

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Reacción de acoplamiento entre ácidos borónicos y arilaldehídos: síntesis de derivados triarilmetanos

Memoria de Investigación

Máster en Química y Desarrollo Sostenible 2012-2013

David Diánez Collado

Don DAVID DIÁNEZ COLLADO

Estudiante del Máster en Química y Desarrollo Sostenible 2012-2013

PRESENTA

La memoria de investigación titulada “Reacción de acoplamiento entre ácidos borónicos y arilaldehídos: síntesis de derivados triarilmetanos”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. Alfredo Ballesteros Gimeno, quien autoriza su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 18 de Julio de 2013

Fdo. David Diánez Collado

Fdo. Dr. Alfredo Ballesteros Gimeno

Índice

Abreviaturas	13
Introducción	17
Capítulo 1: Antecedentes bibliográficos	25
1.1 : Reacciones de ácidos borónicos y arilaldehídos	25
1.2 : Síntesis de triarilmetanos	29
1.3 : Objetivo	35
Capítulo 2: Discusión de resultados	39
Conclusiones	57
Capítulo 3: Parte experimental	61
3.1: Condiciones generales	61
3.1.1 Condiciones generales de trabajo, disolventes y reactivos	61
3.1.2 Técnicas instrumentales	62
3.2: Reactivos de partida	63
3.3: Síntesis y purificación de triarilmetanos	64
3.4: Relación de productos	67
Anexo: Espectros de RMN	71
Bibliografía	77

Abreviaturas

Ac	Acetilo
ac.	acuoso
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
[Au(I)]	Complejo de oro (I)
Acac	Acetilacetato
°C	Grado centígrado
Cat	Catalizador
C ₃ F ₆ H ₂ O	Hexafluoroisopropanol
CH ₃ CN	Acetonitrilo
COD	Ciclooctadieno
Δ	Calefacción
DCE	1,2-dicloroetano
DME	Dimetoxietano
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
dppf	1,2-Bis(difenilfosfina)etano
e. e	Exceso enantiomérico
equiv.	equivalente
Et	Etilo
ET	Estado de transición
h	hora
Hz	Hertzio
iPr	Isopropilo
I ₂	Yodo
JohnPhos	(2-Bifenil)di-tert-butilfosfina
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
ml	mililitro
mmol	milimol
M	Molar
MeO	Metoxilo
MeOH	Metanol
Me ₂ CO	Acetona
MOP	2-(difenilfosfina)-1,10-binaftilo
MW	Calefacción para microondas (microwave)
NTf ₂	Triflimidato
Ph	Fenilo
Ph ₂ C ₂ O ₄	Peróxido de benzoílo
ppm	Partes por millón
r. t.	Temperatura ambiente
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SbF ₆ ⁻	Hexafluoroantimoniato
T	Temperatura
t	tiempo
THF	Tetrahidrofurano
Tf	Trifluorometilsulfonilo (triflilo)
Ts	p-toluensulfonilo

TLC
TMS
XPhos

Cromatografía de Capa Líquida
Trimetilsililo
2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Introducción

INTRODUCCIÓN A LOS ÁCIDOS BORÓNICOS

En las últimas décadas, los ácidos borónicos y sus derivados han ganado mucho peso como una de las primeras clases de intermedios sintéticos, con importantes usos en Química Médica. La fuerza con la que han emergido se debe a su condición de nucleófilos organometálicos privilegiados en una amplia variedad de reacciones catalizadas por metales de transición.¹

Los ácidos borónicos son compuestos orgánicos trivalentes que poseen un sustituyente alquilo y dos grupos hidroxilo, configurando una estructura plano-trigonal (Fig. 1). Son los productos de segunda oxidación de los boranos.

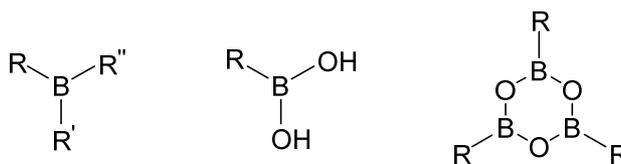


Figura 1: Estructuras del borano, ácido borónico y boroxina, respectivamente

La primera preparación y aislamiento de un ácido borónico fue publicada por Frankland, en 1860.² Casi un siglo más tarde (1977), el cristal ortorrómbico de la estructura de rayos X de los ácidos borónicos fue elucidado por Rettig y Trotter,³ que pudieron comprobar la asociación de unidades asimétricas dímeras, mediante enlaces de puentes de hidrógeno. Dichos dímeros se unen a otros cuatro, originando una capa infinita.

La creciente importancia de estos compuestos, ha justificado el desarrollo de métodos nuevos, suaves y eficientes para el acceso a una gran familia de compuestos. Son de

particular interés las síntesis de ácidos arilborónicos sustituidos con un amplio rango de grupos funcionales.



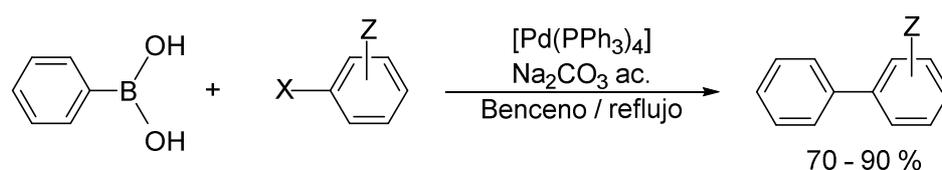
Esquema 1.1: Ecuación general de síntesis de derivados ácidos borónicos

Con tan solo seis electrones de valencia, la consiguiente deficiencia de dos electrones origina un átomo de boro con hibridación sp^2 , que posee un orbital p vacante que marca sus propiedades. Por ello, se utilizan como ácidos de Lewis orgánicos suaves. Debido a esta característica, los ácidos borónicos son capaces de coordinar moléculas básicas para completar el octete, originando aductos tetracoordinados. Por otra parte, las propiedades de los ácidos borónicos son muy dependientes de la naturaleza del resto carbonado unido al átomo de boro. Por ello, los distintos ácidos borónicos se clasifican en ácidos alquil, aril, alquenil o alquiniilborónicos, dependiendo del grupo carbonado unido al boro.

Además, debido a su compatibilidad con diferentes grupos funcionales, disponibilidad comercial, facilidad de funcionalización de algunos ácidos, la baja toxicidad del boro⁴ y su fácil degradación en el medio ambiente, los ácidos borónicos pueden ser vistos como compuestos “verdes”. Esta baja toxicidad se debe la baja solubilidad parcial de estos ácidos borónicos en agua y disolventes orgánicos.⁵ Además, los sustanciales avances en la química de los enlaces C-X y metalaciones C-H,⁶ confiere a estos ácidos importantes ventajas prácticas frente a otros compuestos organometálicos de Li, Mg, Sn, Al o Zn.

Desde el punto de vista de la Química Orgánica, las reacciones de formación de enlaces C-C son procesos importantes en la Química Sintética Moderna,⁷ ya que habitualmente es el paso clave en la formación de moléculas complejas o bioactivas. Esta característica se ha considerado vital en el desarrollo de una nueva generación de materiales orgánicos diseñados con nuevas propiedades electrónicas, mecánicas y ópticas. En este contexto, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd,⁸ entre diferentes tipos de compuestos organoborados y electrófilos orgánicos (haluros o derivados de triflatos⁹) en presencia de base, es una metodología de acoplamiento muy potente y general.¹⁰

Así, los ácidos borónicos han sido históricamente utilizados en síntesis de diversos enlaces C-C para la formación de estructuras que posean valor sintético como pueden ser, por ejemplo, las estructuras de tipo biarilo.¹¹ Esto se debe a que los compuestos C(sp²)-B y C(sp³)-B se acoplan fácilmente con electrófilos orgánicos para dar los correspondientes productos con altos rendimientos.



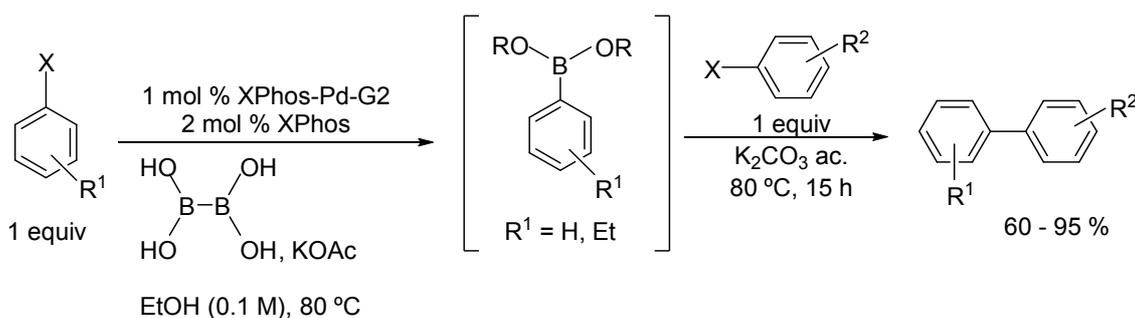
Esquema 1.2: Síntesis de biarilos por reacción de ácido fenilborónico con haluros aromáticos

Desde esta primera reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd (mostrada en el Esquema 1.2) entre un halogenuro de arilo y un ácido arilborónico, descrita en 1981,¹² este método ha emergido como una potente herramienta de síntesis tolerante a muchos grupos funcionales, para preparar derivados de biarilos. Sin embargo, este tipo de acoplamientos aún tiene algunas limitaciones debidas del uso

directo del ácido borónico. Entre sus limitaciones cabe mencionar el elevado coste de los reactivos y la posibilidad de descomposición de los ácidos borónicos en las condiciones de reacción. Además, algunos de los ácidos borónicos requeridos pueden ser no comerciales, lo cual añade lentitud y un mayor número de pasos a las diferentes síntesis.¹³

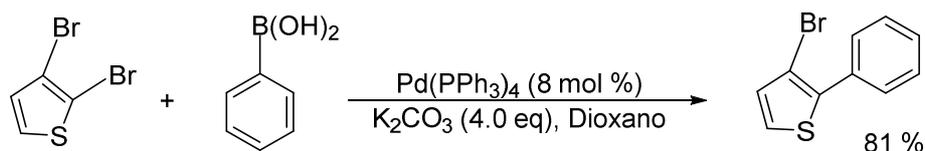
Durante los últimos años las reacciones de Suzuki-Miyaura han evolucionado mucho, y se han encontrado otros complejos de metales de transición, como los derivados de Rh o Ni¹⁴, que catalizan eficazmente la reacción de acoplamiento.

Además de la búsqueda de otros metales que catalizan estos procesos de formación de enlaces C-C, se han desarrollado variantes interesantes como la descrita por Molander, Kennedy y Trice,¹⁵ mostrada en el Esquema 1.3. En este caso, los autores realizan la síntesis del ácido borónico y el acoplamiento de forma consecutiva, utilizando el mismo catalizador de paladio.



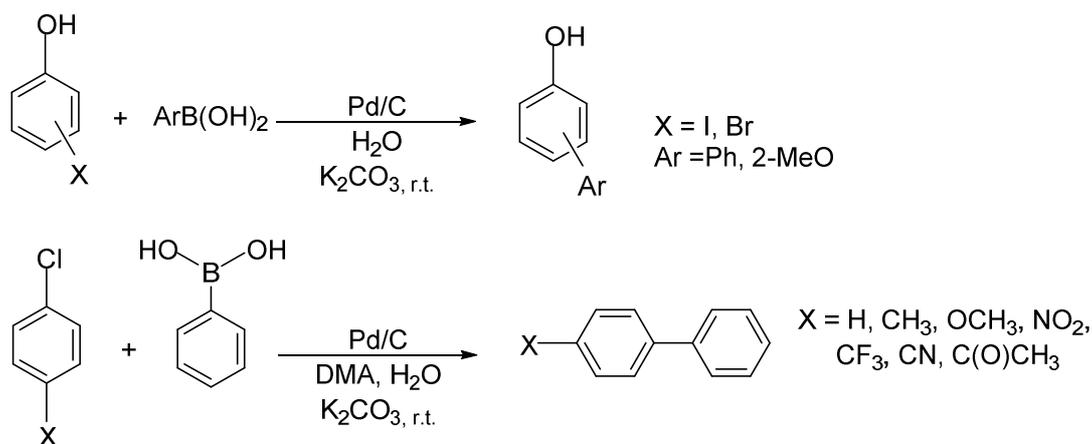
Esquema 1.3: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura de haluro con ácido bisborónico

Esta metodología Suzuki-Miyaura de acoplamiento no solamente se puede llevar a cabo con derivados de benceno, sino que también permite la síntesis de enlaces C-C de estructuras heterocíclicas,¹⁶ como el mostrado en el Esquema 1.4, a modo de ejemplo.



Esquema 1.4: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura de estructuras heterocíclicas

Otro de los avances reseñables en la reacción de Suzuki-Miyaura es la realización de la misma en agua usando simplemente Pd/C como catalizador.¹⁷ En el esquema 1.5 se muestran dos ejemplos. En el primero de ellos se lleva a cabo acoplamiento de bromuros o yoduros derivados de fenoles con diferentes ácidos arilborónicos; mientras que en el segundo, los cloruros de arilo que poseen diferentes sustituyentes tanto dadores como aceptores de densidad electrónica, se acoplan con ácido fenilborónico en condiciones similares.



Esquema 1.5: Acoplamiento de Suzuki-Miyaura en medios acuosos

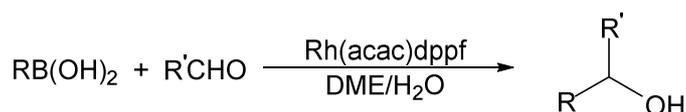
Capítulo 1:

Antecedentes Bibliográficos

1.1) REACCIONES DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y ARILALDEHÍDOS

La reacción de ácidos borónicos con aldehídos aromáticos catalizada por diferentes complejos de metales de transición conduce, generalmente, a derivados de diarilmetanol. Los diarilmetanoles¹⁸ constituyen una familia de compuestos importante en la síntesis de productos naturales y compuestos con actividad tanto biológica como farmacológica. Además, son compuestos útiles en la ciencia de los materiales.

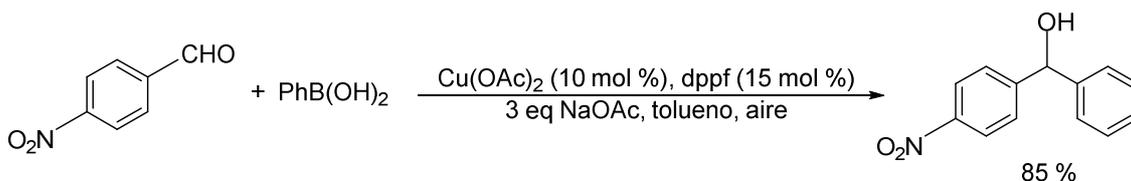
El primer ejemplo de adición de ácidos borónicos a aldehídos fue descrito en 1997¹⁹ por Miyaura. En el siguiente esquema se muestra esta reacción.



Esquema 1.1.1: Primer ejemplo de síntesis de diarilmetanol por reacción de arilaldehído con ácido arilborónico

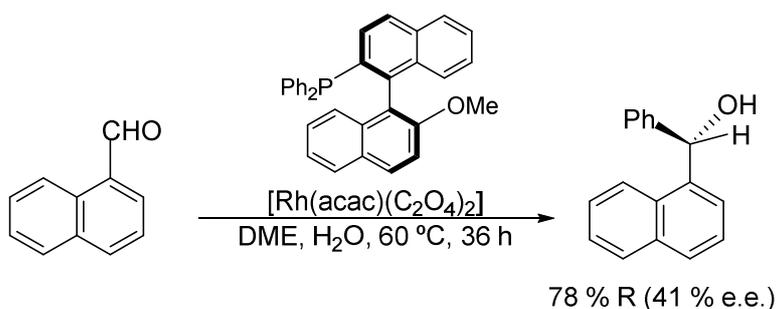
La reacción se puso a punto posteriormente para la adición de ácidos alquenilborónicos a aldehídos²⁰ y para la adición a cetonas²¹ de ácidos aril o alquenilborónicos catalizadas por complejos de rodio.²² Desde entonces, se han desarrollado varios métodos sintéticos que han utilizado tanto catalizadores de rodio como de paladio,²³ y que han permitido acceder a derivados de alcoholes con buen rendimiento. Debido al elevado precio de los catalizadores de rodio y paladio respecto a otros catalizadores de diferentes metales de transición, los esfuerzos se centraron en la búsqueda de una catálisis con otros metales más asequibles, como por ejemplo el Cu.

