

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio y su aplicación a la síntesis de tioéteres aromáticos

Manuel Ángel Fernández-Rodríguez

Resumen: Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio son transformaciones organometálicas fundamentales y actualmente constituyen uno de los principales métodos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. En este artículo se hace un breve repaso a aspectos esenciales de las reacciones de acoplamiento con especial hincapié en el proceso menos desarrollado de formación de enlaces C-S. Además, se presentan los resultados obtenidos en el acoplamiento de halogenuros de arilo con tioles alifáticos y aromáticos cuando se emplea un sistema catalítico que contiene el ligando bidentado Josiphos CyPFzBu.

Palabras clave: Acoplamiento cruzado, paladio, halogenuros de arilo, sulfuros de arilo, tioles.

Abstract: Palladium-catalyzed cross-coupling reactions are fundamental organometallic transformations and nowadays have become a principal method of forming carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. In this report, essential features of cross-coupling reactions are review, mainly focused in the less developed C-S bond forming process. In addition, the results obtained in the coupling of aryl halides with aliphatic and aromatic thiols using a catalyst system derived from the bisphosphine Josiphos CyPFzBu ligand are presented.

Keywords: Cross-coupling, palladium, aryl halides, aryl sulfides, thiols.

Introducción

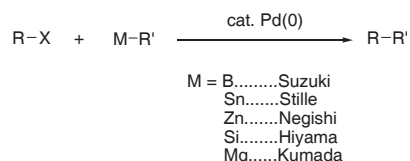
Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, desarrolladas en las tres últimas décadas, han revolucionado la síntesis orgánica permitiendo la elaboración de moléculas complejas altamente funcionalizadas a partir de reactivos sencillos.^[1] Los catalizadores metálicos han mostrado su utilidad en diversos campos de la química y sus aplicaciones van desde la síntesis total de compuestos de interés médico o farmacológico,^[2] hasta el desarrollo de nuevos materiales y procesos industriales. De hecho, el empleo de las reacciones de acoplamiento cruzado ha experimentado un notable crecimiento en los últimos años como pone de manifiesto el extraordinario incremento del número de publicaciones y patentes durante el presente siglo (una simple búsqueda de la palabra clave "cross-coupling" en la base de datos SciFinder muestra más de 10000 referencias). Entre estas nuevas metodologías, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio ocupan un lugar preferente y constituyen actualmente una herramienta sintética fundamental para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.^[3]

Formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por complejos de paladio

Estas transformaciones, fundamentales en el campo de la química organometálica, suponen la interacción de un halogenuro o pseudo-halogenuro con una especie nucleófila organometálica. Los procesos más estudiados y establecidos implican la creación de un enlace C(sp²)-C(sp²) aunque cada

vez existen más metodologías eficientes para la creación de enlaces C(sp²)-C(sp), C(sp²)-C(sp³) e incluso C(sp³)-C(sp³).^[4]

Los reactivos organometálicos empleados son muy variados siendo los de boro (acoplamiento de Suzuki)^[5] y estaño (acoplamiento de Stille)^[6] los que conducen a las transformaciones más generales y selectivas. Otros miembros destacados de la familia de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio son las reacciones de Negishi (reactivos de zinc),^[7] Hiyama (reactivos de silicio)^[8] y Kumada (reactivos de magnesio) (Esquema 1).^[9]



Esquema 1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.

Los procesos de acoplamiento a través de enlaces heteroátomo-hidrógeno o carbono-hidrógeno catalizados por complejos de paladio en presencia de una base, suponen otra variante de reacciones de acoplamiento cruzado. Dentro de este grupo cabe destacar, además de los procesos de creación de enlaces carbono-heteroátomo que se discutirán con más detalle en siguientes apartados del artículo, las reacciones de sustitución alílica (reacción de Tsuji-Trost),^[10] la arilación y alquienilación de acetilenos terminales (reacción de Sonogashira),^[11] y la α -arilación de compuestos carbonílicos y nitrilos (Esquema 2).^[12]

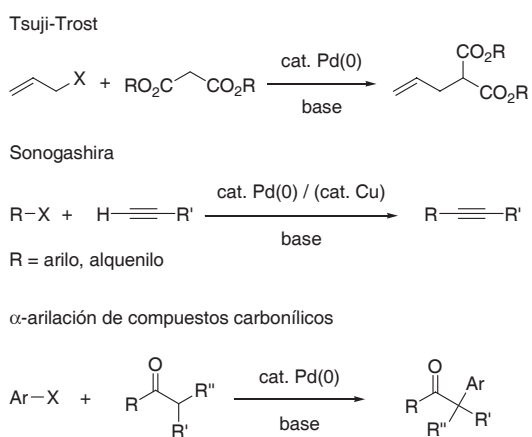
El mecanismo de todas estas transformaciones se compone de tres pasos fundamentales. La reacción se inicia con la adición oxidante del halogenuro sobre el complejo de Pd(0) formando una especie de Pd(II). En segundo lugar se produce la transmetalación con el reactivo organometálico presente en el medio generando un nuevo complejo de Pd(II) que presenta los dos componentes carbonados a acoplar enlazados al metal. Finalmente se produce la eliminación reductora que conduce al producto final de acoplamiento cruzado y regenera la especie de Pd(0) que reinicia el ciclo catalítico (Figura 1). Cada uno de estos tres pasos elementales suele constar a su vez de varias etapas como, por ejemplo, procesos de disociación de ligando previos a la adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora.



