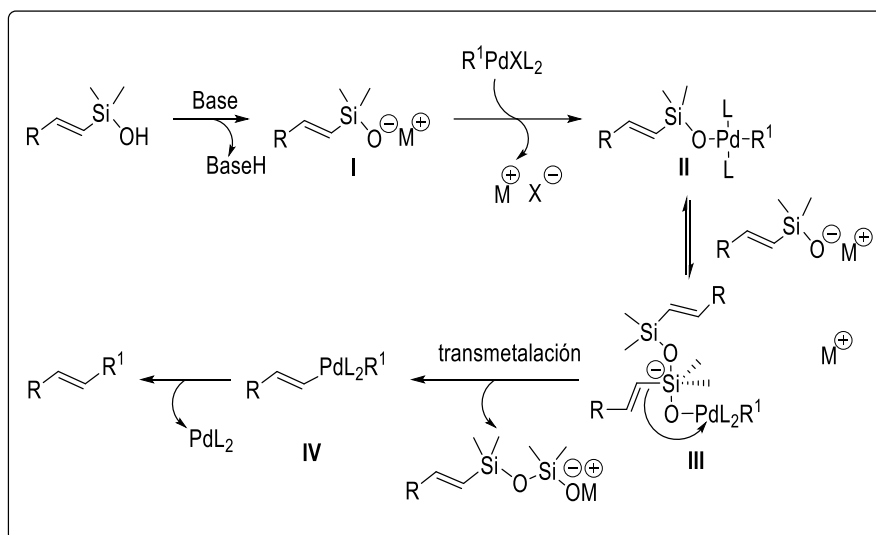
Otra clase de acoplamiento de Hiyama libre de fluoruros incluye el uso de co-catalizadores y bases tales como K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub><sup>76</sup> generando condiciones de reacción suaves.

La reacción de **Hiyama-Denmark** es una modificación de la reacción de Hiyama en la cual se produce el acoplamiento de silanoles desprotonados con halogenuros de vinilo o arilo mediante catálisis de Pd (**Esquema 14**).<sup>77</sup> Al igual que los ejemplos anteriores, al no requerir una fuente de fluoruro como activante, la reacción es compatible con sustratos que posean grupos protectores sililados. Denmark demostró que bases como NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o KOSiMe<sub>3</sub> son alternativas viables al fluoruro.



**Esquema 14.** Esquema general de la reacción Hiyama-Denmark.

El mecanismo de esta reacción<sup>78</sup> sugiere que todo lo que se necesita para activar el organosilano es la formación de un silanolato, no siendo necesaria la presencia de una especie de silicio pentavalente (**Esquema 15**). La desprotonación del silanol posibilita una nueva vía de activación. La base conjugada del alcohol cumple dos funciones. En primer lugar, el silanolato **I** podría desplazar el haluro de la especie organopaladio-X para generar un complejo de paladio-silanolato (**II**). Luego, otra molécula de silanolato podría activar el complejo **II** a través de la formación de una especie siliconato pentacoordinado **III**, que debe ser capaz de someterse a la transmetalación.

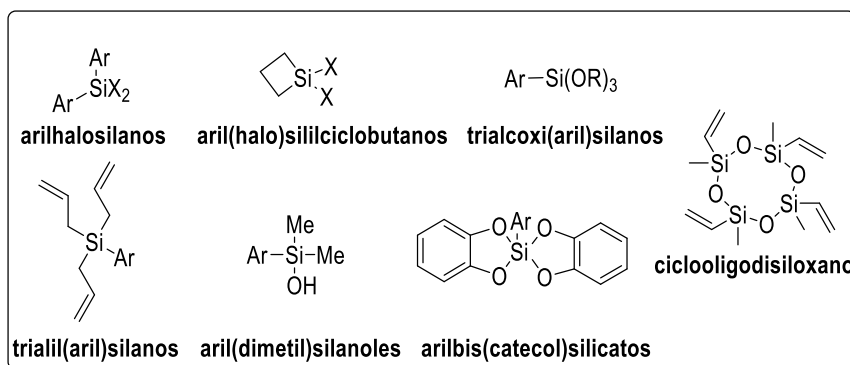


**Esquema 15.** Mecanismo de activación de la reacción de Hiyama-Denmark por bases.

### 1.3.4 Variables Experimentales de la Reacción de Hiyama

Como sucede con todas las reacciones de acoplamiento cruzado, existen muchas variables que son críticas para el éxito del proceso.

**Silanos:** Existe una amplia variedad de precursores orgánicos de silicio que pueden ser utilizados para la reacción de Hiyama.<sup>79</sup> Varios tipos de organosilanos tales como fluor- y cloro-alquilsilanos han sido utilizados para la reacción de acoplamiento. Los avances recientes logrados en esta reacción a partir de la utilización de especies de silicio conteniendo heteroátomos (especialmente siloxanos, polisiloxanos y silanoles), han ampliado su uso (**Figura 11**).<sup>80</sup> Los trialcoxisilanos, se encuentran dentro de la familia de organosilanos más utilizados para estas reacciones ya que son compuestos muy estables, de bajo peso molecular, no tóxicos, económicos y comercialmente asequibles. Durante este trabajo de tesis utilizaremos, en la mayoría de los casos, ariltrietoxisilanos.



**Figura 11.** Compuestos derivados de silicio empleados en reacciones de Hiyama.

**Fuentes de Pd:** Para el acoplamiento cruzado a base de silicio se pueden utilizar todas las fuentes de Pd empleadas para otras reacciones de acoplamiento cruzado como Stille y Suzuki.

**Catalizador de Pd(0).** Estos catalizadores evitan la necesidad de la reducción *in situ* para formar una especie catalítica activa. Poseen diferentes grados de sensibilidad al aire y van desde los catalizadores más robustos [Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>•CHCl<sub>3</sub> y sus congéneres], hasta los más sensibles al aire [Pd(P-*t*Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y entre medio de estos, siendo uno de los más comunes y utilizado, encontramos el Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

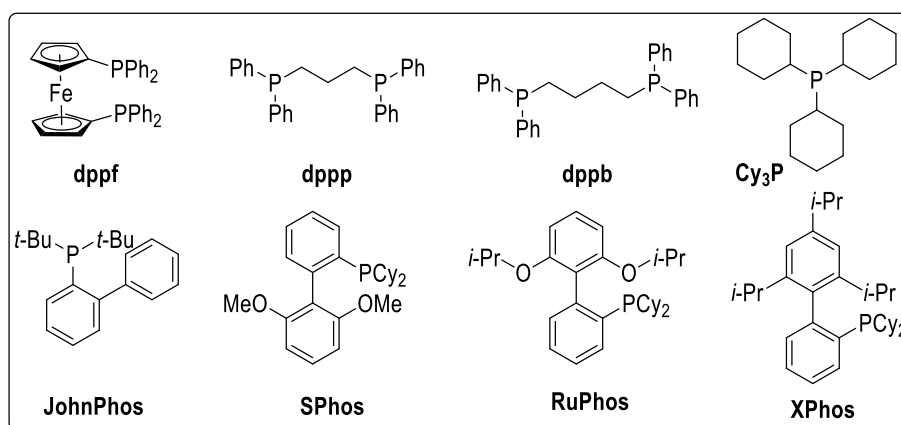
También se han utilizado nanopartículas de Pd generadas *in situ*. Estos catalizadores de Pd sin ligandos tienen alta actividad, pero suelen tener un bajo número de *turnovers* (TON) debido a la precipitación de Pd negro.

**Catalizadores de Pd(II).** Tienen la ventaja de ser estables al aire y generalmente son más económicos que los de Pd(0). Están disponibles en dos variedades: sales inorgánicas [PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] y complejos con ligandos [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, [PdCl(alil)]<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(*t*-Bu<sub>2</sub>POH)<sub>2</sub>]. Los compuestos de Pd(II) más utilizados son Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> los cuales se reducen fácilmente a Pd(0).

**Ligandos:** En muchos casos, en las reacciones de acoplamiento cruzado también es necesaria la presencia de ligandos para estabilizar el complejo del catalizador. La naturaleza de los mismos juega un papel primordial, tanto en la estabilidad como en la reactividad del catalizador.

A lo largo de las últimas dos décadas se han desarrollado ligandos con nuevas estructuras para las transformaciones catalizadas por Pd que han permitido ampliar el alcance de los sustratos y condiciones de reacción más suaves (reducción de la carga del catalizador y de la temperatura).

En su mayor parte, la elección del ligando está determinada por la característica del electrófilo y en menor medida por el grupo orgánico unido al silicio. En el caso de utilizar ioduros en el electrófilo, al ser los sustratos más reactivos, no se requiere en general la adición de ligandos, aunque a menudo es necesaria la utilización de algún tipo de estabilizante de las especies de Pd(0) para prevenir la descomposición del catalizador. En el caso de bromuros, cloruros y sulfonatos, para facilitar la adición oxidativa del halogenuro orgánico hacia la especie de Pd(0), es necesaria la utilización de ligandos de fosfina con diferentes propiedades tanto electrónicas como estéricas. Los ligandos con mayor capacidad donora  $\sigma$  suele favorecer la etapa de adición oxidativa mientras que los ligandos donores  $\sigma$  débiles tienden a facilitar la etapa de transmetalación. En el caso de emplear fosfinas poco dadoras, influye en la velocidad de reacción favoreciendo la etapa de eliminación reductiva puesto que disminuye la densidad electrónica en torno al metal. Entre los ligandos más débiles se encuentran las triarilfosfinas como trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, tri(2-furil)fosfina, bis(1,4'-difenilfosfino)butano (dppb), bis(1,1'-difenilfosfino)propano (dppp), y bis(1,1'-difenilfosfino)ferroceno (dppf). Entre las fosfinas más voluminosas y más ricas en electrones se encuentran la triciclohexilfosfina (PCy<sub>3</sub>) y tri-*tert*-butilfosfina (P-*t*Bu<sub>3</sub>), y los ligandos de fosfina biarilicas (JohnPhos, SPhos, XPhos, RuPhos) (**Figura 12**).



**Figura 12.** Ligandos utilizados para la reacción de Miyaura de haluros menos reactivos.

**Solventes:** Para la reacción de Hiyama se ha utilizado una gran variedad de solventes que van desde hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno) hasta éteres (THF, dioxano, DME), disolventes apróticos dipolares (DMF, DMSO) y agua. El THF y la DMF son los solventes por elección. El agua se utiliza por lo general en presencia de activantes alcalinos.

**Aditivos:** Se han utilizado aditivos para resolver problemas específicos. Por ejemplo, se emplearon sales de cobre para suprimir la protodesililación o para facilitar la etapa de transmetalación.<sup>81</sup> Otro ejemplo es el empleo de sales de tetrabutilamonio<sup>82</sup> u óxido de trifenilfosfina<sup>83</sup>, para estabilizar nanopartículas de Pd(0) y así extender su vida útil.

**Activantes de los reactivos de silicio:** Como comentamos anteriormente, una gran mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado a base de silicio conocidas requieren una fuente de fluoruro para activar el silicio para que ocurra la transmetalación. Las fuentes más comúnmente utilizadas son los fluoruros de tetraalquilamonio solubles, como por ejemplo, TBAF•3H<sub>2</sub>O (fluoruro de tetrabutilamonio), TMAF•4H<sub>2</sub>O (fluoruro de tetrametilamonio) y TEAF•2H<sub>2</sub>O (fluoruro de tetraetilamonio). La actividad de la fuente de fluoruro depende tanto del tamaño del catión amonio, así como también del nivel de hidratación.

Como ya se mencionó, el advenimiento de la utilización de organosilanoles para este tipo de reacciones, junto con el descubrimiento de una nueva vía mecanística que implica la base conjugada de las sales de silanolato, introdujo una nueva clase de activantes: las bases fuertes.

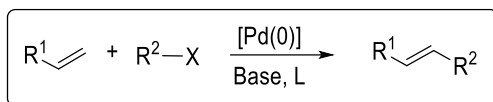
## 1.4 REACCIÓN DE HECK (O MIZOROKI-HECK)

---

La reacción de olefinación de Heck constituye uno de los métodos más versátiles para la formación de enlaces Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup>,<sup>84</sup> resultando muy atractivo para la producción industrial de productos de química fina tales como, herbicidas, protectores solares, absorbentes UV, entre otros.<sup>85</sup> Además, se han desarrollado aplicaciones muy elegantes en el campo de la síntesis asimétrica o en la síntesis total de productos naturales complejos. El potencial de esta

reacción sigue bajo estudio como se demuestra por un total de más de 7.000 publicaciones entre 1971 y 2011.<sup>86</sup>

La **reacción de Heck** es una reacción química entre un halogenuro insaturado (o un triflato) con un alqueno en presencia de una base y un catalizador de Pd, para formar un nuevo compuesto olefínico (**Esquema 16**).<sup>45</sup>



**Esquema 16.** Esquema general de la reacción de Heck.

Como mencionamos anteriormente, a diferencia de las demás reacciones de acoplamiento, la reacción de Heck no necesita de un compuesto organometálico, por lo que formalmente puede ser considerada una reacción de activación de enlace C-H.

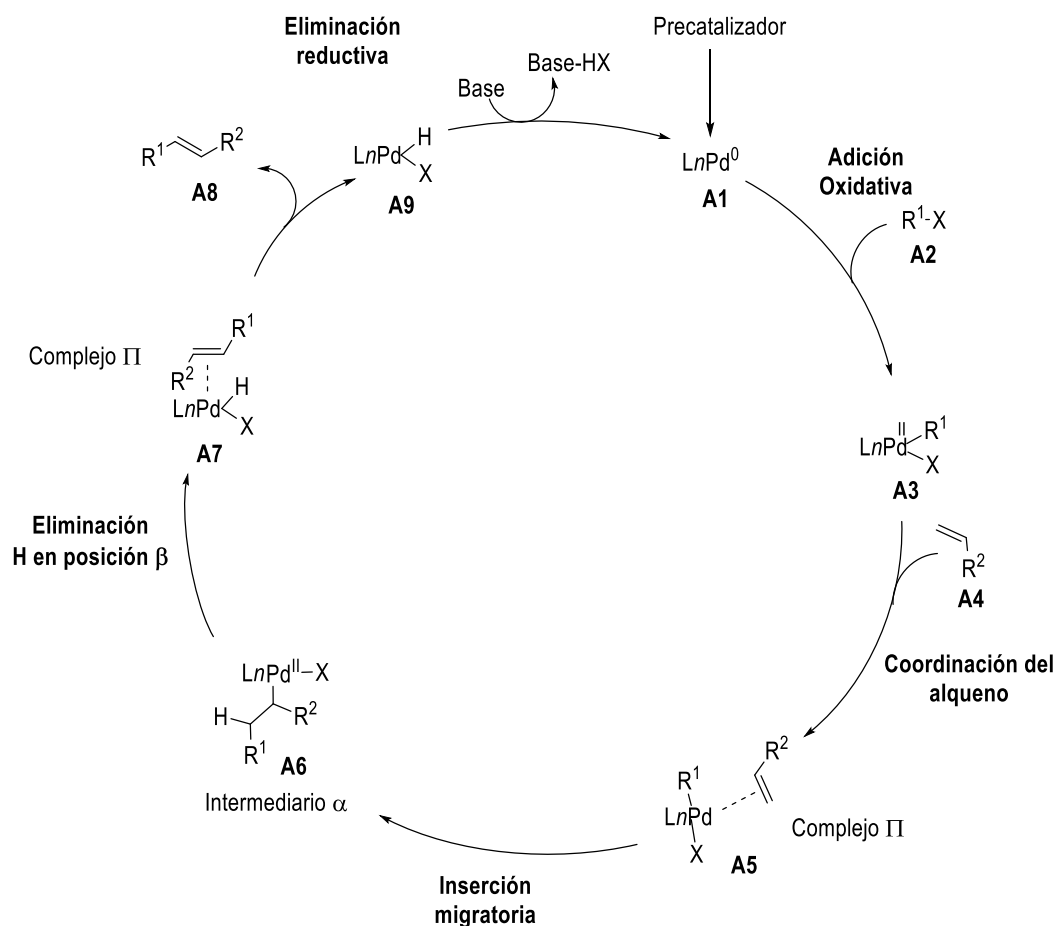
#### 1.4.1 Mecanismo Propuesto para la Reacción de Heck

El ciclo catalítico más ampliamente aceptado para la reacción de Heck se muestra de manera simplificada en el **Esquema 17**. Generalmente, el Pd utilizado para la reacción se encuentra en su estado de oxidación Pd(II), por lo que la especie activa de Pd(0) (**A1**) se genera *in situ* a partir de la reducción de este precursor. En el acoplamiento de Heck clásico existen al menos, 4 agentes reductores posibles: los ligandos de fosfinas,<sup>87</sup> la base,<sup>88</sup> la olefina,<sup>45, 89</sup> y en algunos casos, el solvente.<sup>90</sup> No existen datos muy claros sobre qué agente reductor predomina sobre los otros, pero hay evidencias que los ligandos son los más activos para reducir el Pd(II).<sup>91</sup>

El siguiente paso es la **adición oxidativa** del halogenuro orgánico al catalizador de Pd(0) formando el complejo **A3**. La ruptura del enlace R<sup>1</sup>-X está sincronizada con la formación de los nuevos enlaces Pd-R<sup>1</sup> y Pd-X, por lo tanto, esta etapa no es tan sensible a los sustituyentes del sistema insaturado como a la naturaleza de X, siendo el orden de reactividad I>OTf>Br>Cl.<sup>92</sup> Al mismo tiempo, se ha observado que los halogenuros arílicos con sustituyentes atractores de electrones reaccionan más rápidamente que los haluros con sustituyentes donores de electrones, por lo que se suele decir que los primeros

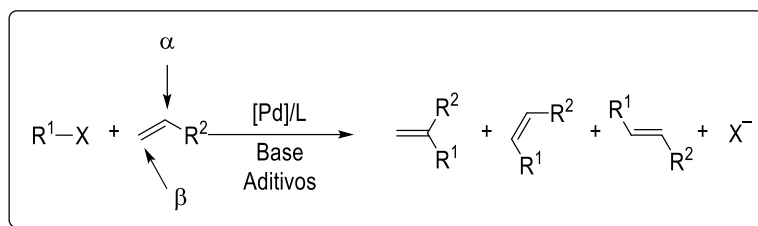
están activados frente al proceso de adición oxidativa, mientras que a los segundos se les considera sustratos desactivados.

Seguidamente tiene lugar la **coordinación del alqueno A4** al metal, y posteriormente, la **inserción migratoria *sin*** que conduce a la especie de Pd **A6**, en la que se ha formado un nuevo enlace carbono-carbono. Finalmente, y tras rotación interna del enlace C-C procedente del doble enlace para orientar uno de los hidrógenos en  $\beta$  en una conformación sinperiplanar con respecto al paladio, tiene lugar la etapa de  **$\beta$ -eliminación *sin* de hidruro**. De esta manera, se obtiene el producto final **A8**, y se forma el complejo de Pd(II) **A9**, que experimenta una **eliminación reductiva** regenerando la especie metálica activa **A1** y completando así el ciclo catalítico.



**Esquema 17.** Mecanismo general de la reacción de Heck.

Un aspecto muy importante corresponde a la selectividad del sistema. La arilación puede llevarse a cabo tanto en la posición  $\alpha$  de la olefina para dar el alqueno *gem* o en la posición  $\beta$  para dar los alquenos *cis* y *trans* (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Regioselectividad de la reacción de Heck.

Los mecanismos que conducen a estos productos son diferentes y tienen requerimientos particulares. A modo general, con sustituyentes aceptores de electrones en la olefina (acrilatos) y ligandos monodentados prevalece la arilación en  $\beta$ , siendo el producto *trans* el principal en la mayoría de los casos.<sup>93</sup>

#### **1.4.2 Variables Experimentales de la Reacción de Heck**

Muchas de las variables experimentales que se han aplicado para mejorar la reacción de Heck son comunes a otras reacciones de acoplamiento cruzado, como la reacción de Hiyama. Aquí remarcaremos especialmente aquellas más características de esta reacción.

**Catalizadores:** La reacción de Heck es generalmente catalizada por complejos de Pd(0), tales como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o sales de Pd(II), tales como PdCl<sub>2</sub> y Pd(OAc)<sub>2</sub>. En general se utilizan sales de Pd y complejos en presencia de varios ligandos disponibles comercialmente. La primera elección es a menudo el Pd(OAc)<sub>2</sub> ya que es relativamente barato, estable al aire y posee alta solubilidad en compuestos orgánicos.<sup>94</sup>

**Ligandos:** En general, las consideraciones realizadas para la reacción de Hiyama son también aplicables a la reacción de Heck.

**Solventes:** Las reacciones pueden llevarse a cabo tanto en presencia como en ausencia de solventes.<sup>95</sup> Inicialmente sólo se utilizaron solventes apróticos dipolares como DMF, *N*-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), MeCN y anisol. Sin embargo se encontró que algunas reacciones de Heck se ven aceleradas en presencia de agua. Recientemente se han empleado líquidos iónicos y CO<sub>2</sub> supercrítico.

**Halogenuros:** La mayor limitante de los halogenuros orgánicos es que no pueden tener hidrógenos en posición  $\beta$  al haluro ya que en presencia de Pd,

ocurre más rápidamente la  $\beta$ -eliminación que la adición a la olefina y sólo se obtiene el producto de eliminación. La naturaleza del grupo saliente afecta directamente la velocidad de reacción. Los ioduros reaccionan más rápidamente que los bromuros y los cloruros son los menos reactivos. Sin embargo, en los últimos años se han ido desarrollando catalizadores y ligandos más avanzados que hacen posible el acoplamiento de cloruros. Se considera que la adición oxidativa del halogenuro al catalizador de Pd(0) es el paso determinante de la velocidad en el ciclo catalítico. El orden de reactividad fue determinado por mediciones electroquímicas: Ph-I > (PhCO)<sub>2</sub>O > PhOTf > Ph-Br > PhCl. La reacción de acoplamiento cruzado de Heck también fue realizada con sales de arildiazonio, frecuentemente llamada reacción de Heck-Matsuda.

**Alquenos:** El primer factor determinante de la reactividad de la olefina es el tamaño y el número de sustituyentes en el doble enlace. Por lo general, la tasa de conversión y el rendimiento del producto decrece con el aumento del tamaño y del número de sustituyentes sobre el doble enlace, por ello la olefina más reactiva es el etileno. Para la reacción de Heck se utilizan generalmente alquenos monosustituídos o 1,1-disustituídos debido a su mejor reactividad relativa.

**Efecto de las Bases:** Es fundamental la adición de bases débiles orgánicas o inorgánicas (tales como aminas terciarias, carbonatos de metales alcalinos, fosfatos o acetatos alcalinos), para neutralizar el ácido HX, formado durante el ciclo catalítico.

**Aditivos:** Los sistemas catalíticos a menudo contienen componentes adicionales, que mejoran el rendimiento de la reacción. Un logro importante fue el descubrimiento de que las reacciones de Heck se aceleran en gran medida en presencia de sales de amonio cuaternario, como agentes de transferencia de fase y bases sólidas (por ejemplo, las condiciones de Jeffery: Pd(OAc)<sub>2</sub>, M<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> (M=K, Na), *n*Bu<sub>4</sub>NX (X=Br, Cl), DMSO o DMF.<sup>96</sup> Otra clase importante de aditivos son los captadores de halogenuros aniónicos, como por ejemplo sales de Ag(I) o Tl(I).



---

# CAPITULO II:

---

## PLANIFICACIÓN DE LA SÍNTESIS

## 2.1 OBJETIVOS GENERALES

---

El objetivo general de nuestro trabajo está dirigido a desarrollar nuevos procesos de catálisis mediados por metales de transición aplicados especialmente a la química sobre soporte sólido. Nos enfocamos en el estudio de reacciones catalizadas por paladio para la síntesis de compuestos de interés biológico. Las reacciones de acoplamiento cruzado se han establecido en los últimos años como una herramienta fundamental dentro de las estrategias de síntesis orgánica, especialmente para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Además han demostrado su importancia como una herramienta moderna para la implementación de estrategias generadoras de diversidad molecular.

Por otra parte, un método de gran utilidad para la síntesis orgánica de alta eficiencia y para la generación de diversidad molecular en general, es la síntesis orgánica en fase sólida. Esta disciplina ha adquirido gran relevancia con el surgimiento de la química combinatoria como metodología para incrementar la producción de compuestos en áreas como química medicinal, agroquímica y ciencia de los materiales.

Un desafío que presenta la química orgánica moderna es el de la adaptación de muchas de dichas reacciones a la química sobre soporte sólido. En este contexto, y a pesar del incuestionable desarrollo logrado, la aplicación de reacciones catalizadas por metales a la síntesis en fase sólida es una tarea todavía inconclusa.

## 2.2 METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

---

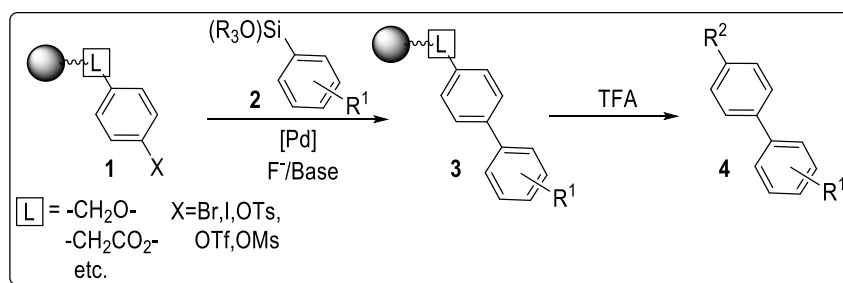
En base a estos objetivos generales y para mayor claridad en la lectura de este trabajo, el mismo se dividirá en tres partes organizado de la siguiente manera:

### **2.2.1 Aplicación de la Reacción de Acruzado de Hiyama para la Obtención de Biarilos en Fase Sólida.**

Durante la primer parte de la Tesis doctoral nos propusimos desarrollar y optimizar las condiciones de reacción del acoplamiento cruzado, catalizado

por paladio, de organosilanos con halogenuros de arilo sobre un soporte polimérico (**Esquema 19**). Como desarrollamos en la introducción del presente trabajo, esta reacción conocida como acoplamiento de Hiyama se ha convertido en un método interesante para la síntesis de biarilos, estructuras presentes en una amplia gama de compuestos de interés biológico. Este estudio, no sólo nos permitiría evaluar la factibilidad de la implementación de este acoplamiento a la fase sólida, sino que además podríamos aplicarla a la síntesis de compuestos de interés biológico.

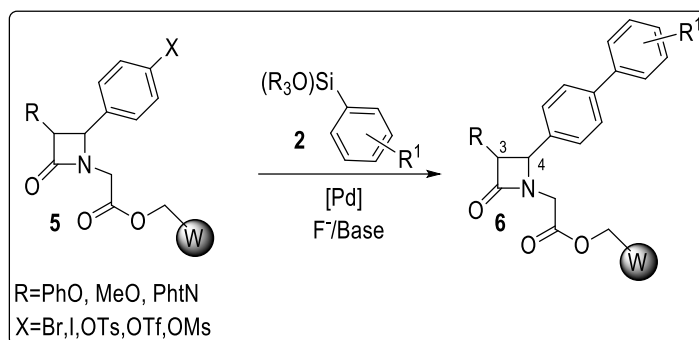
Si bien sólo se han reportado dos publicaciones muy relacionadas entre sí sobre la aplicación de esta reacción en fase sólida,<sup>97</sup> existen antecedentes que permiten afirmar que es compatible con tal química.



**Esquema 19.** Planificación de la síntesis de biarilos empleando la reacción de Hiyama en fase sólida.

El objetivo consiste en ensayar distintos halógenos y pseudohalógenos unidos al soporte sólido. En cuanto a los derivados de organosilicio, los compuestos conteniendo oxígeno, tal como el trialcoxiarilsilano (2) son aquellos con las mejores perspectivas (**Esquema 19**). Para desarrollar la síntesis se tienen en cuenta los antecedentes de este tipo de síntesis tanto en solución como en fase sólida.<sup>97-98</sup> Una vez finalizada la reacción, el biarilo inmobilizado (3) puede liberarse del soporte sólido con una solución de ácido trifluoracético en diclorometano.

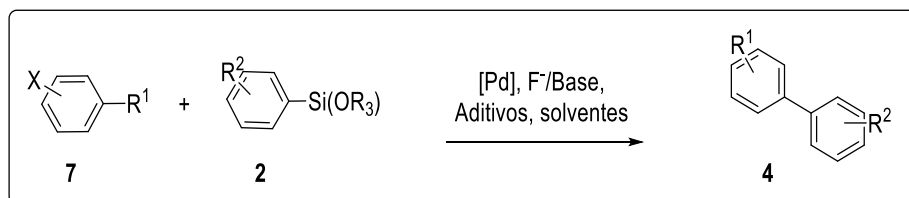
En función de los resultados obtenidos en la optimización del acoplamiento de Hiyama en fase sólida, se planteó además la posibilidad de aplicar la metodología a la generación de estructuras de interés biológico. Particularmente, en función de la experiencia previa en el grupo de investigación,<sup>99</sup> se consideró la síntesis de diversos compuestos 4-biaril-β-lactámicos (6) (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Planificación de la síntesis de 4-biaryl- $\beta$ -lactamas.

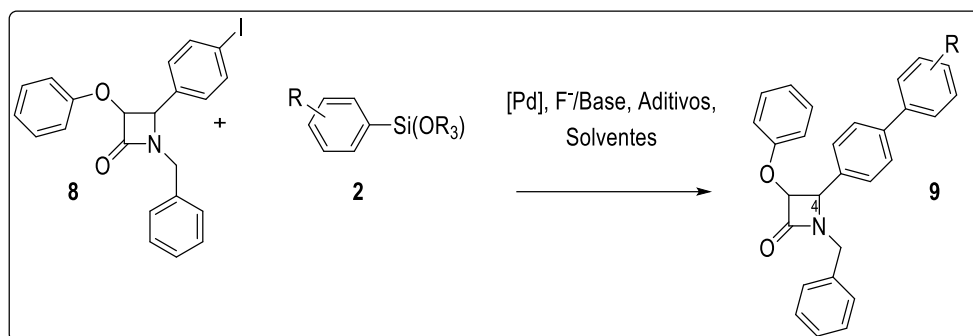
### 2.2.2 Exploración del Acoplamiento Cruzado de Hiyama: Análisis de Diferentes Factores que Afectan la Eficiencia de la Reacción.

La segunda parte del presente trabajo de Tesis está enfocado en profundizar la evaluación de la reacción de Hiyama en síntesis orgánica en solución. Dado que la mayoría de los ejemplos de la literatura que involucran la síntesis de biarilos con trialcoxiarilsilanos hacen referencia a la preparación de derivados 1,1'-bifenílicos 4-sustituidos, mientras las estructuras biarílicas con sustitución no lineal se encuentran menos descritas, se decidió estudiar la influencia de distintos factores, tal como el empleo aditivos, en el acoplamiento de Hiyama (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Esquema general de la reacción de Hiyama.

Siguiendo con nuestro objetivo de sintetizar compuestos de interés biológico una vez determinadas las condiciones óptimas, se consideró la aplicación de la metodología para la introducción de variaciones estructurales en derivados  $\beta$ -lactámicos (**Esquema 22**).

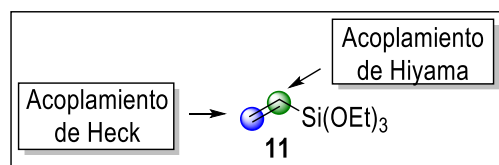


**Esquema 22.** Aplicación de las condiciones de Hiyama sobre derivados  $\beta$ -lactámicos.

### 2.2.3 Aplicación de una Secuencia Hiyama-Heck en Fase Sólida para la Obtención de *E*-estilbenos.

En la última parte de este trabajo, nos planteamos como objetivo la preparación de estilbenos aplicando una secuencia en tándem de reacciones de Hiyama-Heck, sobre sustratos unidos a un soporte polimérico. Este tipo de derivados se encuentran presentes en un gran número de compuestos de interés biológico, y tienen amplia aplicación en la industria farmacéutica, en agricultura y en ciencias de los materiales.

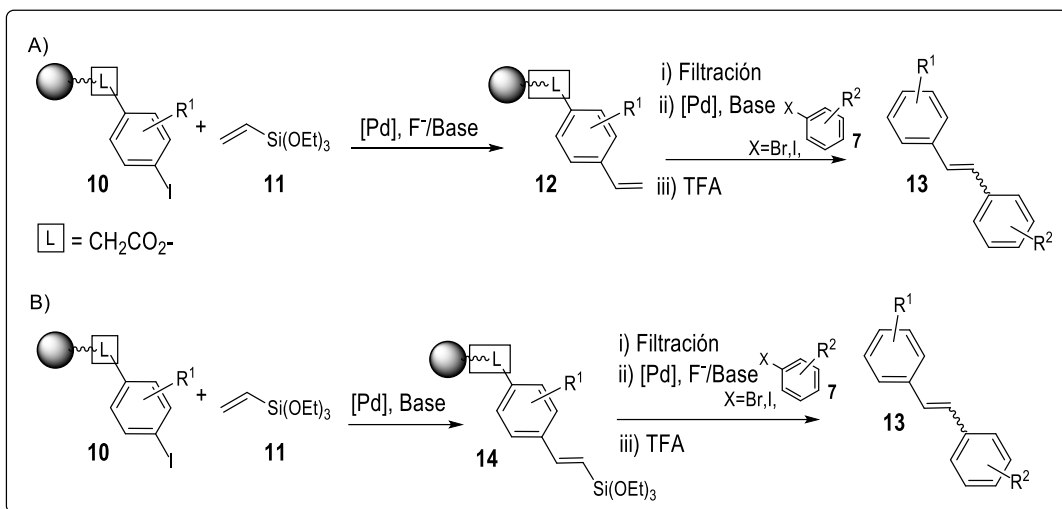
El viniltrietoxisilano presenta dos posiciones reactivas frente a catalizadores de paladio (**Figura 13**). Siendo cada una de ellas químicamente diferenciables, pueden reaccionar selectivamente eligiendo condiciones de reacción adecuadas, para generar un único producto.



**Figura 13.** Posiciones reactivas del viniltrietoxisilano frente a catalizadores de paladio.

En este contexto, se podrían evaluar dos estrategias alternativas (**Esquema 23**). Una opción posible (Estrategia A), es someter en una primera etapa al sustrato inmovilizado **10** a condiciones de Hiyama, acoplándolo al viniltrietoxisilano (**11**), generando así el correspondiente estireno soportado **12**, sobre el que luego de una filtración, y posterior aplicación de las condiciones de acoplamiento de Heck, nos permitirá obtener el *trans*-estilbeno **13**. Alternativamente, y basándonos en la

posibilidad de utilizar condiciones de acoplamientos cruzados selectivos sobre **11**, la secuencia invertida (Estrategia B), utilizando primero condiciones de acoplamiento de Heck y luego de Hiyama, será evaluada, determinándose luego cuál es la opción más eficiente.



**Esquema 23.** Planificación de la síntesis de estilbenos aplicando una secuencia en tándem de reacciones Hiyama-Heck en fase sólida.

En este punto la experiencia adquirida nos permitirá avanzar en el desarrollo de la química en fase sólida evaluando su aplicación para la síntesis de moléculas que son consideradas, en el campo de la química medicinal, como “estructuras privilegiadas”.



---

# CAPITULO III:

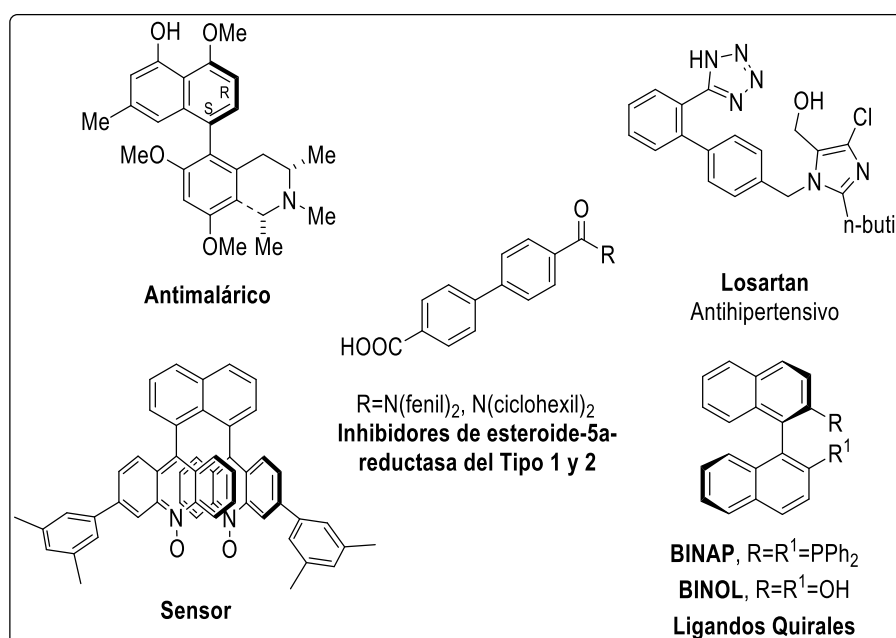
---

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

### 3.1 APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE HIYAMA PARA LA OBTENCIÓN DE BIARILOS EN FASE SÓLIDA

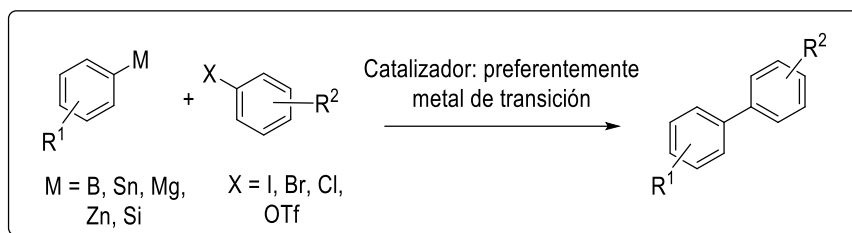
#### 3.1.1 Importancia de las Estructuras Biarílicas

La estructura biarílica es una unidad característica y predominante en muchos compuestos biológicamente activos y de interés farmacológico.<sup>100</sup> Además, están presentes en productos naturales<sup>101</sup> y de interés como polímeros,<sup>102</sup> sensores<sup>103</sup> o ligandos para la catálisis de metales de transición<sup>104</sup> (**Figura 14**).



**Figura 14.** Algunos ejemplos de compuestos ampliamente utilizados que presentan biarilos en su estructura.

En consecuencia, los químicos orgánicos han buscado durante años desarrollar métodos nuevos y más eficientes para la formación de enlaces arilo-arilo. Aunque existen una variedad de rutas sintéticas, podría decirse que el método más común es mediante el uso de reacciones mediadas por metales de transición (**Esquema 24**).

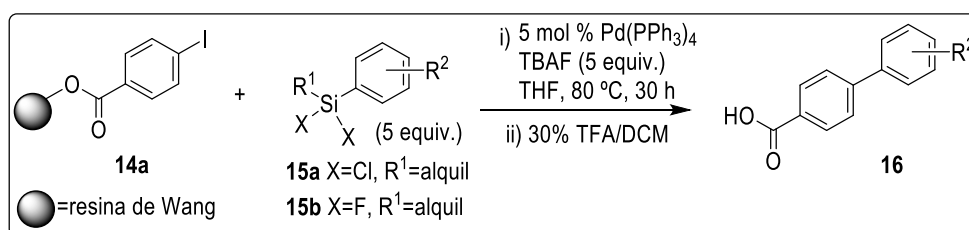


**Esquema 24.** Metodologías comúnmente empleadas para la síntesis de biarilos.

Como detallamos en los objetivos del presente trabajo de Tesis, en base a nuestro interés por el estudio y la adaptación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio a la química sobre soporte sólido, sumado a la gran cantidad de aplicaciones que presentan los compuestos biarílicos, consideramos interesante investigar la reacción de Hiyama para la obtención de este tipo de estructuras, mediante estrategias sintéticas basadas en sustratos inmovilizados. En este trabajo de Tesis sintetizamos, entre otros, una serie de derivados biarílicos carboxi-sustituídos los cuales resultan de interés por presentar propiedades antimicóticas como moduladores de la dinámica de la tubulina.<sup>105</sup>

### **3.1.2 Antecedentes de la Reacción de Hiyama en Fase Sólida para la Obtención de Biarilos Asimétricos**

A pesar de las ventajas que presenta la síntesis en fase sólida, hasta el desarrollo de esta Tesis, sólo se han dado a conocer dos publicaciones muy relacionadas entre sí que abordan la reacción de Hiyama en fase sólida.<sup>97</sup> En estos artículos, Hiyama y colaboradores describen el uso de alquil(aril)difluorosilanos para el acoplamiento con yoduro de arilo inmovilizado en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y TBAF para dar, después de separar el compuesto de la resina, los biarilos deseados **16** (**Esquema 25**).



**Esquema 25.** Secuencia sintética desarrollada por Hiyama y colaboradores.

La razón del desarrollo limitado del acoplamiento de Hiyama en química sobre un soporte polimérico, especialmente en comparación con la reacción de Stille y Suzuki, es probablemente la resistencia intrínseca de los compuestos de organosilano para experimentar reacciones de acoplamiento cruzado en ausencia de una polaridad significativa del enlace C-Si. Sin embargo, los avances recientes en la reacción de Hiyama, han expandido su uso a un amplio rango de sustratos<sup>80</sup> lo que promovió nuestro interés en desarrollar una aplicación general de la química soportada a este tipo de acoplamiento cruzado.

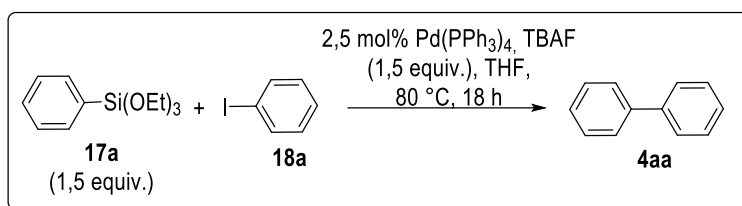
### **3.1.3 Resultados y Discusión**

#### **3.1.3.1 Estudio de la Reacción de Hiyama en Solución: Etapa de Validación**

Con vistas al desarrollo de la síntesis de biarilos aplicando condiciones de Hiyama sobre soporte sólido, se realizó en primer término, un estudio de esta reacción en solución, para tomar conocimiento de las variables que determinan su eficiencia. La utilización de especies de silicio conteniendo heteroátomos (especialmente siloxanos, polisiloxanos y silanoles), ha sido la principal razón de la extensión del uso de la reacción de Hiyama en los últimos años. Entre estas nuevas especies de silicio los compuestos conteniendo oxígeno son los más prometedores, particularmente los trialcoxiarilsilanos.<sup>106</sup>

Para este estudio utilizamos trietoxifenilsilano (**17a**) y iodobenceno (**18a**) como sustratos modelo (**Esquema 26**). Las condiciones de reacción utilizadas fueron las descritas en la literatura por el grupo de Hatanaka.<sup>98</sup> De esta manera, el iodobenceno disuelto en THF y a 80 °C, reaccionó durante 18 horas con 1,5 equiv. de trietoxifenilsilano en presencia de 2,5 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 1,5 equiv. de TBAF. Transcurrido este tiempo lavamos el crudo de reacción con cloroformo y evaporamos a presión reducida. El producto de acoplamiento se identificó al realizar un análisis de cromatografía gaseosa acoplada a un analizador de masas (GC-MS) al crudo de reacción pudiendo observar el ión molecular de 154 perteneciente al compuesto **4aa**. Luego de purificación por columna cromatográfica, corroboramos la formación del compuesto **4aa** al comparar los espectros

de RMN de  $^1\text{H}$  y de RMN de  $^{13}\text{C}$  con los datos espectroscópicos obtenidos de la literatura, con un rendimiento del 80%.



**Esquema 26.** Reacción de Hiyama en solución.

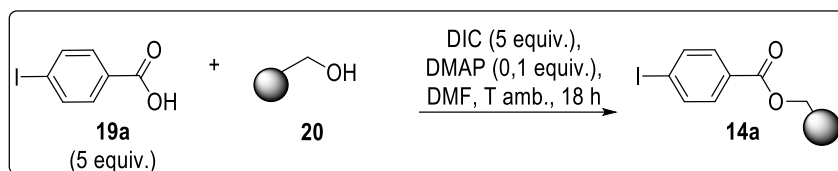
Intentos de utilizar otras bases para activar el organosilano, tales como fluoruro de potasio (KF), fluoruro de cesio (CsF) o carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) no condujeron a mejoras sustanciales en la reacción. Por el contrario, sólo en el caso en que se utilizó Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> observamos el compuesto **4aa** en el crudo de reacción mediante un análisis de GC-MS.

La validación de esta metodología para la formación del biarilo **4aa** en solución nos permitió iniciar nuestros estudios sobre el desarrollo de este proceso en fase sólida.

### 3.1.3.2 Desarrollo de la Secuencia Sintética para la Síntesis de Biarilos Mediante Condiciones de Hiyama en Fase Sólida

Con estos resultados promisorios seguimos nuestra planificación para la síntesis de biarilos en fase sólida. Comenzamos nuestro estudio evaluando el *linker* más apropiado para esta estrategia. Teniendo en cuenta los antecedentes de este tipo de síntesis en fase sólida, para realizar nuestra investigación utilizamos la resina de Wang (**20**), funcionalizada con un grupo *p*-alcoxibencilo. Esta resina es comúnmente empleada ya que es compatible con una gran variedad de reacciones, resulta relativamente económica y es significativamente más robusta que otras resinas que son, por ejemplo, más lábiles frente a condiciones ácidas como es el caso de la resina de Rink.<sup>107</sup>

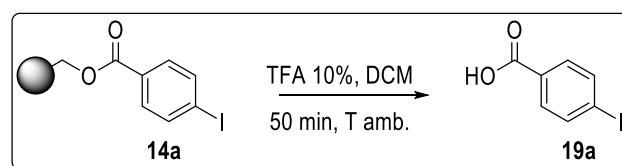
Nuestra estrategia consistió en la unión del ácido 4-iodobenzoico (**19a**) a la resina de Wang (**20**) través de un enlace éster (**Esquema 27**).



**Esquema 27.** Reacción de acoplamiento del ácido 4-iodobenzoico a la resina de Wang.

La reacción se realizó utilizando el ácido **19a** como sustrato de partida, en presencia de *N,N*-diisopropilcarbodiimida (DIC) como reactivo acoplante y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en cantidad catalítica. El grado de avance de la reacción se comprobó mediante espectroscopia IR, observando la aparición de la banda correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace C-O del grupo carbonilo del éster ( $1718\text{ cm}^{-1}$ ) y observando la ausencia de la señal a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , característica de un grupo –OH.

La incorporación del compuesto **19a** a la resina resultó cuantitativa, lo cual fue determinado tomando una alícuota de **14a** y separando el compuesto de la matriz polimérica por tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) al 10% en DCM (**Esquema 28**) y posterior purificación.

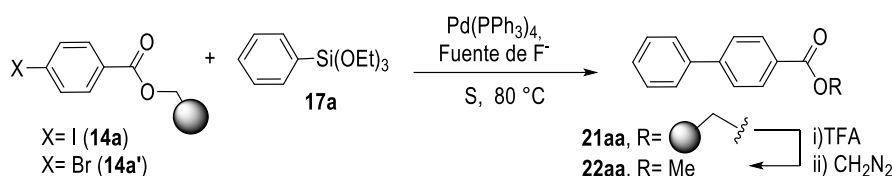


**Esquema 28.** Condiciones de separación del compuesto de la resina.

Una vez demostrada la eficiencia del acoplamiento de **19a** a la resina de Wang, se evaluó la síntesis del biarilo en fase sólida. Con el fin de optimizar las condiciones de reacción se llevaron a cabo una serie de experimentos variando el número de equiv. del silano, del catalizador y de la fuente de fluoruros. Los resultados más significativos de las pruebas realizadas se detallan en la **Tabla 1**. En primer lugar y basándonos en los datos preliminares obtenidos en solución, probamos la reacción del 4-iodobenzoato inmovilizado **14a**, en suspensión de THF anhidro, con 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 3 equiv. de TBAF y la misma cantidad de trietoxifenilsilano (**17a**). La reacción se agitó durante 18 horas a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Transcurrido ese tiempo, la resina obtenida (**21aa**) fue filtrada, lavada y secada bajo presión reducida. Posteriormente fue tratada con TFA al 10%

a temperatura ambiente durante 50 minutos y metilada con diazometano ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ), para dar el compuesto **22aa** con un 45% de rendimiento del crudo de reacción (**Entrada 1**). Por espectrometría GC-MS y espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  no se detectaron cantidades significativas de otros productos secundarios habituales en este tipo de transformaciones, tales como los derivados del homoacoplamiento. Al aumentar a 4 equiv. la cantidad de **17a** y de TBAF, observamos un leve incremento en el rendimiento (**Entrada 2**), que mejoró al utilizar 6 mol% del catalizador (**Entrada 3**).

**Tabla 1** Optimización de las condiciones de reacción en fase sólida del acoplamiento de Hiyama utilizando feniltrietoxisilano (**17a**).



Entrada	Haluro de arilo	Fuente de F- (equiv.)	Equiv. de siloxano	Mol% de Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	S	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	14a	TBAF (3)	3	5	THF	18	45
2	14a	TBAF (4)	4	5	THF	18	48
3	14a	TBAF (4)	4	6	THF	18	51
4	14a'	TBAF (6)	6	6	THF	18	35
5	14a	TBAF (6)	6	6	THF	48	39
6	14a	TBAF (6)	6	6	THF	7	84
7	14a	TBAF (5)	5	6	DMF	7	nd <sup>b,c</sup>
8	14a	CsF (5)	5	6	THF	7	42 <sup>d</sup>
9	14a	TBAF (5)	5	5	THF	7	91
10	14a	TBAF (5)	5	10	THF	7	Cuant. (77) <sup>d</sup>
11	14a'	TBAF (5)	5	10	THF	7	55 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento después de separación del compuesto de la resina con TFA y posterior esterificación con  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , calculado en base a la carga de la resina de partida. <sup>b</sup>No determinado. <sup>c</sup>El componente mayoritario del crudo de reacción fue el material de partida 4-iodobenzoato de metilo. <sup>d</sup>Rendimiento después de separación del compuesto de la resina con TFA, posterior esterificación con  $\text{CH}_2\text{N}_2$  y purificación por columna cromatográfica, calculado en base a la carga de la resina de partida.

Un aumento en el tiempo de reacción a 48 horas provocó un efecto negativo en el rendimiento (**Entrada 5**), por lo que se intentó lo opuesto, y

vimos que bajando el tiempo a 7 horas, se obtenía una mejor eficiencia (**Entrada 6**). Al realizar un cambio de solvente de THF a DMF (**Entrada 7**) también disminuyó la eficiencia de reacción. Al analizar el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observamos que el compuesto mayoritario en el crudo de reacción era el material de partida 4-iodobenzoato de metilo. Por otro lado, al utilizar CsF en lugar de TBAF, también resultó en una reacción incompleta (**Entrada 8**). Sin embargo, en este caso, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción observamos señales del compuesto de interés en una cantidad mayor al 75%, siendo el porcentaje restante correspondiente al material de partida. Luego comprobamos que bajando a 5 los equiv. del silano y del TBAF, había una pequeña mejora (**Entrada 9**), y un último cambio aumentando al doble la cantidad del catalizador, nos condujo a una conversión total, con un rendimiento cuantitativo del crudo (**Entrada 10**). La purificación por columna cromatográfica resulta en la obtención del producto aislado con un 77% de rendimiento global, en función de la carga de la resina de partida. Una comparación directa entre el ioduro de arilo inmovilizado **14a** y el correspondiente bromuro de arilo **14a'** demostró que con el grupo ioduro se obtienen mejores rendimientos (comparar **Entradas 10-11**). Este resultado es coherente con el ciclo catalítico de la reacción, debido a que los ioduros son mejores grupos salientes y presentan mayor facilidad de adicionarse oxidativamente al metal de transición empleado como catalizador.

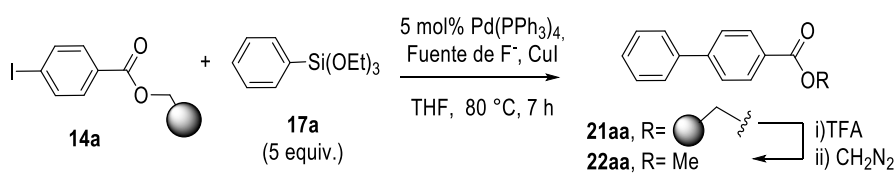
Como conclusión de este proceso de optimización, las mejores condiciones de reacción se logran utilizando 5 equiv. de **17a** y de TBAF y 10 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (**Tabla 1, Entrada 10**).

También estudiamos el resultado de la adición de CuI en el acoplamiento de Hiyama en fase sólida. Las sales de cobre son utilizadas para aumentar la reactividad de las reacciones de acoplamiento catalizadas por especies de  $[\text{PdL}_4]$ .<sup>108</sup> Este hecho, conocido como "efecto del cobre", ha sido estudiado por los grupos de Farina y Liebeskind<sup>109</sup> para la reacción de Stille. Su accionar en este tipo de reacciones ha sido explicado en base a razonamientos mecanísticos: el Cu actuaría capturando parte del ligando neutro L liberado durante la etapa de adición oxidativa y mitigando así la

autoretardación de la etapa de transmetalación producida por la presencia de este ligando.<sup>110</sup> El efecto del Cu es mucho mayor con ligandos fuertes (como PPh<sub>3</sub>) que con ligandos de baja capacidad donora (como AsPh<sub>3</sub>). Farina propuso además un segundo papel para el Cu que implicaría una transmetalación preliminar Sn/Cu para facilitar la transmetalación con el paladio.

En la **Tabla 2** se muestran los resultados obtenidos cuando llevamos a cabo la síntesis del biarilo **22aa** agregando CuI al medio de reacción. Cuando se utilizó 0,5 mol% de CuI se obtuvo el compuesto **22aa** con un 21% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica (**Entrada 1**). Al agregar 1 equiv. a las condiciones anteriores, obtuvimos el compuesto **22aa** con un 35% de rendimiento (**Entrada 2**). El empleo de CsF, en lugar del TBAF, no mejoró la eficiencia de la reacción, sino que por lo contrario, el producto mayoritario observado en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción fue el 4-iodobenzoato de metilo derivado del material de partida inmovilizado (**Entrada 3**).

**Tabla 2** Adición de CuI en el acoplamiento de Hiyama en fase sólida.



Entrada	Fuente de F- (equiv.)	Equiv. CuI	Rendimiento (%)
1	TBAF (5)	0,5	21 <sup>a</sup>
2	TBAF (5)	1	35 <sup>a</sup>
3	CsF (5)	1	nd <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento después de separación del compuesto de la resina con TFA, posterior esterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y purificación por columna cromatográfica, calculado en base a la carga de la resina de partida. <sup>b</sup>No determinado. <sup>c</sup>El componente mayoritario del crudo de reacción fue 4-iodobenzoato de metilo derivado del material de partida inmovilizado.

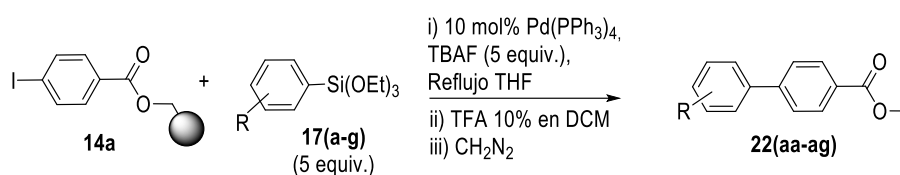
Como podemos ver en la **Tabla 2**, la adición de CuI dio en el mejor de los casos solo un 35% de rendimiento del producto aislado (**Entrada 2**). En estas reacciones tuvimos mucha dificultad para eliminar el CuI durante la purificación. Pensamos que especies de Cu insolubles podrían quedar

adheridas a la matriz polimérica. Este hecho nos indujo a realizar lavados de la resina, previo a la separación compuesto-resina, con una solución de piperidina al 10% en DMF para intentar disolver la impureza presente. Desafortunadamente, luego de estos lavados no observamos mejoras en los rendimientos.

A continuación, con las condiciones optimizadas de la **Tabla 1-Entrada 10**, realizamos un estudio del comportamiento del ioduro de arilo inmovilizado *para*-, *meta*- y *orto*-sustituido (**14a-c**) con una variedad de ariltrietoxisilanos.

Los resultados de la reacción de Hiyama en fase sólida utilizando el ioduro soportado *para*-sustituido (**14a**) con distintos trietoxifenilsilanos se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3** Reacción de Hiyama en fase sólida entre el ioduro de arilo inmovilizados *para*-sustituido (**14a**) y ariltrietoxisilanos (**17a-g**).



Entrada	Siloxano	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	R= H ( <b>17a</b> )	7	<b>22aa</b>	77
2	R = 4-OMe ( <b>17b</b> )	5,5	<b>22ab</b>	62
3	R = 4-CF <sub>3</sub> ( <b>17c</b> )	6	<b>22ac</b>	71
4	R = 4-Cl ( <b>17d</b> )	5	<b>22ad</b>	Cuant.
5	R = 4-Me ( <b>17e</b> )	7,5	<b>22ae</b>	52
6	R = 3-OMe ( <b>17f</b> )	5,5	<b>22af</b>	25 <sup>b</sup>
7	R = 3- <i>Oi</i> -Pr ( <b>17g</b> )	7	<b>22ag</b>	20 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento después de separación del compuesto de la resina con TFA, posterior esterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y purificación por columna cromatográfica, calculado en base a la carga de la resina de partida.

<sup>b</sup>Se observó la presencia del producto de homoacoplamiento en el crudo de reacción.

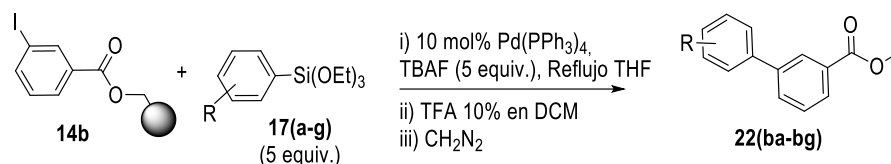
La reacción tuvo un buen desempeño cuando el 4-iodobenzoato inmovilizado **14a** se trató con trietoxisilanos 4-fenilsustituidos **17(a-g)**. Después de la separación con TFA y posterior esterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, proporcionó los ésteres metílicos correspondientes (**22aa-22ag**) con alto

rendimiento para toda la secuencia sintética (**Entradas 1-5**). Podemos observar que los arilsilanos que poseen un grupo atractor de electrones son más eficaces para la reacción (**Entradas 3 y 4**). Probablemente este hecho sea debido al aumento de la electrofilicidad del átomo de silicio, facilitando la formación de la especie de silicio activa para una rápida transmetalación con la especie de Pd. Al evaluar la eficiencia de la reacción con el trietoxi(3-metoxifenil)silano **17f**, un arilsilano sustituido con un grupo donador de electrones en la posición *meta* (**Entrada 6**), obtuvimos un rendimiento del 25% del compuesto **22af** luego de purificación por columna cromatográfica. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción se detectó la presencia del producto de homoacoplamiento dimetil [1,1'-bifenil]-4,4'-dicarboxilato lo que indica que la velocidad del acoplamiento cruzado mucho más lenta podría hacer posible la reacción de homoacoplamiento.<sup>111</sup>

Al someter el trietoxi(3-isopropoxifenil)silano (**17g**) a las condiciones de acoplamiento (**Entrada 8**), el biarilo **22ag** fue obtenido con un rendimiento del 20% luego de purificación. La combinación de silanos con grupos dadores de electrones en el anillo aromático y el efecto estérico producido por los sustituyentes en posición *meta*, serían las causas de estos bajos rendimientos.

Luego estudiamos la reacción con halogenuros de arilo inmovilizados sustituidos en posición *meta* (**Tabla 4**). La reacción del yoduro **14b** con el trietoxifenilsilano (**17a**) se llevó a cabo con un rendimiento aceptable luego de purificación por columna cromatográfica (**Entrada 1**). Sin embargo, cuando se utilizó un trietoxisilano 4-fenilsustituido, como **17b**, el rendimiento se redujo a 34% (**Entrada 2**). Los rendimientos, incluso fueron más bajos cuando se usaron trietoxisilanos 3-fenilsustituidos (**Entradas 3-4**).

**Tabla 4** Reacción de Hiyama en fase sólida entre ariltriatoxisilanos y halogenuros de arilo inmovilizados sustituidos en posición *meta*.

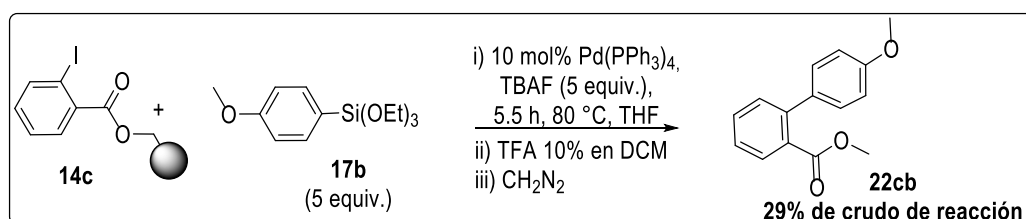


Entrada	Siloxano	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	R= H ( <b>17a</b> )	7/80	<b>22ba</b>	54
2	R = 4-OMe ( <b>17b</b> )	5,5	<b>22bb</b>	34
3	R = 3-OMe ( <b>17f</b> )	5,5	<b>22bf</b>	8 <sup>b</sup>
4	R = 3-O <i>i</i> -Pr ( <b>17g</b> )	7	<b>22bg</b>	5 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento después de separación del compuesto de la resina con TFA, posterior esterificación con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y purificación por columna cromatográfica, calculado en base a la carga de la resina de partida.

<sup>b</sup>Se observó presencia del producto de homoacoplamiento en el crudo de reacción.

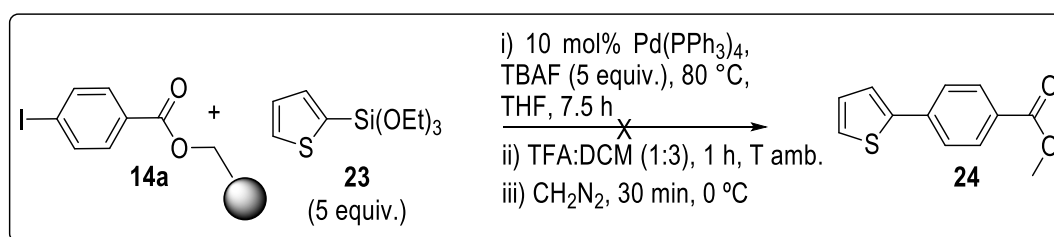
La reacción del ioduro inmovilizado *orto*-sustituido (**14c**) con el trietoxi(4-metoxifenil)silano (**17b**) (**Esquema 29**) dio un rendimiento del crudo de reacción del 29%. En este caso se detectó la liberación prematura del ioduro de su unión con la resina durante la reacción. Esto fue corroborado por la aparición del ácido 2-iodobenzoico en el filtrado de reacción después de la reacción de acoplamiento de Hiyama. Al parecer, debido a la muy baja velocidad de reacción de **14c**, emerge un proceso de escisión competitivo, probablemente catalizado por una especie de Pd.<sup>112</sup>



**Esquema 29.** Reacción de Hiyama en fase sólida del ioduro inmovilizado *orto*-sustituido **14c** con el trietoxi(4-metoxifenil)silano (**17b**).

Continuando con el objetivo planteado de aumentar el número y la diversidad de la biblioteca de biarilos por química en fase sólida se probó la eficiencia del trietoxi(2-tienil)silano (**23**) en el acoplamiento de Hiyama en fase sólida. La reacción se llevó a cabo utilizando las condiciones optimizadas anteriormente (**Esquema 30**), donde al ioduro de arilo

inmovilizado (**14a**) suspendido en THF, se le agregó 10 mol% del catalizador de Pd, 5 equiv. de TBAF, la misma cantidad de trietoxisilano (**23**) y luego se agitó a reflujo durante 7 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se realizó la ruptura de la unión del compuesto a la resina, y se metiló con diazometano. El espectro de GC-MS del crudo de reacción no evidenció la presencia del compuesto **24**. Buscando las causas de este resultado negativo, realizamos un espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del filtrado de reacción a fin de determinar si en el mismo encontrábamos alguna evidencia del producto esperado. Al analizar el espectro de RMN no se distinguieron señales características de **24**. Una razón plausible para justificar este resultado negativo es la desactivación del sistema catalítico en presencia del anillo de tiofeno, por coordinación del átomo de azufre con el átomo de Pd.<sup>113</sup>



**Esquema 30.** Reacción de acoplamiento de Hiyama en fase sólida utilizando trietoxi(2-tienil)silano (**23**).

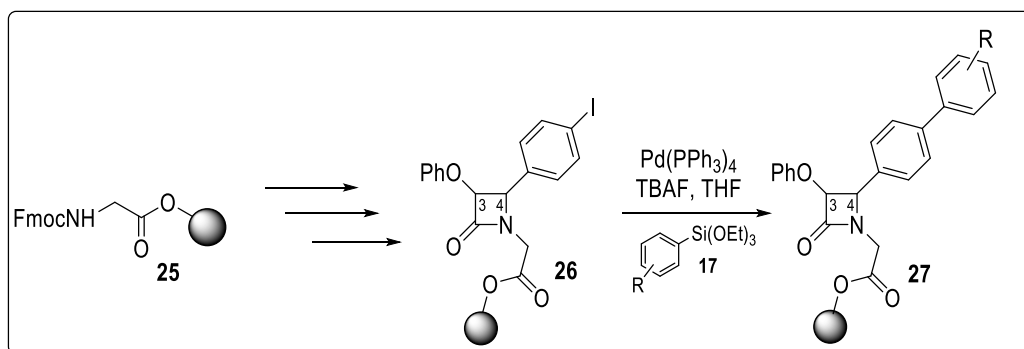
Después de una búsqueda bibliográfica, encontramos una publicación de Fernández-Lázaro, en la que comentaban una mejora en la eficiencia de este tipo de acoplamientos con trietoxisilanos en presencia de tricloruro de indio (InCl<sub>3</sub>).<sup>114</sup> Según este trabajo, agregando esta sal junto con TBAF en una solución de THF, se obtiene una especie de organoindio, la cual subsecuentemente reacciona con el silano en presencia del catalizador de Pd. Desafortunadamente, luego de llevar a cabo la reacción adicionando esta sal a las condiciones previamente ensayadas, no logramos obtener el compuesto esperado **24**.

### 3.1.3.3 Empleo de la Metodología Sobre Otros Compuestos de Interés Biológico

#### 3.1.3.3.1. Síntesis de 4-biaril $\beta$ -lactamas

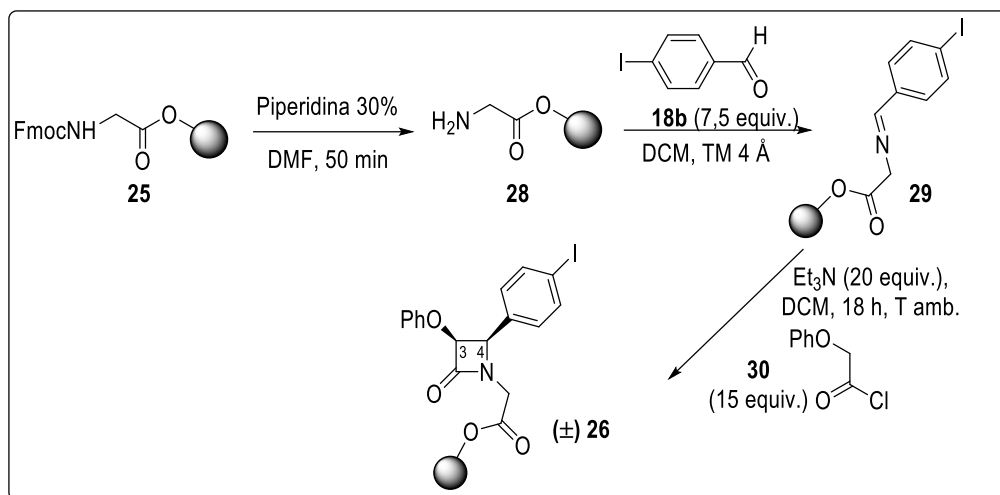
Como se detallará en el punto 3.2.3.2 (pág. 77), los compuestos  $\beta$ -lactámicos son de interés en el área de los derivados antibacterianos, así como también están presentes en estructuras asociadas con una gran variedad de efectos biológicos.

Siguiendo con el objetivo de aplicar la reacción de Hiyama a compuestos de interés biológico, estudiamos la formación de 4-biaril- $\beta$ -lactamas, dado que este fragmento es un conocido farmacóforo. Para esto, desarrollamos un proceso de síntesis de  $\beta$ -lactamas monocíclicas por química en fase sólida mediante adaptación de metodologías ya reportadas en el grupo,<sup>99</sup> con la funcionalidad adecuada para aplicar sobre éstos la reacción de acoplamiento cruzado de Hiyama (**Esquema 31**).



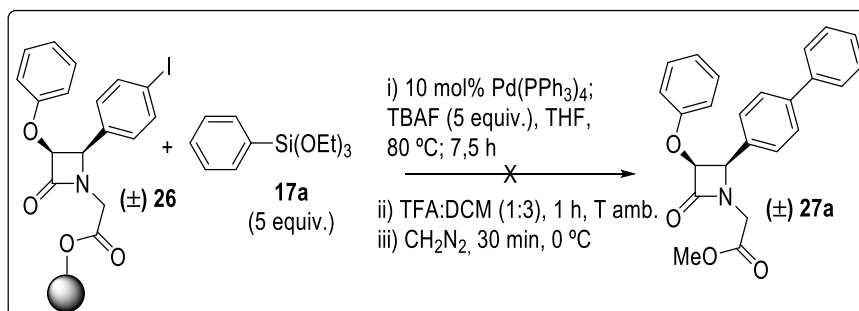
**Esquema 31.** Planeamiento de la síntesis de 4-biaril  $\beta$ -lactamas.

Para la preparación de la  $\beta$ -lactama **26** partimos de Fmoc-glicina unida a la resina de Wang **25** (**Esquema 32**). El primer paso de la síntesis fue la eliminación del grupo protector de **25** para obtener la amina libre **28** quien seguidamente reaccionó con el 4-iodobenzaldehído (**18b**) para dar la imina **29**. A continuación se hizo reaccionar la imina soportada **29** con cloruro de fenoxiacetilo (**30**) utilizando condiciones de la reacción de Staudinger. La formación de la  $\beta$ -lactama **26** se comprobó mediante la presencia de los picos a 82,5 y 62,5 ppm, correspondientes a las señales de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> respectivamente en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C en fase gel.



**Esquema 32.** Secuencia sintética para la obtención de la  $\beta$ -lactama **26**.

Una vez corroborada la obtención de **26**, hicimos reaccionar el trietoxifenilsilano **17a** con la  $\beta$ -lactama **26** en presencia del catalizador de Pd y TBAF durante 7,5 horas en reflujo de THF. Desafortunadamente, luego de separar el compuesto de la resina y metilar no tuvimos evidencia de la presencia del compuesto esperado **27a** (**Esquema 33**).



**Esquema 33.** Intento de síntesis de 4-biaril- $\beta$ -lactamas empleando la reacción de acoplamiento de Hiyama en fase sólida.

Para hacer un seguimiento de la reacción, decimos realizar nuevamente el experimento pero utilizando el silano **17b** en lugar del trietoxifenilsilano **17a**. Esta decisión la tomamos en base a que este organosilano presenta un grupo metoxilo, que nos permitía su rápida detección en la resina una vez llevada a cabo la reacción de acoplamiento, realizando un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en fase gel y observando la señal característica a 55.7 ppm correspondiente al C de dicho metoxilo.

