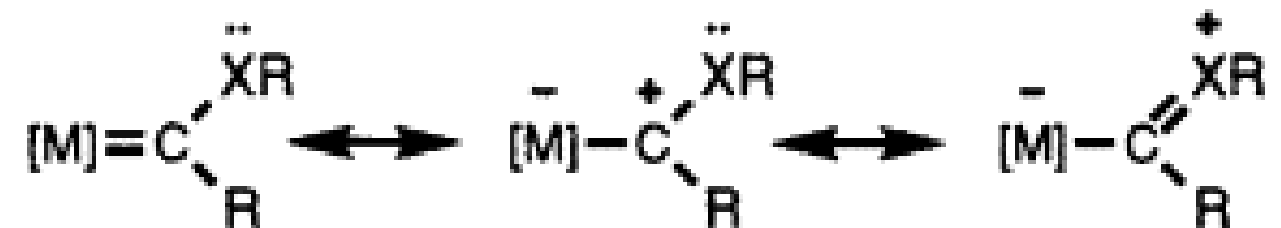


Carbeno tipo Schrock



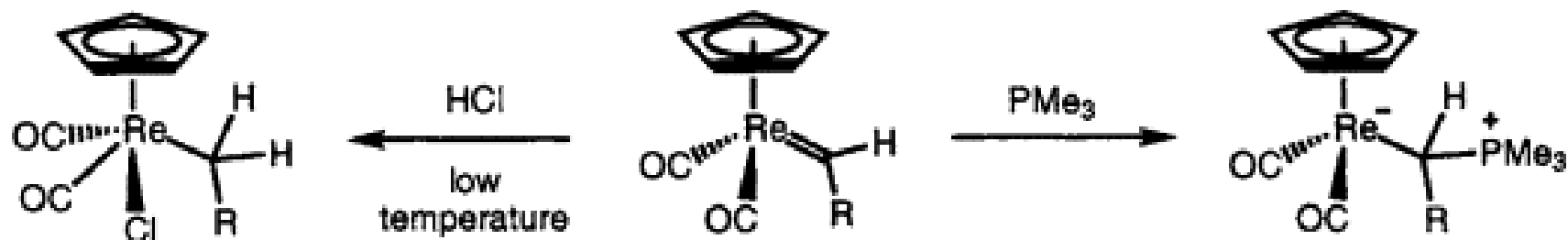
Los carbenos se definen como especies que contienen carbono divalente [1] y pueden mostrar reactividad electrófila o nucleofílica dependiendo de si los dos electrones no compartidos en el centro del carbono no están apareados (carbeno triplete) o apareados (carbeno singlete). Los complejos metal-carbeno se pueden clasificar de manera similar según su reactividad hacia electrófilos y nucleófilos. Las formas de resonancia que se muestran en la figura definen las estructuras limitantes, y la carga formal en el carbono carbeno indica la reactividad preferida. Los que son nucleofílicos en el carbono se denominan complejos tipo Schrock o alquilidenos, y generalmente contienen fragmentos de carbeno sustituidos con alquilo o arilo [2]. Schrock informó del primer ejemplo de un complejo de este tipo en 1974. En estos casos, el enlace metal-carbeno puede representarse mediante dos formas de resonancia, una con un doble enlace formal $\text{M}=\text{C}$ y la otra con separación de carga, por analogía con los iluros.

Carbeno tipo Fischer



En el otro extremo, los carbenos metálicos que son electrófilos en el carbono se denominan complejos tipo Fischer y generalmente contienen sustituyentes heteroátomos donadores de π [4]. Fischer informó del primer ejemplo en 1964 [5]. En estos casos, la interacción metal-carbeno se puede representar mediante tres estructuras de resonancia, la primera con un doble enlace formal $M=C$, la segunda con un enlace simple $M-C$ y separación de carga, y la tercera con un carácter de enlace múltiple adicional entre el carbono y el sustituyente heteroátomo.

Las distinciones nucleófilo-electrófilo/Schrock-Fischer han sido extremadamente útiles durante el desarrollo de la química de metales-carbenos porque proporcionan una manera de categorizar los carbenos metálicos y racionalizar sus patrones de reactividad.



Procesos catalizados con metales de transición

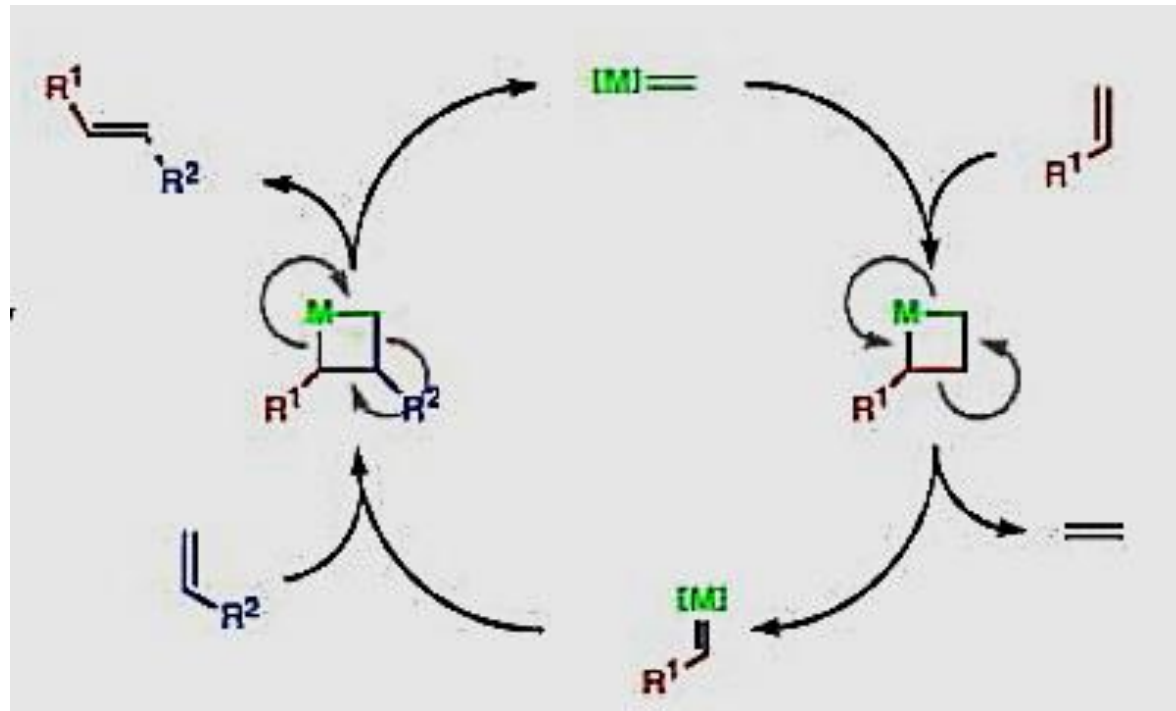
Reacciones de entrecruzamiento

Metat^{esis}: meta (cambio) & tesis (posición)



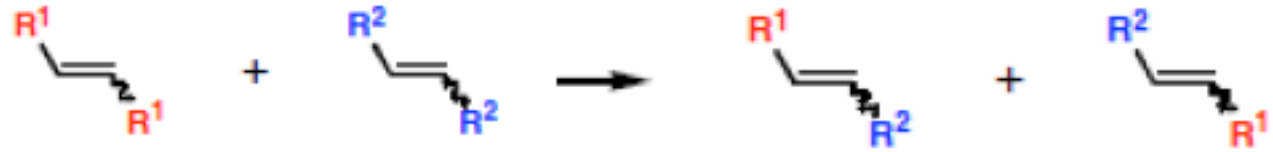
METATESIS OLEFÍNICA

1. Es la reacción perfecta
2. El proceso es catalítico (1 5 % mol)
3. Altos rendimientos bajo condiciones suaves
4. Altos niveles de quimio, regio y estereoselectividad
5. La reacción es reversible
6. Materias primas fácilmente accesibles
7. Los productos olefínicos son apropiados para una posterior elaboración en su estructura