M. A. Fernández

Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona (IIQAB)-CSIC,
Jordi Girona 18-26, 08034 Barcelona
C-e: muufernandez@hotmail.com
Recibido: 09/07/2007. Aceptado: 31/08/2007.

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y su aplicación a la síntesis de tioéteres aromáticos



Esquema 2. Reacciones de Tsuji-Trost, Sonogashira y α -arilación de compuestos carbonílicos.

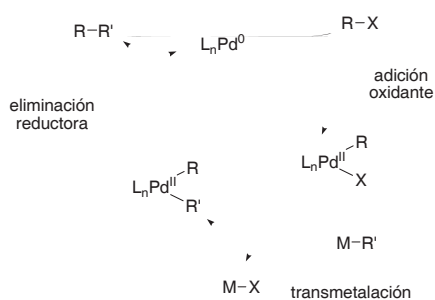
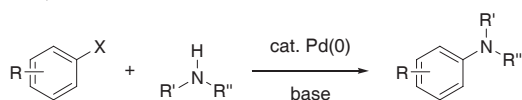


Figura 1. Mecanismo general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Formación de enlaces carbono-heteroátomo catalizada por complejos de paladio

La reacción de aminación de halogenuros de arilo catalizada por complejos de paladio, también conocida como reacción Buchwald-Hartwig, ha experimentado un extraordinario desarrollo en la última década convirtiéndose en uno de los métodos más eficaces y generales de síntesis de anilinas (Esquema 3).^[12a,13]



Esquema 3. Reacción de Buchwald-Hartwig.

Las primeras contribuciones, publicadas de manera independiente y simultánea por los grupos de los profesores Buchwald y Hartwig, describen la formación de aminas arílicas por acoplamiento de bromoarenos y aminas en presencia de cantidades estequiométricas de base.^[14] Tanto estos primeros trabajos como estudios precedentes con aminoestannanos, debidos a Migita y colaboradores en la década de los 80,^[15] emplean catalizadores de paladio que presentan como ligando una fosfina monodentada voluminosa ($P(o\text{-Tol})_3$). Desde entonces, la generalidad y aplicabilidad del proceso se ha desarrollado extraordinariamente gracias al empleo de nuevos sistemas catalíticos basados en ligandos fosfina bidentados como DPPF, Xantphos o BINAP (ligandos de 2ª generación); ligandos fosfina monodentados voluminosos y electrónicamente ricos como $P(t\text{-Bu})_3$, Q-Phos, fosfinas biarílicas o ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (ligandos de 3ª generación); y más recientemente proazafosfatranos y ligandos

fosfina bidentados voluminosos y electrónicamente ricos tipo Josiphos (Figura 2).

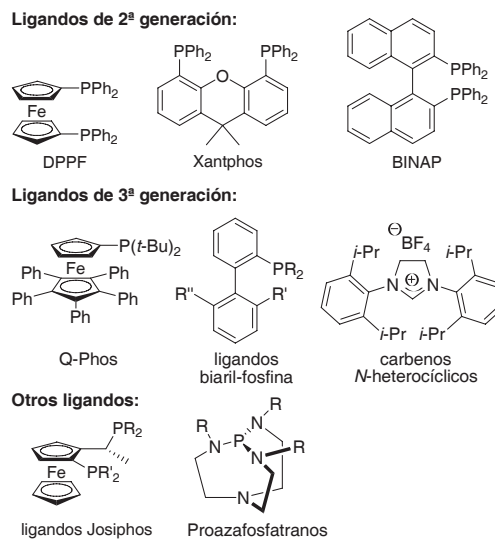


Figura 2. Ligandos empleados en la reacción de aminación aromática.

La generalidad de la transformación actualmente es muy amplia, pudiendo llevarse a cabo con todo tipo de halogenuros y pseudo-halogenuros (triflatos, nonaflatos e incluso tosilatos) de arilo y alqueno.^[16] Además, aparte de aminas primarias y secundarias, la reacción admite otros nucleófilos nitrogenados que incluyen el amoníaco o equivalentes sintéticos del mismo.^[17-18] No obstante, cuando se emplean reactivos nitrogenados poco básicos y poco nucleófilos, el proceso presenta aún ciertas limitaciones como la baja generalidad y la necesidad de altas cargas de catalizador y/o condiciones drásticas de reacción y, por lo tanto, continúa siendo objeto de estudio.