En este contexto se muestra en el Esquema 1.1.2 la síntesis de diarilmetanoles a partir de aldehídos y ácidos borónicos catalizada por complejos de cobre, descrita por el profesor Bolm y colaboradores.²⁴ En el ejemplo mostrado, el 4-nitrobenzaldehído reacciona con el ácido fenilborónico en tolueno al aire usando un complejo preparado in situ a partir de acetato de cobre.



Esquema 1.1.2: Síntesis de diarilmetanol por reacción de arilaldehído con ác. Arilborónico

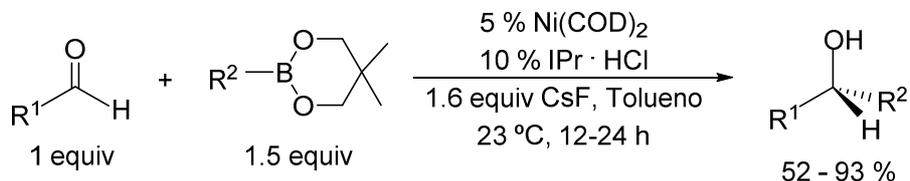
Este tipo de transformación también se ha descrito en su versión asimétrica.²⁵ Por ejemplo, complejos de rodio con ligandos quirales han mostrado una buena eficacia en esta transformación asimétrica. En el siguiente esquema se muestra la transformación catalizada por un complejo de Rh (S)-MeO-MOP que tiene lugar con exceso enantiomérico moderado.²⁶



Esquema 1.1.3: Síntesis de diarilmetanoles por catálisis asimétrica

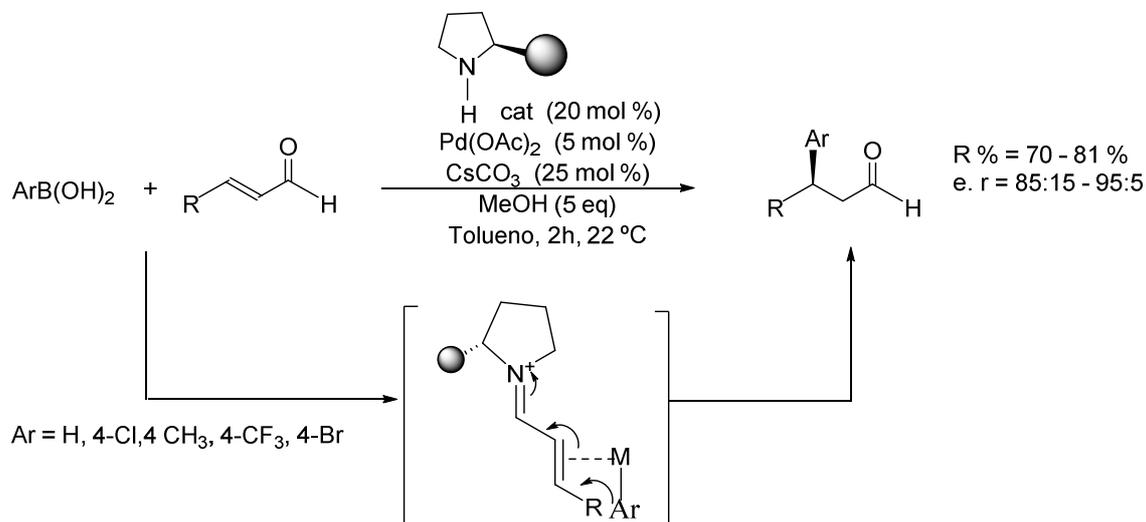
Al igual que en otras metodologías de acoplamiento cruzado, no solamente los ácidos borónicos son capaces de adicionarse a compuestos carbonílicos, sino que también otros derivados de boro se han utilizado en esta transformación. Así, los ésteres borónicos son especies útiles en estos procedimientos sintéticos. En el siguiente ejemplo se muestra

cómo un complejo de níquel cataliza la adición 1,2 de ésteres borónicos a aldehídos y cetonas desactivadas que poseen sustituyentes electronattractores en condiciones suaves²⁷.



Esquema 1.1.4: Síntesis de diarilmetanol por catálisis de Ni

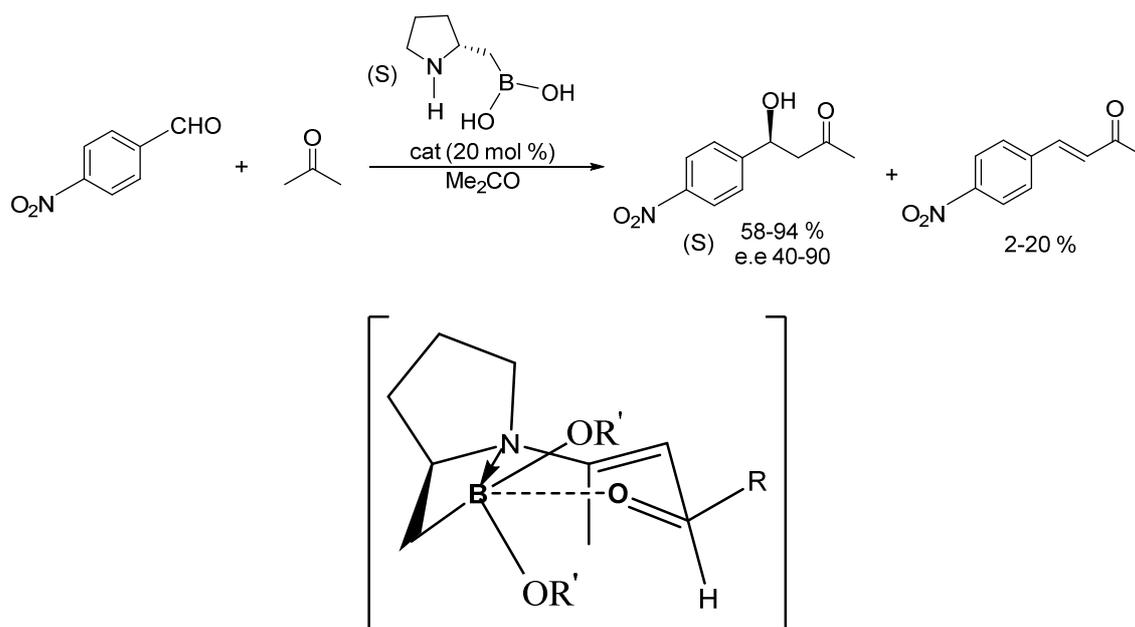
Además de las reacciones mostradas, se ha descrito la adición 1,4 de ácidos borónicos a aldehídos α,β -insaturados para dar lugar a derivados del propanal. En el siguiente esquema se muestra una adición por catálisis sinérgica con un complejo de paladio y derivados de la L-Prolina.²⁸ Los autores proponen la adición conjugada del derivado organometálico a la sal de imonio generada por reacción del aldehído y la amina.



Esquema 1.1.5: Reacción con catálisis dual a través de activación iminio

Otra aplicación de los ácidos borónicos en síntesis orgánica ha sido su uso como organocatalizadores. El interés de las moléculas orgánicas como organocatalizadores se debe a que proporcionan varias ventajas como son el bajo coste y toxicidad, y su alta

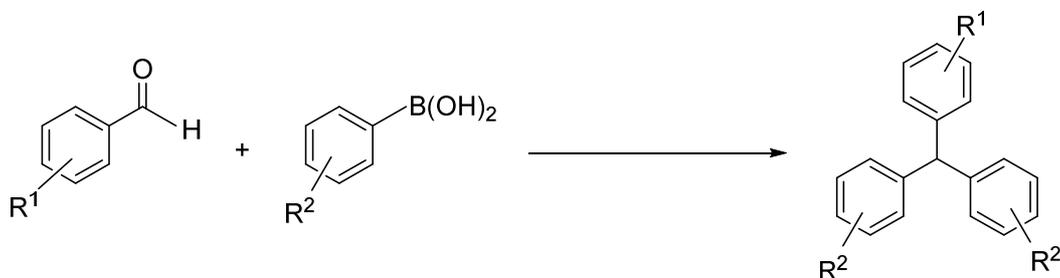
tolerancia a los distintos grupos funcionales. La ventaja más significativa de la organocatálisis deriva de su facilidad de modificación estructural. Los compuestos organoborados poseen muchas de las ventajas que presentan los organocatalizadores. Así, recientemente se han utilizado derivados de prolina que presentan un ácido borónico en su estructura como organocatalizadores en reacciones de tipo aldólica²⁹ (Esquema 1.1.6).



Esquema 1.1.6: Reacción organocatalítica con un derivado de ácido borónico, y ET propuesto

1.2) SÍNTESIS DE TRIARILMETANOS

La reducción total del carbonilo de un aldehído por adición de los grupos arilo origina la formación de estructuras de triarilmetano (Esquema 1.2.1).



Esquema 1.2.1: Reacción general de síntesis y estructura de derivados de triarilmetano.

Desde el descubrimiento del radical trifenilmetilo por Gomberg en 1900,³⁰ los derivados de triarilmetano han atraído una fuerte atención en el mundo de la Síntesis Orgánica, debido a la presencia de su estructura en arquitecturas supramoleculares, agentes fotocromos, moléculas de interés farmacéutico o compuestos biológicamente activos³¹ (especies antitumorales, antituberculosis, antioxidantes, antiviruses o actividad antiinflamatoria). Esto origina que la síntesis de estas estructuras haya sido ampliamente desarrollada en diferentes aplicaciones de la Química Sintética, Química Médica e Industria Química.

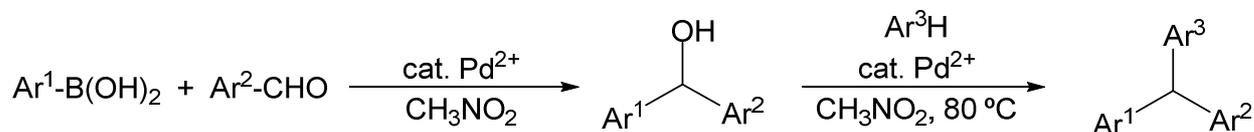
Durante la pasada década, los avances en la síntesis catalítica de triarilmetanos se ha basado en dos aproximaciones:

- Arilaciones tipo Friedel-Crafts de diarilmetanoles, método directo para la síntesis de estas estructuras.

- Reacciones de acoplamiento³² entre carbonatos de diarilmetilo de ácidos borónicos con magnesianos u organozínicos catalizadas por Pd, que han sido estudiadas extensivamente. Las propiedades de los ácidos organoborónicos han conseguido hacer del acoplamiento de Suzuki la metodología más interesante.

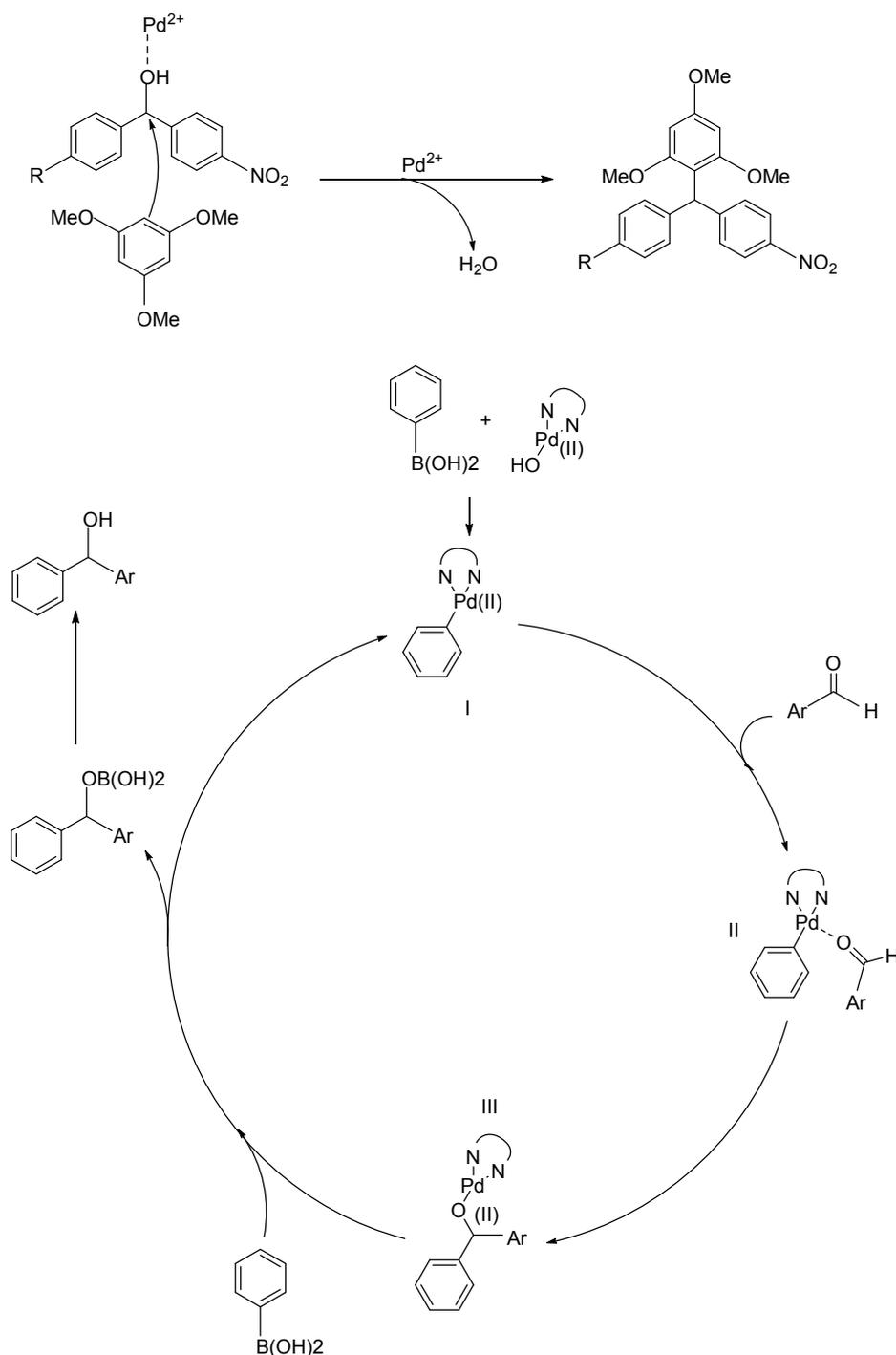
Aunque estos métodos gozan de gran popularidad, ambos tienen inconvenientes. Las arilaciones Friedel-Crafts tienen significativas limitaciones electrónicas y estéricas, estando limitadas a nucleófilos ricos en electrones y no impedidos estéricamente. Presentan, además, problemas de regioselectividad o sobresustitución, que hacen que decaiga la efectividad de la transformación. Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado requieren prefuncionalización de las distintas partes del acoplamiento, con posible formación de especies de homoacoplamiento.

La primera síntesis de compuestos triarilmetanos, aportada por Miyaura,³³ era capaz de adicionar catalíticamente ácidos arilborónicos a aldehídos, con valores moderados de ee en su versión asimétrica. Esta síntesis originaba un paso intermedio³⁴ de creación de diarilmetanol.