Al comparar los espectros de fase gel de  $^{13}\text{C}$  de la resina de partida con el de la resina luego de la reacción, comprobamos la ausencia del compuesto esperado (**27b**) (**Figura 15**). En el mismo no solo no se observa la señal

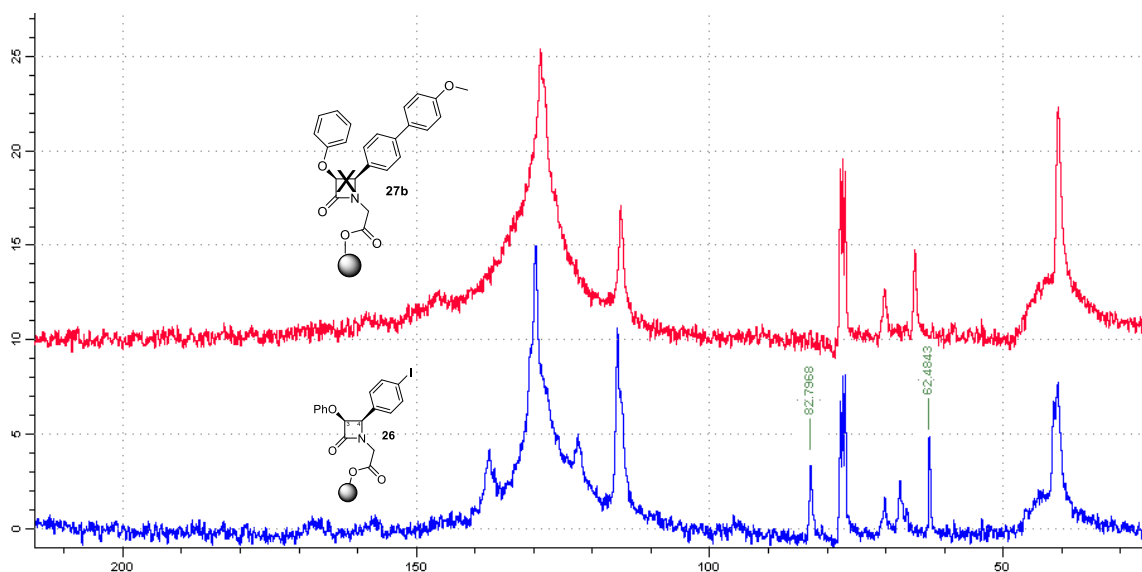
del C del metoxilo, sino que tampoco se observan las señales de los C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> a 82,46 y 62,46 ppm, respectivamente, señales características de la β-lactama.

Además analizamos el espectro de IR de la resina luego de la reacción y lo comparamos con el espectro de la resina de partida **26** notándose la ausencia de la señal característica del C=O β-lactámico a 1772 cm<sup>-1</sup> en la resina luego de la reacción de acoplamiento.

La realización de estos análisis espectroscópicos *en el grano* nos permitió determinar que durante la reacción se producía la descomposición del material de partida, lo cual nos impedía llevar a cabo la síntesis planteada. Consideramos que la presencia de exceso de TBAF en el medio de reacción podría ser la causa de la apertura del anillo β-lactámico.

■ Espectro de RMN de <sup>13</sup>C en fase gel de la resina luego de la reacción de acoplamiento.

■ Espectro de RMN de <sup>13</sup>C en fase gel de la resina previo a la reacción de acoplamiento.

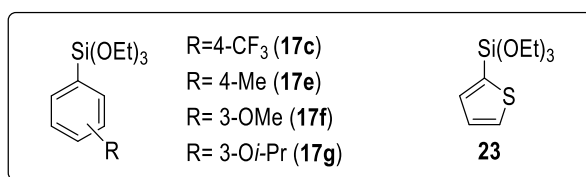


**Figura 15.** Comparación de los espectros de RMN de <sup>13</sup>C en fase gel de la resina previa y posteriormente de realizada la reacción de acoplamiento.

#### 3.1.3.4 Síntesis de Ariltriatoxisilanos

Si bien algunos ariltriatoxisilanos fueron adquiridos comercialmente, otros fueron sintetizados en nuestro laboratorio, tal es el caso del trietoxi-(4-trifluorometilfenil)silano (**17c**), trietoxi-(4-metilfenil)silano (**17e**), trietoxi(3-

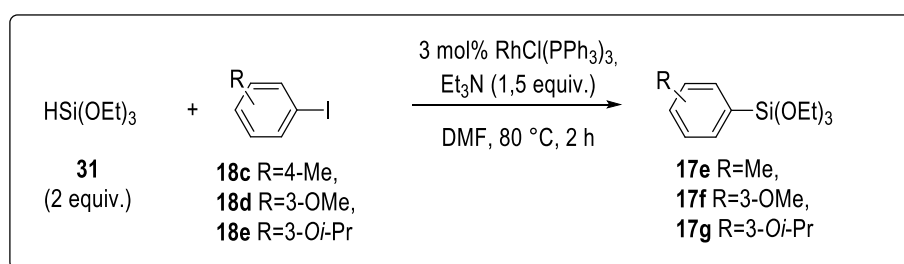
metoxifenil)silano (**17f**), trietoxi(isopropilfenil)silano (**17g**) y trietoxi(tiofen-2-il)silano (**23**) (**Figura 16**).



**Figura 16.** Silanos sintetizados en el laboratorio.

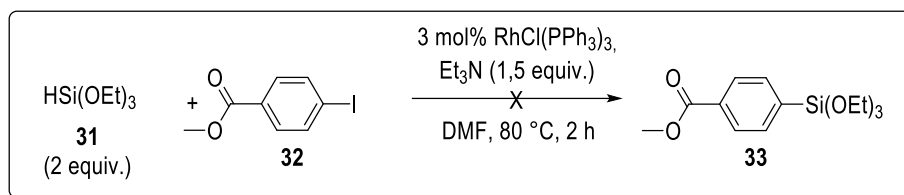
La síntesis de trietoxisilanos recae en una de tres posibilidades existentes. Dos posibilidades involucran la siliación de ioduros de arilo utilizando trietoxisilano en presencia de catalizadores de Pd o rodio (Rh).<sup>115</sup> Una tercera posibilidad abarca el tratamiento de un reactivo de Grignard o un reactivo organolítico con un silicio electrofílico.

En primer término se optó por la metodología desarrollada por Masuda<sup>115c</sup> que consiste en la siliación de halogenuros de arilo empleando catálisis de Rh. Como procedimiento general, a una solución de 3 mol% del catalizador de Wilkinson (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) en DMF se le adiciona el haluro de arilo, 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N y 2 equiv. de trietoxisilano (**31**). Luego de 2 horas de agitación a 80 °C, y posterior extracción con éter etílico, la mezcla se purifica por destilación (**Esquema 34**).



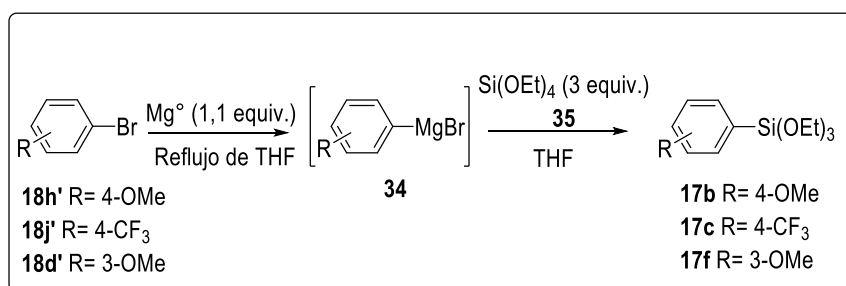
**Esquema 34.** Reacción de siliación de ioduros de arilo con hidrosilanos.

Si bien obtuvimos una buena eficiencia de reacción al emplear el catalizador de Wilkinson para la síntesis de los distintos trietoxiarilsilanos, cuando probamos las mismas condiciones sobre el ioduro de arilo **32**, desactivado por la presencia del grupo éster (**Esquema 35**), se obtuvo un resultado negativo evidenciándose por análisis GC-MS la presencia exclusiva del material de partida, el 4-iodobenzoato de metilo (**32**).



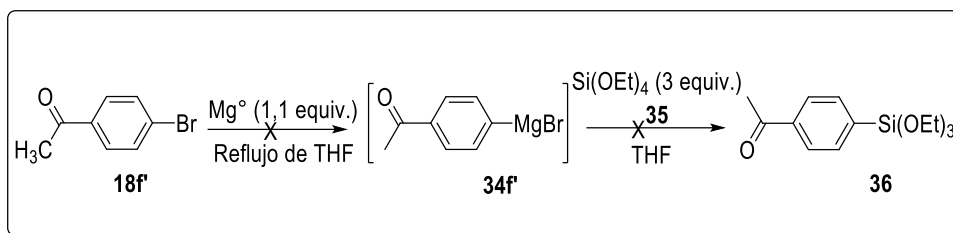
**Esquema 35.** Intento de síntesis del silano **33**.

A pesar de que logramos obtener los compuestos **17e**, **17f** y **17g** con la técnica anteriormente mencionada, debimos buscar una nueva metodología, a causa de inconvenientes de disponibilidad del trietoxisilano (**31**), el cual no fue posible reponer. Así, recurrimos al procedimiento desarrollado por Manoso<sup>116</sup> (**Esquema 36**) que consiste en el tratamiento de un bromuro de arilmagnesio (**34**) con un electrófilo de silicio, el tetraetoxisilano (**35**). La síntesis del reactivo de Grignard se llevó a cabo mediante el agregado de una solución del bromuro de arilo en THF sobre el magnesio metálico en THF. Luego se hace reaccionar el bromuro de arilmagnesio obtenido con tetraetoxisilano (**35**) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  durante una hora y después a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de una extracción y posterior destilación del crudo de reacción obtuvimos los trietoxisilanos **17b**, **17c** y **17f**.



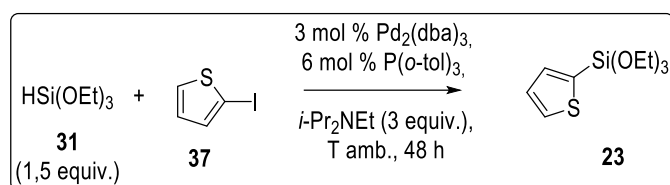
**Esquema 36.** Reacción de síntesis de aryltriethoxysilanos a partir de bromuros de arilmagnesio.

Empleando esta técnica intentamos sintetizar el compuesto 1-(4-(trietoxisilil)fenil)etan-1-ona (**36**), arilsilano sustituido con un grupo atractor de electrones, pero nuevamente en lugar del compuesto esperado por análisis de GC-MS se observó la presencia del material de partida **18f'** (**Esquema 37**).



**Esquema 37.** Intento de síntesis del silano **36**.

El compuesto trietoxi(tiofen-2-il)silano (**23**) fue sintetizado siguiendo la metodología desarrollada por Murata (**Esquema 38**) utilizando catálisis de Pd.<sup>115c</sup> La técnica consistió en la adición del ioduro de arilo **37**, 3 equiv. de isopropilamina y 1,5 equiv. de trietoxisilano (**31**) sobre una solución de 3 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y 6 mol% de P(*o*-tolil) en DMF a temperatura ambiente. Luego de 48 horas de agitación se realizó extracción con hexano y el crudo de reacción fue posteriormente destilado para obtener el compuesto **23**.



**Esquema 38.** Síntesis del trietoxi(tiofen-2-il)silano (**23**).

### 3.1.3.5 Consideraciones Finales de la Aplicación del Acoplamiento de Hiyama a la Síntesis de Biarilos Inmovilizados

Este trabajo constituye el primer estudio de la versión en fase sólida del acoplamiento cruzado de Hiyama utilizando especies orgánicas de silicio que contienen oxígeno. Encontramos que las condiciones de reacción son aplicables a la preparación de compuestos de biarilo disimétricos, particularmente 1,1'-bifenilos 4'-sustituidos. En el caso de los siloxanos con anillos aromáticos sustituidos en la posición *meta*, el acoplamiento cruzado en fase sólida era menos eficiente. Si bien la aplicación a estructuras β-lactámicas no resultó exitosa, creemos que este estudio es de utilidad para lograr una aplicación más general de la reacción de Hiyama en fase sólida a la síntesis de estructuras de interés biológico.

## 3.2 EXPLORACIÓN DEL ACOPLAMIENTO CRUZADO DE HIYAMA: ANÁLISIS DE DIFERENTES FACTORES QUE AFECTAN LA EFICIENCIA DE LA REACCIÓN

---

### 3.2.1 Importancia de las Estructuras Biarílicas con Sustitución No Lineal

Como se ha comentado anteriormente, el acoplamiento cruzado de Hiyama se ha convertido en los últimos años en una alternativa viable, e incluso ventajosa, frente a los acoplamientos catalizados por paladio más clásicos.

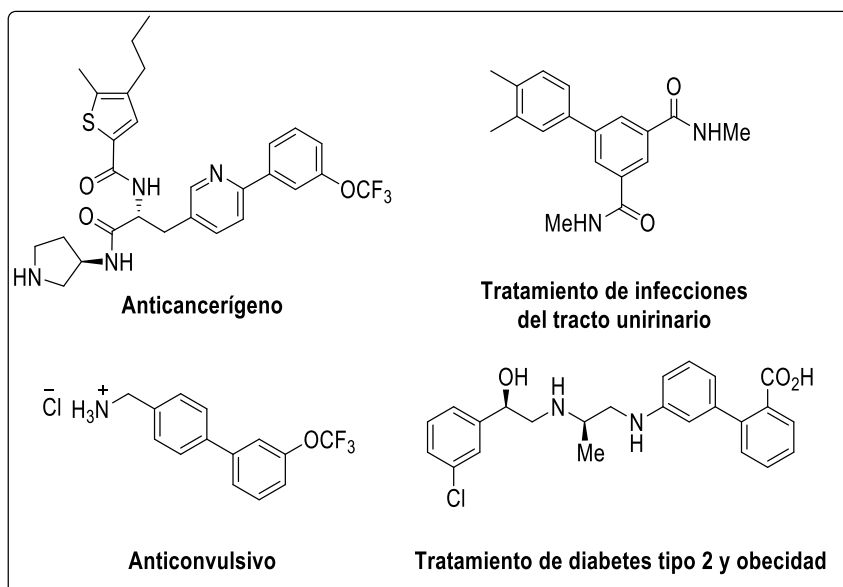
A lo largo de los años, la baja reactividad de los organosilanos hacia este tipo de reacciones, debida a la ausencia de un dipolo significativo en el enlace carbono-silicio, ha sido ampliamente superada mediante el empleo de activantes (ión fluoruro o base) que aumentan la nucleofilia del organosilano formando especies pentavalentes que pueden sufrir la transmetalación. Además, se han descrito condiciones que permiten llevar a cabo con éxito el acoplamiento de un amplio rango de organosilanos activados por la presencia de heteroátomos (fluorosilanos, silanoles, siloxanos). Por otro lado, se extendieron los protocolos previamente desarrollados para yoduros y bromuros, a cloruros,<sup>64</sup> tosilatos, triflatos mesilatos y sales de diazonio.<sup>117</sup>

A pesar de todos estos avances producidos en el ámbito del acoplamiento de Hiyama, un análisis de los antecedentes de la literatura muestra que la mayoría de los ejemplos que involucran la síntesis de biarilos con trialcoxiarilsilanos hacen referencia a la preparación de derivados 1,1'-bifenílicos 4-sustituidos. La reacción de ioduros de arilo *orto* y *meta*-sustituidos con trietoxisilanos (3-fenil-sustituidos) se encuentra menos descrita y, en muchos casos, se lleva a cabo con rendimientos de bajos a moderados.<sup>118</sup>

Esta característica también la habíamos apreciado en nuestro trabajo previamente realizado en fase sólida. Durante el desarrollo del mismo, obtuvimos rendimientos bajos en la síntesis de biarilos en los casos donde

utilizamos materiales de partida con sustituyentes en posición *meta* u *orto*.<sup>119</sup>

A raíz de esto, decidimos estudiar con detenimiento el acoplamiento de Hiyama en la búsqueda de las condiciones más eficientes de esta reacción en solución, especialmente para la preparación de biarilos de sustitución no lineal. La inclinación hacia este tipo de estructuras, se debe a que los biarilos de sustitución no lineal están presentes en compuestos de interés biológico que tienen diversos usos como anticancerígenos,<sup>120</sup> para el tratamiento de infecciones del tracto urinario,<sup>121</sup> de diabetes, obesidad<sup>122</sup> y anticonvulsivo<sup>123</sup> entre otras (**Figura 17**).

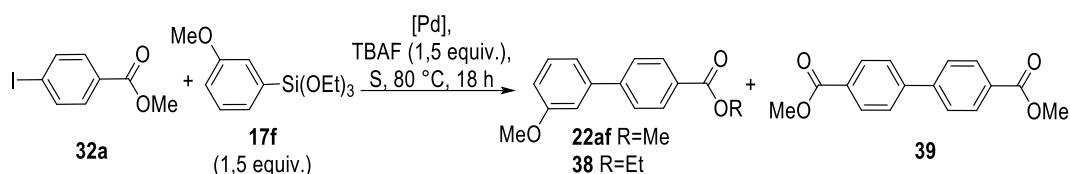


**Figura 17.** Compuestos de interés biológico que presentan en su estructura biarilos de sustitución no lineal.

### 3.2.2 Resultados y Discusión

En primer término estudiamos la síntesis en fase homogénea del 3'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (**22af**), utilizado como compuesto modelo. Los resultados obtenidos en este estudio se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5** Optimización de la reacción de acoplamiento cruzado utilizando 4-iodobenzoato de metilo (**32a**) y el aril(trietoxi)silano **17f**.

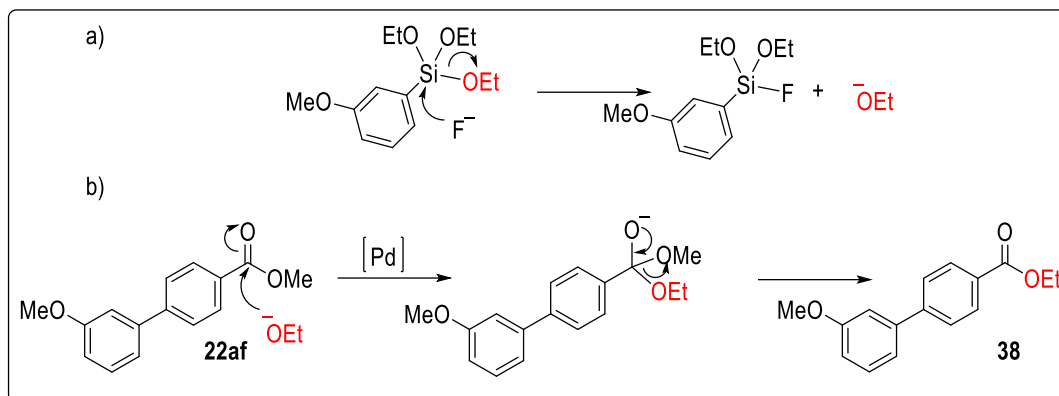


Entrada	Catalizador (equiv.)	Co-catalizador (equiv.)	S	Producto (%) <sup>a</sup>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	-	THF (anhidro)	<b>22af</b> (19) / <b>38</b> (33)
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	-	THF (no anhidro)	<b>22af</b> (44)
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (no anhidro)	<b>22af</b> (85)
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (5% H <sub>2</sub> O)	<b>22af</b> (93)
5	-	CuI (2)	THF (5% H <sub>2</sub> O)	NR
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (5% H <sub>2</sub> O)	NR <sup>b</sup>
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (5% H <sub>2</sub> O)	<b>22af</b> (88) <sup>c</sup>
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (50% H <sub>2</sub> O)	<b>32a/22af /39</b> <sup>d</sup>
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,025)	CuI (2)	THF (5% H <sub>2</sub> O)	<b>22af /39</b> <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica. NR= No reaccionó. <sup>b</sup>No se adicionó TBAF. <sup>c</sup>Se agregó CsF en lugar de TBAF. <sup>d</sup>Determinado a partir del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción.

La síntesis se realizó a partir de 4-iodobenzoato de metilo (**32a**) y trietoxi(3-metoxifenil)silano (**17f**) usando condiciones previamente utilizadas para la validación de la reacción de Hiyama en solución; es decir 1,5 equiv. de **17f** y TBAF, 0,025 equiv. de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, a 80 °C en THF seco, durante 18 horas. El biarilo esperado **22af** se obtuvo con un rendimiento aislado de sólo el 19% (**Entrada 1**). Curiosamente, el derivado éster etílico **38** fue el producto principal (33%). La formación de **38** podría explicarse mediante la presencia en el medio de un grupo etoxilo proveniente de una escisión nucleofílica de un enlace Si-O causado por un fluoruro del TBAF. Una vez

generado el compuesto **22af** sufriría una transesterificación catalizada por Pd promovida por este grupo etoxilo (**Esquema 39**).<sup>124</sup>



**Esquema 39.** a) Generación del anión etoxilo a partir del ataque del fluoruro. b) Transesterificación propuesta para la generación de **38**.

El rendimiento de **22af** aumentó de 19 a 45% sin evidencia de la formación del éster etílico **38**, bajo las mismas condiciones pero utilizando THF no anhidro (**Entrada 2**). Dado que el THF es un solvente que contiene *naturalmente* un porcentaje de agua, este resultado indicaba alguna influencia del agua en la reacción. En otro experimento, se adicionaron 2 equiv. de CuI, con lo cual el rendimiento de **22af** aislado se mejoró a 85% (**Entrada 3**). Según reportes previos, la adición estequiométrica de sales de cobre (I) mejora la eficiencia en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd,<sup>125</sup> incluyendo el acoplamiento de Hiyama.<sup>126</sup> Como mencionamos anteriormente las sales de Cu(I) suelen emplearse como co-catalizadores en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio debido a que:

- Pueden facilitar la etapa de transmetalación formando *in situ* una especie de organocuprato la cual en una segunda etapa vuelve a transmetalarse con el Pd; o bien,
- El Cu puede coordinarse con los ligandos presentes en el medio de reacción, favoreciendo así la disociación de ligandos de Pd y aumentando la reactividad de los complejos organometálicos en la transmetalación.<sup>127</sup>

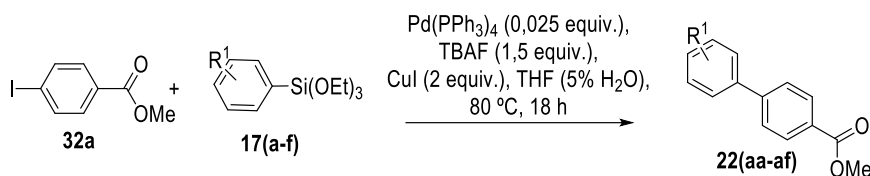
El CuI también ha demostrado tener un efecto beneficioso en la prevención del homoacoplamiento del haluro de arilo.<sup>108</sup>

El resultado obtenido en la **Entrada 2** nos impulsó a investigar en profundidad el papel del agua en la reacción de Hiyama. Este efecto se ha comenzado a considerar recientemente a partir de los trabajos de Denmark y colaboradores. Ellos observaron que el nivel de hidratación del TBAF era crucial para el éxito de la reacción durante la síntesis del producto natural ácido isodomoico H.<sup>65</sup> Por otro lado, en publicaciones del grupo de Sajiki comentan que la adición de una cantidad medida de agua aumenta el rendimiento del acoplamiento cruzado de Hiyama entre halogenuros de arilo y ariltriétoxisilanos.<sup>128</sup> En función de esto decidimos añadir un 5% de agua a las condiciones de la **Entrada 3**, que representaba el mejor rendimiento obtenido hasta ese momento. En este nuevo experimento, el compuesto 3'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (**22af**) fue aislado con un 93% de rendimiento luego de purificación cromatográfica (**Entrada 4**). En base a los resultados de la **Entrada 5**, se podría asumir que el CuI no actúa como catalizador de la reacción, ya que en ausencia de Pd no se observó reacción. Además, se puede concluir que la presencia de TBAF es absolutamente necesaria ya que en su ausencia tampoco se obtuvo el biarilo deseado (**Entrada 6**). De todos modos, el TBAF no es la única fuente de fluoruros que se puede utilizar, ya que al utilizar CsF se obtuvo un rendimiento similar del producto de acoplamiento **22af** (**Entrada 7**). En otro experimento analizamos el efecto del agregado de 50% de agua al solvente de reacción (**Entrada 8**), produciéndose una mezcla de **22af**, material de partida (**32a**) y producto de homoacoplamiento (**39**). Este resultado está de acuerdo con el trabajo del grupo de Sajiki, donde postulan que la adición de un gran exceso de agua puede acelerar la formación de un polímero de silanol inactivo que disminuye la reactividad de la especie de silicio. En cuanto a la fuente de paladio, Pd(OAc)<sub>2</sub> no fue tan eficiente como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dando una mezcla de **22af** y el producto de homoacoplamiento **39** (**Entrada 9**).

Tomando en cuenta las condiciones optimizadas de la **Entrada 4** y para evaluar el alcance y la eficiencia de la metodología, se han sintetizado una serie de derivados de biarilo. Los iodobenzoatos de metilo *para* o *meta*-sustituidos (**32b-c**) reaccionaron con diferentes ariltriétoxisilanos *para* y

*meta*-sustituidos con grupo dadores o aceptores de electrones (**Tabla 6** y **Tabla 7** respectivamente). En todos los casos se obtuvo una conversión completa con muy altos rendimientos de los productos aislados.

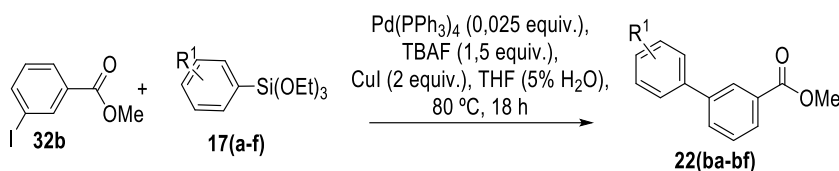
**Tabla 6** Reacción de acoplamiento cruzado utilizando 4-iodobenzoato de metilo (**32a**) y aril(trietoxi)silanos **17(a-f)**.



Entrada	Silano	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	R <sup>1</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>22aa</b>	84
2	R <sup>1</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>22ab</b>	86
3	R <sup>1</sup> =4-CF <sub>3</sub> ( <b>17c</b> )	<b>22ac</b>	77
4	R <sup>1</sup> =4-Cl ( <b>17d</b> )	<b>22ad</b>	93
5	R <sup>1</sup> =4-Me ( <b>17e</b> )	<b>22ae</b>	98
6	R <sup>1</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>22af</b>	93

<sup>a</sup>Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica.

**Tabla 7** Reacción de acoplamiento cruzado utilizando 3-iodobenzoato de metilo (**32b**) y aril(trietoxi)silano **17(a-f)**.

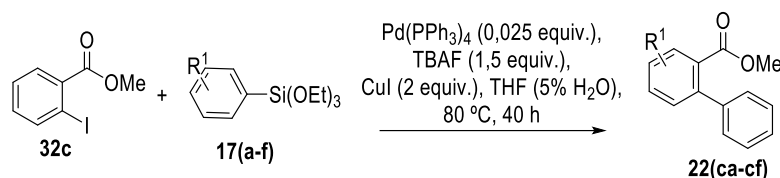


Entrada	Silano	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	R <sup>1</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>22ba</b>	78
2	R <sup>1</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>22bd</b>	92
3	R <sup>1</sup> =4-Cl ( <b>17d</b> )	<b>22bd</b>	85
4	R <sup>1</sup> =4-Me ( <b>17e</b> )	<b>22be</b>	76
5	R <sup>1</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>22bf</b>	93

<sup>a</sup>Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica.

En los casos en los cuales el reactivo posee sustituyentes en posición *orto*, también se obtuvieron los biarilos esperados con un alto rendimiento de los productos aislados (82 y 88%) si bien en estos casos se requirieron mayores tiempos de reacción (**Tabla 8**).

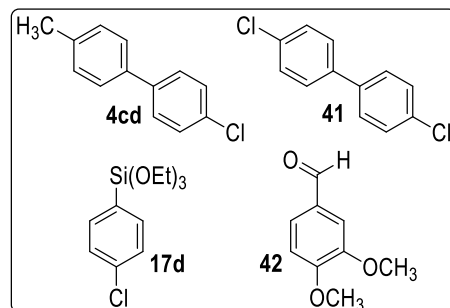
**Tabla 8** Reacción de acoplamiento cruzado utilizando 2-iodobenzoato de metilo (**32c**) y aril(trietoxi)silanos **17(a-f)**.



Entrada	Silano	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	R <sup>1</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>22ca</b>	90
2	R <sup>1</sup> =4-Me ( <b>17e</b> )	<b>22ce</b>	88
3	R <sup>1</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>22cf</b>	82

<sup>a</sup>Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica.

Además de la síntesis de los derivados biarílicos carboxi-sustituidos a partir de los correspondientes ioduros, se analizó el efecto de las condiciones optimizadas para la obtención de una gran variedad de compuestos biarílicos (**Tabla 9**). Los ioduros utilizados demostraron ser sustratos muy eficientes para esta metodología, incluyendo aquellos que llevan grupos dadores de electrones (**Entradas 11-14**). En la reacción del iodotolueno (**18c**) con el trietoxi(4-clorofenil)silano (**17d**) (**Entrada 7**), además de obtenerse el producto principal **4cd**, se obtuvo el compuesto 4,4'-dicloro-1,1'-bifenilo (**41**), proveniente de la reacción de homoacoplamiento del silano **17d** empleado para la síntesis (**Figura 18**). Dada la similitud estructural entre los biarilos **4cd** y **41**, no logramos separarlos por cromatografía en columna. Es por esto que el compuesto **4cd** fue cuantificado por RMN de <sup>1</sup>H. El patrón

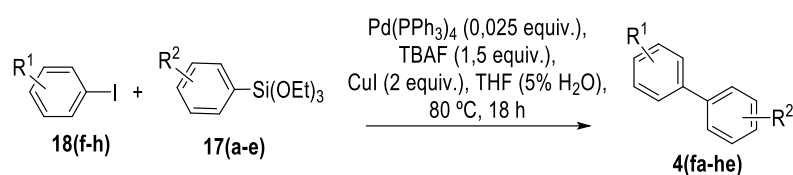


**Figura 18.** Compuestos involucrados en la cuantificación del biarilo **4cd**.

interno utilizado para esta cuantificación fue el 3,4-dimetoxibenzaldehído (**42**). Las señales empleadas para realizar la cuantificación fueron:

- la señal a 3,97 ppm de uno de los grupos metoxilo pertenecientes al patrón interno **42** y,
- la señal a 2,42 ppm, del grupo metilo, perteneciente al compuesto **4cd**.

**Tabla 9** Reacción de acoplamiento cruzado de Miyaura.



Entrada	Ioduro de arilo	Silano	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	4-I, R <sup>1</sup> =COMe ( <b>18f</b> )	R <sup>2</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>4fa</b>	88
2	4-I, R <sup>1</sup> =COMe ( <b>18f</b> )	R <sup>2</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>4fb</b>	85
3	4-I, R <sup>1</sup> =COMe ( <b>18f</b> )	R <sup>2</sup> =4-Cl ( <b>17d</b> )	<b>4fd</b>	91
4	4-I, R <sup>1</sup> =COMe ( <b>18f</b> )	R <sup>2</sup> =4-Me ( <b>17e</b> )	<b>4fe</b>	93
5	4-I, R <sup>1</sup> =COMe ( <b>18f</b> )	R <sup>2</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>4ff</b>	91
6	4-I, R <sup>1</sup> =Me ( <b>18c</b> )	R <sup>2</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>4cb</b>	93
7	4-I, R <sup>1</sup> =Me ( <b>18c</b> )	R <sup>2</sup> =4-Cl ( <b>17d</b> )	<b>4cd</b>	62 <sup>b</sup>
8	4-I, R <sup>1</sup> =Me ( <b>18c</b> )	R <sup>2</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>4cf</b>	76
9	I, R <sup>1</sup> =H ( <b>18a</b> )	R <sup>2</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>4ab</b>	93
10	I, R <sup>1</sup> =H ( <b>18a</b> )	R <sup>2</sup> =3-OMe ( <b>17f</b> )	<b>4af</b>	88
11	4-I, R <sup>1</sup> =NEt <sub>2</sub> ( <b>18g</b> )	R <sup>2</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>4ga</b>	65
12	4-I, R <sup>1</sup> =NEt <sub>2</sub> ( <b>18g</b> )	R <sup>2</sup> =4-OMe ( <b>17b</b> )	<b>4gb</b>	71
13	4-I, R <sup>1</sup> =OMe ( <b>18h</b> )	R <sup>2</sup> =H ( <b>17a</b> )	<b>4ha</b>	95
14	4-I, R <sup>1</sup> =OMe ( <b>18h</b> )	R <sup>2</sup> =4-Me ( <b>17e</b> )	<b>4he</b>	92

<sup>a</sup>Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup>Rendimiento calculado por RMN de <sup>1</sup>H a partir de una mezcla inseparable del producto de acoplamiento **4cd** y el producto de homocoplamiento del silano **17d**.

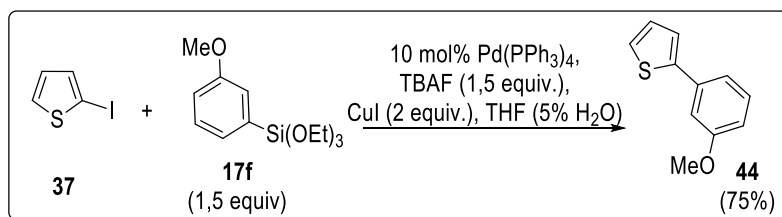
### **3.2.3 Empleo de la Metodología Desarrollada Sobre Otros Compuestos de Interés Biológico**

#### **3.2.3.1 Síntesis de Sistemas Biarílicos Sustituidos con Heteroátomos**

Los compuestos heterocíclicos constituyen, sin duda, una de las familias más importantes y variadas de la química orgánica. Muchos heterociclos son utilizados a menudo como *building blocks* en síntesis orgánica. Aproximadamente, un 70% de todos los fármacos y compuestos agroquímicos presentan al menos un fragmento heterocíclico en su esqueleto. A nivel industrial, se emplean en una amplia variedad de sectores, incluyendo cosmética, reprografía, almacenamiento de la información, plásticos y antioxidantes, entre otros.<sup>129</sup> Los heterociclos han sido considerados en química medicinal como estructuras privilegiadas, fragmentos moleculares que se encuentran con mayor frecuencia en moléculas bioactivas y, por ello, son un posible punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. No sólo los hetero-monocíclicos son aplicados como productos farmacéuticos y agentes de protección de cultivos, sino que también los derivados biarílicos sustituidos con heteroátomos están presentes en estructuras biológicamente activas.<sup>130</sup>

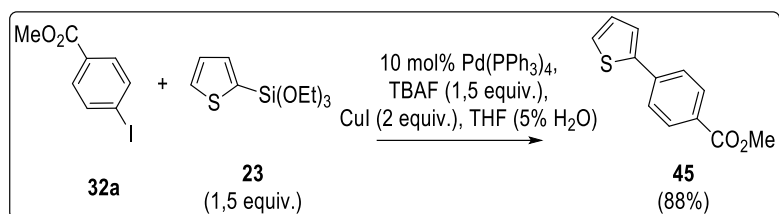
Ejemplos de derivados biarílicos sustituidos con heteroátomos y altamente activos son los derivados de biperidina: amrinona, el cual es usado en el tratamiento de insuficiencia cardíaca, y paraquat, que es aplicado como herbicida (**Figura 19**).<sup>131</sup> En la **Figura 19** se presentan también otros ejemplos de derivados biarílicos con heteroátomos más complejos y con actividad biológica de interés.<sup>132</sup>





**Esquema 41.** Acoplamiento de Hiyama utilizando 2-iodotiofeno como reactivo.

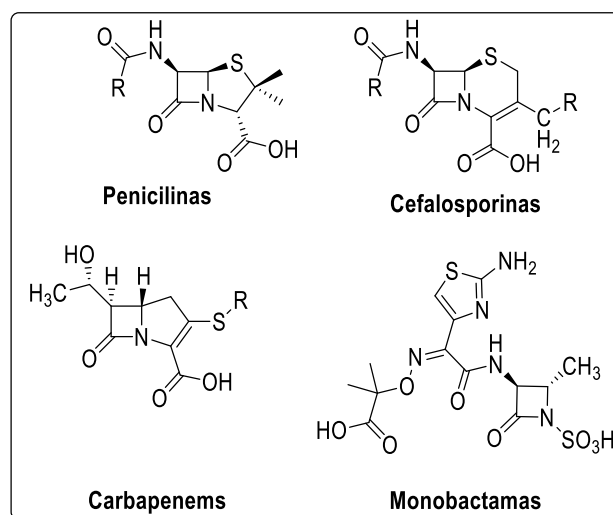
Cuando la reacción es llevada a cabo utilizando el trietoxi(tiofen-2-il)silano (**23**), un organosilano heteroaromático, el producto de la reacción fue obtenido también con un excelente rendimiento después de purificación por columna cromatográfica (**Esquema 42**).



**Esquema 42.** Acoplamiento de Hiyama utilizando trietoxi(tiofen-2-il)silano (**23**) como reactivo.

### 3.2.3.2 Síntesis de 4-biaril-β-lactamas

El esqueleto β-lactámico (2-azetidionona) es el elemento estructural clave de una amplia gama de antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactamas) (**Figura 20**).



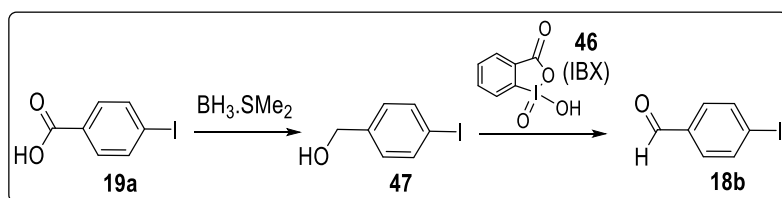
**Figura 20.** Antibióticos β-lactámicos.

En los últimos años se han descubierto nuevas actividades biológicas asociadas a estructuras que poseen un anillo β-lactámico tales como:

inhibición de la absorción del colesterol, de la proteasa viral y precursores de la cadena lateral del taxol, compuesto que tiene una conocida acción como anticancerígeno,<sup>133</sup> entre otras utilidades. Sumado a este hecho, el surgimiento de bacterias resistentes a este tipo de estructura ha estimulado en los últimos años la investigación con el fin de encontrar nuevos y más potentes derivados  $\beta$ -lactámicos.<sup>134</sup>

Con el objetivo de aumentar el número y la diversidad de las bibliotecas de compuestos, y aplicar la reacción de acoplamiento cruzado de Hiyama para la obtención de compuestos de mayor complejidad e interés farmacológico, aplicamos esta metodología sobre 4-aryl- $\beta$ -lactamas. Para ello se sintetizó la  $\beta$ -lactama **8** (**Esquema 44**) funcionalizada de manera tal que nos sirva de material de partida para obtener compuestos 4-biaril- $\beta$ -lactámicos aplicando las condiciones de reacción de Hiyama.

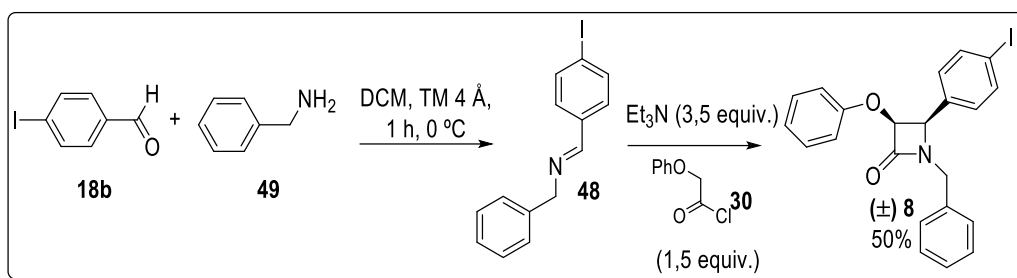
La secuencia comenzó con la síntesis del 4-iodobenzaldehído (**18b**) por reducción del ácido 4-iodobenzoico (**19a**) con el complejo borano-dimetilsulfuro y posterior reoxidación al aldehído con ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) (**46**) (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Síntesis del 4-iodobenzaldehído (**18b**).

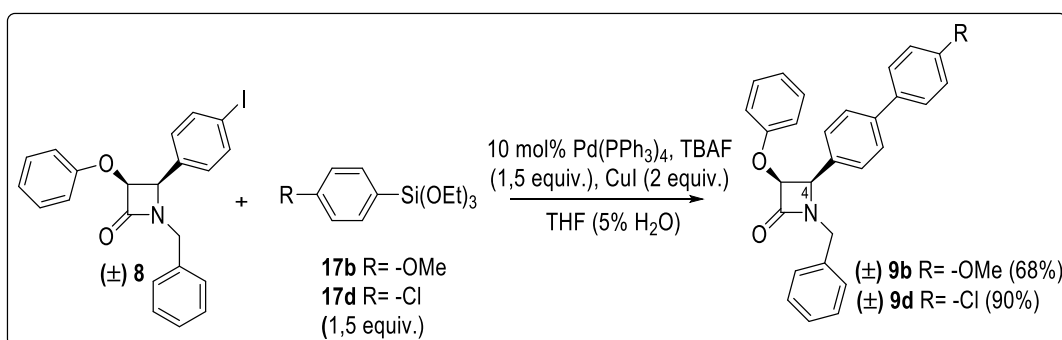
El paso siguiente consistió en la formación de la imina **48** (**Esquema 44**). Para ello se hizo reaccionar el aldehído **18b**, en una suspensión de DCM y tamices moleculares de 4 Å, con bencilamina durante una hora de agitación a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La  $\beta$ -lactama **8** se preparó mediante una reacción de Staudinger, haciendo reaccionar la imina **48** con cloruro de fenoxiacetilo (**30**). Dicha reacción se realizó en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  y a baja temperatura durante el agregado del cloruro de ácido. La mezcla se agitó durante 18 horas. Transcurrido este tiempo y luego del tratamiento de la reacción y purificación por columna cromatográfica, se obtuvo la  $\beta$ -lactama deseada **8** con un 50% de rendimiento global. La formación del producto **8** se comprobó mediante RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ . Además por medio de

espectroscopia infrarroja, se pudo observar la presencia del pico a 1170  $\text{cm}^{-1}$ , característico del carbonilo  $\beta$ -lactámico.



**Esquema 44.** Síntesis de la  $\beta$ -lactama **8**.

La  $\beta$ -lactama **8** fue el material de partida utilizado para la reacción de acoplamiento de Hiyama. Para efectuar la síntesis, se suspendió la  $\beta$ -lactama **8** en THF anhidro y se le adicionó consecutivamente 10 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 1,5 equiv. de trietoxi(4-metoxi)fenilsilano (**17b**), 2 equiv. de  $\text{CuI}$ , 1,5 equiv. de TBAF y por último un 5% de agua. La reacción se agitó a 80  $^\circ\text{C}$  durante 18 horas (**Esquema 45**). La  $\beta$ -lactama 4-biarilsustituida **9b** fue obtenida con un 68% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica. La estructura fue confirmada por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y por RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ . El empleo del arilsilano **17d**, utilizando las mismas condiciones descriptas anteriormente, dio como resultado la obtención de **9d** con un 90% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica. En este caso también la estructura fue corroborada por HRMS, y por RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ .



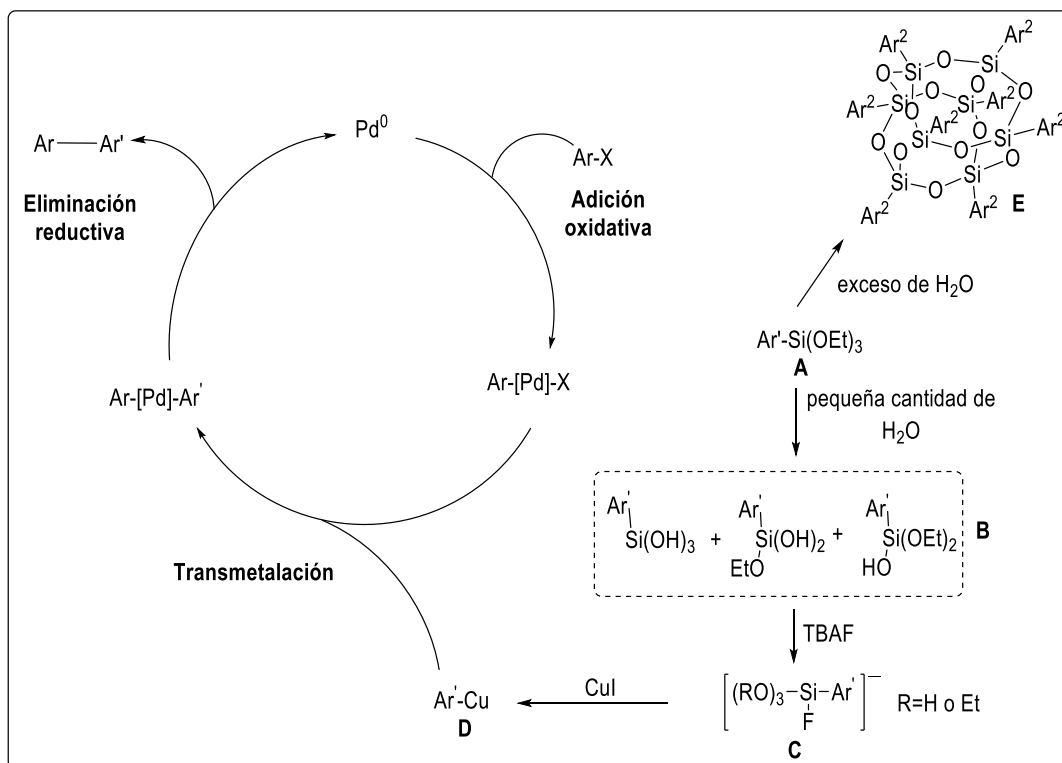
**Esquema 45.** Síntesis de 4-biaril- $\beta$ -lactamas mediante una reacción de acoplamiento de Hiyama.

### 3.2.2.3 Mecanismo Propuesto para el Acoplamiento de Hiyama Utilizando CuI y H<sub>2</sub>O

Finalmente, dado que no hay antecedentes sobre este tipo de reacciones utilizando la combinación de agregado de agua<sup>135</sup> e ioduro de cobre<sup>108</sup> propusimos un probable mecanismo de reacción (**Esquema 46**).

Denmark y colaboradores reportaron que los derivados del arilsilanol **B** son más reactivos que los trialcoxiarilsilanos **A** en la reacción de acoplamiento de Hiyama.<sup>135</sup> **A** podría ser parcialmente hidrolizado en presencia de una pequeña cantidad de agua para dar la mezcla de los derivados mono-, di- y trihidroxilados arilsilanoles **B**. El carácter electrofílico de los átomos de silicio se ve reforzado por la hidrólisis del trialcoxiarilsilano, posiblemente debido a la disminución de la densidad de electrones y el impedimento estérico alrededor del átomo de silicio, conduciendo a una generación más rápida del complejo pentacoordinado aniónico **C**, por el ataque del fluoruro derivado del TBAF. Por el contrario, Sajiki comprobó que la adición de una cantidad excesiva de agua aceleraría la formación de un polímero con estructura de jaula **E** inactivo, responsable de la baja eficiencia de la reacción de acoplamiento de Hiyama en esas condiciones (**Tabla 5, Entrada 8**).

Luego proponemos que, una vez formado el complejo **C**, se produce una primera transmetalación formando el organocuprato **D**,<sup>108</sup> el cual sufre una nueva transmetalación con el paladio formando un complejo que sufre eliminación reductiva para dar el biarilo esperado y regenerar el paladio(0).



**Esquema 46.** Mecanismo general propuesto para la reacción de acoplamiento de Hiyama en presencia de CuI y H<sub>2</sub>O.

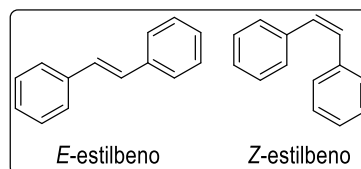
#### 3.2.4.4 Consideraciones Finales del Estudio de los Diferentes Factores que Afectan el Acoplamiento de Hiyama en Fase Homogénea

El estudio realizado sobre las condiciones ideales para el acoplamiento cruzado de Hiyama nos ha permitido desarrollar una versión nueva de esta reacción en la que el papel de Cu(I) y una pequeña cantidad de agua demostró ser crucial para lograr muy altos rendimientos aislados. Encontramos que estas condiciones son aplicables a la generación de compuestos biarílicos disimétricos, particularmente sistemas no lineales como bifenilos 3,3', 3,4' y 4,3'-disustituidos, cuya síntesis es en general poco reportada o reportada con rendimientos entre modelaros y bajos. Además, esta estrategia ha sido aplicada con éxito a la preparación de derivados con estructuras de interés biológico como heterobiarilos y compuestos β-lactámicos.

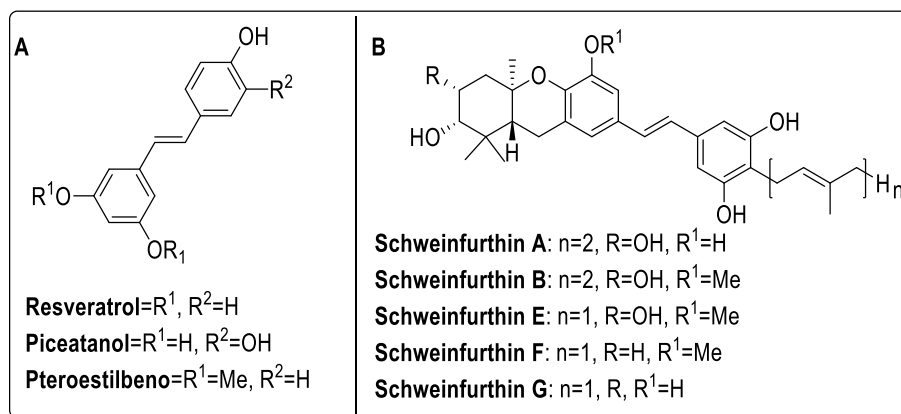
### 3.3 APLICACIÓN DE UNA SECUENCIA HIYAMA-HECK EN FASE SÓLIDA PARA LA OBTENCIÓN DE *E*-ESTILBENOS.

#### 3.3.1 Importancia de los Estilbenos

Los estilbenos son compuestos que se caracterizan químicamente por contener dos anillos aromáticos unidos por una unidad de etileno, siendo la configuración *trans* (*E*) la más común (**Figura 21**).<sup>136</sup> A partir de esta estructura química, relativamente sencilla, la naturaleza ha sido

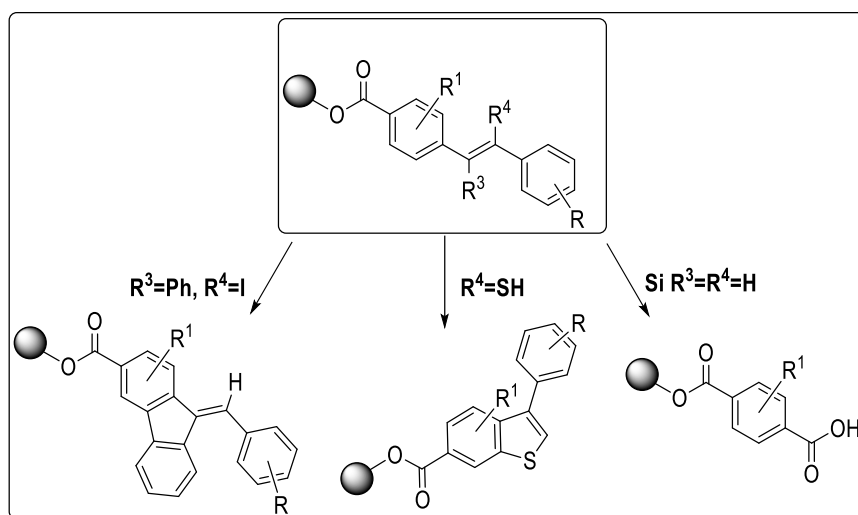


capaz de modelar una gran variedad de derivados en los cuales varía tanto el número como la posición de distintos grupos funcionales. Los estilbenos, presentan aplicación en agricultura,<sup>137</sup> terapéutica<sup>138</sup> y en ciencias de los materiales.<sup>139</sup> Entre los compuestos más conocidos de esta familia están: el resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno), el piceatanol (3',4',3,5-tetrahidroxiestilbeno) y el pterostilbeno que se destacan por tener actividad antiinflamatoria, propiedades anticancerígenas, antioxidantes y aplicación en la prevención de enfermedades cardiovasculares (**Figura 22-A**). Otros compuestos de interés pertenecientes a esta familia son las *Schweinfurthins* (**Figura 22-B**),<sup>140</sup> que han demostrado ser inhibidores potentes y selectivos en diferentes líneas celulares de cáncer. Además, se cree que actúan sobre un *target* de esta enfermedad que no ha sido explorado aún, por lo que presentan una alta probabilidad de utilización en cánceres que no tienen tratamiento como los gliomas multiformes.<sup>141</sup>



**Figura 22.** Familia de compuestos derivados de estilbeno que presentan actividad biológica de interés.

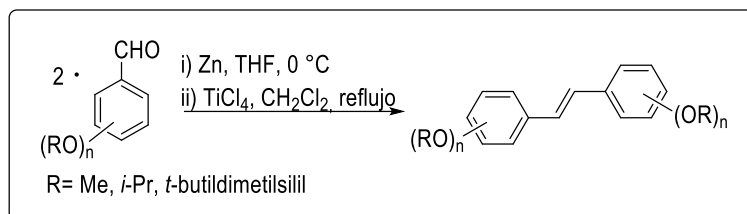
Los estilbenos, además, son sustratos interesantes en la aplicación de técnicas de DOS,<sup>142</sup> permitiendo una rápida y fácil diversificación, aumentando la complejidad molecular (**Esquema 47**).<sup>143</sup>



### 3.3.2 Antecedentes sintéticos para la obtención de *trans*-estilbenos.

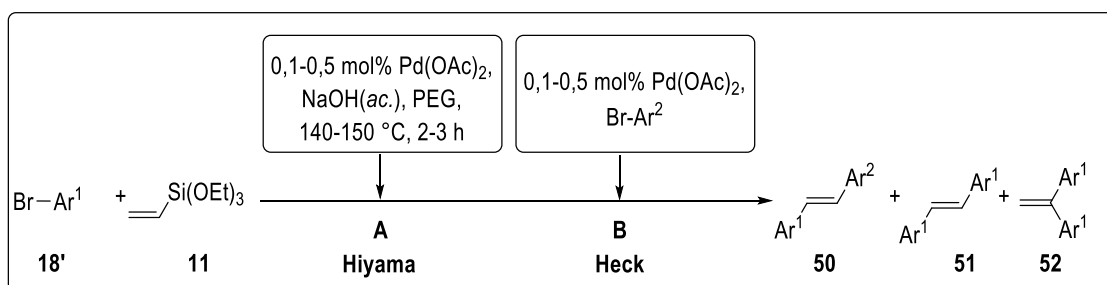
La mayoría de las estrategias que encontramos en la literatura para preparar (*E*)-1,2-diariletenos sustituidos, involucran modificaciones que presentan problemas de baja tolerancia a grupos funcionales o limitada diastereoselectividad.<sup>144</sup> Ejemplos de técnicas para la síntesis de estas estructuras son la reacción de Wittig, la reacción de metátesis cruzada de vinilarenos, el acoplamiento de Mc Murry (**Esquema 48**)<sup>145</sup> y la hidrometalación de alquinos seguido por un acoplamiento cruzado. Estos compuestos también han sido preparados mediante acoplamientos

catalíticos, como las reacciones de Heck, Suzuki-Miyaura, Stille, y Hiyama.<sup>146</sup> En estos últimos casos, se ha reportado la presencia de impurezas, correspondientes fundamentalmente a productos de homoacoplamiento.<sup>111b, 147</sup>



**Esquema 48.** Reacción de Mc Murry – Acoplamiento de aldehídos para la obtención de *trans*-estilbenos.

Una alternativa de síntesis, que brinda productos con alta regio y estereoselectividad, usando reactivos estables y de baja toxicidad, es la aplicación de un tándem de reacciones de Hiyama y Heck (**Esquema 49**).<sup>148</sup> Sin embargo, según lo publicado, cuando se aplica esta estrategia en química en solución, se ha observado la formación de productos indeseados de homoacoplamiento (**51** y **52**, **Esquema 49**).



**Esquema 49.** Reacciones en tándem Hiyama-Heck en solución.

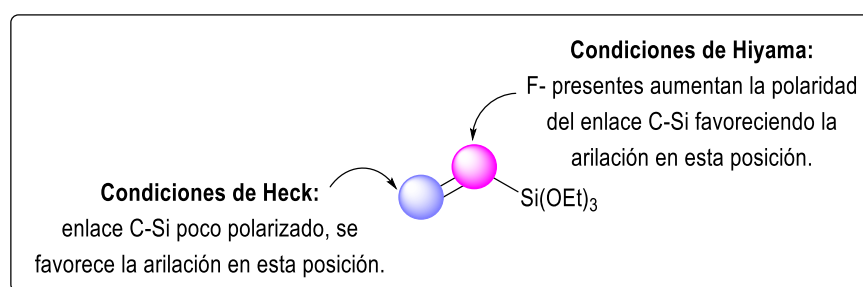
Una posible solución a este problema sería la utilización de una alternativa secuencial de reacciones Hiyama-filtración-Heck llevada a cabo con el sustrato soportado sobre matriz polimérica.<sup>149</sup> De esta manera, además de disminuir la presencia de subproductos, la técnica es de fácil automatización permitiendo la rápida construcción de quimiotecas. La simplicidad de esta síntesis permitiría el abordaje rápido a estructuras no exploradas, siendo una buena aproximación para la aplicación de técnicas de DOS.

En concordancia con nuestro objetivo de desarrollar metodologías en fase sólida, sumado a la multitud de aplicaciones de los estilbenos, el objetivo

de esta parte de la Tesis está enfocado a ampliar el área inexplorada de reacciones sobre soporte sólido abordando el estudio de una secuencia sintética Hiyama-Heck, para la obtención de *E*-estilbenos.

### 3.3.3 Resultados y Discusión

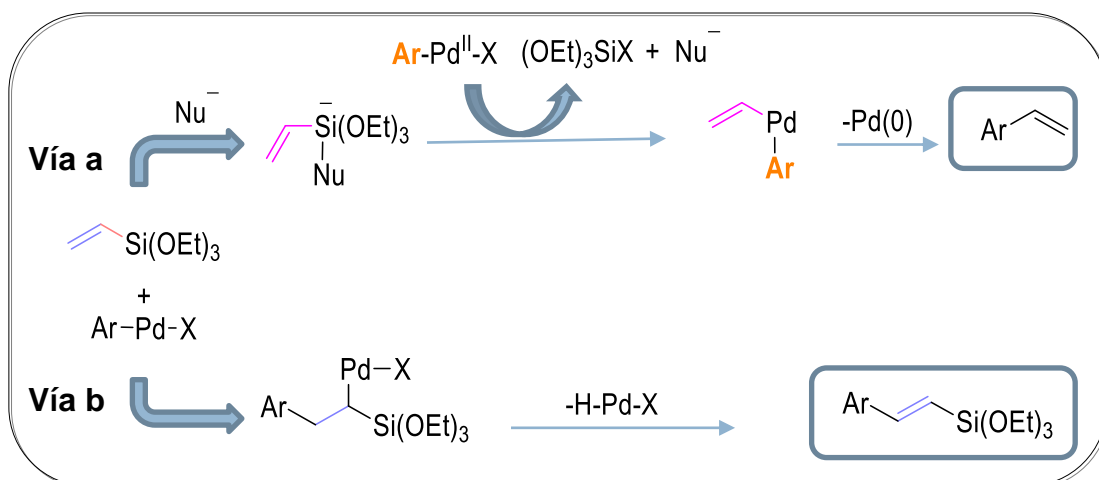
Para lograr nuestro objetivo tuvimos en cuenta las características del vinil siloxano (**Figura 23**) como un compuesto clave de la secuencia sintética. El vinil siloxano posee dos posiciones capaces de sufrir acoplamientos cruzados en presencia de catalizadores de Pd.



**Figura 23.** Acoplamiento selectivo sobre el vinilsiloxano en función de las condiciones de reacción.

En el caso particular de los acoplamientos que nos interesan, dependiendo de las condiciones utilizadas, el vinil siloxano puede participar en la etapa de transmetalación (**Via a – Esquema 50**) conduciendo al producto de una reacción de Hiyama o puede participar en la etapa de carbometalación (**Via b – Esquema 50**) conduciendo al producto de una reacción de Heck. Utilizando condiciones de Hiyama en presencia de nucleófilos, por ejemplo fluoruros, estos se unen al átomo de Si, produciendo un estado de transición pentacoordinado, en el que se aumenta la polaridad del enlace C-Si, haciéndolo más susceptible al acoplamiento cruzado y permitiendo que transcurra el paso clave de la reacción que es la etapa de transmetalación. Alternativamente, al usar condiciones de Heck, la baja electropositividad del C unido al Si en este caso, fomentaría la formación del enlace C-C en la otra posición.<sup>148a</sup>

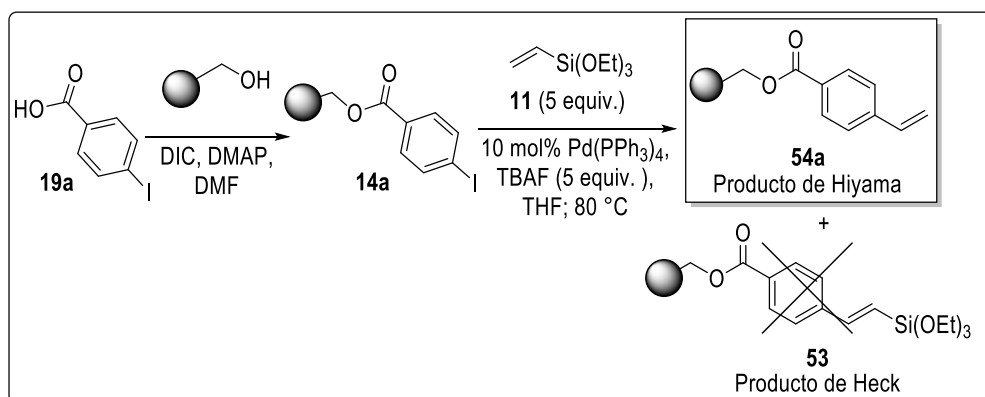
Por lo antes mencionado, estos dos sitios de reacción químicamente diferenciables que presenta el vinil siloxano permiten tener un alto regio y estereocontrol del producto generado, ajustando las condiciones y los aditivos de reacción (**Figura 23**).



**Esquema 50.** Vía a: Reacción de acoplamiento de Hiyama. Vía b: Reacción de acoplamiento de Heck.

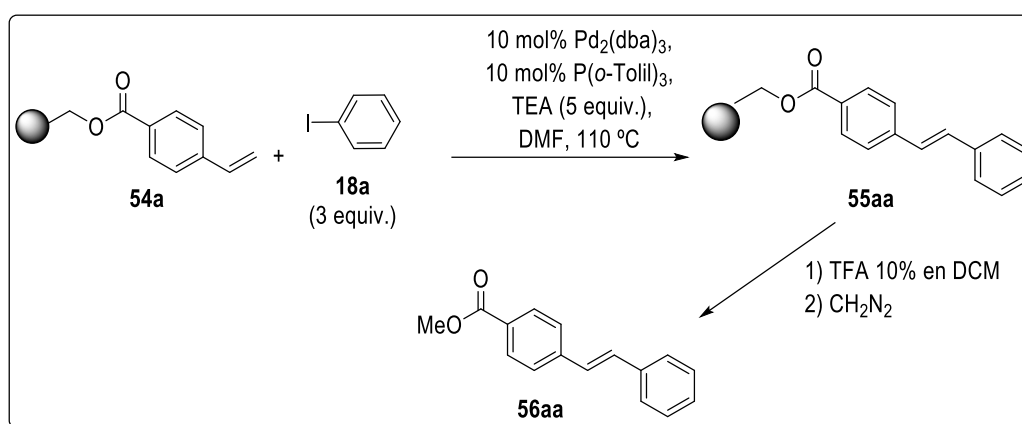
### 3.3.3.1 Desarrollo de la Secuencia Sintética para la Síntesis de *E*-Estilbenos Mediante Condiciones de Hiyama-Heck en Fase Sólida

El desarrollo de nuestra estrategia sintética se inició con la unión del ácido 4-iodobenzoico (**19a**) a la resina de Wang utilizando condiciones clásicas de acoplamiento (**Esquema 51**). Seguidamente se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de Hiyama sobre el ioduro de arilo soportado **14a**. Para esta síntesis, la resina **14a** es tratada con 5 equiv. de trietoxivinilsilano (**11**), 10 mol% de  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  y 5 equiv. de TBAF durante 5 h a reflujo de THF, de acuerdo a las condiciones ya optimizadas para otras reacciones de Hiyama en fase sólida desarrollada en el apartado 3.1.3. La separación del compuesto de la resina en esta etapa, por tratamiento ácido, nos permitió comprobar la ausencia del producto proveniente del acoplamiento de Heck **53**, y la formación exclusiva de **54a**.



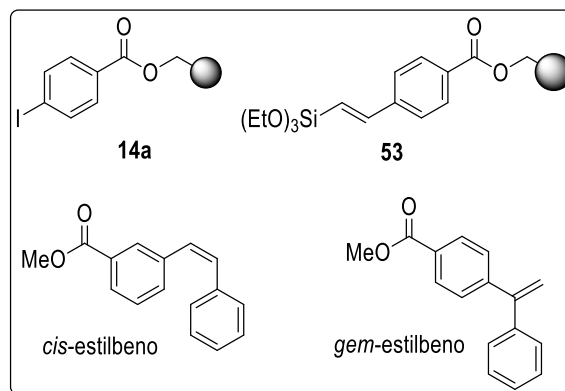
**Esquema 51.** Aplicación de las condiciones de Hiyama para la reacción del vinilsiloxano con halogenuros soportados.

Siguiendo con la estrategia, se aplicaron sobre el producto de Hiyama **54a** condiciones de acoplamiento de Heck. Como condiciones de partida se utilizaron las descritas en la bibliografía para este tipo de acoplamientos, para sustratos en fase sólida.<sup>150</sup> En primer término se evaluó la metodología desarrollada por Yu, Deshpanck y Vyas.<sup>150a</sup> Así, el estireno inmovilizado **54a** se trató con 3 equiv. de iodobenceno (**18a**), 10 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% de P(*o*-tolil)<sub>3</sub>, 5 equiv. de Et<sub>3</sub>N, en DMF y se calentó a 110 °C durante 24 horas (**Esquema 52**). El compuesto **55aa** fue separado de la resina y metilado, obteniendo de esta manera **56aa**.



**Esquema 52.** Síntesis del estilbeno **56aa** por acoplamiento de Heck.

Por análisis del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de esta reacción, verificamos la presencia exclusiva de dicho compuesto, no evidenciando los ésteres metílicos provenientes de **14a** y **53** (**Figura 24**). Luego de purificación por columna



**Figura 24.**

cromatográfica **56aa** fue obtenido con un 51%. Únicamente se obtuvo el alqueno *trans*, presentando la reacción una excelente selectividad ya que no se observó la presencia de los productos ni *gem* ni *cis* (**Figura 24**).

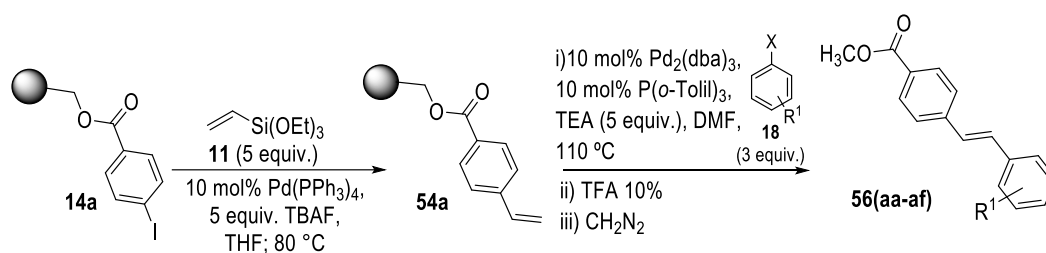
Modificaciones realizadas, aumentando el tiempo de reacción en el acoplamiento de Hiyama a 7 horas, condujeron a una disminución en el rendimiento global de la secuencia. Lo mismo fue observado al realizar la

reacción de Heck en ausencia de Et<sub>3</sub>N, evidenciando en este caso además, presencia del estireno sin reaccionar lo cual concuerda con el mecanismo de la reacción de Heck sobre la necesidad de la presencia de la base para que la reacción transcurra.

### 3.3.3.2 Evaluación de la Secuencia Sintética de Hiyama-Heck en Fase Sólida

En vista de los resultados obtenidos nos propusimos estudiar el alcance de la secuencia sintética de Hiyama-Heck anteriormente descrita (**Tabla 10**). En primer término evaluamos la posibilidad de utilizar bromuros de arilo en la reacción de Heck. Al probar la secuencia con bromobenceno (**18a'**), se obtuvo el compuesto **56aa** con un 38% de rendimiento luego de purificación mediante columna cromatográfica (**Entrada 2**).

**Tabla 10** Evaluación de la secuencia sintética Hiyama-Heck.



Entrada	Haluro de arilo	t de la reacción de Heck (h)	Metodología <sup>a</sup>	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	X=I, R <sup>1</sup> =H ( <b>18a</b> )	24	A	<b>56aa</b>	51
2	X=Br, R <sup>1</sup> =H ( <b>18a'</b> )	24	A	<b>56aa</b>	38
3	X=Br, R <sup>1</sup> =H ( <b>18a'</b> )	24	A <sup>c</sup>	<b>56aa</b>	51 <sup>d</sup>
4	X=I, R <sup>1</sup> = 4-COMe ( <b>18f</b> )	24	A	<b>56af</b>	63 <sup>d</sup>
5	X=I, R <sup>1</sup> = 4-Me ( <b>18c</b> )	24	A	<b>56ac</b>	10
6	X=I, R <sup>1</sup> = 4-Me ( <b>18c</b> )	18	B	<b>56ac</b>	40

<sup>a</sup>Metodogías: A=10 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% de P(o-tol)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N (5 equiv.), DMF, 110 °C; B=50 mol% Pd(AcO)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl (0,5 equiv.), Et<sub>3</sub>N (10 equiv.), DMF, 110 °C. <sup>b</sup>Rendimiento después de purificación mediante columna cromatográfica y de 5 pasos de reacción calculado en base a la carga original de la resina. <sup>c</sup>Se adicionó 0,1 equiv. de Bu<sub>4</sub>NCl. <sup>d</sup>Rendimiento del crudo de reacción después de 5 pasos de reacción calculado en base a la carga original de la resina. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se evidenciaba presencia de impurezas y del material de partida.

Si bien la eficiencia de la síntesis global empleando el bromobenceno (**18a'**) (**Entrada 2**) es inferior a la determinada cuando se usa el ioduro correspondiente (**Entrada 1**), el rendimiento es aceptable. Este resultado,

nos permitiría usar tanto bromuros como ioduros de arilo en la síntesis, lo que aumenta la disponibilidad de sustratos.