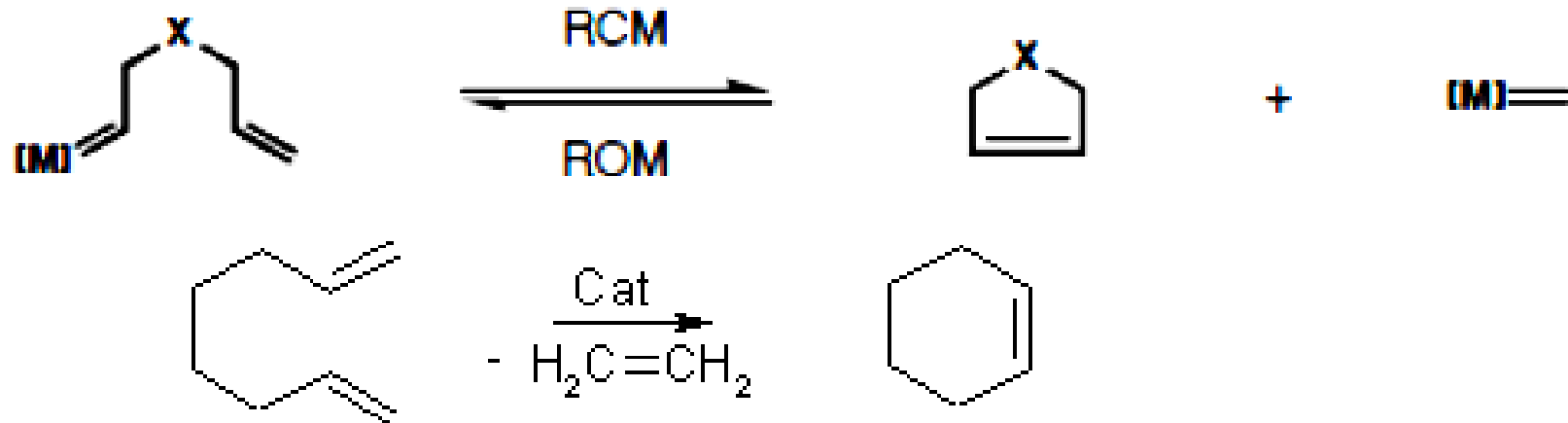


Hay 3 variaciones principales en el tema de metatesis:

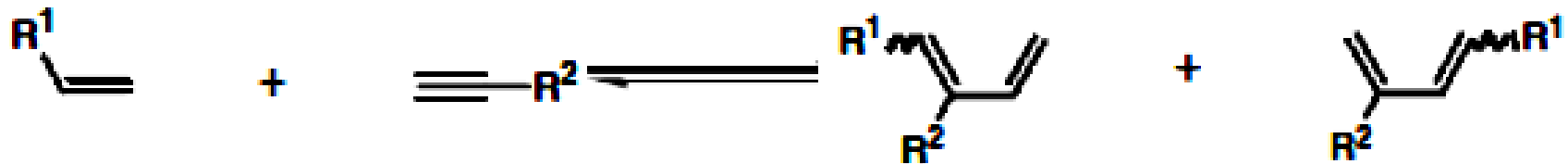
a) Metatesis cruzada



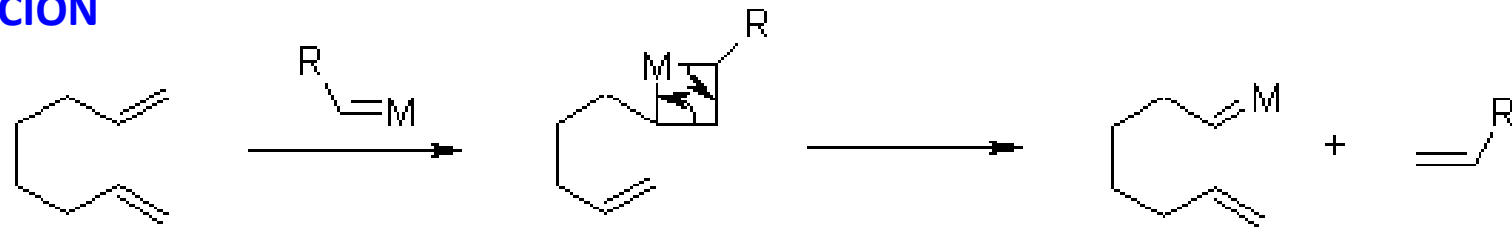
b) Metatesis con cierre de anillo o por apertura de anillo (RCM & ROM)