Respecto al mecanismo de reacción, se postula un ciclo catalítico análogo al de otros procesos de acoplamiento cruzado descritos en el apartado anterior, englobando en consecuencia, tres eventos elementales: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora. Cada uno de los pasos fundamentales que componen dicho mecanismo, así como la influencia de la base, el ligando y el tipo de halogenuro de arilo empleados han sido ampliamente estudiados esencialmente en el grupo del Prof. Hartwig.^[12a,19] Las conclusiones de estos estudios son muy relevantes en la elección del sistema catalítico adecuado para cada transformación y en el diseño de nuevos ligandos (Figura 3).

Por ejemplo, el paso determinante de la velocidad de reacción de cloroarenos y gran parte de bromoarenos es la adición oxidante; esto supone que, para aumentar la velocidad y consecuentemente la eficacia del proceso, es necesario el empleo de ligandos fuertemente electrón dadores que favorezcan este primer paso del mecanismo. Por otro lado, la eliminación reductora es responsable de la selectividad, generalidad y rendimiento de la mayoría de las transformaciones. Por lo tanto, esta ha de ser mas rápida que las reacciones de competencia de β -eliminación de hidrógeno, protonólisis de los amiduros metálicos o los procesos de homoacoplamiento que se inician por desproporción de complejos aril-paladio. El empleo de sustratos voluminosos o ligandos bidentados y/o impedidos estéricamente favorece el proceso de eliminación reductora frente a las otras reacciones secundarias. Los cata-

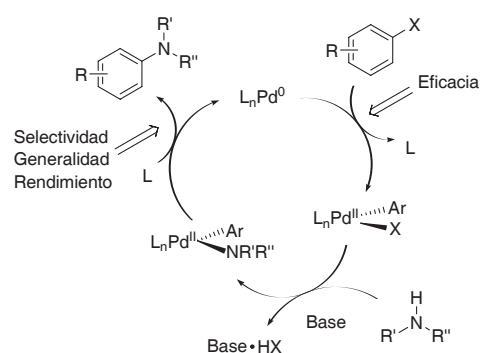
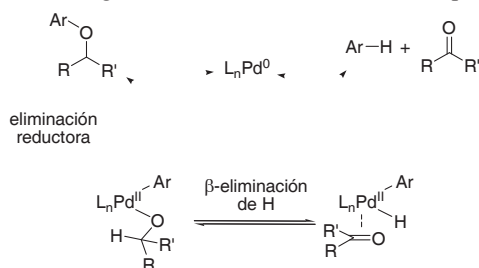


Figura 3. Mecanismo general de la reacción de Buchwald-Hartwig.

lizadores basados en ligandos fosfina bidentados voluminosos son también los más adecuados para el acoplamiento eficaz de algunos nucleófilos nitrogenados capaces de desplazar los ligandos fosfina del centro metálico de Pd(II). Este proceso secundario tiene lugar, por ejemplo, con piridina o aminas primarias y conduce a especies inertes que desactivan el ciclo catalítico.^[20]

Por otro lado, el proceso equivalente de eterificación por acoplamiento cruzado de halogenuros de arilo con alcoholes ha sido también objeto de amplio estudio y desarrollo.^[21] Sin embargo, el menor carácter nucleófilo de los alcóxidos disminuye la generalidad y la eficacia de la transformación catalítica. Además, cuando se emplean alcoholes primarios o secundarios, existe una fuerte competencia entre la eliminación reductora y la β -eliminación de hidrógeno lo que da lugar a arenos como productos secundarios formando los éteres aromáticos en bajos rendimientos (Figura 4). No obstante, sistemas catalíticos basados en ligandos biaril dialquil fosfina desarrollados en el grupo del Prof. Buchwald, han mostrado su eficacia en el acoplamiento de este tipo de alcóxidos así como en la formación directa de fenoles por acoplamiento de halogenuros de arilo con hidróxido de potasio.^[22]

Figura 4. Eliminación reductora vs β -eliminación de hidrógeno.

Formación de enlaces carbono-azufre catalizada por complejos de paladio

En contraste con la reacción Buchwald-Hartwig de formación de enlaces C-N y C-O, el proceso análogo de síntesis de sulfuros aromáticos, presentes en numerosos compuestos de interés biológico y farmacológico,^[23] ha sido objeto de menor atención.^[24] Al igual que en el caso de la reacción de aminación, el primer ejemplo de formación de enlaces C-S catalizado por paladio se debe a Migita y colaboradores que, a finales de la década de los 70, describen el acoplamiento de yoduros y bromuros de arilo con tioles empleando Pd(PPh₃)₄ como catalizador.^[25] Más recientemente, el empleo de fosfinas bidentadas^[26] u óxidos de dialquilfosfina^[27] ha permitido desarrollar mejores sistemas catalíticos. Sin embargo, las metodologías descritas aún presentan importantes limitaciones que reducen

su aplicabilidad práctica. Así, los catalizadores descritos presentan una vida media corta lo que da lugar a "turnover numbers" (numero de ciclos) bajos (TONs ≤ 50). Además, el acoplamiento de cloruros de arilo, más interesantes sintéticamente debido a su mayor accesibilidad comercial y menor coste,^[28] está poco desarrollado y su tolerancia a grupos funcionales se reduce a ésteres o nitrilos.^[26c] Por otro lado, aunque se han desarrollado protocolos utilizando cata-lizadores derivados de otros metales de transición como Ni^[29] y Cu,^[30] están limitados generalmente a yoduros de arilo y, además, requieren altas temperaturas y/o cantidades elevadas de catalizador.^[31-32]