Esquema 1.2.2: Reacción de formación de triarilmetanos mediante diarilmetanol intermedio

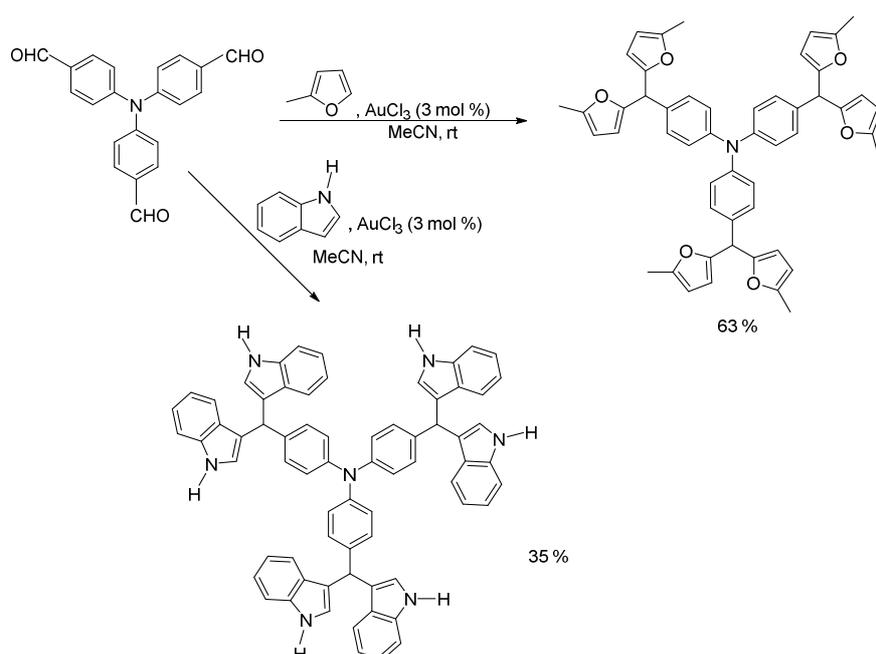
Complejos catiónicos de Pd (II) catalizan la adición de ácidos arilborónicos a aldehídos, con baja carga de catalizador, y altos rendimientos. También se encuentran un buen número de catalizadores de Rh que son eficaces en esta transformación, más raros respecto a los protocolos con Pd como catalizador. Esto se debe a que las especies de arilrodio son más nucleófilas y capaces de adicionarse a electrófilos que las especies de paladio, más electrófilas.



Esquema 1.2.3: Ciclo catalítico de la especie arilpaladio para síntesis de triarilmetano

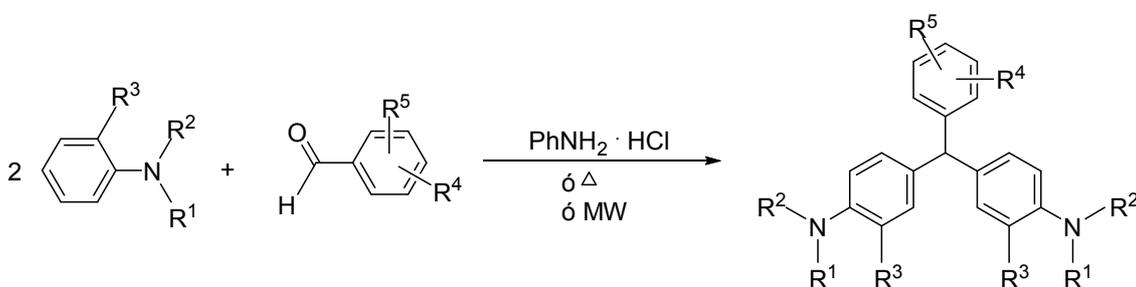
En este ejemplo mostrado se propone un mecanismo para la adición de ácidos borónicos a arilaldehídos, que comienza con una transmetalación entre el ácido borónico y el catalizador de paladio, dando la especie I. La posterior coordinación del arilaldehído genera la especie II, en las que se produce la adición del enlace C-Pd al grupo carbonilo. La especie diarilmetoxipaladio experimenta transmetalación con los ácidos borónicos, seguida de protonólisis, para regenerar la especie del ciclo catalítico. Una vez que el diarilmetanol ya ha sido formado, el grupo hidroxilo es activado por la especie catiónica Pd (II) mientras el areno rico en electrones se adiciona para generar triarilmetano en un proceso de tipo Friedel- Crafts.

Otra ruta de síntesis de triarilmetanos es el acoplamiento directo de aldehídos y arilos o heteroarilos ricos en densidad electrónica, catalizada por especies de Au (III).³⁵ Esta metodología permite una amplia funcionalización de anillos, e incluso obtener estructuras dendríticas como la mostrada a continuación.



Esquema 1.2.4: Reacción hacia arquitecturas dendríticas

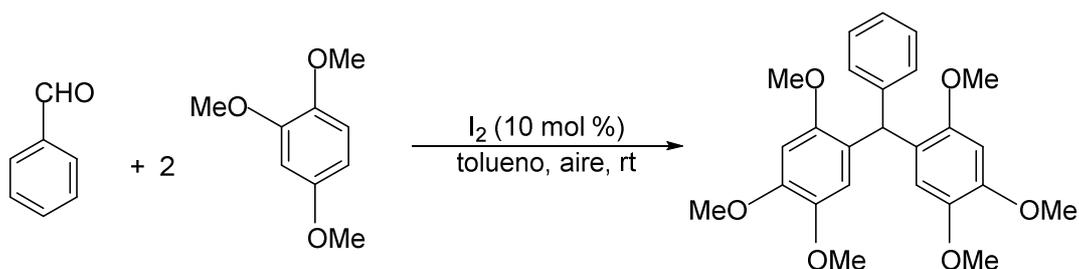
La calefacción de aldehídos aromáticos y derivados de anilina catalizada por clorhidrato de anilina proporciona otra ruta de acceso a triarilmetanos nitrógeno sustituidos,³⁶ como los mostrados en el siguiente Esquema 1.2.5. Estos compuestos son útiles como antifúngicos, para síntesis de polímeros, inhibidores de corrosión y en ciencia de materiales. Estos grupos nitrogenados originan versatilidad para muchas transformaciones sintéticas posteriores.



Esquema 1.2.5: Reacción de formación de triarilmetanos funcionalizados

Estas metodologías están basadas en la activación del aldehído y arilación directa ó catalizadas por metal, y disponen de ventajas frente a las reacciones principales de acoplamiento.

Otro ejemplo interesante es el siguiente. En este caso se usa I₂ como activante, de precio barato, y condiciones no tóxicas y medioambientalmente óptimas.³⁷

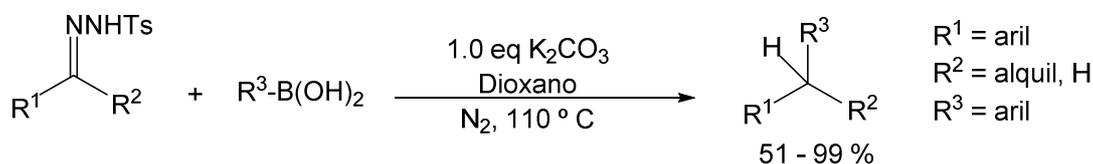


Esquema 1.2.6: Formación de triarilmetanos por activación con yodo

Además, estas transformaciones pueden ser realizadas por otros tipos de sistemas activantes, como son $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$,³⁸ o diversos ácidos de Lewis como son las especies $\text{Bi}(\text{OTf})_3$,³⁹ $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ⁴⁰ ó $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ⁴¹ y resinas como el Nafión.⁴²

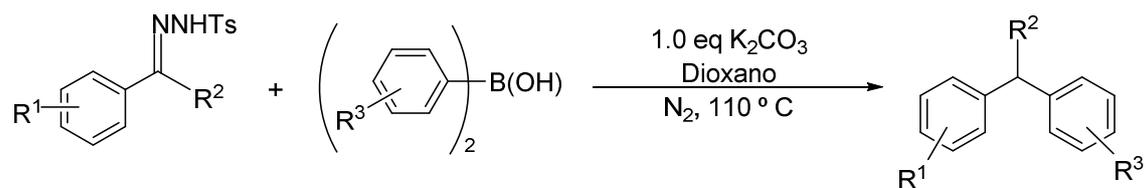
Una vez revisadas algunas de las metodologías catalíticas anteriores, es importante reseñar la existencia de otras metodologías “verdes”, libres de catalizadores, para la síntesis de estos mismos compuestos.

En 2009, Barluenga y Valdés⁴³ consiguieron realizar la síntesis de derivados de arilmetanos mediante un nuevo acoplamiento reductivo entre tosilhidrazonas y ácidos borónicos, bajo suaves condiciones, tal y como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 1.2.7: Reacción de arilmetanos con tosilhidrazonas.

Posteriormente, siguiendo esta metodología se pudo comprobar que derivados de ácidos borónicos, como los ácidos diarilborónicos, triarilboranos o tetraarilboratos también eran compuestos útiles para este tipo de reacción⁴⁴ frente a las tosilhidrazonas.



Esquema 1.2.8: Reacción de ácidos diarilborónicos con ariltosilhidrazonas

1.3) OBJETIVOS

En el apartado 1.2 se ha mostrado una visión general acerca de los antecedentes bibliográficos existentes sobre las reacciones de formación de los derivados de triarilmetano (Fig. 2).

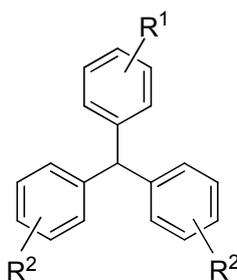
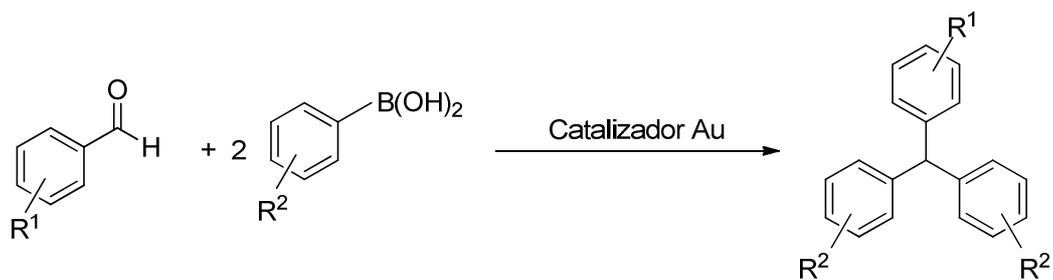


Figura 2: Derivado de triarilmetano

Como se ha mostrado en los antecedentes, este tipo de compuestos pueden sintetizarse a través de transformaciones de diversa índole, como pueden ser reacciones catalizadas por metal de transición, ácidos de Lewis, sales inorgánicas, yodo, sistemas ácido-sílica, sistemas reductores, o asistidos por reactivos de Grignard o microondas.

En este caso, dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en la catálisis con complejos de Au (I), los distintos conocimientos adquiridos tras sucesivas investigaciones concernientes a distintas reactividades de reducción de derivados carbonílicos (o imínicos), y la experiencia en el uso de ácidos borónicos hacia la formación de derivados triarilmetanos, se planteó la posibilidad de investigar la capacidad de dichos ácidos borónicos para convertirse en especies dadoras de grupos arilo (tras desboronización) con el fin de acometer una síntesis “one-pot” mediante el acoplamiento reductor de arilaldehídos con ácidos borónicos, catalizada por complejos de oro.



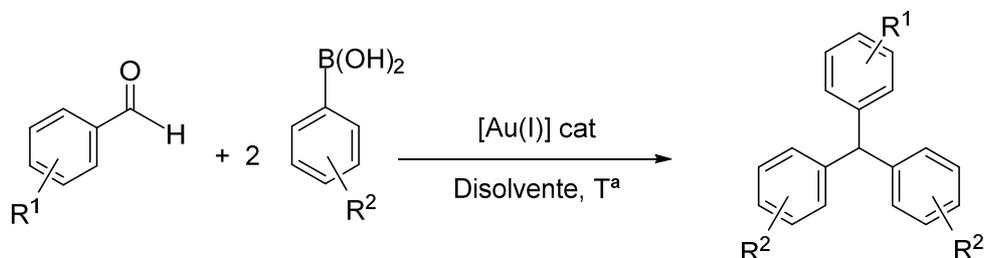
Esquema 1.3.1: Reacción de acoplamiento reductor a investigar

En la memoria de investigación se describen los ensayos preliminares realizados en el laboratorio, y se analizan los resultados alcanzados en la obtención de diferentes triarilmetanos.

Capítulo 2:

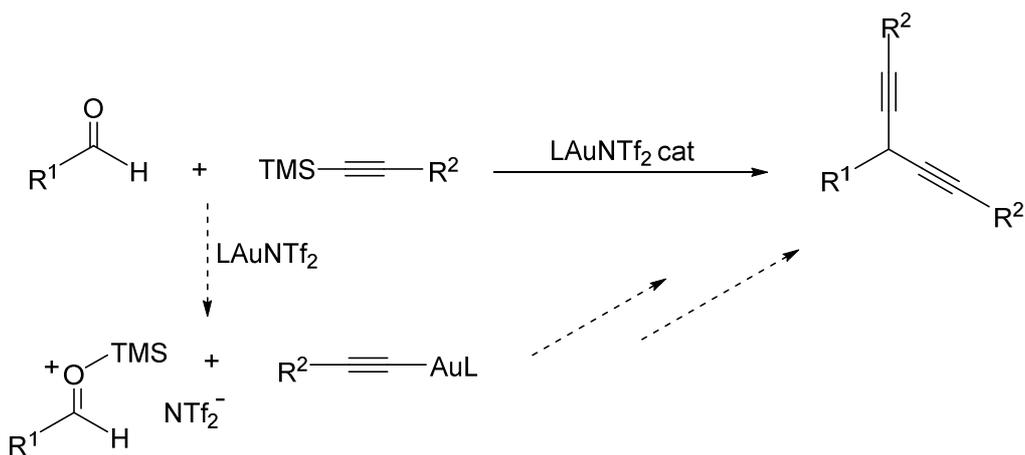
Discusión de resultados

Según lo indicado en el apartado de objetivos, se propone investigar la reacción de acoplamiento reductor de ácidos borónicos y arilaldehídos mediante una reacción “one-pot” catalizado por complejos de Au (I). A diferencia de otros trabajos que utilizan ácidos borónicos, tan solo requeriría una etapa.



Esquema 2.1: Ecuación general propuesta

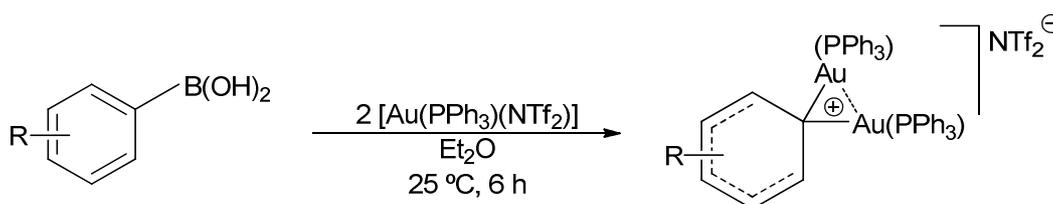
Basándonos en el trabajo previo de síntesis de derivados de 1,4-diinos⁴⁵ a través de acoplamiento reductor de alquínilsilanos a aldehídos (Esquema 2.2) llevado a cabo en nuestro grupo de investigación, se decidió investigar si era posible un acoplamiento reductor mediante transferencia de grupos arilo desde ácidos borónicos catalizado por complejos de oro (I).



Esquema 2.2: Síntesis de 1,4-diinos por acoplamiento reductor

En la reacción de formación de 1,4-diinios se produce una adición sucesiva de grupos alquínilo al carbonilo del aldehído, originando su reducción. Los estudios llevados a cabo indican que en primer lugar se produce la formación de un acetiluro de oro (I), que con la activación del grupo carbonilo del aldehído por el $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ formado se aumentaría la electrofilia, y de este modo, favorecer la adición del acetiluro de oro. El siliéter propargílico formado es susceptible de sufrir una nueva activación, para dar el producto final.