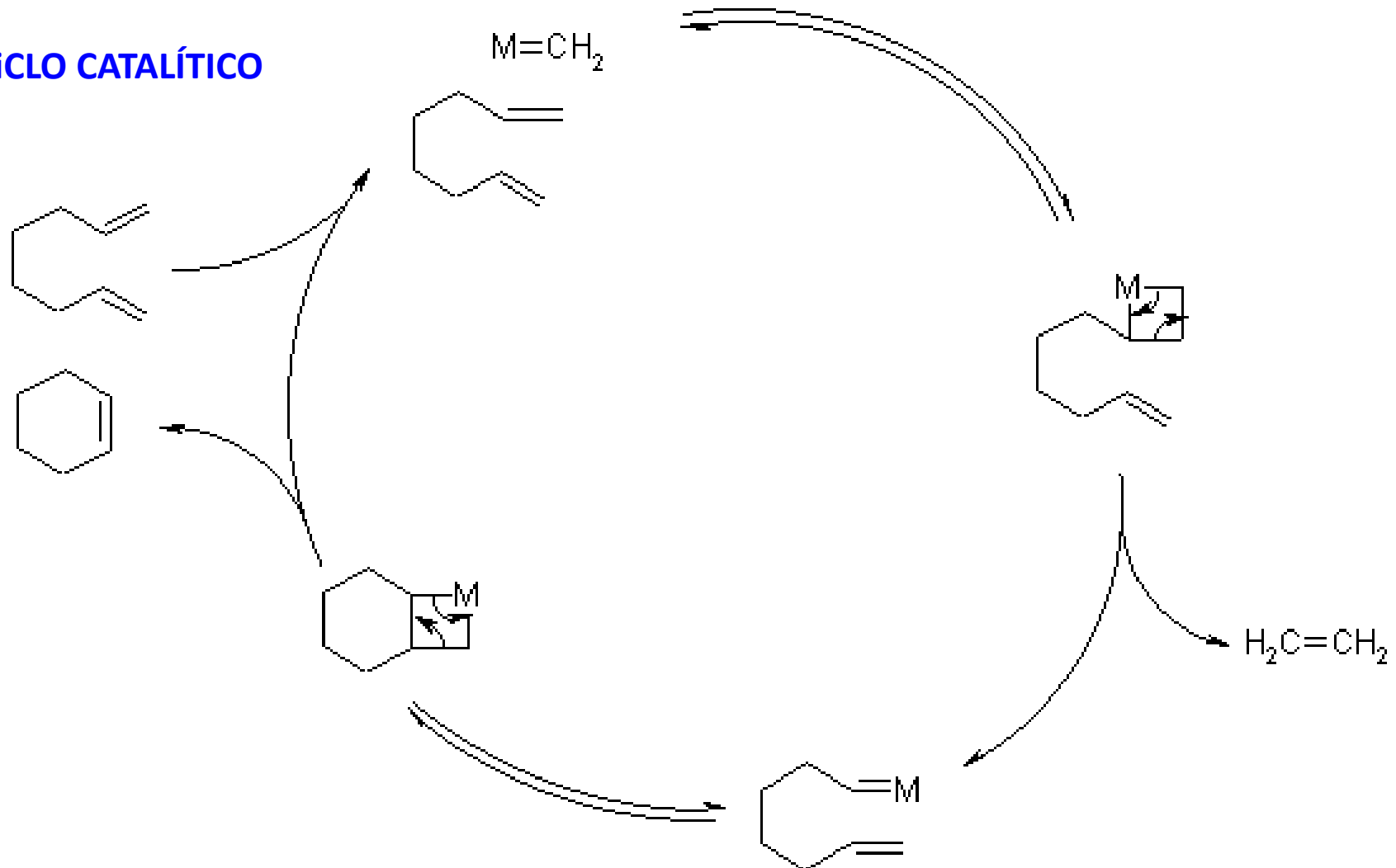
c) Metatesis enino

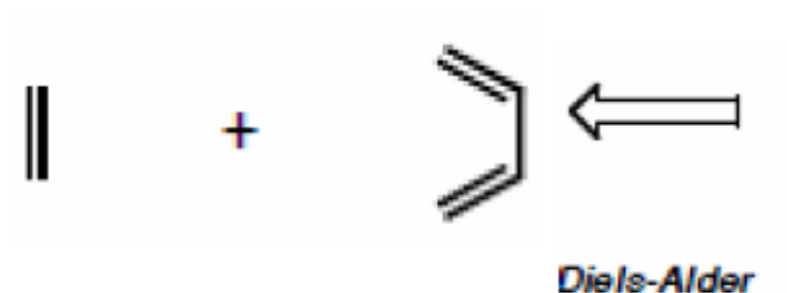


INICIACIÓN

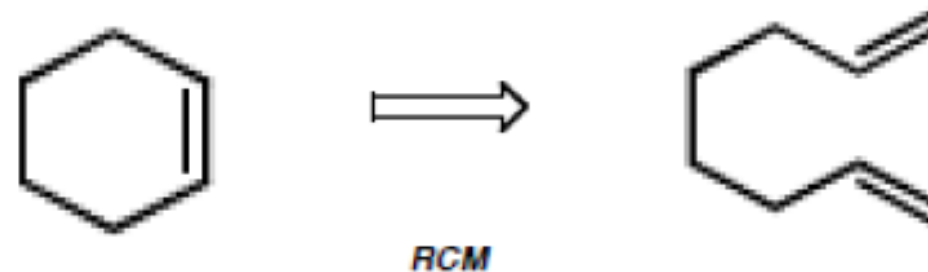


CICLO CATALÍTICO





Proceso catalítico
 Procesos Inter o Intramoleculares
 Reversible
 Se forman 4 nuevos estereocentros
 Son posibles reacciones Carbono y hetero-Diels-Alder

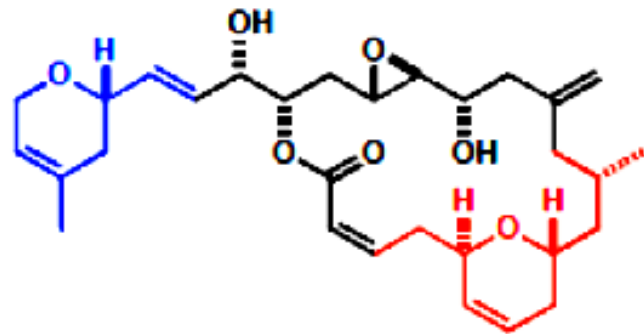


(RCM = RING CLOSING METATHESIS)

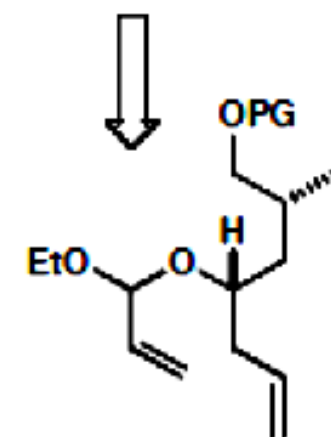
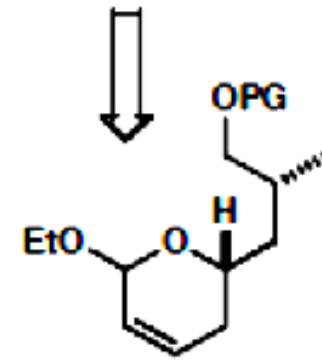
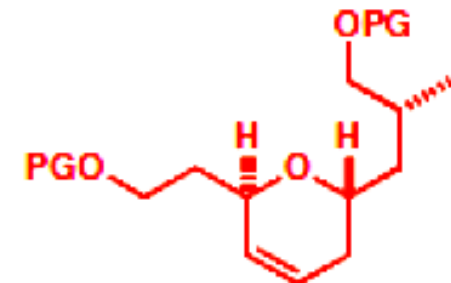
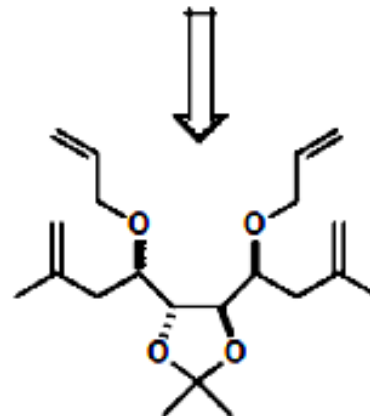
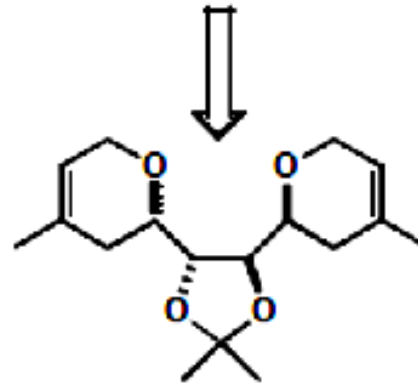
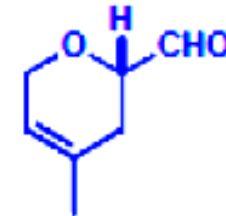
Proceso catalítico
 Procesos Intramoleculares
 Reversible
 No se forman estereocentros
 Son posibles reacciones Carbono y hetero-RCM