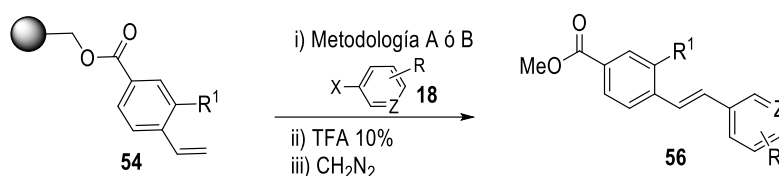
Por otro lado, dado que está descrito que la presencia de cloruro de tetrabutilamonio en cantidades catalíticas mejora la eficiencia del acoplamiento cruzado de Heck cuando se usan bromuros de arilo,<sup>150a, 151</sup> se agregó esta sal utilizando las mismas condiciones de reacción de la **Entrada 2**, observando una disminución en el rendimiento y en la velocidad de reacción, evidenciado una gran cantidad de material de partida en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción (**Entrada 3**), para el mismo tiempo de reacción. Cuando ensayamos la metodología descrita con los ioduros de arilo **18f** (R<sup>1</sup>=4-COMe) y **18c** (R<sup>1</sup>=4-Me) los rendimientos obtenidos fueron inferiores a lo que esperábamos (**Entrada 4 y 5, Tabla 10**), por lo que evaluamos otras alternativas para la reacción de Heck.

Encontramos una mejora sustancial en el caso del ioduro **18c** utilizando la metodología reportada por Jeffery para la reacción de Heck en fase sólida que consiste en utilizar 50 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 equiv. de Et<sub>3</sub>N, 0,5 equiv. de Bu<sub>4</sub>NCl, en DMF durante 18 horas a 110 °C (**Entrada 6**).<sup>150a, 151-152</sup>

De esta manera, con estas dos técnicas alternativas, construimos una quimioteca de estilbenos (**Tabla 11**). Los compuestos sintetizados presentan cierta diversidad, utilizando para ello sustratos de diferentes características estructurales y electrónicas. Los rendimientos obtenidos fueron entre aceptables y muy buenos después de 5 pasos de reacción (unión del ácido a la resina, acoplamiento de Hiyama, acoplamiento de Heck, separación del compuesto unido a la resina, metilación del ácido obtenido). Los productos se lograron con muy buena pureza, lo que facilitó su purificación, y con excelente regioselectividad, en ningún caso detectamos la formación del isómero Z.

Las mejores eficiencias se lograron al utilizar halogenuros de arilo activados para la reacción de Heck. Estos son aquellos sustituidos con grupos atractores de electrones (**Entradas 3-9**).<sup>153</sup>

**Tabla 11** Quimioteca sintetizada de *E*-estilbenos.



**Metodología A:** 10 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% P(*o*-Tolil)<sub>3</sub>, TEA (5 equiv.), DMF, 110 °C, 3 equiv. **18**

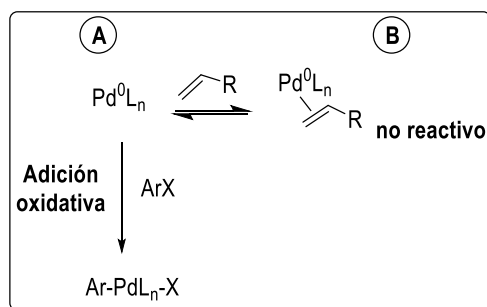
**Metodología B:** 50 mol% Pd(AcO)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl (0,5 equiv.), TEA (10 equiv.), DMF, 110 °C, 18 h, 5 equiv. **18**

Entrada	Haluro de arilo	-R <sup>1</sup>	Metodología <sup>a</sup>	Producto	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	X=I, R=H, Z=CH ( <b>18a</b> )	H ( <b>54a</b> )	A	<b>56aa</b>	51
2	X=Br, R=H, Z=CH ( <b>18a'</b> )	H ( <b>54a</b> )	A	<b>56aa</b>	36
3	X=I, R=H, Z=CH ( <b>18a</b> )	NO <sub>2</sub> ( <b>54b</b> )	B	<b>56ba</b>	36
4	X=Br, R=4-NO <sub>2</sub> , Z=CH ( <b>18k'</b> )	H ( <b>54a</b> )	B	<b>56ak</b>	65
5	X=Br, R=4-NO <sub>2</sub> , Z=CH ( <b>18k'</b> )	NO <sub>2</sub> ( <b>54b</b> )	B	<b>56bk</b>	30
6	X=Br, R=4-CHO, Z=CH ( <b>18b'</b> )	NO <sub>2</sub> ( <b>54b</b> )	A	<b>56bb</b>	38
7	X=Br, R=4-Cl, Z=CH ( <b>18l'</b> )	H ( <b>54a</b> )	A	<b>56al</b>	44
8	X=I, R=4-COMe, Z=CH ( <b>18f</b> )	H ( <b>54a</b> )	B	<b>56af</b>	47
9	X=I, R=4-COMe, Z=CH ( <b>18f</b> )	NO <sub>2</sub> ( <b>54b</b> )	B	<b>56bf</b>	79
10	X=I, R=H, Z=N ( <b>18m</b> )	H ( <b>54a</b> )	A	<b>56am</b>	24
11	X=I, R=4-Me, Z=CH ( <b>18c</b> )	H ( <b>55a</b> )	A	<b>56ac</b>	10
12	X=I, R=4-Me, Z=CH ( <b>18c</b> )	H ( <b>55a</b> )	B	<b>56ac</b>	38
13	X=I, R=4-Me, Z=CH ( <b>18c</b> )	NO <sub>2</sub> ( <b>55b</b> )	B	<b>56bc</b>	21
14	X=I, R=4-CO <sub>2</sub> Me, Z=CH ( <b>18n</b> )	H ( <b>55a</b> )	B	<b>56an</b>	46
15	X=I, R=4-OH, Z=CH ( <b>18i</b> )	H ( <b>55a</b> )	A	<b>56ai</b>	21
16	X=I, R=4-OH, Z=CH ( <b>18i</b> )	H ( <b>55a</b> )	B	<b>56ai</b>	15
17	X=I, R=4-NEt <sub>2</sub> , Z=CH ( <b>18g</b> )	H ( <b>55a</b> )	B	<b>56ag</b>	19
18	X=Br, R=3-OMe, Z=CH ( <b>18d'</b> )	H ( <b>55a</b> )	B	<b>56ad</b>	10

<sup>a</sup>Metodologías: A= 10 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% de P(*o*-tolil)<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N (5 equiv.), DMF, 110 °C; B= 50 mol% de Pd(AcO)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl (0,5 equiv.), Et<sub>3</sub>N (10 equiv.), DMF, 110 °C. <sup>b</sup>Rendimiento calculado después de 5 pasos de reacción y posterior purificación por columna cromatográfica, en base a la carga original de la resina de partida.

Los arilos con grupos atractores, producen un aumento de la polarización del enlace C-X, facilitando la adición oxidativa sobre el Pd en el ciclo

catalítico, lo que podría explicar la mejor eficiencia obtenida. Este efecto es bastante evidente, al comparar las **Entradas 9 y 13**, en las que usando el vinil areno **54a** y variando las características electrónicas del haluro de arilo en la reacción de Heck, el rendimiento disminuye del 79 al 21, al cambiar un sustituyente atractor (*p*-COMe) por un donador (*p*-Me). En el caso de la **Entrada 18** se puede ver el efecto de utilizar halogenuros de arilo poco reactivos, dado que **18d'** presenta la combinación de un grupo dador de electrones en el anillo aromático y el bromo, peor grupo saliente que el yodo. La baja reactividad podría explicarse considerando el rol de la olefina en el ciclo catalítico de la reacción (**Esquema 53**). Estudios mecanísticos llevados a cabo con diferentes halogenuros de arilo y alquenos sugieren que la olefina no sólo participa en la etapa de inserción migratoria, sino que también acompleja al catalizador de Pd(0) (**B, Esquema 53**). De esta manera, se desactiva la especie de Pd encargada de iniciar el ciclo catalítico en la adición oxidativa (**A, Esquema 53**).<sup>93a, 154</sup>



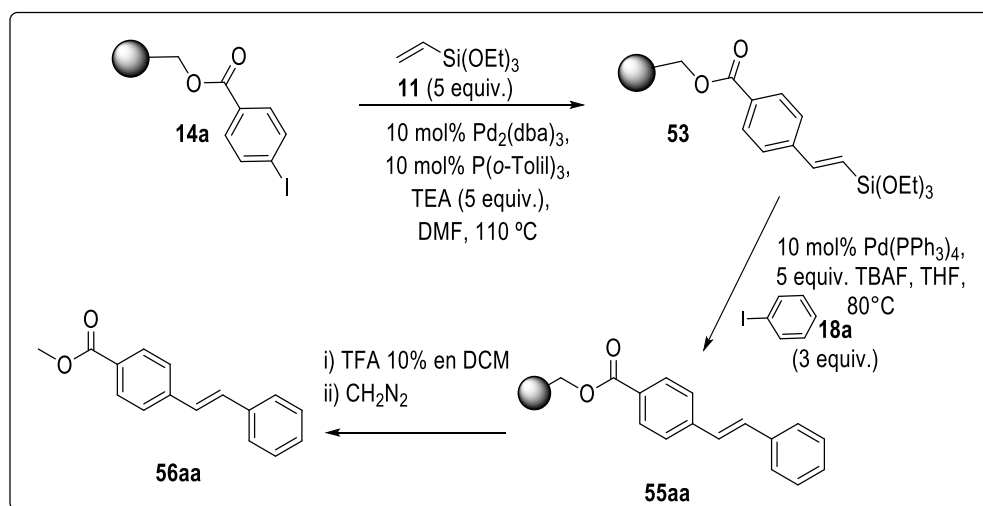
**Esquema 53.** Efecto de la olefina en el ciclo catalítico de la reacción de Heck.

Este efecto es más pronunciado para aquellos alquenos con sustituyentes aceptores de electrones, los cuales son más afines a coordinarse al Pd(0). Para aquellos sustratos desactivados hacia la adición oxidativa, como es el caso de bromoarenos con sustituyentes donores de electrones, la formación del complejo con la olefina (**B, Esquema 53**) disminuye aún más la velocidad de reacción de este paso.<sup>93a</sup>

### 3.3.3.3 Desarrollo de la Secuencia Sintética para la Síntesis de *E*-Estilbenos Mediante Condiciones de Heck-Hiyama en Fase Sólida

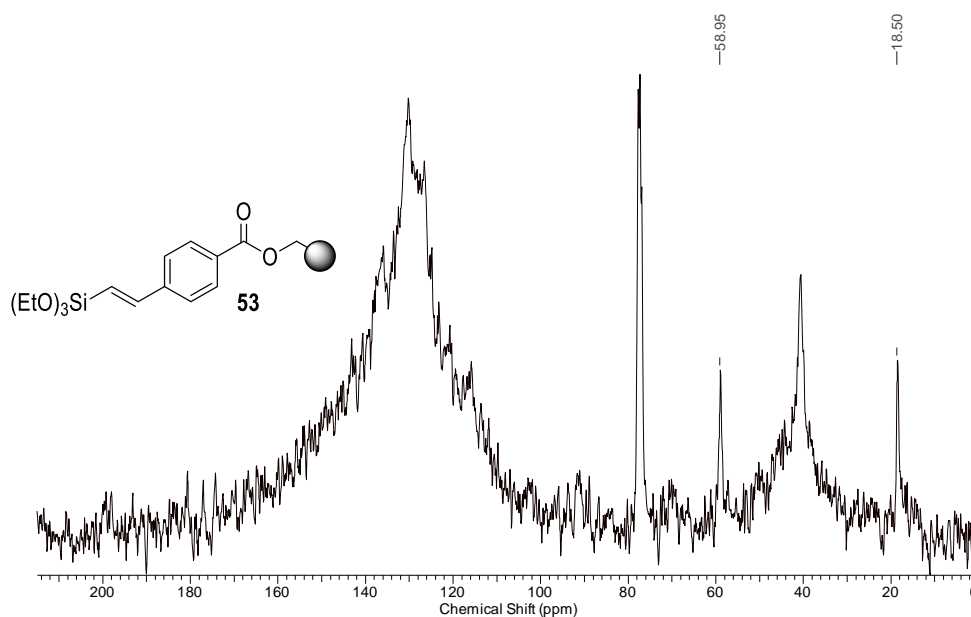
Como mencionamos anteriormente, las características químicas del vinil silano hacen que partiendo del mismo se pueda, mediante control de las

condiciones de reacción, promover el acoplamiento selectivo a una u otra posición. De esta manera, podríamos desarrollar una secuencia sintética de Heck-Hiyama, obteniendo el mismo producto final, pero pasando por un intermediario diferente. Para comprobar la factibilidad y eficiencia de esta alternativa sintética, el compuesto soportado **14a** se hizo reaccionar con el vinil silano **11** en condiciones de Heck (**Esquema 54**).



**Esquema 54.** Secuencia sintética de reacciones Heck-Hiyama para la obtención de estilbenos.

La formación del compuesto intermedio **53** fue confirmada por su espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en fase gel, en el cual fue posible visualizar claramente las señales los carbonos correspondientes a los etoxilos unidos al Si a 18,5 y 59,9 ppm (**Figura 25**).



**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en fase gel del compuesto intermedio **53**.

Finalmente **53**, se transformó en el estilbeno correspondiente **55aa** aplicando las condiciones de Hiyama anteriormente descritas en el apartado 3.1.3. Luego de separar el compuesto de la resina y metilarlo, el producto esperado **56aa** se obtuvo con un 30% de rendimiento global después de purificación por columna cromatográfica.

Este experimento, nos permitió confirmar que un cambio en las condiciones de reacción posibilita controlar la obtención selectiva del producto de Heck o de Hiyama, partiendo de los mismos sustratos. Si bien es cierto que la última estrategia (Heck-Hiyama) generó el producto esperado con un rendimiento algo menor, este resultado demuestra la versatilidad de la metodología: en función de la disponibilidad de los materiales de partida, una u otra estrategia podrán ser utilizadas.

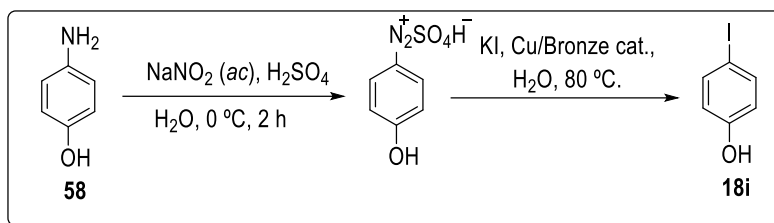
#### 3.3.3.4 Consideraciones Finales de la Aplicación de una Secuencia Hiyama-Heck a la Síntesis de *E*-Estilbenos Inmovilizados

El trabajo realizado nos ha permitido desarrollar una estrategia eficiente en fase sólida para la generación rápida de *E*-estilbenos, basada en una combinación en tándem de acoplamientos cruzados catalizados por paladio (reacciones de Hiyama y Heck). A partir de sustratos con diferentes propiedades estéricas y electrónicas se generó una biblioteca de olefinas multifuncionalizadas con diversidad estructural, usando tanto yoduros y bromuros de arilo para el acoplamiento cruzado de Heck. Tanto la secuencia Hiyama-filtración-Heck como la Heck-filtración-Hiyama resultaron adecuadas. Creemos que esta estrategia puede aplicarse para la síntesis de compuestos con mayor complejidad estructural y potencial actividad biológica.

#### 3.3.4 Síntesis de Halogenuros de Arilo

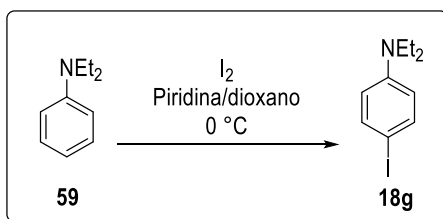
De los halogenuros de arilo utilizados para la elaboración de la **Tabla 11** el 4-iodofenol (**18i**), la *N,N*-dietil-4-iodoanilina (**18g**) y el ácido 4-iodo-3-nitrobenzoico (**57**) fueron sintetizados en el laboratorio. Para obtener el 4-iodofenol seguimos la metodología descrita en el **Esquema 55**.<sup>155</sup> Esta técnica consistió en la diazotación del *p*-aminofenol **58** y la posterior

sustitución en medio acuoso utilizando KI en presencia de virutas de Cu. El iodofenol **18i** se obtuvo con un 65% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica.



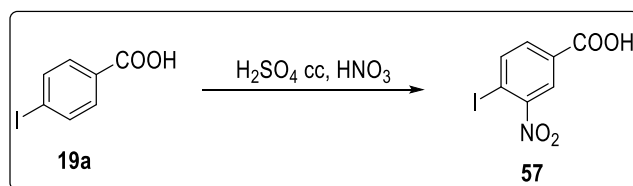
**Esquema 55.** Síntesis de 4-iodofenol (**18i**)

Para la síntesis de la *N,N*-dietil-4-iodoanilina (**18g**, **Esquema 56**)<sup>156</sup> partimos de *N,N*-dietilanilina (**59**) la cual fue disuelta en dioxano y piridina a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de iodo en exceso. Luego de purificar por columna cromatográfica, se obtiene **18g** con un rendimiento del 80%.



**Esquema 56.** Síntesis de *N,N*-dietil-4-iodoanilina (**18g**).

Respecto a la síntesis del ácido 4-iodo-3-nitrobenzoico, se realizó mediante condiciones típicas de nitración a partir del ácido 4-iodobenzoico (**19a**) utilizando mezcla sulfonítrica, para generar el ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico (**57**) con un 70% de rendimiento (**Esquema 57**).<sup>157</sup>



**Esquema 57.** Síntesis del ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico (**58**).



---

# CAPITULO IV:

---

PARTE EXPERIMENTAL

## 4.1 ASPECTOS GENERALES

---

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo nitrógeno seco o argón de alta pureza. Los solventes y reactivos se transfirieron con jeringa con presión de nitrógeno seco o argón de alta pureza.

Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio y los restos de solventes fueron eliminados mediante una bomba de vacío (5 mm de Hg).

Los criterios para determinar pureza en productos fueron:

I- la aparición de una única mancha en CCD al desarrollarlas en diversos sistemas de solventes.

II- presencia de los picos correspondientes a la estructura del compuesto en resonancia magnética nuclear de protones y de carbono (RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$ ).

## 4.2 GASES Y SOLVENTES ANHIDROS

---

El gas argón empleado fue secado por pasaje a través de ácido sulfúrico concentrado.

Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación. Los solventes empleados en procesos de extracción se han utilizado con el grado de pureza adecuado y sin previa purificación. Las fracciones orgánicas procedentes de extracciones acuosas se han secado con sulfato sódico anhidro.

Los solventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte fueron de calidad "Pro análisis" y se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales,<sup>158</sup> tal como se describe a continuación para los solventes más relevantes, o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, pure Solv. Modelo PS-400-7 (sistema adaptado para metanol, tetrahidrofurano, diclorometano y éter etílico).

**Diclorometano anhidro:** secado sobre  $\text{CaCl}_2$  y luego destilado sobre el mismo bajo atmósfera de nitrógeno y almacenado en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.

**N,N-Dimetilformamida anhidra:** secada sobre  $\text{BaO}$ , destilada a presión reducida y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.

**Trietilamina anhidra:** destilada sobre  $\text{CaH}_2$  bajo atmósfera inerte.

**Tetrahidrofurano:** destilado sobre  $\text{Na}^\circ$  con benzofenona como indicador y almacenada en botellas herméticas sobre tamices moleculares de 3 Å.

### 4.3 REACTIVOS

---

Todos los reactivos químicos empleados fueron obtenidos de fuentes comerciales y se han empleado sin purificación previa, salvo que se indique lo contrario.

Las resinas utilizadas se adquirieron a Novabiochem (San Diego, CA, U.S.A.) y Aldrich (Saint Louis, MO, USA).

### 4.4 INSTRUMENTAL

---

**Espectrometría IR.** Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrómetro Shimadzu Prestige 21. Los valores de los espectros de IR se informan en  $\text{cm}^{-1}$  para las bandas más significativas ( $\nu_{\text{máx}}$ ) y para aquellas bandas de menor intensidad relevantes para el compuesto caracterizado.

**Resonancia Magnética Nuclear.** Los espectros de RMN fueron registrados en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance II de 300 MHz, (para  $^1\text{H}$ , usando la señal del tetrametilsilano a 0 ppm, como patrón de referencia interno) y a 75 MHz (para  $^{13}\text{C}$ , usando la señal central del solvente  $\text{CDCl}_3$  a 76,9 ppm como patrón de referencia interno).

Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en  $\text{CDCl}_3$  y en el caso de muestras insolubles en  $\text{CDCl}_3$ , se utilizó  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ . Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se informaron indicando los desplazamientos químicos de las

señales ( $\delta$ ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento ( $J$ ), la integración de la señal y su asignación. Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales ( $\delta$ ). Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente. Las abreviaturas utilizadas para indicar las multiplicidades de las señales fueron: (s) = singlete, (sa) = singlete ancho, (d) = doblete, (da) = doblete ancho, (dd) = doble doblete, (ddd) = doble doblete, (t) = triplete, (dt) = doble triplete, (q) = cuarteto, (m) = multiplete.

**Espectrometría de Masas.** Los espectros de HRMS fueron realizados en el Laboratorio de Espectrometría de Masas del centro Científico y Tecnológico Rosario, utilizando un espectrómetro de masas Bruker micrOTOF-Q II equipado con fuente de ionización por electrospray (ESI) y ionización química a presión atmosférica (APCI).

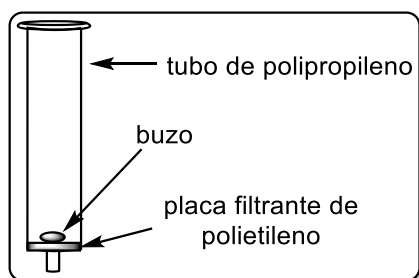
El seguimiento de las reacciones se ha realizado utilizando un cromatografía de gases acoplado a detector de masas (GC-MS) Shimadzu QP2010 *Plus*. Usando una columna SPB<sup>TM</sup>-1 (30 m x 0,25 mm ID; 0,25  $\mu\text{m}$  *film thickness*).

**Cromatografía.** Las CCD se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con silicagel Merck (60 F254) y se desarrollaron con sistemas de solventes adecuados a cada muestra. Las placas cromatográficas fueron analizadas mediante radiación UV (254 nm) y/o por rociado con solución de *p*-anisaldehído en EtOH/AcOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (9,2:338:3,75:12,5) con posterior calentamiento para mejorar la sensibilidad de la detección.

Las separaciones preparativas fueron llevadas a cabo mediante cromatografía líquida en columna utilizando sílica-gel Merck 60 H (malla 230-400). La siembra fue sólida y las eluciones se realizaron, en la mayoría de los casos, con cantidades crecientes de AcOEt en hexano con ayuda de presión por aire comprimido.

## 4.5 METODOLOGÍA GENERAL PARA EL DESARROLLO DE LA SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA

Las reacciones en fase sólida realizadas a temperatura ambiente, se llevaron a cabo en cartuchos de polipropileno (Marca Supelco, Bellefonte, PA, U.S.A.) equipados con una placa filtrante de polietileno y un buzo para agitación magnética (**Figura 26**). Las reacciones que requieren reflujo se llevaron a cabo con material de vidrio convencional: balón acoplado a refrigerante. Todas las reacciones en fase sólida se realizaron con una agitación lo más lenta posible para disminuir las posibilidades de ruptura del grano de resina. Aunque es una práctica común en química en fase sólida realizar un “pre-hinchado” de la resina agregándole el solvente 30 minutos antes de agregar otros reactivos, en nuestra experiencia generalmente esto no ha afectado la eficiencia o rendimiento de la reacción. La filtración de la resina se realizó colocando el cartucho de polipropileno en un distribuidor de vacío (*manifold*, marca Watman) o utilizando un kitasato del tamaño adecuado, lavando con los solventes indicados en cada caso.



**Figura 26.** Cartuchos de polipropileno equipados con una placa filtrante de polietileno y un buzo para agitación magnética

En las pastillas de IR de muestras en las que el compuesto se encuentra unido al soporte polimérico se usó una concentración de 3 mg de resina y 100 mg de KBr. En la preparación de las muestras para RMN de  $^{13}\text{C}$  en fase gel, se colocan 50-80 mg de resina en un tubo de RMN convencional y se agregan unos 0,5 mL de  $\text{CDCl}_3$  para obtener un gel, el cual se homogeniza por sonicación. Los espectros fueron realizados de acuerdo a la literatura.<sup>29</sup>

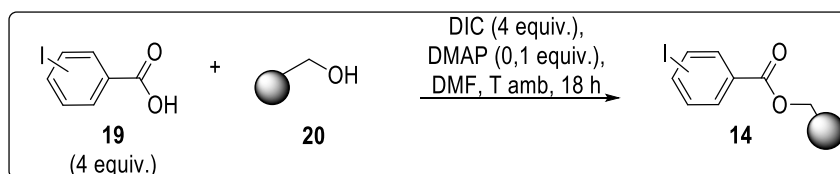
La carga teórica de la resina se determinó asumiendo la completa conversión del sustrato unido a la resina, y calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:<sup>159</sup>

$$\text{Carga teórica de la resina (mmol/g)} = \frac{\text{carga de la resina de partida (mmol/g)}}{1 + \frac{(\text{carga de la resina de partida (mmol/g)} \times \text{incremento en g/mol de la resina (g/mol)})}{1000}}$$

Para el seguimiento de las reacciones en fase sólida se utilizan una serie de test que permiten evaluar la progresión de la reacción de manera cualitativa.<sup>160</sup>

## 4.6 MÉTODOS SINTÉTICOS

### 4.6.1 Procedimiento Representativo para la Obtención de la Resina 14: Acoplamiento del Acido 19 a la Resina de Wang (20)

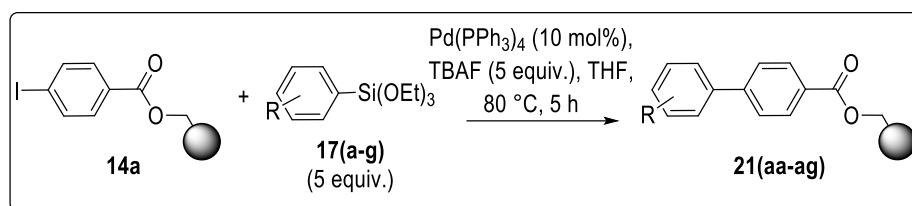


La resina de Wang (**20**) (100 mg, 0,11 mmoles, sustitución de partida = 1,1 mmoles/g) se coloca en un cartucho de polipropileno, seguida del ácido 4-iodobenzoico (**19a**) (109,2 mg, 0,44 mmol, 4 equiv.) y una punta de espátula de DMAP, se purga con N<sub>2</sub> y posteriormente se agrega con agitación, DIC (0,068 mL, 0,44 mmoles, 4 equiv.). La mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Luego se filtra, se lava sucesivas veces con THF (3 x 5 mL), AcOEt (3 x 5 mL) DCM (3 x 5 mL) y MeOH (3 x 5 mL) y un último lavado con DCM (5 mL). Se seca en desecador y el ácido 4-iodobenzoico unido a la resina de Wang (**14a**) se usa directamente en la próxima reacción.

La obtención de la resina **9a** fue cuantitativa, con un 100 % de incorporación de **19a** al soporte sólido cuantificado mediante el procedimiento típico con TFA de liberación de compuestos inmovilizados a resina de Wang (4.6.3).

#### 4.6.2 Procedimiento Representativo de la Reacción de Acoplamiento

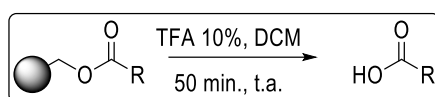
##### Cruzado de Hiyama en Fase Sólida



A la resina **14a** (100 mg, sustitución 0,878 mmoles/g, 0,0878 mmoles) contenida en un balón bajo atmósfera inerte se le agregan 5 mL de THF anhidro. A continuación, se adicionan con agitación continua,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,010 g, 10 mol%), 5 equivalentes del silano **17(a-g)** correspondiente y 5 equivalentes de TBAF (0,439 mL, 1 M en THF). La suspensión resultante se agita a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  bajo atmósfera inerte durante 7 horas. Al cabo de dicho tiempo la resina se filtra, se lava repetidas veces con DMF (3 x 3 mL), THF (2 x 3 mL), MeOH (2 x 3 mL), DCM (3 x 3 mL) y finalmente se seca bajo presión reducida.

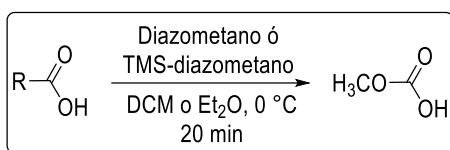
#### 4.6.3 Procedimiento General para la Separación de Compuestos

##### Unidos a Resina de Wang



El compuesto unido a la resina de Wang seca, se coloca en un balón y se le adiciona una solución de TFA al 10% v/v en DCM (5 mL). Se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 50 minutos. Luego se filtra a presión reducida y se realizan lavados con DCM (5 x 3 mL). El filtrado se concentra en rotavapor y se seca completamente a presión reducida.

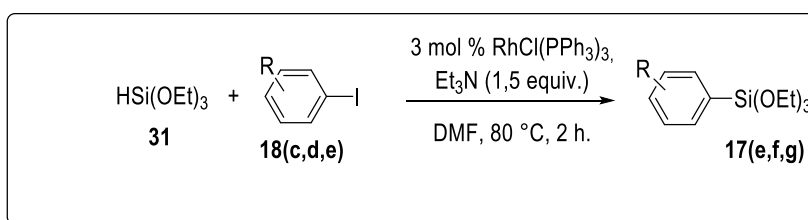
#### 4.6.4 Procedimiento General para la Esterificación de Ácidos con Diazometano: Metilación



En una campana de extracción, el ácido se disuelve en DCM (3 mL) o Et<sub>2</sub>O (3mL) y se lleva a 0 °C con baño de hielo. Si se empleará TMS-diazometano se deben agregar también unas gotas de MeOH a la solución. Seguidamente se adiciona bajo agitación magnética, una solución de diazometano en éter o una solución de TMS-diazometano en hexano, gota a gota hasta leve coloración amarilla. El avance de la reacción se sigue por CCD (aproximadamente 20 minutos). El exceso de diazometano se destruye con AcOH o pasando una corriente de gas nitrógeno bajo campana de extracción y luego se elimina el solvente en evaporador rotatorio a presión reducida.

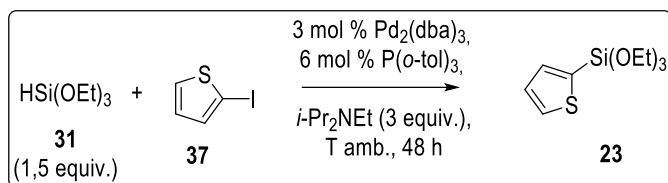
#### 4.6.5 Procedimiento General para la Síntesis de Trietoxiarilsilanos

##### Método 1:



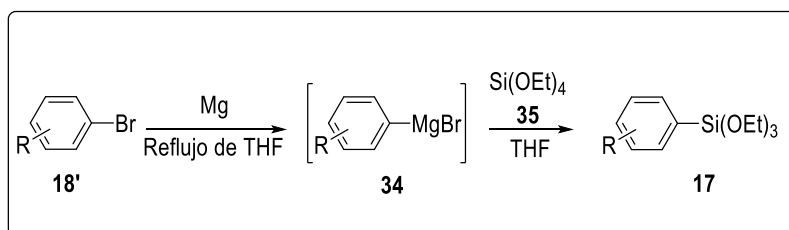
A una solución de RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (3 mol%) en DMF se le adiciona bajo condiciones anhidras yoduro de harilo (0,25 mmol), Et<sub>3</sub>N (0,75 mmol) y trietoxisilano (**31**) (0,5 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 2 horas. Pasado este tiempo la reacción se concentra bajo presión reducida y el crudo de reacción obtenido es purificado mediante destilación para obtener el trietoxiarilsilano deseado.

Método 2:



A una solución de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,015 mmol) y de  $\text{P(o-tolil)}_3$  (0,06 mmol) en DMF bajo condiciones anhidras se adiciona el ioduro de arilo **37** (1 mmol),  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (3 mmol) y trietoxisilano (**31**) (1,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado este tiempo la reacción se concentra bajo presión reducida y el crudo de reacción obtenido es purificado mediante destilación para obtener el trietoxiarilsilano deseado.

Método 3:



En un balón de dos bocas se adosa un refrigerante y una ampolla de adición. Dentro del balón, en condiciones anhidras se agrega magnesio (5,5 mmol) y 1 mL de THF. Dentro de la ampolla de adición se agrega el bromuro de arilo (5 mmoles) en 2 mL de THF. La reacción se inicia por la adición de 5-10 gotas de la solución del bromuro de arilo sobre el magnesio con agitación constante seguida de un calentamiento suave. El resto de la solución se va adicionando de manera tal que el THF continúe con el reflujo. Una vez que se adiciona la totalidad de la solución, la mezcla se agita durante una hora más a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la solución de haluro de aril magnesio se transfiere con cánula, gota a gota, a un balón que contiene tetraetoxisilano (**35**) (15 mmol) en 10 mL de THF y enfriado a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . La solución se agita a esta temperatura durante una hora y luego a temperatura ambiente por 12 horas. Pasado este tiempo, se coloca en una ampolla de decantación y se adicionan 50 mL de hexano. La solución se lava con 3x25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase orgánica

se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío. Luego de purificación por destilación se obtiene el trietoxiarilsilano deseado.

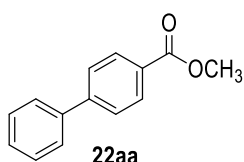
#### **4.6.6 Secuencia Sintética para la Preparación de Biarilos Aplicando la Reacción de Hiyama en Fase Sólida**

La resina **21(aa-ag)** proveniente del acoplamiento indicado en el procedimiento 4.6.2, se coloca en un balón y se lleva a cabo la separación del compuesto unido a la resina siguiendo el procedimiento general **4.6.3**, para la separación del producto unido a la resina de Wang. Luego de esto, se realiza la metilación de los ácidos libres según el procedimiento general **4.6.4**, para la esterificación de ácidos con diazometano obteniéndose el ester **22(aa-ag)**.

El crudo de reacción fue analizado por CCD, RMN de <sup>1</sup>H y por GC-MS. Por último se realizó una purificación por columna cromatográfica con sílica-gel.

##### **4.6.6.1 Caracterización de la Biblioteca de Biarilos Obtenidos Aplicando la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama. Compuestos Metilados.**

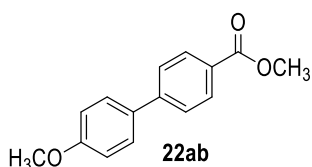
**[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22aa).**<sup>161</sup> De acuerdo a la secuencia



indicada se obtiene el producto deseado **22aa** con un 77% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,96 (s, 3H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 4H), 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). **RMN de**

**<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,0, 126,9, 127,1, 128,0, 128,8, 130,0, 139,8, 145,5, 166,9. **GC-MS: *m/z* (%):** 212 (59), 181 (100), 152 (60), 76 (27), 90 (10).

**4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22ab).**<sup>162</sup> De acuerdo a la

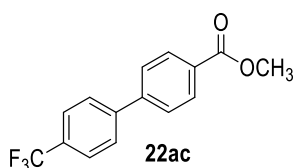


secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22ab** con un 62% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,87 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,0 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H),

[7,58 (d, *J* = 8,6 Hz), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz), 4H], 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 51,9, 55,2, 114,2, 126,3, 128,1,

128,2, 130,0, 132,3, 145,1, 159,7, 166,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 243 (16), 242 (100), 212 (12), 211 (84), 168 (23), 140 (25), 139 (42).

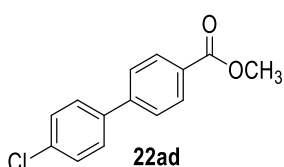
**4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22ac).**<sup>163</sup> De



acuerdo a la secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22ac** con un 71% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,96 (s, 3H), 7,67 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,73

(s, 4H), 8,14 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,2, 125,8 (q,  $J = 3,8$  Hz), 127,2, 127,6, 129,8, 130,3, 143,5, 144,0, 166,7. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 280 (45), 250 (15) 249 (100), 200 (32), 152 (38), 151 (9).

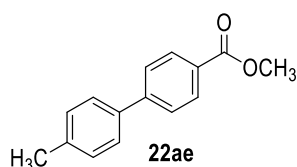
**4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22ad).**<sup>164</sup> De acuerdo a la



secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22ad** con un rendimiento cuantitativo (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,95 (s, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,7$  Hz,

2H), 7,55 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 7,62 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H), 8,11 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,0, 126,8, 128,4, 129,0, 129,1, 130,1, 134,2, 138,3, 144,2, 166,7. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 248 (20), 246 (60), 217 (31), 216 (13), 215 (100), 153 (12), 152 (96), 151 (21), 150 (12).

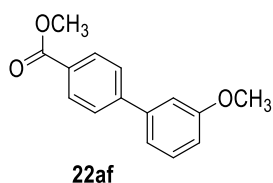
**4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22ae).**<sup>161</sup> De acuerdo a la



secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22ae** con un 52% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H),

7,53 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,0, 52,0, 126,7, 127,0, 128,5, 129,5, 129,9, 137,0, 138,0, 145,4, 166,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 227 (16), 226 (96), 196 (15), 195 (100), 167 (13), 165 (25), 152 (33).

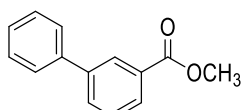
**3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (22af).**<sup>162</sup> De acuerdo a la



secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22af** con un 25% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm):

3,89 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,95 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,21 (da,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,39 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,1, 55,3, 113,0, 113,5, 119,8, 127,1, 129,0, 129,9, 130,1, 141,5, 145,5, 160,0, 167,0. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 243 (16), 242 (98), 212 (15), 211 (100), 183 (10), 168 (18), 153 (13), 152 (16), 140 (23).

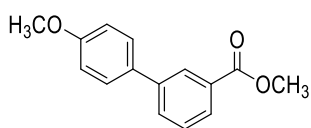
**[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (22ba).**<sup>161</sup> De acuerdo a la secuencia



22ba

indicada se obtiene el producto deseado **22ba** con un 54% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,96 (s, 3H), 7,36-7,55 (m, 4H), 7,63 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,80 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,1, 127,1, 127,6, 128,2, 128,3, 128,7, 128,8, 130,6, 131,4, 140,0, 141,4, 167,0. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 213 (13), 212 (89), 182 (14), 181 (100), 153 (47), 152 (44), 151 (11), 90 (10).

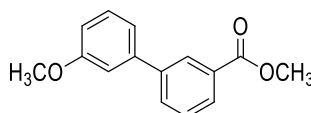
**4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (22bb).**<sup>162</sup> De acuerdo a la



22bb

secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22bb** con un 34% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,87 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,00 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,2, 55,4, 114,3, 127,8, 128,2, 128,9, 130,6, 131,1, 132,6, 141,0, 159,5, 167,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 243 (16), 242 (100), 227 (20), 199 (12), 183 (15), 139 (11), 105 (10).

**3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (22bf).**<sup>163</sup> De acuerdo a la

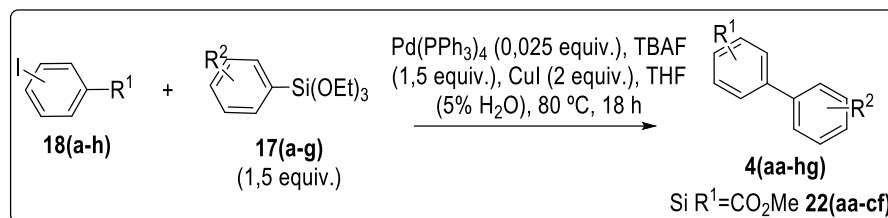


22bf

secuencia indicada se obtiene el producto deseado **22bf** con un 8% de rendimiento (4 pasos de reacción). **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,89 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,94 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,39 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,79 (ddd,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,03 (dt,  $J = 7,7$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,29 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,2, 55,3, 112,9, 113,1, 119,6, 128,3, 128,5, 128,8, 130,0, 130,6,

131,5, 141,3, 141,6, 160,0, 167,0. **GC-MS: m/z (%):** 243 (17), 242 (100), 212 (10), 211 (68), 183 (24), 168 (18), 153 (17), 152 (15).

#### 4.6.7 Procedimiento General para la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama en Solución

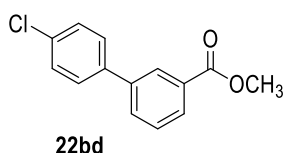


A una mezcla del yoduro de arilo **18(a-h)**, 2 equivalentes de CuI y 0,025 equivalentes de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> contenida en un balón bajo atmósfera inerte se le agregan 5 mL de THF anhidro. A continuación, se adicionan con agitación continua, 1,5 equivalentes del silano **17(a-g)** y TBAF (0.439 mL, 1 M en THF). Por último se agregan 0,2 mL de H<sub>2</sub>O. La suspensión resultante se agita a 80 °C bajo atmósfera inerte durante 18 horas. Posteriormente, la mezcla se concentra a presión reducida y se realiza purificación por columna cromatográfica con sílica-gel.

##### 4.6.7.1 Caracterización de la Biblioteca de Biarilos Obtenidos por la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama en Solución

La caracterización de los compuestos 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22af**), [1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22aa**), 4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22ae**), 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22ab**), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22ad**), 4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (**22ac**), 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**22bb**), 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**22bf**), [1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (**22ba**) han sido reportadas en la sección 4.6.6.1.

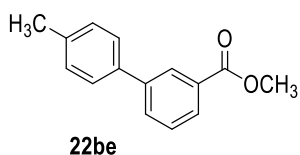
**4'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (22bd).**<sup>165</sup> El compuesto



**22bd** se aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 85% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**

(ppm): 3,96 (s, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,74 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,04 (dt,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,25 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,2, 128,0, 128,4, 128,6, 129,0, 129,0, 130,8, 131,3, 133,9, 138,5, 140,2, 166,8. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 248 (33), 247 (16), 246 (100), 217 (32), 216 (14), 215 (99), 187 (21), 153 (12), 152 (87), 151 (16), 108 (12), 76 (29), 75 (10).

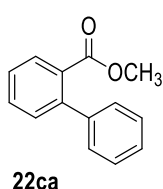
**4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (22be).**<sup>166</sup> El compuesto



**22be** se aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 76% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,41 (s, 3 H), 3,95 (s, 3H),

7,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,77 (dt,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,0 (dt,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,28 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,1, 52,1, 126,9, 128,0, 128,8, 129,6, 130,6, 131,3, 137,2, 137,6, 141,4, 167,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 227 (17), 226 (100.00), 196 (13), 195 (80), 167 (39), 166 (10), 165 (26), 152 (35), 97 (15), 82(12).

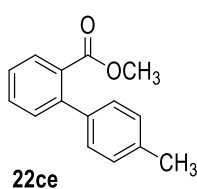
**[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (22ca).**<sup>167</sup> El compuesto **22ca** se



aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 90% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,65 (s, 3H), 7,31-7,45 (m, 7H), 7,54 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 7,8$  Hz,

$J = 0,9$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 51,9, 127,1, 127,2, 128,0, 128,3, 129,7, 130,7, 130,8, 131,2, 141,3, 142,5, 169,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 212 (55), 182 (14), 181 (100), 153 (36), 152 (47), 151 (13), 76 (26).

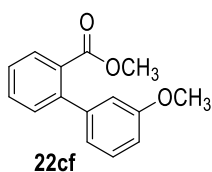
**4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (22ce).**<sup>168</sup> El compuesto



**22ce** se aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 88% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 7,23 (s, 4H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,50-7,56

(m, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,2, 51,9, 126,9, 128,2, 128,8, 129,7, 130,7, 130,8, 131,2, 136,9, 138,3, 142,4, 169,2. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 227 (13), 226 (76), 225 (13), 196 (16), 195(100), 167 (24), 166 (13), 165 (37), 152 (37), 82 (16).

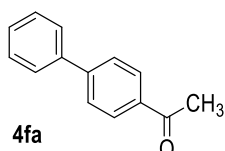
**3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (22cf).**<sup>162</sup> El compuesto



**22cf** se aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 82% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,67 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,89-6,93 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz,

1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,54 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)** δ (ppm): 52,0, 55,2, 112,8, 113,8, 120,9, 127,2, 129,0, 129,6, 130,5, 131,0, 131,1, 142,2, 142,7, 159,3, 169,1. **GC-MS: *m/z* (%):** 243 (16), 242 (100), 212 (17), 211 (93), 196 (17), 184 (12), 168 (28), 152 (13), 140 (14), 139 (21).

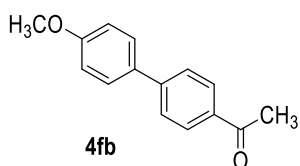
**1-([1,1'-bifenil]-2-il)etanona (4fa).**<sup>161</sup> El compuesto **4fa** se aisló por



columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 88% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 2,65 (s, 3H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 26,6, 127,2, 128,2, 128,9,

135,8, 139,8, 145,7, 197,7. **GC-MS: *m/z* (%):** 76 (27), 90 (9), 151 (14), 152 (53), 153 (44), 181 (100), 182 (14), 196 (55), 197, (8).

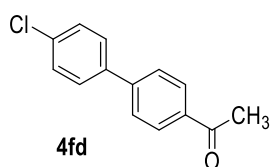
**1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona (4fb).**<sup>164</sup> El compuesto **4fb** se aisló



por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 85% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 2,63 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 26,6, 55,3, 114,4, 126,6,

128,3, 128,9, 132,2, 135,3, 145,3, 159,9, 197,7. **GC-MS: *m/z* (%):** 227 (12), 226 (70), 212 (16), 211 (100), 183 (18), 168 (21), 152 (12), 140 (16), 139 (21.54), 105 (12).

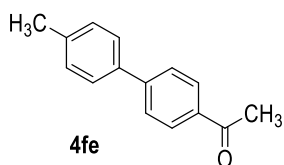
**1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona (4fd).**<sup>169</sup> El compuesto **4fd** se aisló



por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 91% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ

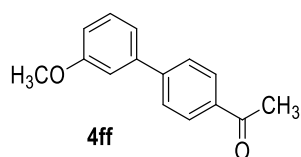
(ppm): 2,65 (s, 3H), 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,57 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 26,6, 127,0, 128,5, 129,0, 129,1, 134,4, 136,1, 138,3, 144,4, 197,6. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 232 (19), 230 (54), 217 (33), 216 (14), 215 (100.00), 153 (11), 152 (87), 151 (16), 107 (10), 76 (34), 75.05 (13).

**1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona (4fe).**<sup>169</sup> El compuesto **4fe** se aisló



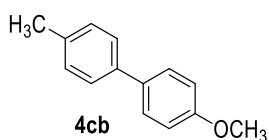
por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 93% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,41 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,1, 26,6, 126,9, 127,1, 128,9, 129,6, 135,6, 136,9, 138,2, 145,7, 197,7. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 211 (9), 210 (58), 196 (15), 195 (100), 167 (19), 166 (10), 165 (28), 152 (44), 97 (9), 82 (10).

**1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)etanona (4ff).**<sup>170</sup> El compuesto **4ff** se aisló



por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 91% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,65 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,96 (ddd,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,22 (dt,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 26,6, 55,3, 113,0, 113,5, 119,7, 127,2, 128,8, 129,9, 135,9, 141,3, 145,6, 160,0, 197,7. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 226 (55), 212 (15), 211 (100), 183 (15), 168 (27), 153 (24), 152 (23), 140 (32), 139 (44), 106 (23), 76 (10).

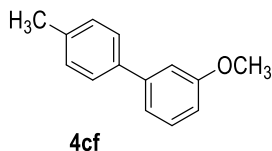
**4-metoxi-4'-metil-1,1'-bifenilo (4cb).**<sup>164</sup> El compuesto **4cb** se aisló por



columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 93% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,40 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,0, 55,3, 114,1, 126,6, 126,7, 127,9, 128,1, 128,7, 129,4, 133,7,

136,3, 137,9, 158,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 199 (15), 198 (100), 183 (60), 155 (41), 153 (11), 152 (11), 128 (10), 115 (10).

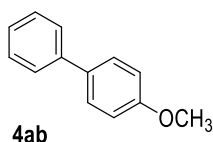
**3-metoxi-4'-metil-1,1'-bifenilo (4cf).**<sup>171</sup> El compuesto **4cf** se aisló por



columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 76% de rendimiento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2,42 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,90 (d,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,36 (dd,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,0$ , 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 21,1, 55,3, 112,4, 112,7, 119,5, 127,0, 129,4, 129,7, 137,2, 138,2, 142,7, 159,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 199 (15), 198 (100), 197 (12), 167 (22), 165 (9), 155 (17), 154 (9), 153 (14), 152 (12).

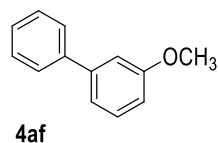
**4-metoxi-1,1'-bifenilo (4ab).**<sup>164</sup> El compuesto **4ab** se aisló por columna



cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 93% de rendimiento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3,88 (s, 3H), 7,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 55,3, 114,2, 126,6, 126,7, 128,1, 128,7, 133,7, 140,8, 159,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 185 (14), 184 (100), 169 (57), 141 (42), 115 (51), 92 (12), 89 (9), 76 (14), 63 (11).

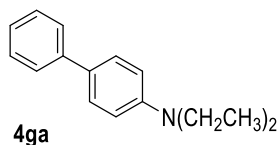
**3-metoxi-1,1'-bifenilo (4af).**<sup>172</sup> El compuesto **4af** se aisló por columna



cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 y se obtuvo con un 88% de rendimiento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3,88 (s, 3H), 6,92 (dd,  $J = 5,7$  Hz,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,34-7,48 (m, 4H), 7,60-7,63 (m, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 55,3, 112,7, 112,9, 119,7, 127,2, 127,4, 128,7, 129,7, 141,1, 142,8, 160,0. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 185 (14), 184 (100), 155 (20), 154 (34), 153 (23), 152 (11), 141 (27), 139 (10), 115 (52), 76 (10).

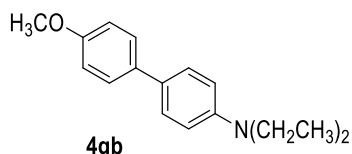
***N,N*-dietil-[1,1'-bifenil]-4-amina (4ga).**<sup>173</sup> El compuesto **4ga** se aisló por



columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 99:1 y se obtuvo con un 65% de rendimiento.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H), 3,41 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 6,76 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 12,6, 44,4, 111,9, 125,7, 126,1, 127,9, 128,1, 128,6, 141,3, 147,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 226 (9), 225 (47), 211 (17), 210 (100), 182 (25), 181 (12), 180 (119), 154 (12), 153 (16), 152 (24).

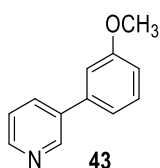
***N,N*-dietil-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina (4gb).** El compuesto **4gb** se



aisló por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 99:1 y se obtuvo con un

71% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H), 3,40 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 12,8, 45,0, 55,6, 113,1, 115,1, 127,7, 128,1, 134,6, 159,4. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}$  256.16959, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  256.16933.

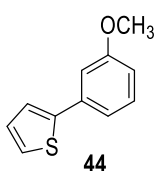
**3-(3-metoxifenil)piridina (43).**<sup>162</sup> El compuesto **43** se aisló por columna



cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 95:5 y se

obtuvo con un 87% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,88 (s, 3H), 6,96 (ddd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,87 (dt,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,60 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 8,86 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 55,3, 112,9, 113,4, 119,6, 123,5, 130,1, 134,4, 136,5, 139,3, 148,3, 148,6, 160,1. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 186 (14), 185 (100), 156 (15), 155 (25), 154 (26), 142 (18), 141 (9), 116 (11), 115 (28), 89 (16), 63 (16).

**2-(3-metoxifenil)tiofeno (44).**<sup>174</sup> El compuesto **44** se aisló por columna

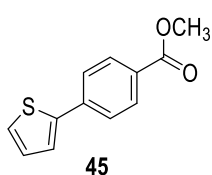


cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 99:1 y

se obtuvo con un 75% de rendimiento. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,88 (s, 3H), 6,86 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,18 (ta,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 55,3, 111,6, 112,9, 119,7, 123,3, 124,8, 127,9, 129,9, 135,7, 144,2, 159,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 63 (12), 69 (13),

77 (13), 102 (12), 103 (14), 115 (25), 116 (9), 128 (15), 147 (27), 160 (17), 161 (20), 190 (100), 191 (13).

**4-(tiofen-2-il)benzoato de metilo (45).**<sup>175</sup> El compuesto **45** se aisló por

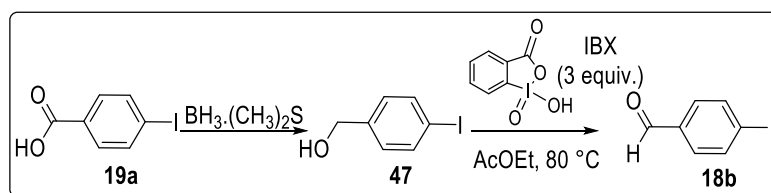


columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 99:1 y se obtuvo con un 75% de rendimiento. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,93 (s, 3 H), 7,11 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,1, 124,5, 125,5, 126,3, 128,3, 128,8, 130,3, 138,6, 143,1, 166,7. **GC-MS: m/z (%):** 77 (10), 78 (14), 91 (9), 165 (22), 179 (11), 196 (15), 197 (21), 289 (100), 290 (22), 303 (15), 304 (40).

#### 4.6.8 Secuencia Sintética para la Preparación de 4-biaril-β-lactamas

La síntesis de las 4-biaril-β-lactamas fue realizada en etapas:

##### Etapa 1: Síntesis del precursor **18b**

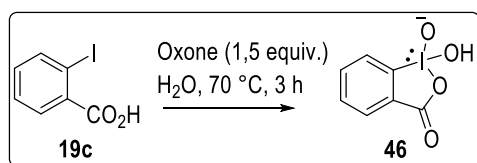


En un balón equipado con un agitador magnético y en condiciones anhidras, se pesan 0,2 mmol de ácido 4-iodobenzoico (**19a**) (0,05 g) y se disuelven en 2 mL de THF anhidro. Posteriormente, se adiciona gota a gota, y a temperatura ambiente, 1,5 equivalentes del complejo borano/sulfuro de metilo (solución 10,1 M en THF) bajo fuerte agitación. La mezcla debe permanecer con agitación a temperatura ambiente durante 40 horas. Pasado este tiempo se agrega gota a gota 0,07 mL de agua destilada, se evapora el solvente y se purifica mediante columna cromatográfica (hexano :AcOEt, 95:5). El producto **47** es utilizado en el siguiente paso.

A continuación, en un balón equipado con un agitador magnético, el alcohol **47** se disuelve en AcOEt y se agregan 3 equivalentes de IBX preparado según el procedimiento descrito a continuación. Se calienta a mezcla a 80

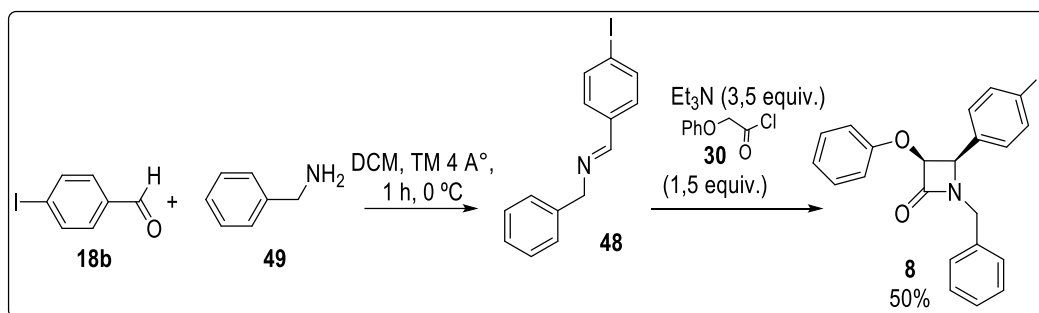
°C durante 1 hora. El crudo de reacción es analizado por CCD observando la completa desaparición del alcohol. A continuación, el crudo de reacción se filtra con filtro de vidrio sinterizado y se evapora el solvente a presión reducida para obtener el aldehído **18b**.

### Síntesis del Ácido 4-iodoxibenzoico (**46**) (IBX)



En una solución de Oxone (9,6 g, 0,0157 moles) en agua destilada (35 mL, 0,45 M) se le adiciona ácido 2-iodobenzoico (**19c**) (3g, 0,012 moles). Se agita durante 3 horas a 70 °C. Pasado este tiempo se enfría la reacción a 5 °C y se continua con la agitación durante 15 minutos más. Posteriormente se filtra en filtro de vidrio sinterizado y se deja secando en desecador.

### Etapa 2: Síntesis de la β-lactama **8**

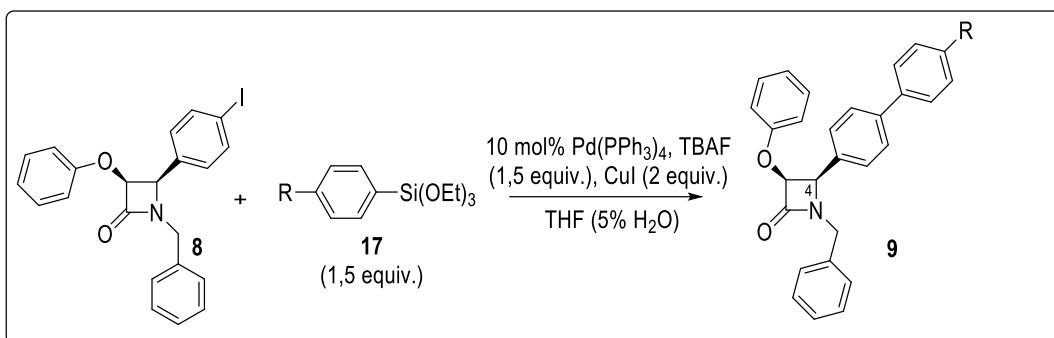


En un balón provisto con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregan DCM (100 mL) anhidro y bencilamina (**49**) (20 mmoles) y se agita durante 5 minutos. Luego se adiciona 1,5 equivalentes de 4-iodobenzaldehído (**18b**) (25 mmoles). Se agita a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se filtra y se evapora el solvente. El crudo obtenido es empleado sin purificación previa en la siguiente etapa.

A continuación la imina **48** se disuelve en DCM anhidro y se enfría a 0 °C. Luego, se adicionan 3,5 equivalentes de Et<sub>3</sub>N (70 mmoles) y gota a gota, 1,5 equivalentes de cloruro de fenoxiacetilo (**30**) (30 mmoles). La mezcla se

agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, al crudo de reacción se realizan lavados sucesivos con H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), HCl 0,1 N (3x 50 mL) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). La capa orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el solvente a presión reducida. Por último se realizó una purificación por columna cromatográfica con sílica-gel. El compuesto **8** es utilizado en el siguiente paso.

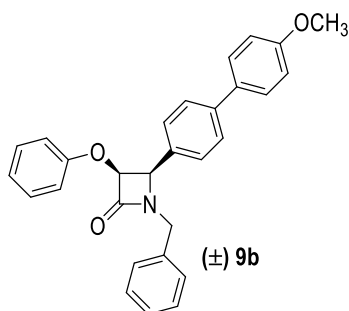
**Etapa 3:** Síntesis de la 4-biaril-β-lactama **9** aplicando condiciones de Hiyama en solución.



De acuerdo al procedimiento 4.6.7, la β-lactama **8**, disuelta en 5 mL de THF, reacciona con 1,5 equivalentes del silano **17**, para dar la 4-biaril-β-lactama **9**. La reacción se lleva a cabo en presencia de 2 equivalentes de CuI, 0,025 equivalentes de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 1,5 equivalentes de TBAF, a 80 °C con agitación continua durante 18 horas. El crudo de reacción fue analizado por CCD, RMN de <sup>1</sup>H. Por último se realizó una purificación por columna cromatográfica con sílica-gel.

#### 4.6.8.1 Caracterización de las 4-biaril-β-lactamas Obtenidas por la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Hiyama en Solución

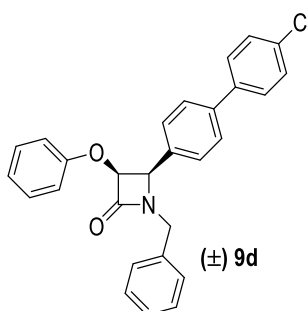
**(3*RS*, 4*SR*)-1-Bencil-4-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-fenoxi azetidín-2-ona (**9b**).** Considerando el procedimiento general



4.6.8, el compuesto **9b** se obtuvo con un 68% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 80:20. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,86 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H),

6,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,88 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,13 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 5H), 7,48-7,53 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 44,1, 55,3, 61,2, 82,2, 114,2, 115,6, 122,0, 127,9, 126,4, 127,9, 128,0, 128,6, 128,8, 129,1, 129,2, 131,0, 132,9, 134,8, 141,0, 157,0, 159,3, 165,6. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Na}$  458,17266, encontrado  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  458,1705.

#### **(3*RS*, 4*SR*)-1-Bencil-4-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-fenoxi azetidín-2-ona**



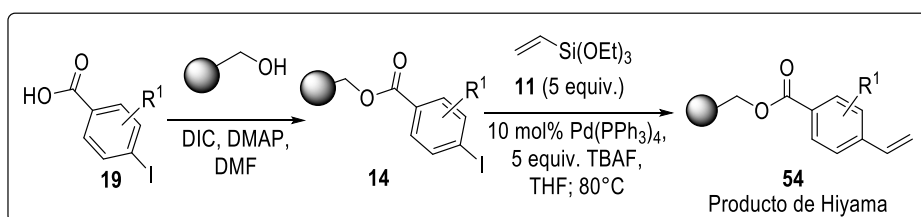
**(9d)**. Considerando el procedimiento general 4.6.8, el compuesto **9d** se obtuvo con un 90% de rendimiento luego de purificación por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 80:20. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,93 (d,  $J = 14,7$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,93

(d,  $J = 14,7$  Hz, 1H), 5,45 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,88 (t,  $J = 7,38$  Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 7H), 7,47-7,51 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 44,2, 61,1, 82,2, 115,6, 122,0, 126,8, 128,0, 128,2, 128,6, 128,9, 128,9, 129,2, 132,1, 133,6, 134,7, 138,8, 140,2, 156,9, 165,5. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClNaO}_2$  462,12313, encontrado  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  462,12404.

#### **4.6.9 Secuencia Hiyama-Heck para la Obtención de *E*-estilbenos (57) en Fase Sólida**

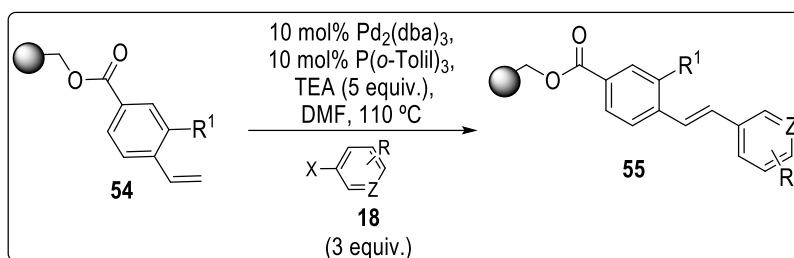
Esta reacción se lleva a cabo combinando las metodologías de la reacción de Hiyama y de Heck en fase sólida.

En una primera etapa se une el ácido 4-iodobenzoico (**19**) a la resina de Wang y se realiza la síntesis del derivado de estireno **54** de acuerdo a las condiciones descriptas en los puntos **4.6.1** y **4.6.2** para el acoplamiento de ácidos a resinas y la reacción de Hiyama en fase sólida respectivamente.



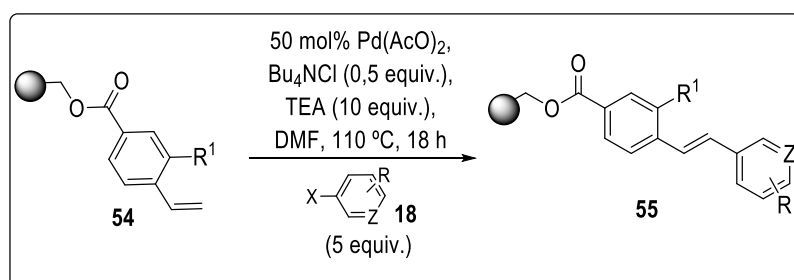
Una vez finalizada la reacción, la resina se filtra, se lava con DMF, AcOEt, MeOH y DCM repitiendo 3 veces este procedimiento, y se seca a presión reducida. Seguidamente la resina **54** reacciona con distintos halogenuros de arilo como electrófilos, de acuerdo a uno de los siguientes métodos:

Método A:



La resina **54** se coloca en un balón de reacción junto con el  $Pd(dba)_3$  (10 mol%, 20,1 mg, 0,022 mmol),  $P(o-tolil)_3$  (10 mol%, 6,7 mg, 0,022 mmol), y el bromuro de arilo (**18'**) correspondiente (3 equiv.), bajo atmosfera de nitrógeno. Luego se le agrega, DMF anhidra (4mL) y TEA (155  $\mu$ L, 1,1mmol). Esta mezcla se agita durante 24 horas a 110 °C. Luego de este tiempo, la resina se filtra y se realizan lavados con DMF, AcOEt, MeOH y DCM repitiendo 3 veces este procedimiento. Por último la resina se seca a presión reducida.

Método B:

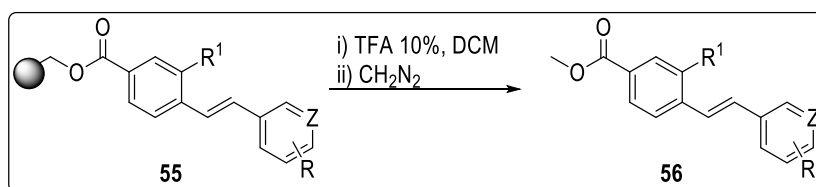


La resina **54** se coloca en un balón de reacción junto con el  $Pd(OAc)_2$  (50 mol%, 25,0 mg, 0,11 mmol),  $Bu_4NCl$  (31,0 mg, 0,11 mmol), y el halogenuro de arilo correspondiente (5 equiv.), en atmosfera de Ar. Luego se le agrega DMF anhidro (4 mL) y TEA (310  $\mu$ L, 2,2 mmol). Esta mezcla se coloca a reaccionar durante 18 horas a 110 °C. Luego de este tiempo la mezcla se filtra y se lava la resina con DMF, AcOEt, MeOH y DCM repitiendo 3 veces

este procedimiento. Luego se realiza un lavado con una solución de etilendiamina (30  $\mu$ L) en DCM (3 mL), dejando con agitación durante 2 horas. Se filtra la resina, se lava nuevamente con MeOH y DCM y se seca a presión reducida.

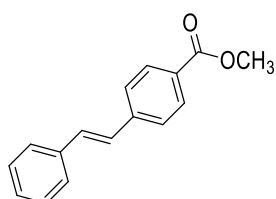
La resina **55** proveniente del paso anterior, ya sea por el método A o el método B, se coloca en un balón y se lleva a cabo la separación del compuesto unido a la resina siguiendo el procedimiento general **4.6.3**. Por último, se realiza la metilación de los ácidos libres según el procedimiento general **4.6.4** para obtener **56**.

El producto obtenido fue analizado por CCD, RMN de  $^1\text{H}$  y por GC-MS y purificado por columna cromatográfica con sílica-gel.



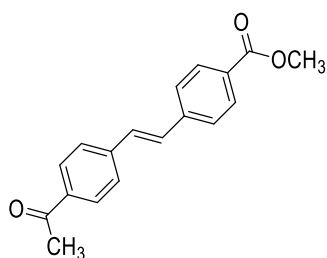
#### 4.6.9.1 Caracterización de la Biblioteca de *E*-Estilbenos Obtenidos Aplicando una secuencia de reacciones de Hiyama-Heck. Compuestos Metilados.

**(*E*)-4-estirilbenzoato de metilo (56aa).**<sup>176</sup> El compuesto **56aa** fue obtenido con un 51% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción.



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,94 (s, 3H), 7,13 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,18 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,39 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,57 (t,  $J = 8,4$  Hz, 4H), 8,04 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 52,0, 126,3, 126,8, 127,6, 128,2, 128,8, 128,9, 130,0, 131,2, 136,7, 141,8, 166,9. GC-MS:  $m/z$  (%): 239 (17), 238 (100), 207 (47), 180 (13), 179 (91), 178 (78), 177 (11), 176 (11), 152 (14), 103 (12), 89 (31), 88 (11), 76 (18).

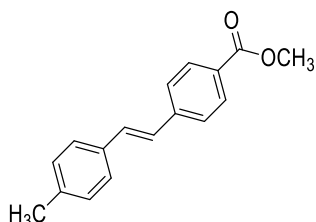
**(E)-4-(4-acetilestiril)benzoato de metilo (56af).** El compuesto **56af** fue



obtenido con un 47% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 8,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 26,6, 52,1, 126,6, 126,8, 128,9, 129,5, 129,9, 130,1, 130,2, 136,4, 141,1, 141,3, 166,7, 197,4. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 281 (13), 280 (64), 266 (19), 265 (100), 178 (25), 117 (19), 89 (16), 76 (14).

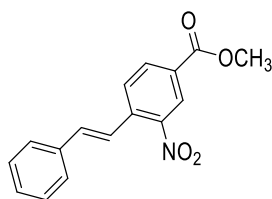
**(E)-4-(4-metilestiril)benzoato de metilo (56ac).**<sup>177</sup> El compuesto **56ac** fue



obtenido con un 10% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,38 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,06-7,24 (m, 4H), 7,44 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 8,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,3, 52,1, 126,2, 126,6, 126,7, 128,7, 129,5, 130,0, 131,2,

133,9, 138,3, 142,1, 166,9. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 253 (19), 252 (100), 221 (32), 193 (48), 192 (13), 191 (10), 179 (11), 178 (73), 110 (13).

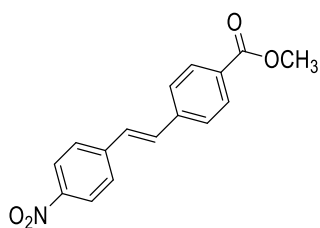
**(E)-3-nitro-4-estirilbenzoato de metilo (56ba).** El compuesto **56ba** fue



obtenido con un 36% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,99 (s, 3H), 7,22 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 3H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,87 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,24

(dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,7, 122,4, 126,1, 127,4, 128,1, 128,9, 129,2, 129,8, 133,4, 136,0, 136,9, 147,9, 164,9. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_4$  306,07368, encontrado  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  306,07353.

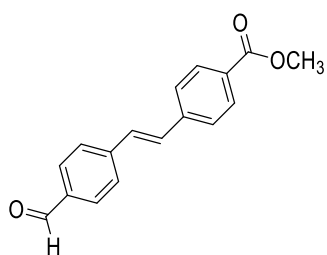
**(E)- 4-(4-nitroestiril)benzoato de metilo (56ak).**<sup>178</sup> El compuesto **56ak** fue



obtenido con un 65% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,95 (s, 3H), 7,28 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,2, 124,2, 126,9, 127,2, 128,7, 130,0, 130,2, 132,1, 140,5, 143,2, 147,2, 166,6. **GC-MS: *m/z* (%):** 284 (18), 283 (100), 253 (32), 252 (80), 224 (11), 207 (13), 206 (19), 194 (11), 179 (10), 178 (64), 177 (26), 176 (25), 166 (10), 165 (18), 152 (16), 151 (10), 89 (13), 88 (9), 76 (24).

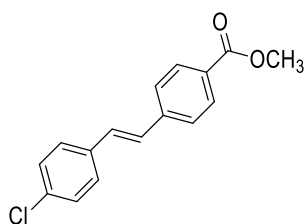
**(E)-4-(4-formilestiril)benzoato de metilo (56ab).** El compuesto **56ab** fue



obtenido con un 38% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,94 (s, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 10,01 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,2, 126,7, 127,2, 129,7, 129,8, 130,1, 130,3, 130,9, 135,7, 140,9, 142,7, 166,7, 191,5. **HRMS (ESI):** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> 289,08352, encontrado para [M+Na]<sup>+</sup> 289,08316.