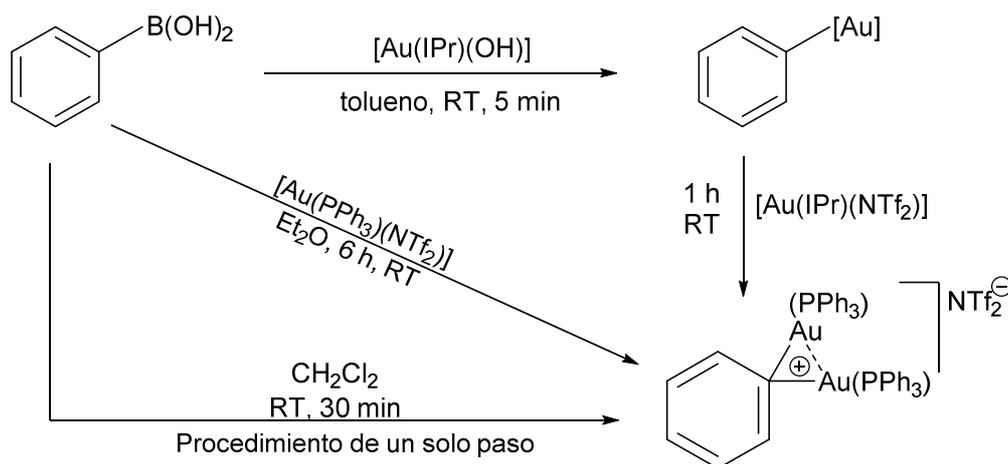
Recientemente, Nolan y colaboradores han descrito la preparación de complejos areno gem-diaurados a partir de ácidos borónicos⁴⁶ (Esquema 2.3).



Esquema 2.3: Formación de la especie gem-diaurada en ácidos arilborónicos

Estos complejos dinucleares de oro se conocen desde los años setenta,⁴⁷ y durante mucho tiempo se han considerado como una mera curiosidad. Sin embargo, en 2009 Gagné y colaboradores observaron la formación de especies diauradas como “resting state” en la reacción de hidroarilación de alenos.⁴⁸ La observación y aislamiento de estas especies dinucleares de oro ha atraído la atención de la comunidad científica desde entonces y se han encontrado en diferentes procesos catalíticos con complejos de oro (I).

La preparación de las especies diauradas, con frecuencia, involucra procedimientos tediosos e indirectos, sin embargo, Gray⁴⁹ y colaboradores desarrollaron una metodología para transmetalizar ácidos borónicos con $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Br}]$ usando CsCO_3 en alcohol isopropílico para formar especies mononucleares de oro.



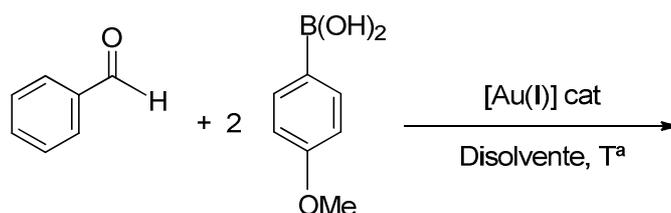
Esquema 2.4: Reacciones de formación de la especie gem-diaurada

Como limitación, se ha de decir que se debe usar de 1.1 a 2 equivalentes de ácido borónico para que la reacción tenga lugar. La ventaja es que esta especie es tolerante a sustancias orgánicas con grupos funcionales como p-metoxi, p-flúor ó p-nitro.

Además, es necesario considerar que la especie areno gem-diaurada es un estado no activo del catalizador, que se encuentra en equilibrio con el complejo areno-oro que podría atacar al carbono electrofílico de un aldehído, de forma similar a la encontrada para los acetiluros de oro.

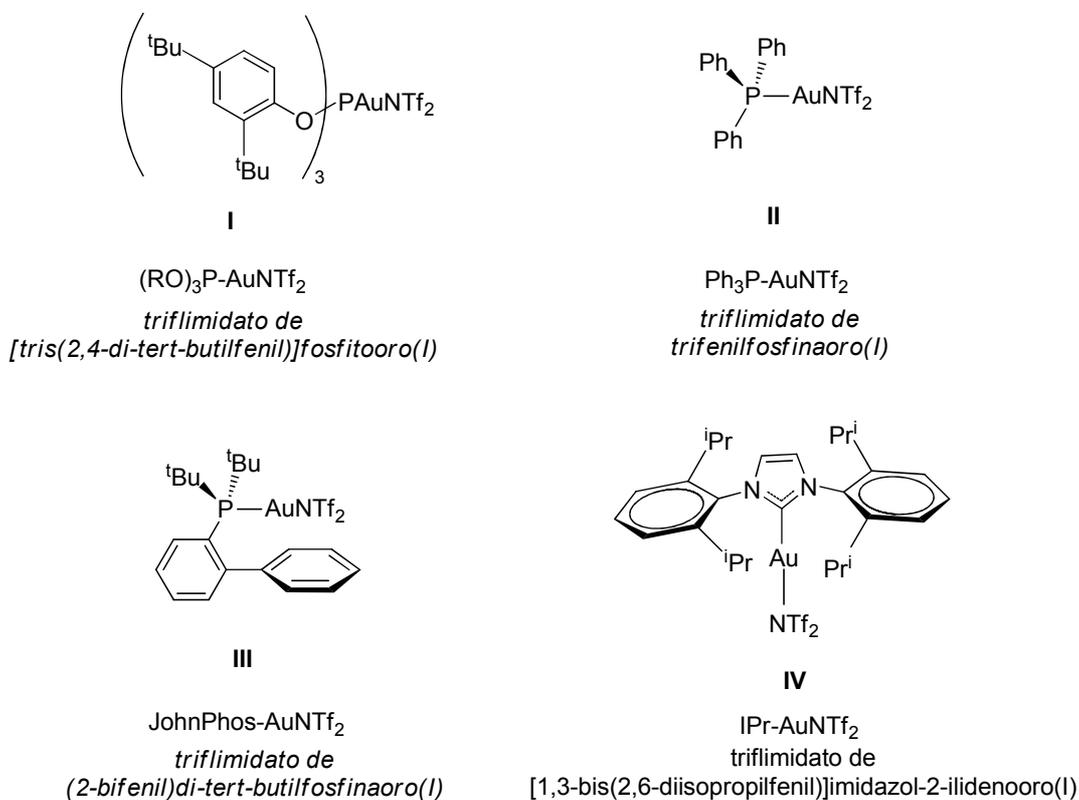
Reacciones con catalizadores de Oro (I)

Así, el estudio de la diarilación de arilaldehídos con ácidos borónicos catalizado por complejos de oro se inició con una primera exploración de las condiciones de reacción. Para ello, se utilizaron como sustratos de partida, el benzaldehído, y dos equivalentes de ácido *p*-metoxiborónico y diferentes catalizadores de oro.



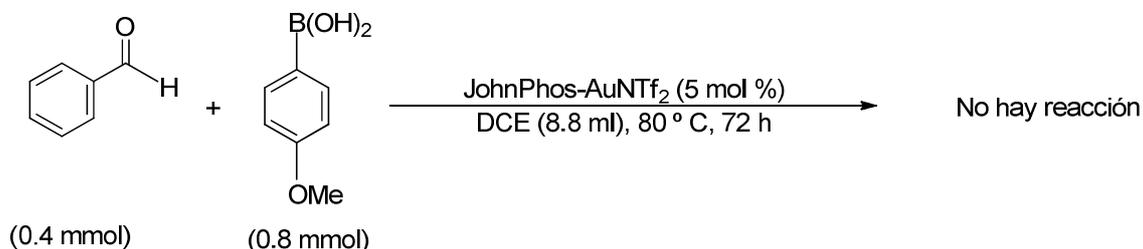
Esquema 2.5: Primera reacción de formación de triarilmetano

Como catalizadores de oro (I) se eligieron cuatro, que son representativos en lo que a características electrónicas y estéricas se refiere, y que se muestra en el Esquema 2.6.



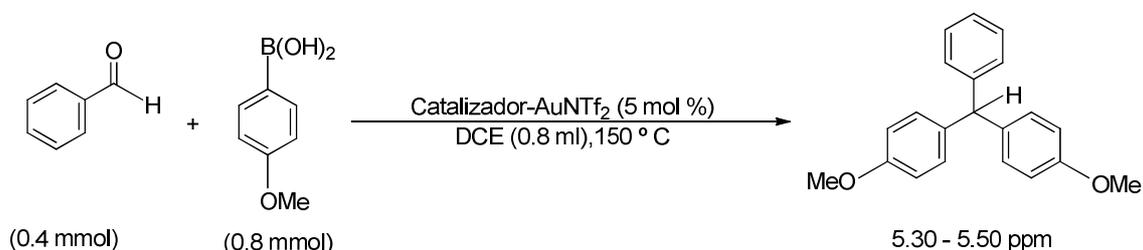
Esquema 2.6: Complejos de Au(I) utilizados como catalizadores

En la primera prueba se eligió como disolvente dicloroetano, que fue el disolvente de elección en las primeras reacciones. En el esquema 2.7 se indican las condiciones de este primer ensayo.



Esquema 2.7: Condiciones iniciales de reacción en el primer ensayo

El volumen de disolvente utilizado en esta reacción fue el necesario para la completa disolución del ácido borónico a temperatura ambiente. Este elevado volumen se debe a que el ácido borónico es muy poco soluble en DCE. Tras el seguimiento y comprobación del avance de reacción por Cromatografía de Capa Fina (TLC) y las pruebas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se comprobó que no se producía ninguna transformación. Debido a ello, se pensó en llevar a cabo las reacciones a mayor temperatura (150 °C) en tubo sellado y calefacción con microondas. Para ello, fue necesario disminuir el volumen de disolvente en los siguientes ensayos hasta 0.8 ml observándose que a partir de 80 °C, la disolución del ácido borónico era prácticamente completa en DCE.



Esquema 2.8: Condiciones de reacción en los ensayos a 150 °C

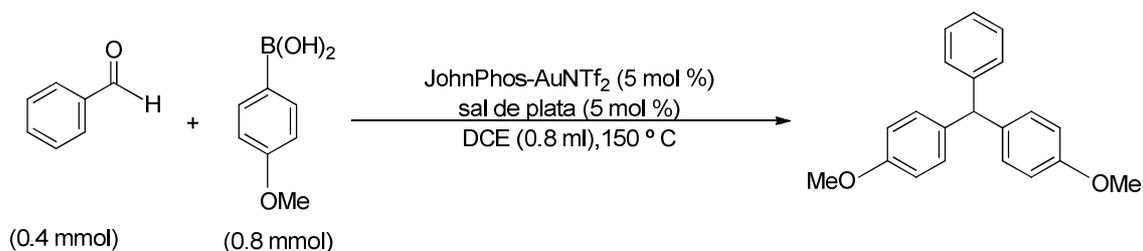
Cuando se llevaron a cabo, en estas condiciones, diferentes ensayos con catalizadores de oro (I), se encontró que en todos los casos se producía la formación de bis(4-metoxifenil)fenilmetano mostrado en el Esquema 2.8, con rendimientos bajos. Los resultados de esta transformación se recogen en la Tabla 1 y muestran pequeñas variaciones en el rendimiento, dependiendo del catalizador utilizado.

Catalizador	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (% R)
(RO) ₃ P-AuNTf ₂	2h/MW	20 % ^a
Ph ₃ P-AuNTf ₂	2h/MW	18 % ^a
IPr-AuNTf ₂	2h/MW	21 %
JohnPhos-AuNTf ₂	2h/MW	24 % ^a
IPr-Au(OH)	2h/MW	1 % ^a
JohnPhos-AuNTf ₂	16 h	27 % ^a

^a patrón interno acetanilida

Tabla 1: Ensayos realizados con distinta catálisis de Au(I), a 150 °C

Sobre la base de estos resultados se tomó JohnPhos-AuNTf₂ como catalizador de referencia y se pasó a analizar la influencia de contra-anión del complejo catiónico de oro (I). Para ello se llevó a cabo un tratamiento previo de una disolución del complejo de oro (I) JohnPhos-AuCl con las sales de plata indicadas en la Tabla 2, y se procedió a la adición de los reactivos y posterior calefacción a 150 °C (Esquema 2.9 – Tabla 2).



Esquema 2.9: Condiciones de reacción en los ensayos con sales de plata

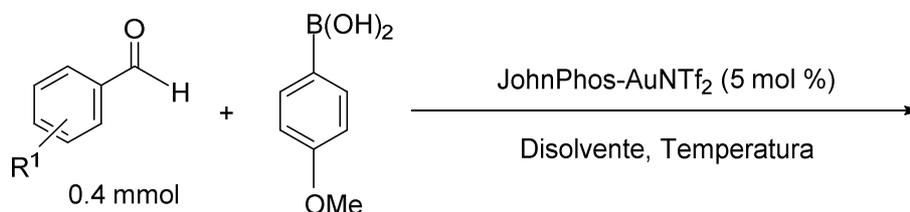
Catalizador	Tiempo de reacción	Rendimiento (R %)
JhonPhos-AuCl/AgOTs	2h/MW	-
JhonPhos-AuCl/AgOTf	2h/MW	10% ^a
JhonPhos-AuCl/AgSbF ₆	2h/MW	16% ^a

^a patrón interno acetanilida

Tabla 2: Ensayos realizados con catalizador JohnPhos-AuNTf₂ y sales de plata, a 150 °C

Los resultados no mejoraron, e incluso en el caso del uso del anión tosilato no se obtuvo producto de reacción.

A continuación se procedió a analizar el efecto del disolvente (Esquema 2.10). Los disolventes ensayados fueron acetonitrilo, dioxano y acetato de etilo. Con ninguno de ellos se mejoraron los resultados obtenidos en dicloroetano con el complejo de oro (I), tal y como se muestra en la Tabla 3.



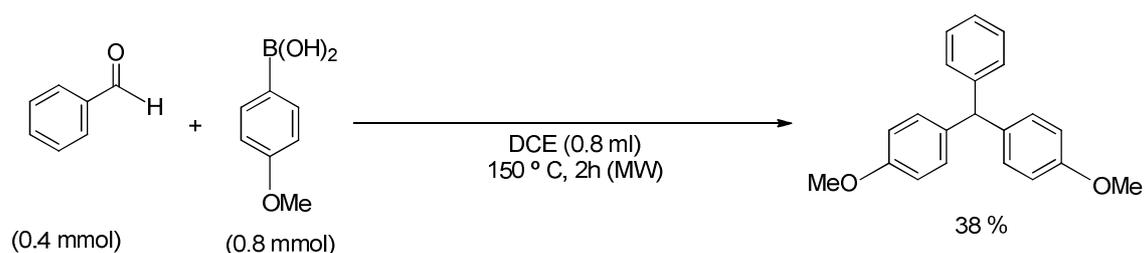
Esquema 2.10: Condiciones de reacción en los ensayos con otros disolventes en estas reacciones

R ¹	mmol ácido	disolvente	volumen	tiempo	temperatura	aditivo	Rendimiento
CH ₃	1	MeCN	2.0 ml	24 h	80° C	-	-
H	0.8	MeCN	0.8 ml	12 h	80 °C	-	trazas
H	1	Dioxano	0.8 ml	2 h	150 °C	-	4 % ^a
H	1	AcOEt	0.8 ml	2 h	150 °C	-	-

^a patrón interno acetanilida

Tabla 3: Ensayos realizados con catálisis de Au(I) en otro disolvente.

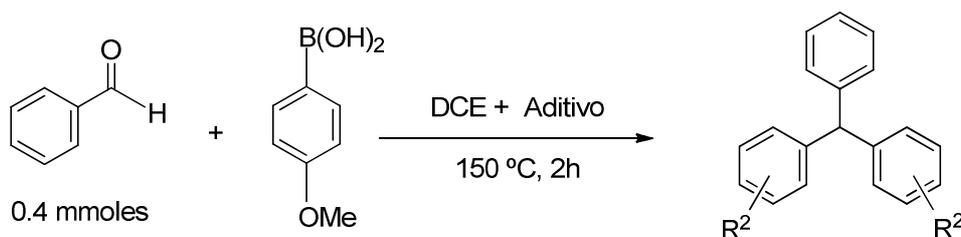
Para comparar el efecto en la reacción de actividad del catalizador, se procedió a llevar a cabo una reacción en las condiciones estándar, en ausencia de catalizador. Esta prueba en blanco contenía todas las especies presentes en la reacción, salvo el catalizador, que no fue adicionado. Para ello, fue utilizado un vial nuevo de MW con un imán igualmente nuevo, para evitar de este modo posibles residuos metálicos en alguno de los materiales utilizados.



Esquema 2.11: Condiciones de reacción en los ensayos de blanco

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se observó la formación del mismo producto que en las transformaciones llevadas a cabo con catalizador de oro (I). Además, el rendimiento de la transformación fue ligeramente superior. A partir de este momento, se llevaron a cabo los siguientes ensayos en ausencia de catalizador, añadiendo como ventaja a esta metodología el cumplimiento de uno de los puntos de la “Química Verde”.