Metatesis olefínica

El potencial de la RCM: Síntesis de Laulimalida por Ghosh y Mulzer

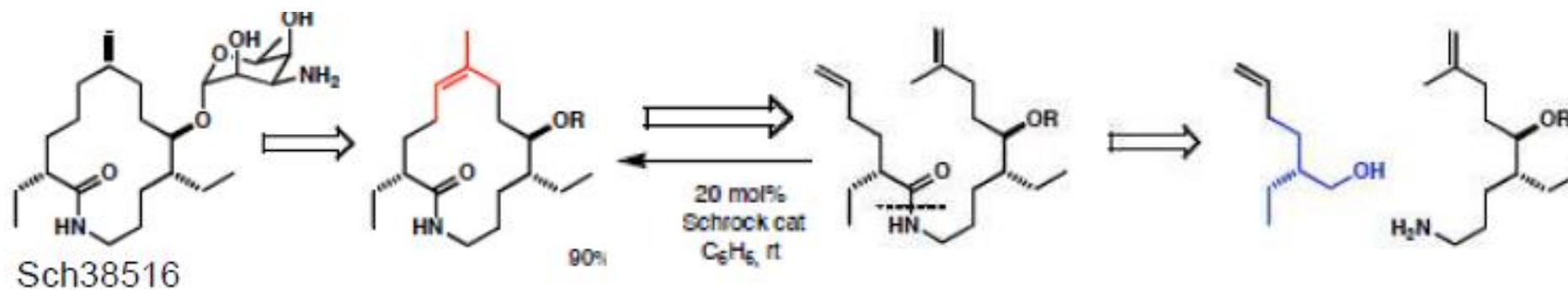


Laulimalida



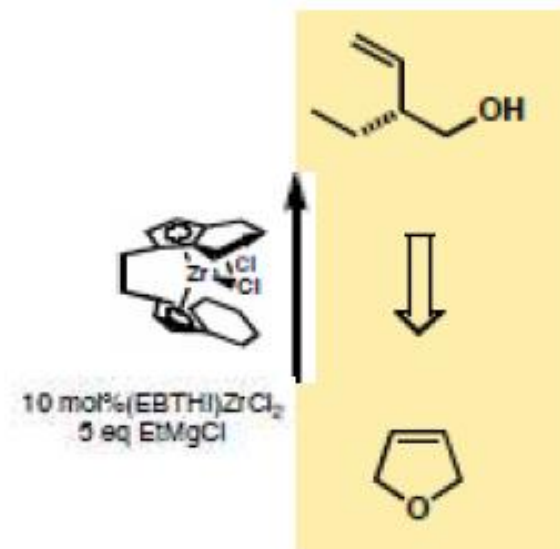
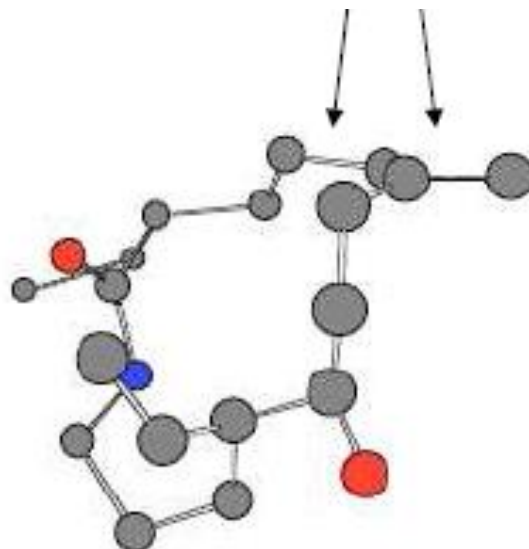
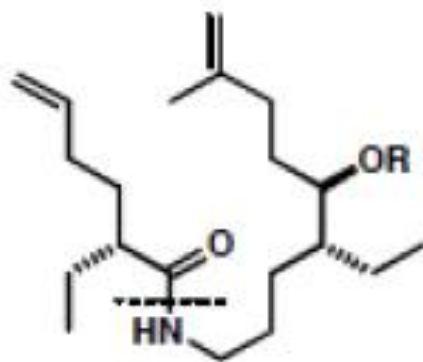
Ghosh, A. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 8973
Mulzer, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 573

Transformación catalítica pionera: Síntesis de Sch38516 por Hoveyda



J. Am. Chem. Soc. **1997**, 10302

Dobles enlaces

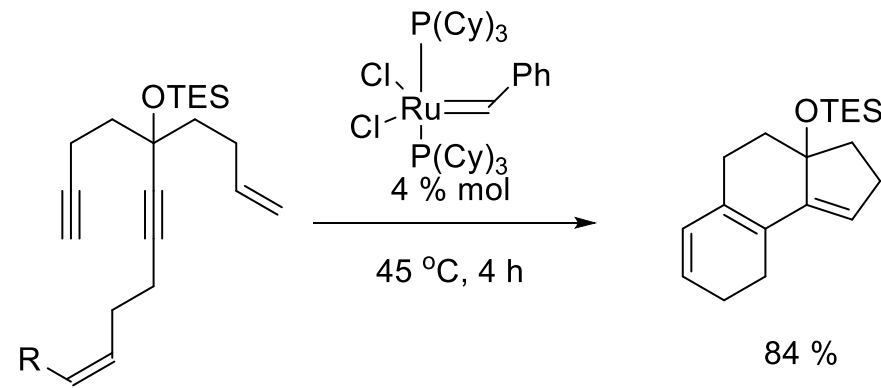


Zirconium-Catalyzed Asymmetric Carbomagnesation

Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 6997

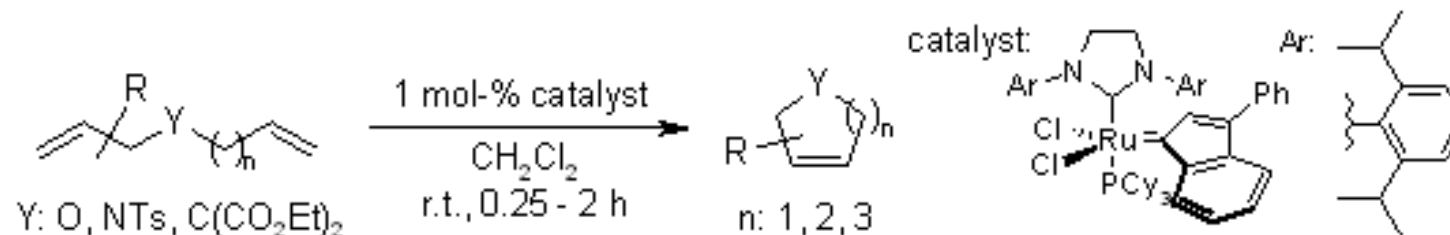
Ciclización Domino mediada por metatesis: Grubbs

¿Mecanismo?

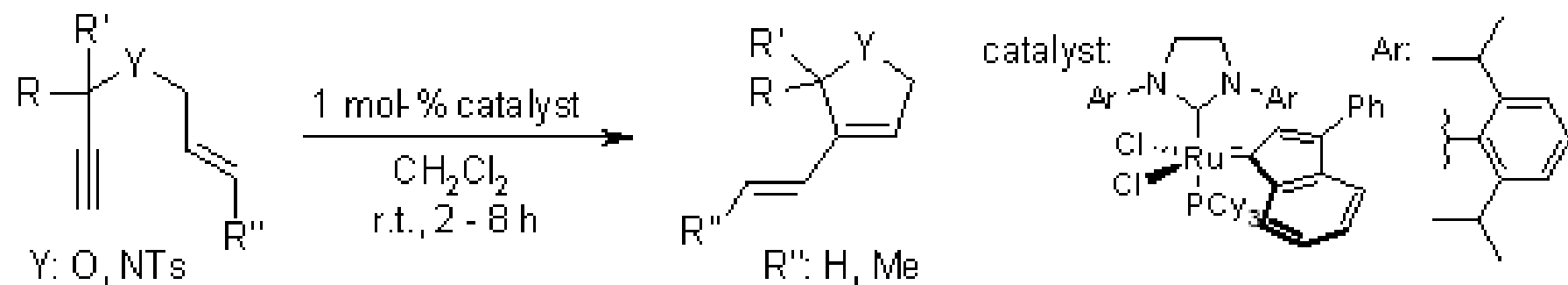


Indenylidene Ruthenium Complex Bearing a Sterically Demanding NHC Ligand: An Efficient Catalyst for Olefin Metathesis at Room Temperature