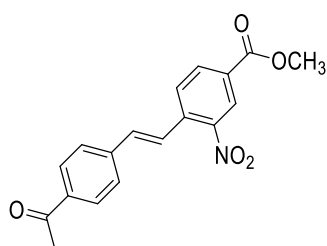
**(E)-4-(4-cloroestiril)benzoato de metilo (56al).**<sup>179</sup> El compuesto **56al** fue



obtenido con un 44% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,93 (s, 3H), 7,08 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d,

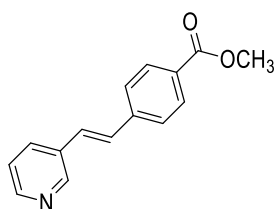
*J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,1, 126,4, 127,9, 128,2, 128,9, 129,1, 129,9, 130,1, 133,9, 135,3, 141,4, 166,8. **GC-MS: *m/z* (%):** 274 (34), 273 (17), 272 (100), 243 (19), 241 (56), 213 (23), 179 (13), 178 (86), 177 (17), 176 (16), 120 (16), 89 (22), 88 (31), 76 (12).

**(E)-4-(4-acetilestiril)-3-nitrobenzoato de metilo (56bf).** El compuesto



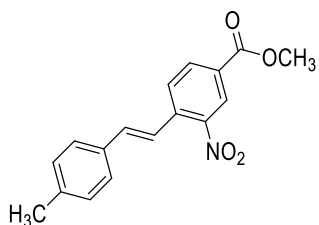
**56bf** fue obtenido con un 79% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,63 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,21 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 8,26 (dd,  $J = 8,3$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 26,7, 52,8, 125,2, 126,2, 126,8, 127,4, 128,4, 128,9, 130,4, 133,6, 134,5, 136,3, 137,1, 140,4, 147,9, 164,8, 197,4. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5$  348,08424, encontrado  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  348,08331.

**(E)-4-(2-(piridin-3-il)vinil)benzoato de metilo (56am).**<sup>180</sup> El compuesto



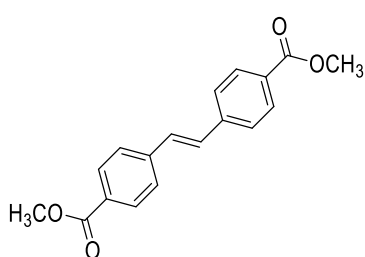
**56am** fue obtenido con un 24% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,94 (s, 3H), 7,19 (s, 2H), 7,32 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,87 (dt,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 8,53 (da,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 8,76 (sa, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,1, 123,7, 126,5, 127,4, 129,5, 129,7, 130,1, 132,9, 141,0, 148,7, 149,0, 166,7. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 240 (13), 239 (84), 238 (100), 208 (32), 194 (16), 180 (40), 179 (13), 178 (11), 152 (31), 104 (15), 90 (13), 77 (17), 76 (24), 63 (11).

**(E)-4-(4-metilestiril)-3-nitrobenzoato de metilo (56bc).** El compuesto



**56bc** fue obtenido con un 21% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 2,40 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,19 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,56 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,22 (dd,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,59 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 21,4, 52,7, 121,3, 126,1, 127,3, 127,9, 129,5, 129,6, 133,3, 136,1, 137,0, 139,5, 147,8, 164,9. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$  320,08933, encontrado  $[(\text{M}+\text{Na})]^+$  320,08965.

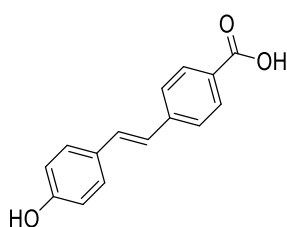
**(E)-4,4'-(eteno-1,2-diil)dibenzoato de metilo (56an).** El compuesto **56an**



fue obtenido con un 46% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 3,96 (s, 3H), 7,23 (s, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,3$  Hz, 4H), 8,04 (d,  $J = 8,3$  Hz, 4H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 52,1, 126,6, 129,5, 130,0, 130,1, 141,2, 166,8. **GC-MS:  $m/z$  (%):** 297 (20), 296 (100), 266 (13), 265 (68), 237 (11), 205 (19), 193 (20), 179 (11), 178 (66), 177 (16), 176 (15), 152 (10), 117 (24), 89 (22), 76 (21).

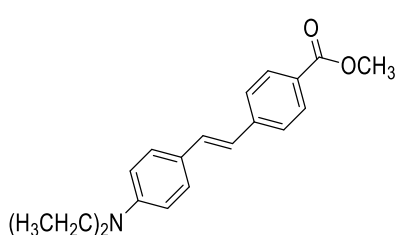
**(E)-ácido-4-(4-hidroxiestiril)benzoico(56ai)**<sup>1</sup>. El compuesto **56ai** fue



obtenido con un 15% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 6,86 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,12 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 7,5 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,99 (d,

$J = 8,3$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 115,5, 124,4, 125,9, 128,3, 128,6, 129,9, 131,2, 142,6, 157,8, 166,5. **HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3$  239,07137, encontrado  $[(\text{M}-\text{H})]^-$  239,07149.

**(E)-4-(4-(dietilamino)estiril)benzoato de metilo (56ag).** El compuesto



**56ag** fue obtenido con un 19% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 3,40 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 6,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 7,14 (d,

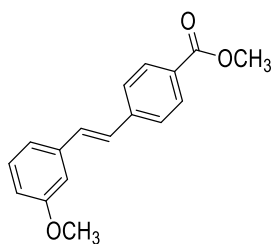
$J = 16,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 12,6, 44,4, 51,9, 111,6, 122,4, 123,9, 125,6, 127,7, 128,3, 129,9, 131,5, 143,0, 147,9, 167,1.

**HRMS (ESI):** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ : 310,18016, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,18011.

---

<sup>1</sup>El compuesto **56ai** fue identificado como el ácido carboxílico para evitar la metilación del grupo –OH.

**(E)-4-(3-metoxiestiril)benzoato de metilo (56ad).**<sup>181</sup> El compuesto **56ad**



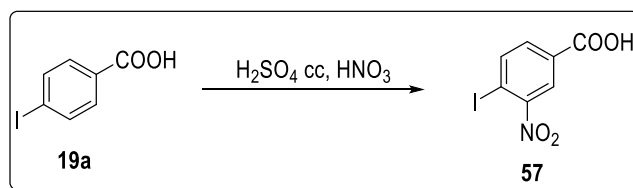
fue obtenido con un 10% de rendimiento luego de 5 pasos de reacción. **RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,87 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,38 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm): 52,1, 55,3, 112,0, 113,9, 119,5, 126,4, 127,9, 128,9, 129,3, 129,8, 130,0, 131,1, 138,2, 141,7, 159,9, 166,9.

**GC-MS: *m/z* (%):** 269 (19), 268 (100), 237 (28), 210 (11), 209 (65), 208 (13), 194 (46), 178 (30), 177 (17), 166 (20), 165 (44), 119 (16), 89 (12).

#### 4.6.10 Obtención de los Ioduros Aromáticos Empleados Durante este Trabajo de Tesis

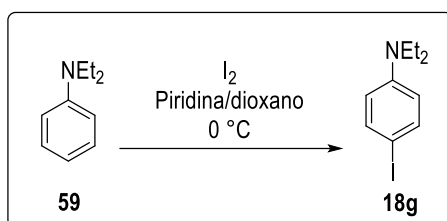
##### 4.6.10.1 Síntesis del Ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico (57): Reacción de Nitración



Al ácido 4-iodobenzoico (**19a**) (6 g, 24 mmoles) contenido en un vaso de precipitado de 250 mL se agregó, a 0 °C, con agitación continua, gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (12 mL) durante 2 minutos aproximadamente. Al H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (9 mL) contenido en un erlenmeyer de 125 mL sumergido en mezcla frigorífica se agregó cuidadosamente y con agitación continua HNO<sub>3</sub> concentrado (9 mL). La mezcla sulfonítrica resultante se mantuvo sumergida en la mezcla frigorífica. A continuación, la mezcla sulfonítrica preparada fue agregada, durante 30 minutos, gota a gota con pipeta Pasteur y agitación continua, sobre la disolución sulfúrica del ácido **19a** sumergida en baño de hielo (0 °C). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo, y se continuó agitando durante 60 minutos más a temperatura ambiente. Dentro del vaso de precipitado de la reacción se volcó hielo granizado (aproximadamente 100 mL) y se agitó hasta disolución total del hielo. Se filtró en embudo de placa filtrante y se lavó 4

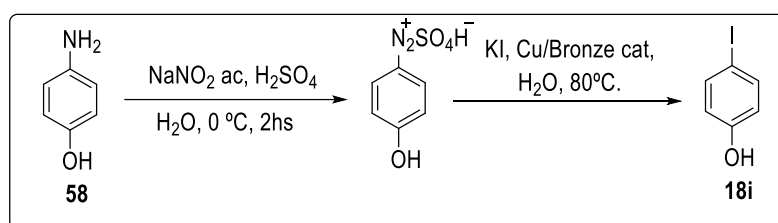
veces con abundante agua fría. El sólido blanco obtenido se colocó en un cristizador y se secó a 80 °C bajo vacío, obteniéndose el producto nitrado cuantitativamente. Una vez seco dicho sólido fue utilizado directamente en el siguiente paso de síntesis sin purificación.

#### 4.6.10.2 Síntesis de la *N,N*-dietil-4-iodoanilina **18g**



A una solución de dietilanilina en dioxano y piridina a 0 °C, seguida de la adición de yodo en exceso. Se continúa con la agitación durante una hora, luego se adiciona una solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrae con diclorometano para purificar finalmente el compuesto por columna cromatográfica, obteniendo **18g** con un rendimiento del 80%

#### 4.6.10.3 Síntesis de 4-iodofenol (**18i**)



En una mezcla de hielo (500 g), agua (500 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,2 moles), se disuelve 4-aminofenol (**58**) (109 g, 1 mol). La mezcla resultante se coloca en un baño a 0 °C, y en el transcurso de una hora y con agitación continua se le adiciona una solución de NaNO<sub>2</sub> (1mol/lit de H<sub>2</sub>O) Se continúa con la agitación durante 20 minutos. Pasado este tiempo se adiciona H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,37 moles). Posteriormente, se adiciona esta mezcla sobre una solución, previamente enfriada con baño de hielo, de IK en H<sub>2</sub>O (1,3 moles en 200 mL de H<sub>2</sub>O). Luego de unos minutos se adiciona 1 g de cobre y la reacción se calienta lentamente hasta llegar a 75-80 °C hasta que finalice la evolución de nitrógeno. Pasado este tiempo enfriar la reacción y realizar

extracción con cloroformo. Realizar lavados con soluciones diluidas de tiosulfato de sodio. Luego de purificación por columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 95:5) se obtiene el fenol deseado con un 65% de rendimiento.



---

# CAPITULO V:

---

CONCLUSIONES



---

## CONCLUSIONES

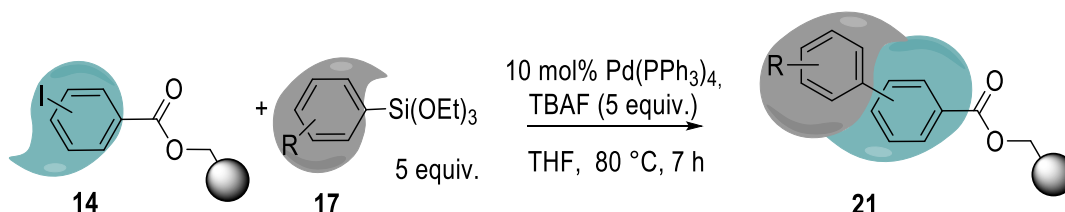
---

Como se mencionó a lo largo de este trabajo, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio surgieron en los últimos años como una metodología fundamental para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo, siendo hoy una técnica empleada habitualmente para la síntesis de una gran variedad de compuestos con diversas aplicaciones.

Por otra parte, la química combinatoria, en conjunto con la química en fase sólida, han tenido un impacto sustancial sobre el progreso de la química medicinal gracias a la posibilidad que ambos métodos brindan para la generación de bibliotecas combinatorias de una manera fácil y eficiente.

El objetivo de esta tesis fue desarrollar nuevos procesos de catálisis mediada por metales de transición aplicados especialmente a la química sobre soporte sólido para la síntesis de compuestos de interés biológico.

Basados en esto, en primer lugar nos planteamos desarrollar y optimizar las condiciones de reacción del acoplamiento cruzado, catalizado por paladio, de organosilanos con halogenuros de arilo sobre un soporte polimérico. Con este objetivo se diseñó y optimizó una secuencia sintética para la síntesis de biarilos, compuestos con potencial interés estructural.

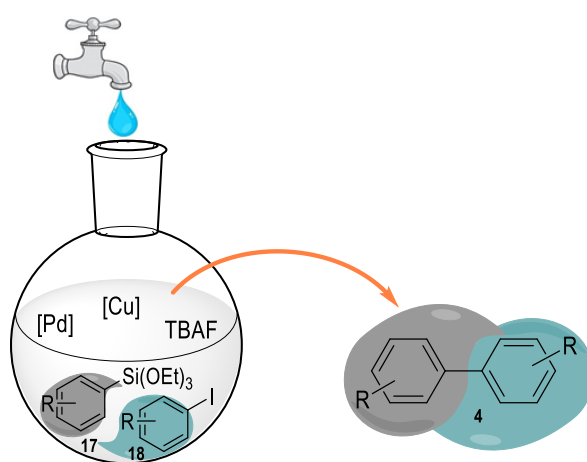


**Esquema 58.** Reacción de acoplamiento cruzado de Miyaura en fase sólida.

Con esta metodología se construyó una biblioteca de compuestos biarílicos (**Esquema 58**) empleando ioduros de arilo inmovilizado *para*-, *meta*- y *orto*-sustituidos (**14a-c**) y una variedad de ariltriétoxosilanos. Los rendimientos obtenidos resultaron entre buenos y muy buenos luego de 4 pasos de

síntesis (unión del ácido a la resina, reacción de acoplamiento, separación del compuesto de la resina y metilación con diazometano ó TMS-diazometano). Los mejores rendimientos fueron obtenidos al sintetizar 1,1'-bifenilos 4'-sustituidos. La obtención de esta biblioteca de biarilos en fase sólida demuestra la confiabilidad de la secuencia sintética y representa el primer ejemplo de la síntesis de biarilos obtenidos a partir de una síntesis en fase sólida empleando silanos que contienen oxígeno.

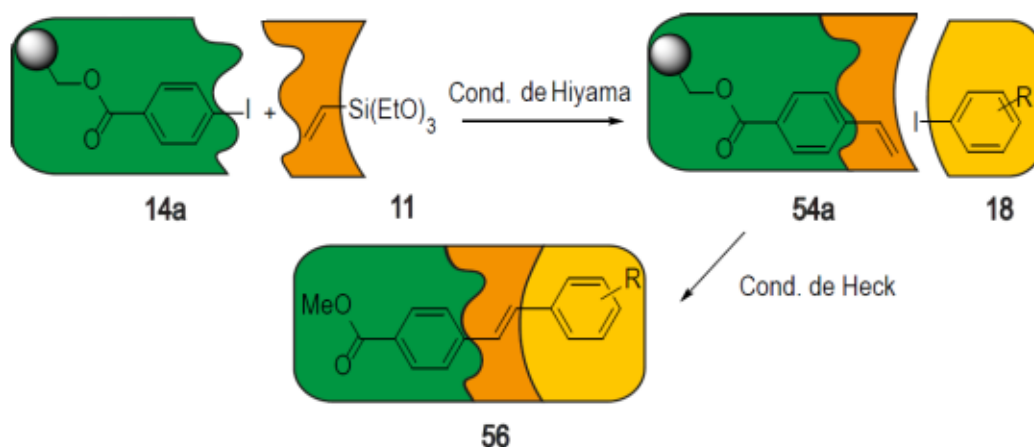
En la segunda etapa, profundizamos el estudio de la reacción de Hiyama en solución (**Esquema 59**).



**Esquema 59.** Esquema general del estudio de la reacción de Hiyama realizado en solución.

Comenzamos el análisis con la obtención de compuestos biarílicos que presentan sustitución no lineal, cuya síntesis se encuentra menos descrita. Encontramos que la adición de CuI y una pequeña cantidad de agua a las condiciones de reacción mejoran notablemente la eficiencia de la misma. Tomando en cuenta las condiciones optimizadas sintetizamos una quimioteca de estructuras biarílicas con muy buenos rendimientos para todos los casos. Las reacciones se llevaron a cabo empleando distintos ioduros con diferentes ariltrióxidosilanos *para* y *meta*-sustituidos con grupo dadores o aceptores de electrones. Asimismo, estas condiciones nos permitieron obtener estructuras de importancia biológica como son las 4-biaril- $\beta$ -lactamas o los sistemas biarílicos sustituidos con heteroátomos, con muy buenos rendimientos. Además, propusimos un probable mecanismo de reacción para este tipo de acoplamientos utilizando la combinación de agregado de agua y ioduro de cobre.

Por último, llevamos a cabo la síntesis de estilbenos aplicando una secuencia en tándem de reacciones de Hiyama-Heck, sobre sustratos unidos a un soporte polimérico (**Esquema 60**). En una primera etapa aplicando condiciones de Hiyama, se llevó a cabo la síntesis del estireno soportado **54a**, el cual a continuación fue sometido a condiciones de Heck. En este último paso se realizó un estudio sistemático de condiciones de reacción donde se ensayaron dos métodos posibles. Con estas dos técnicas alternativas, construimos una quimioteca de estilbenos con cierta diversidad, utilizando para ello sustratos de diferentes características estructurales y electrónicas. La metodología permitió el empleo tanto bromuros como ioduros de arilo en la síntesis, lo que aumenta la disponibilidad de sustratos. Los rendimientos obtenidos fueron entre aceptables y muy buenos. Los mejores resultados se lograron al utilizar halogenuros de arilo sustituidos con grupos atrectores de electrones. Asimismo, este experimento nos permitió confirmar que un cambio en las condiciones de reacción posibilita controlar la obtención selectiva del producto de Heck o de Hiyama, partiendo del mismo sustrato.



**Esquema 60.** Esquema general de una secuencia en tándem de reacciones de Hiyama-Heck para la síntesis de *trans*-estilbenos.

Es importante remarcar que estos resultados representan un importante aporte al área de la química en fase sólida, al estudio del comportamiento de sistemas catalíticos con paladio y a la síntesis de estructuras biológicamente relevantes.



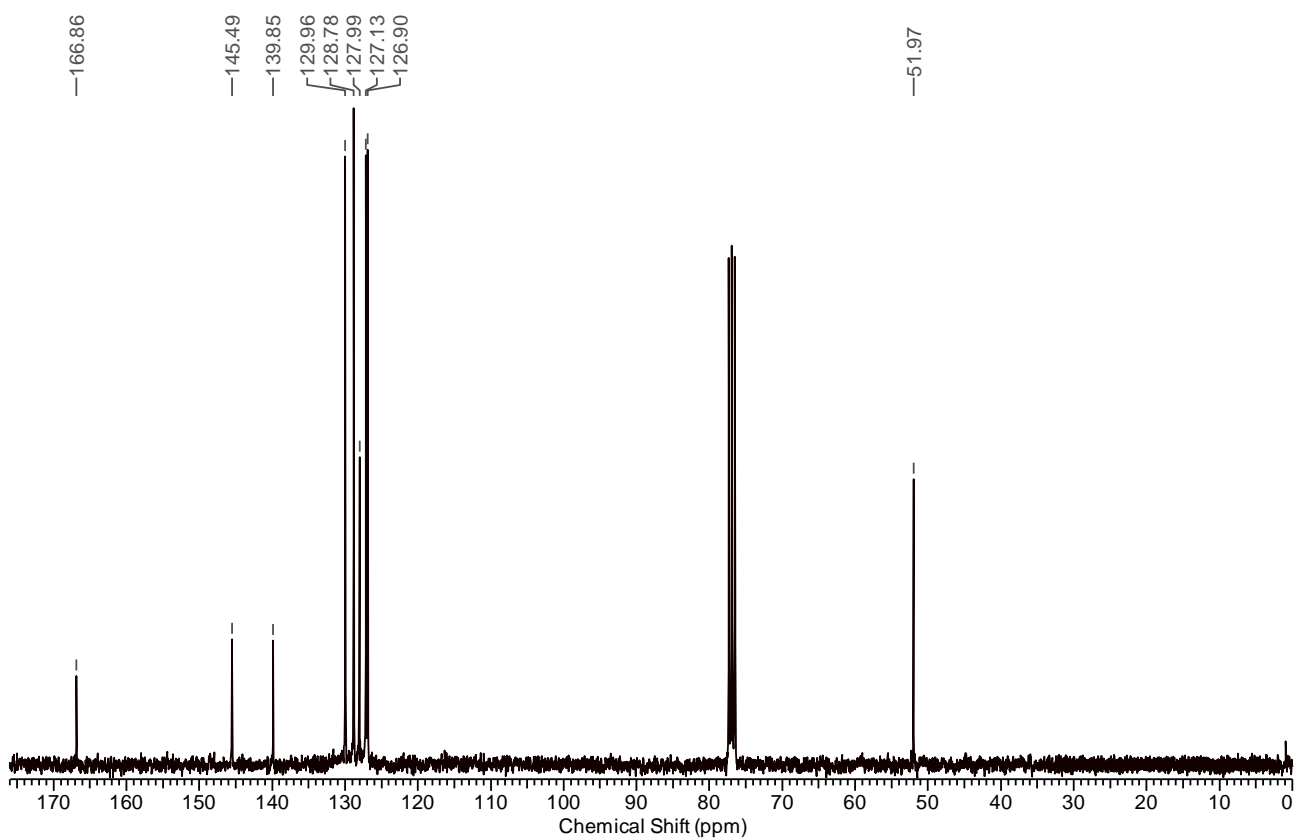
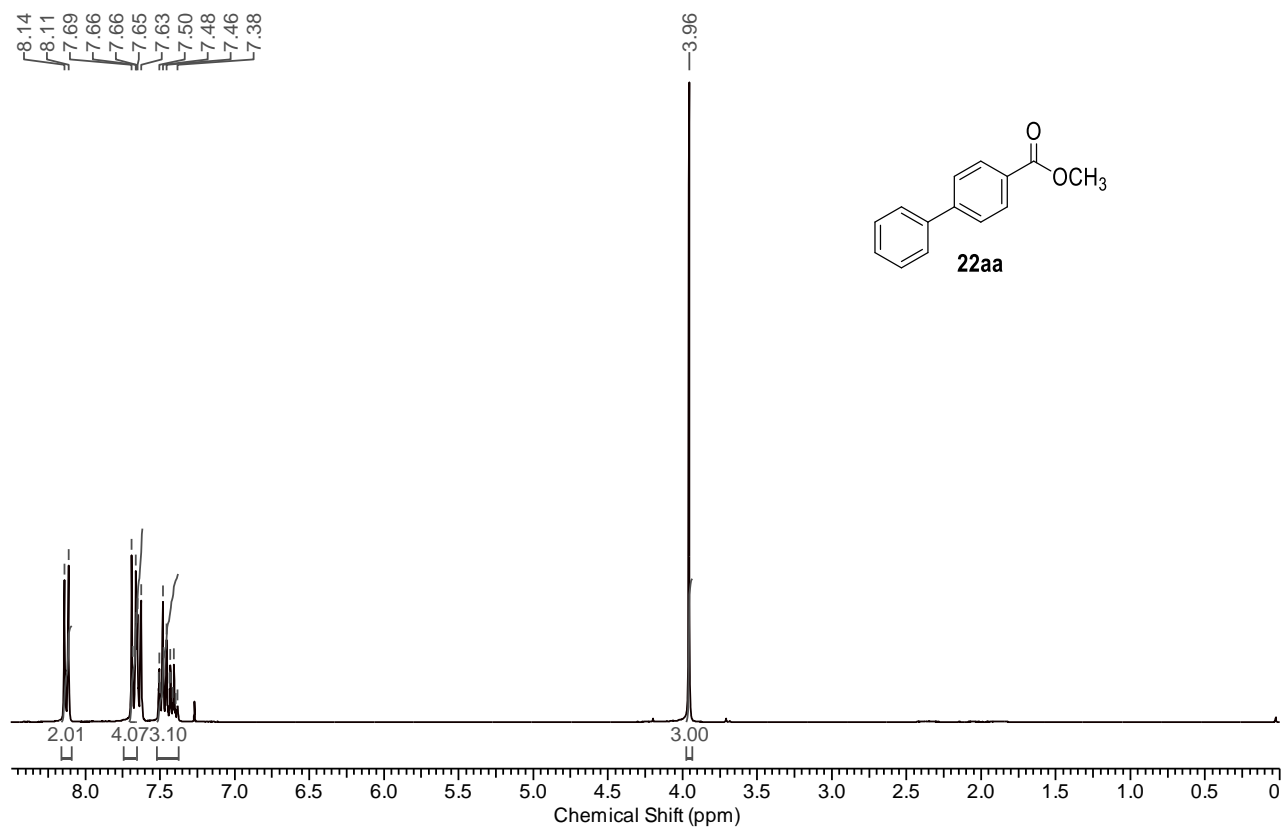
---

# CAPITULO VI:

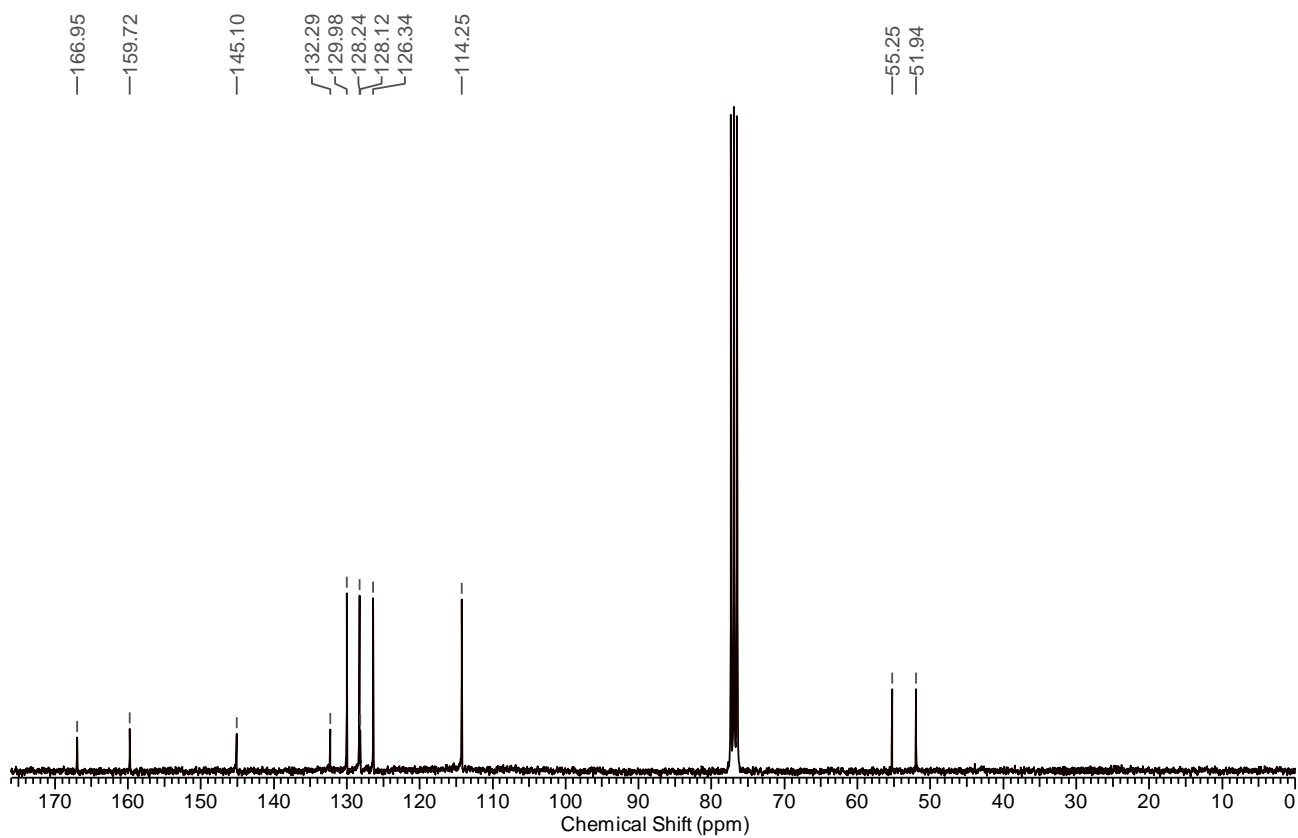
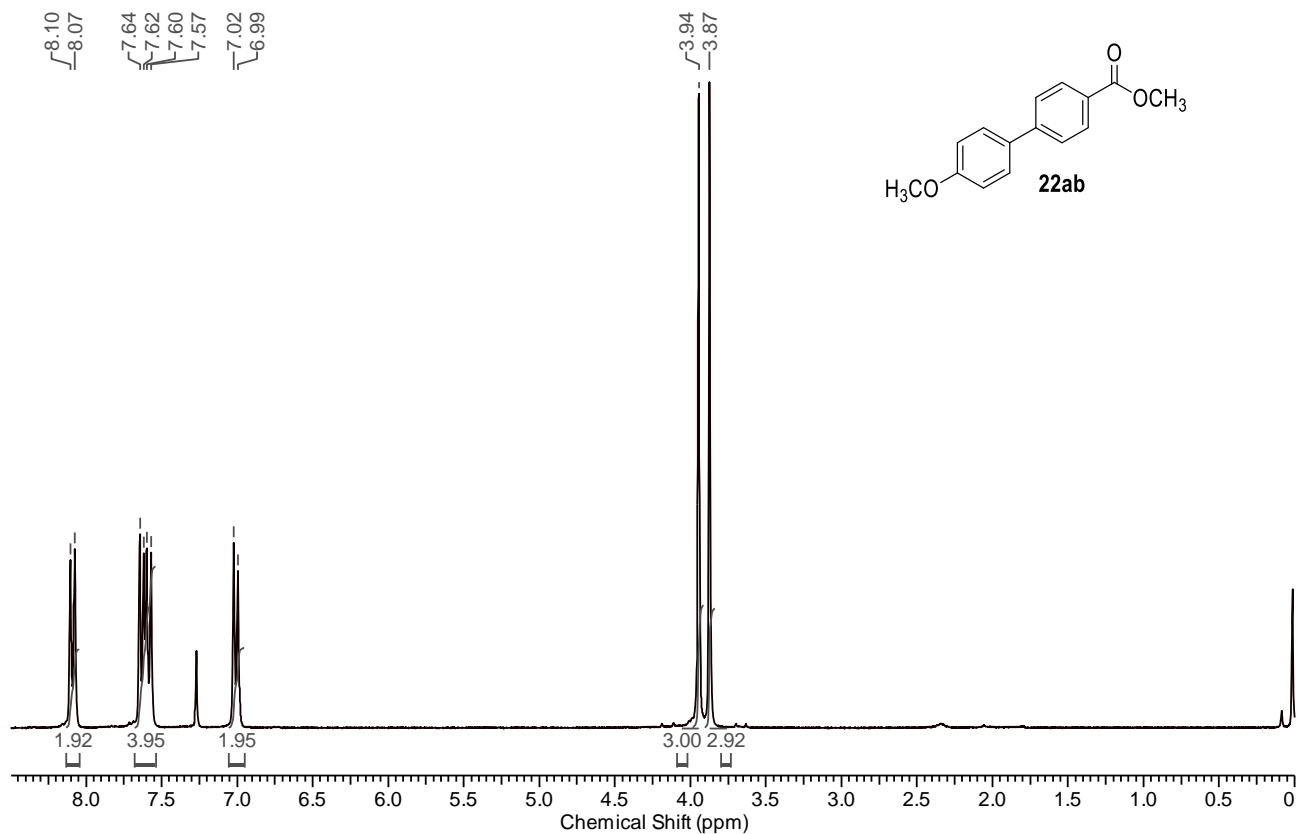
---

ESPECTROS SELECCIONADOS

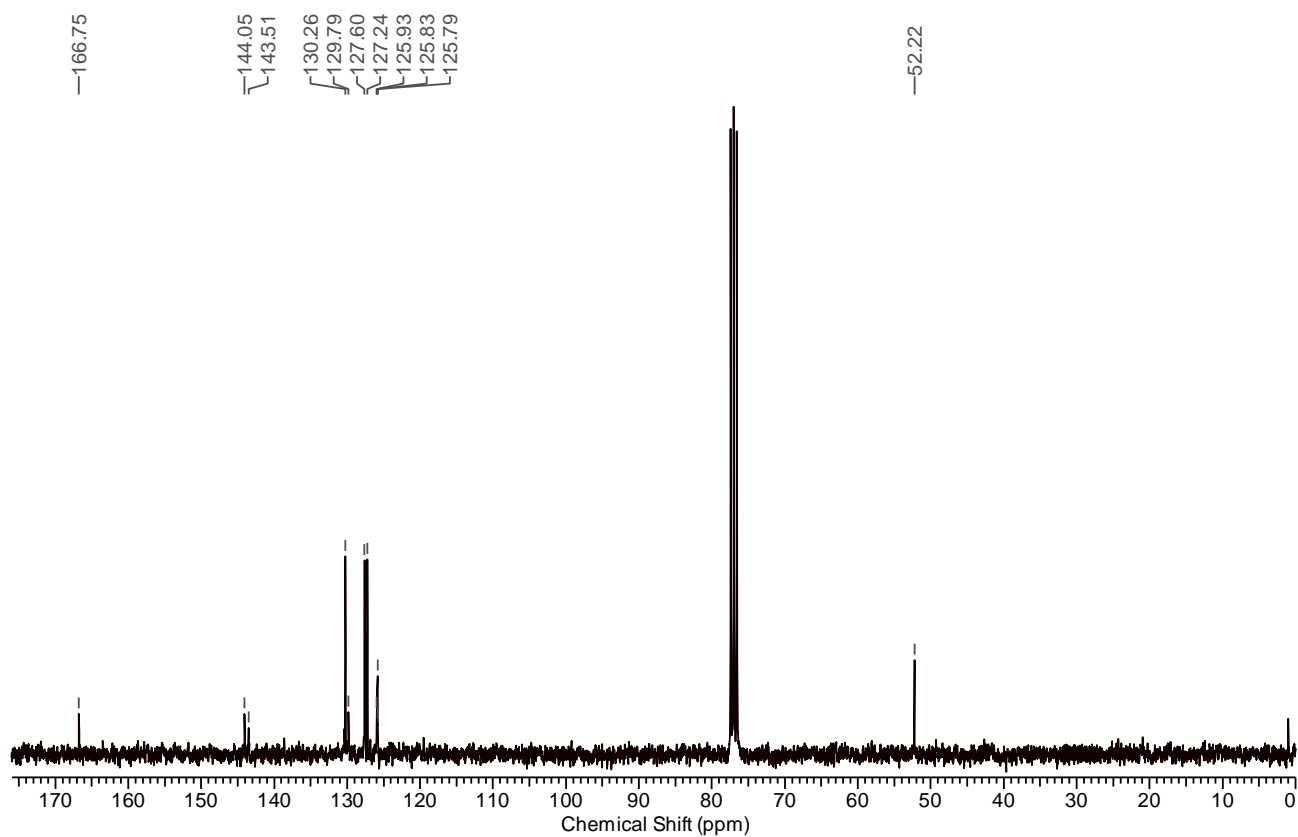
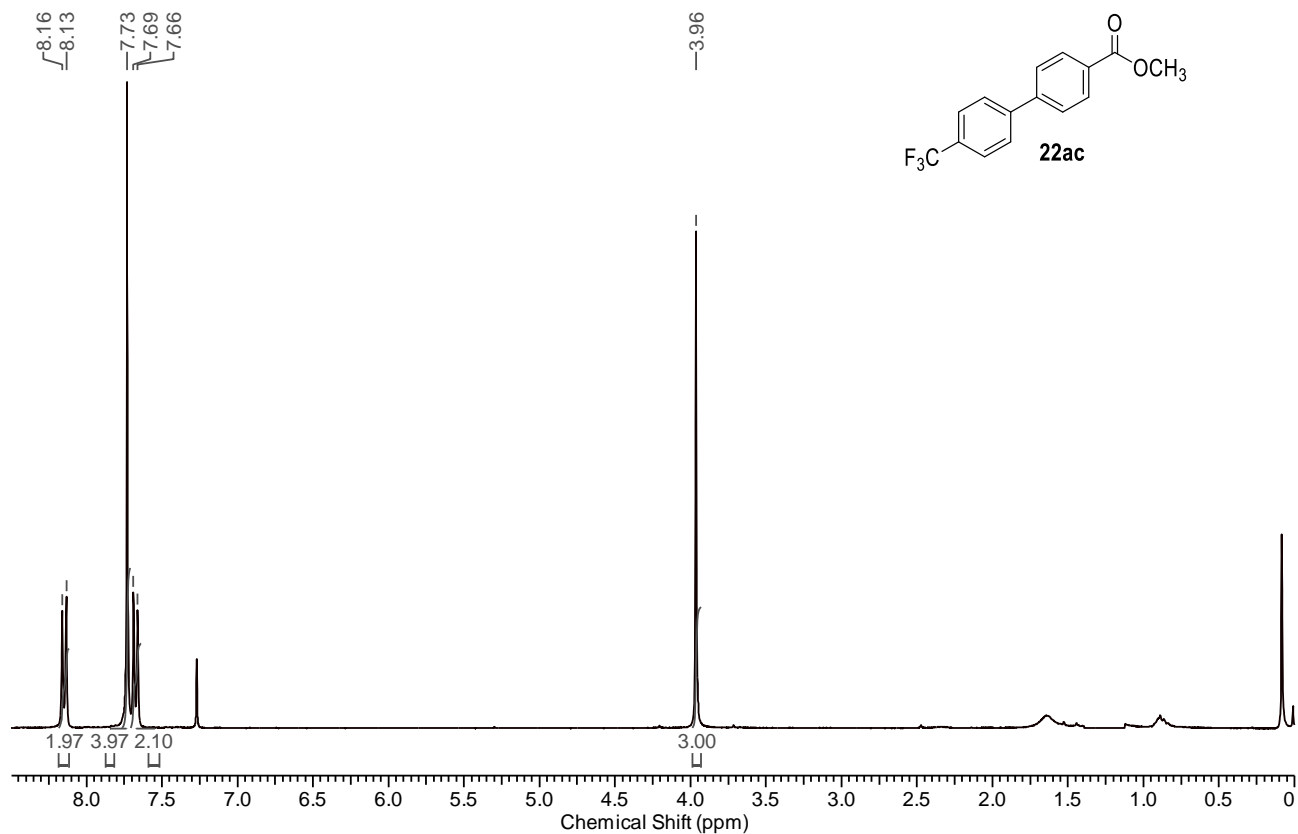
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



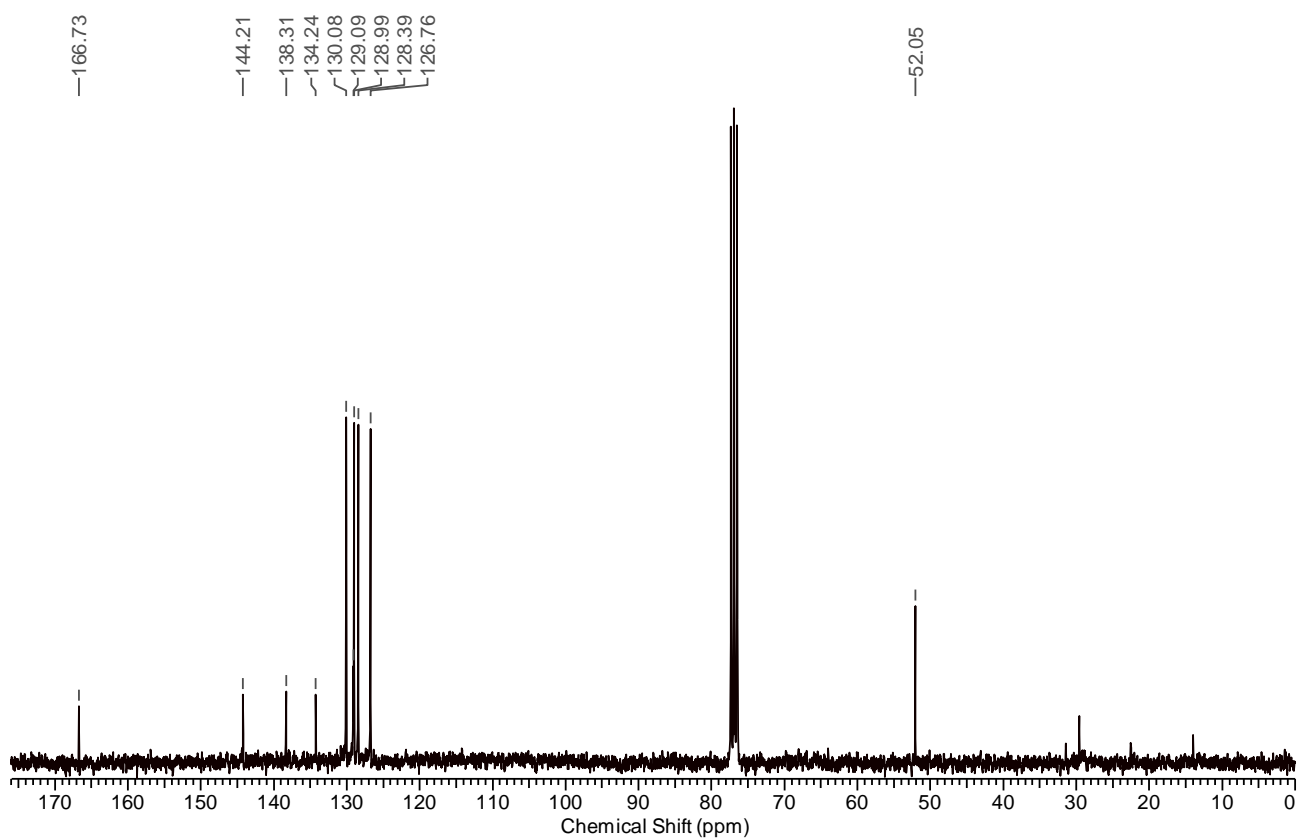
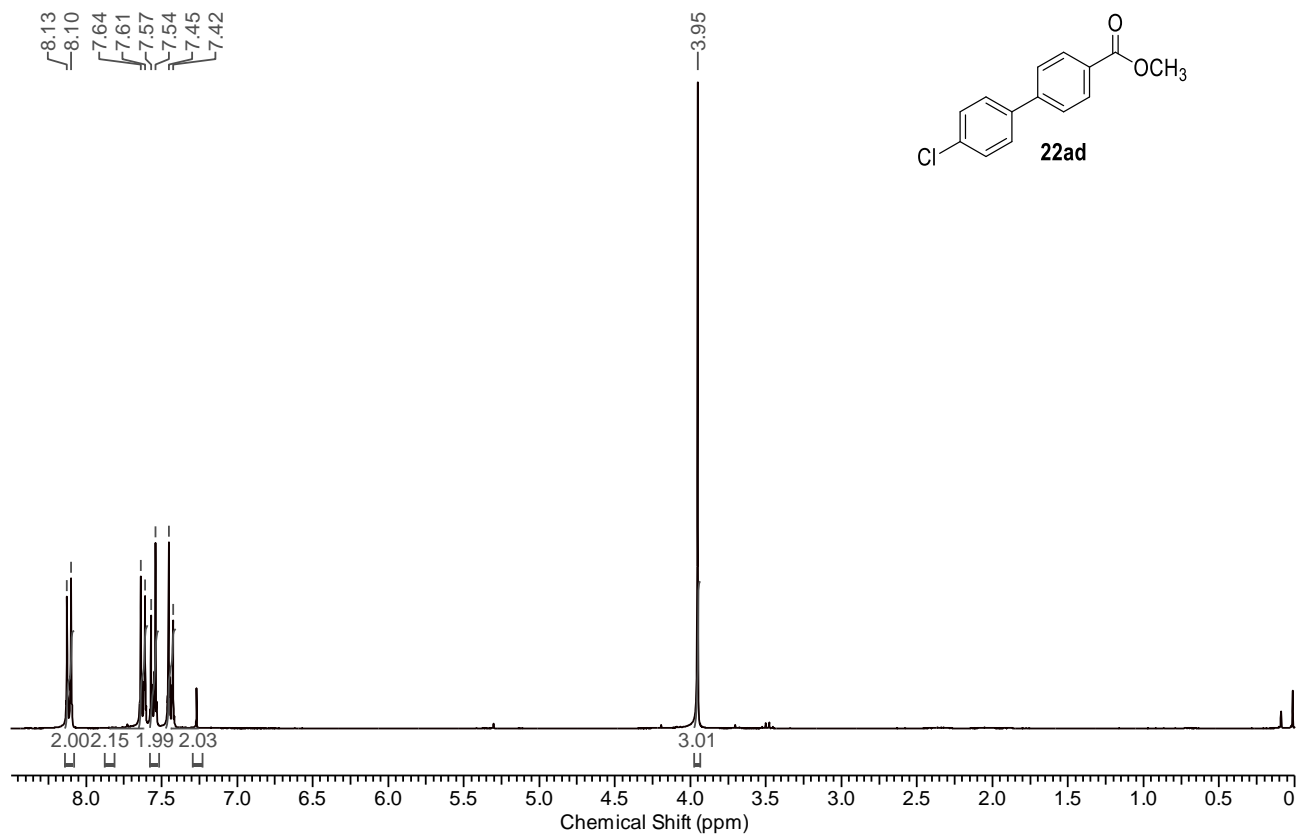
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



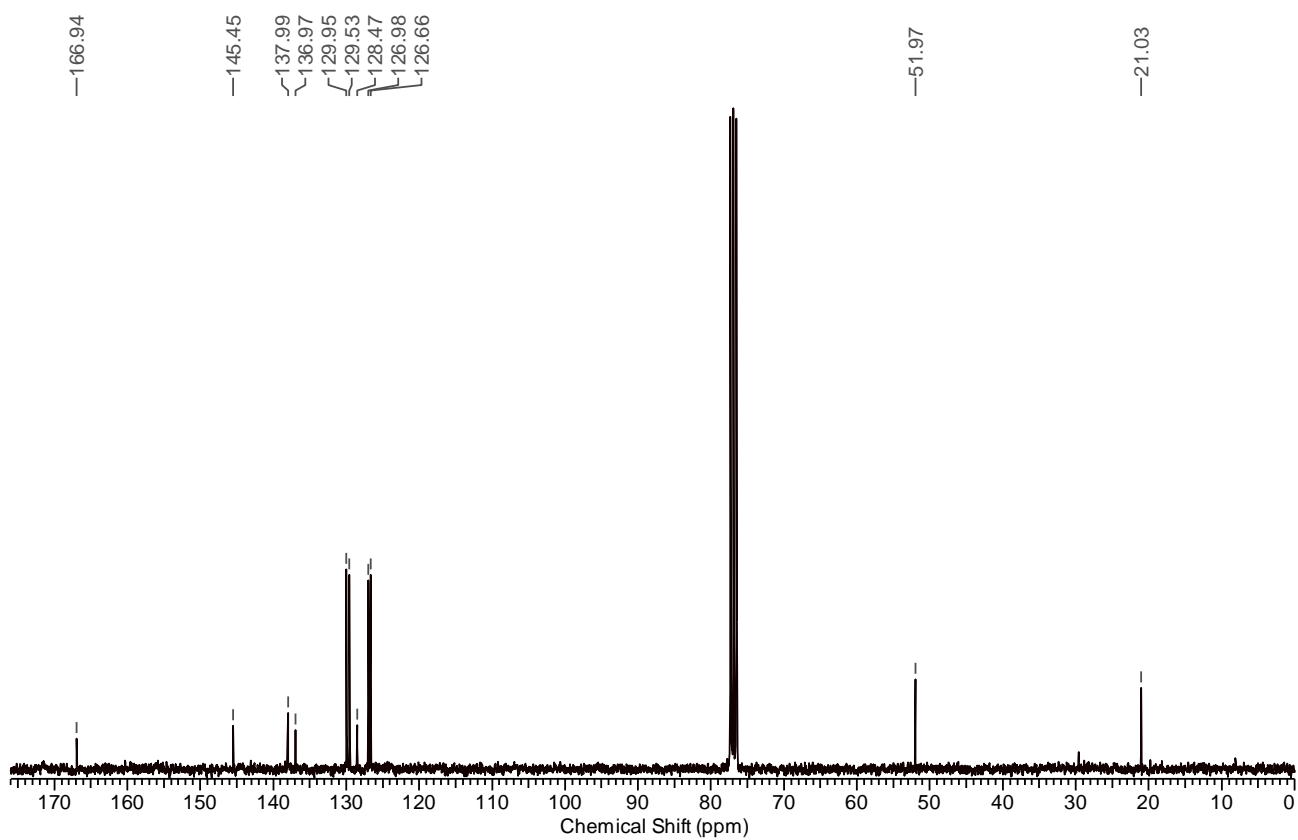
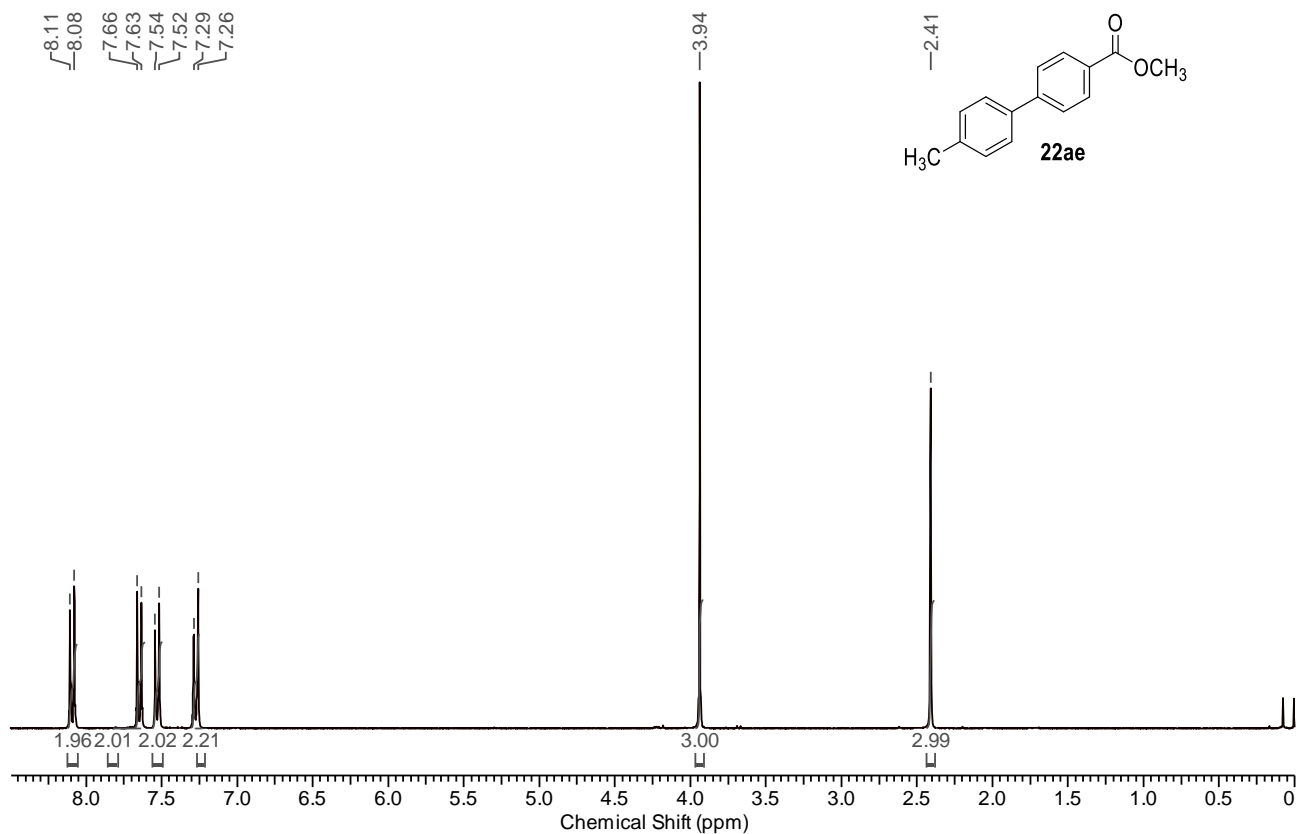
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



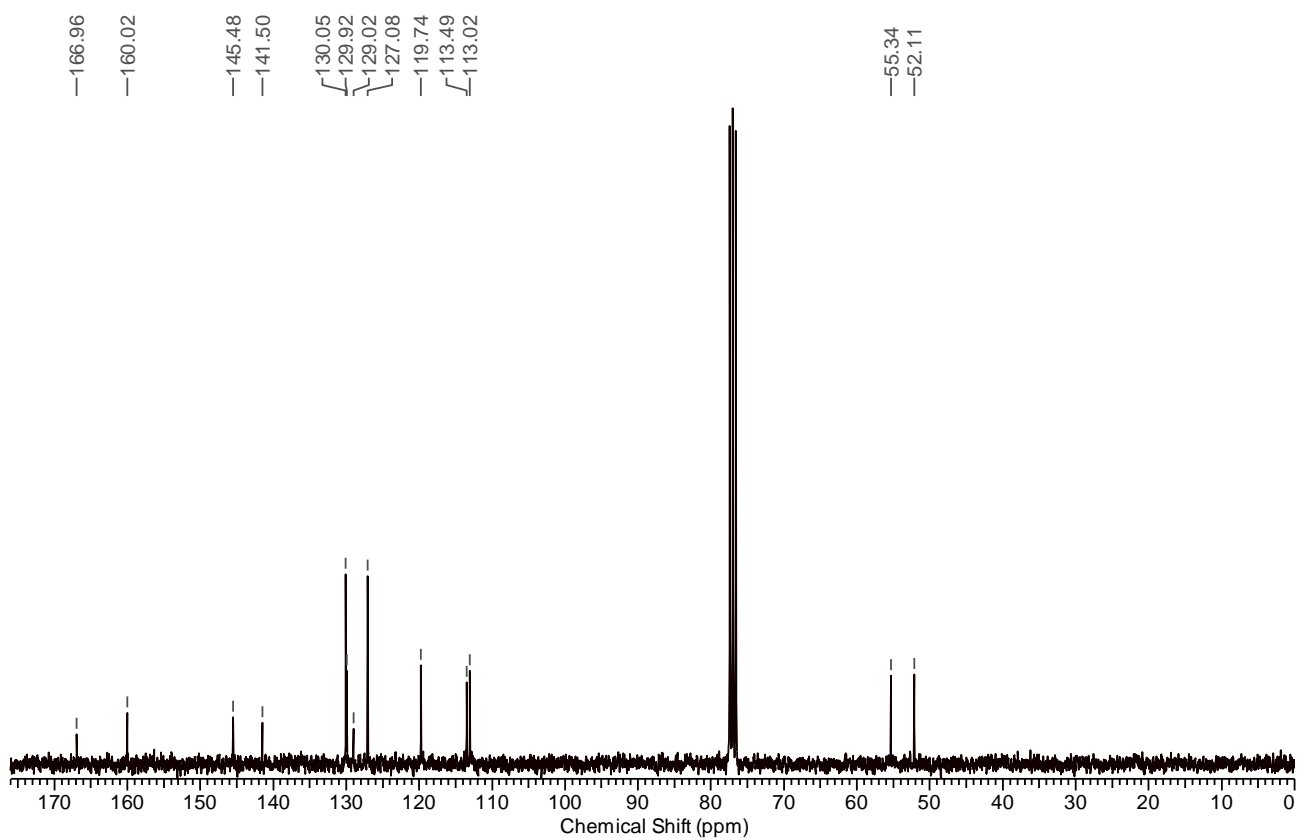
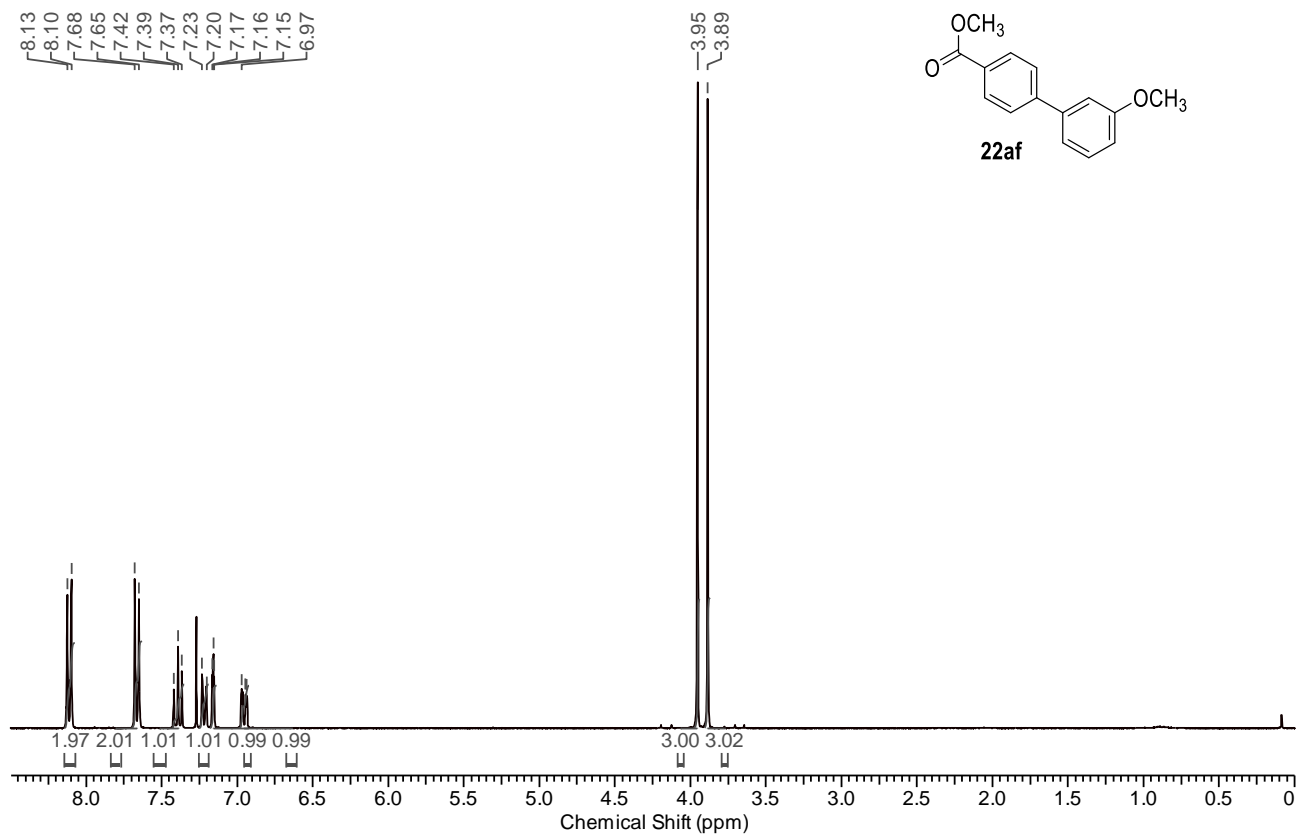
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



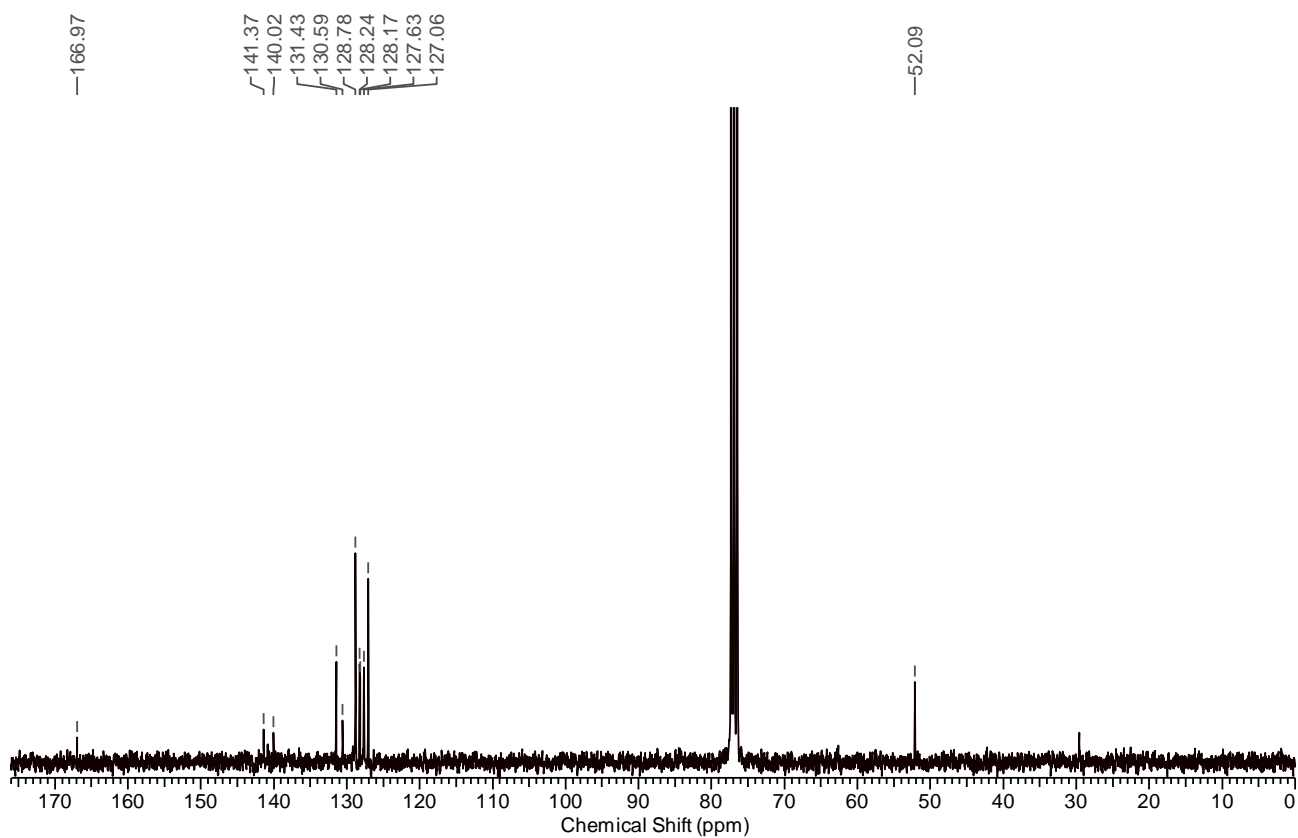
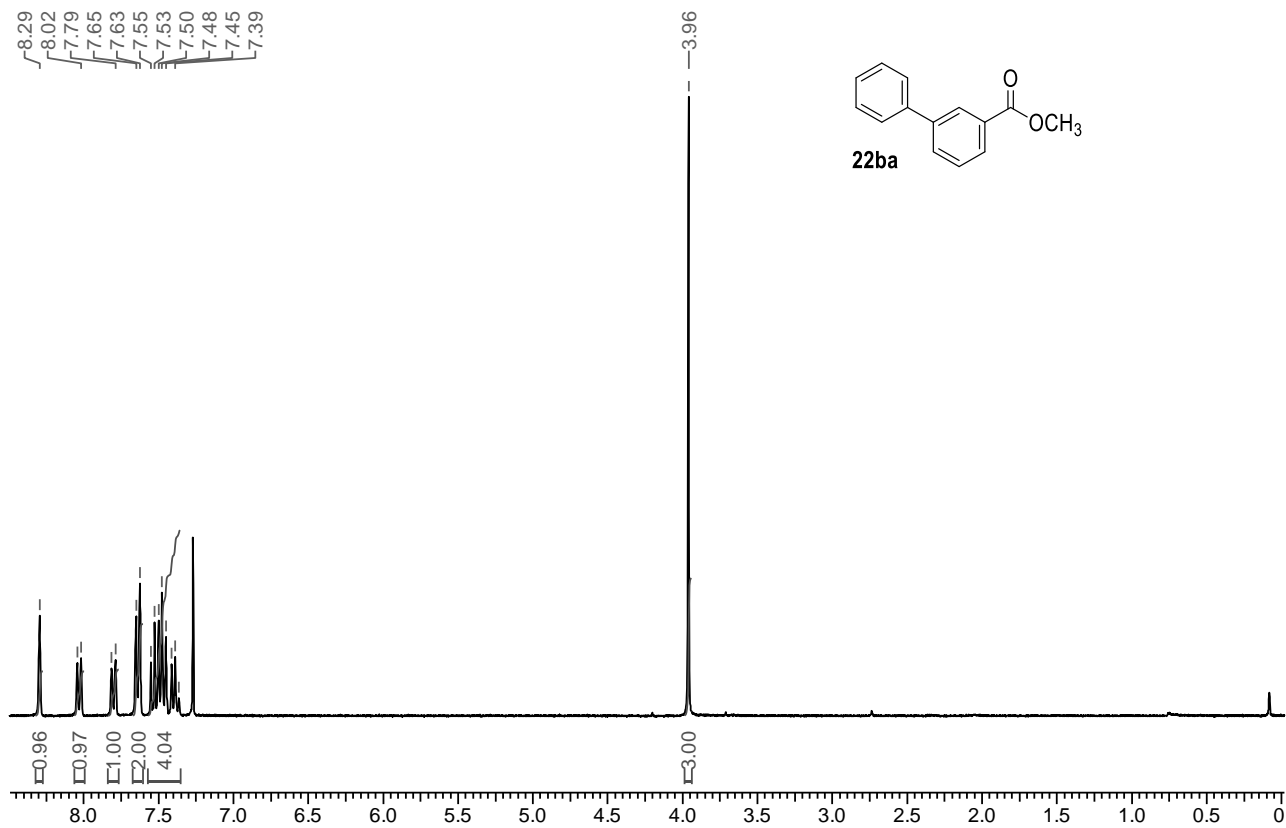
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



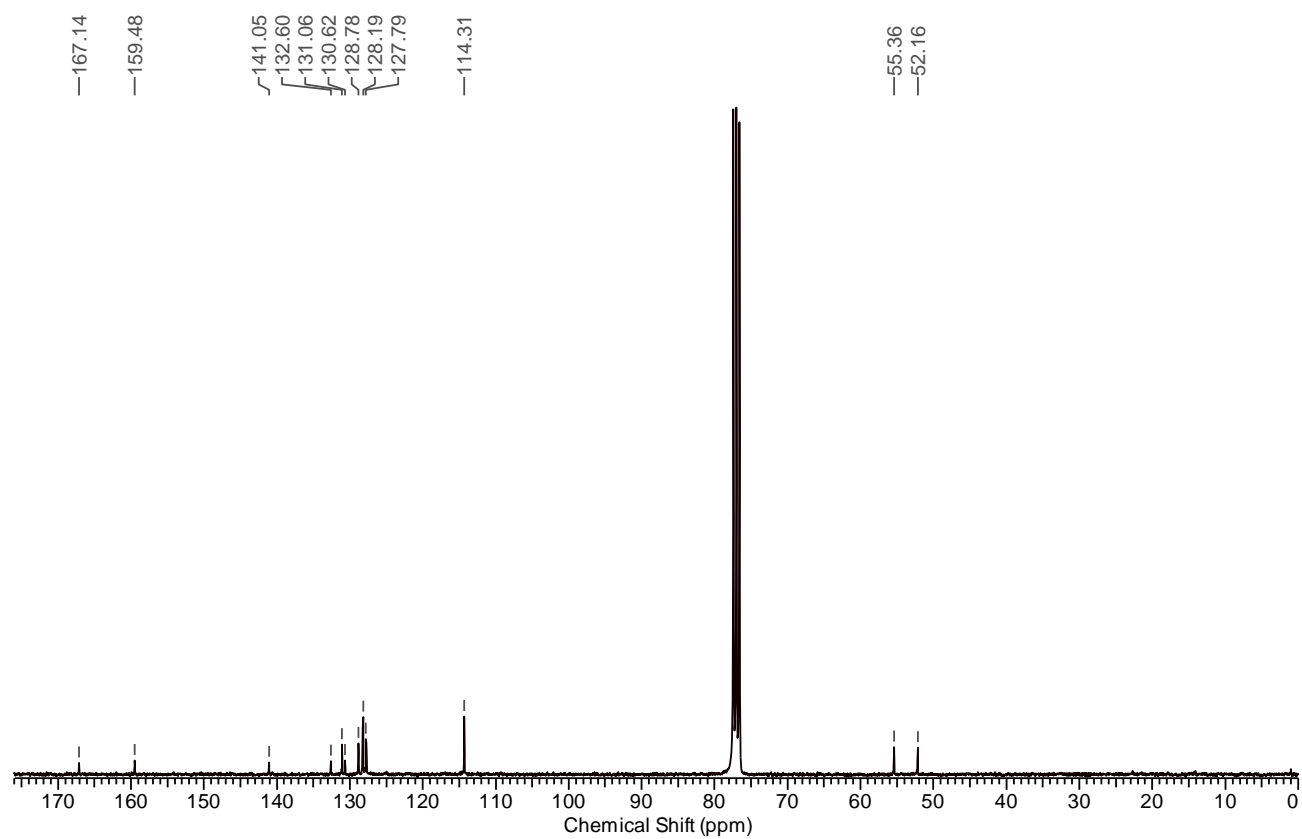
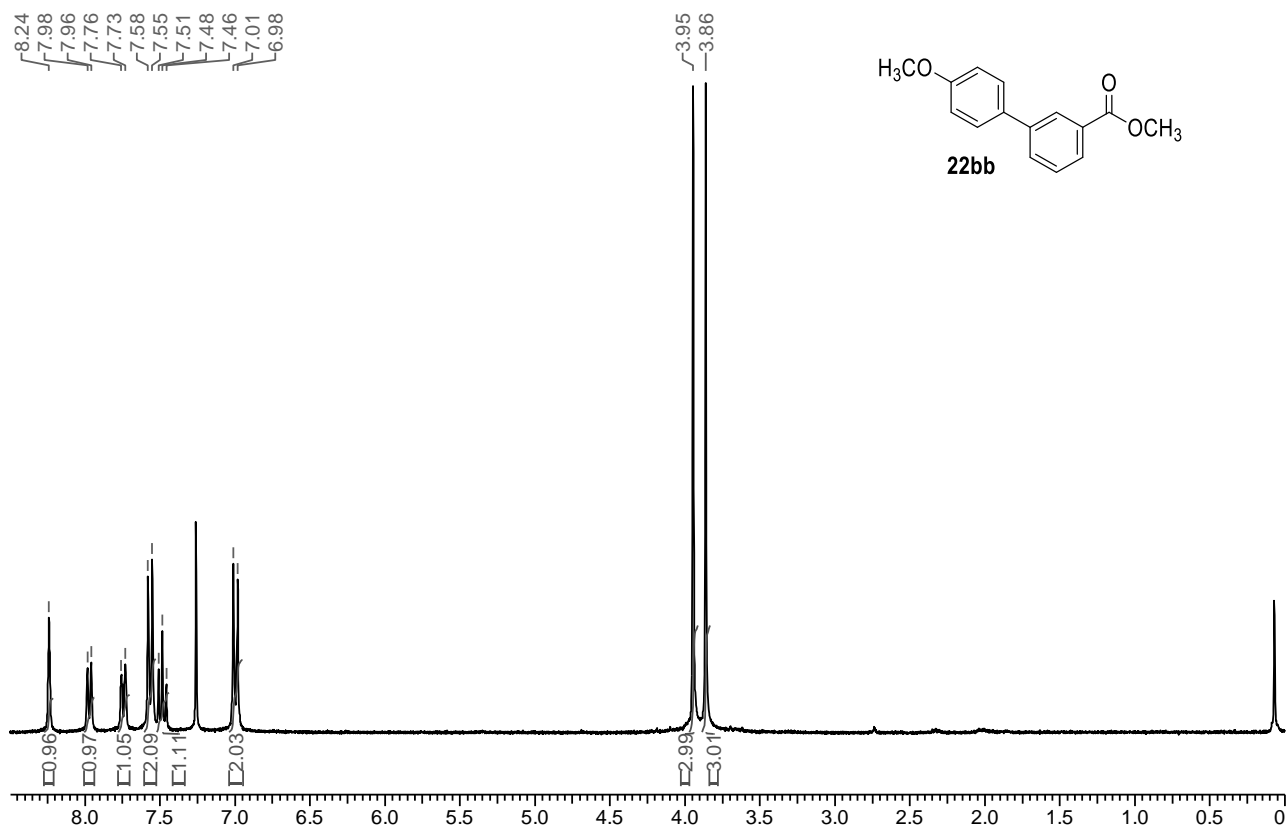
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