Mecanismo de reacción y procesos secundarios

El mecanismo del proceso se postula análogo al de la reacción de aminación. Se inicia con la adición oxidante del halogenuro de arilo sobre el complejo de Pd(0) seguida de la transmetalación para generar un complejo tiolato que finalmente experimenta la eliminación reductora^[33] formando los tioéteres aromáticos y regenerando la especie de Pd(0) que reinicia el ciclo catalítico (Figura 5). Los complejos tiolato intermedios, pueden estar en equilibrio con otros complejos aniónicos I por adición de un segundo equivalente de nucleófilo o dimerizar para formar complejos puente estables II, cuya eliminación reductora es muy lenta.^[33b]

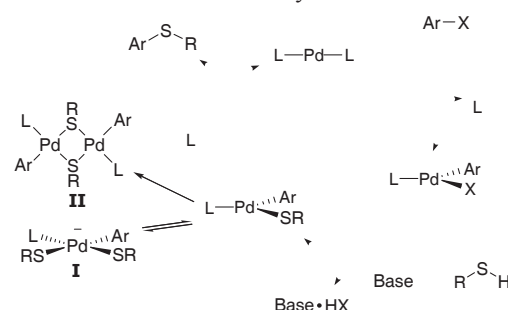
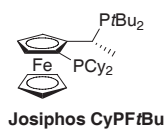


Figura 5. Mecanismo y reacciones secundarias en la formación de sulfuros de arilo catalizada por complejos de paladio.

Ambas reacciones secundarias desactivan el ciclo catalítico y podrían explicar las limitaciones de los catalizadores descritos hasta la fecha. Por ello, el diseño de un ligando bidentado fuertemente quelante que prevenga parcial o totalmente la formación de los complejos aniónico o puente I y II pero que, a su vez, promueva eficazmente tanto la adición oxidante como la eliminación reductora podría generar sistemas catalíticos más reactivos. Con esta hipótesis se consideró que el empleo del ligando fosfina bidentado Josiphos CyPF*t*Bu (Figura 6) estructuralmente restringido, electrónicamente rico, y estéricamente impedido, podría generar sistemas catalíticos eficaces para el acoplamiento de halogenuros de arilo con tioles. Previamente al estudio del proceso de tianción aromática, en el propio grupo del Prof. Hartwig, se había demostrado la eficacia del ligando en reacciones de acoplamiento cruzado de cloruros de arilo y heteroarilo con aminas primarias.^[20]

Al igual que ocurre en la reacción de aminación, el empleo del ligando Josiphos CyPF*t*Bu electrónicamente rico debería

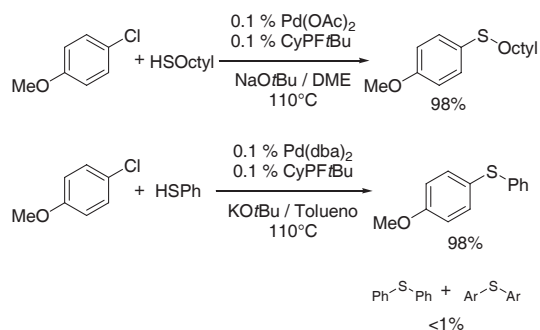
Figura 6. Ligando Josiphos CyPF*t*Bu.

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y su aplicación a la síntesis de tioéteres aromáticos

favorecer la adición oxidante permitiendo el empleo de cloruros de arilo. Además, los requerimientos estéricos del ligando, deberían acelerar extraordinariamente la eliminación reductora y minimizar o suprimir los procesos de desactivación del catalizador descritos anteriormente.

Acoplamiento cruzado de cloruros de arilo con tioles catalizada por complejos de paladio derivados del ligando Josiphos CyPFtBu

Los primeros estudios se centraron en el acoplamiento de cloroarenos, menos desarrollado y más interesante sintéticamente. Los experimentos iniciales realizados sobre cloruros de arilo electrónicamente ricos empleando bajas cargas de catalizador (0.1 mol%) con tioles alifáticos mostraron la validez del sistema catalítico propuesto. Un estudio exhaustivo de las condiciones de reacción determinó que es necesario el empleo de una base fuerte como NaOtBu o KOtBu; otras más suaves como carbonatos o fosfatos conducen de manera mayoritaria a los disulfuros provenientes de la reacción de dos equivalentes de tiol. Además, la reacción ha de llevarse a cabo en DME (1,2-dimetoxietano) a 110°C pues en otros disolventes o a temperaturas más bajas la conversión es parcial. El proceso se ha extendido al empleo de tioles aromáticos variando las condiciones de reacción con el objeto de minimizar los productos simétricos secundarios procedentes de reacciones de desproporción:^[34] de este modo, la combinación Pd(dba)₂/CyPFtBu/KOtBu/tolueno/110°C resulta ser la más efectiva con tioles aromáticos (Esquema 4).