H. Clavier, C. A. Urbino-Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2848-2854.



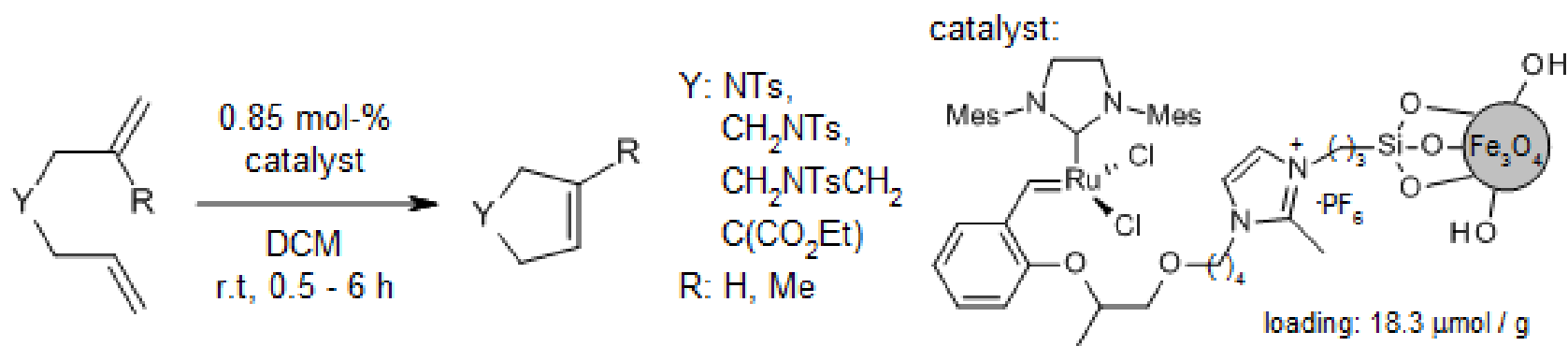
product	t (h)	yield (% , isol.)	product	t (h)	yield (% , is ol.)
	0.25	97		0.25	94
	0.5	92		0.5	95
	1 (toluene, 80°C, 5 mol-% catalyst)	23		0.5	> 98



product	t (h)	yield (% , is ol.)
	0.25	95
	2	78

Supported Ruthenium-Carbene Catalyst on Ionic Magnetic Nanoparticles for Olefin Metathesis

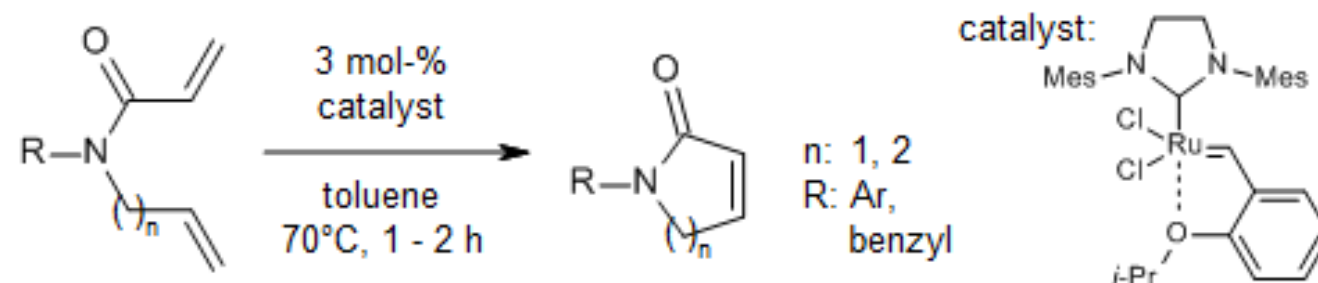
S.-W. Chen, Z.-C. Zhang, M. Ma, C.-M. Zhong, S.-g. Lee, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4969-4971

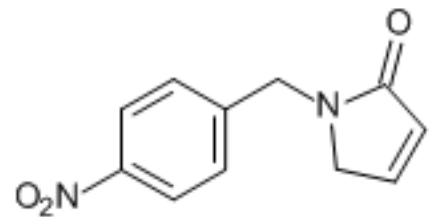
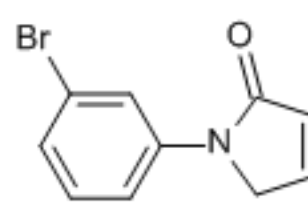
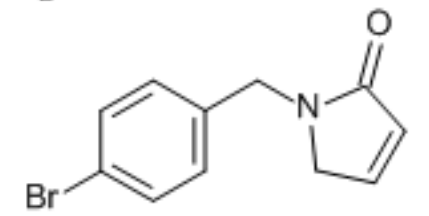
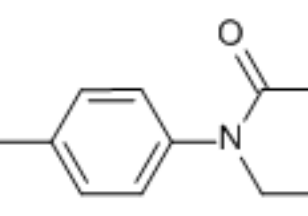
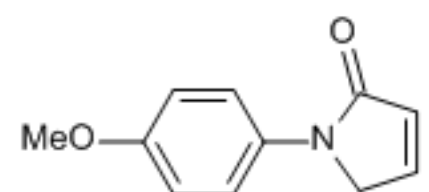
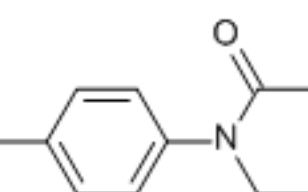


product	t (h)	yield (% , isol.)
	0.5	98
	0.5	99
	6	95

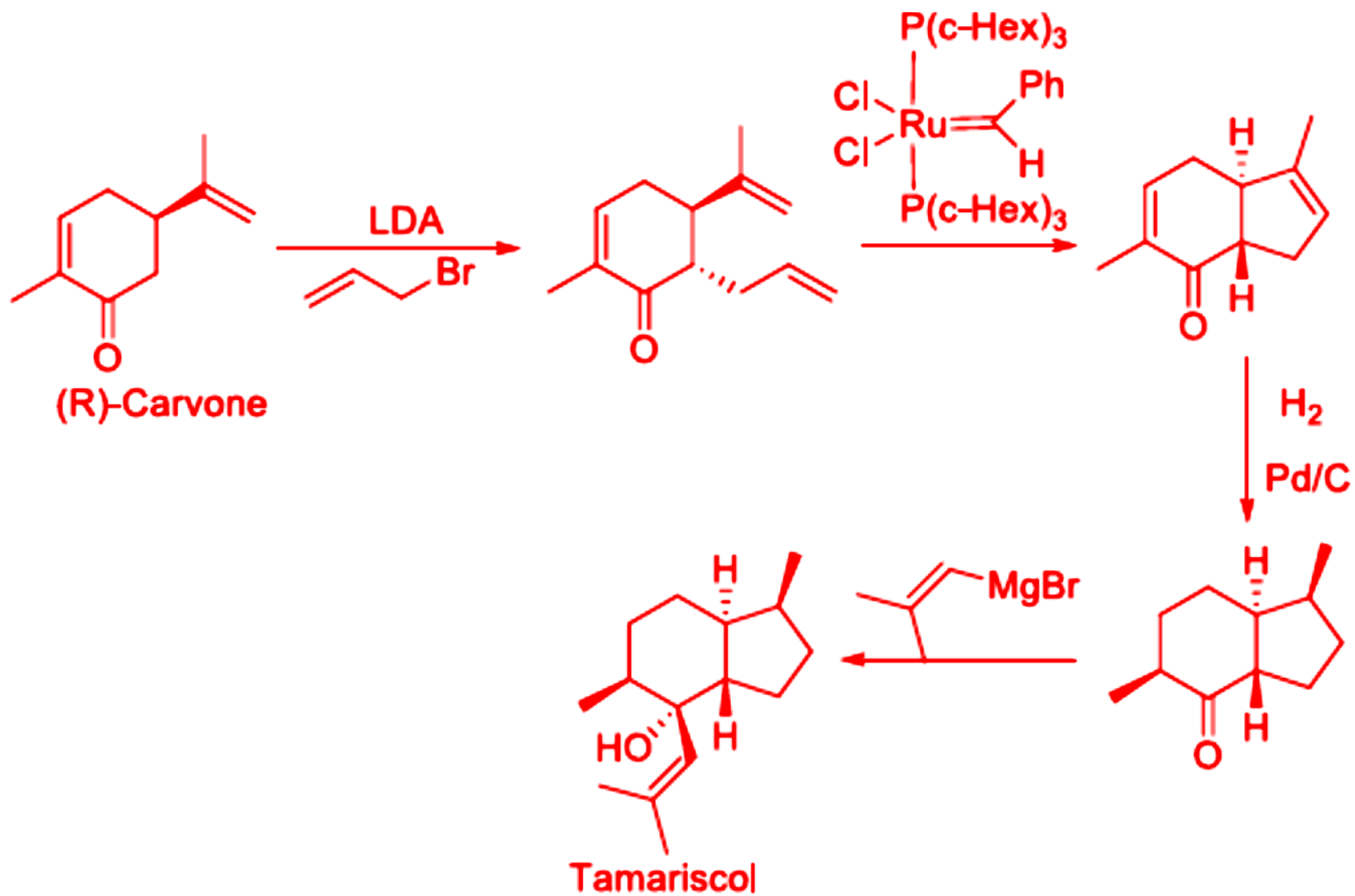
Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles via Ring-Closing Ene-Ene and Ene-Yne Metathesis Reactions: An Easy Access to 1- and 2-Benzazepine Scaffolds and Five- and Six-Membered Lactams