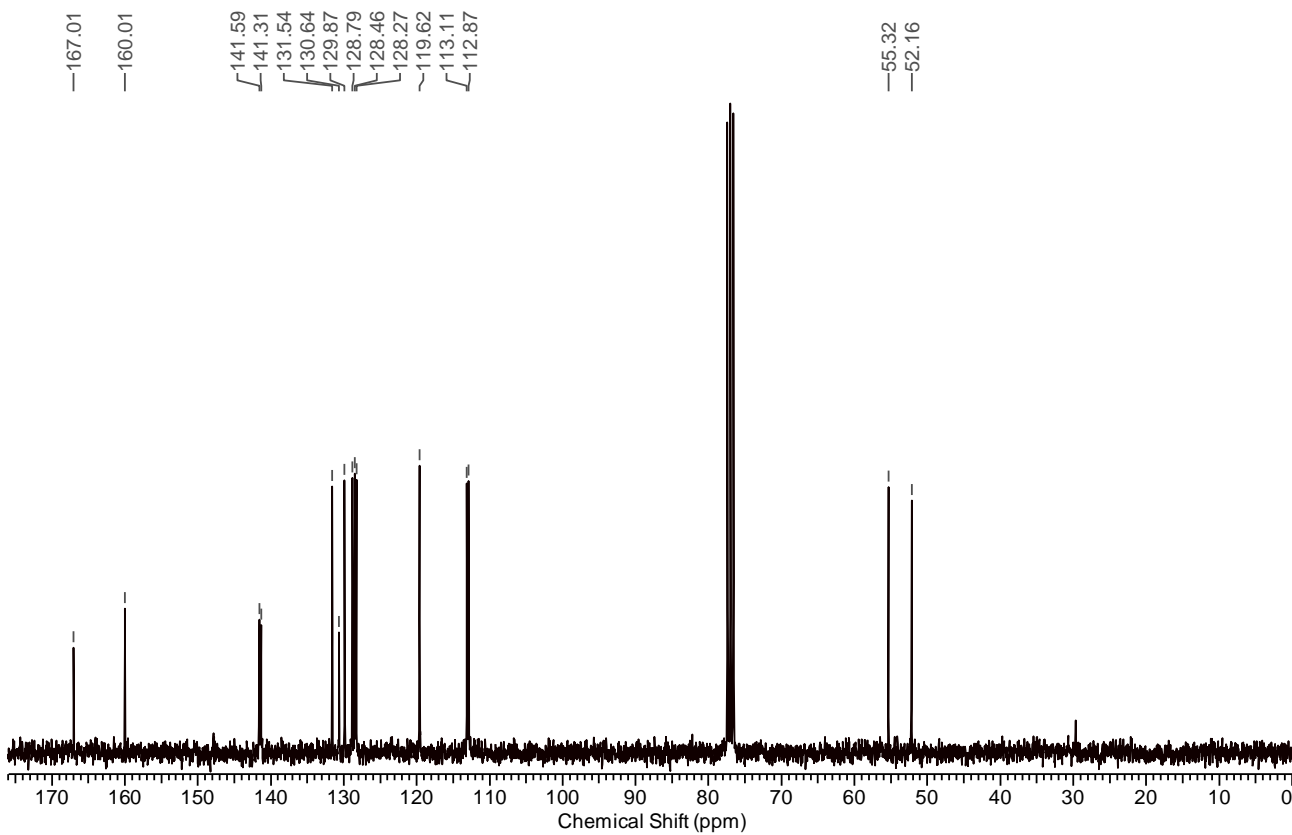
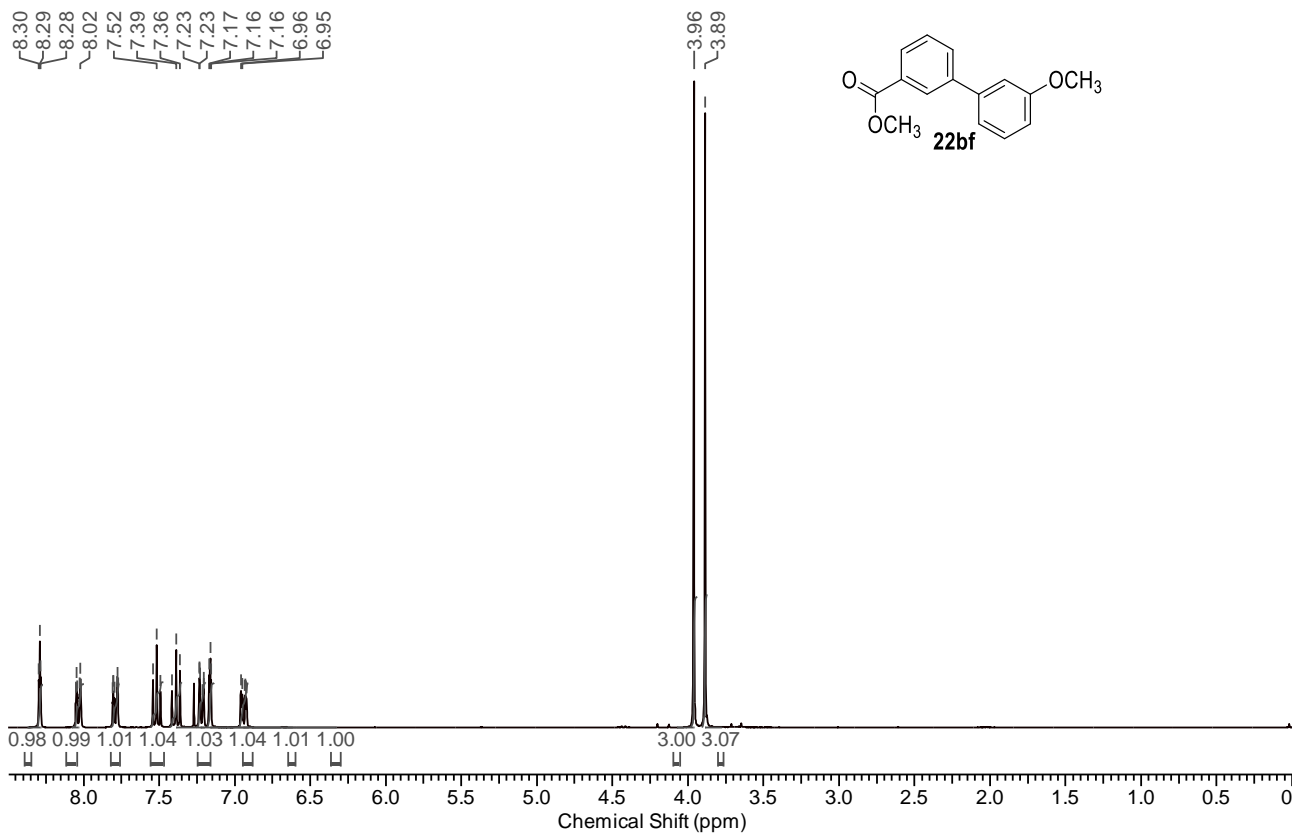
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



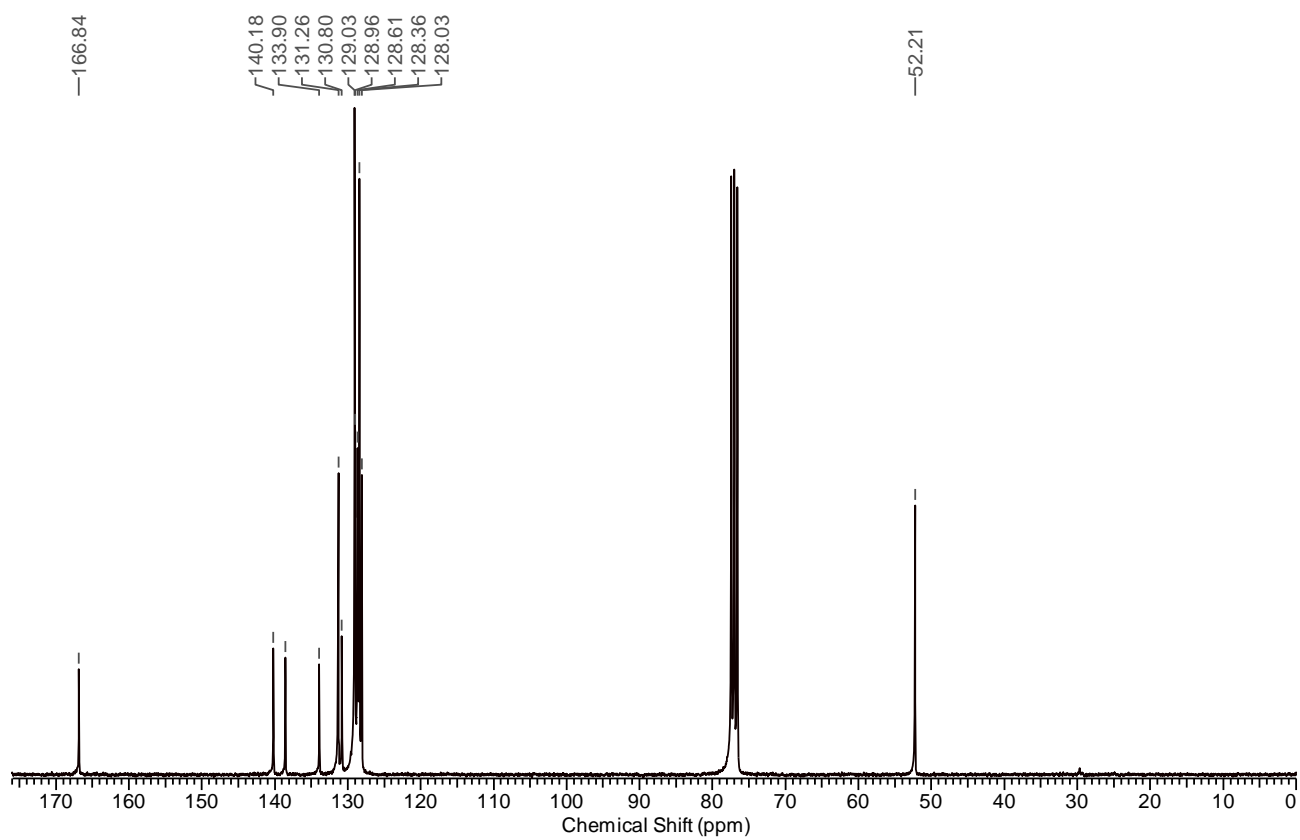
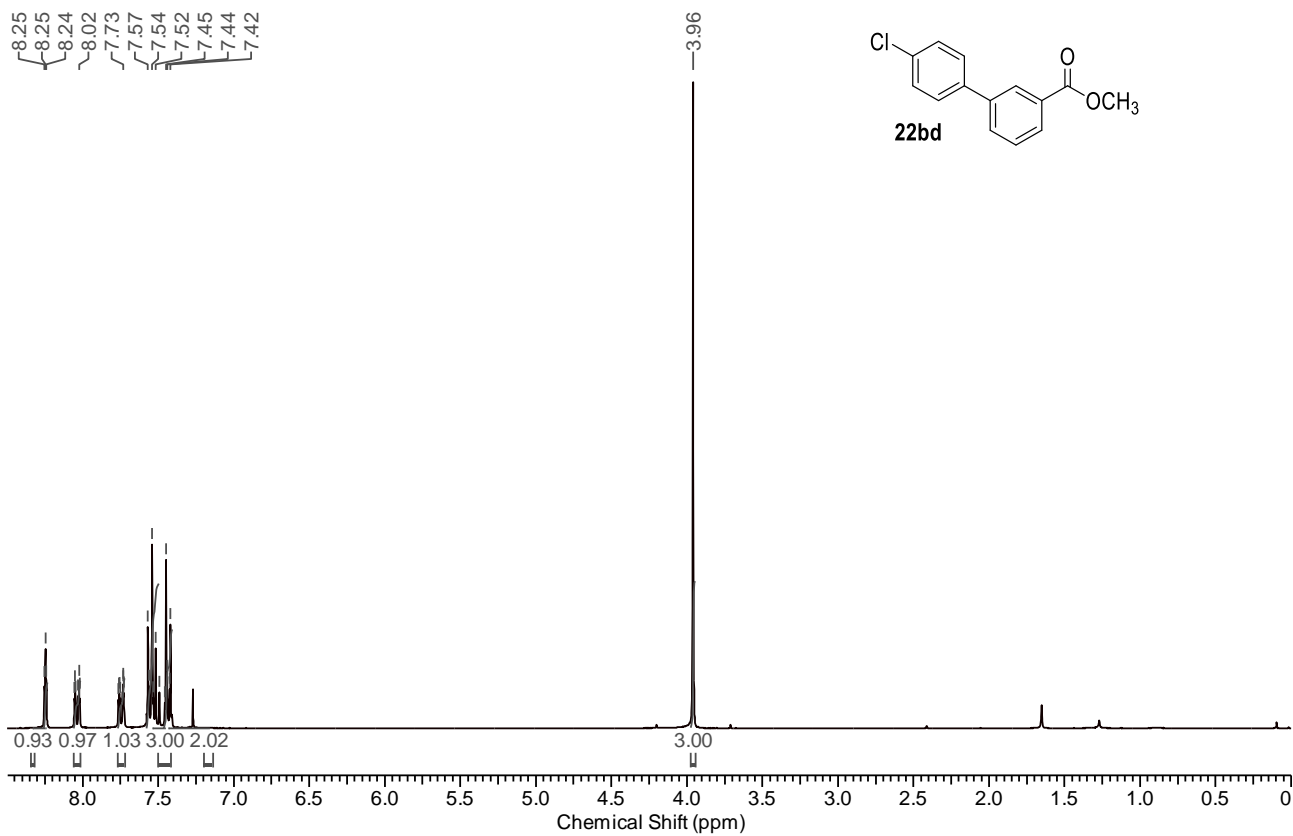
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



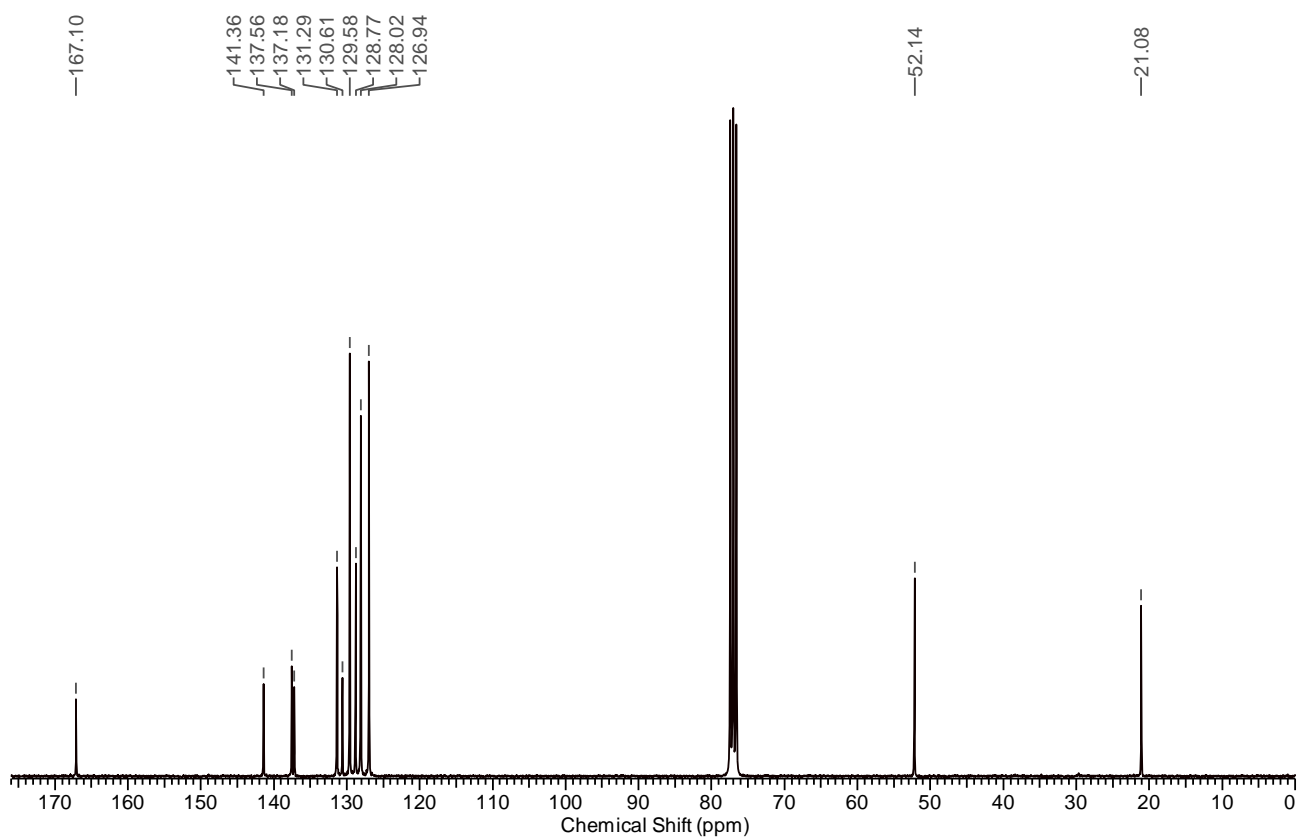
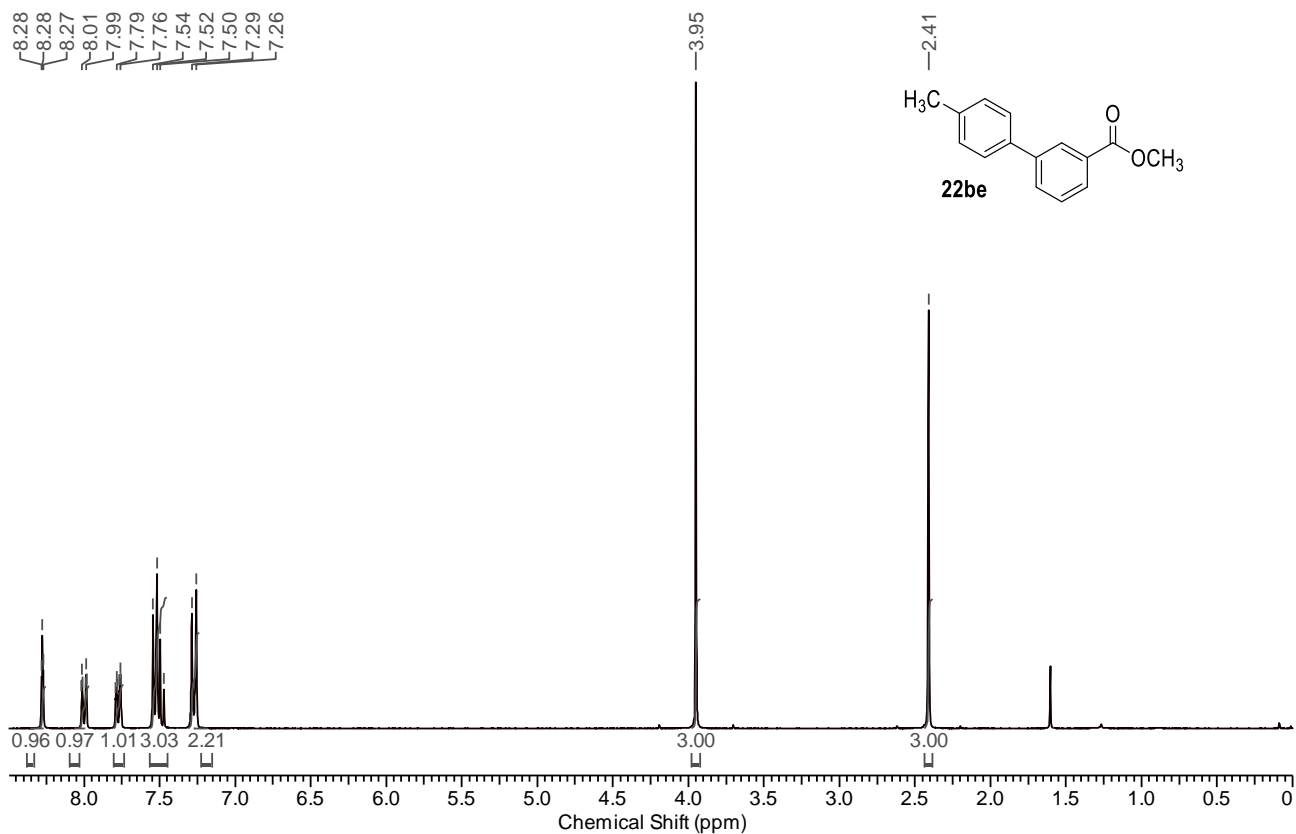
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



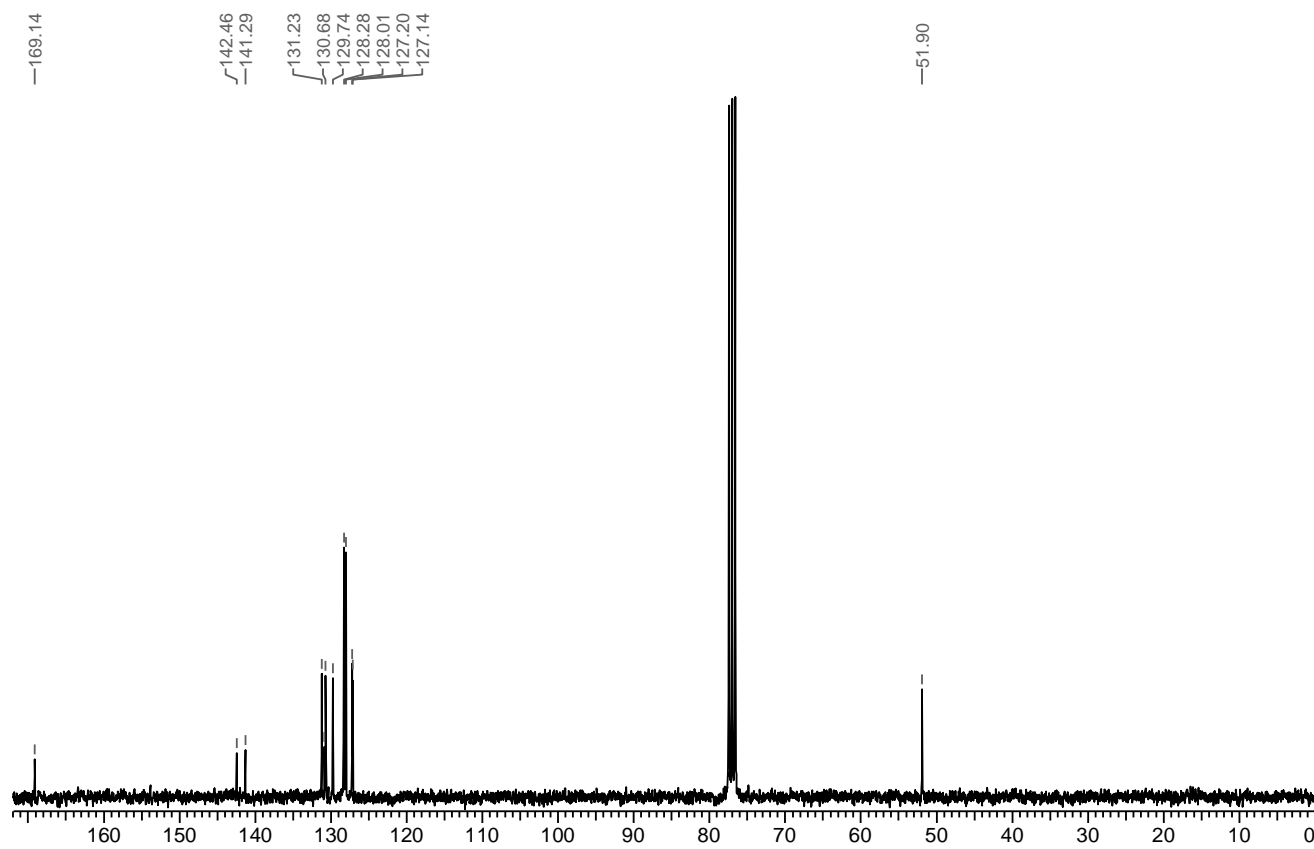
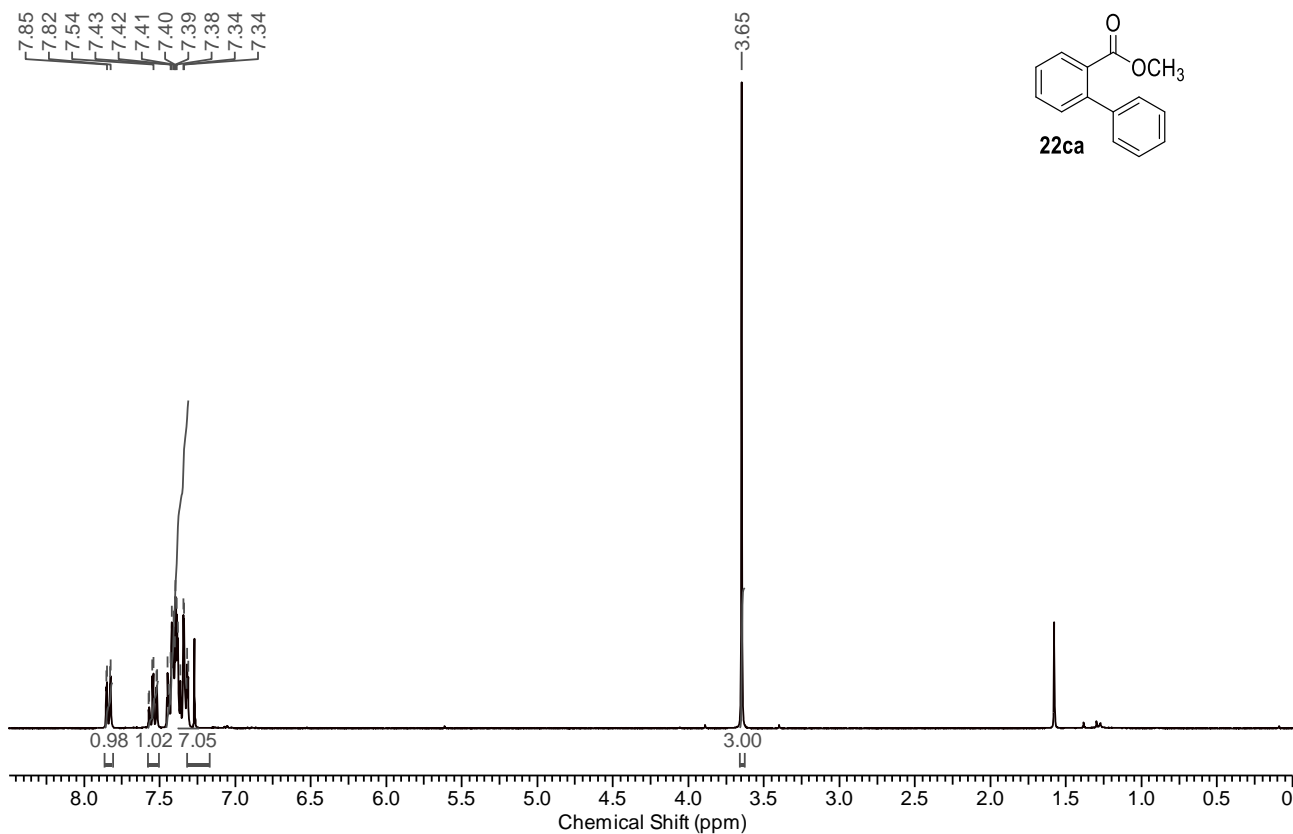
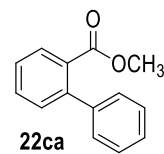
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



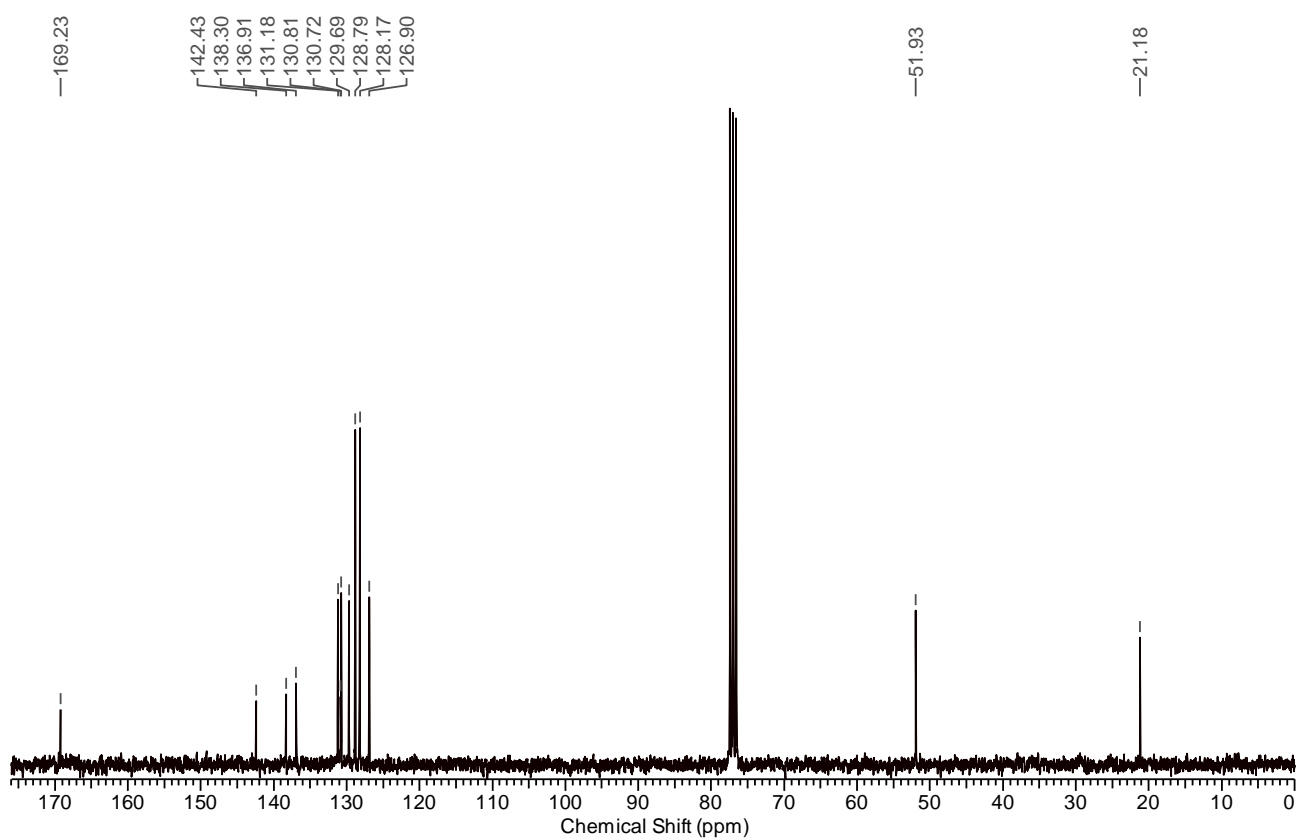
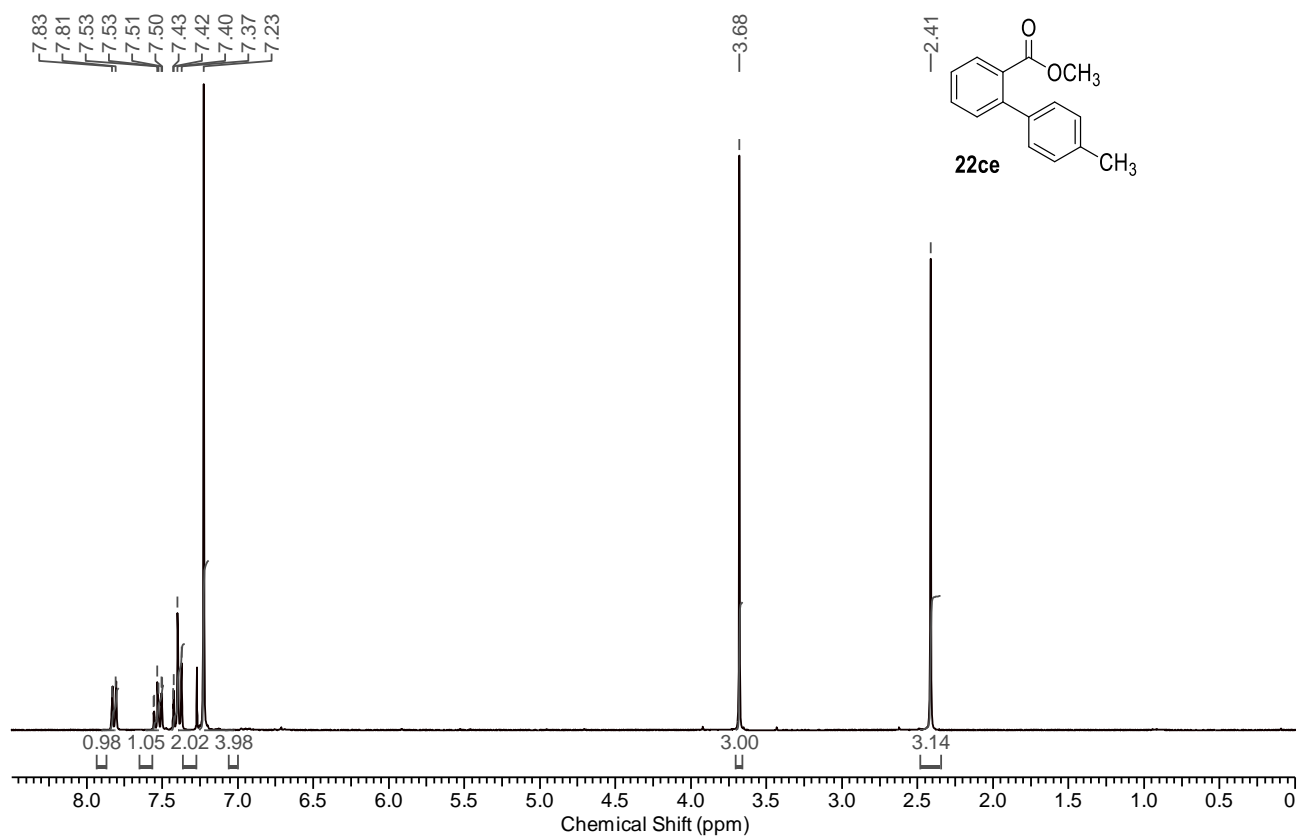
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



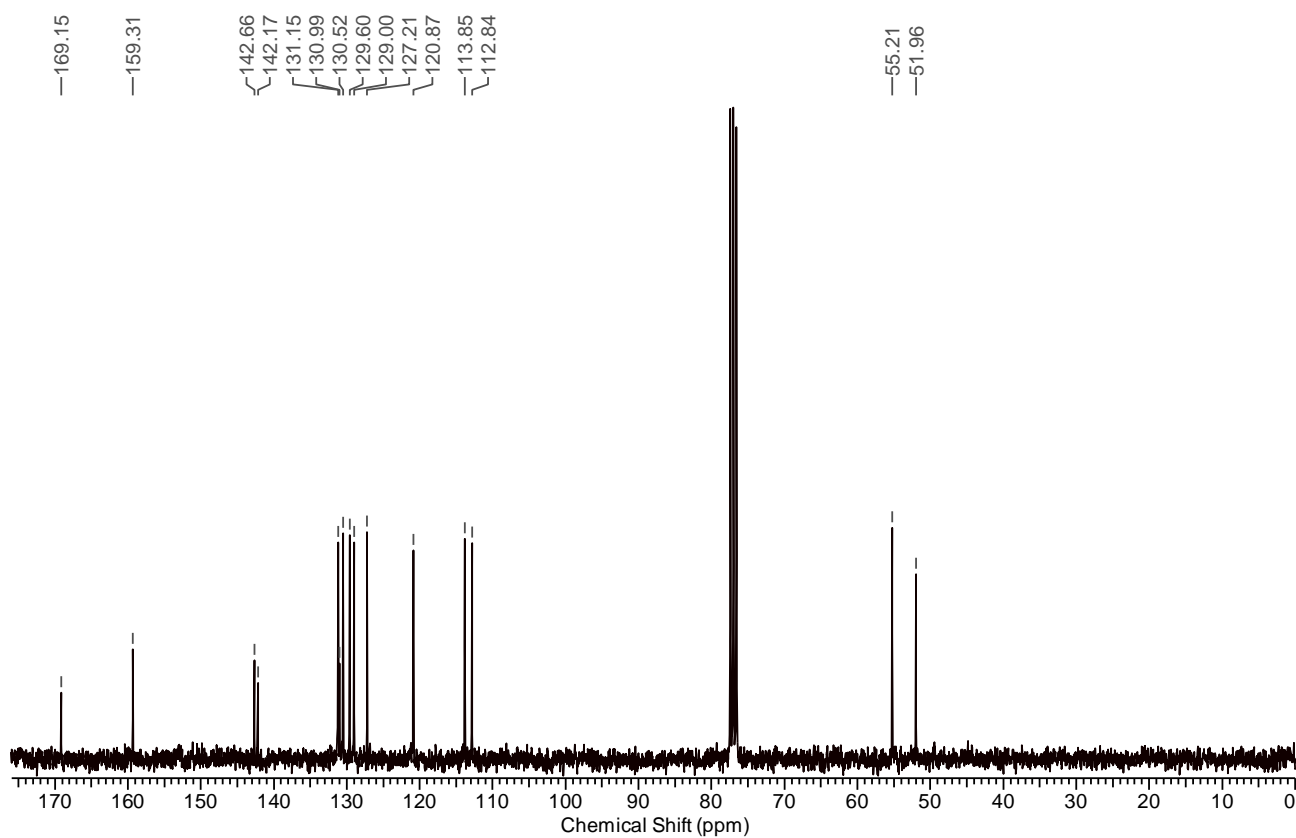
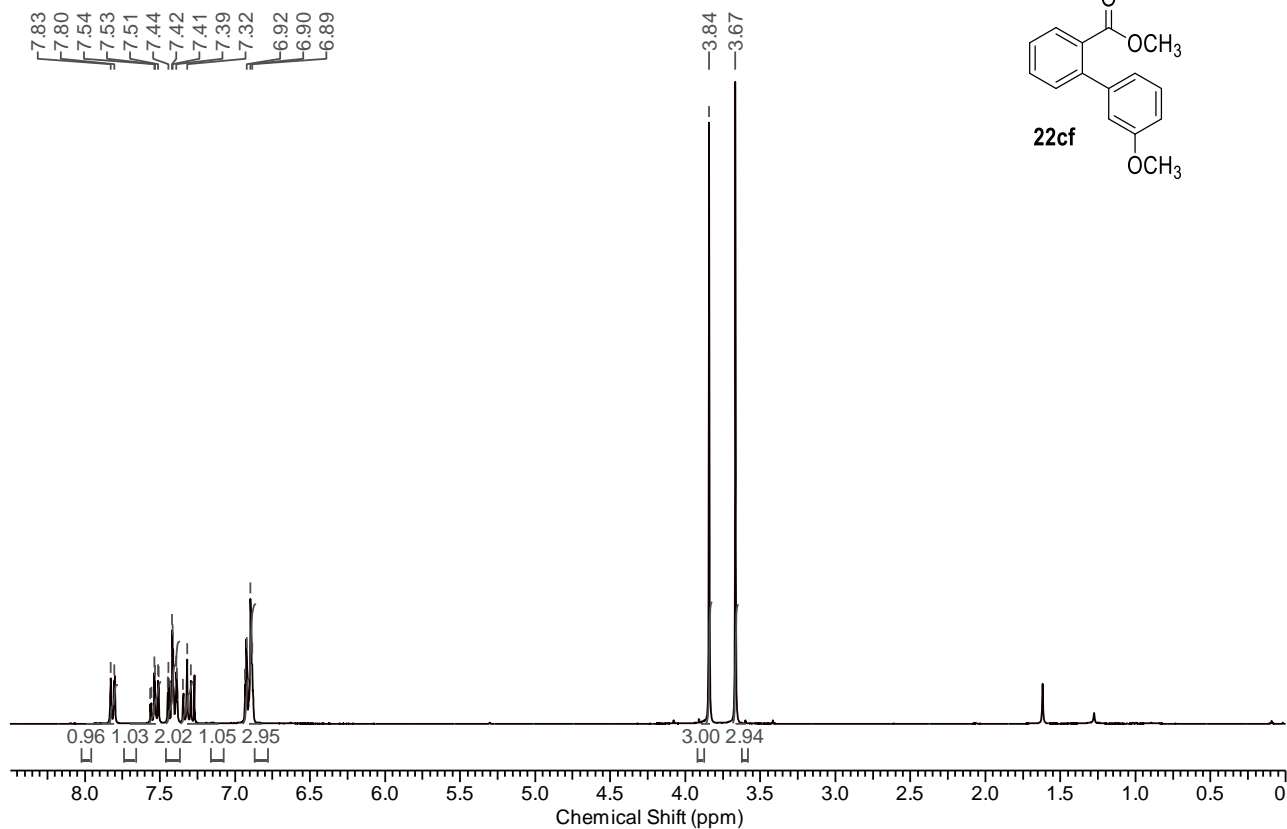
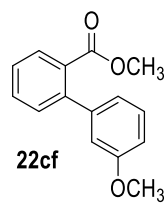
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



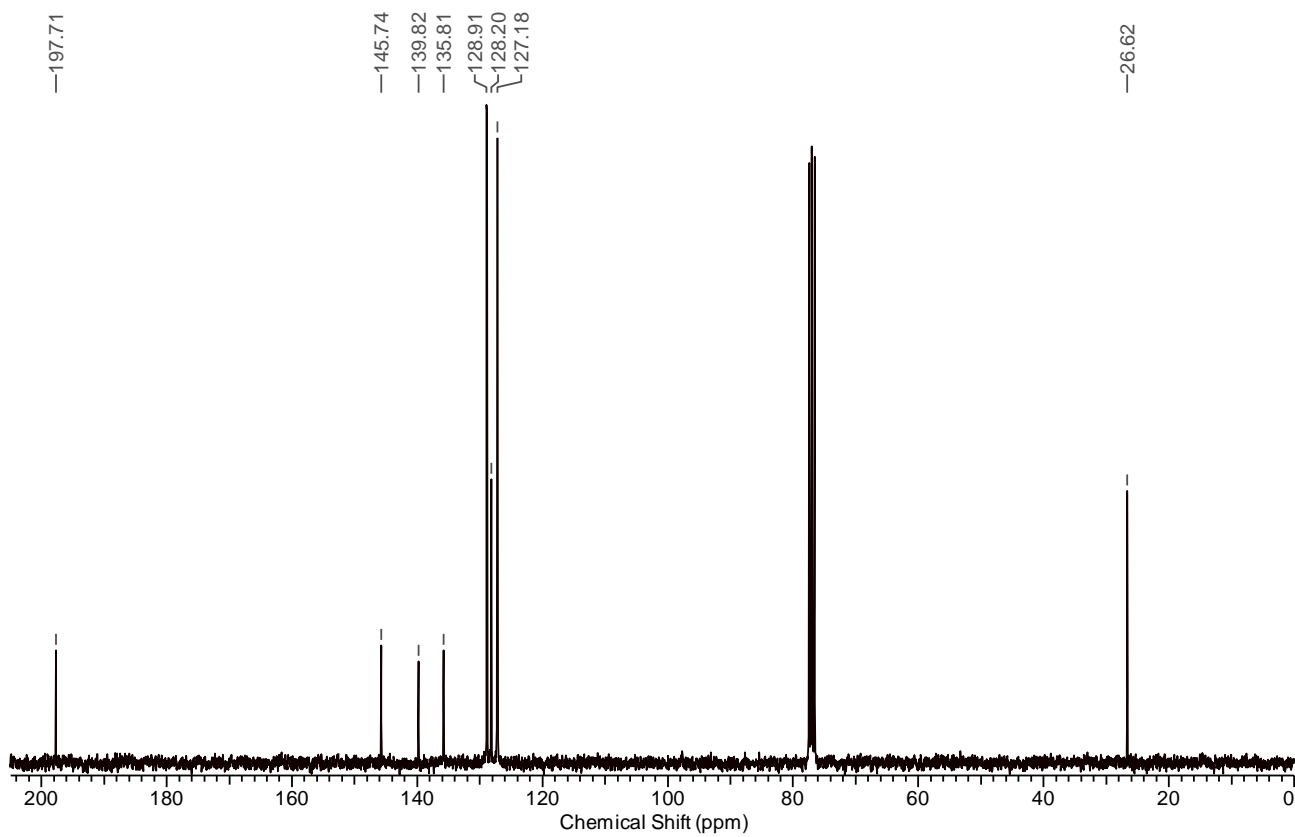
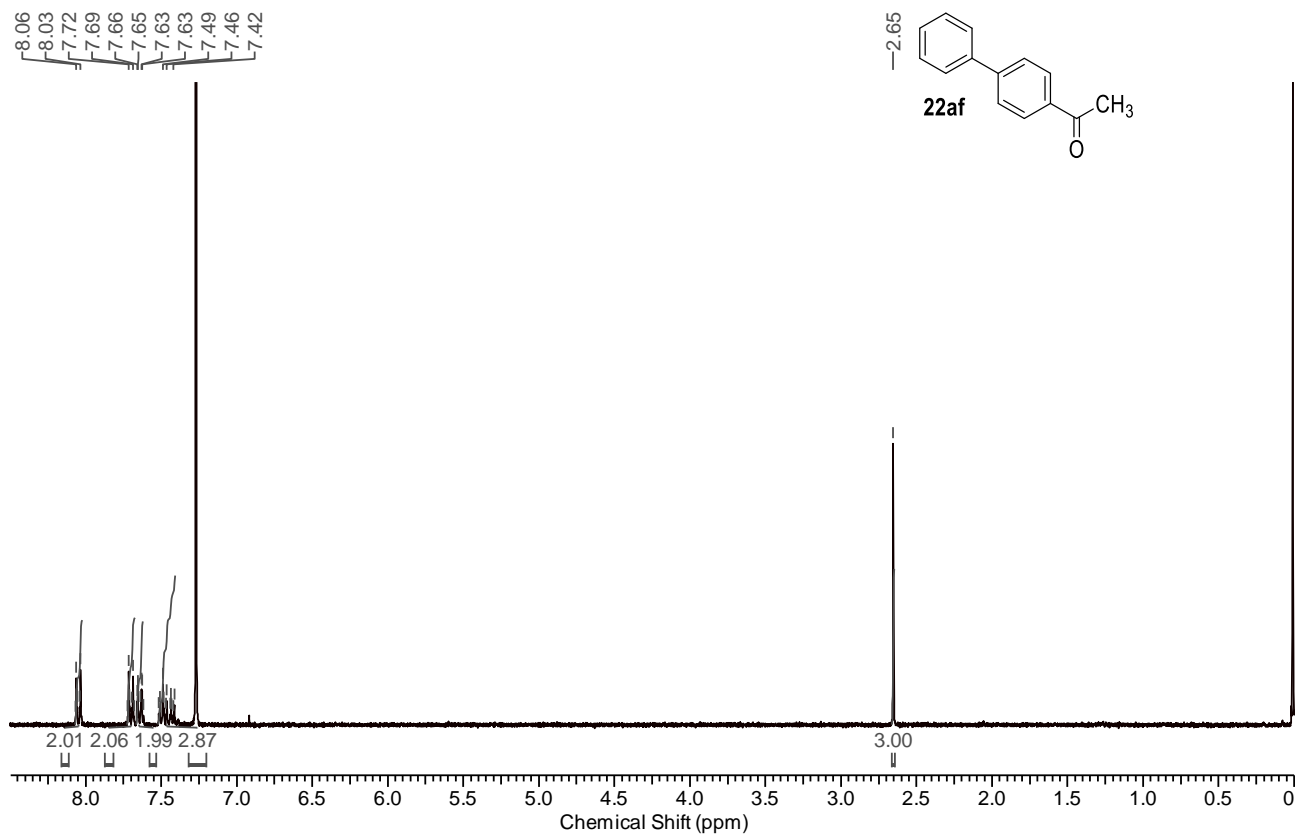
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



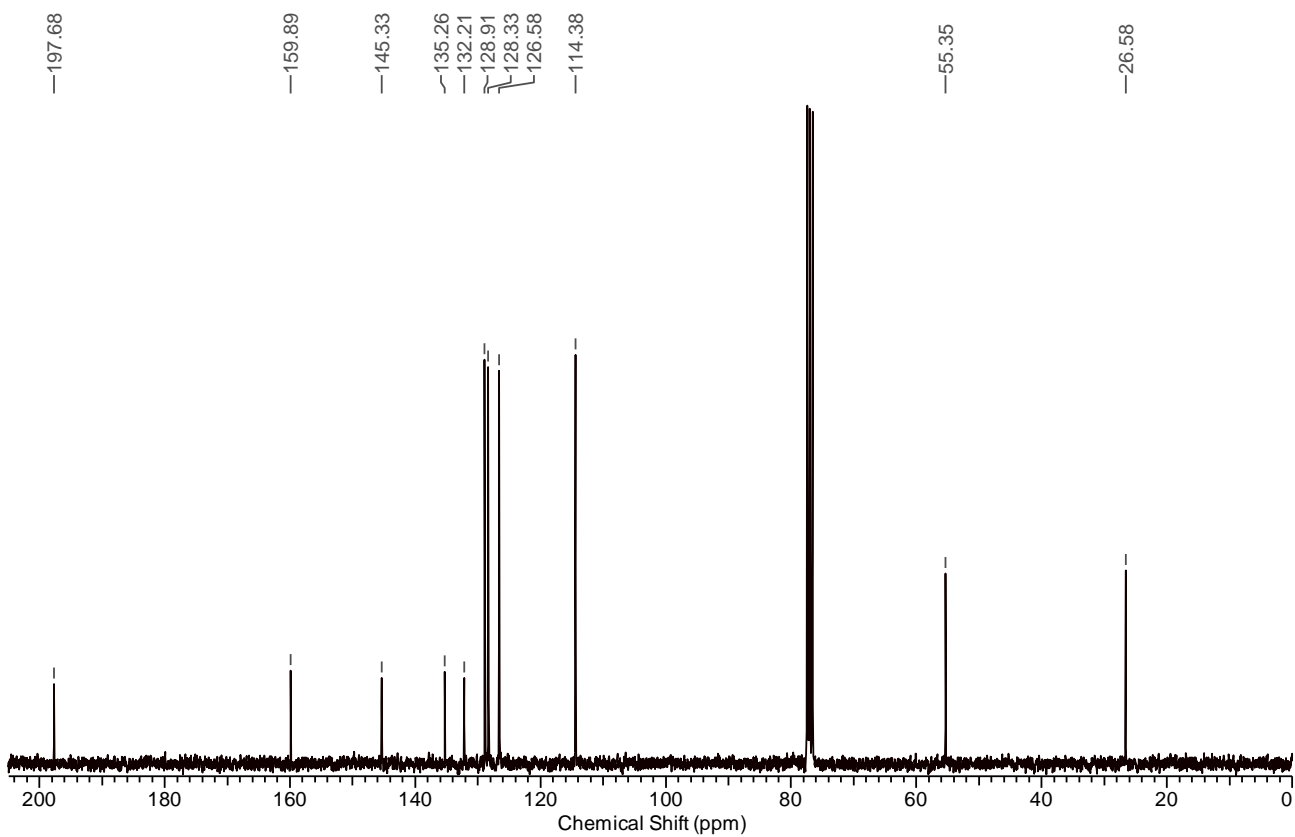
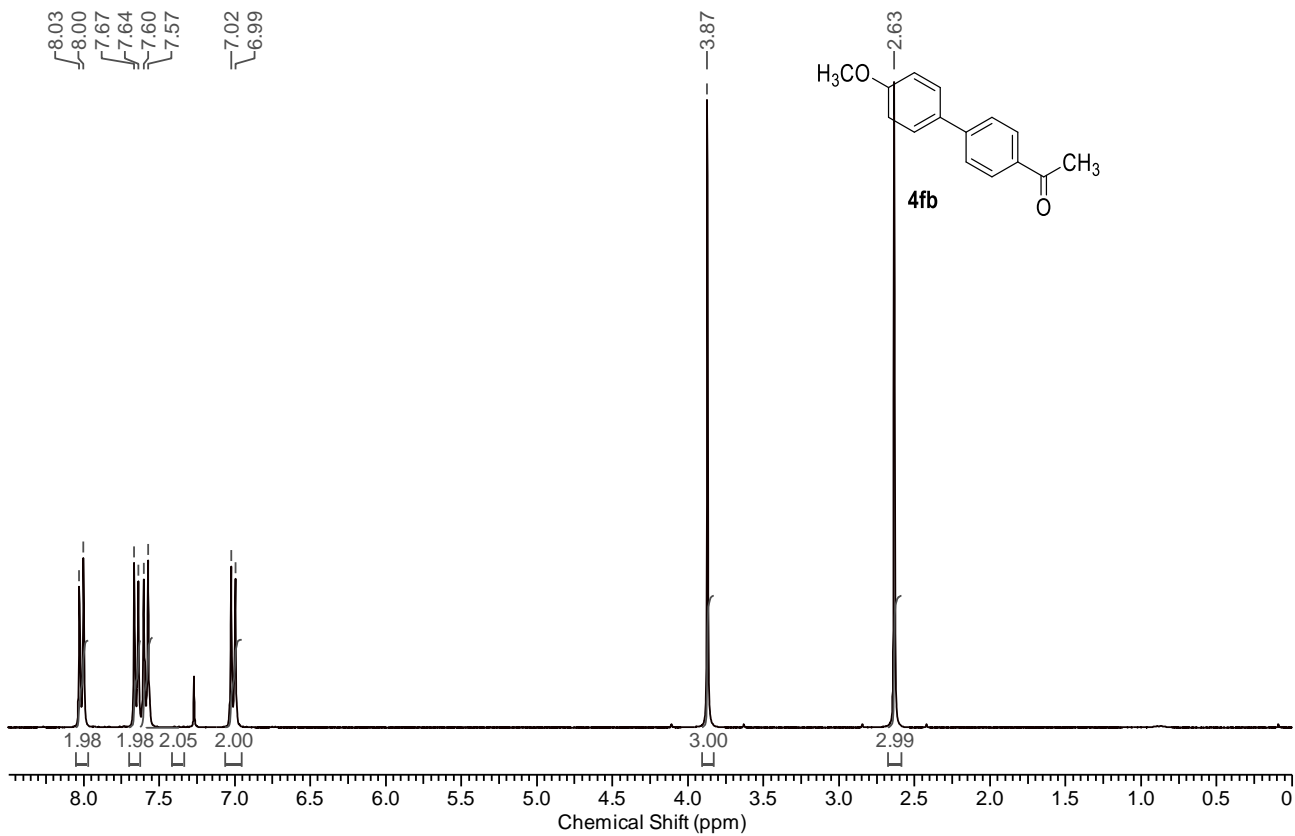
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



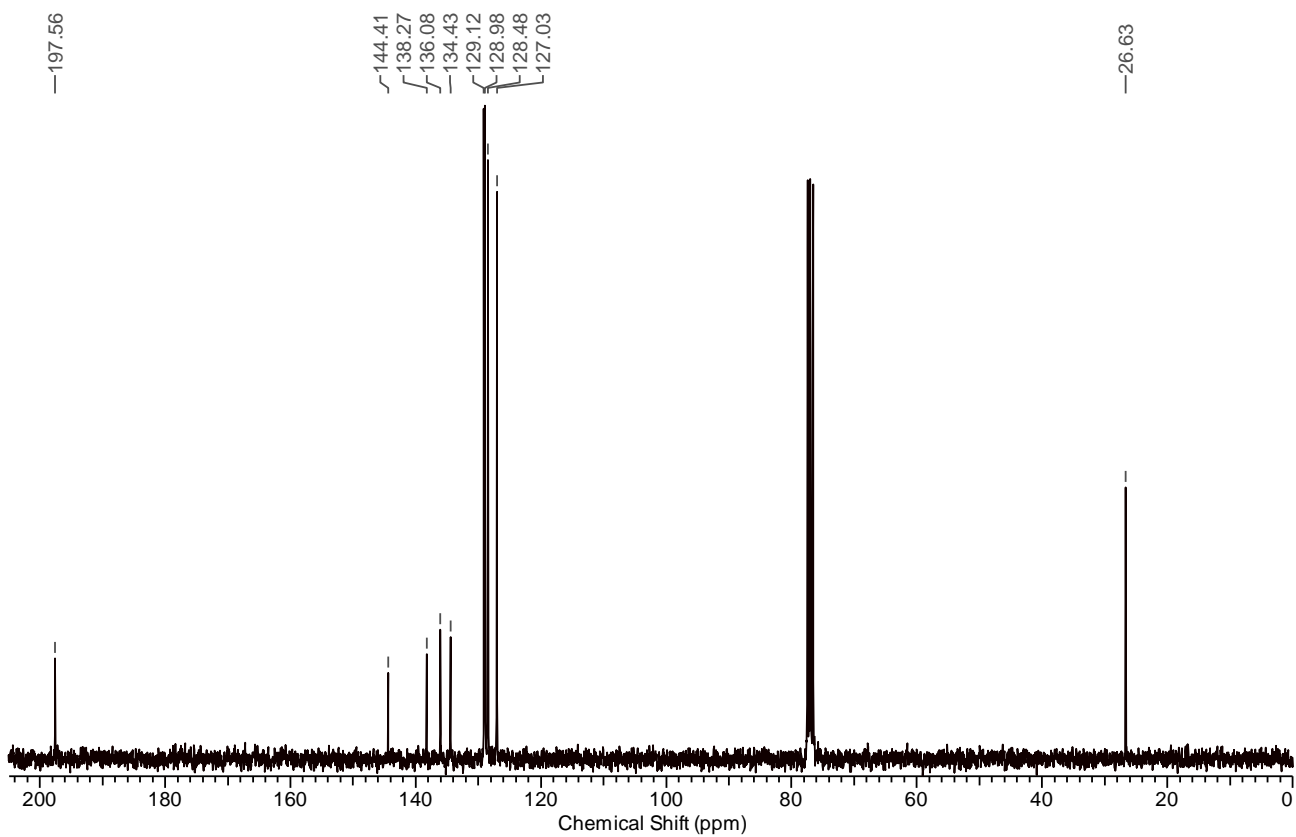
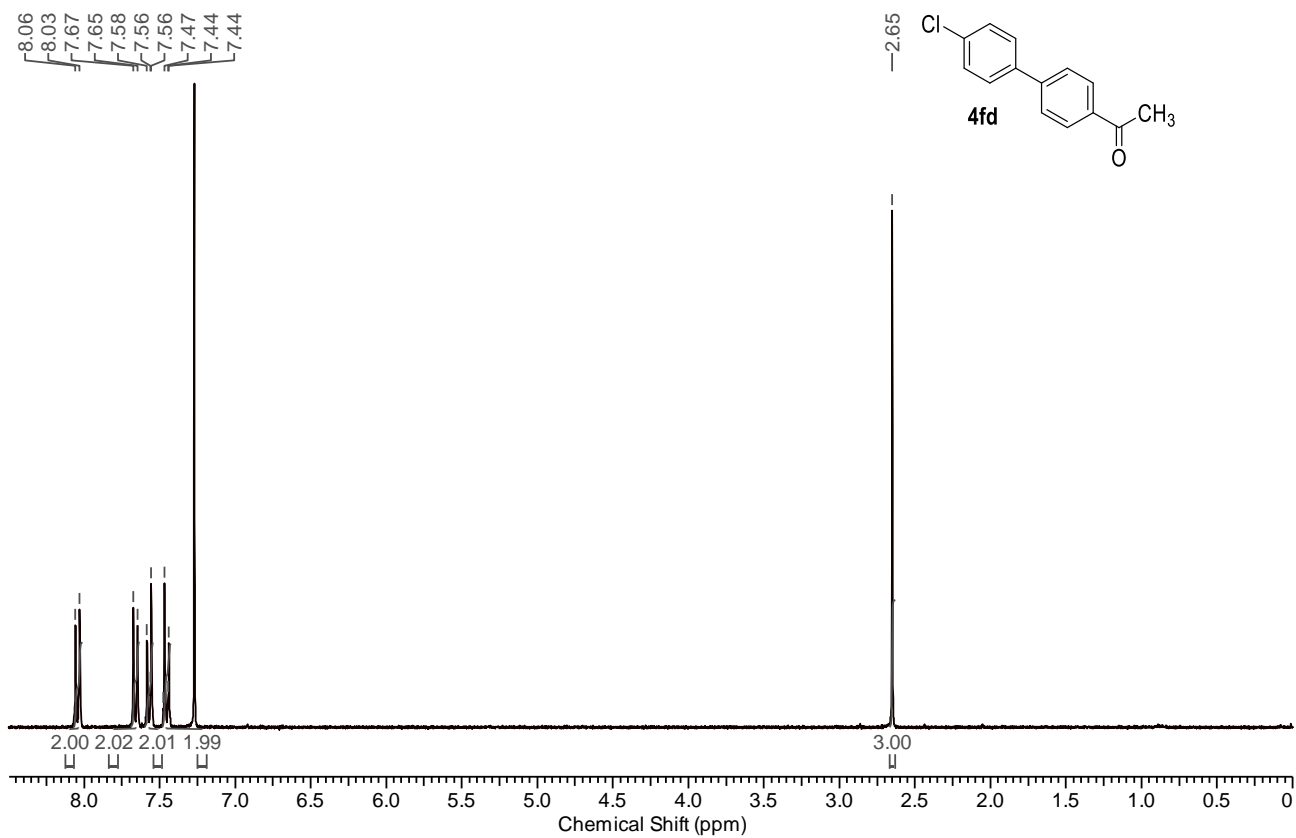
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



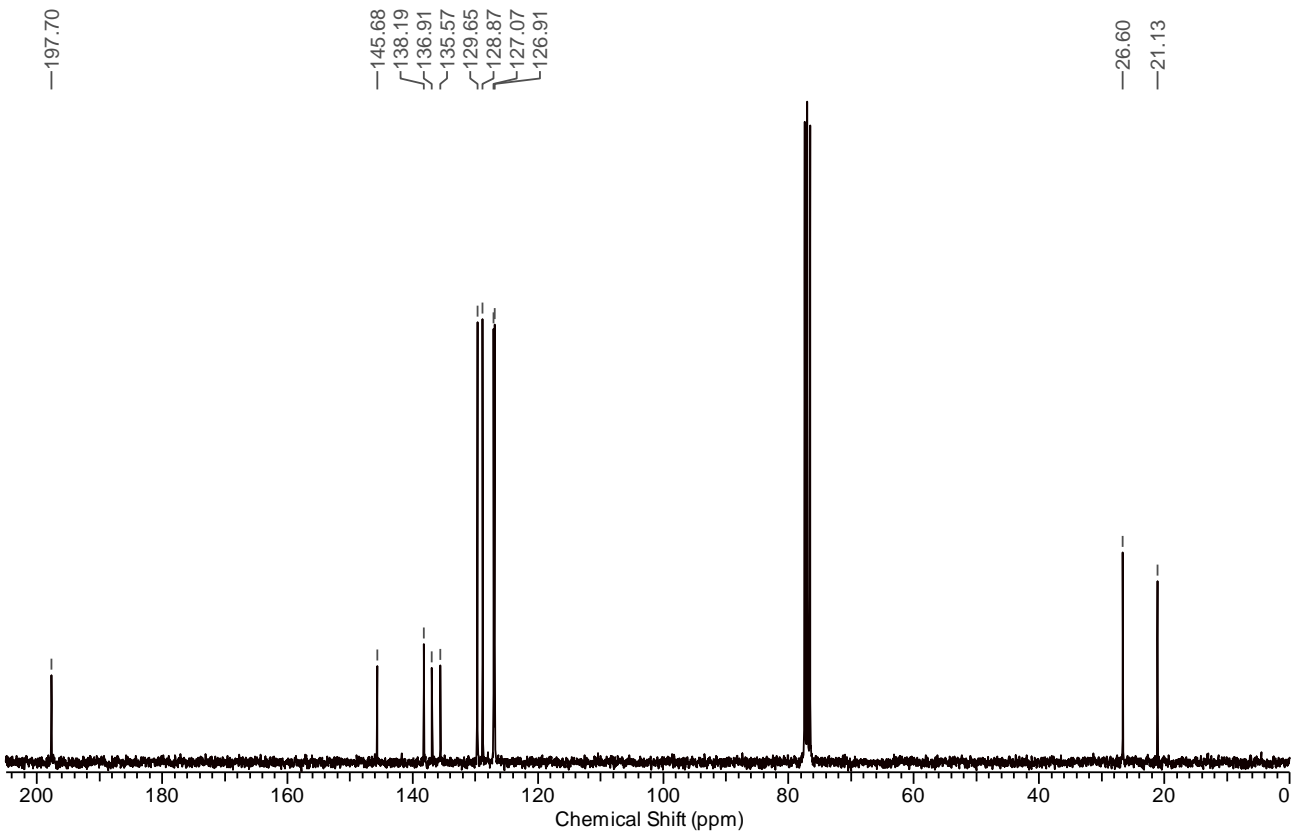
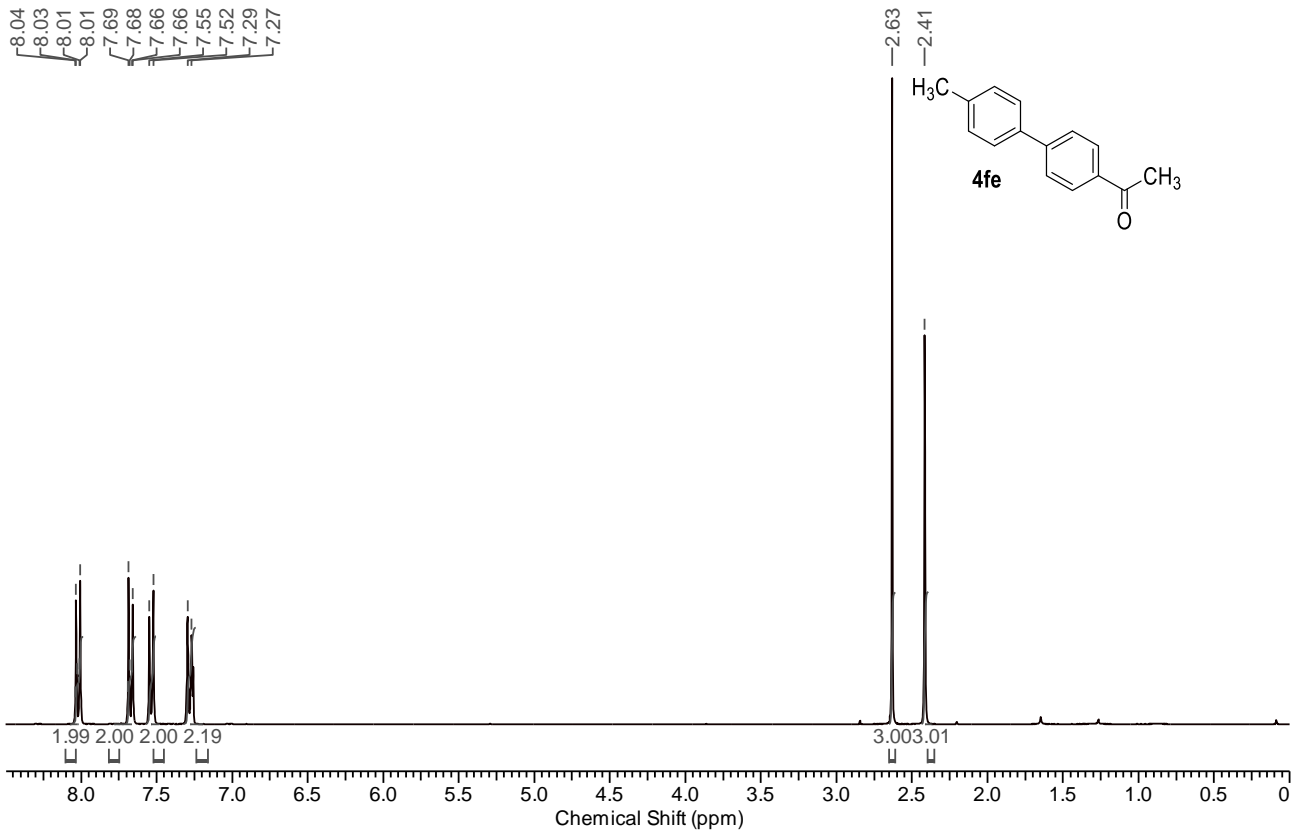
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