Debido a que los valores del rendimiento no eran buenos, se estudió la influencia de aditivos en la reacción con el fin de aumentar los rendimientos de la transformación. Los valores alcanzados hasta ahora se recogen en la Tabla 4.



Esquema 2.12: Reacción de acoplamiento reductor en DCE

Entrada	mmol ácido	volumen	vol. aditivo	aditivo	Rendimiento
1	0.8	0.7	0.1	DMF	-
2	1.2	0.7	0.1	CH ₃ CN	21 % ^a
3	1	0.7	0.1	C ₃ F ₆ H ₂ O	30 % ^a
4	1	0.7	0.3	C ₃ F ₆ H ₂ O	14 % ^a
5	1	1.6 ml	-	Ph ₂ C ₂ O ₄	-

^a patrón interno acetanilida

Tabla 4: Aditivos añadidos a la reacción de acoplamiento reductor, en DCE

En la entrada 1 y la entrada 2 se utiliza aditivos polares, uno de ellos el acetonitrilo CH₃CN con mayor capacidad coordinante. Se utiliza como co-disolvente coordinante, en pequeña proporción frente al volumen de DCE. Tan solo en la entrada 2 se consigue un rendimiento de reacción apreciable.

Las entradas 3 y 4 son dos reacciones llevadas a cabo con hexafluoroisopropanol C₃F₆H₂O en el medio para comprobar si la transferencia de arilos se llevaba a cabo por la eliminación del grupo borato, formado en la consiguiente coordinación del grupo alcohol. En la entrada 4 se pone algo más de un equivalente de alcohol, mientras que en la entrada 3 se introducen dos equivalentes. Ambas reacciones llegaron a un rendimiento apreciable, sin embargo, inferior al obtenido con DCE como único disolvente (38 %).

La entrada 5 hace referencia a este mismo ensayo realizado en presencia de una especie generadora de radicales, peróxido de benzoilo $\text{Ph}_2\text{C}_2\text{O}_4$, con la que se pretendía comprobar si había variación en el rendimiento de reacción. Como posibilidad, se creía en la hipótesis de que la reacción transcurriese a través de un mecanismo de radicales, que necesitaba de un iniciador de radicales, para propagar dicha reacción.

Con los resultados anteriores, se puede concluir que los aditivos ensayados hasta ahora no han mejorado los resultados. Estas reacciones se engloban en la siguiente tabla.

mmol ácido	disolvente	volumen	aditivo	Vol. aditivo	Rendimiento
1	DCE	0.7	$\text{C}_3\text{F}_6\text{H}_2\text{O}$	0.3	14 % ^a
1.2	DCE	0.7	MeCN	0.1	21 % ^a
1	DCE	0.7	$\text{C}_3\text{F}_6\text{H}_2\text{O}$	0.1	30 %
0.8	DCE	0.8	-	-	38 % ^a

^a patrón interno acetanilida

Tabla 5: Resumen de transformación con rendimiento cercano o superior al 20 %

Además de los aditivos se ensayaron otros disolventes. Éstos fueron usados en la misma reacción en ausencia de catalizadores o aditivos (Esquema 2.13, Tabla 6).



Esquema 2.13: Reacción con uso de otros disolventes, en ausencia de catalizador

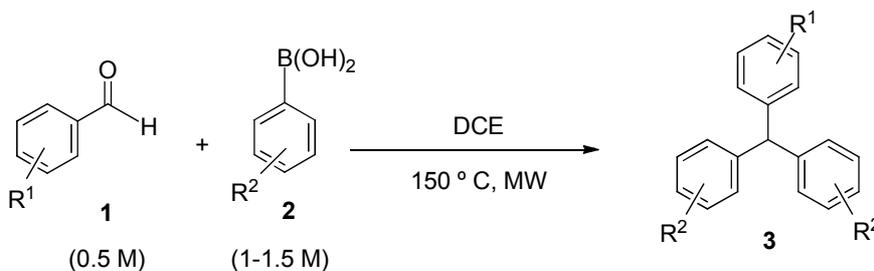
R ¹	mmol ácido	disolvente	volumen	Rendimiento
H	0.8	THF	0.8 ml	-
H	1	THF	0.8 ml	-
H	1	AcOEt	0.8 ml	-
H	0.8	AcOEt	0.8 ml	-
H	0.8	C ₃ F ₆ H ₂ O	1.6 ml	-
MeO	1	Tolueno	4.0 ml	-
H	1	AcOEt	4.0 ml	-
H	1	Tolueno	0.8 ml	30 % ^a
H	1.2	H ₂ O	0.8 ml	14 % ^a

^a patrón interno acetanilida

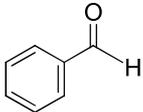
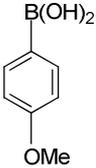
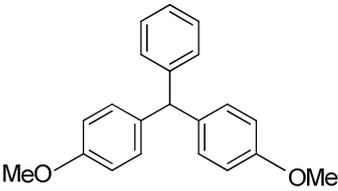
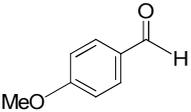
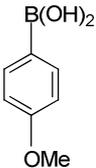
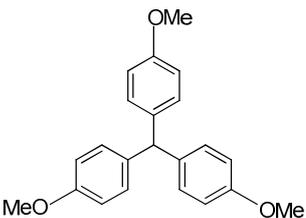
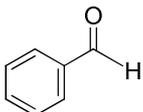
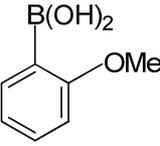
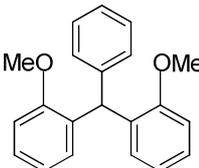
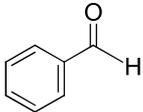
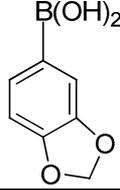
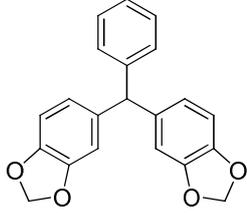
Tabla 6: Reacciones sin catalizador con otros disolventes

Los resultados de estas reacciones no mejoraron, en ningún caso, los obtenidos con DCE como disolvente, por lo que se siguió usando éste como el disolvente principal.

A continuación se procedió a analizar la posible generalidad de esta reacción. Para ello se aplicaron las mejores condiciones encontradas hasta este momento con diferentes sustratos de partida. Los resultados obtenidos hasta este momento se resumen en la siguiente Tabla 7, según el Esquema 2.14.



Esquema 2.14: Productos obtenidos para distintos aldehídos y ácidos borónicos.

<i>Entrada</i>	<i>Aldehído</i>	<i>Nº</i>	<i>Ácido borónico</i>	<i>Nº</i>	<i>Tiempo de reacción</i>	<i>Producto</i>	<i>Nº</i>	<i>3 (R%)</i>
1		1a		2a	2 h		3aa	33 (38 ^a)
2		1b		2a	38 h (170 ° C) arena		3ba	25
3		1a		2b	2 h		3ab	31
4		1a		2c	38 h (170 ° C) arena		3ac	24

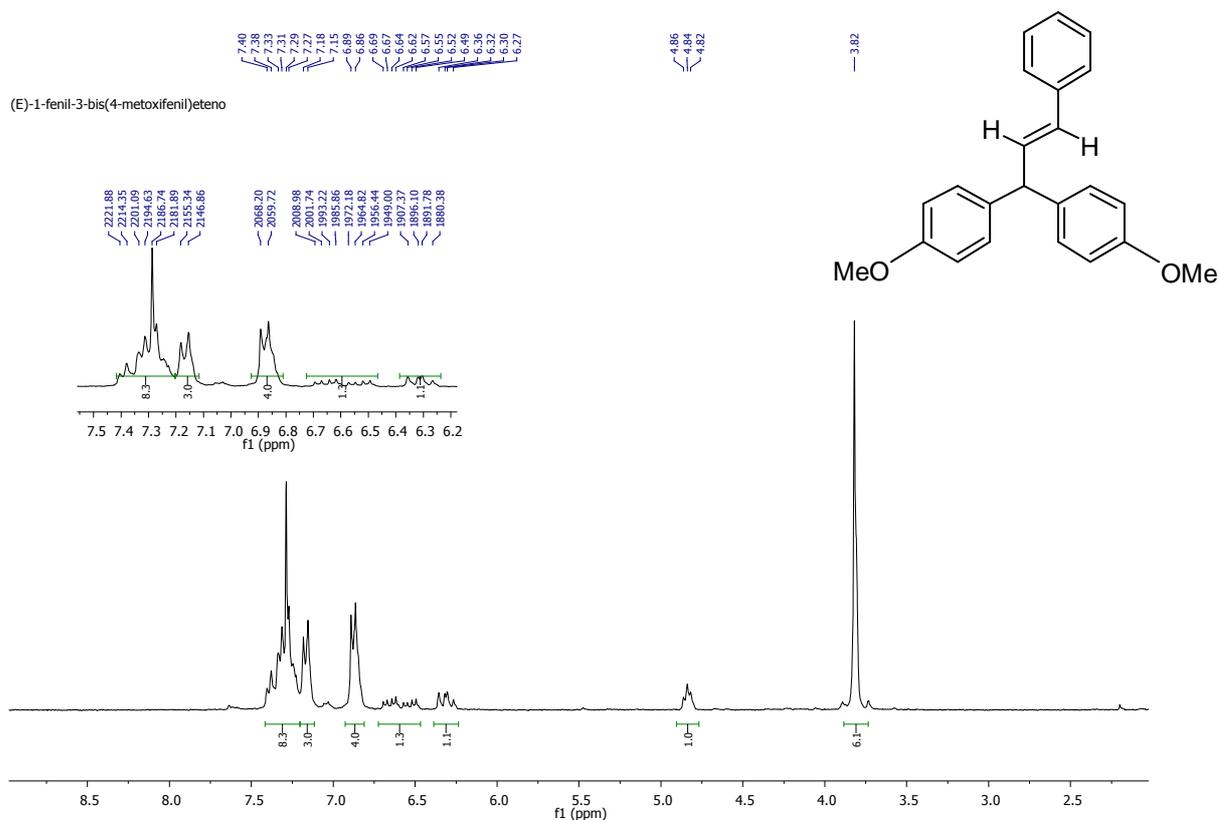
^a patrón interno acetanilida

Tabla 7: Rendimientos de los diferentes productos obtenidos en ausencia de catalizador

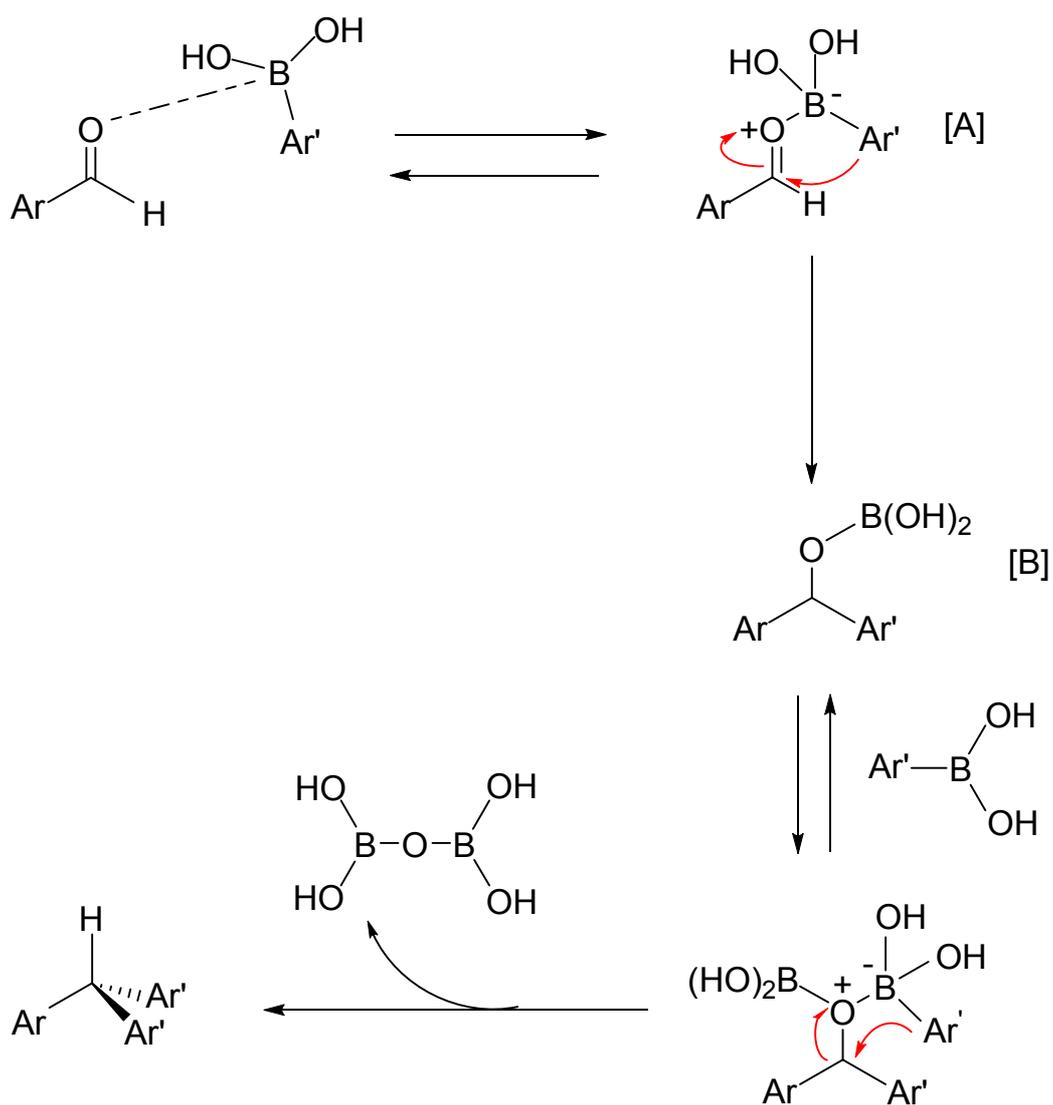
Hasta la escritura de este Trabajo Fin de Máster, se ha encontrado que los ácidos borónicos con sustituyentes dadores de densidad electrónica, son los únicos que dan lugar a productos de reacción con benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído. El uso de aldehídos con sustituyentes atractores de electrones no ha conducido a productos de reacción definidos.

Además de estos aldehídos, se ha ensayado la reacción con cinamaldehído. Este aldehído parece que reacciona en el mismo sentido que los aldehídos aromáticos. De esta reacción se ha podido, aislar de una mezcla compleja, un compuesto con bajo rendimiento y cuyo espectro de ^1H -RMN se muestra a continuación.

En el espectro se aprecian las señales correspondientes a los dos grupos MeO como un singulete a 3.82 ppm. El hidrógeno del carbono trisustituído aparece como un triplete a 4.84 ppm y los hidrógenos olefinicos a 6.27-6.32 ppm y 6.49-6.69 ppm. Con estos datos únicamente, es difícil asignar la estructura de forma inequívoca, pero se puede indicar que los datos que se poseen en este momento apuntan hacia esa estructura, que lógicamente es necesario confirmar con otros ensayos analíticos.



Hasta el momento no se han realizado estudios mecanísticos, por lo que se ha contemplado una aproximación o propuesta mecanística del acoplamiento reductor de arilaldehídos con ácido arilborónico, que se muestra en el Esquema 2. 15.



Esquema 2.15: Mecanismo propuesto de acoplamiento reductor

El mecanismo de acoplamiento reductivo podría iniciarse con una interacción ácido-base de Lewis entre el carbonilo y el boro del ácido borónico, para generar el complejo de tipo [A].⁵⁰ En esta especie se puede producir una migración del grupo Ar sobre el carbono carbonílico activado para dar el nuevo intermedio [B]. A continuación, el intermedio [B] puede evolucionar hacia el producto final a través de una nueva reacción ácido-base que activa el carbono bencílico seguido de migración del resto arilo procedente del ácido borónico, originando así el derivado triarilmetano tras la eliminación de la especie de boro.