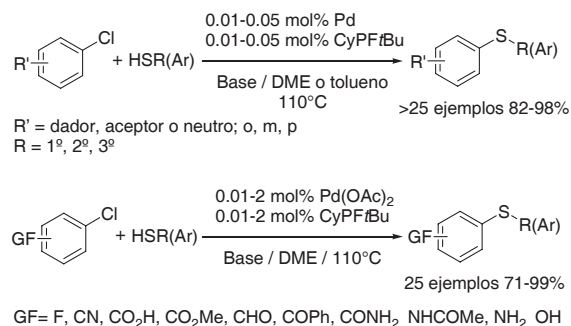
Esquema 4. Condiciones óptimas para el acoplamiento de cloroarenos con tioles empleando catalizadores derivados del ligando Josiphos CyPFtBu.

Con las condiciones óptimas desarrolladas se ha generalizado el proceso (Esquema 5).^[35] El acoplamiento de tioles alifáticos primarios, secundarios y terciarios tiene lugar con excelentes rendimientos en tiempos cortos de reacción y se puede llevar a cabo hasta con 100 ppm de catalizador, siendo necesario solamente entre un 0.25 mol% y un 0.5 mol% del mismo cuando se emplean cloruros de arilo *orto*-sustituídos. El sistema catalítico desarrollado resultó ser igual de general y eficaz en el acoplamiento de tioles aromáticos, obteniéndose los correspondientes sulfuros de diarilo con excelentes rendimientos y en tiempos cortos de reacción. Además, salvo algún caso particular con cloroarenos con alto requerimiento estérico, la cantidad de subproductos de desproporción observada es inferior al 2%.

Las cargas de catalizador empleadas son en general uno o dos órdenes de magnitud inferiores a las utilizadas con catalizadores previamente descritos. Por ejemplo, el acoplamiento de clorobenceno con 1-octanotiol tiene lugar con un 85% de rendimiento empleando solamente 100 ppm de catalizador lo que equivale a TON= 8500, un valor más de dos órdenes de

magnitud superior al observado en el acoplamiento análogo de cloroarenos no activados con tioles alifáticos empleando DiPPF como ligando (TON= 48).

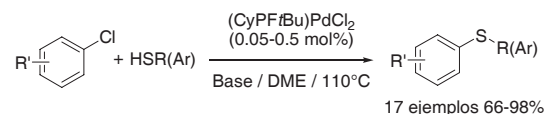
Por otro lado, el acoplamiento de ambos tipos de tioles puede llevarse a cabo a temperaturas inferiores (70–90°C) incrementando la carga de catalizador (2–3 mol%) y el tiempo de reacción (24h). Sin embargo, las reacciones llevadas a cabo en ausencia de catalizador generan los productos de acoplamiento en cantidades inferiores al 5%.



Esquema 5. Acoplamiento de cloruros de arilo con tioles empleando catalizadores derivados del ligando CyPFtBu: generalidad y tolerancia a grupos funcionales.

El sistema catalítico Pd/CyPFtBu además de eficiente es altamente tolerante a grupos funcionales. Así, cloruros de arilo que presentan grupos fluoro, ciano, carbonilo, carboxilo, amido, amino e hidroxilo son acoplados con tioles alifáticos y aromáticos generando los correspondientes sulfuros de arilo funcionalizados con excelentes rendimientos sin que se detecten otros subproductos de reacción (Esquema 5). Nuevamente las cargas de catalizador empleadas son extremadamente bajas e incluso los sustratos menos reactivos (aquellos que presentan en su estructura sustituyentes electrón-dadores y/o voluminosos) requieren cantidades de catalizador inferiores al 2%. Las reacciones de acoplamiento de tioles alifáticos con cloruros de arilo que presentan grupos éster o aldehído (parcial o totalmente incompatibles con bases nucleófilas como los alcóxidos) pueden llevarse a cabo con altos rendimientos empleando Cs₂CO₃ como base. Sin embargo, este protocolo es ineficaz con tioles aromáticos así como con cloroarenos que contengan grupos cetona con hidrógenos enolizables.

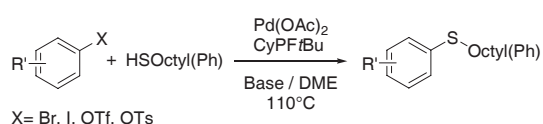
Por otro lado, el complejo (CyPFtBu)PdCl₂, estable y fácilmente accesible, es un precatalizador igualmente eficaz y tolerante a grupos funcionales para la reacción de formación de enlaces C–S (Esquema 6). Dicho complejo de Pd(II), alternativo a la combinación equimolecular de Pd/CyPFtBu, evita la necesidad de preformar *in situ* el complejo metal-ligando y fija las cantidades relativas de ambos.