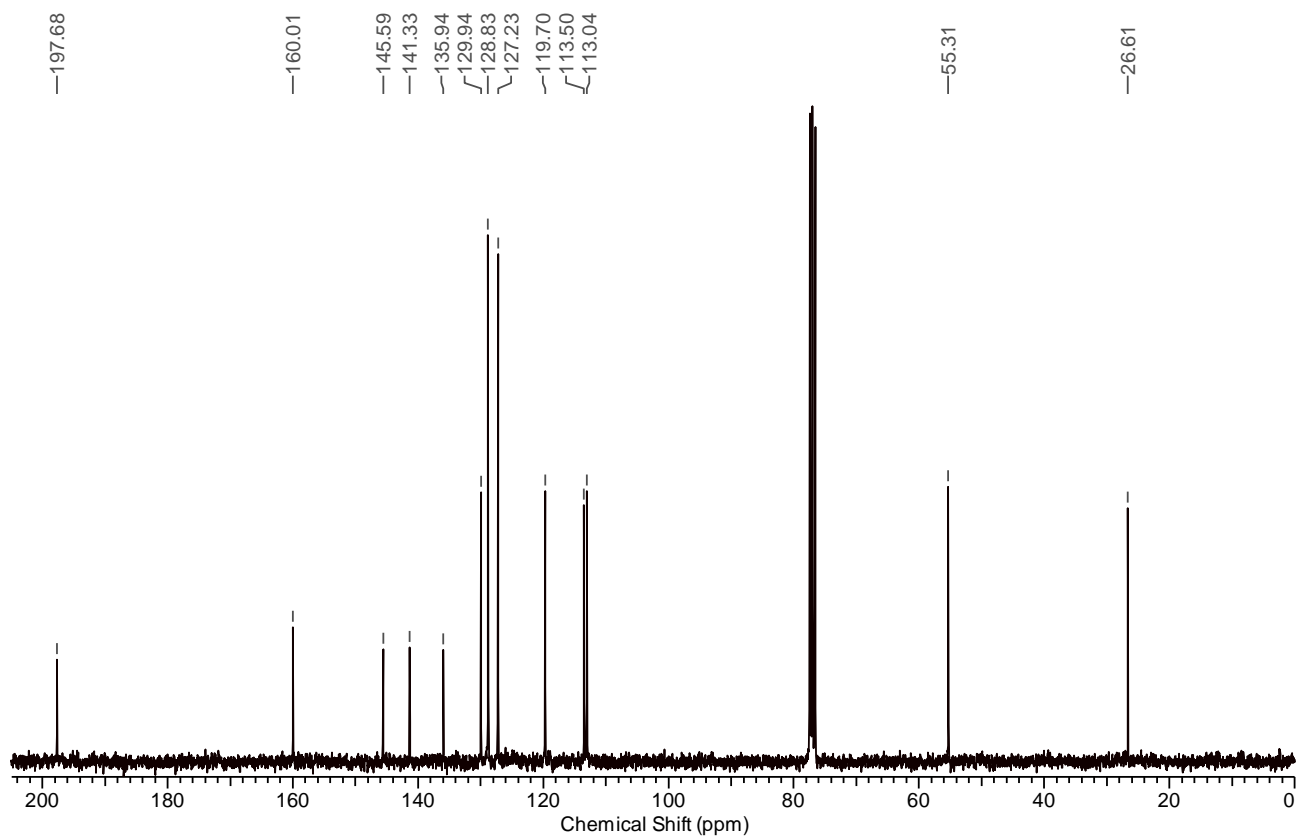
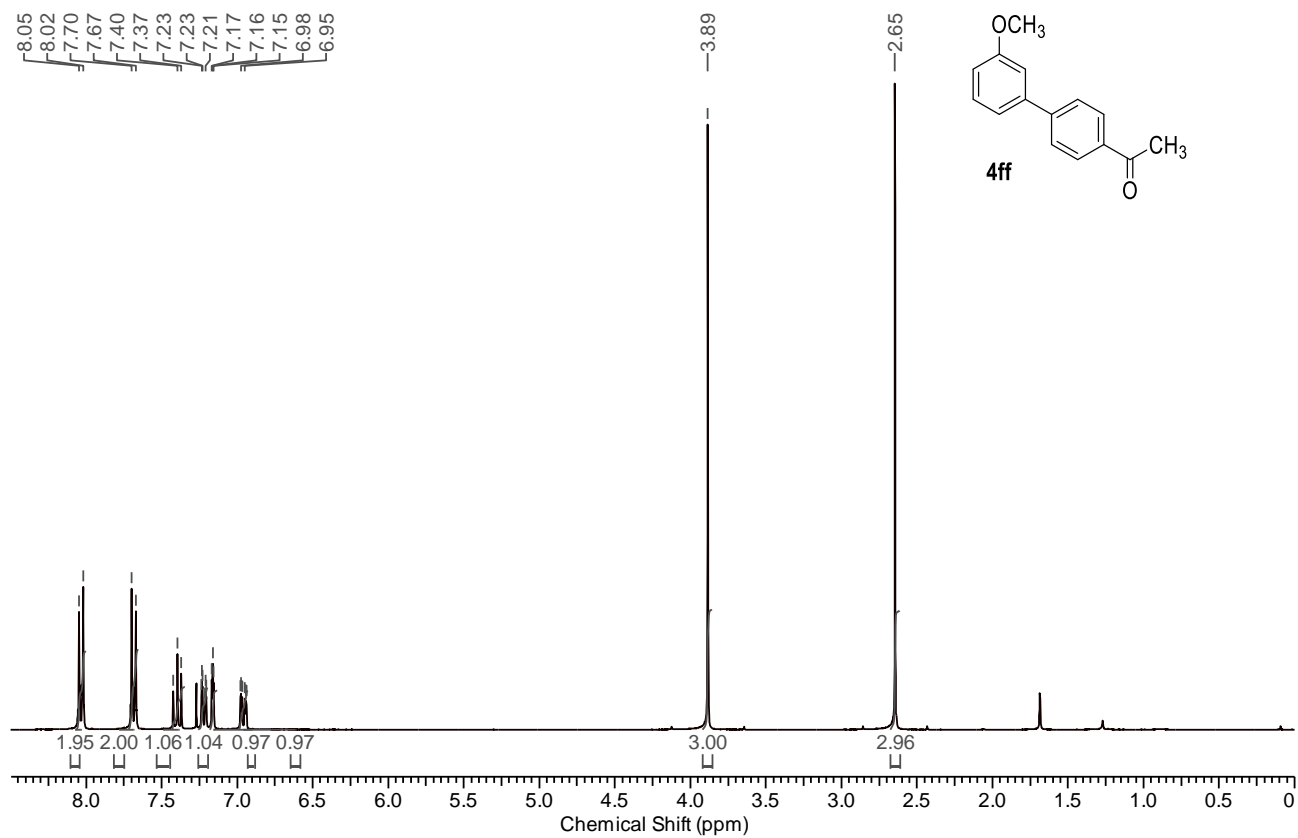
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



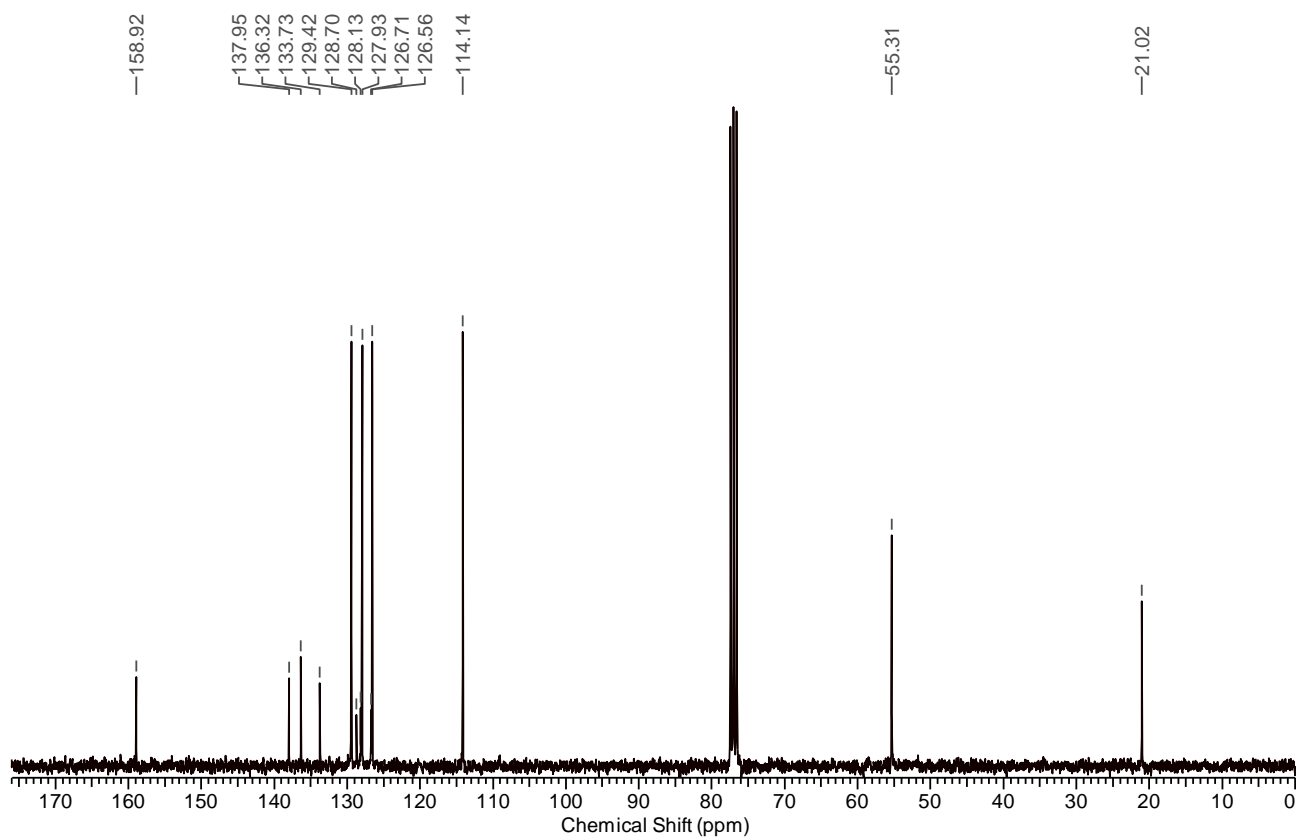
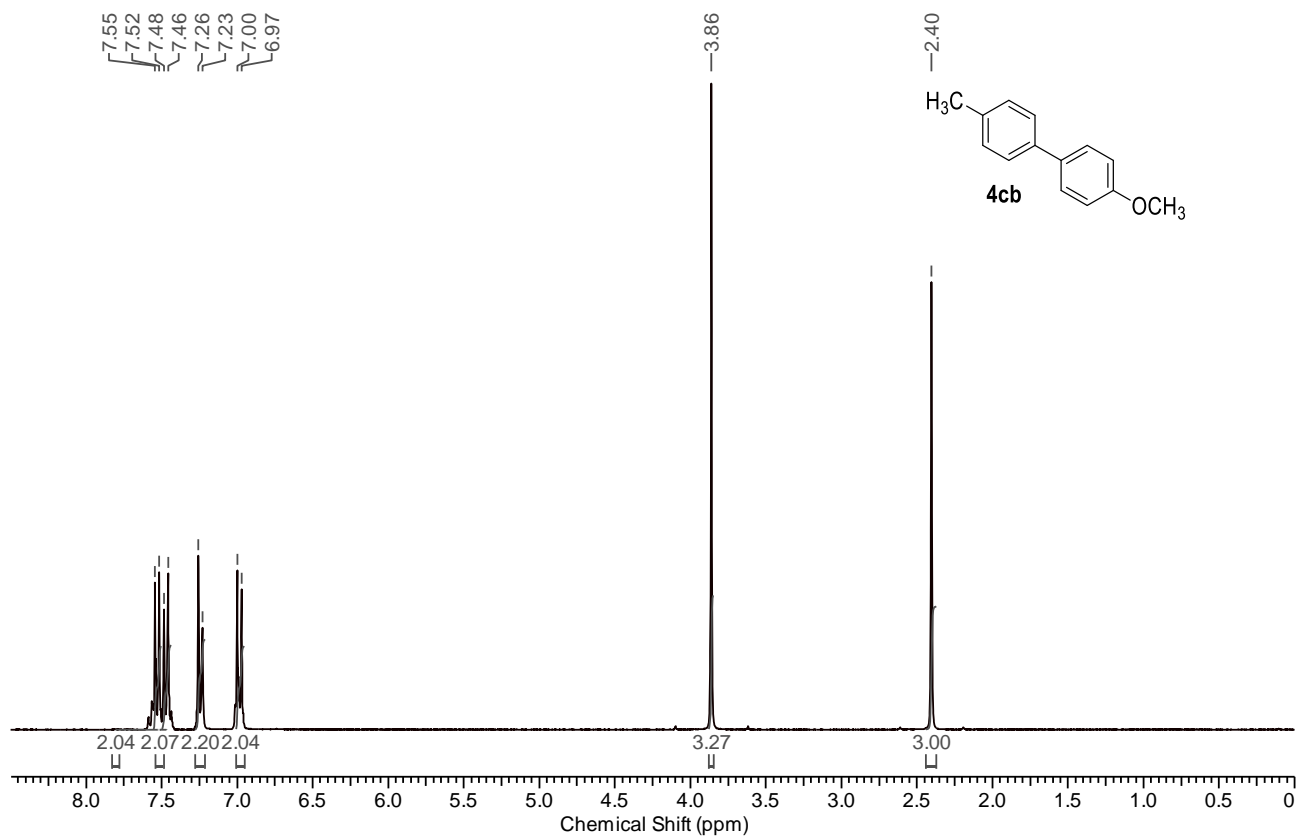
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



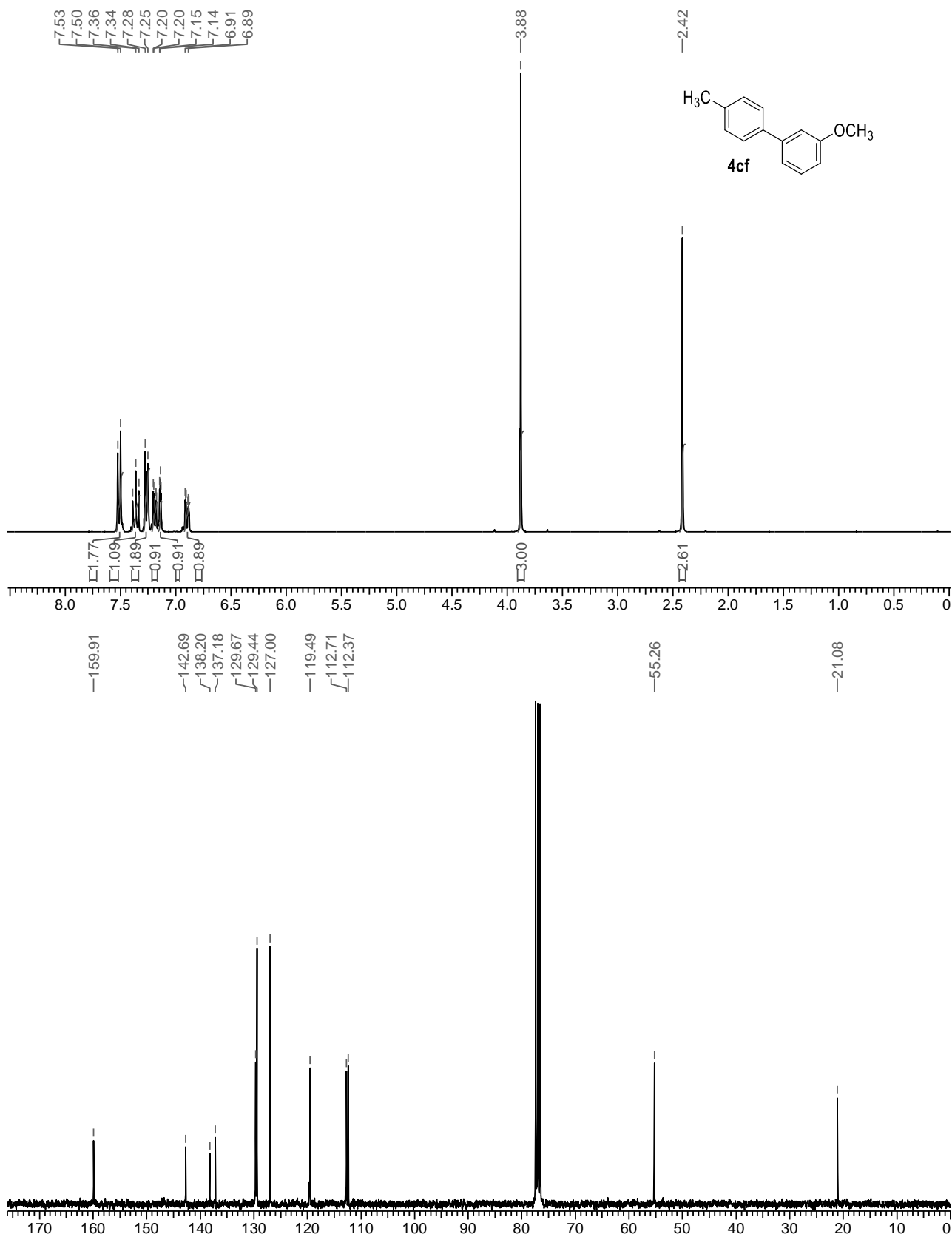
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



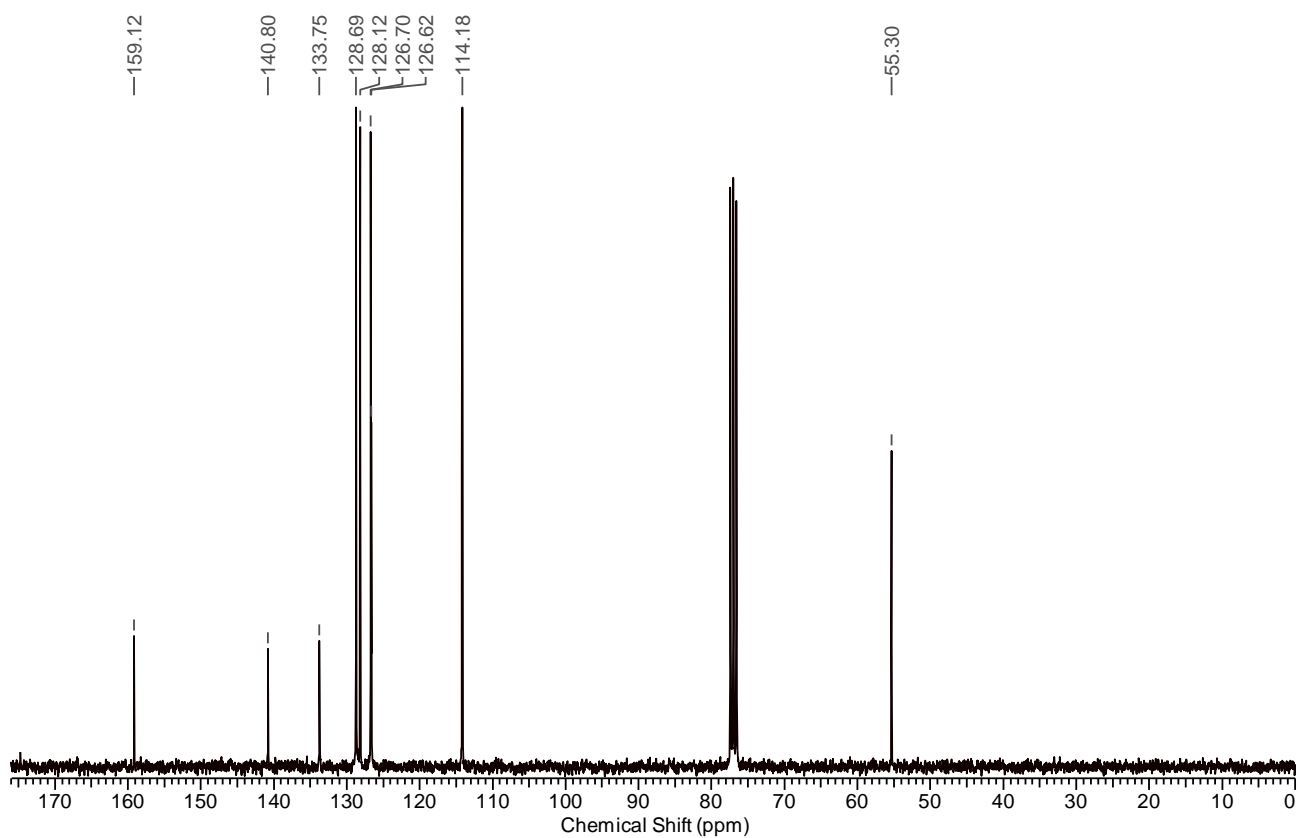
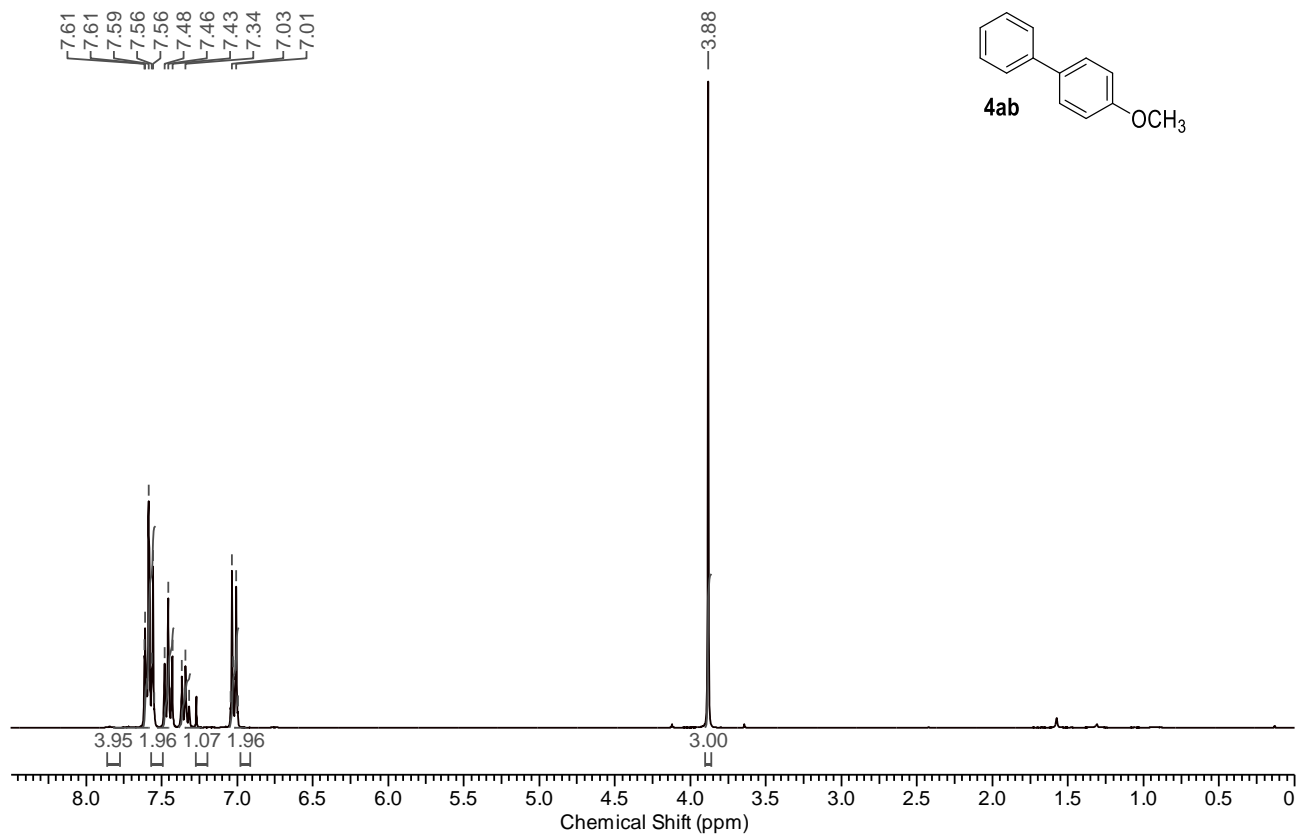
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante

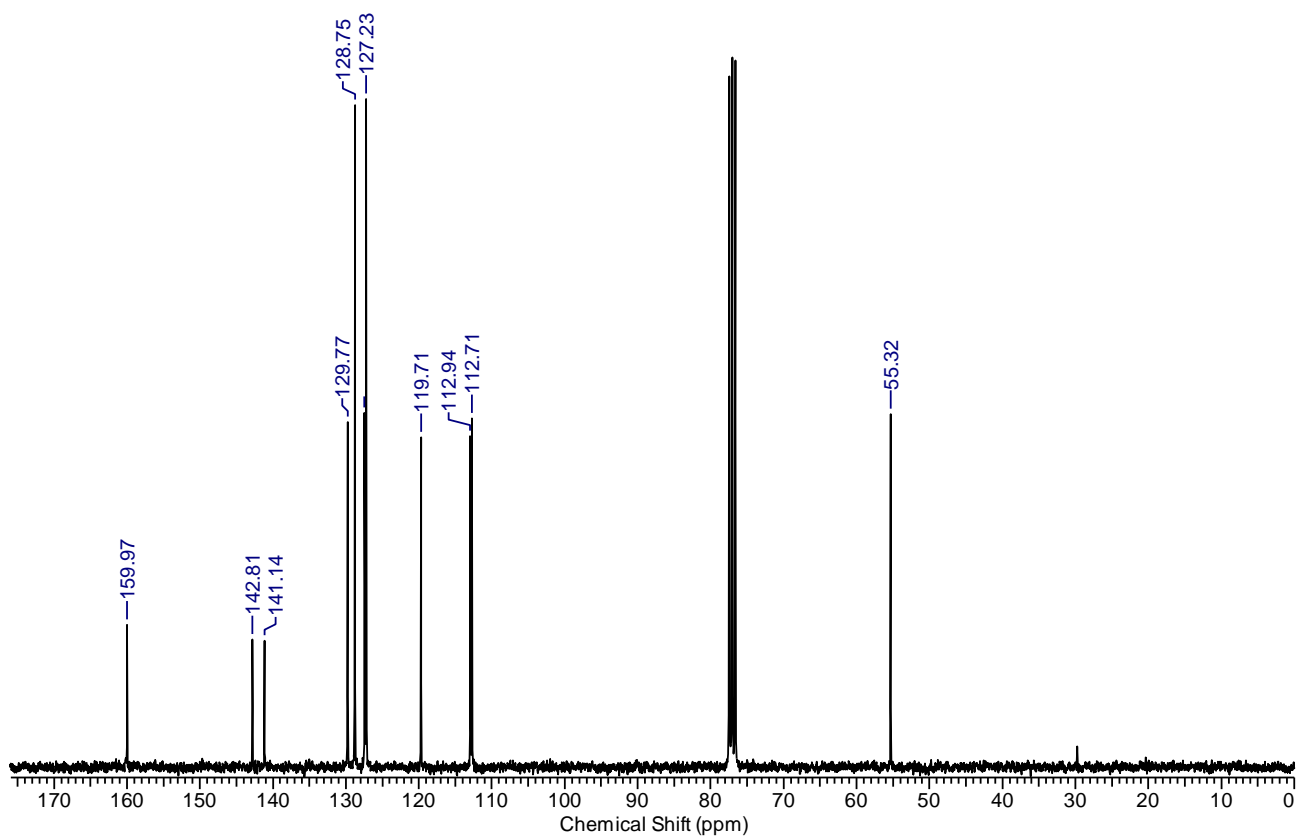
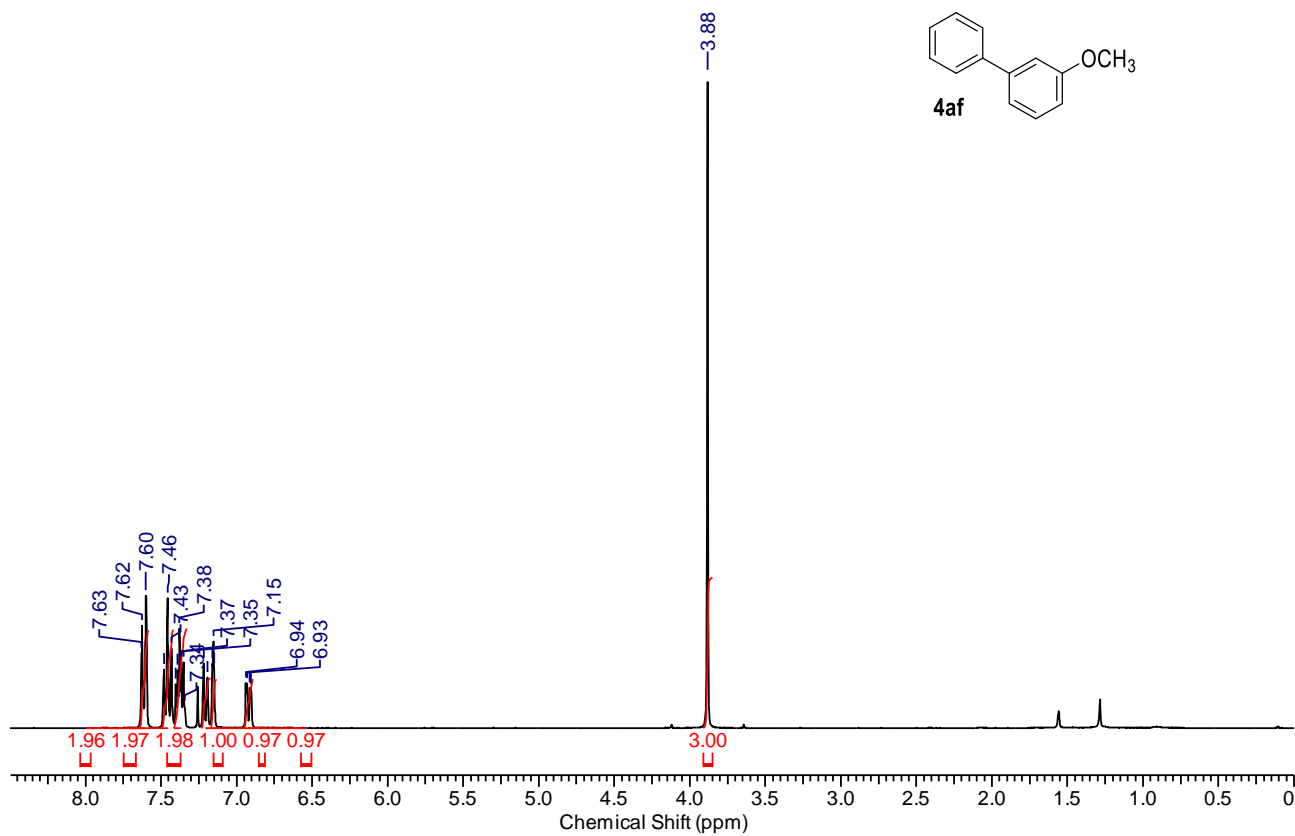


Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante

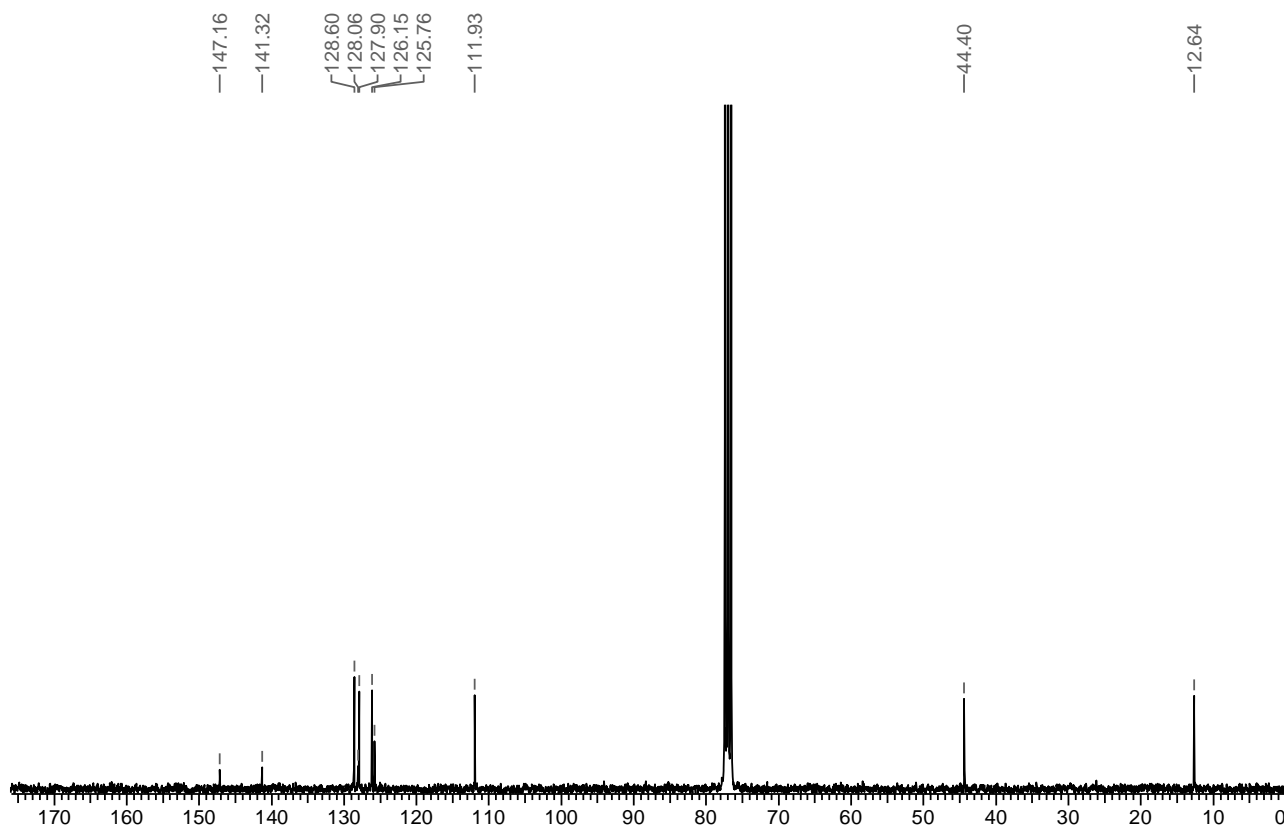
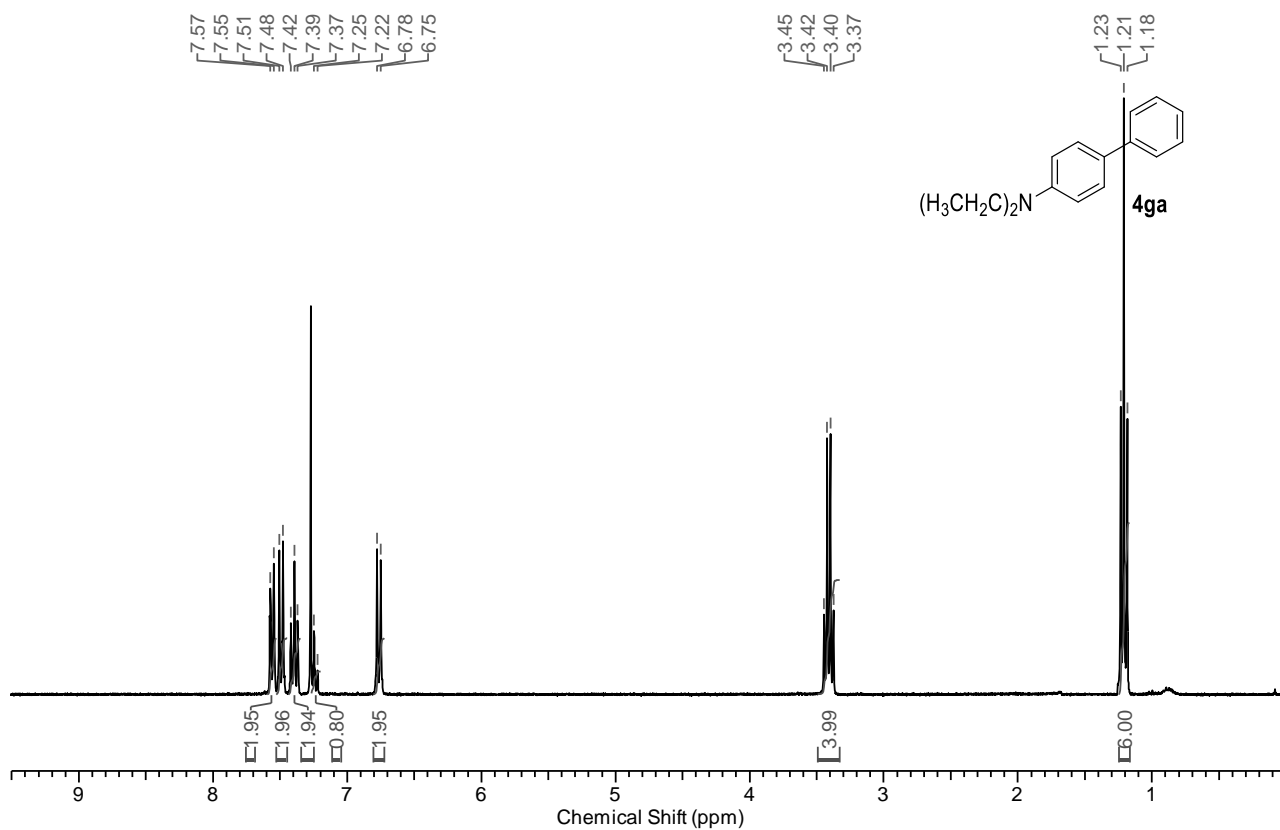


Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante

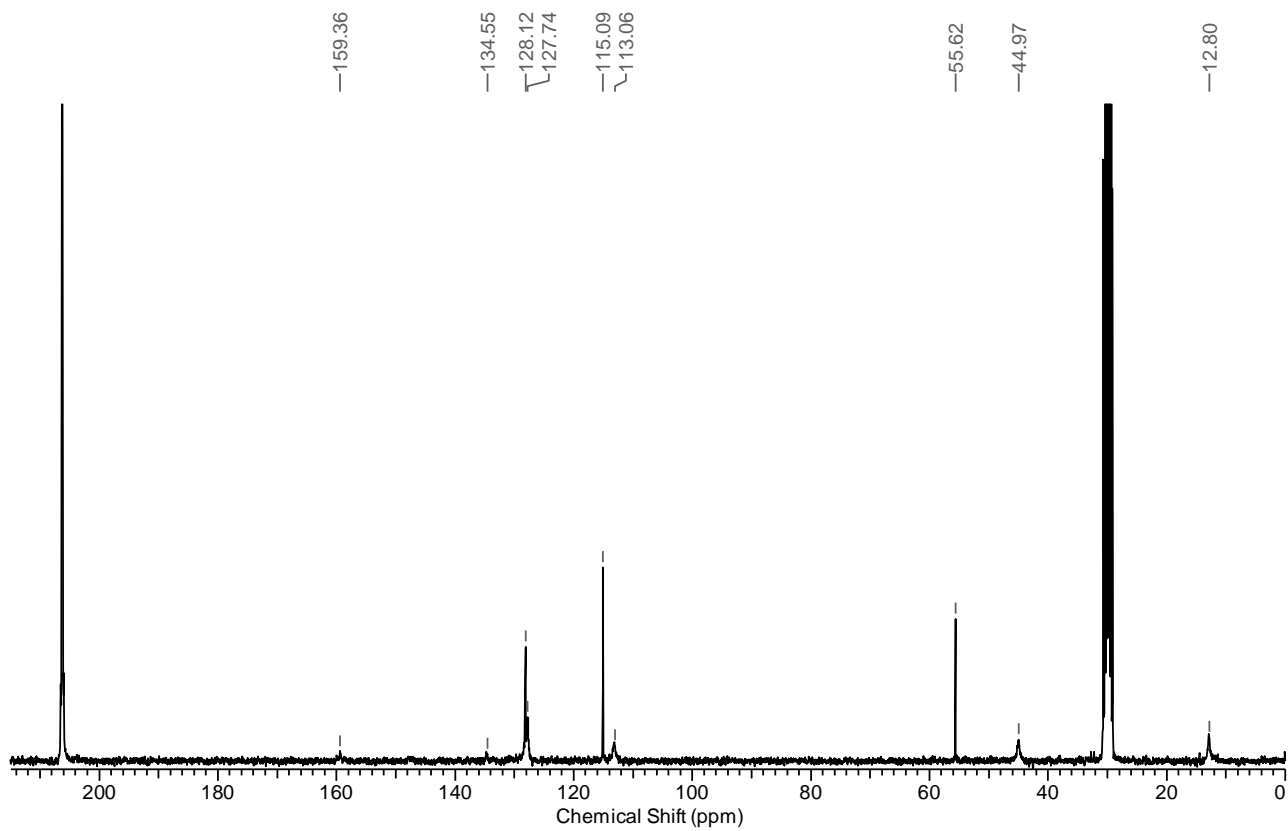
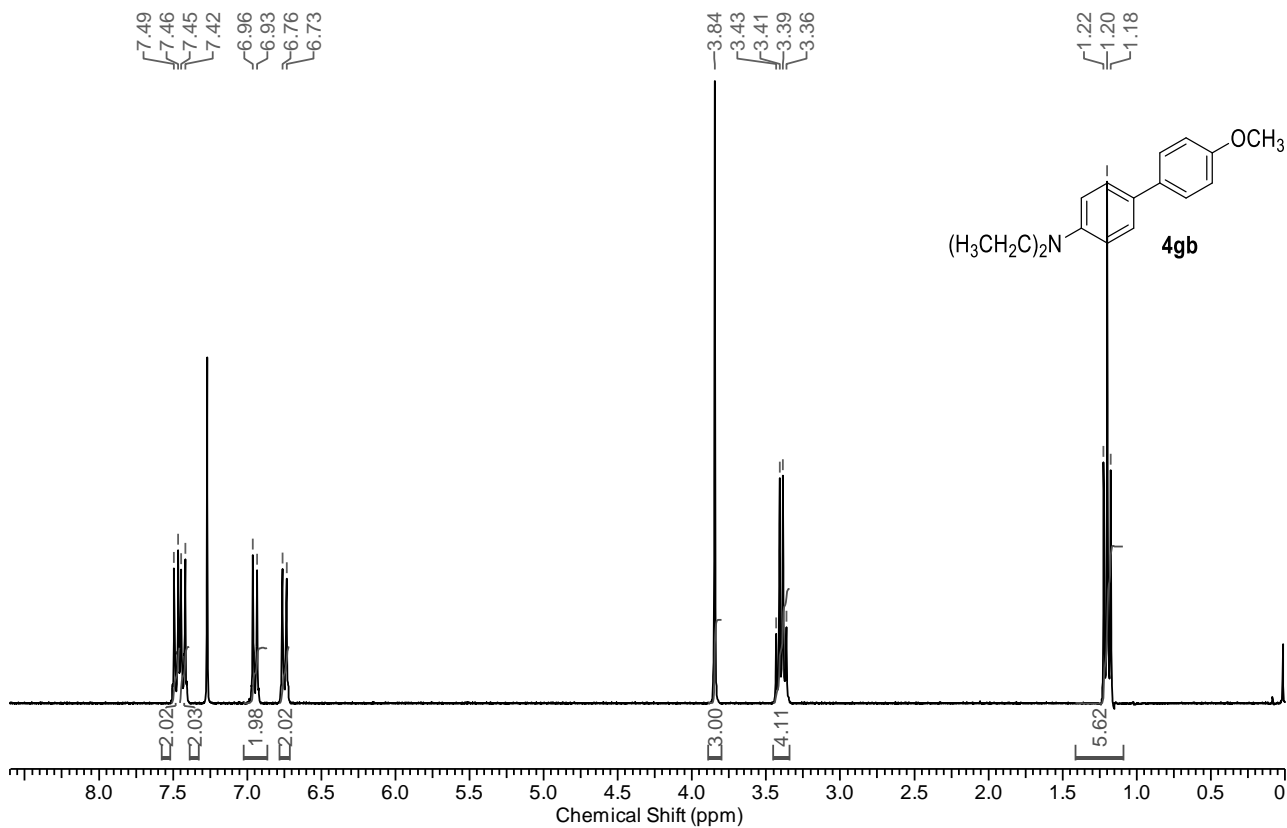




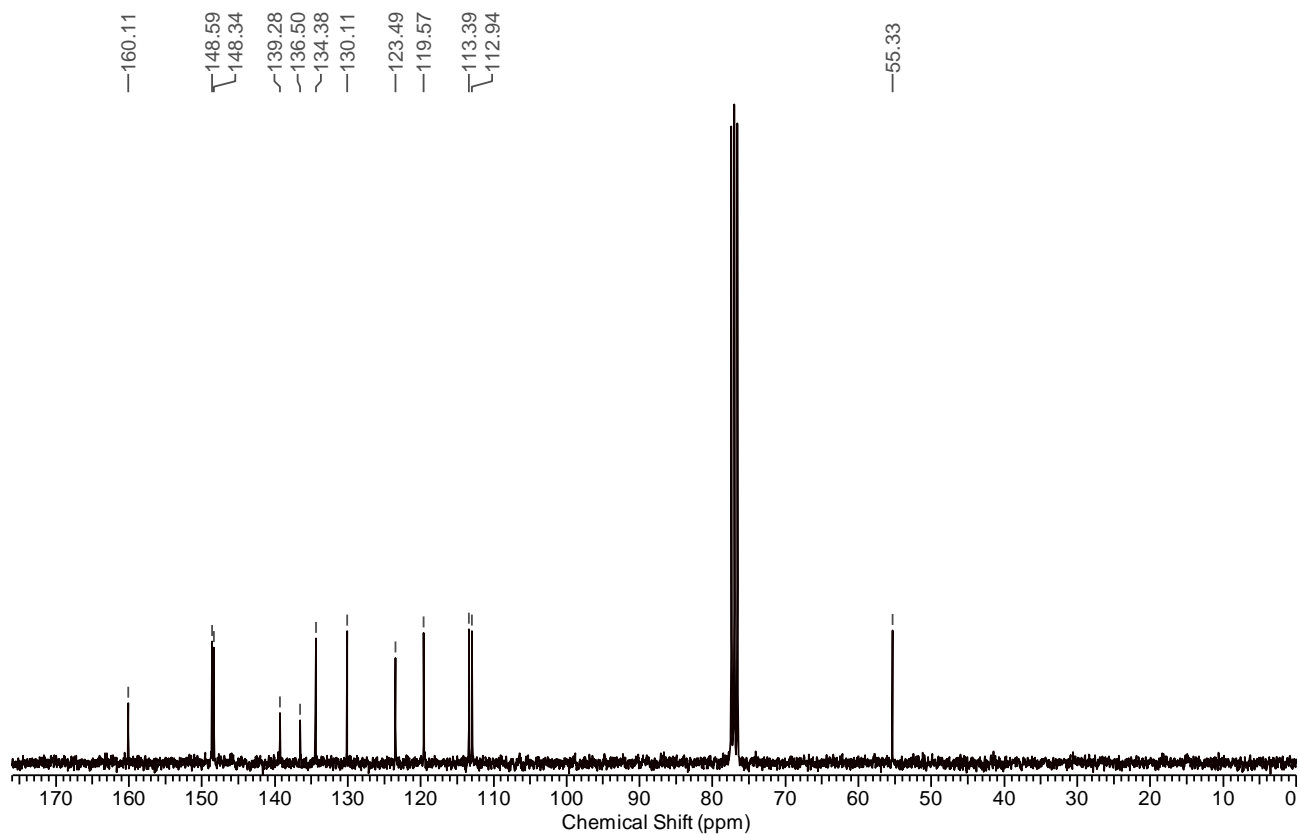
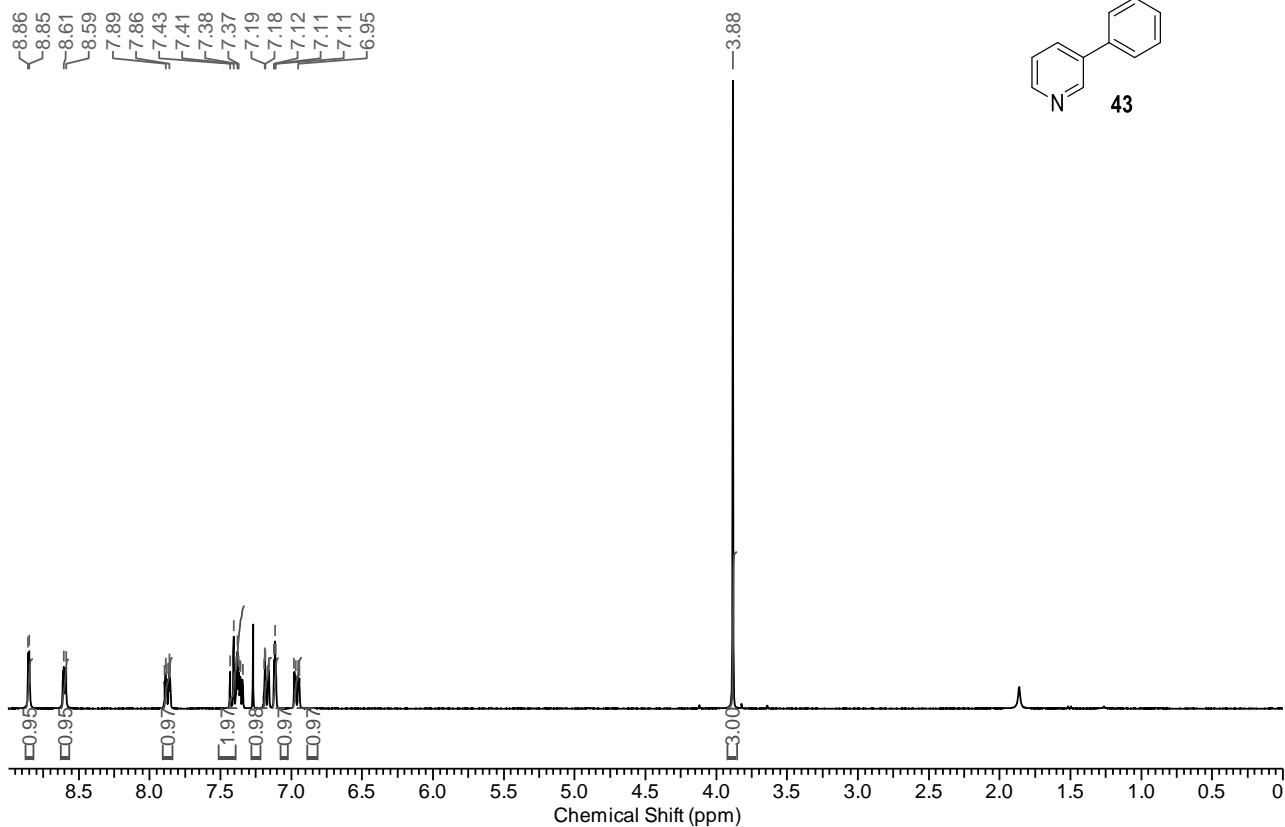
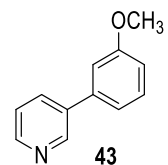
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



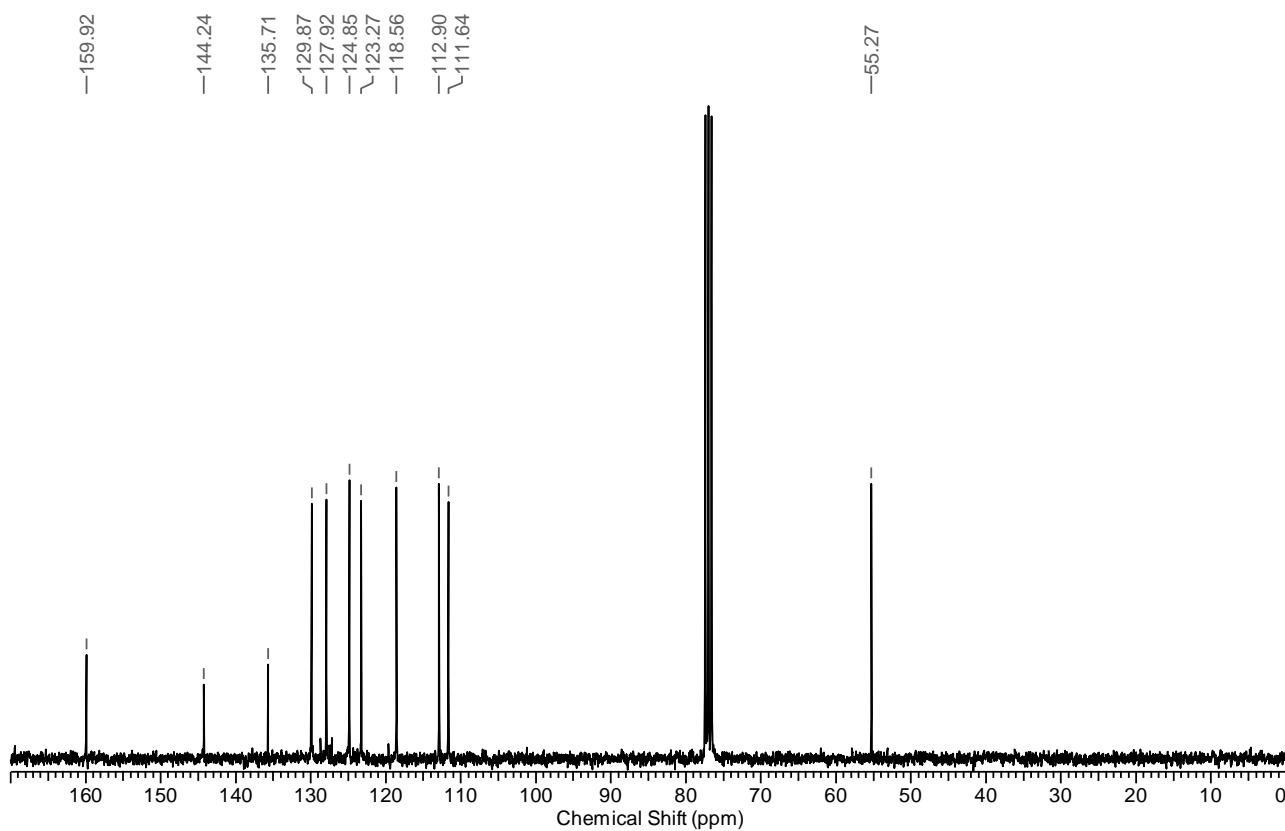
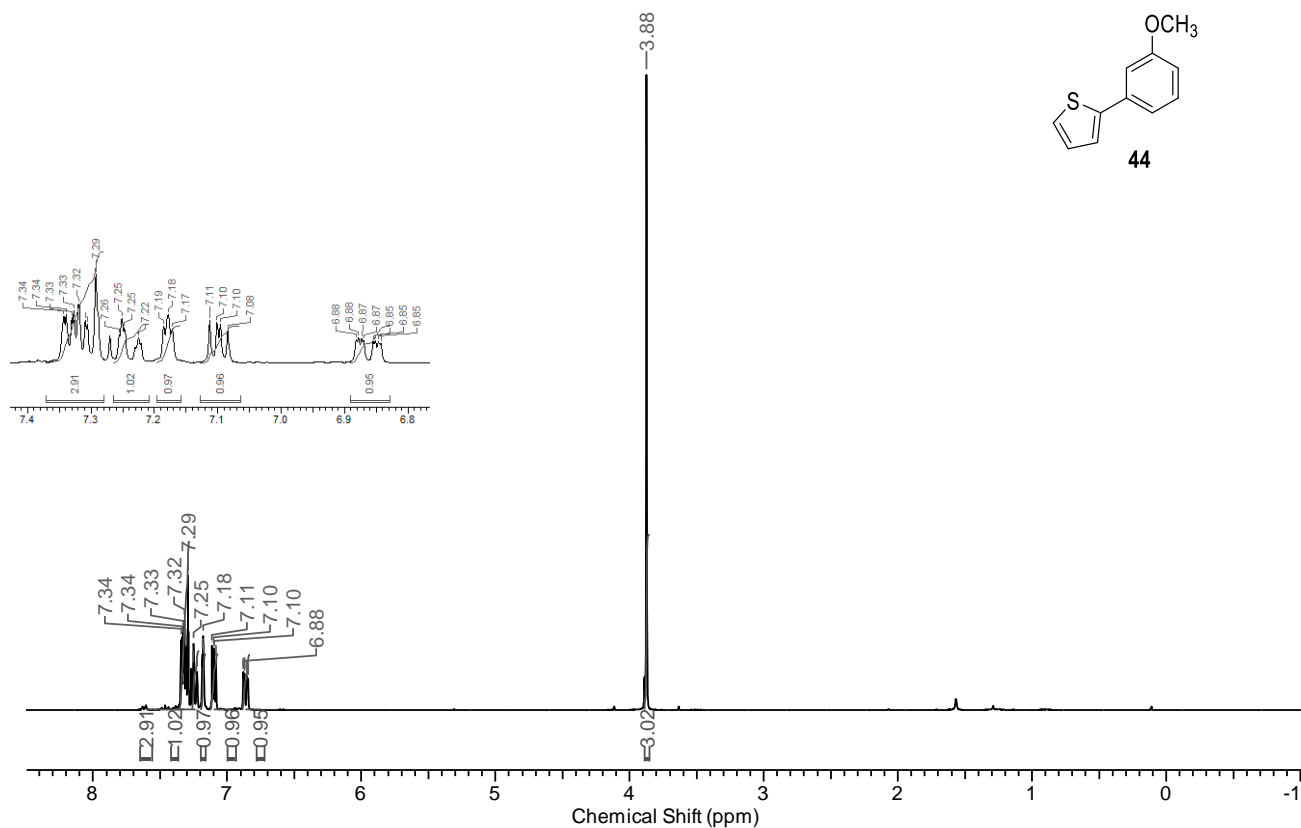
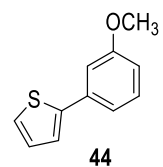
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



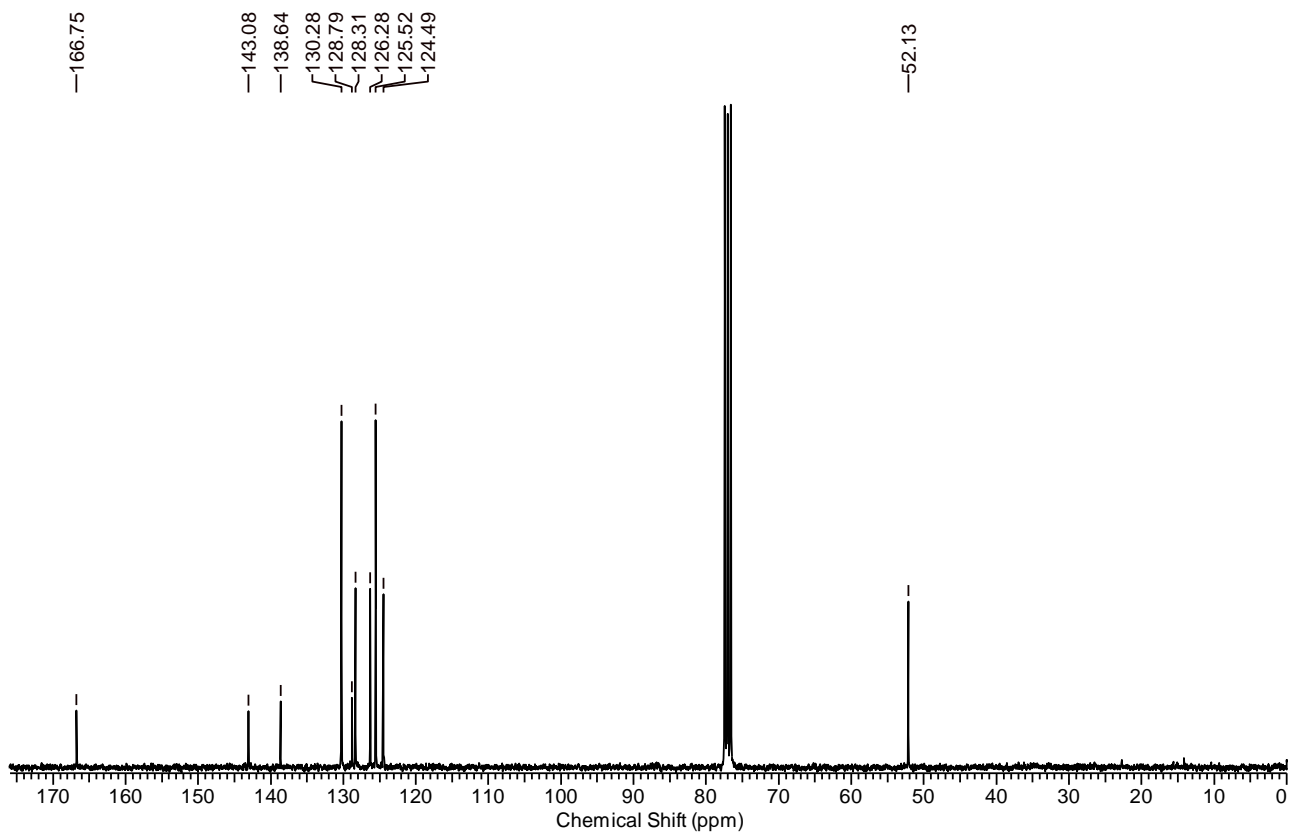
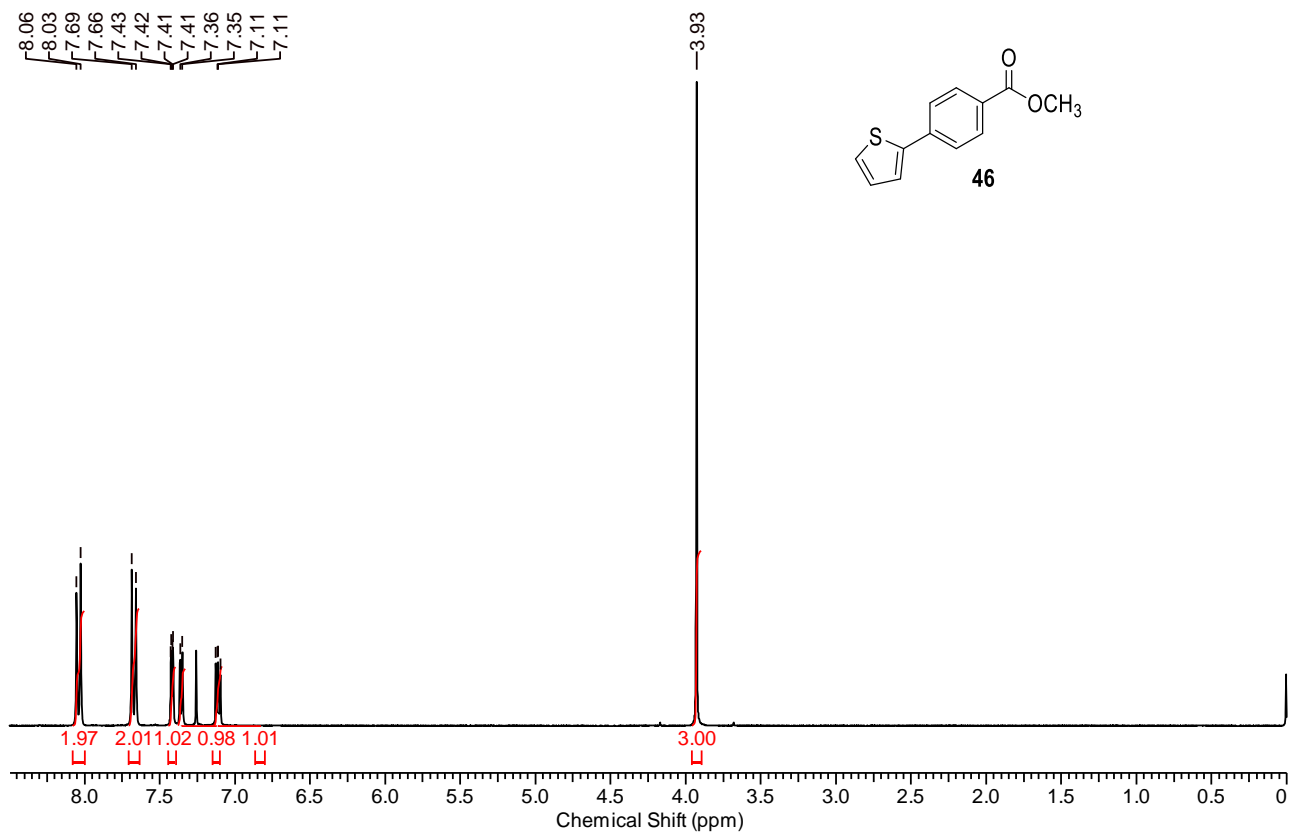
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



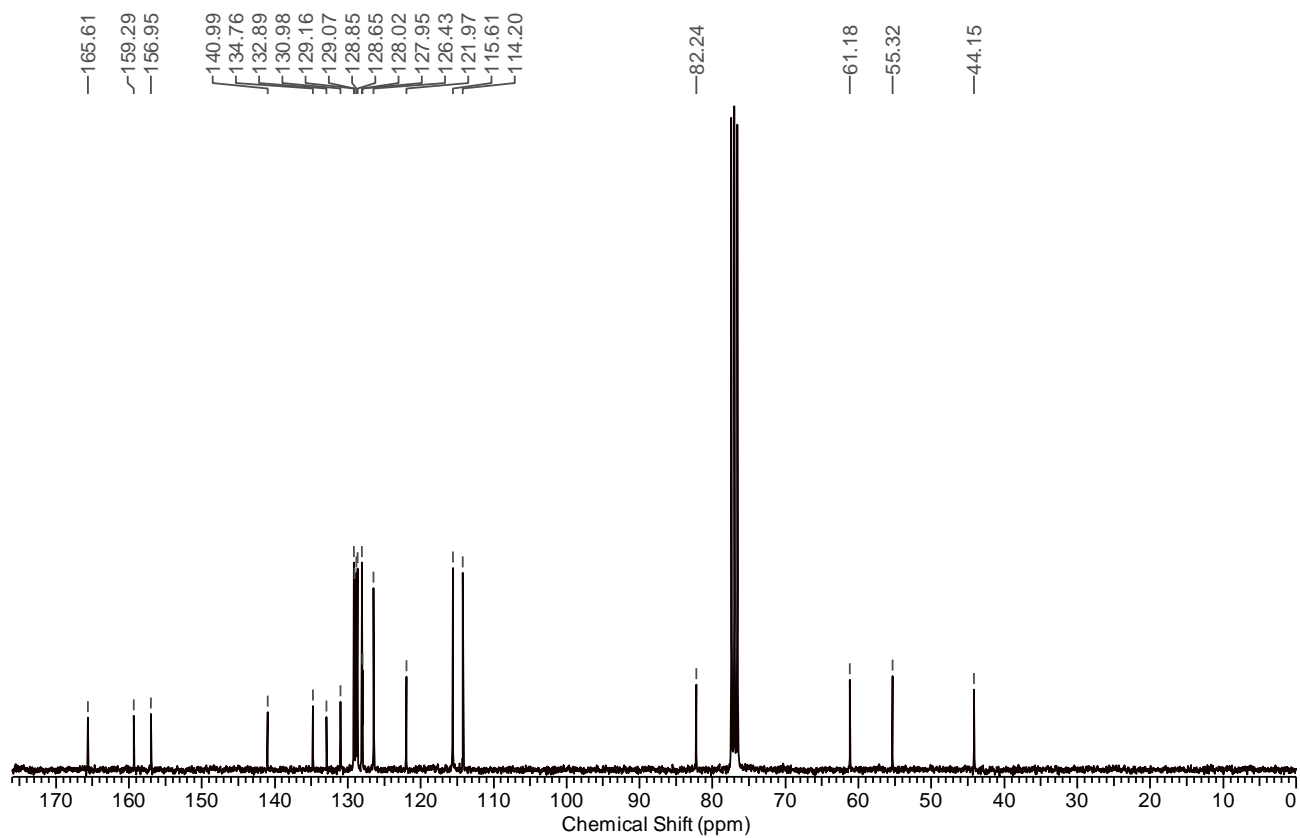
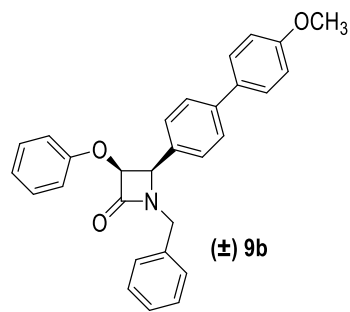
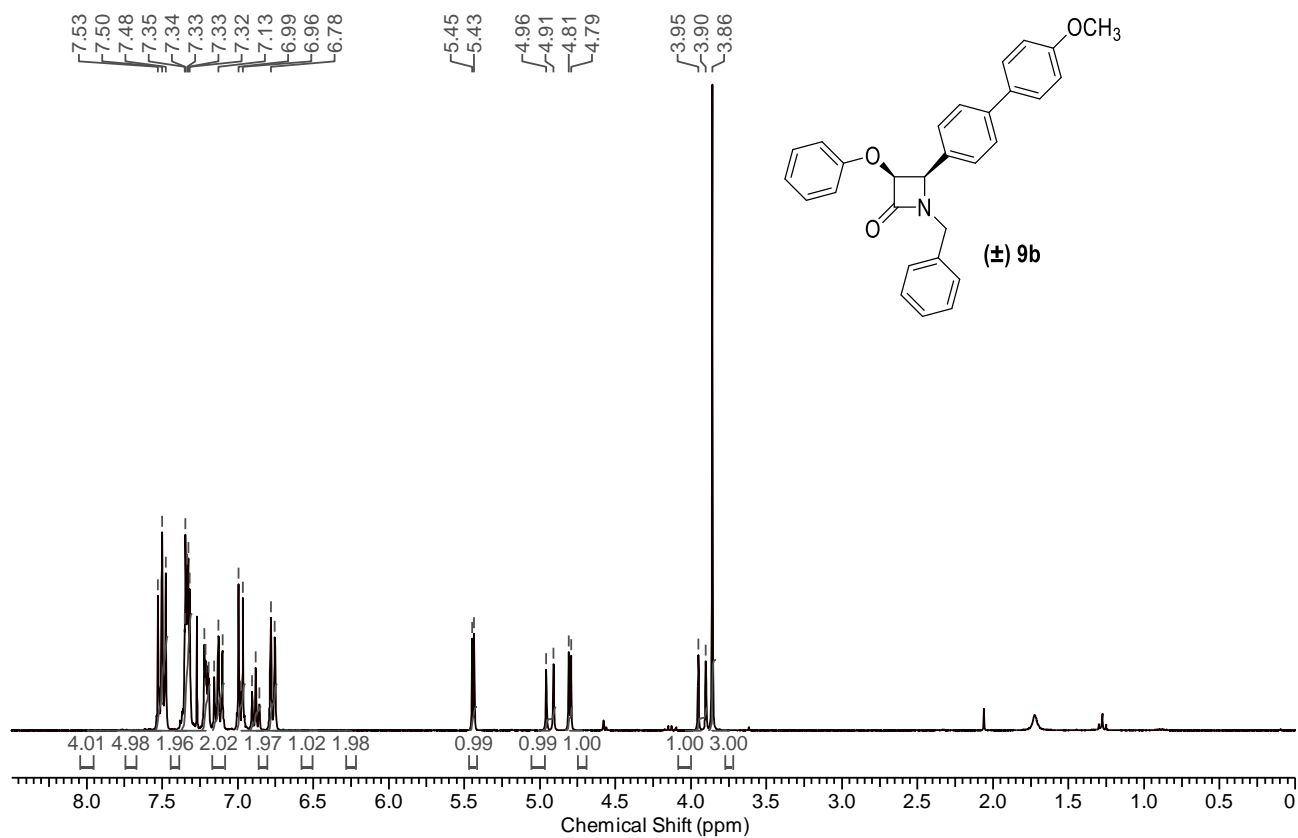
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