E. Benedetti, M. Lomazzi, F. Tibiletti, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, M. Malacria, G. Palmisano, A. Penoni, *Synthesis*, **2012**, 44, 3523-3533.



product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)
	96		80
	95		93
	56		86

RCM – RING CLOSING METATHESIS



REACCIONES DE ACOPLAMIENTO
QUÍMICA ORGANOMETÁLICA
CATÁLISIS HOMÓGENEA

Reacciones catalizadas con Pd (0)

(X = OTf ó Hal. Ar = Arilo. Y = O ó NH. L-Grupo saliente)

Heck Fuente de Pd (0) + Base



Suzuki Fuente de Pd (0) + Base



Stille Fuente de Pd (0)



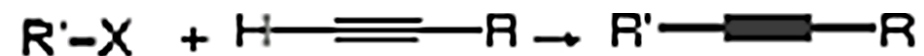
Reacciones catalizadas con Pd (0)
(X = OTf ó Hal. Ar = Arilo. Y = O ó NH. L-Grupo saliente)

Hiyama Fuente de Pd (0) + Bu₄NF



Sonogashira

Fuente de Pd (0) + Fuente de Cu (I) + Base (alquiniluro de cobre)



Buchwald-Hartwig Fuente de Pd (0) + Base



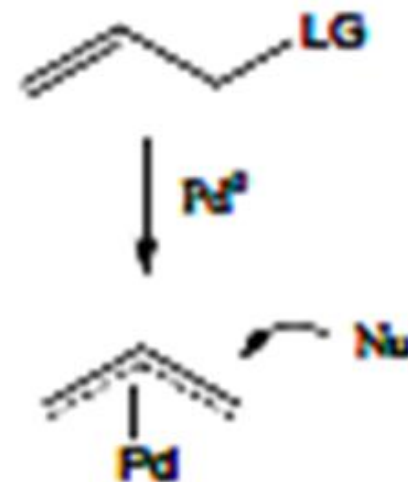
Reacciones catalizadas con Pd (0)
(X = OTf ó Hal. Ar = Arilo. Y = O ó NH. L-Grupo saliente)

Tsuji-Trost sustitución p-alilica

Fuente de Pd (0) + Nu-H

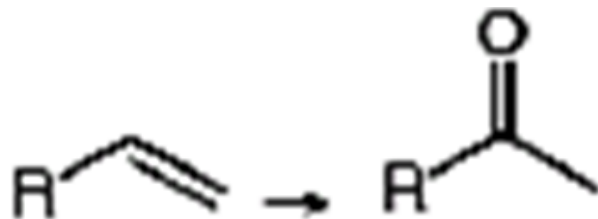


LG grupo saliente



Reacciones mediadas con Pd(II)

***Wacker* Fuente de Pd (0) + H₂O**



Reacciones catalizadas con Pd (0)

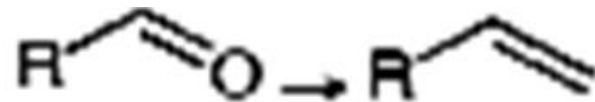
(X = OTf ó Hal. Ar = Arilo. Y = O ó NH. L-Grupo saliente)

Metales de carbénos

Metatesis de olefinas $L_nM=CH-R$ Grubs
catalizador (Tipo 1, 2) *Ru*: Grubs-Hoveyda *Ru*;
Schrock *Mo*

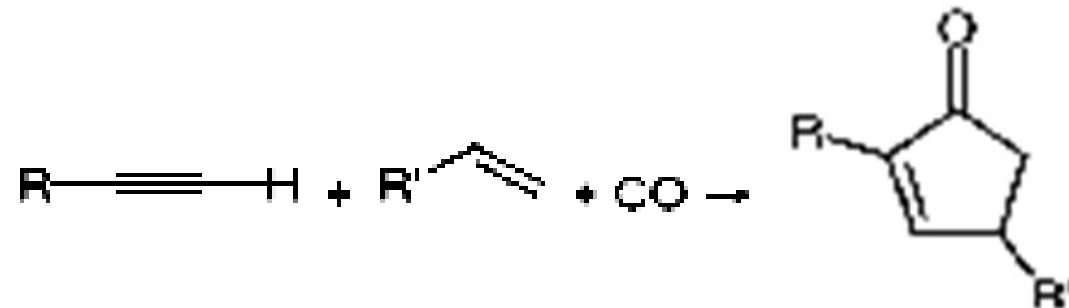


Tebbe $Cp_2Ti(CH_2)ClAlMe_2$



Reacciones Co-catalizadas

Pauson-Khand $\text{Co}(\text{CO})_8 + \text{CO}$



Estas reacciones tienen los mismos pasos clave:

- 1) Adición oxidativa (O).
- 2) Inserción (I)
- 3) β -eliminación (BE)
- 4) Eliminación reductiva (RE)
- 5) Transmetalación (T)

Heck Fuente de Pd (0) + Base



Orden mecanístico:

1) O; 2) I; 3) Rotación Interna ; 4) *sin*-BE; 5) RE

Suzuki Fuente de Pd (0) + Base



Orden mecanístico:

1) O; 2) T; 3) Isomería trans-cis; 4) *cis*-RE

Stille Fuente de Pd (0)



Orden mecanístico:

1) O; 2) T; 3) Isomería trans-cis; 4) *cis*-RE

Hiyama Fuente de Pd (0) + Bu₄NF

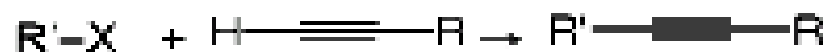


Orden mecanístico:

1) O; 2) T (de Si «ato»); 3) Isomería trans-cis; 4) *cis*-RE

Sonogashira Fuente de Pd (0) + Fuente de Cu (I) + Base

(alquiluro de cobre)



Orden mecanístico:

1) O; 2) T (con alquino-Cu); 3) Isomería trans-cis;
4) *cis*-RE

Buchwald-Hartwig Fuente de Pd (0) + Base



Orden mecanístico:

1) O; 2) Intercambio de ligando (cf I) 3) RE

Estas reacciones tienen los mismos pasos clave:

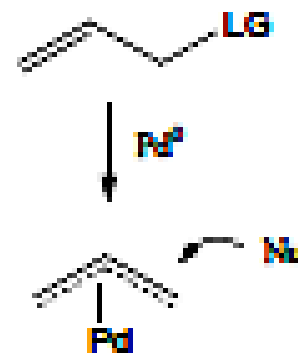
- 1) Adición oxidativa (O).
- 2) Inserción (I)
- 3) β -eliminación (BE)
- 4) Eliminación reductiva (RE)
- 5) Transmetalación (T)

Tsuji-Trost sustitución π -alílica Fuente de Pd (0) + Nu-H



LG grupo saliente

Wacker Fuente de Pd (0) + H₂O



Orden mecanístico:

Doble desplazamiento a través de un intermediario

η^3 -Pd

Orden mecanístico:

1) I con ataque nucleofílico concertado por H₂O; 2) BE; 3) tautomería ceto-enólica