Esquema 6. Acoplamiento de cloruros de arilo con tioles empleando el complejo (CyPFtBu)PdCl₂.

Reacción de acoplamiento con otros halogenuros y sulfonatos de arilo

Una vez desarrollado el acoplamiento de cloruros de arilo, la generalidad de la reacción se ha extendido a otros halogenuros y sulfonatos de arilo (Esquema 7).



Esquema 7. Acoplamiento de halogenuros y sulfonatos de arilo con tioles empleando complejos de paladio derivados del ligando Josiphos CyPFtBu.

Como era de esperar, el acoplamiento de yoduros y bromuros de arilo es incluso más eficiente que el de sus análogos clorados y genera los correspondientes sulfuros de arilo en tiempos de reacción más cortos y con cargas de catalizador inferiores (Tabla 1, entradas 1–4). Así, la reacción de *p*-bromotolueno con 1-octanotiol y tiofenol en presencia de 10 a 100 ppm de catalizador conduce a los tioéteres aromáticos correspondientes con excelentes rendimientos que implican TONs de 99000 y 9800 respectivamente. Las transformaciones con los yoduros de arilo equivalentes se producen con 84000 y 82000 "turnovers". Estos valores son hasta tres órdenes de magnitud superiores a los obtenidos con los sistemas catalíticos desarrollados hasta la fecha. Adicionalmente, las reacciones pueden llevarse a cabo en condiciones más suaves (50°C para ArBr y 25°C para ArI) empleando cargas de catalizador inferiores a 1 mol%.

La reacción de tiación con sulfonatos de arilo también ha sido evaluada. Estos pseudo-halogenuros son fácilmente accesibles a partir de los correspondientes fenoles (más disponibles en ocasiones que los propios halogenuros) y constituyen por lo tanto una alternativa interesante a bromo- y cloroarenos. La base juega un papel esencial y, en ocasiones, el empleo de alcóxidos es incompatible con estos sustratos. Así, la reacción de triflato de fenilo con tioles alifáticos y aromáticos en presencia de NaOtBu genera cantidades apreciables de fenol, formado a partir del triflato de partida. Sin embargo, en presencia de bases suaves como carbonato de sodio o potasio, el proceso de acoplamiento tiene lugar con cargas de catalizador de 0.25 y 2 mol% respectivamente (Tabla 1, entradas 5–6). Además, el empleo de 2 mol% de sistema catalítico promueve la reacción de tosilato de fenilo con

Tabla 1. Acoplamiento de halogenuros y sulfonatos de arilo con tioles empleando el sistema catalítico Pd(OAc)₂/CyPFtBu.

	ArX	HSR	Cat.	Base	Rdto
			[mol%]		[%]
1	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Br	HSOctyl	0.001	NaOtBu	99
2	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ Br	HSPh	0.01	NaOtBu	98
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ I	HSOctyl	0.001	NaOtBu	84 ^a
4	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ I	HSPh	0.001	NaOtBu	82 ^a
5	PhOTf	HSOctyl	0.25	K ₂ CO ₃	95
6	PhOTf	HSPh	2	Na ₂ CO ₃	79
7	PhOTs	HSOctyl	2	Na ₂ CO ₃	86 ^a
8	PhOTs	HSPh	4	Na ₂ CO ₃	-

[a] ~ 90% conversión

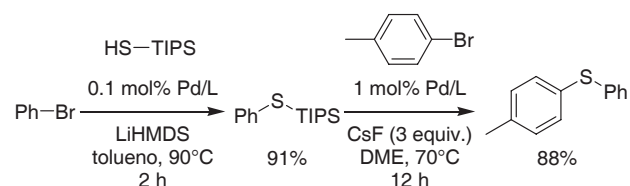
1-octanotiol lo que supone el primer proceso de formación de enlaces C–S empleando un tosilato de arilo (Tabla 1, entrada 7). Sin embargo, el proceso no tiene lugar con tioles aromáticos, ni siquiera incrementando la cantidad de catalizador (Tabla 1, entrada 8).

Síntesis de sulfuros de diarilo no simétricos por acoplamiento secuencial de bromuros de arilo

Una limitación importante en la formación de sulfuros de arilo por acoplamiento cruzado de halogenuros de arilo y tioles es la reducida accesibilidad comercial de los tioles de partida, lo que añade pasos adicionales de síntesis de los sustratos de partida y por lo tanto condiciona la aplicabilidad práctica del proceso. En este sentido, se han desarrollado protocolos de acoplamiento de halogenuros y triflatos de arilo con reactivos equivalentes sintéticos de H₂S que han permitido la obtención de tioles aromáticos protegidos.^[36]

Más interesante aún sería desarrollar un protocolo que permitiese acceder a sulfuros de diarilo por reacción de dos halogenuros de arilo, ampliamente accesibles comercialmente, con un equivalente sintético de sulfuro de hidrogeno.