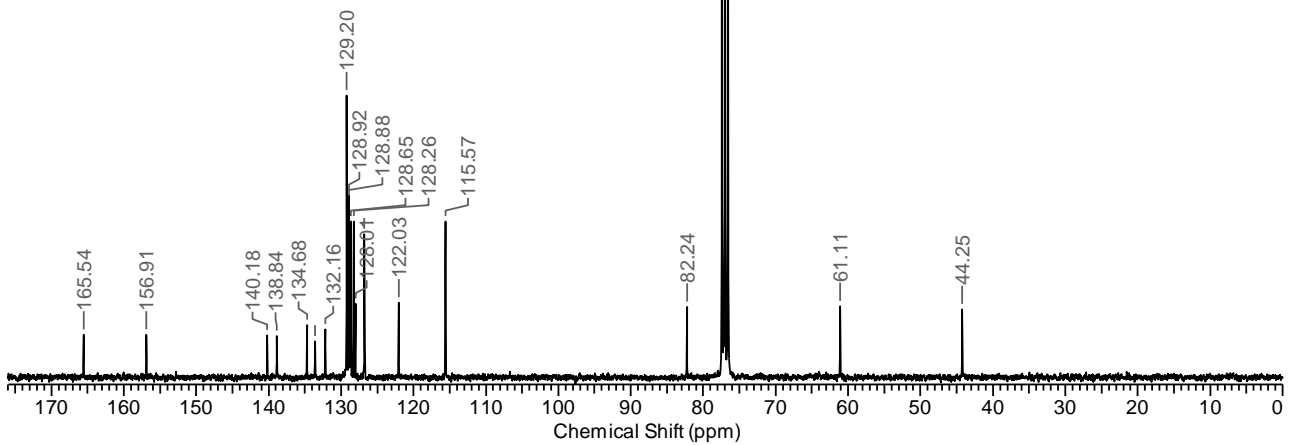
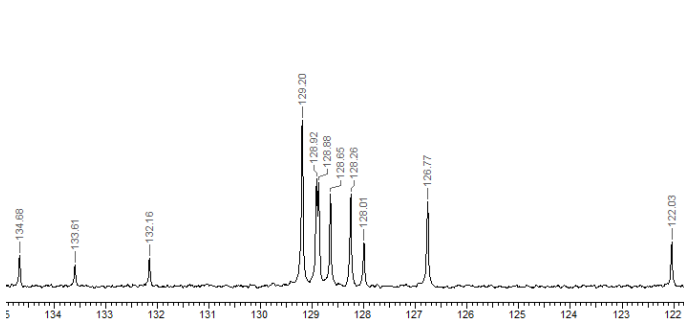
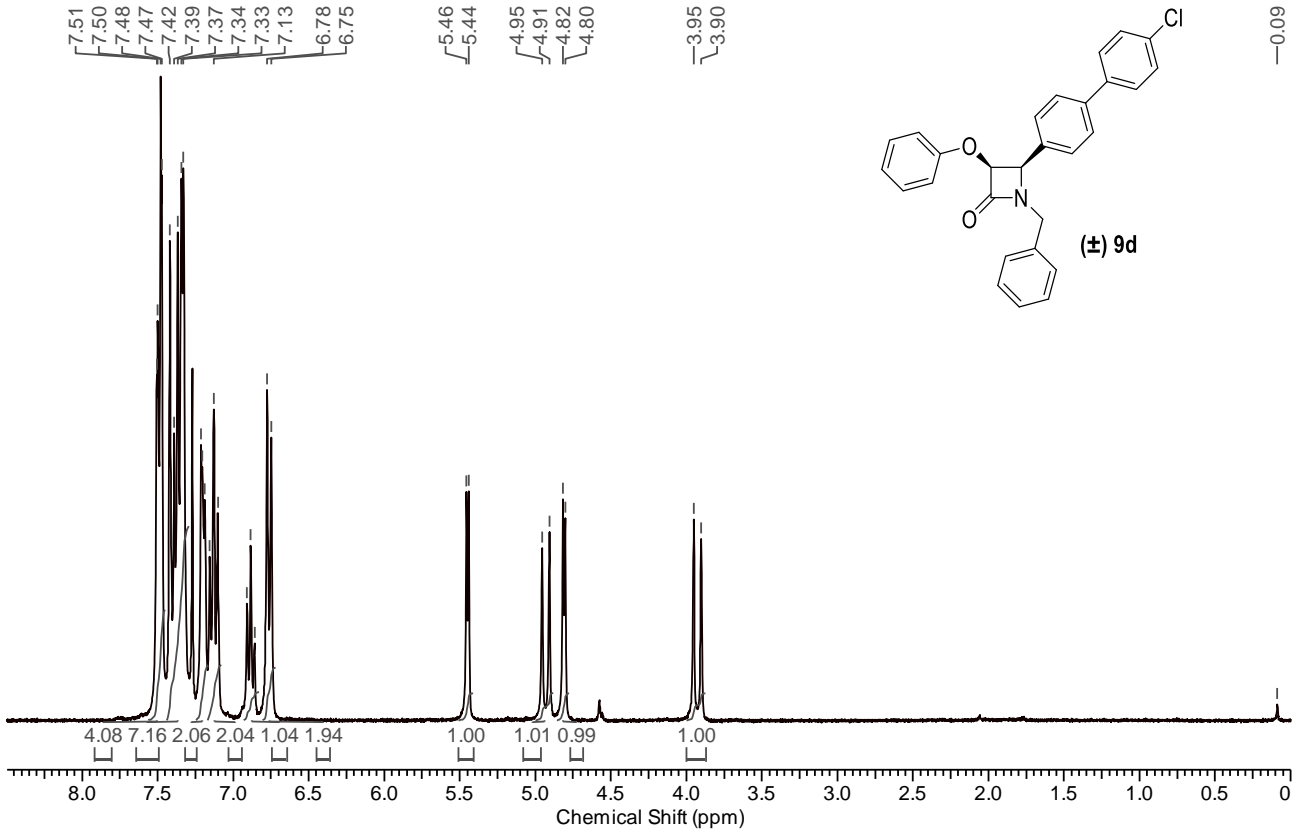
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



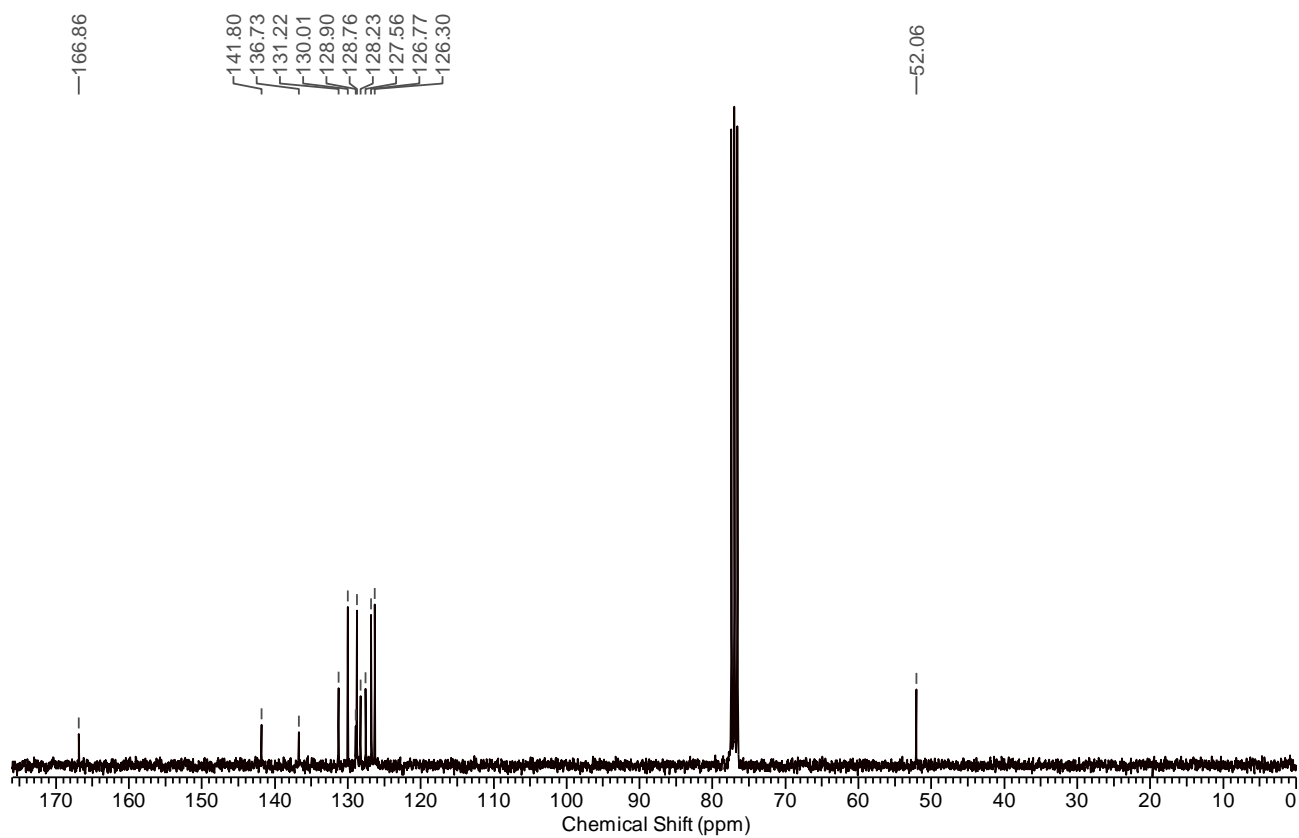
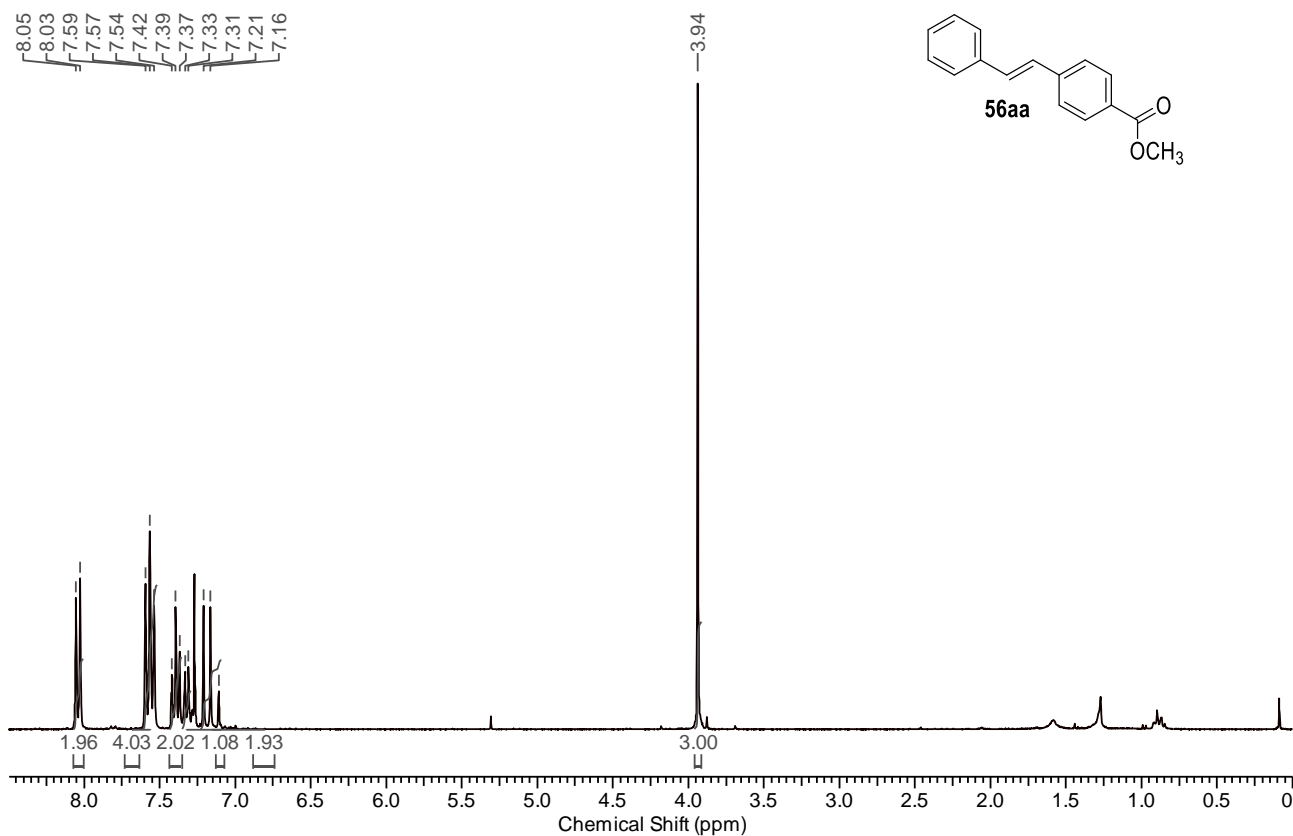
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



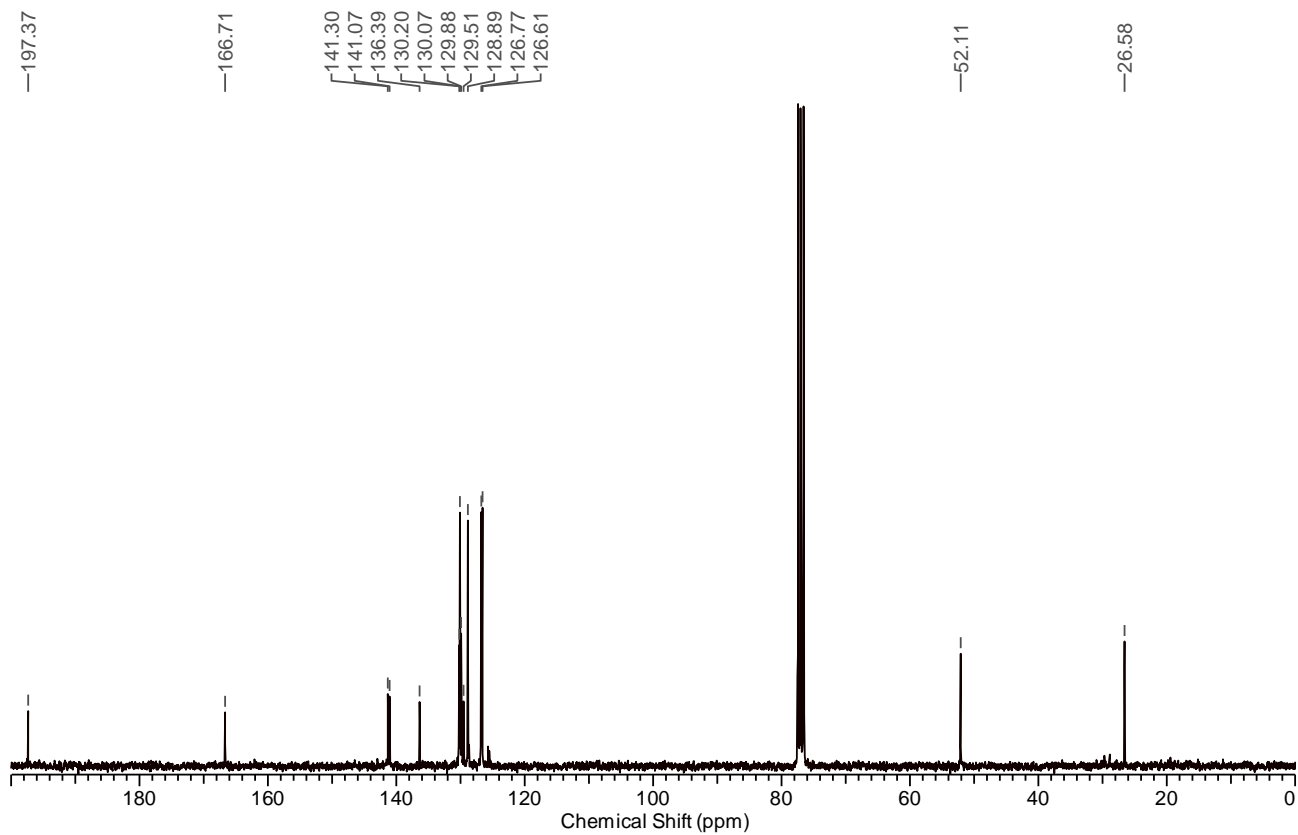
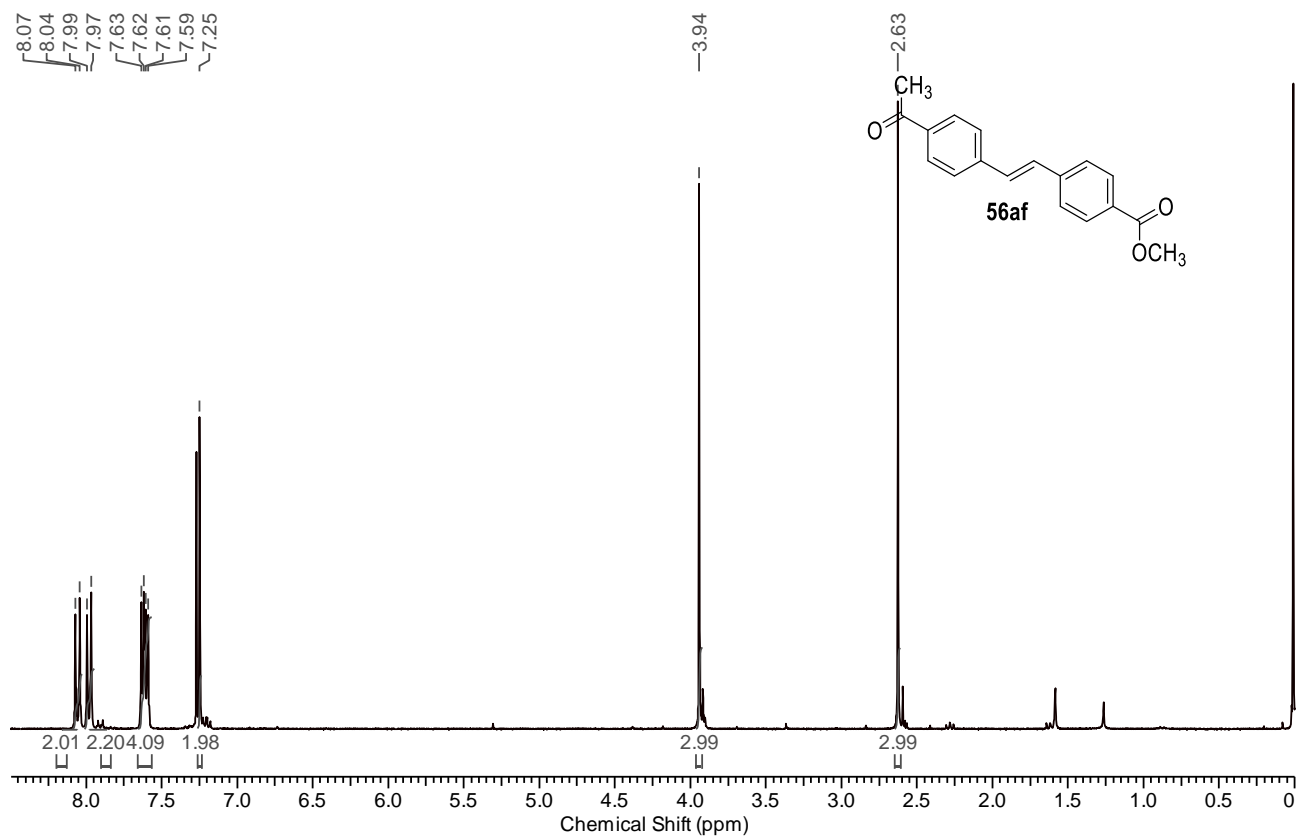
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



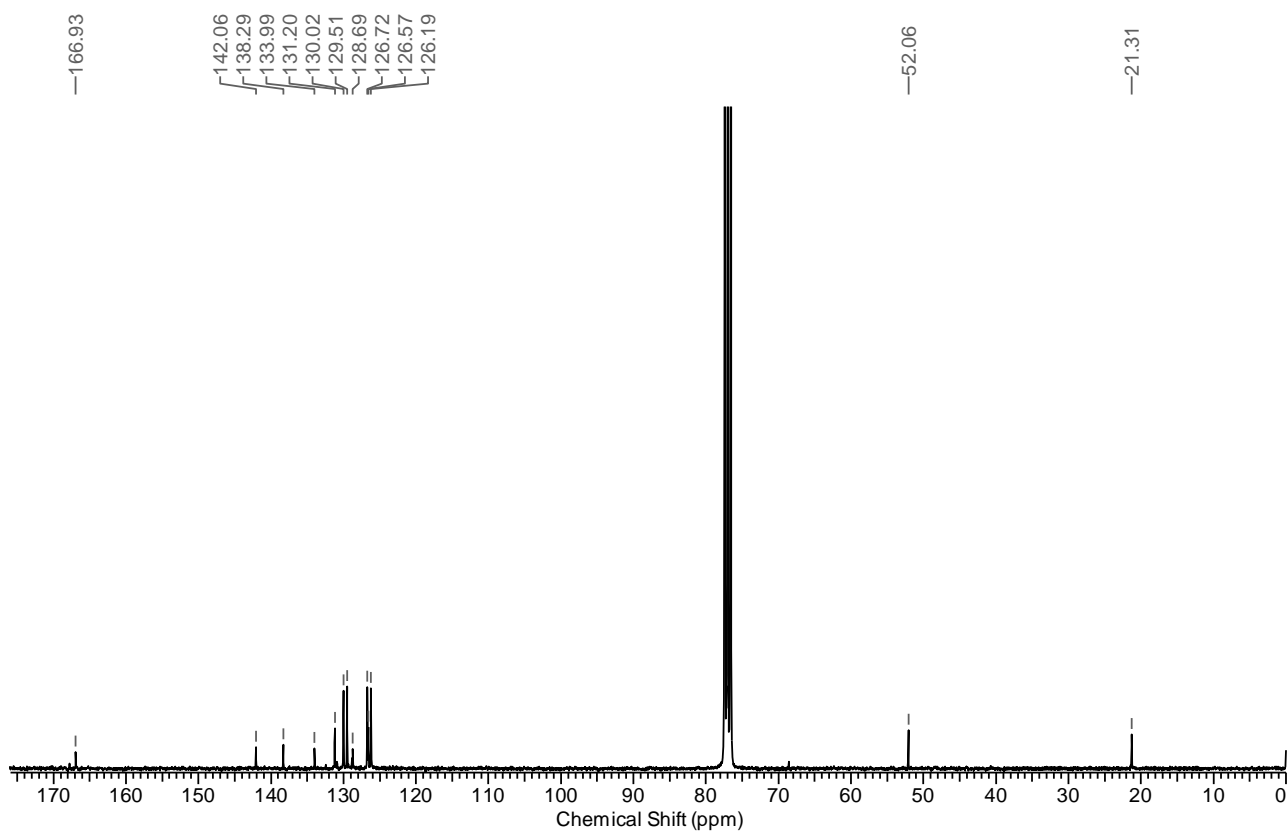
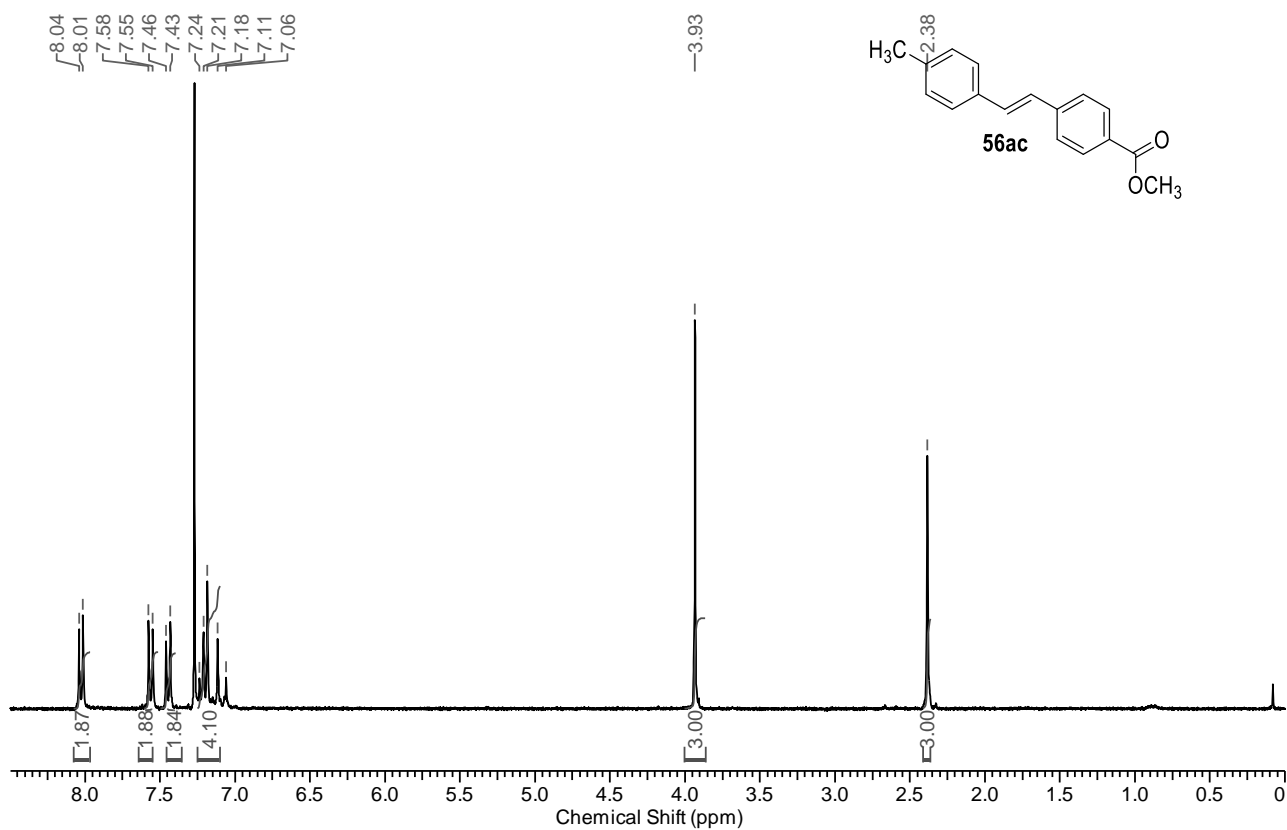
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



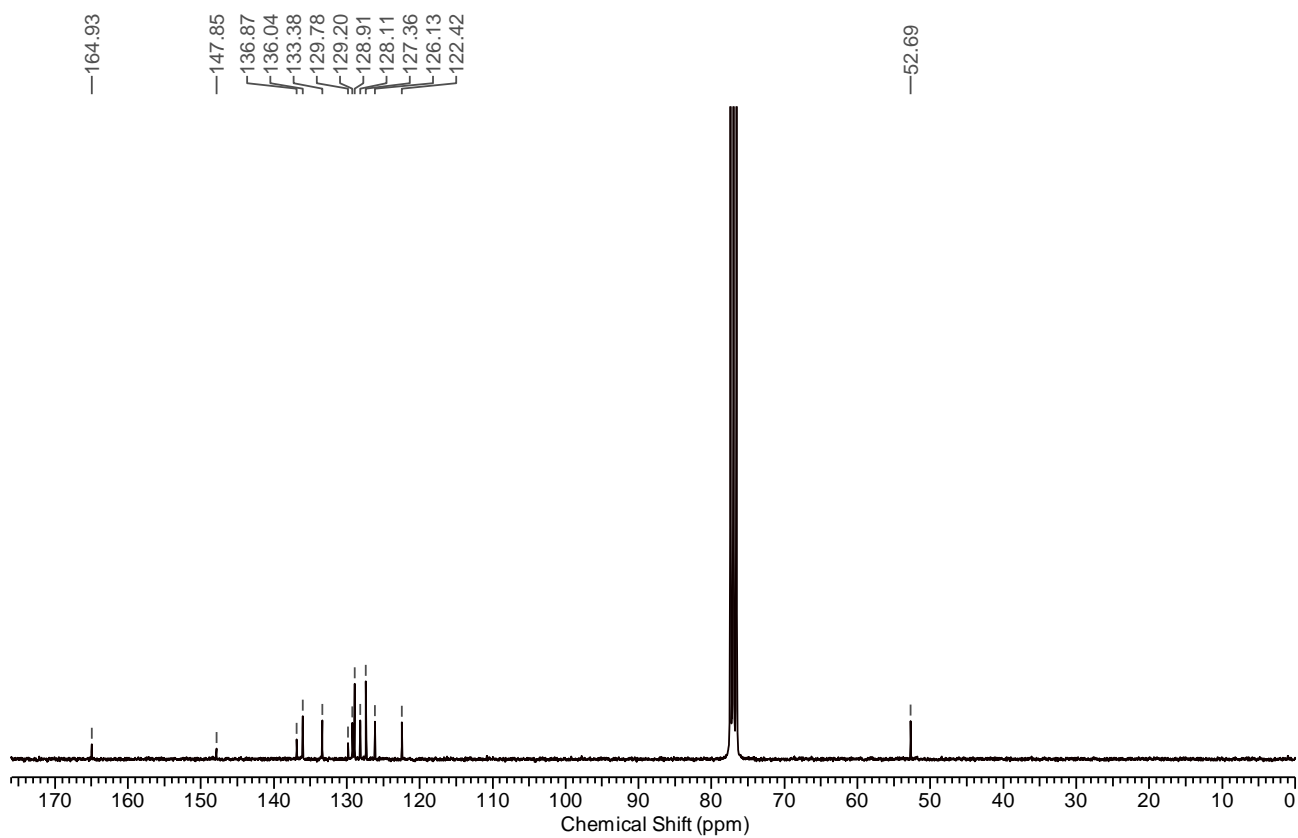
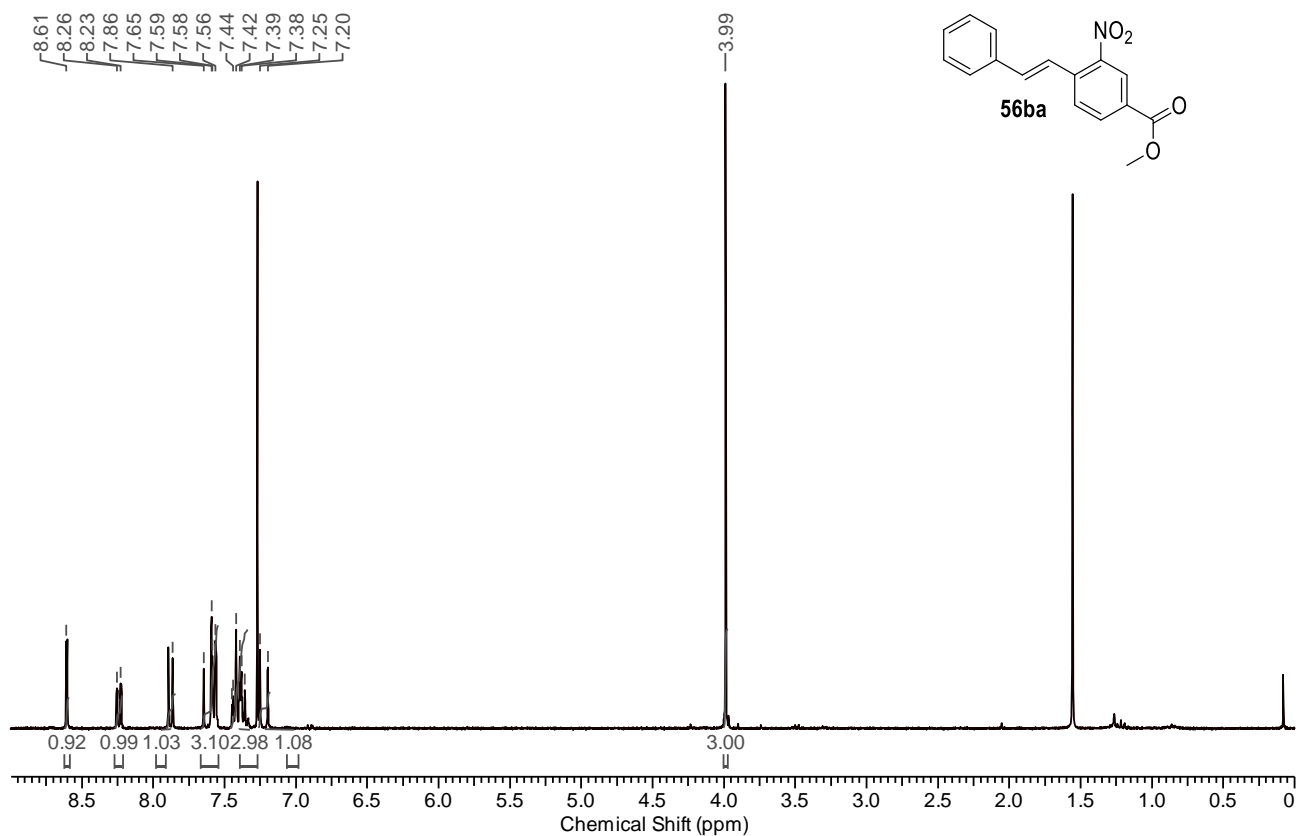
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



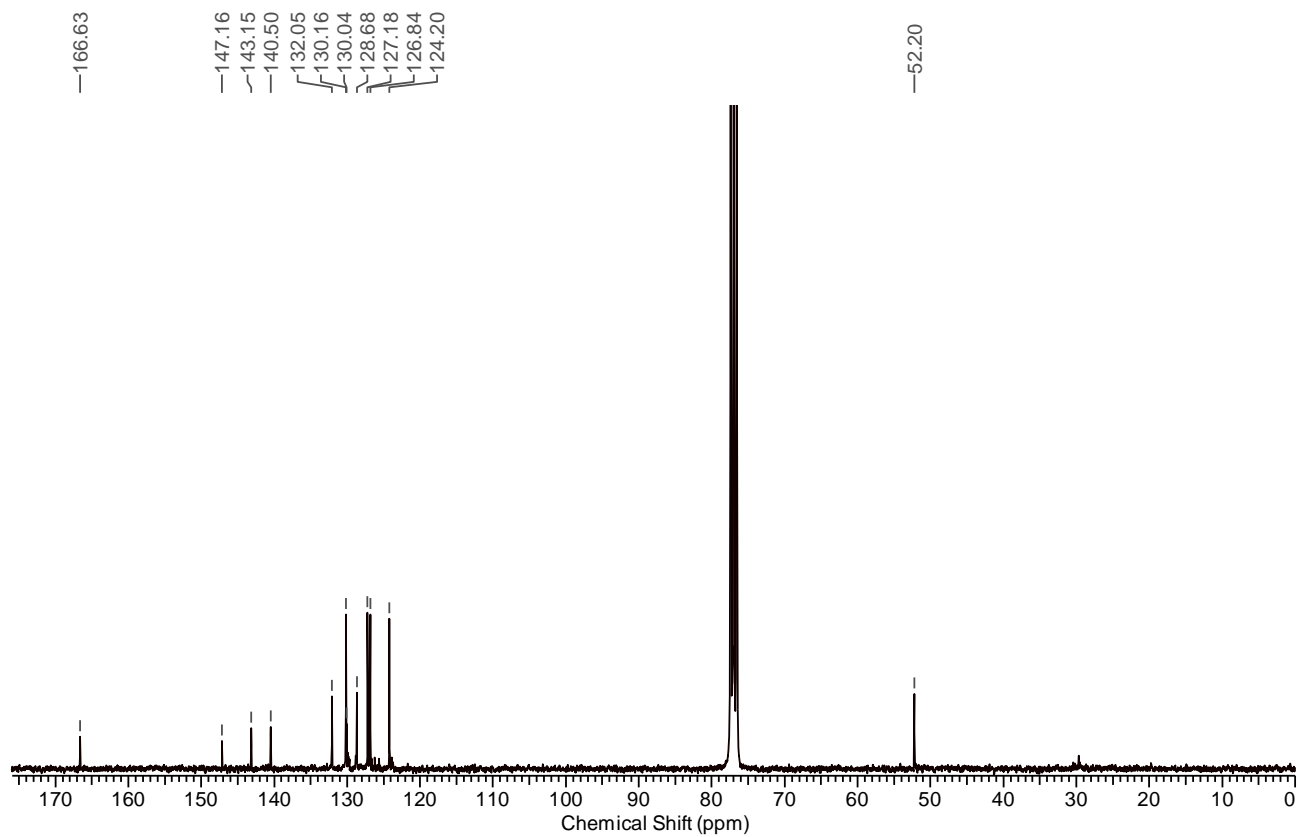
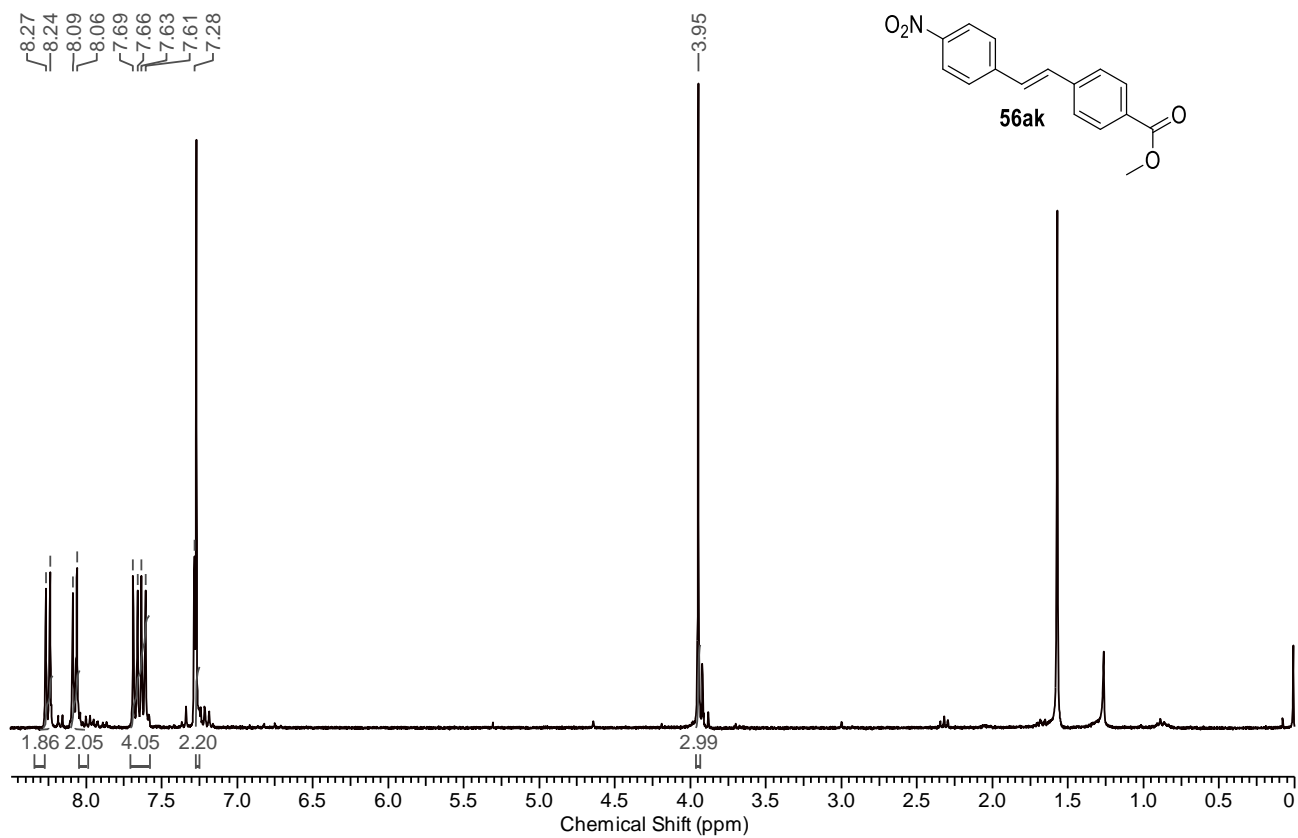
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



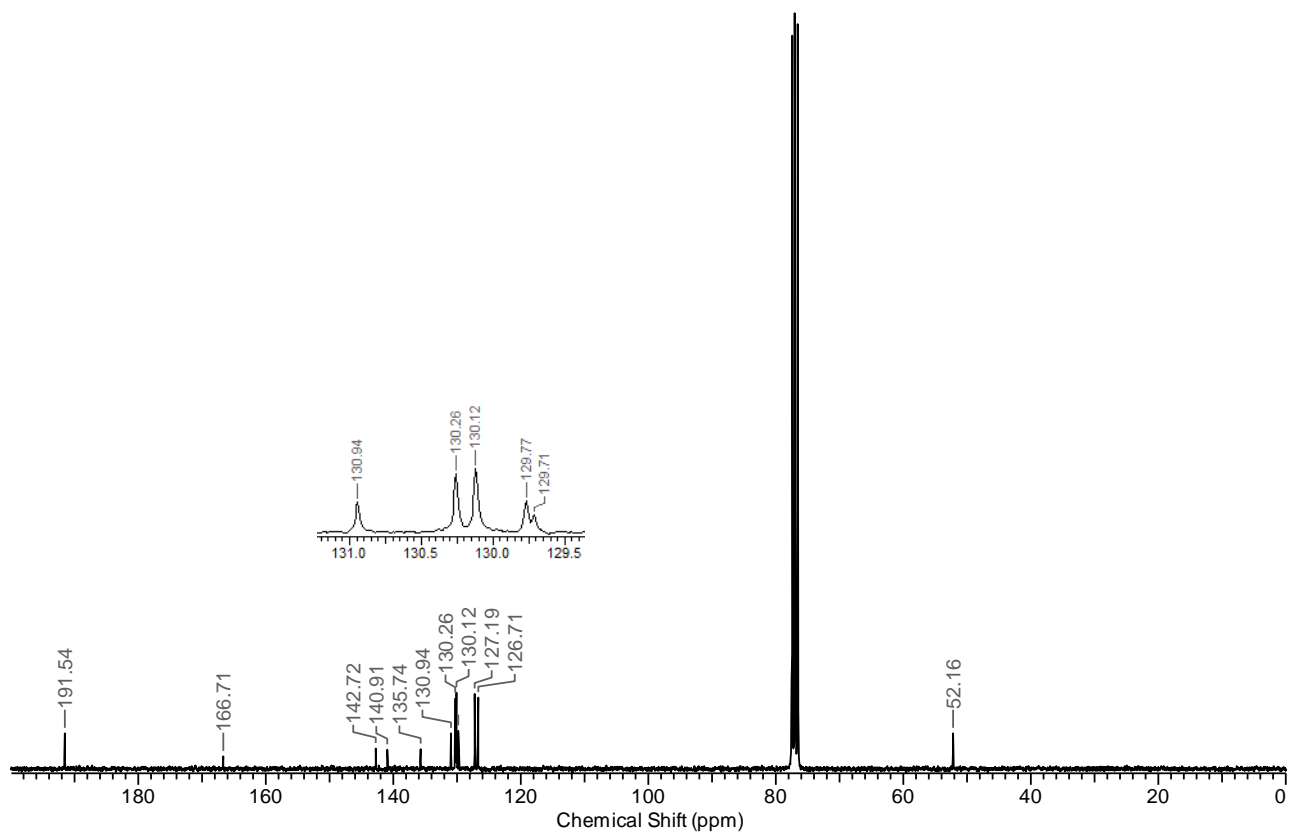
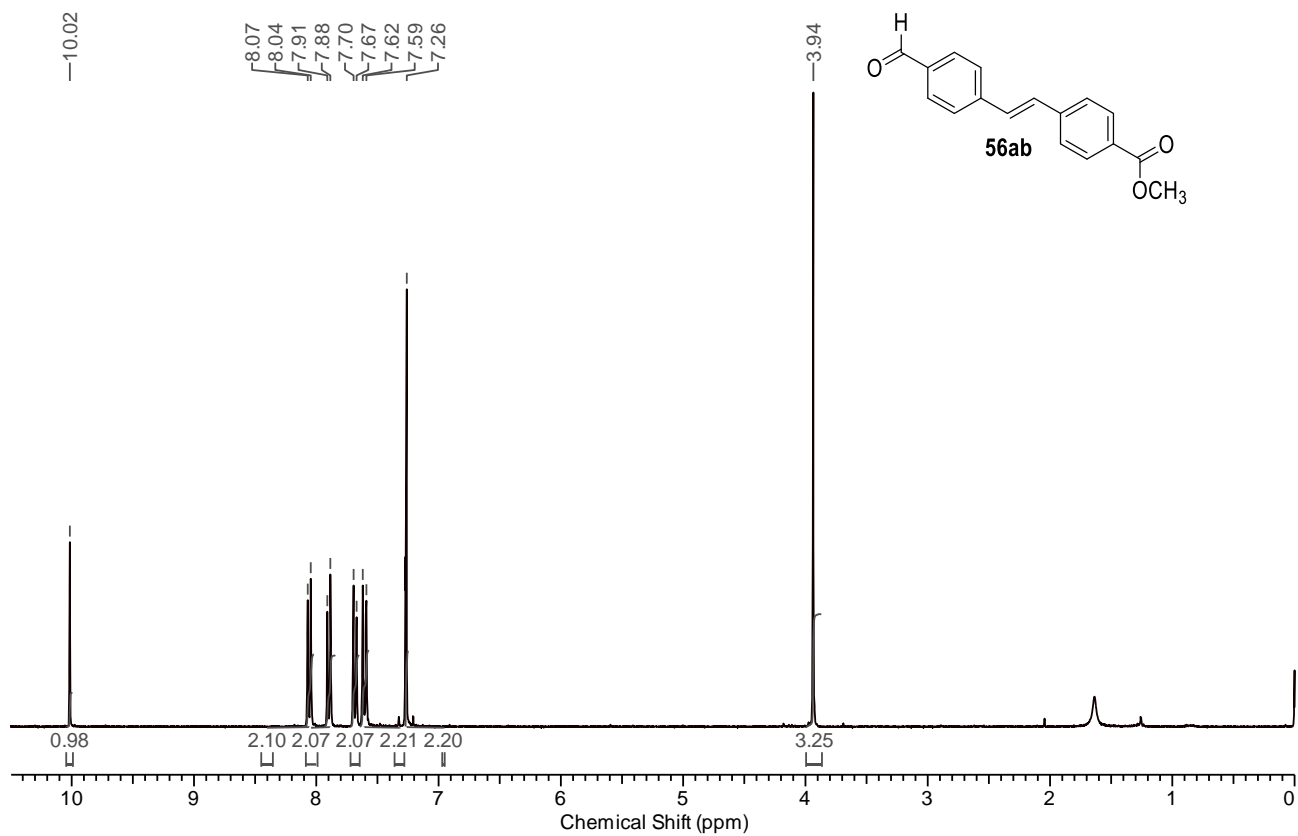
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



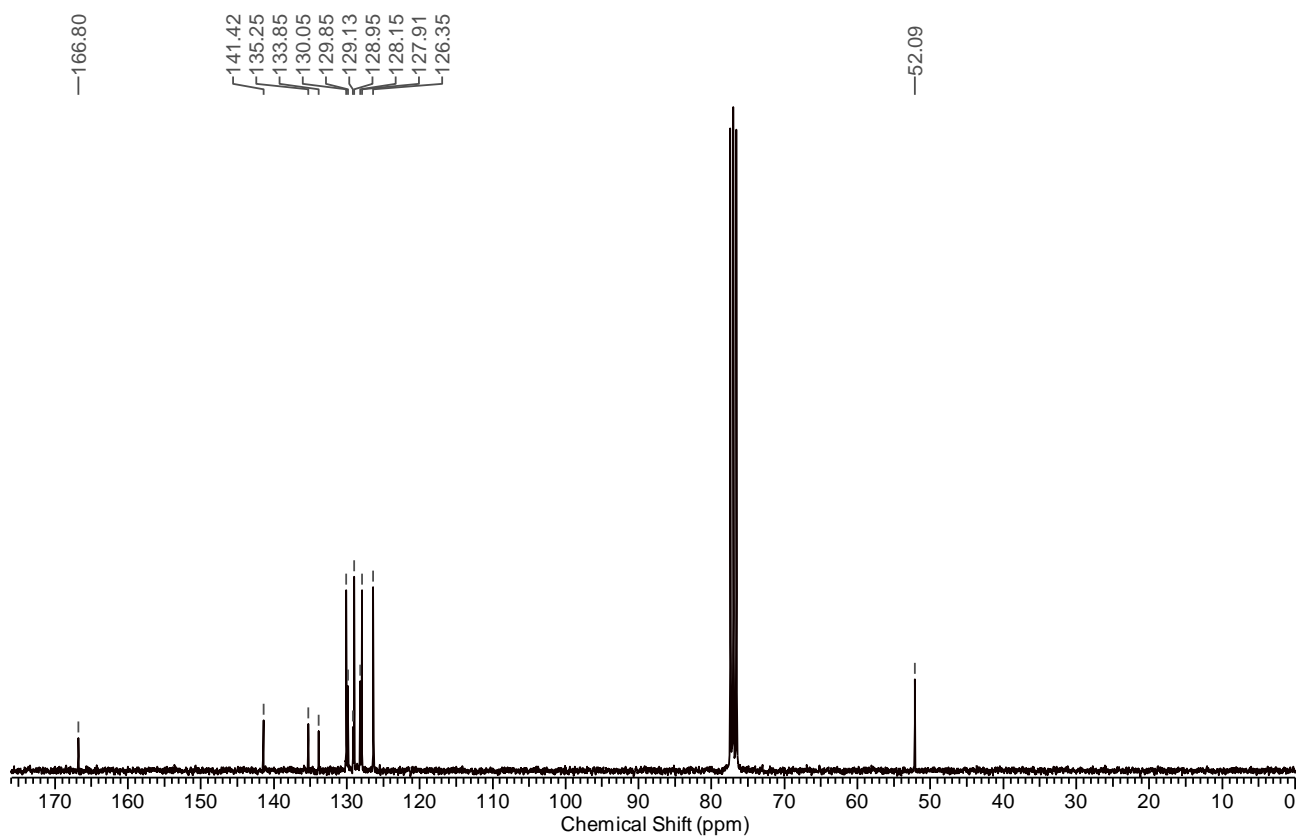
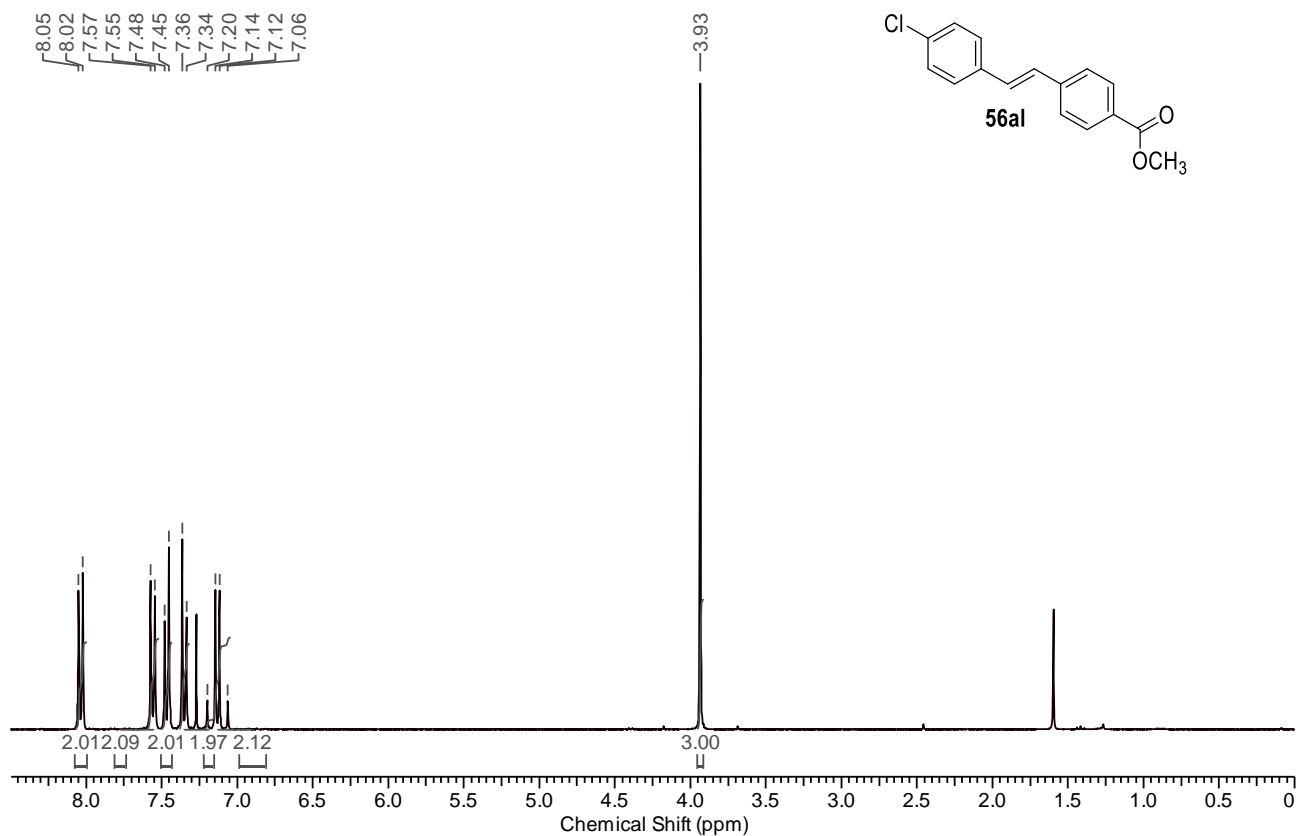
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



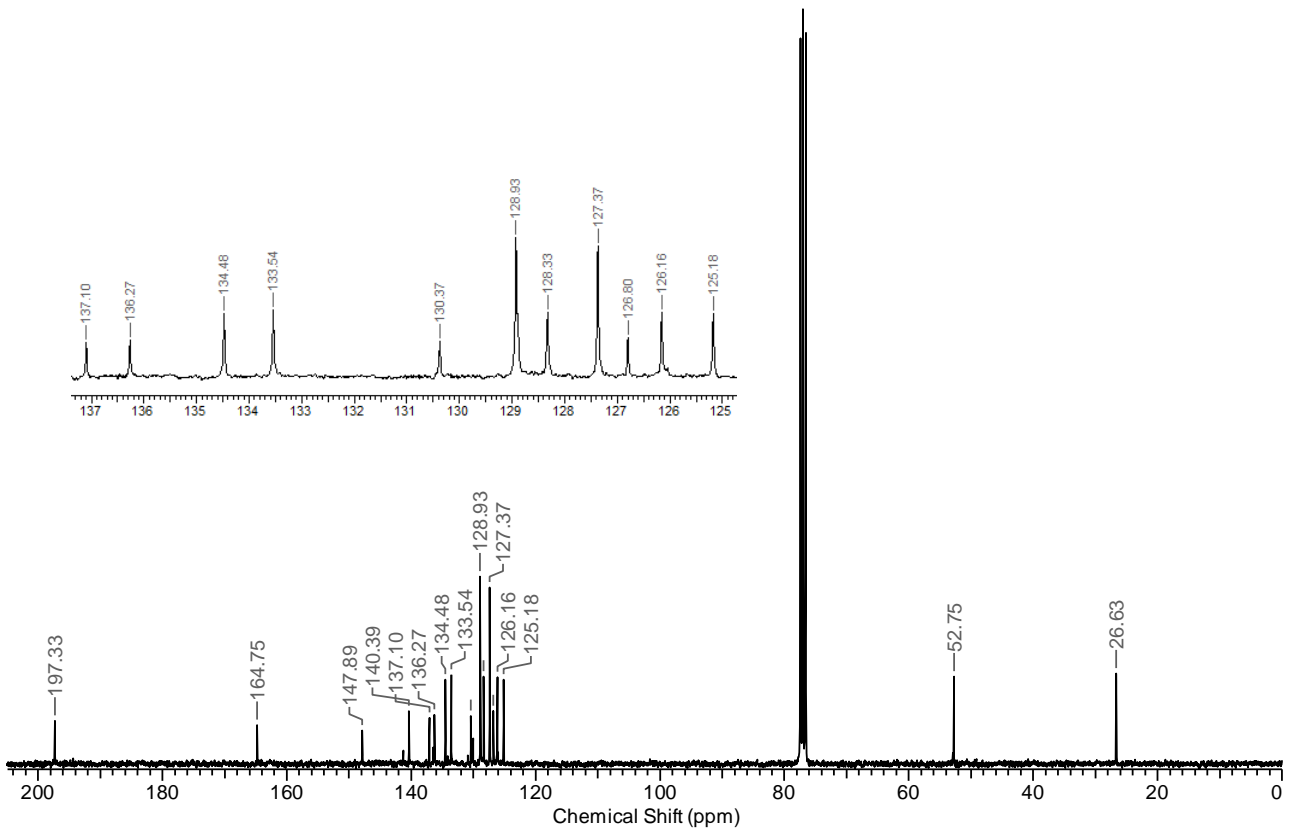
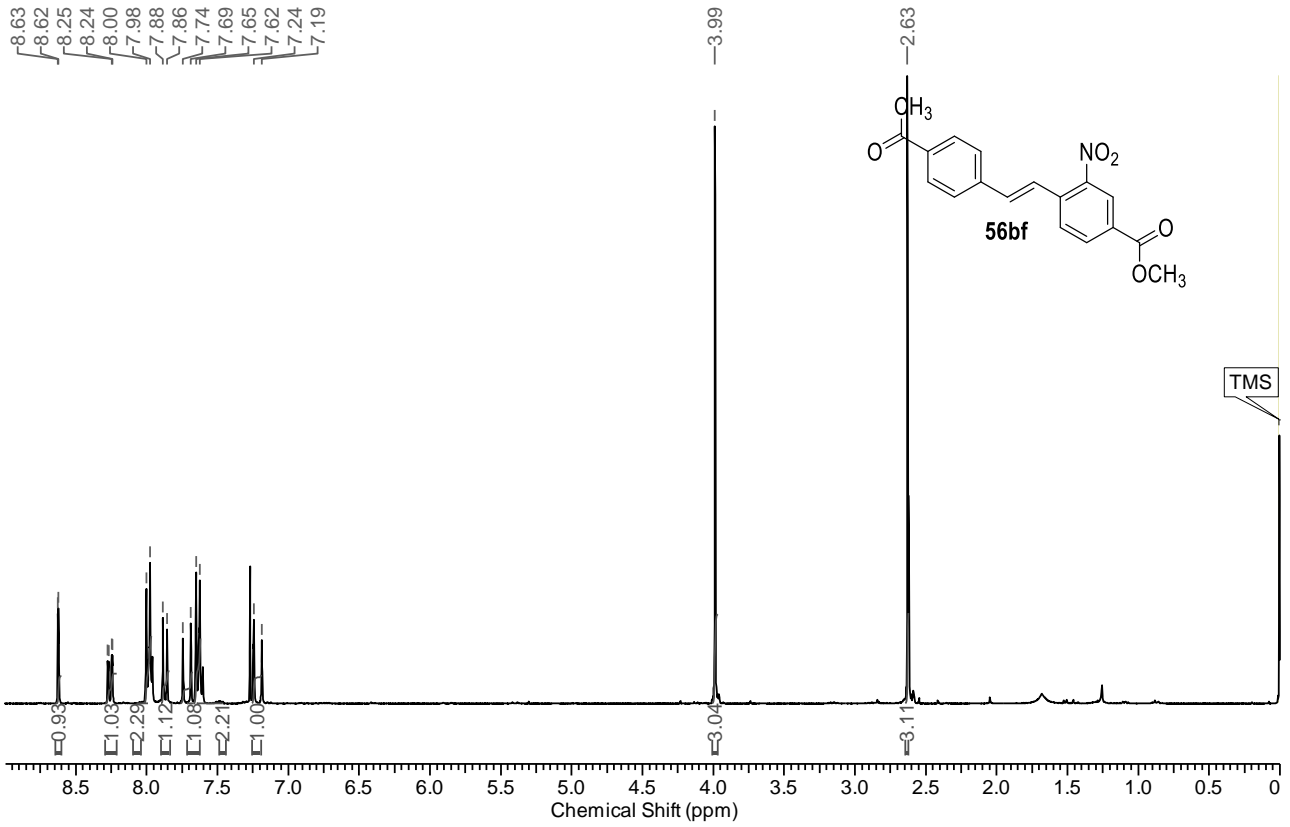
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



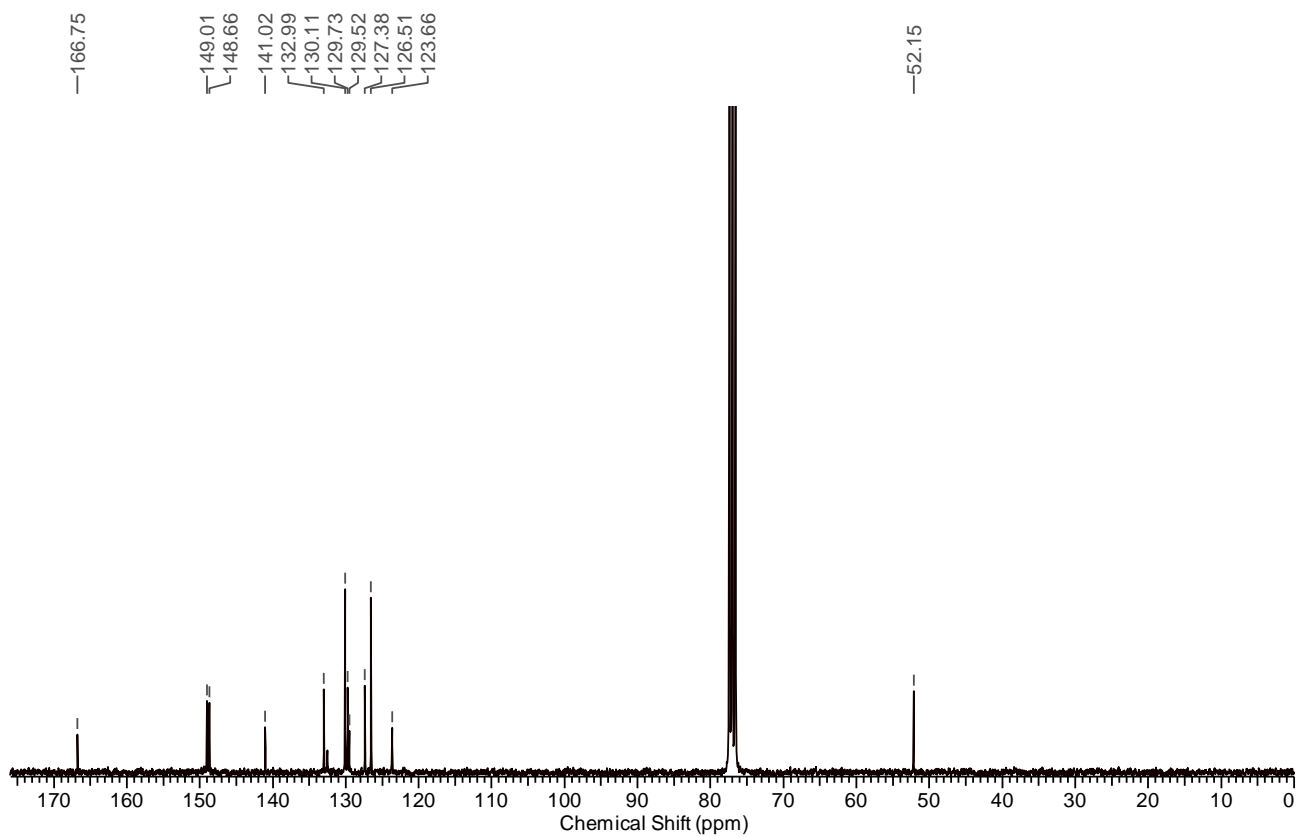
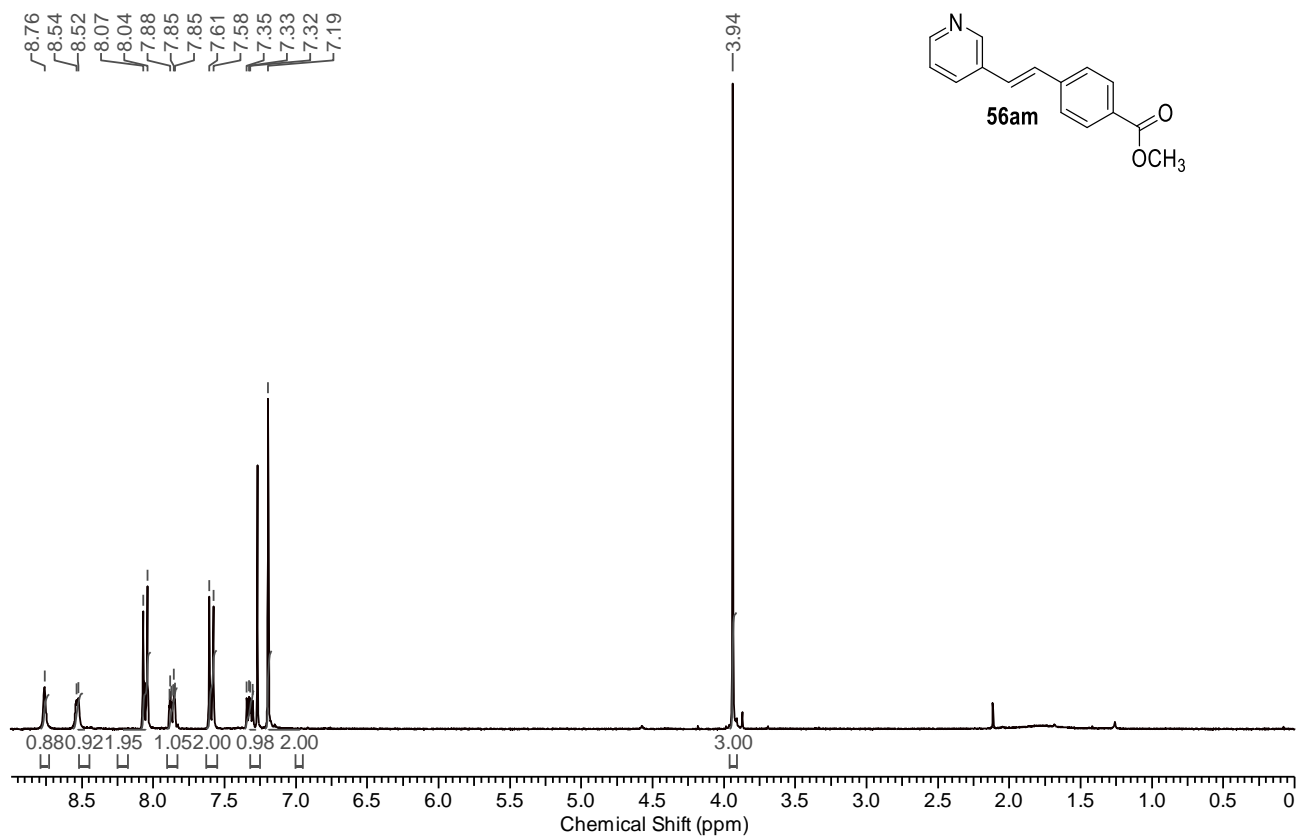
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



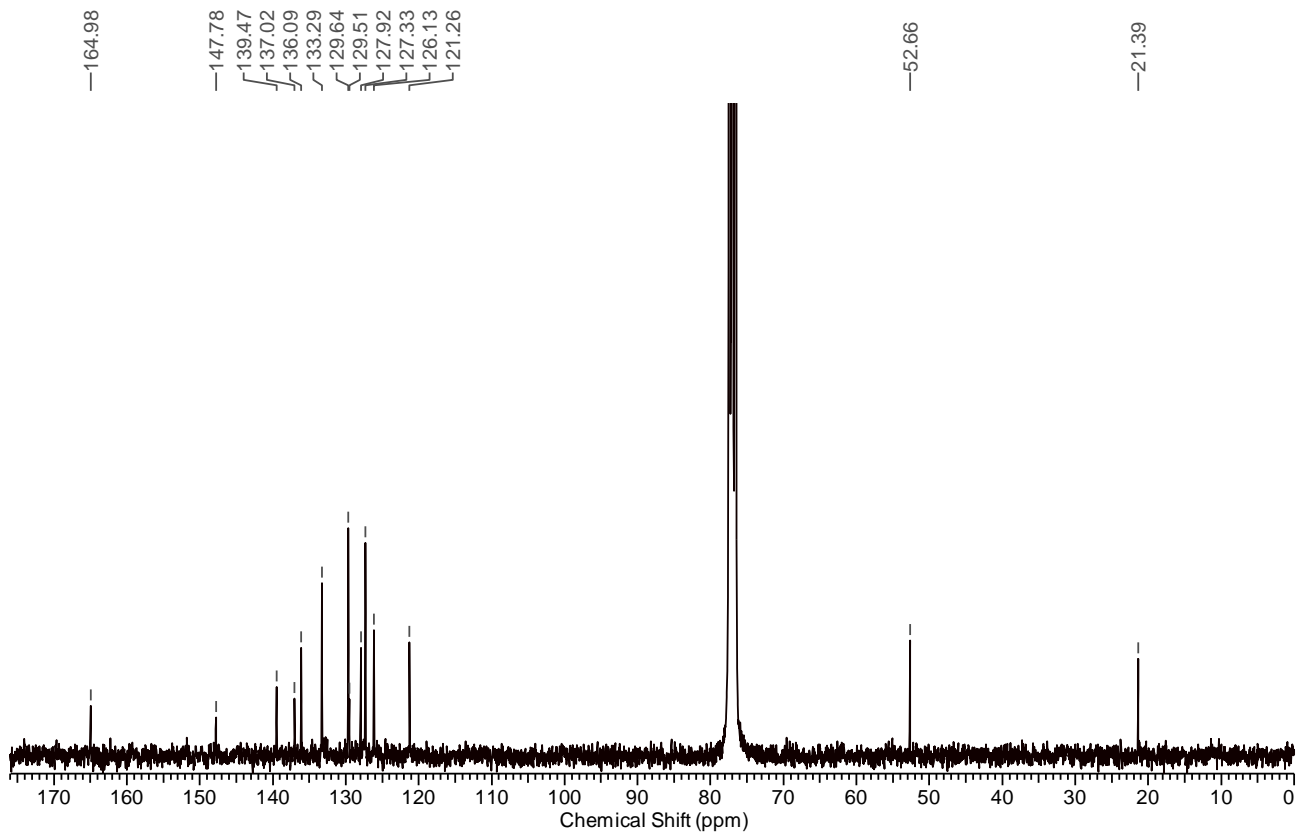
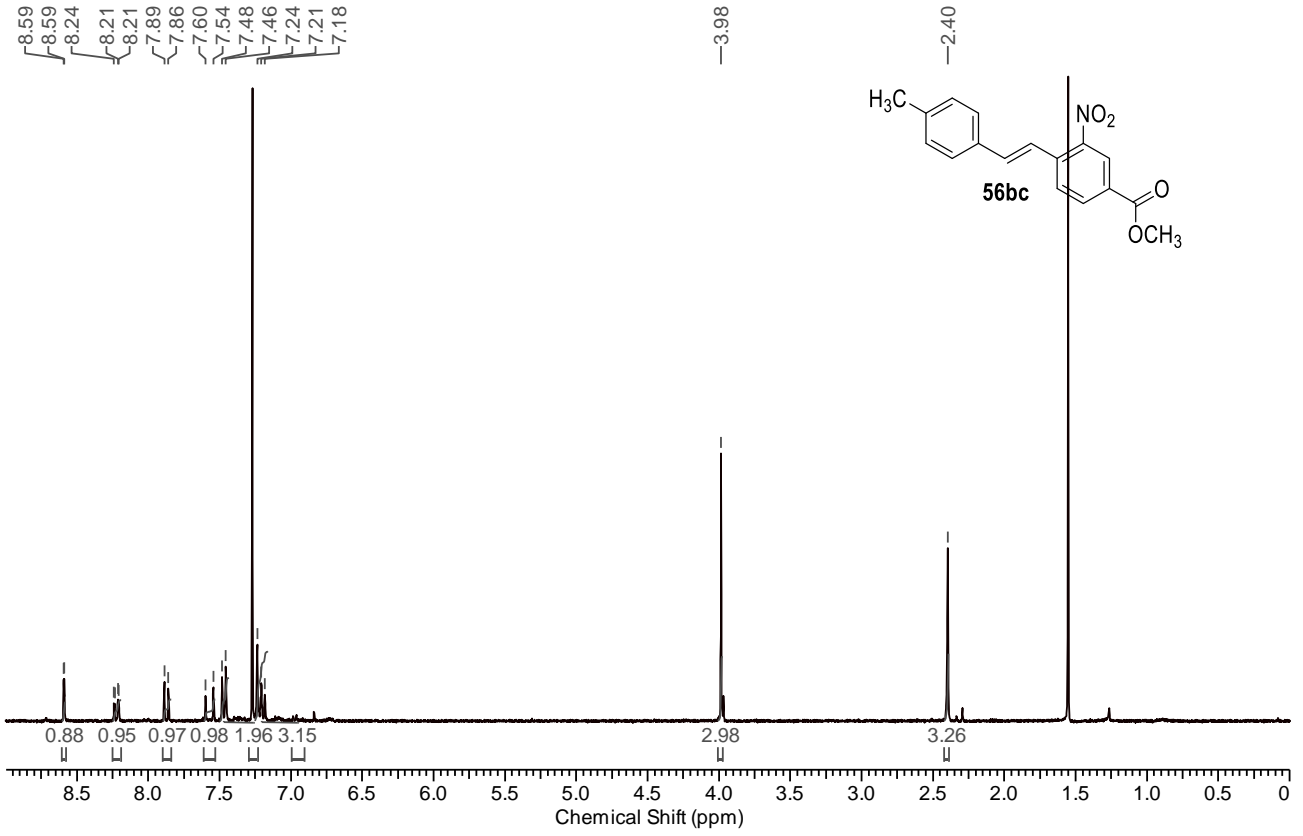
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