Conclusiones

1. En esta Memoria de Trabajo Fin de Máster se describe una sencilla metodología de síntesis de derivados triarilmetano por reacción de arilaldehídos y ácidos arilborónicos. Esta metodología supone un acoplamiento reductor del enlace carbonílico del aldehído por transferencia de grupos arilo con rendimientos moderados.
2. El proceso supone un acoplamiento reductor de aldehídos aromáticos con ácidos borónicos, no descrito hasta ahora en la bibliografía.
3. La transformación se lleva a cabo con ácidos borónicos comerciales, en ausencia de catalizadores metálicos añadidos, que hacen de esta reacción una metodología muy acorde con los principios de la Química Verde.

Capítulo 3:

Parte experimental

3. 1) CONDICIONES GENERALES

3. 1. 1) Condiciones generales de trabajo, disolventes y reactivos

Las reacciones de síntesis de triarilmetanos fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de argón (99.9999%) en viales de microondas compatibles con el aparato de marca Biotage, modelo Initiator 2.5. Los viales de vidrio fueron lavados, secados y reutilizados, para su reutilización en los diferentes ensayos.

Puntualmente, algunos de esos ensayos fueron llevados a cabo en pruebas con calefacción térmica, en un sistema tipo carrusel RR98030 Carousel Reaction StationTM de Radleys Discovery Technologies, con 12 reactores.

Los reactivos comerciales de partida se adquirieron con el mejor grado de pureza disponible y, en algunos casos, fueron purificados como se indica en el apartado 3.2 del presente capítulo.

Los disolventes empleados en las reacciones fueron usados en condiciones anhidras, secos, extraídos de una fuente de recogida de los extractos destilados, que eran recogidos en atmósfera inerte de N₂. En cuanto a los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones, fueron adquiridos comercialmente con grado de pureza analítico, y utilizados sin previa purificación.

Las fracciones orgánicas procedentes de los procesos de extracción fueron secadas con sulfato de sodio anhidro.

La cromatografía de capa fina (TLC) se efectuó en placas de aluminio con un recubrimiento de gel de sílice con indicador F₂₅₄. Éstas se revelaron mediante exposición a la luz ultravioleta, siendo sumergidas en disoluciones colorantes de ácido fosfomolibdico, con posterior calentamiento con pistola de aire. Puntualmente en algunos revelados, se utilizó un revelador de I₂, sumergiendo la placa en gel de sílice sobre la que se embebió una fracción de I₂. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh).

3. 1. 2) Técnicas instrumentales

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-400 y Bruker AV-400. Los desplazamientos químicos, δ , están expresados en partes por millón, ppm, utilizando como referencia el tetrametilsilano (TMS) en el caso de los espectros de ¹H- RMN, o la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de ¹³C-RMN.

Las constantes de acoplamiento, J, de las señales de ¹H se expresan en hercios (Hz). Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de dichas señales son las siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete) y m (multiplete). La multiplicidad de las señales de ¹³C se determinó mediante experimentos de tipo DEPT-135 y DEPT-90.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi Tottoli.

3. 2) REACTIVOS DE PARTIDA

3. 2. 1) Métodos de purificación de los aldehídos de partida

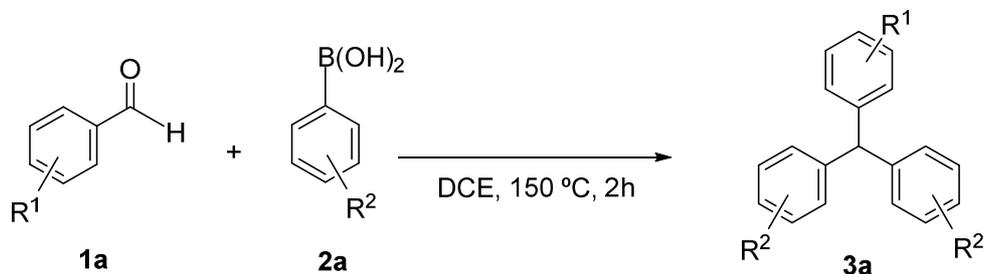
Los aldehídos líquidos se purificaron por destilación a presión reducida (aproximadamente 6 mm Hg) recogiendo en un schlenck de válvula de 25 ml. Una vez terminada la destilación, el sistema se rellenó con argón. De esta manera, el reactivo aldehído fue almacenado, a 5 °C, protegido de la luz y de la oxidación.

3. 2. 2) Uso de los ácidos borónicos

Los derivados de ácido borónico utilizados en las reacciones eran completamente comerciales, por lo que se procedía según las recomendaciones del fabricante, a ser almacenados en la nevera después de cada uso. Estos botes comerciales de 1g eran protegidos con Parafilm[®], rodeando la junta del vidrio con el tapón, para evitar la entrada de humedad.

3. 3) SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE TRIARILMETANOS

La reacción se lleva a cabo en las condiciones que figuran en el Esquema 3.3.1:



Esquema 3.3.1: Reacción de síntesis de triarilmetanos

En un matraz de boca ancha y válvula, se conecta una vía de argón. Se introduce un vial de microondas, diseñado para llevar a cabo reacciones entre 0.5 y 2.0 ml, en el matraz y se cierra con un tapón de goma. Se abre la vía de argón y la válvula del matraz, y se somete al matraz a tres ciclos de vacío y argón, deteniendo el sistema en flujo de argón. De esta manera, el vial en su interior se dispone bajo atmósfera del gas inerte. Sin cerrar la válvula ni la vía, se quita el tapón de goma y se coloca un borboteador acoplado, para comprobar visualmente en todo momento el flujo de gas.

Con el vial introducido adecuadamente en la atmósfera de gas inerte, se pesan 0.4 mmol del ácido borónico derivado en una balanza de pesado Ghaus Adventurer AR 2140 y se adicionan cuidadosamente sobre el vial colocado en el interior del matraz, tras retirar el borboteador en flujo, con la vía abierta. Tras la adición, el borboteador es colocado nuevamente en su posición, de manera rápida.

A continuación, se coge rápidamente el vial y se sella con un tapón septum propio de los viales utilizados. El sólido ha quedado introducido en el vial, en atmósfera inerte.

Utilizando una aguja hipodérmica y un adaptador, se realizan 3 ciclos de evacuación y rellenado del vial con argón. Manteniendo este flujo de argón, se introducen en el interior 0.8 ml de dicloroetano y el volumen de aldehído, en este orden. El aldehído se adiciona mediante una jeringuilla Hamilton de 100 μ l a través del septum del vial. Debido a la posible oxidación de algunos de los aldehídos utilizados, la medida del volumen ha de realizarse en el interior de un matraz de boca y válvula, conectado a la vía de flujo de gas inerte argón.

Inmediatamente después de la adición del último reactivo, se calienta el vial en el interior del aparato microondas, debidamente programado según los parámetros requeridos, como son la temperatura, tiempo de reacción y nivel de absorción dependiendo del disolvente. La reacción se lleva a cabo en el aparato y, una vez que termina el tiempo de reacción programado, la temperatura desciende lentamente hasta alcanzar una temperatura inferior a la temperatura de seguridad del equipo (50 °C) tras la que el vial es liberado.

Entonces, se abre la tapa y se trasvasa el contenido a un embudo de extracción, arrastrando los sólidos adheridos a las paredes del vial con agua y dietiléter. Se adicionan 5 ml de agua al embudo y se extrae con éter (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se lavan con agua (2 x 3 ml) y la fase orgánica final se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se elimina el disolvente del filtrado en el rotavapor. El residuo se seca a vacío.

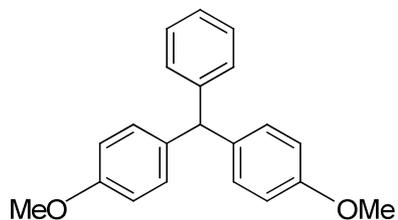
El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna, en una columna de 2.5 cm de diámetro, empaquetada con 6 g de gel de sílice. El crudo de reacción se carga en la columna embebido en una pequeña porción de sílice, tras la adición de dicha sílice a

la disolución del crudo en dicloroetano. Se elimina el disolvente del matraz en el rotavapor, con la ayuda de un quitaespumas, y las trazas resultantes a presión reducida en la rotatoria, quedando la sílice preparada para ser cargada como frente de columna.

El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna con el eluyente indicado para cada caso, tras ser comprobada la óptima separación mediante la visualización en las placas de TLC realizadas. Los productos puros se guardan protegidos de la luz, a 5 °C, con el tapón sellado con Parafilm[®].

3. 4) RELACIÓN DE PRODUCTOS

3aa: Bis(4-metoxifenil)(fenil)metano

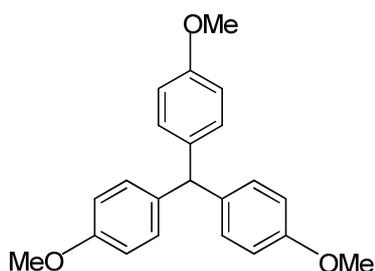


Eluyente: Hex : AcOEt 40 : 1
R_f: 0.14
Rendimiento: 33 %
Aspecto: sólido blanco
Punto de fusión: 102 - 104 °C
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O₂
Peso Molecular: 304.3898 g/mol

¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 ppm (s, 6H), 5.49 ppm (s, 1H), 6.86 (d, J= 8.4 Hz, 4H), 7.06 ppm (d, J= 8.4 Hz, 4H), 7.14 ppm (d, J= 7.3 Hz, 2H), 7.24 ppm (d, J=6.9 Hz, 1H) y 7.31 ppm (t, J= 6.6 Hz y J= 7.5 Hz, 2H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 55,16 ppm (CH), 55.21 ppm (O-CH₃), 113.61 ppm (CH), 126.12 ppm (CH), 128.22 ppm (CH), 129.27 ppm (CH), 130.25 ppm (CH), 136.43 ppm (C), 144.57 ppm (C) y 157.93 ppm (C).

3ba: Tris(4-metoxifenil)metano

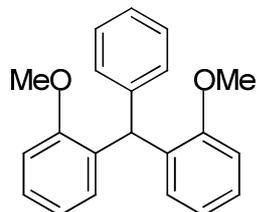


Eluyente: Hex : AcOEt 40 : 1
R_f: 0.08
Rendimiento: 25 %
Aspecto: sólido anaranjado
Punto de fusión: 62 -63 °C
Fórmula molecular: C₂₂H₂₂O₃
Peso Molecular: 334.4162 g/mol

¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.80 ppm (s, 6H), 5.42 ppm (s, 1H), 6.83 ppm (d, J= 6.6 Hz, 6H) y 7.03 (s, J= 8.4 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 54.33 ppm (CH), 55.22 ppm (O-CH₃), 113.59 ppm (CH), 130.18 ppm (CH), 136.78 ppm (C) y 157.89 ppm (C).

3ab: Bis(2-metoxifenil)fenilmetano

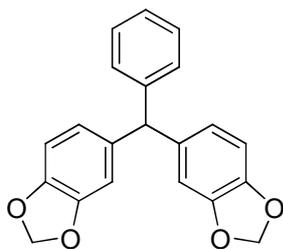


Eluyente: Hex : AcOEt 40 : 1
R_f: 0.11
Rendimiento: 31 %
Aspecto: sólido blanco
Punto de fusión: 89 – 92 °C
Fórmula molecular: C₂₁H₂₀O₂
Peso Molecular: 304.3898 g/mol

¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.74 ppm (s, 3H), 3.81 ppm (s, 3H), 5.90 ppm (s, 1H), 6.79-6.92 ppm (m, 5H), 7.02 ppm (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.11 ppm (d, J= 6.8 Hz, 2H) y 7.16-7.32 ppm (m, 5H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 48.71 ppm (CH), 55.18 ppm (CH₃), 55.60 ppm (CH₃), 110.65 ppm (CH), 113.61 ppm (CH), 120.36 ppm (CH), 126.12 ppm (CH), 127.41 ppm (CH), 128.04 ppm (CH), 129.33 ppm (CH), 130.25 ppm (CH), 130.34 ppm (CH), 133.10 ppm (C), 136.14 ppm (C), 144.37 ppm (C), 157.22 ppm (C) y 157.92 ppm (C).

3ac: Bis(3,4-metilenodioxifenil)(fenil)metano



Eluyente: Hex : AcOEt 40 : 1
R_f: 0.11
Rendimiento: 24 %
Aspecto: sólido anaranjado
Punto de fusión: 94 – 98 °C
Fórmula molecular: C₂₁H₁₆O₄
Peso Molecular: 332.3566 g/mol

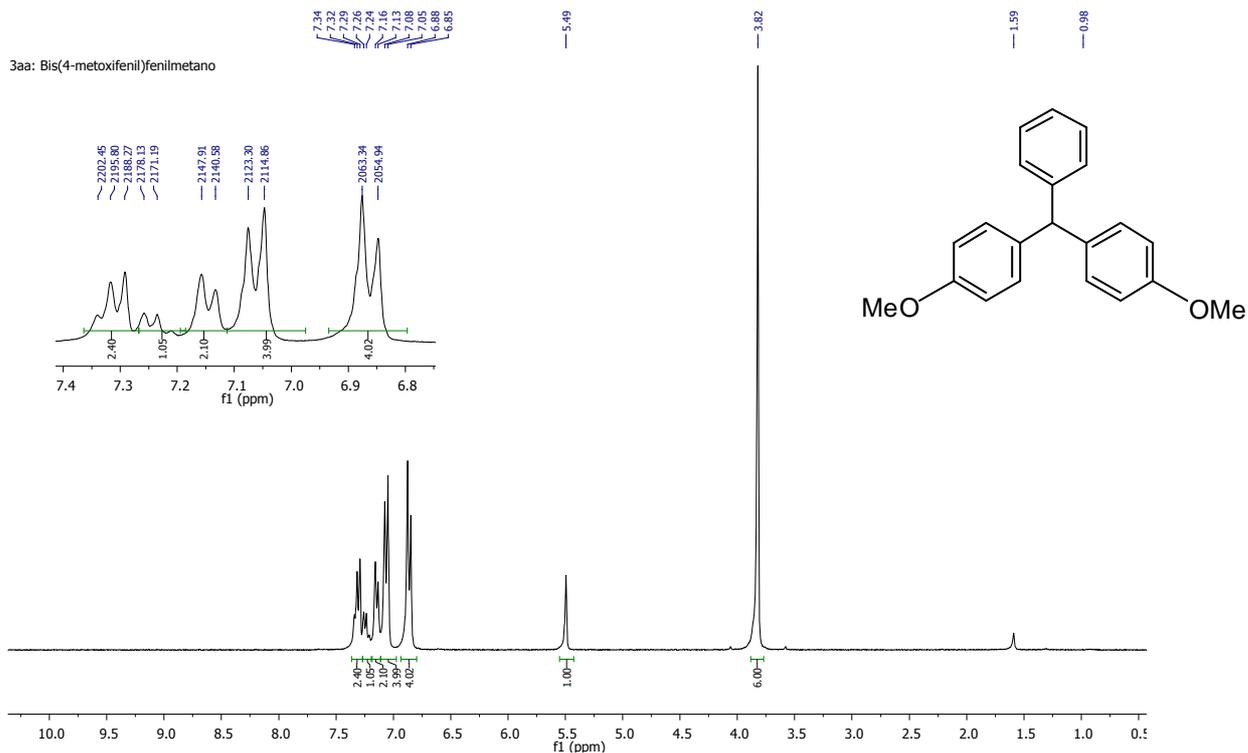
¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.40 ppm (s, 1H), 5.95 ppm (s, 4H), 6.55-6.66 ppm (m, 4H), 6.75 ppm (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.13 ppm (d, J=7.0 Hz, 2H) y 7.19-7.35 ppm (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 56.14 ppm (CH), 100.92 ppm (CH₂), 107.92 ppm (CH), 109.84 ppm (CH), 122.38 ppm (CH), 126.35 ppm (CH), 128.31 ppm (CH), 129.39 ppm (CH), 137.97 ppm (C), 143.98 ppm (C), 145.98 ppm (C) y 147.68 ppm (C).