Empleando el sistema catalítico Pd(OAc)₂/CyPFtBu se ha desarrollado una metodología por pasos para la síntesis de sulfuros de arilo no simétricos. Así, en condiciones óptimas de reacción, el acoplamiento de bromobenceno con triisopropilsilanotiol (TIPS-SH)^[36b] tiene lugar con alto rendimiento químico. El tiofenol protegido resultante participa en un segundo proceso de acoplamiento con *p*-bromotolueno en presencia de CsF y el mismo catalizador (1 mol%) formando el correspondiente sulfuro de diarilo no simétrico como único producto de reacción y con un rendimiento global del 80% (Esquema 8).



Esquema 8. Acoplamiento secuencial de bromuros de arilo catalizado por Pd(OAc)₂/CyPFtBu: síntesis de fenil 4-metilfenil sulfuro.

Conclusiones

La formación de tioéteres aromáticos es uno de los procesos menos estudiados y desarrollados dentro de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Nuevos y mejores catalizadores son necesarios para esta transformación debido a la tendencia de los aniones tiolato a desplazar los ligandos del complejo metálico desactivando el ciclo catalítico. Actualmente, el ligando Josiphos CyPFtBu genera los catalizadores más eficaces en este tipo de acoplamientos siendo capaz de promover el acoplamiento de halogenuros y sulfonatos de arilo con tioles alifáticos y aromáticos de manera muy eficiente y con elevada tolerancia a todo tipo de grupos funcionales. Generalmente, estas reacciones tienen lugar con cargas de catalizador inferiores en dos o tres órdenes de magnitud a las necesarias con catalizadores previamente descritos. Estos resultados muestran que el ligando CyPFtBu no experimenta los procesos de desactivación del ciclo catalítico por

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y su aplicación a la síntesis de tioéteres aromáticos

desplazamiento de ligando por parte de los aniones tiolato. Además, el nuevo sistema catalítico ha mostrado su utilidad en la síntesis de sulfuros de diarilo no simétricos por reacción de dos bromuros de arilo y trisopropantiol en un proceso por etapas.

Agradecimientos

El autor agradece a Patricia García y a Enrique Aguilar los comentarios y sugerencias al manuscrito original y al comité editorial de Anales la invitación a escribir este artículo. Gracias al Prof. J. F. Hartwig por su apoyo científico y al Ministerio de Educación y Ciencia por la beca post-doctoral MEC/Fulbright sin los cuales el trabajo no se habría podido realizar.

Bibliografía

- [1] a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed* (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. b) *Transition Metals for Organic Synthesis, 2nd ed.* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. c) L. S. Hegeudus *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed*, University Science Books, Sausalito, **1999**.
- [2] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489. b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, capítulo 31.
- [3] a) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic synthesis, Vol. 1*, (Ed.: E. Negishi), Wiley Interscience, New York, **2002**. b) *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Ed.: N. Miyaura), Springer, Berlin, **2002** (Series Topics in Current Chemistry, No. 219). c) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.
- [4] A. C. Frisch, M. Beller *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674–688.
- [5] Revisión: N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [6] Revisión: a) P. Espinet, A. M. Echavarren *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734. b) J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524. c) V. Farina en *Comprehensive Organometallic Chemistry II, Vol. 12* (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1995**, capítulo. 3.4.
- [7] Revisión: a) E. Negishi, L. Anastasia *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017. b) E. Negishi *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [8] Revisión: a) S. E. Denmark, R. F. Sweis *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846. b) T. Hiyama, Y. Hatanaka *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471–1478. c) Y. Hatanaka, T. Hiyama *Synlett* **1991**, 845–853.
- [9] a) M. E. Limmert, A. H. Roy, J. F. Hartwig *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364–9370. b) M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39–C42. c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [10] Revisión: a) B. M. Trost *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813–5837. b) B. M. Trost, M. L. Crawley *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943. c) J. Tsuji *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361–4401. d) B. M. Trost *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385–393.
- [11] Revisión: a) R. R. Tykwinski *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566–1568. b) K. Sonogashira *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49. c) K. Sonogashira en *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon, New York, **1991**, capítulo 2.4.
- [12] Revisión: a) J. F. Hartwig *Synlett* **2006**, 1283–1294. b) D. A. Culkin, J. F. Hartwig *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234–245.
- [13] Revisión: a) J. F. Hartwig en *Modern Arene Chemistry*, (Ed.: C. Austruc), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**, 107–168. b) A. R. Muci, S. L. Buchwald *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131–209. c) D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041–2075.
- [14] a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350. b) J. Louie, J. F. Hartwig *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [15] a) M. Kosugi, M. Kameyama, H. Sano, T. Migita *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 547–551. b) M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita *Chem. Lett.* **1983**, 927–928.
- [16] Reacciones de acoplamiento de halogenuros de alqueniolo; revisión: J. Barluenga, C. Valdés *Chem. Commun.* **2005**, 4891–4901.
- [17] Q. Shen, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10029.
- [18] La síntesis directa de anilinas primarias y fenoles por acoplamiento con NH₃ y KOH correspondientes a las referencias 17 y 22b han sido recientemente objeto de una revisión particular: M. C. Willis *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3402–3404.
- [19] a) S. Shekhar, J. F. Hartwig *Organometallics* **2007**, *26*, 340–351. b) K. I. Fujita, M. Yamashita, F. Puschmann, M. M. Alvarez-Falcón, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9044–9045. c) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig *Org. Lett.* **2006**, *8*, 851–854. d) S. Shekhar, P. Ryberg, J. F. Hartwig, J. S. Mathew, D. G. Blackmond, E. R. Strieter, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584–3591 y referencias allí citadas.
- [20] Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371–1375.
- [21] a) Revisión: R. Frlan, D. Kikelj *Synthesis* **2006**, 2271–2285. b) C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321–4326. c) N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553–5566. d) K. E. Torraca, X. Huang, C. A. Parrish, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10770–10771. e) Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718–10719.
- [22] a) A. V. Vorogushin, X. Huang, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146–8149. b) K. W. Anderson, T. Ikawa, R. E. Tundel, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695.
- [23] Algunos ejemplos recientes: a) G. De Martino, M. C. Edler, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Barbera, D. Barrow, R. I. Nicholson, G. Chiosis, A. Brancale, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 947–954. b) C. Q. Meng, P. K. Somers, L. K. Hoong, X.-S. Zheng, Z. Ye, K. J. Worsencroft, J. E. Simpson, M. R. Hotema, M. D. Weingarten, M. L. MacDonald, R. R. Hill, E. M. Marino, K.-L. Suen, J. Luchoomun, C. Kunsch, L. K. Landers, D. Stefanopoulos, R. B. Howard, C. L. Sundell, U. Saxena, M. A. Wasserman, J. A. Sikorski *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6420–6432. c) G. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120–6123.