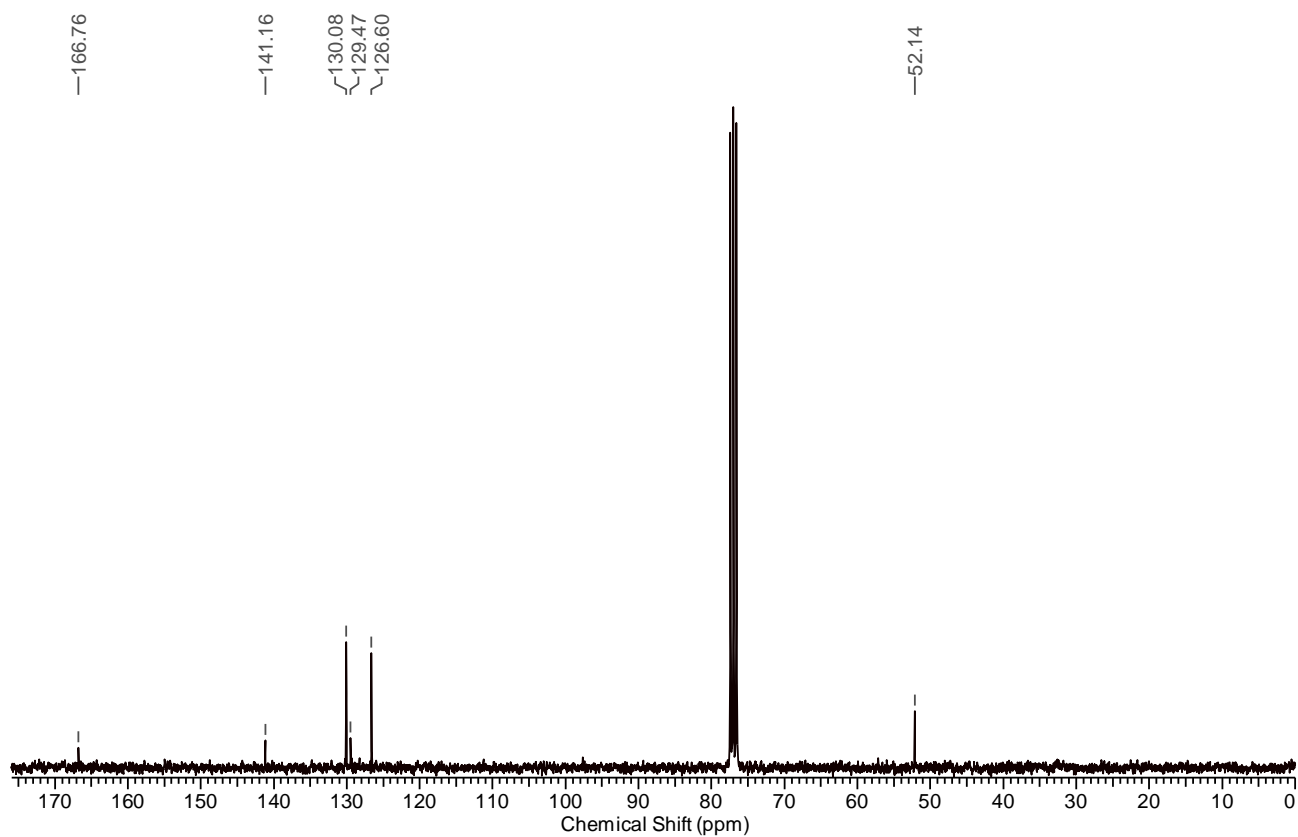
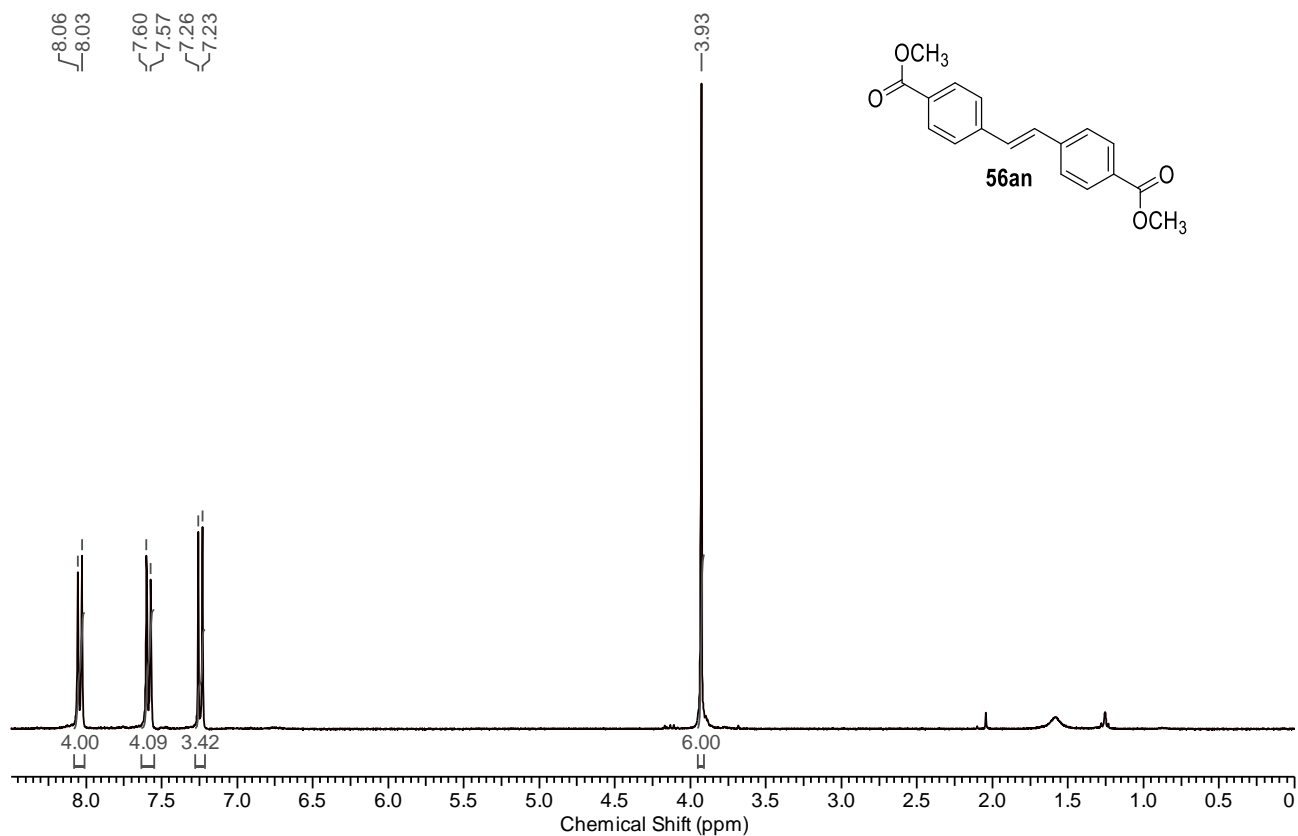
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



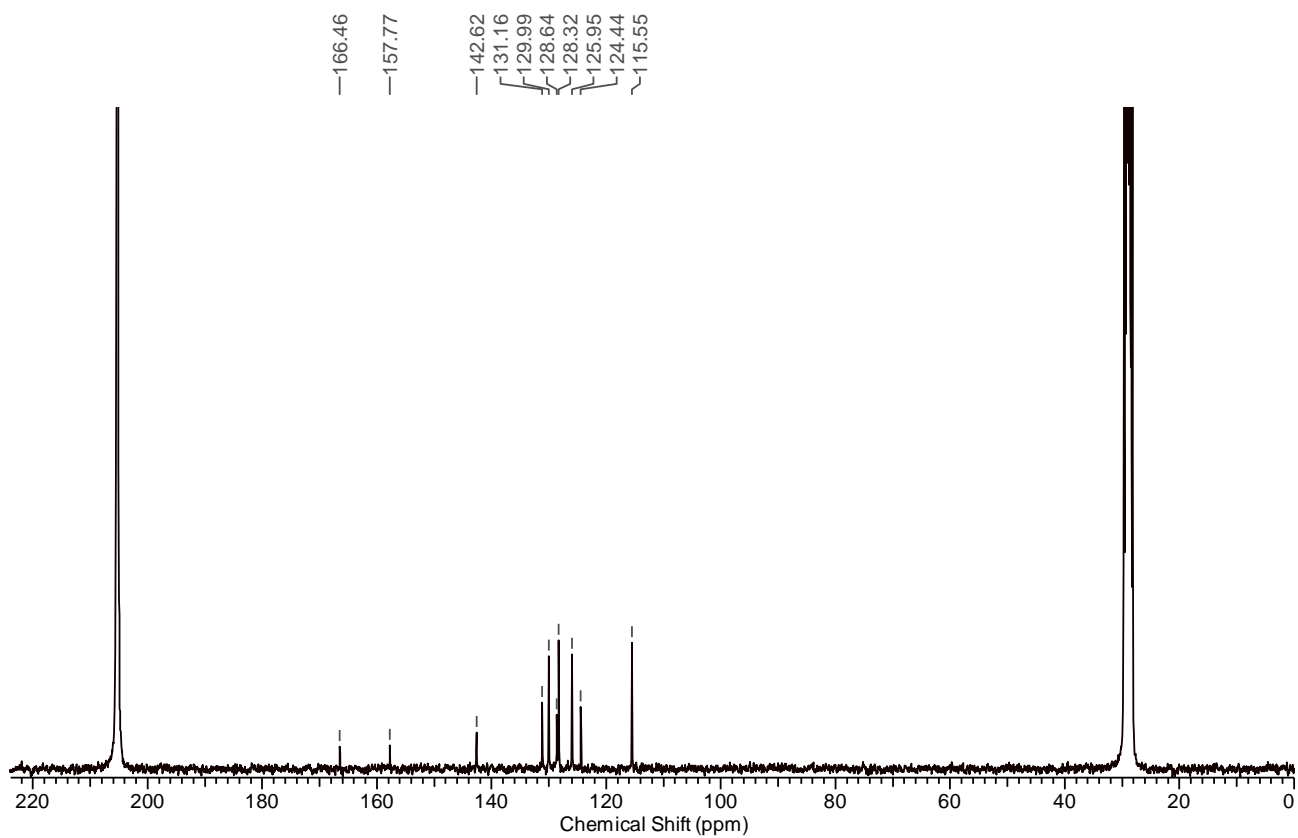
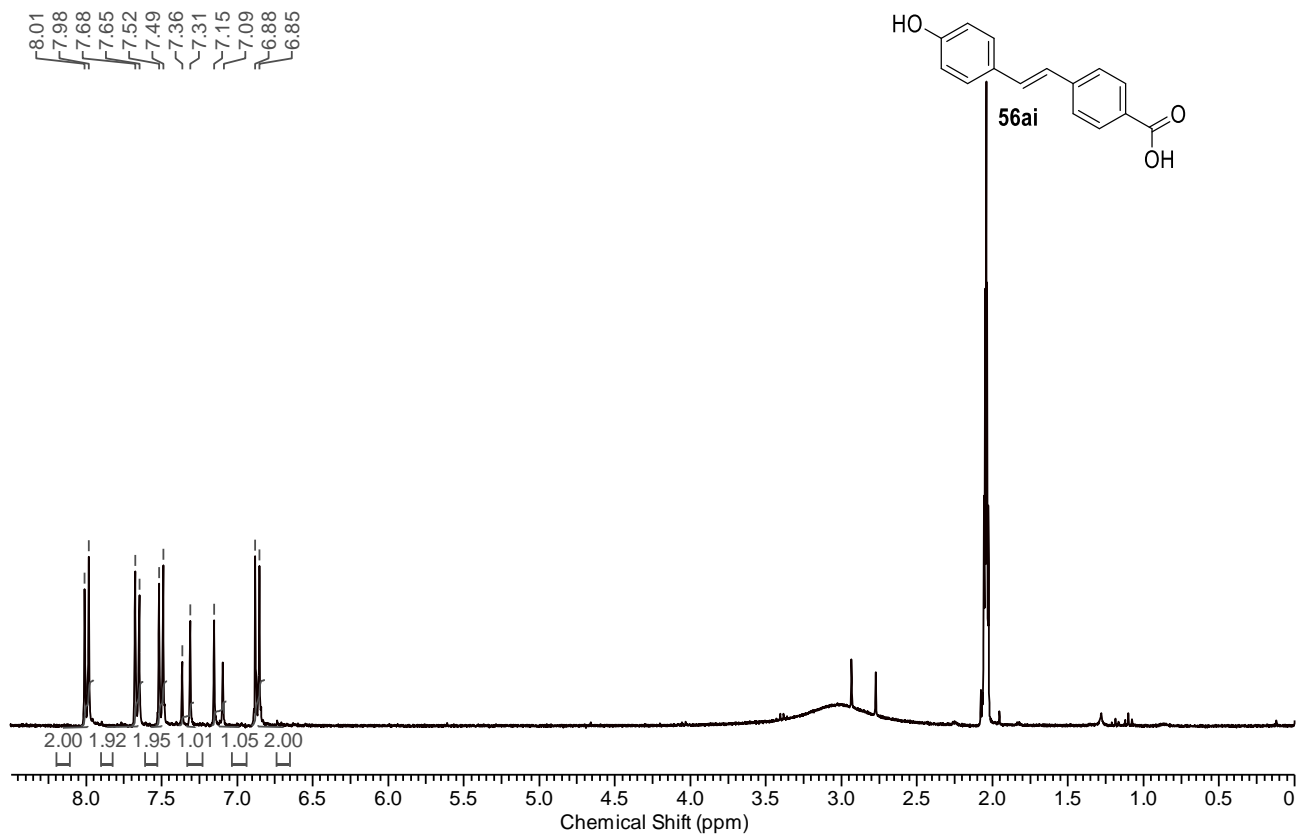
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



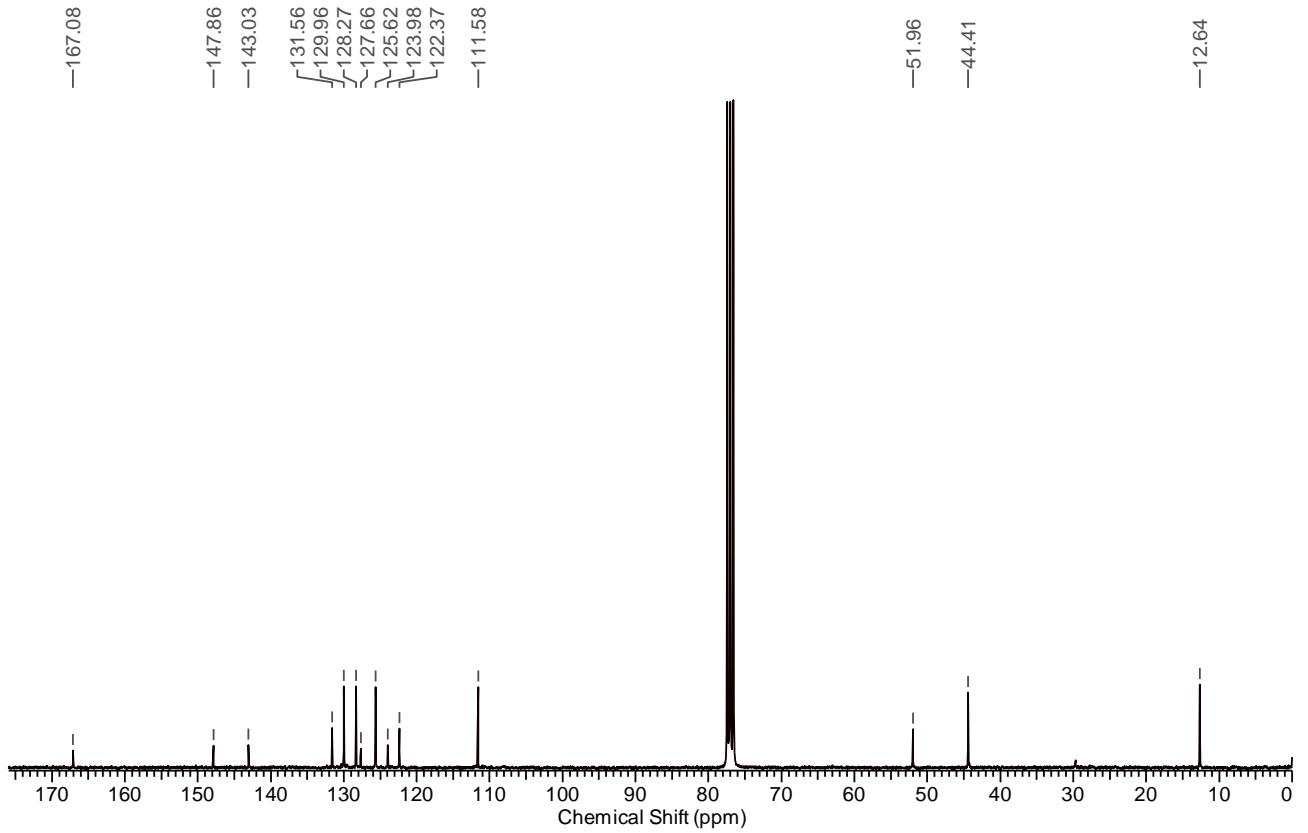
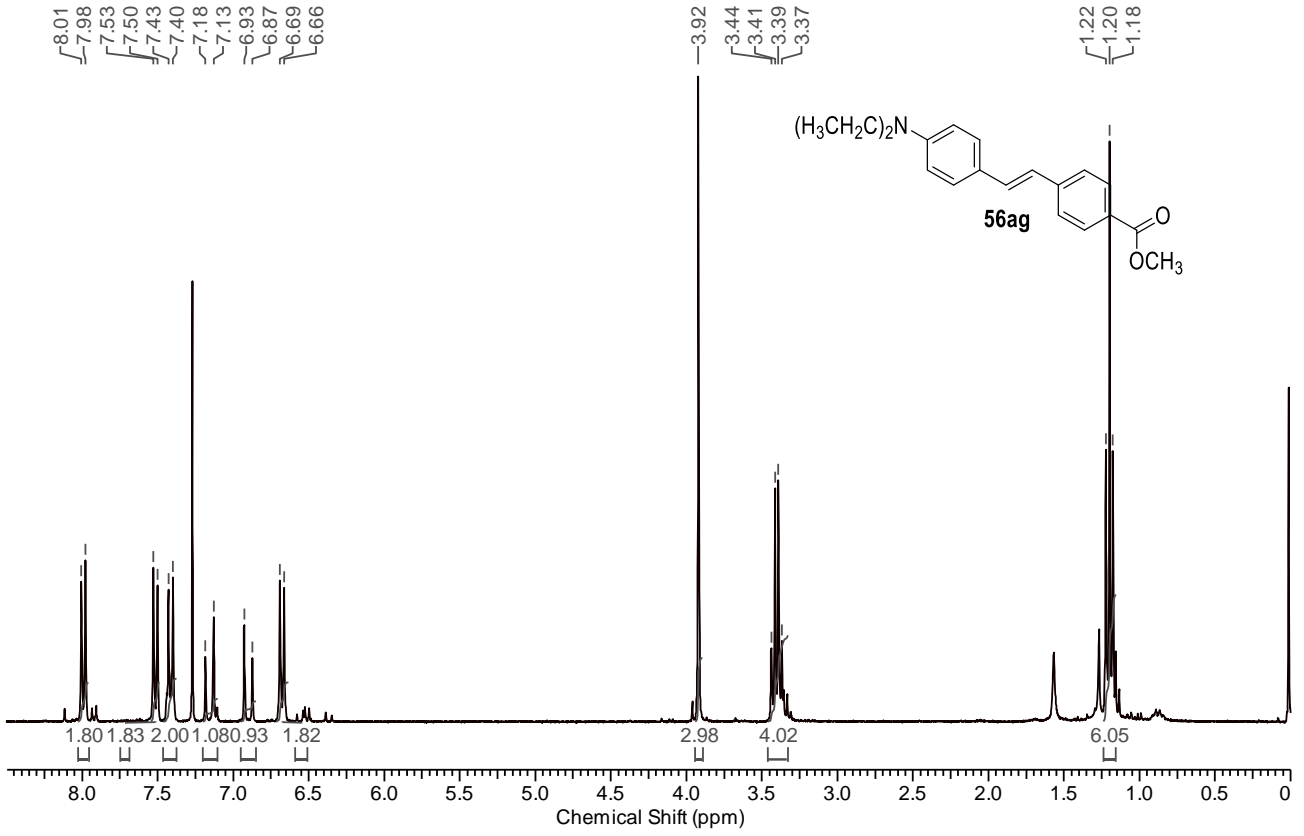
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



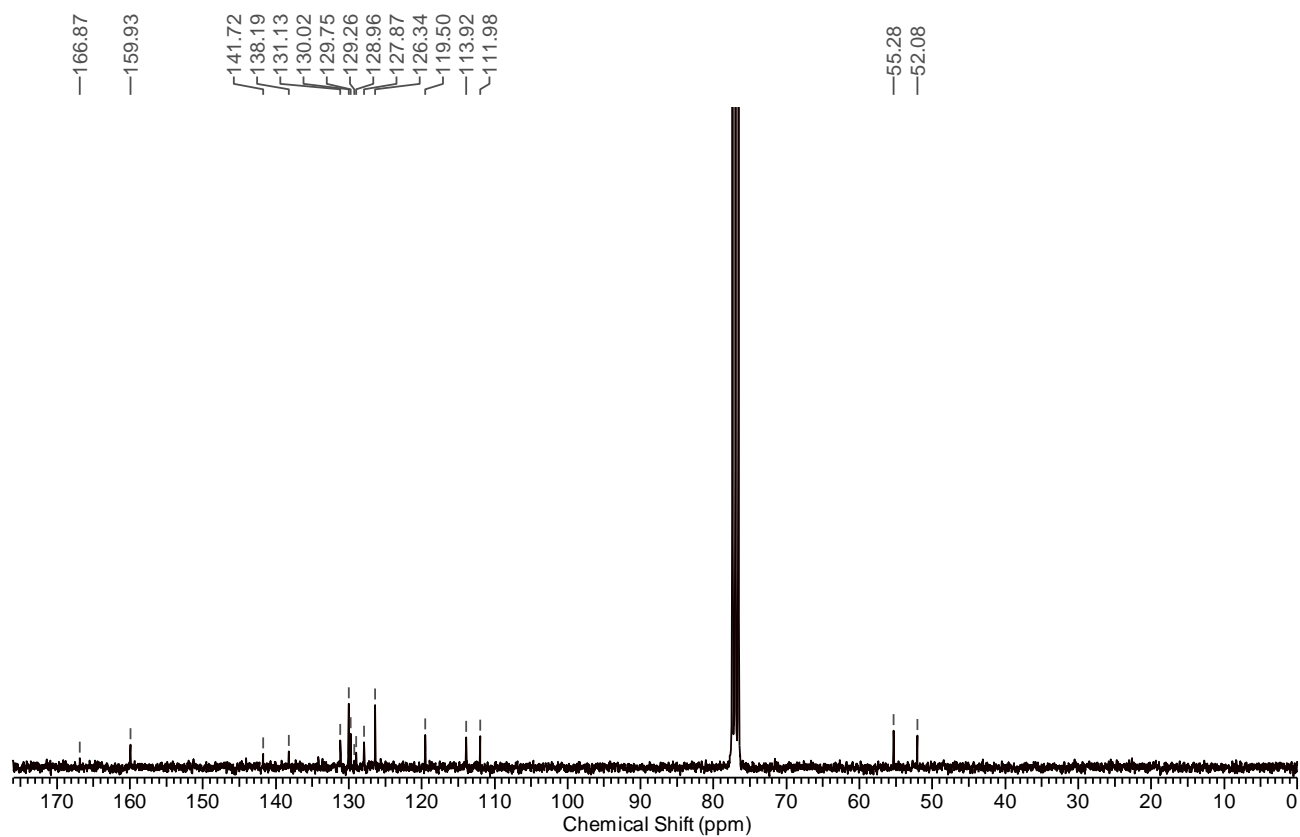
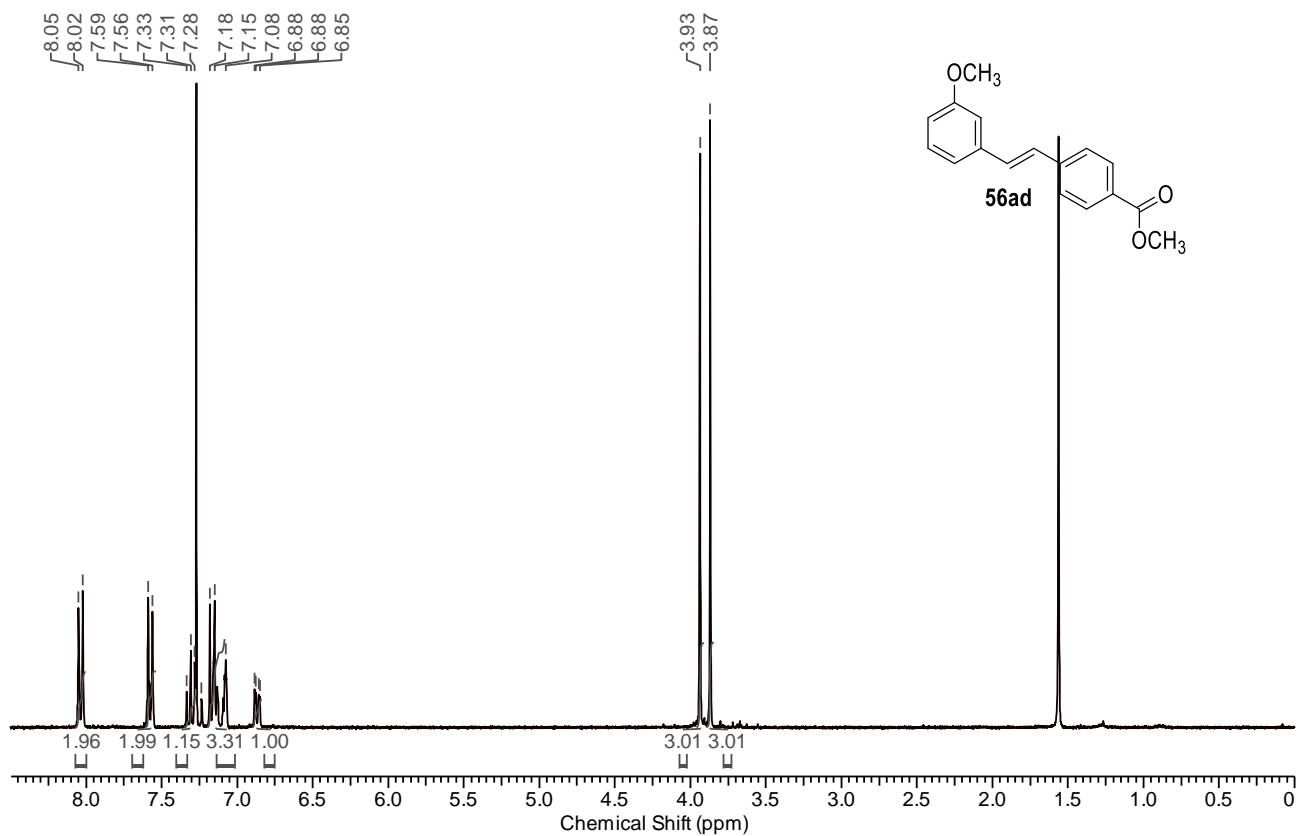
Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante



Capítulo VI – Espectros Seleccionados  
Lic. Carla I. Traficante





---

# CAPITULO VII:

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 7.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Imming, P., "The Practice of Medicinal Chemistry". Cuarta ed., Academic Press Elsevier, **2015**.
2. San Román Del Barrio, L., "Desarrollo de Nuevos Fármacos: Desde la Invención a la Farmacia". Universidad de Salamanca, Secretaría General, España, **2013**.
3. Galbis Pérez, J. A., "Panorama Actual de la Química Farmacéutica". Segunda ed., Universidad de Sevilla. Servicio de Publicaciones, España, **2004**.
4. Mata, E. G. "Química Combinatoria: Una Nueva Era en el Descubrimiento de Medicamentos". *Ciencia Hoy*, **1997**, 40, 10-18.
5. Barbero, C.; Furlán, R. L. E.; Mata, E. G. "Química Combinatoria". *Ciencia Hoy*, **2011**, 21, 39-45.
6. Furlán, R. L. E.; Mata, E. G., "Química Combinatoria. Metodologías Relacionadas con la Generación de Diversidad Molecular". Editorial Fondo de Cultura Económica, México, **2012**.
7. Balkenhohl, F.; Von Dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. "Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 2288-2337.
8. Schreiber, S. L. "Target-Oriented and Diversity-Oriented Organic Synthesis in Drug Discovery". *Science*, **2000**, 287, 1964-1969.
9. Furlán, R. L. E.; Labadie, G. R.; Pellegrinet, S. C.; Ponzo, V. L. "Química Combinatoria: Estrategias para la Generación de Diversidad Molecular". *Química Nova*, **1996**, 4, 411-422.
10. (a) Wang, J.-x.; Bray, A. M.; DiPasquale, A. J.; Maeji, N. J.; Geysen, H. M. "Application of the Multipin Peptide Synthesis Technique for Peptide Receptor Binding Studies: Substance P as A Model System". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 447-450; (b) Houghten, R. A. "General Method for the Rapid Solid-Phase Synthesis of Large Numbers of Peptides: Specificity of Antigen-Antibody Interaction at the Level of Individual Amino Acids". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, 82, 5131-5135; (c) Fodor, S.; Read, J.; Pirrung, M.; Stryer, L.; Lu, A.; Solas, D. "Light-Directed, Spatially Addressable Parallel Chemical Synthesis". *Science*, **1991**, 251, 767-773.
11. Furka, A.; Sebastyen, F.; Asgedom, M.; Dibo, G. "Complex Synthetic Chemical Libraries Indexed with Molecular Tag". *Int. J. Pept. Prot. Res.*, **1991**, 37, 487-493.

12. Lam, K. S.; Salmon, S. E.; Hersh, E. M.; Hruby, V. J.; Kazmierski, W. M.; Knapp, R. J. "A New Type of Synthetic Peptide Library for Identifying Ligand-Binding Activity". *Nature*, **1991**, *354*, 82-84.
13. Houghten, R. A.; Pinilla, C.; Blondelle, S. E.; Appel, J. R.; Dooley, C. T.; Cuervo, J. H. "Generation and Use of Synthetic Peptide Combinatorial Libraries for Basic Research and Drug Discovery". *Nature*, **1991**, *354*, 84-86.
14. Merrifield, R. B. "Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide". *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149-2154.
15. Czarnik, A. W. "Solid-Phase Synthesis Supports are Like Solvents". *Biotechnol. Bioeng.*, **1998**, *61*, 77-79.
16. Yellol, G. S.; Sun, C.-M., "Solid-Supported Synthesis" en *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2012**; pp 393-442.
17. Haag, R.; Hebel, A.; Stumbé, J.-F., "Solid Phase and Soluble Polymers for Combinatorial Synthesis" en *Handbook of Combinatorial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**; pp 24-58.
18. Fréchet, J. M. J. "Synthesis and Applications of Organic Polymers as Supports and Protecting Groups". *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 663-683.
19. Sherrington, D. C. "Preparation, Structure and Morphology of Polymer Supports". *Chem. Commun.*, **1998**, 2275-2286.
20. Seneci, P., "Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies". Wiley-Interscience, **2000**.
21. (a) Rapp, W. E., "Combinatorial Chemistry: Synthesis and Application". Wiley, New York, **1997**; (b) Bayer, E. "Towards the Chemical Synthesis of Proteins". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 113-129.
22. (a) Toy, P. H.; Janda, K. D. "New Supports for Solid-Phase Organic Synthesis: Development of Polystyrene Resins Containing Tetrahydrofuran Derived Cross-Linkers". *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6329-6332; (b) Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. "Linkers and Cleavage Strategies in Solid-Phase Organic Synthesis and Combinatorial Chemistry". *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2091-2157.
23. Dal Cin, M.; Davalli, S.; Marchioro, C.; Passarini, M.; Perini, O.; Provera, S.; Zaramella, A. "Analytical Methods for the Monitoring of Solid Phase Organic Synthesis". *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 497-510.
24. Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I. "Color Test for Detection of Free Terminal Amino Groups in the Solid-Phase Synthesis of Peptides". *Anal. Biochem.*, **1970**, *34*, 595-598.

25. Flegel, M.; Sheppard, R. C. "A Sensitive, General Method for Quantitative Monitoring of Continuous Flow Solid Phase Peptide Synthesis". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 536-538.
26. Ellman, G. L. "Tissue Sulfhydryl Groups". *Arch. Biochem. Biophys.*, **1959**, *82*, 70-77.
27. Yan, B. "Monitoring the Progress and the Yield of Solid-Phase Organic Reactions Directly on Resin Supports". *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 621-630.
28. Egner, B. J.; Langley, G. J.; Bradley, M. "Solid Phase Chemistry: Direct Monitoring by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry. A Tool for Combinatorial Chemistry". *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2652-2653.
29. Giralt, E.; Rizo, J.; Pedroso, E. "Application of Gel-Phase  $^{13}\text{C}$ -NMR to Monitor Solid Phase peptide Synthesis". *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4141-4152.
30. Wehler, T.; Westman, J. "Magic Angle Spinning NMR: A Valuable Tool for Monitoring the Progress of Reactions in Solid Phase Synthesis". *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4771-4774.
31. Reitz, A. B. "Recent Advances in Traceless Linkers". *Curr. Opin Drug Discovery Dev.*, **1999**, *2*, 358-364.
32. Köhler, K.; Wussow, K.; Wirth, A. S., "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – A General Introduction" en *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**; pp 1-30.
33. Buchwald, S. L. "Cross Coupling". *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1439-1439.
34. 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.
35. Kharasch, M. S.; Fields, E. K. "Factors Determining the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. IV. The Effect of Metallic Halides on the Reaction of Aryl Grignard Reagents and Organic Halides". *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2316-2320.
36. Kharasch, M. S.; Lewis, D. W.; Reynolds, W. B. "Factors Determining the Course and Mechanisms of Grignard Reactions. IX. The Effect of Metallic Halides on the Reaction of Organolithium Compounds with Organic Halides". *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, *65*, 498-500.
37. Kharasch, M. S.; Reinmuth, O., "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances". Prentice-Hall, New York, **1954**.

38. Wilkinson, G. "The Long Search for Stable Transition Metal Alkyls". *Science*, **1974**, 185, 109-112.
39. (a) Marvel, C. S.; Hager, F. D.; Coffman, D. D. "The Mechanism of the Reaction Between Lithium N-Butyl and Various Organic Halogen Compounds". *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 2323-2328; (b) Gilman, H.; Langham, W.; Jacoby, A. L. "Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds". *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 106-109.
40. Heck, R. F. "Acylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives". *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5518-5526.
41. (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. "Aromatic Substitution of Styrene-Palladium Chloride Complex". *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 1119-1122; (b) Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M. "Aromatic Substitution of Olefin—III: Reaction of Styrene-Palladium(II) Chloride Complex". *Tetrahedron*, **1968**, 24, 4819-4824.
42. Fujiwara, Y.; Noritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. "Aromatic Substitution of Olefins. VI. Arylation of Olefins With Palladium(II) Acetate". *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 7166-7169.
43. (a) Tamura, M.; Kochi, J. K. "Vinylation of Grignard Reagents. Catalysis by Iron". *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1487-1489; (b) Tamura, M.; Kochi, J. "Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides". *Synthesis*, **1971**, 1971, 303-305.
44. (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. "Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 581-581; (b) Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. "Arylation of Olefin with Iodobenzene Catalyzed by Palladium". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, 46, 1505-1508.
45. 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.
46. Oestreich, M., "The Mizoroki-Heck Reaction". John Wiley & Sons, Ltd, **2009**; p i-xix.
47. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. "Activation of Grignard Reagents by Transition-Metal Complexes. A New and Simple Synthesis of *trans*-stilbenes and Polyphenyls". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144a-144a.
48. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. "Selective Carbon-Carbon Bond Formation by Cross-Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides. Catalysis by Nickel-Phosphine Complexes". *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374-4376.

49. Kumada, M. "Nickel and Palladium Complex Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organometallic Reagents with Organic Halides". *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 669-679.
50. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. "A convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines". *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467-4470.
51. Cassar, L. "Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes". *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 253-257.
52. (a) Negishi, E.-i.; Baba, S. "Novel Stereoselective Alkenyl-Aryl Coupling Via Nickel-Catalysed Reaction of Alkenylanes with Aryl Halides". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 596b-597b; (b) Negishi, E.-i. "Palladium- or Nickel-Catalyzed Cross Coupling. A New Selective Method for Carbon-Carbon Bond Formation". *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 340-348.
53. King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i. "Highly General Stereo-, Regio-, and Chemo-Selective Synthesis of Terminal and Internal Conjugated Enynes by the Pd-Catalysed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Alkenyl Halides". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683-684.
54. Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. "Reactions of Allyltin Compounds III. Allylation of Aromatic Halides With Allyltributyltin in the Presence of Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)". *Chem. Lett.*, **1977**, *6*, 301-302.
55. Milstein, D.; Stille, J. K. "A General, Selective, and Facile Method for Ketone Synthesis From Acid Chlorides and Organotin Compounds Catalyzed by Palladium". *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636-3638.
56. Kondo, K.; Murahashi, S.-I. "Selective Transformation of Organoboranes to Grignard Reagents by Using Pentane-1,5-di(magnesium bromide). Syntheses of the Pheromones of Southern Armyworm Moth and Douglas Fir Tussock Moth". *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 1237-1240.
57. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. "A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl Halides". *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440; (b) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. "The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases". *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 513-519.
58. Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. "Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Arylfluorosilanes with Aryl Iodides". *Chem. Lett.*, **1989**, *18*, 1711-1714.
59. (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. "A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines". *Angew. Chem.*

*Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348-1350; (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. "Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents". *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3609-3612.

60. Negishi, E.-i., "Fundamental Properties of Palladium and Patterns of the Reactions of Palladium and Its Complexes" en *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**; pp 17-35.

61. Shaughnessy, K. H., "Metal-Catalyzed Cross-Couplings of Aryl Halides to Form C–C Bonds in Aqueous Media" en *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**; pp 1-46.

62. Luh, T.-Y.; Leung, M.-k.; Wong, K.-T. "Transition Metal-Catalyzed Activation of Aliphatic C–X Bonds in Carbon–Carbon Bond Formation". *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3187-3204.

63. Saito, B.; Fu, G. C. "Enantioselective Alkyl–Alkyl Suzuki Cross-Couplings of Unactivated Homobenzylic Halides". *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6694-6695.

64. Gouda, K.; Hagiwara, E.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. "Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides with Organochlorosilanes: Highly Effective Methods for Arylation or Alkenylation of Aryl Chlorides". *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7232-7233.

65. Denmark, S. E.; Liu, J. H.-C.; Muhuhi, J. M. "Total Syntheses of Isodomoic Acids G and H". *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14188–14189.

66. Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. "Sequential Processes in Palladium-Catalyzed Silicon-Based Cross-Coupling". *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 577-587.

67. Díez-González, S.; Nolan, S., "Palladium-Catalyzed Reactions Using NHC Ligands" en *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer Berlin Heidelberg, **2007**; Vol. 21, pp 47-82.

68. Johansson Seechurn, C. C. C.; DeAngelis, A.; Colacot, T. J., "Introduction to New Trends in Cross-Coupling" en *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications*, The Royal Society of Chemistry, **2015**; pp 1-19.

69. Chang, W.-T. T.; Smith, R. C.; Regens, C. S.; Bailey, A. D.; Werner, N. S.; Denmark, S. E., "Cross-Coupling with Organosilicon Compounds" en *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**.

70. Hiyama, T.; Hatanakat, Y. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organometalloids Through Activation With Fluoride Ion". *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1471-1478.

71. Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. "Palladium-Catalysed Cross-Coupling of Organosilicon Reagents". *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41* 1845-1866.
72. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols" en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**; pp 16-366.
73. Hagiwara, E.; Gouda, K.-i.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. "NaOH-Promoted Cross-Coupling Reactions of Organosilicon Compounds with Organic Halides: Practical Routes to Biaryls, Alkenylarenes and Conjugated Dienes". *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 439-442.
74. Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. "A New Transformation of Silanols. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling with Organic Halides in the Presence of Silver(I) Oxide". *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 299-302.
75. Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Silanols, Silanediols, and Silanetriols Promoted by Silver(I) Oxide". *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5342-5349.
76. Nakao, Y.; Takeda, M.; Matsumoto, T.; Hiyama, T. "Cross-Coupling Reactions Through the Intramolecular Activation of Alkyl(triorgano)silanes". *Angew Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4447-4450.
77. Denmark, S. E.; Regens, C. S. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organosilanols and Their Salts: Practical Alternatives to Boron- and Tin-Based Methods". *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1486-1499.
78. Denmark, S. E.; Baird, J. D. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Silanolates: A Paradigm Shift in Silicon-Based Cross-Coupling Reactions". *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4954-4963.
79. Denmark, S. E.; Sweis, R. F. "Design and Implementation of New, Silicon-Based, Cross-Coupling Reactions: Importance of Silicon-Oxygen Bonds". *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 835-846.
80. Montenegro, J.; Bergueiro, J.; Saá, C.; López, S. "Hiyama Cross-Coupling Reaction in the Stereospecific Synthesis of Retinoids". *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 141-144.
81. (a) Denmark, S. E.; Kobayashi, T. "Tandem Intramolecular Silylformylation and Silicon-Assisted Cross-Coupling Reactions. Synthesis of Geometrically Defined  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes". *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5153-5159; (b) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. "Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles via Sequential [3 + 2] Cycloaddition/Silicon-Based Cross-Coupling Reactions". *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2839-2842; (c) Denmark, S. E.; Baird, J. D.; Regens, C. S. "Palladium-Catalyzed Cross-

Coupling of Five-Membered Heterocyclic Silanolates". *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1440-1455.

82. Dey, R.; Chattopadhyay, K.; Ranu, B. C. "Palladium(0) Nanoparticle Catalyzed Cross-Coupling of Allyl Acetates and Aryl and Vinyl Siloxanes". *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9461-9464.

83. Denmark, S. E.; Smith, R. C.; Tymonko, S. A. "Phosphine Oxides as Stabilizing Ligands for the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Potassium Aryldimethylsilanolates". *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5730-5738.

84. Amatore, C.; Jutand, A. "Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions". *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314-321.

85. De Vries, J. G. "The Heck Reaction in the Production of Fine Chemicals". *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1086-1092.

86. Bräse, S.; Meijere, A. D., "Cross-Coupling of Organyl Halides with Alkenes – The Heck Reaction" en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2014**; pp 533-663.

87. (a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. "Generation of Tertiary Phosphine-Coordinated Pd(0) Species from Pd(OAc)<sub>2</sub> in the Catalytic Heck Reaction". *Chem. Lett.*, **1992**, 21, 2177-2180; (b) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. "Evidence of the Formation of Zerovalent Palladium From Pd(OAc)<sub>2</sub> and Triphenylphosphine". *Organometallics*, **1992**, 11, 3009-3013.

88. McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J. "Reaction of Tertiary Amines with Bis(benzonitrile)dichloropalladium(II). Formation and Crystal Structure Analysis of di-[small micro]-chloro-dichlorobis[2-(*N,N*-di-isopropyliminio)ethyl-C]dipalladium(II)". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 571-572.

89. Trost, B. M.; Murphy, D. J. "A Model for Metal-Templated Catalytic Asymmetric Induction Via  $\pi$ -allyl Fragments". *Organometallics*, **1985**, 4, 1143-1145.

90. Carlström, A.-S.; Frejd, T. "Aspects of the Palladium-Catalyzed Coupling between Aryl Halides and 2-Amidoacrylates" *Acta Chem. Scand.*, **1992**, 46, 163-171.

91. Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. "Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)<sub>2</sub> and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions". *Organometallics*, **1995**, 14, 1818-1826.

92. Jutand, A.; Mosleh, A. "Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the

Formation of Cationic ( $\sigma$ -Aryl)palladium Complexes". *Organometallics*, **1995**, *14*, 1810-1817.

93. (a) Jutand, A., "Mechanisms of the Mizoroki–Heck Reaction" en *The Mizoroki–Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**; pp 1-50; (b) Ruan, J.; Xiao, J. "From  $\alpha$ -Arylation of Olefins to Acylation with Aldehydes: A Journey in Regiocontrol of the Heck Reaction". *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 614-626.

94. Heck, R. F., "Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides" en *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**.

95. Karthikeyan, P.; Muskawar, P. N.; Aswar, S. A.; Bhagat, P. R.; Sythana, S. K. "Development of an Efficient Solvent Free One-Pot Heck Reaction Catalyzed by Novel Palladium (II) Complex-Via Green Approach". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2012**, *358*, 112-120.

96. (a) Jeffery, T. "Palladium-Catalysed Vinylation of Organic Halides Under Solid-Liquid Phase Transfer Conditions". *J. Chem Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287-1289; (b) Jeffery, T. "Highly Stereospecific Palladium-Catalysed Vinylation of Vinylic Halides Under Solid-Liquid Phase Transfer Conditions". *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667-2670; (c) Jeffery, T. "Palladium-Catalyzed Vinylation of Acetylenic Iodides under Solid-Liquid Phase-Transfer Conditions". *Synthesis*, **1987**, *1987*, 70-71.

97. (a) Homsí, F.; Nozaki, K.; Hiyama, T. "Solid-Phase Cross-Coupling Reaction of Aryl(fluoro)silanes with 4-Iodobenzoic Acid". *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5869-5872; (b) Homsí, F.; Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. "Solid Phase Cross-Coupling Reaction of Aryl(halo)silanes With 4-Iodobenzoic Acid". *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *624*, 208-216.

98. Hatanaka, Y.; Ebina, Y.; Hiyama, T. "Gamma.-Selective Cross-Coupling Reaction of Allyltrifluorosilanes: A New Approach to Regiochemical Control in Allylic Systems". *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7075-7076.

99. (a) Delpiccolo, C. M. L.; Méndez, L.; Fraga, M. A.; Mata, E. G. "Exploring the Solid-Phase Synthesis of 3,4-Disubstituted  $\beta$ -Lactams: Scope and Limitations". *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 331-344; (b) Méndez, L.; Testero, S. A.; Mata, E. G. "Versatile and Efficient Solid-Supported Synthesis of C3-Anchored Monocyclic  $\beta$ -Lactam Derivatives". *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 189-192.

100. (a) Bringmann, G.; Rüdénauer, S.; Bruhn, T.; Benson, L.; Brun, R. "Total Synthesis of the Antimalarial Naphthylisoquinoline Alkaloid 5-epi-4'-O-demethylancistrobertsonine C by Asymmetric Suzuki Cross-Coupling". *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5563-5568; (b) Picard, F.; Schulz, T.; Hartmann, R. W. "5-Phenyl Substituted 1-methyl-2-pyridones and 4'-substituted Biphenyl-4-carboxylic Acids. Synthesis and Evaluation as Inhibitors of Steroid-5 $\alpha$ -reductase Type 1 and 2". *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 437-448; (c)

Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Bräse, S.; Winssinger, N. "Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2096-2152.

101. Pouilhes, A.; Amado, A. F.; Vidal, A.; Langlois, Y.; Kouklovsky, C. "Enantioselective total synthesis of pyrinodemin A". *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1502-1510.

102. Roncali, J. "Conjugated Poly(thiophenes): Synthesis, Functionalization, and Applications". *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 711-738.

103. Mei, X.; Wolf, C. "Determination of Enantiomeric Excess and Concentration of Unprotected Amino Acids, Amines, Amino Alcohols, and Carboxylic Acids by Competitive Binding Assays with a Chiral Scandium Complex". *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13326-13327.

104. (a) Brunel, J. M. "BINOL: A Versatile Chiral Reagent". *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 857-898; (b) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. "Modified BINAP: The How and the Why". *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1801-1836.

105. Laraia, L.; Stokes, J.; Emery, A.; McKenzie, G. J.; Venkitaraman, A. R.; Spring, D. R. "High Content Screening of Diverse Compound Libraries Identifies Potent Modulators of Tubulin Dynamics". *ACS Med. Chem. Lett.*, **2014**, *5*, 598-603.

106. Handy, C. J.; Manoso, A. S.; McElroy, W. T.; Seganish, W. M.; DeShong, P. "Recent Advances in Siloxane-Based Aryl–Aryl Coupling Reactions: Focus on Heteroaromatic Systems". *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12201-12225.

107. Ganesan, A., "Wang Resin" en *eEROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.

108. Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. "Hiyama Cross-Coupling of Chloro-, Fluoro-, and Methoxypyridyltrimethylsilanes: Room-Temperature Novel Access to Functional Bi(het)aryl". *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 697–700.

109. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. "On the Nature of the "Copper Effect" in the Stille Cross-Coupling". *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5905-5911.

110. Farina, V.; Krishnan, B. "Large Rate Accelerations in the Stille Reaction With Tri-2-furylphosphine and Triphenylarsine as Palladium Ligands: Mechanistic and Synthetic Implications". *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9585-9595.

111. (a) Mowery, M. E.; DeShong, P. "Synthesis of Unsymmetrical Biaryls by Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions of Arenes With Tetrabutylammonium Triphenyldifluorosilicate, a Hypervalent Silicon Reagent". *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3266–3270; (b) Mowery, M. E.;

DeShong, P. "Cross-Coupling Reactions of Hypervalent Siloxane Derivatives: An Alternative to Stille and Suzuki Couplings". *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1684–1688; (c) Seganish, W. M.; Mowery, M. E.; Riggleman, S.; DeShong, P. "Palladium-Catalyzed Homocoupling of Aryl Halides in the Presence of Fluoride". *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2117–2121.

112. Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. "Palladium-Catalyzed Substitution and Cross-Coupling of Benzylic Fluorides". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2754-2757.

113. Pan, C.; Liu, M.; Zhao, L.; Wu, H.; Ding, J.; Cheng, J. "Palladium Chloride Catalyzed Hiyama Cross-Coupling Reaction Using Phenyltrimethoxysilane". *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 1685-1687.

114. Font-Sanchis, E.; Sastre-Santos, A.; Fernandez-Lazaro, F. "Fluoride-Triggered Indium-Mediated Synthesis of (hetero)biaryls". *Dalton Trans.*, **2009**, 2470-2473.

115. (a) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. "Synthesis of Alkenylsilanes Via Palladium(0)-Catalyzed Silylation of Alkenyl Iodides With Hydrosilane". *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 9255-9257; (b) Manoso, A. S.; DeShong, P. "Improved Synthesis of Aryltriethoxysilanes via Palladium(0)-Catalyzed Silylation of Aryl Iodides and Bromides with Triethoxysilane". *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7449-7455; (c) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. "Rhodium(I)-Catalyzed Silylation of Aryl Halides with Triethoxysilane: Practical Synthetic Route to Aryltriethoxysilanes". *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1843-1845; (d) Murata, M.; Yamasaki, H.; Ueta, T.; Nagata, M.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. "Synthesis of Aryltriethoxysilanes Via Rhodium(I)Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Electrophiles With Triethoxysilane". *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4087-4094.

116. Manoso, A. S.; Ahn, C.; Soheili, A.; Handy, C. J.; Correia, R.; Seganish, W. M.; DeShong, P. "Improved Synthesis of Aryltrialkoxysilanes via Treatment of Aryl Grignard or Lithium Reagents with Tetraalkyl Orthosilicates". *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8305-8314.

117. Cheng, K.; Hu, S.; Zhao, B.; Zhang, X.-M.; Qi, C. "Palladium-Catalyzed Hiyama-Type Cross-Coupling Reactions of Arenesulfonates with Organosilanes". *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5022-5025.

118. (a) Yanase, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. "Ligand-Free Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium on Carbon". *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 590-594; (b) Mowery, M. E.; DeShong, P. "Improvements in Cross Coupling Reactions of Hypervalent Siloxane Derivatives". *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2137-2140; (c) Correia, R.; DeShong, P. "Palladium-Catalyzed Arylation of Allylic Benzoates Using Hypervalent Siloxane Derivatives". *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7159-7165.

119. Traficante, C. I.; Delpiccolo, C. M. L.; Mata, E. G. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Arylsiloxanes with Aryl Halides:

Application to Solid-Supported Organic Synthesis". *ACS Comb. Sci.*, **2014**, *16*, 211-214.

120. Yang, B.; Lamb, M. L.; Zhang, T.; Hennessy, E. J.; Grewal, G.; Sha, L.; Zambrowski, M.; Block, M. H.; Dowling, J. E.; Su, N.; Wu, J.; Deegan, T.; Mikule, K.; Wang, W.; Kaspera, R.; Chuaqui, C.; Chen, H. "Discovery of Potent KIFC1 Inhibitors Using a Method of Integrated High-Throughput Synthesis and Screening". *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 9958-9970.

121. (a) Han, Z.; Pinkner, J. S.; Ford, B.; Obermann, R.; Nolan, W.; Wildman, S. A.; Hobbs, D.; Ellenberger, T.; Cusumano, C. K.; Hultgren, S. J.; Janetka, J. W. "Structure-Based Drug Design and Optimization of Mannoside Bacterial FimH Antagonists". *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 4779-4792; (b) Han, Z.; Pinkner, J. S.; Ford, B.; Chorell, E.; Crowley, J. M.; Cusumano, C. K.; Campbell, S.; Henderson, J. P.; Hultgren, S. J.; Janetka, J. W. "Lead Optimization Studies on FimH Antagonists: Discovery of Potent and Orally Bioavailable Ortho-Substituted Biphenyl Mannosides". *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 3945-3959.

122. Uehling, D. E.; Shearer, B. G.; Donaldson, K. H.; Chao, E. Y.; Deaton, D. N.; Adkison, K. K.; Brown, K. K.; Cariello, N. F.; Faison, W. L.; Lancaster, M. E.; Lin, J.; Hart, R.; Milliken, T. O.; Paulik, M. A.; Sherman, B. W.; Sugg, E. E.; Cowan, C. "Biarylaniline Phenethanolamines as Potent and Selective  $\beta_3$  Adrenergic Receptor Agonists". *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2758-2771.

123. Lee, H.; Park, K. D.; Yang, X.-F.; Dustrude, E. T.; Wilson, S. M.; Khanna, R.; Kohn, H. "(Biphenyl-4-yl)methylammonium Chlorides: Potent Anticonvulsants That Modulate  $\text{Na}^+$  Currents". *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5931-5939.

124. So, C. M.; Lee, H. W.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. "Palladium-Indolylphosphine-Catalyzed Hiyama Cross-Coupling of Aryl Mesylates". *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 317-320.

125. Deng, J. Z.; Paone, D. V.; Ginnetti, A. T.; Kurihara, H.; Dreher, S. D.; Weissman, S. A.; Stauffer, S. R.; Burgey, C. S. "Copper-Facilitated Suzuki Reactions: Application to 2-Heterocyclic Boronates". *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 345-347.

126. Louerat, F.; Gros, P. C. "Functional Polypyridine Ligands from Copper-Mediated Room Temperature Coupling of 4-chloro-2-trimethylsilylpyridine". *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3558-3560.

127. Espinet, P.; Echavarren, A. M. "The Mechanisms of the Stille Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4704-4734.

128. Monguchi, Y.; Yanase, T.; Mori, S.; Sajiki, H. "A Practical Protocol for the Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium On Carbon". *Synthesis*, **2013**, *45*, 40-44.

129. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R., "Heterocycles in Life and Society: An introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications" John Wiley & Sons, Ltd, **2011**; pp i-xiii.
130. (a) Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. "A General and Efficient Method for the Suzuki–Miyaura Coupling of 2-Pyridyl Nucleophiles". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4695-4698; (b) Tyrell, E.; Brookes, P. "The Synthesis and Applications of Heterocyclic Boronic Acids". *Synthesis*, **2003**, *4*, 469-483.
131. Lamberth, C.; Dinges, J., "The Significance of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals" en *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**; pp 1-20.
132. (a) Bolli, M. H.; Velker, J.; Müller, C.; Mathys, B.; Birker, M.; Bravo, R.; Bur, D.; de Kanter, R.; Hess, P.; Kohl, C.; Lehmann, D.; Meyer, S.; Nayler, O.; Rey, M.; Scherz, M.; Steiner, B. "Novel S1P1 Receptor Agonists - Part 2: From Bicyclo[3.1.0]hexane-Fused Thiophenes to Isobutyl Substituted Thiophenes". *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 78-97; (b) Palkowitz, A. D.; Glasebrook, A. L.; Thrasher, K. J.; Hauser, K. L.; Short, L. L.; Phillips, D. L.; Muehl, B. S.; Sato, M.; Shetler, P. K.; Cullinan, G. J.; Pell, T. R.; Bryant, H. U. "Discovery and Synthesis of [6-Hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: A Novel, Highly Potent, Selective Estrogen Receptor Modulator". *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1407-1416; (c) Baumann, M.; Baxendale, I. R. "An Overview of the Synthetic Routes to the Best Selling Drugs Containing 6-Membered Heterocycles". *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 2265–2319.
133. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. "Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Lactams by Staudinger Ketene-Imine Cycloaddition Reaction". *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, *1999*, 3223-3235.
134. Overbye, K. M.; Barrett, J. F. "Antibiotics: Where Did We Go Wrong?". *Drug Discov. Today*, **2005**, *10*, 45-52.
135. Yanase, T.; Mori, S.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. "Pd/C Catalyzed and Water-Mediated Hiyama Cross-Coupling Reaction Using an Electron-Deficient Phosphine Ligand". *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 910–912.
136. Riviere, C.; Pawlus, A. D.; Merillon, J.-M. "Natural Stilbenoids: Distribution in the Plant Kingdom and Chemotaxonomic Interest in Vitaceae". *Nat. Prod. Rep.*, **2012**, *29*, 1317-1333.
137. Jian, W.; He, D.; Xi, P.; Li, X. "Synthesis and Biological Evaluation of Novel Fluorine-Containing Stilbene Derivatives as Fungicidal Agents against Phytopathogenic Fungi". *J. Agric. Food Chem.*, **2015**, *63*, 9963-9969.
138. (a) Wong, Y.; Osmond, G.; Brewer, K. I.; Tyler, D. S.; Andrus, M. B. "Synthesis of 4'-ester Analogs of Resveratrol and their Evaluation in Malignant Melanoma and Pancreatic Cell Lines". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,

**2010**, *20*, 1198-1201; (b) Pettit, G. R.; Rhodes, M. R.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M.; Pettit, R. K. "Antineoplastic Agents. 445. Synthesis and Evaluation of Structural Modifications of (Z)- and (E)-Combretastatin A-4". *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 4087-4099.

139. (a) Hrobárik, P.; Hrobáriková, V.; Semak, V.; Kasák, P.; Rakovský, E.; Polyzos, I.; Fakis, M.; Persephonis, P. "Quadrupolar Benzobisthiazole-Cored Arylamines as Highly Efficient Two-Photon Absorbing Fluorophores". *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 6358-6361; (b) Kraft, A.; Grimsdale, A. C.; Holmes, A. B. "Electroluminescent Conjugated Polymers—Seeing Polymers in a New Light". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 402-428.

140. Topczewski, J. J.; Kodet, J. G.; Wiemer, D. F. "Exploration of Cascade Cyclizations Terminated by Tandem Aromatic Substitution: Total Synthesis of (+)-Schweinfurthin A". *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 909-919.

141. Turbyville, T. J.; Gürsel, D. B.; Tuskan, R. G.; Walrath, J. C.; Lipschultz, C. A.; Lockett, S. J.; Wiemer, D. F.; Beutler, J. A.; Reilly, K. M. "Schweinfurthin A Selectively Inhibits Proliferation and Rho Signaling in Glioma and Neurofibromatosis type 1 Tumor Cells in an NF1-GRD Dependent Manner". *Mol. Cancer Ther.*, **2010**, *9*, 1234-1243.

142. (a) Sore, H. F.; Blackwell, D. T.; MacDonald, S. J. F.; Spring, D. R. "Diversity-Oriented Synthesis of Disubstituted Alkenes Using Masked Silanols". *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2806-2809; (b) Husemoen, G.; Olsson, R.; Andersson, C.-M.; Harvey, S. C.; Hansen, H. C. "Solution-Phase Parallel Wittig Olefination: Synthesis of Substituted 1,2-Diarylethanes". *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 606-609; (c) Zhang, W.; Ning, F.; Váradi, L.; Hibbs, D. E.; Platts, J. A.; Nyerges, M.; Anderson, R. J.; Groundwater, P. W. "An Investigation of the Scope of the 1,7-electrocyclization of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -conjugated Azomethine Ylides". *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3621-3629.

143. (a) Kimura, Y.; Okuda, H.; Arichi, S. "Effects of Stilbenes on Arachidonate Metabolism in Leukocytes". *Biochim. Biophys. Acta*, **1985**, *834*, 275-278; (b) Gupta, Y. K.; Chaudhary, G.; Srivastava, A. K. "Protective Effect of Resveratrol Against Pentylentetrazole-Induced Seizures and Its Modulation by an Adenosinergic System". *Pharmacology*, **2002**, *65*, 170-174.

144. (a) Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. "Catalytic Methods for the Synthesis of Stilbenes with an Emphasis on their Phytoalexins". *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2323-2336; (b) Joucla, L.; Cusati, G.; Pinel, C.; Djakovitch, L. "One-Pot Suzuki/Heck Sequence for the Synthesis of (E)-Stilbenes Featuring a Recyclable Silica-Supported Palladium Catalyst via a Multi-Component Reaction in 1,3-Propanediol". *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1993-2001.

145. Ali, M. A.; Kondo, K.; Tsuda, Y. "Synthesis and Nematocidal Activity of Hydroxystilbenes". *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 1130-1136.

146. Kormos, C. M.; Leadbeater, N. E. "Preparation of Nonsymmetrically Substituted Stilbenes in a One-Pot Two-Step Heck Strategy Using Ethene As a Reagent". *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3854-3858.
147. Denmark, S. E.; Butler, C. R. "Vinylolation of Aryl Bromides Using an Inexpensive Vinylpolysiloxane". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 63-66.
148. (a) Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-i. "Diversity-Oriented Synthesis of Multisubstituted Olefins through the Sequential Integration of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. 2-Pyridyldimethyl(vinyl)silane as a Versatile Platform for Olefin Synthesis". *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11577-11585; (b) Gordillo, A.; de Jesus, E.; Lopez-Mardomingo, C. "Consecutive Palladium-Catalyzed Hiyama-Heck Reactions in Aqueous Media Under Ligand-Free Conditions". *Chem. Commun.*, **2007**, 4056-4058; (c) Jeffery, T.; Ferber, B. t. "One-Pot Palladium-Catalyzed Highly Chemo-, Regio-, and Stereoselective Synthesis of *trans*-stilbene Derivatives. A Concise and Convenient Synthesis of Resveratrol". *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 193-197.
149. (a) Lew, A.; Chamberlin, A. R. "Blockers of Human T Cell Kv1.3 Potassium Channels Using de Novo Ligand Design and Solid-Phase Parallel Combinatorial Chemistry". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, 3267-3272; (b) Kang, S. S.; Cuendet, M.; Endringer, D. C.; Croy, V. L.; Pezzuto, J. M.; Lipton, M. A. "Synthesis and biological evaluation of a library of resveratrol analogues as inhibitors of COX-1, COX-2 and NF- $\kappa$ B". *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 1044-1054; (c) Kim, C.-B.; Cho, C.-H.; Jo, M. J.; Park, K. "Solid-Phase Synthesis of Unfunctionalized Arenes Via the Traceless Cleavage of Sulfonate Linkers". *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, *32*, 3655 - 3659; (d) Boggián, D. B.; Mata, E. G. "Efficient Alkene Synthesis on Solid Support Using the Julia-Kocienski Coupling". *Molec. Divers.*, **2010**, *14*, 847-853; (e) Chang, S.; Na, Y.; Shin, H. J.; Choi, E.; Jeong, L. S. "A Short and Efficient Synthetic Approach to Hydroxy (*E*)-stilbenoids Via Solid-Phase Cross Metathesis". *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7445-7448.
150. (a) Yu, K.-L.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. "Heck Reactions in Solid Phase Synthesis". *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8919-8922; (b) Hanessian, S.; Xie, F. "Exploring Functional and Molecular Diversity with Polymer, Bound *p*-Alkoxybenzyl Ethers - Scope and Applications of Preparatively Useful Organic Reactions". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 737-740.
151. Bräse, S.; Kirchhoff, J. H.; Kobberling, J. "Palladium-Catalysed Reactions in Solid Phase Organic Synthesis". *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 885-939.
152. Jeffery, T. "On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions". *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113-10130.
153. Nobre, S. M.; Muniz, M. N.; Seferin, M.; Da Silva, W. M.; Monteiro, A. L. "The Synthesis of Non-Symmetrical Stilbene Analogs of *Trans*-

Resveratrol Using the Same Pd Catalyst in a Sequential Double-Heck Arylation of Ethylene". *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, 25, 289-293.

154. Jutand, A. "Dual Role of Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Heck, Still, and Sonogashira Reactions". *Pure & Appl. Chem.*, **2004**, 76, 565-576.

155. "p-Iodophenol". *Org. Synth.*, **1935**, 39.

156. Monnereau, C.; Blart, E.; Odobel, F. "A Cheap and Efficient Method for Selective *para*-Iodination of Aniline Derivatives". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5421-5423.

157. Curiel, D.; Sanchez, G.; Ramirez de Arellano, C.; Tarraga, A.; Molina, P. "Combined Study of Anion Recognition by a Carbazole-Based Neutral Tripodal Receptor in a Competitive Environment". *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 1896-1904.

158. Armarego, W. F. L.; Perrin, D. D., "Purification of Laboratory Chemicals". Cuarta ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.

159. Christensen, J., "Advanced Chemtech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry, Advanced Chemtech". Louisville, Kentucky, **1998**.

160. Gaggini, F.; Porcheddu, A.; Reginato, G.; Rodriguez, M.; Taddei, M. "Colorimetric Tools for Solid-Phase Organic Synthesis". *J. Comb. Chem.*, **2004**, 6, 805-810.

161. Wu, L.; Li, B.-L.; Huang, Y.-Y.; Zhou, H.-F.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. "Phosphine Dendrimer-Stabilized Palladium Nanoparticles, a Highly Active and Recyclable Catalyst for the Suzuki-Miyaura Reaction and Hydrogenation". *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3605-3608.

162. Leowanawat, P.; Zhang, N.; Safi, M.; Hoffman, D. J.; Fryberger, M. C.; George, A.; Percec, V. "*trans*-Chloro(1-Naphthyl)bis(triphenylphosphine)nickel(II)/PCy<sub>3</sub> Catalyzed Cross-Coupling of Aryl and Heteroaryl Neopentylglycolboronates with Aryl and Heteroaryl Mesylates and Sulfamates at Room Temperature". *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2885-2892.

163. Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M. "Scope of the Two-Step, One-Pot Palladium-Catalyzed Borylation/Suzuki Cross-Coupling Reaction Utilizing Bis-Boronic Acid". *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8678-8688.

164. Zhao, H.; Wang, Y.; Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. "MCM-41-Supported Bidentate Phosphine Palladium(0) Complex as an Efficient Catalyst for the Heterogeneous Stille Reaction". *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7517-7523.

165. Manabe, K.; Ohba, M.; Matsushima, Y. "A Repetitive One-Step Method for Oligoarene Synthesis Using Catalyst-Controlled Chemoselective Cross-Coupling". *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2436-2439.

166. Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. "Use of Polymer-Supported Dialkylphosphinobiphenyl Ligands for Palladium-Catalyzed Amination and Suzuki Reactions". *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3820-3827.
167. Santra, S.; Hota, P. K.; Bhattacharyya, R.; Bera, P.; Ghosh, P.; Mandal, S. K. "Palladium Nanoparticles on Graphite Oxide: A Recyclable Catalyst for the Synthesis of Biaryl Cores". *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 2776-2789.
168. Catalano, A.; Carocci, A.; Di Mola, A.; Bruno, C.; Vanderheyden, P. M. L.; Franchini, C. "1-Pentanoyl-N-([2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-pyrrolidine-2-carboxamide: Investigation of Structural Variations". *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2011**, *344*, 617-626.
169. Papoian, V.; Minehan, T. "Palladium-Catalyzed Reactions of Arylindium Reagents Prepared Directly from Aryl Iodides and Indium Metal". *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7376-7379.
170. Gavryushin, A.; Kofink, C.; Manolikakes, G.; Knochel, P. "Efficient Cross-Coupling of Functionalized Arylzinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride–Diethyl Phosphite System". *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4871-4874.
171. Mor, M.; Rivara, S.; Lodola, A.; Plazzi, P. V.; Tarzia, G.; Duranti, A.; Tontini, A.; Piersanti, G.; Kathuria, S.; Piomelli, D. "Cyclohexylcarbamic Acid 3'- or 4'-Substituted Biphenyl-3-yl Esters as Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors: Synthesis, Quantitative Structure–Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies". *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 4998-5008.
172. Dai, W.-M.; Li, Y.; Zhang, Y.; Yue, C.; Wu, J. "Generation of an Aromatic Amide-Derived Phosphane (Aphos) Library by Self-Assisted Molecular Editing and Applications of Aphos in Room-Temperature Suzuki–Miyaura Reactions". *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5538-5554.
173. Jasch, H.; Höfling, S. B.; Heinrich, M. R. "Nucleophilic Substitutions and Radical Reactions of Phenylazocarboxylates". *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1520-1532.
174. Oster, A.; Hinsberger, S.; Werth, R.; Marchais-Oberwinkler, S.; Frotscher, M.; Hartmann, R. W. "Bicyclic Substituted Hydroxyphenylmethanones as Novel Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (17 $\beta$ -HSD1) for the Treatment of Estrogen-Dependent Diseases". *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8176-8186.
175. Leowanawat, P.; Zhang, N.; Resmerita, A.-M.; Rosen, B. M.; Percec, V. "Ni(COD)<sub>2</sub>/PCy<sub>3</sub> Catalyzed Cross-Coupling of Aryl and Heteroaryl Neopentylglycolboronates with Aryl and Heteroaryl Mesylates and Sulfamates in THF at Room Temperature". *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9946-9955.
176. Tian, J.; Moeller, K. D. "Electrochemically Assisted Heck Reactions". *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5381-5383.

177. Poeylout-Palena, A. A.; Testero, S. A.; Mata, E. G. "Solid-Supported Cross Metathesis and the Role of the Homodimerization of the Non-Immobilized Olefin". *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2024-2027.
178. Durantini, E. N. "Synthesis of Functional Olefins Using the Wittig-Horner Reaction in Different Media". *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 4201-4222.
179. Pavia, C.; Giacalone, F.; Bivona, L. A.; Salvo, A. M. P.; Petrucci, C.; Strappaveccia, G.; Vaccaro, L.; Aprile, C.; Gruttadauria, M. "Evidences of Release and Catch Mechanism in the Heck Reaction Catalyzed by Palladium Immobilized on Highly Cross-linked-supported Imidazolium Salts". *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, 387, 57-62.
180. Aun, C. E.; Clarkson, T. J.; Happer, D. A. R. "The Investigation of  $\pi$  Polarization Effects in Stilbazoles, Stilbazole Methiodides, and Styrylfurans by  $^{13}\text{C}$  NMR". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 12, 635-643.
181. Anthony, N. G.; Breen, D.; Clarke, J.; Donoghue, G.; Drummond, A. J.; Ellis, E. M.; Gemmell, C. G.; Helesbeux, J. J.; Hunter, I. S.; Khalaf, A. I.; Mackay, S. P.; Parkinson, J. A.; Suckling, C. J.; Waigh, R. D. "Antimicrobial Lexitropsins Containing Amide, Amidine, and Alkene Linking Groups". *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 6116-6125.