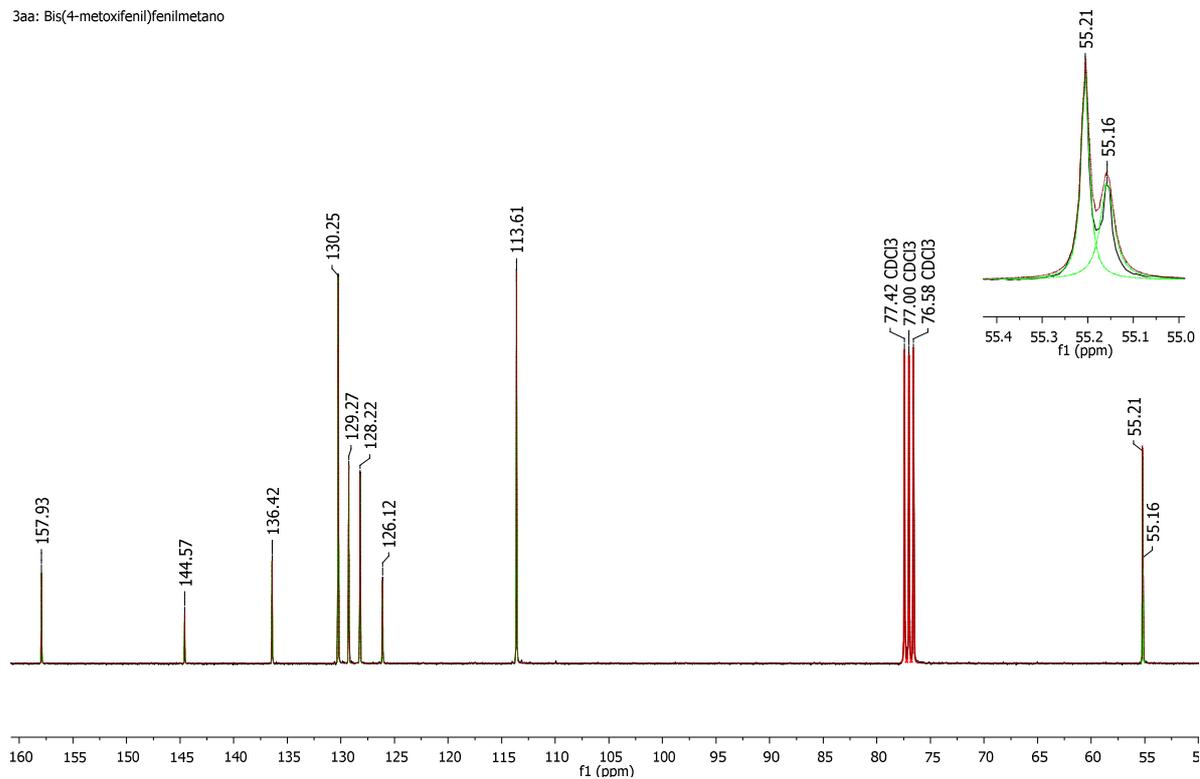
Anexo:

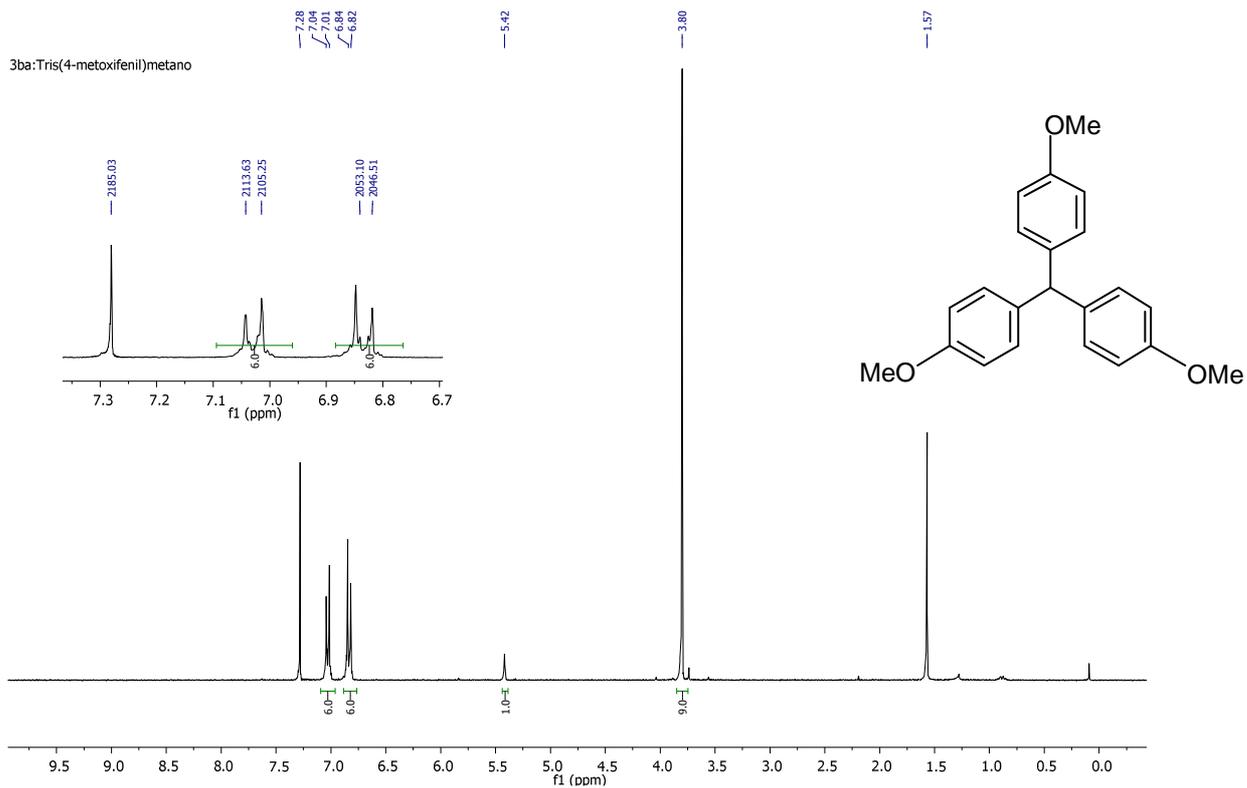
Espectros de RMN

3aa: Bis(4-metoxifenil)fenilmetano

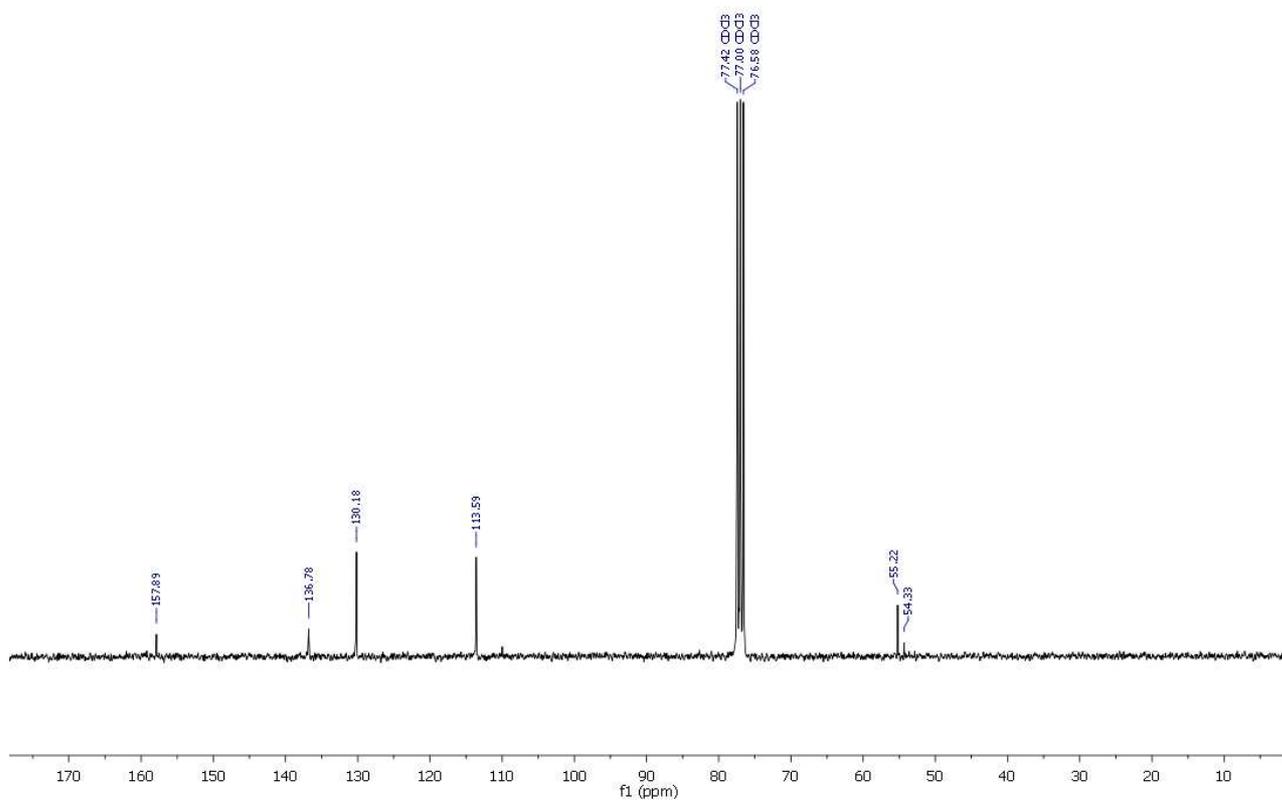


3aa: Bis(4-metoxifenil)fenilmetano

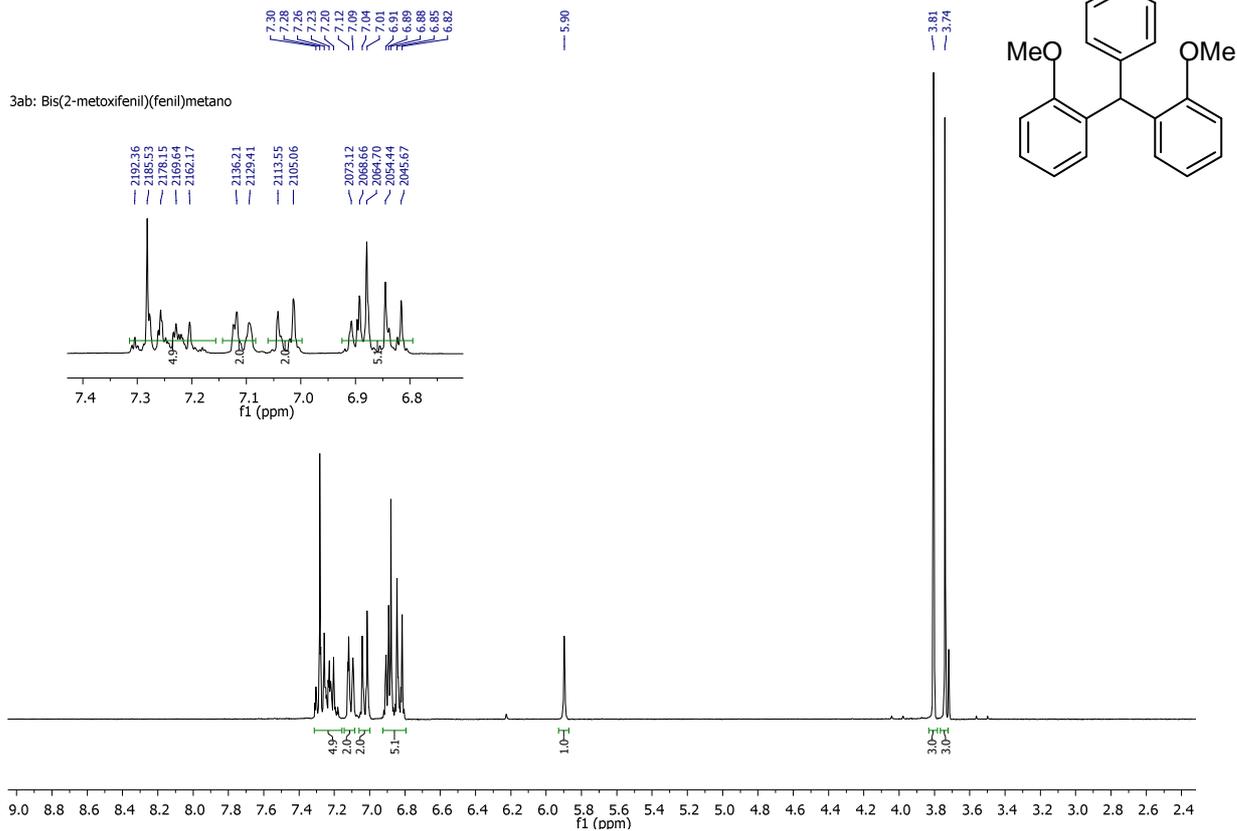




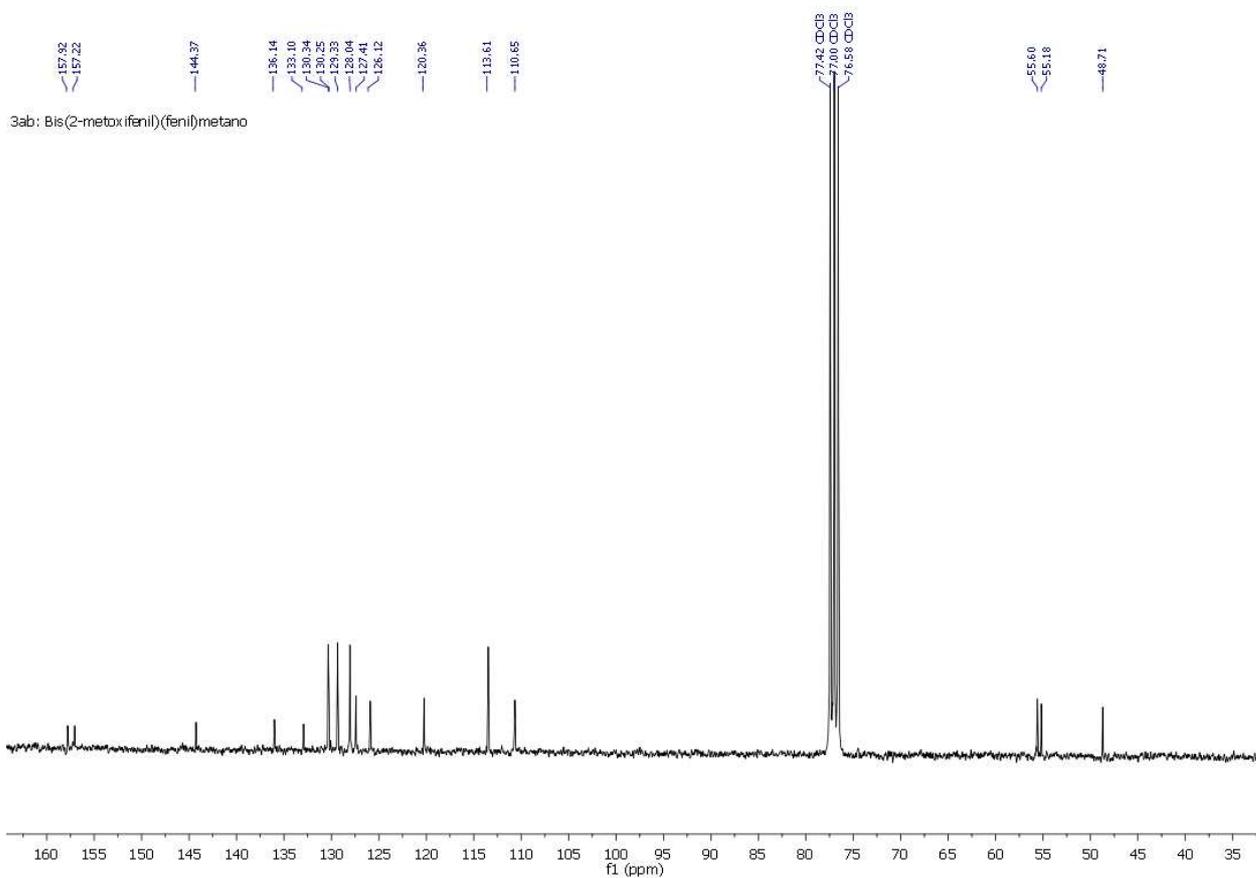
3ba: Tris(4-metoxifenil)metano



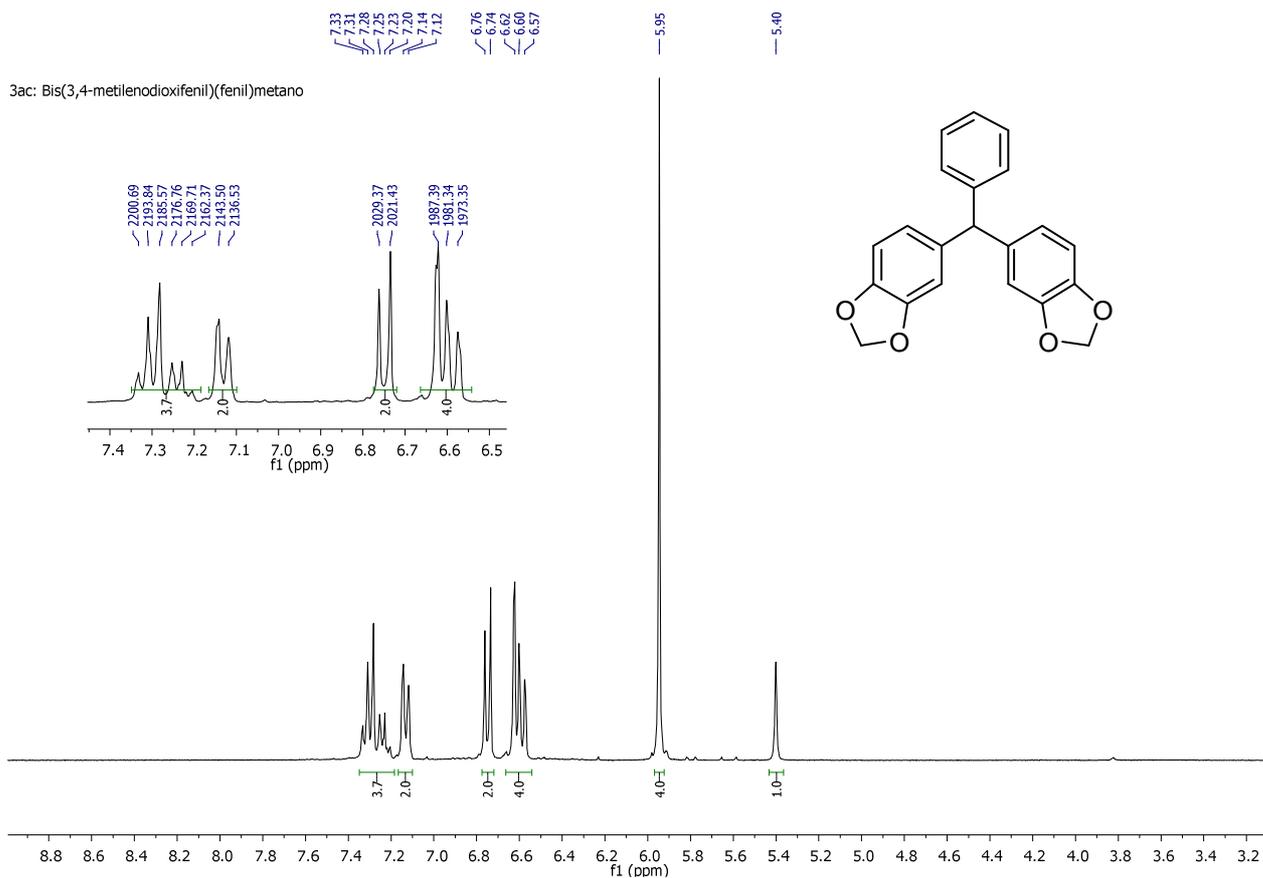
3ab: Bis(2-metoxifenil)(fenil)metano



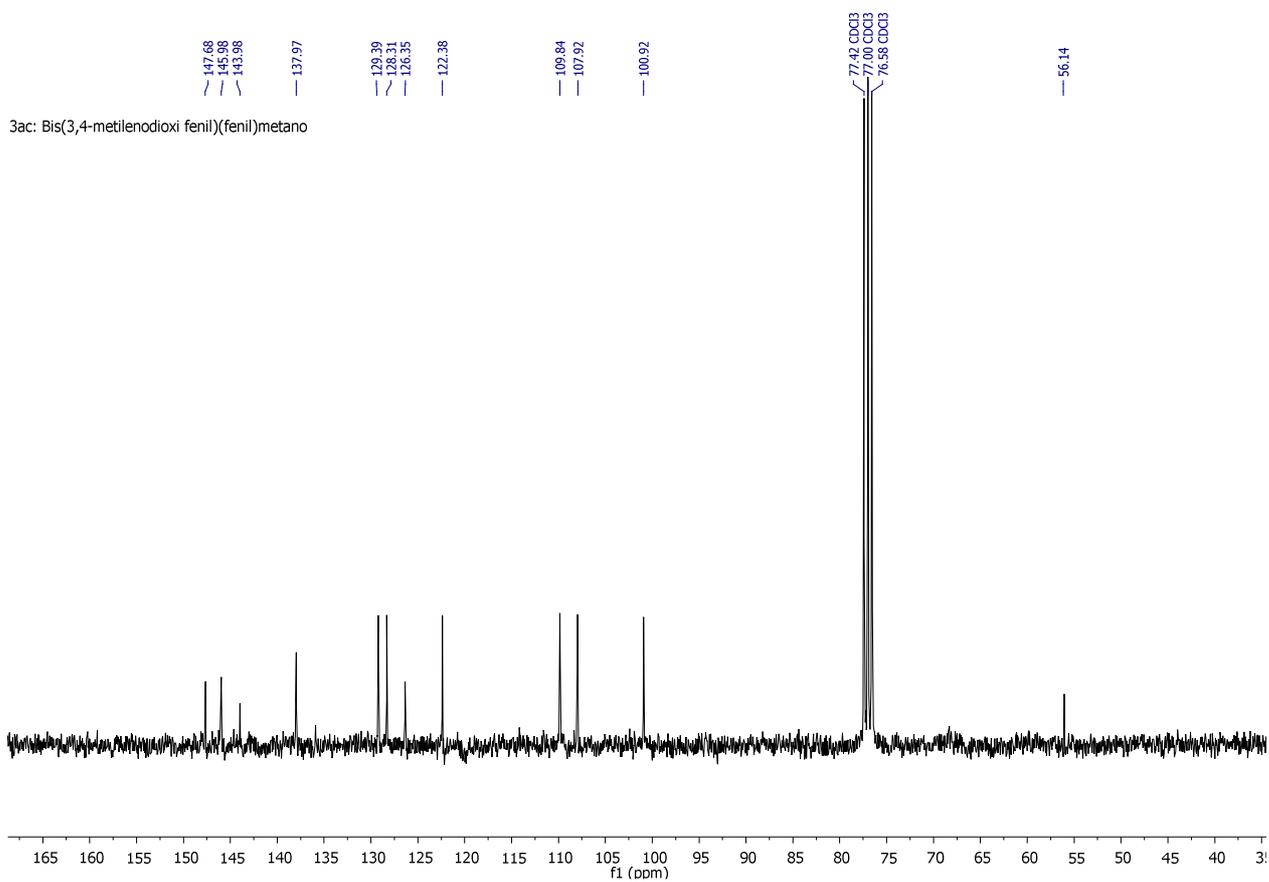
3ab: Bis(2-metoxifenil)(fenil)metano



3ac: Bis(3,4-metilenodioxifenil)(fenil)metano



3ac: Bis(3,4-metilenodioxifenil)(fenil)metano



Bibliografía

- [1] Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Vol 1 and 2) Editor Dennis G. Hall, 2011, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA
- [2] E. Frankland, B. F. Duppa, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319.
- [3] S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3071-3075.
- [4] M. Benderdour, T. Bui-Van, A. Dicko, et al., *J. Trace Elem. Med. Biol.* **1998**, 12, 2-7.
- [5] A. H. Soloway, B. Whitman, J. R. Messer, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 7, 640.
- [6] Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802-3824.
- [7] a) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419-2440; b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695.
- [8] A. Suzuki, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diererich, P. J. Stang (Eds), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Chapter 2, pp 49-98.
- [9] Högermeier, J.; Reißig, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2410-2420.
- [10] Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 6722-6737.
- [11] Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178-184.
- [12] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Comm.* **1981**, 513-519.
- [13] a) Deng, H.; Jung, J. K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032-9034; b) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510.
- [14] Han, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5270-5298.
- [15] Molander, G. A.; L.J. Trice, S.; Kennedy, S. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8678-8688.
- [16] Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181-1255.

- [17] Franzén, R.; Xu, Y. *Can. J. Chem.*, **2005**, 266-272.
- [18] Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Rev.* **2006**, 35, 454.
- [19] a) Duan, H.F.; Xie, J. H.; Shi, W. J.; Zhang, Q.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1479;
b) Son, S. U.; Kim, S. B.; Reingold, J. A.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12238.
- [20] Sakai, M.; Euda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279.
- [21] Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *N. Organometallics.* **1997**, 14, 4229.
- [22] Son, S. U.; Kim, S. B.; Reingold, J. A.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12238.
- [23] Suzuki, K.; Arao, T.; Ishii, S.; Maeda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5789.
- [24] Zheng, H.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 943-945.
- [25] a) Gois, P. M. P.; Trindade, A. F.; Veiros, L. F.; Andre, V.; Duarte, M. T.; Alfonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4076; b) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850-14851.
- [26] Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermans, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284-3308.
- [27] Bouffard, J.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4410-4413.
- [28] Ibrahim, I.; Ma, G.; Afewerki, S.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 878-882.
- [29] Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Accounts of Chemical Research.* **2009**, 42, 756-768.
- [30] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

- [31] a) Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10991-10995; b) Prakash, S. G. K.; Panja, C.; Shakhmin, A.; Shah, E.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 8659-8668.
- [32] Zhang, J.; Bellomo, A.; Creamer, A. D.; Dreher, S. D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13765-13772.
- [33] a) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279; b) Ueda, N.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450.
- [34] Lin, S.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9757-9760.
- [35] Nair, V.; Abhilash, K. G.; Vidya, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5857-5859.
- [36] Guzmán-Lucero, D.; Guzmán, J.; Likhatchev, D.; Martínez-Palou, R. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 1119-1122.
- [37] Jaratjaroonpong, J.; Sathalalai, S.; Techasauvapak, P.; Reutrakul, V. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6012-6015.
- [38] Leng, Y.; Chen, F.; Zuo, L.; Duan, W. *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 2370-2373.
- [39] Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J. *Organic Process Research & Development*, **2001**, *5*, 84-88.
- [40] Prakash, S. G. K.; Panja, C.; Shakhmin, A.; Shah, E.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 8659-8668.
- [41] Chandrasekhar, S.; Khatun, S.; Rajesh, G.; Reddy, R. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6693-6697.
- [42] Prakash, S. G. K.; Fogassy, G. *Catal. Lett.* **2010**, *138*, 155-159.
- [43] Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494.
- [44] Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10991-10995.

[45] Trabajo Fin de Máster **2011-2012**, Belén Rubial Parrondo, Química y Desarrollo Sostenible, Universidad de Oviedo.

[46] a) Gómez-Suárez, A.; Dupuy, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 938-942; b) Gómez-Suárez, A.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8156-8159.

[47] A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, K. I. Grandberg, D. A. Lemenovskii, T. V. Baukova, O. B. Afanassova. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 131-144.

[48] D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5733-5736.

[49] D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8188-8191.

[50] Ou, L.; Shao, J.; Zhang, G.; Yu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1430-1431.

- ¹ Boronic Acids: Preparations and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Vol 1 and 2) Editor Dennis G. Hall, 2011, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA
- ² E. Frankland, B. F. Duppa, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319.
- ³ S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3071-3075.
- ⁴ M. Benderdour, T. Bui-Van, A. Dicko, et al., *J. Trace Elem. Med. Biol.* **1998**, 12, 2-7.
- ⁵ A. H. Soloway, B. Whitman, J. R. Messer, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 7, 640.
- ⁶ Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kondo, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802-3824.
- ⁷ a) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419-2440; b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633-9695.
- ⁸ A. Suzuki, in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diererich, P. J. Stang (Eds), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Chapter 2, pp 49-98
- ⁹ Högermeier, J.; Reißig, H. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2410-2420.
- ¹⁰ Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 6722-6737
- ¹¹ Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178-184.
- ¹² Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Comm.* **1981**, 513-519.
- ¹³ a) Deng, H.; Jung, J. K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9032-9034; b) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508-7510
- ¹⁴ Han, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5270-5298
- ¹⁵ Molander, G. A.; L.J. Trice, S.; Kennedy, S. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8678-8688.
- ¹⁶ Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1181-1255
- ¹⁷ Franzén, R.; Xu, Y. *Can. J. Chem.* **2005**, 266-272
- ¹⁸ Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Rev.* **2006**, 35, 454
- ¹⁹ a) Duan, H.F.; Xie, J. H.; Shi, W. J.; Zhang, Q.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1479; b) Son, S. U.; Kim, S. B.; Reingold, J. A.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12238.
- ²⁰ Sakai, M.; Euda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279
- ²¹ Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *N. Organometallics.* **1997**, 14, 4229
- ²² Son, S. U.; Kim, S. B.; Reingold, J. A.; Carpenter, G. B.; Sweigart, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12238.
- ²³ Suzuki, K.; Arao, T.; Ishii, S.; Maeda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5789.
- ²⁴ Zheng, H.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Ding, J.; Wu, H.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 943-945.
- ²⁵ a) Gois, P. M. P.; Trindade, A. F.; Veiros, L. F.; Andre, V.; Duarte, M. T.; Alfonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4076; b) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850-14851.
- ²⁶ Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K.; Hermans, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3284-3308.
- ²⁷ Bouffard, J.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4410-4413.
- ²⁸ Ibrahim, I.; Ma, G.; Afewerki, S.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 878-882.
- ²⁹ Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Accounts of Chemical Research.* **2009**, 42, 756-768.
- ³⁰ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
- ³¹ a) Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10991-10995; b) Prakash, S. G. K.; Panja, C.; Shakhmin, A.; Shah, E.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 8659-8668.
- ³² Zhang, J.; Bellomo, A.; Creamer, A. D.; Dreher, S. D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13765-13772.
- ³³ a) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3279; b) Ueda, N.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4450.
- ³⁴ Lin, S.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9757-9760.
- ³⁵ Nair, V.; Abhilash, K. G.; Vidya, N. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5857-5859.
- ³⁶ Guzmán-Lucero, D.; Guzmán, J.; Likhatchev, D.; Martínez-Palou, R. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 1119-1122.
- ³⁷ Jaratjaroonpong, J.; Sathalalai, S.; Techasavapak, P.; Reutrakul, V. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 6012-6015.
- ³⁸ Leng, Y.; Chen, F.; Zuo, L.; Duan, W. *Tet. Lett.* **2010**, 51, 2370-2373.
- ³⁹ Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J. *Organic Process Research & Development*, **2001**, 5, 84-88.
- ⁴⁰ Prakash, S. G. K.; Panja, C.; Shakhmin, A.; Shah, E.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 8659-8668.
- ⁴¹ Chandrasekhar, S.; Khatun, S.; Rajesh, G.; Reddy, R. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 6693-6697.
- ⁴² Prakash, S. G. K.; Fogassy, G. *Catal. Lett.* **2010**, 138, 155-159.
- ⁴³ Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 494.
- ⁴⁴ Li, X.; Feng, Y.; Lin, L.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10991-10995.
- ⁴⁵ Trabajo Fin de Máster **2011-2012**, Belén Rubial Parrondo, Química y Desarrollo Sostenible, Universidad de Oviedo.

-
- ⁴⁶ a) Gómez-Suárez, A.; Dupuy, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 938-942; b) Gómez-Suárez, A.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8156-8159.
- ⁴⁷ A. N. Nesmeyanov, E. G. Perevalova, K. I. Grandberg, D. A. Lemenovskii, T. V. Baukova, O. B. Afanassova. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 131-144.
- ⁴⁸ D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5733-5736.
- ⁴⁹ D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8188-8191.
- ⁵⁰ Ou, L.; Shao, J.; Zhang, G.; Yu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1430-1431.