- [24] Revisión: T. Kondo, T.-a. Mitsudo *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.
- [25] a) T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.
b) M. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita *Chem Lett.* **1978**, 13-14.
- [26] a) C. Mispelaere-Canivet, J.-F. Spindler, S. Perrio, P. Beslin *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253-5259. b) T. Itoh, T. Mase *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590. c) M. Murata, S. L. Buchwald *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403. d) J. C. Mc Williams, F. J. Fleitz, N. Zheng, J. D. Armstrong III *Org. Synth.* **2002**, *79*, 43-51. e) U. Schopfer, A. Schlapbach *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069-3073.
- [27] a) G. Y. Li *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643-3650. b) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677-8681. c) G. Y. Li *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513-1516.
- [28] Revisión de reacciones de acoplamiento cruzado con cloruros de arilo: A. F. Littke, G. C. Fu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.
- [29] H. J. Cristau, B. Chabaud, A. Chene, H. Christol *Synthesis* **1981**, 892-894.
- [30] Revisión: S. V. Ley, A. W. Thomas *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.
- [31] El acoplamiento de bromobenceno con tiofenol catalizado por CuI (5 mol%)/*N,N*-dimetil glicina (20 mol%) ha sido descrito recientemente: W. Deng, Y. Zou, Y.-F. Wang, L. Liu, Q.-X. Guo *Synlett* **2004**, 1254-1258.
- [32] Tres ejemplos de acoplamiento de bromuros de arilo promovido por radiación microondas y empleando CuI (10 mol%) como catalizador aparecen recogidos en: Y.-J. Wu, H. He *Synlett* **2003**, 1789-1790.
- [33] Para ver estudios del proceso de eliminación reductora de complejos tiolato: a) G. Mann, D. Barañano, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, I. A. Guzei *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205-9219. b) J. Louie, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598-11599. c) D. Barañano, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937-2938.
- [34] Un mecanismo tentativo para la formación de estos productos secundarios ha sido propuesto en procesos catalizados por Ni: K. Takagi *Chem Lett.* **1987**, 2221-2224.
- [35] a) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180-2181. b) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782-7796.
- [36] a) T. Itoh, T. Mase *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2203-2206. b) M. Kreis, S. Braese *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *47*, 313-319 y referencias allí citadas.

Microtechnology for single crystal diffraction



MicroMounts™
Easier crystal retrieval

Less background X-ray scatter

No vibrations in the cryostream

MicroTools™
Microfabricated tools for common crystal manipulation tasks including:

- (1) dislodging
- (2) separating
- (3) transferring
- (4) cutting
- (5) repositioning and (6) measuring crystals as small as 20 microns.



 **diffractia.com**
Estructuras Analíticas, S.L.

www.diffractia.com
info@diffractia.com