Metaloide-carbenos

Metatesis de olefinas $L_nM=CH-R$ catalizador Grubs (Tipo 1, 2) **Ru**: Grubs-Hoveyda **Ru**; Schrock **Mo**



Tebbe $Cp_2Ti(CH_2)ClAlMe_2$



Orden mecanístico:

1) [2 + 2]; 2) retro [2 + 2]
3) [2 + 2]; 4) retro [2 + 2]

Orden mecanístico:

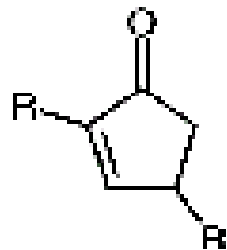
1) Retro [2 + 2]; 2) [2 + 2]
3) retro [2 + 2]

Estas reacciones tienen los mismos pasos clave:

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 1) Adición oxidativa (O). | 4) Eliminación reductiva (RE) |
| 2) Inserción (I) | 5) Transmetalación (T) |
| 3) β -eliminación (BE) | |

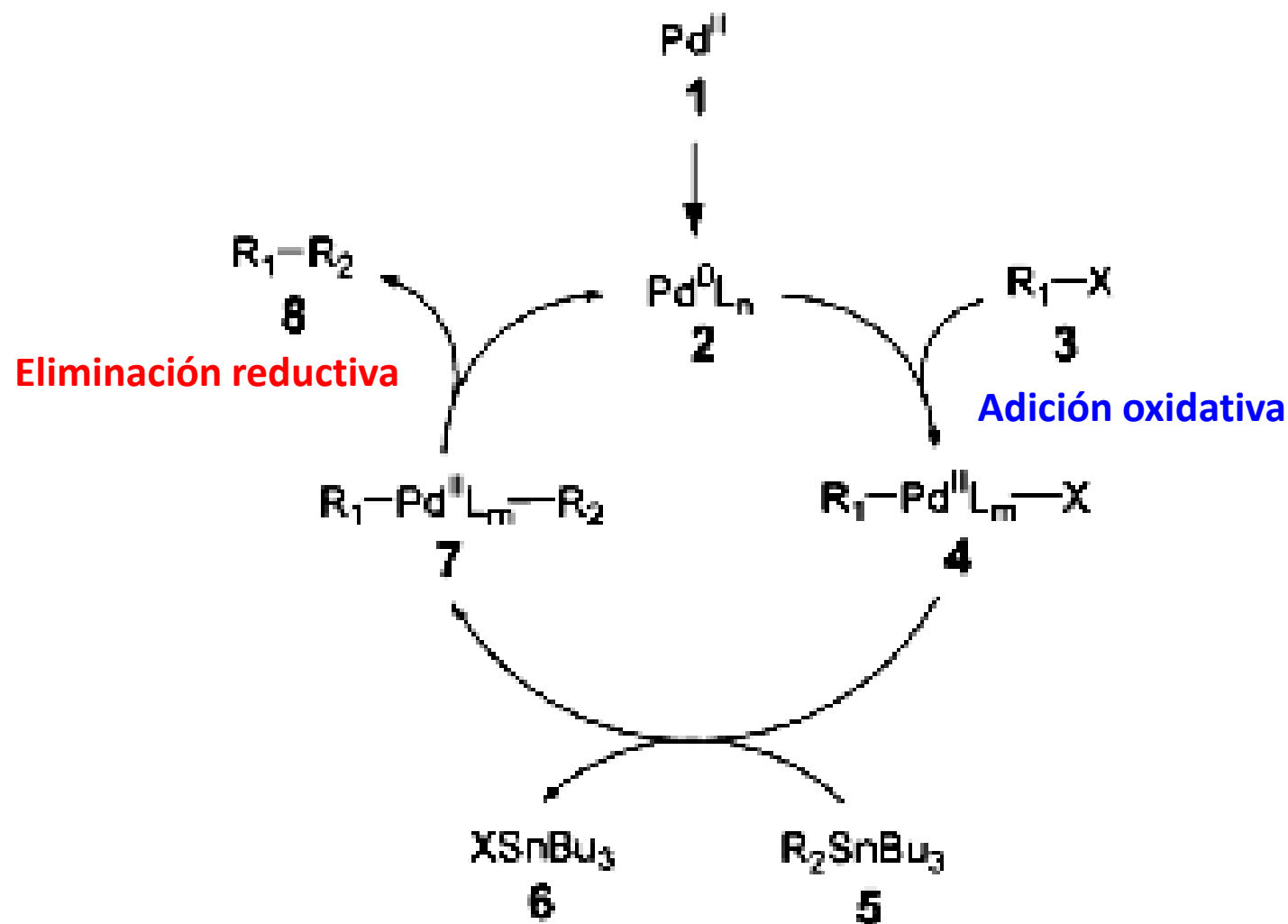
Reacciones Co-catalizadas

Pauson-Khand $\text{Co(CO)}_8 + \text{CO}$



Orden mecanístico:

- 1) Intercambio de ligando x 2 (coordinación alquino) ;
- 2) O
- 3) I (alqueno) ;
- 4) I (CO);
- 5) Migración;
- 6) RE

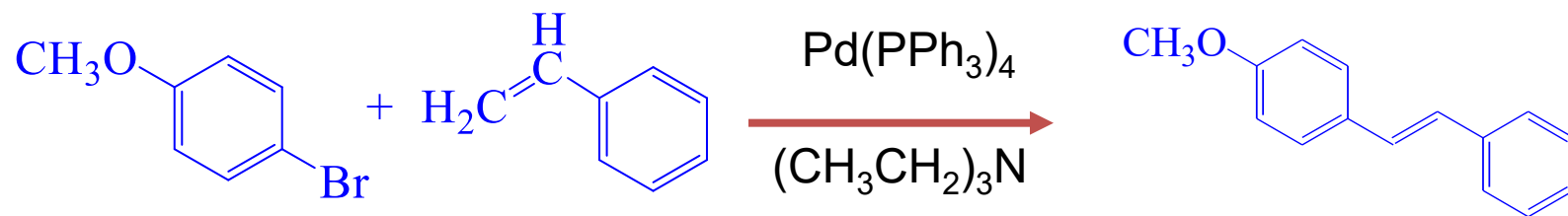
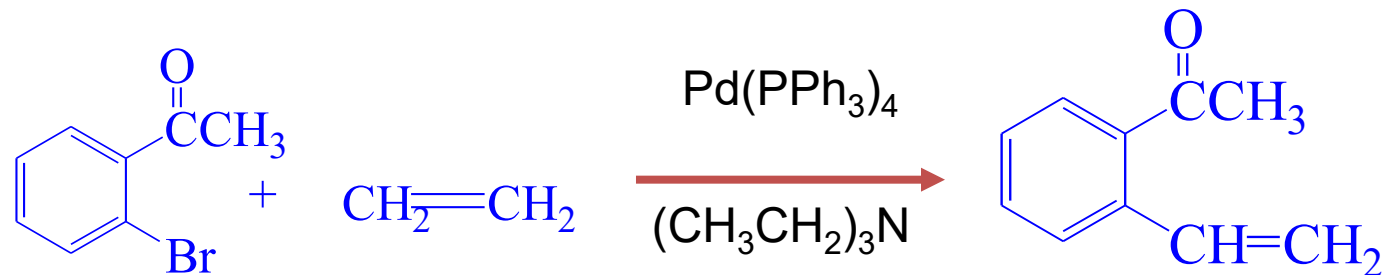


Reactivo borónico u otro reactivo organometálico

Fuhrhop y Li identifican al siguiente intermediario como un sintón a¹:

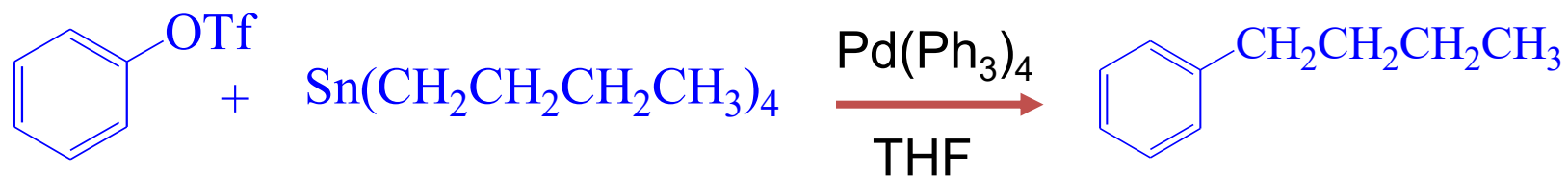
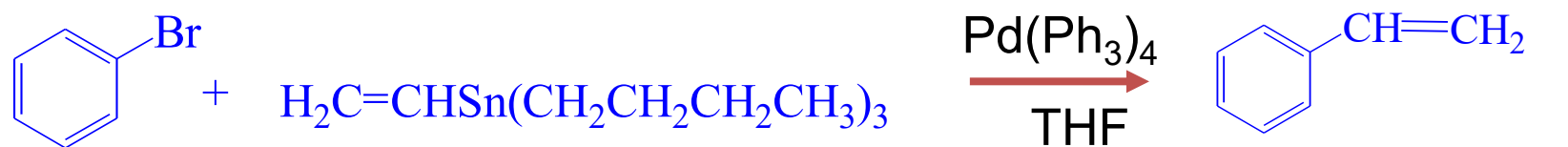


Reacción de Heck



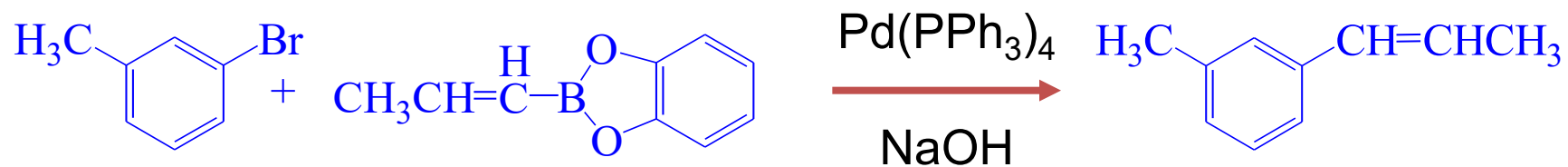
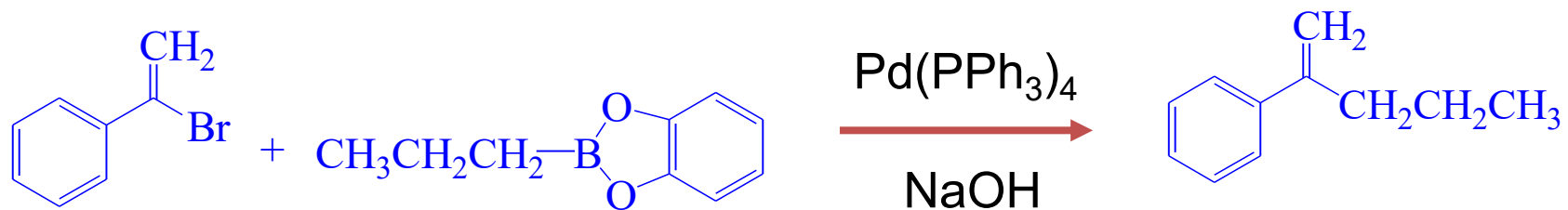
El haluro debe ser arilico o vinilico

Reacción de Stille



El haluro debe ser arílico, vinílico o bencílico

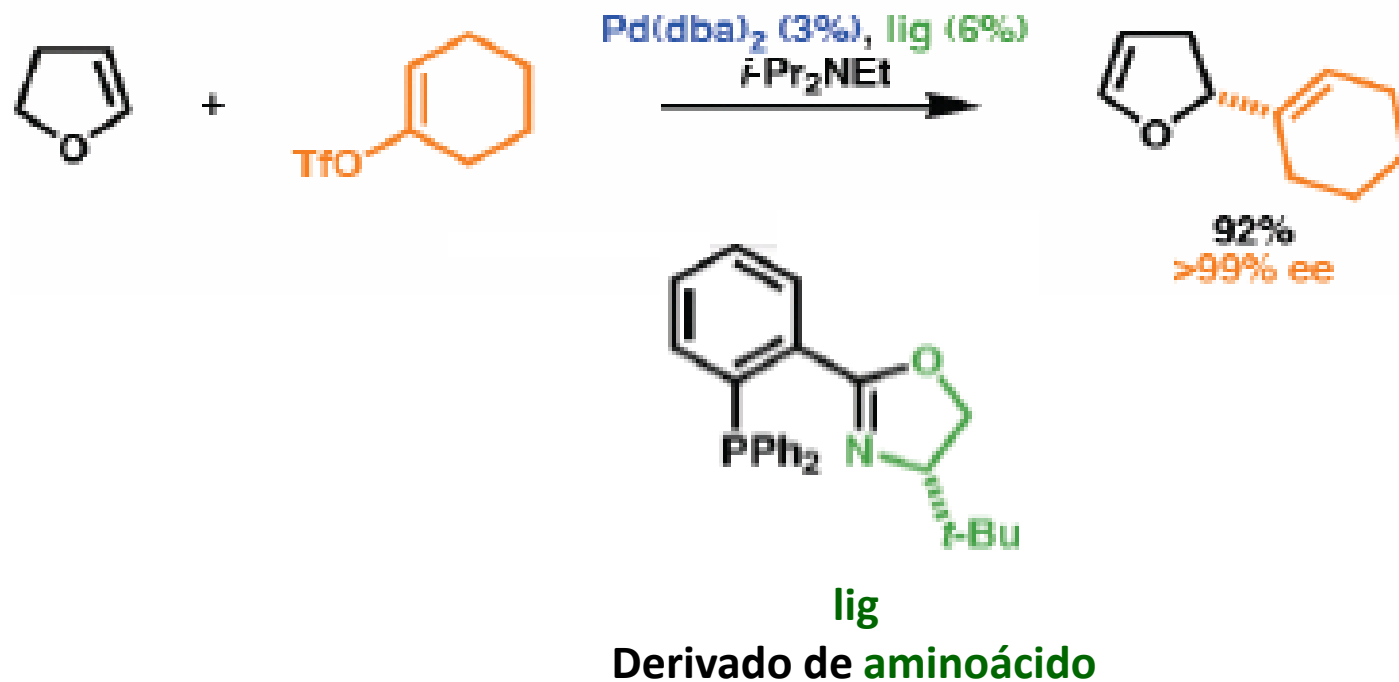
Acoplamiento de Suzuki



El haluro debe ser arílico, vinílico o bencílico

Reacción de Heck enantioselectiva

Con el uso de ligandos quirales la reacción de Heck puede ser enantioselectiva. Una modificación intramolecular permite la construcción de sistemas de anillos. La sal de plata acelera la reacción y evita la isomerización del alqueno.



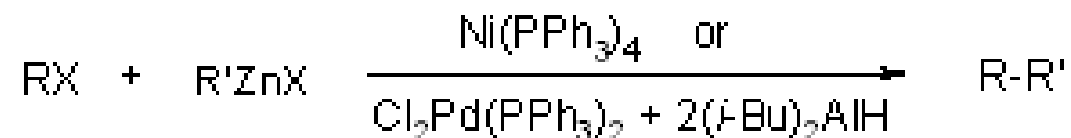
ACOPLAMIENTO DE NEGISHI



Ei-ichi Negishi
(1935-2021)
Químico japonés

ACOPLAMIENTO DE NEGISHI

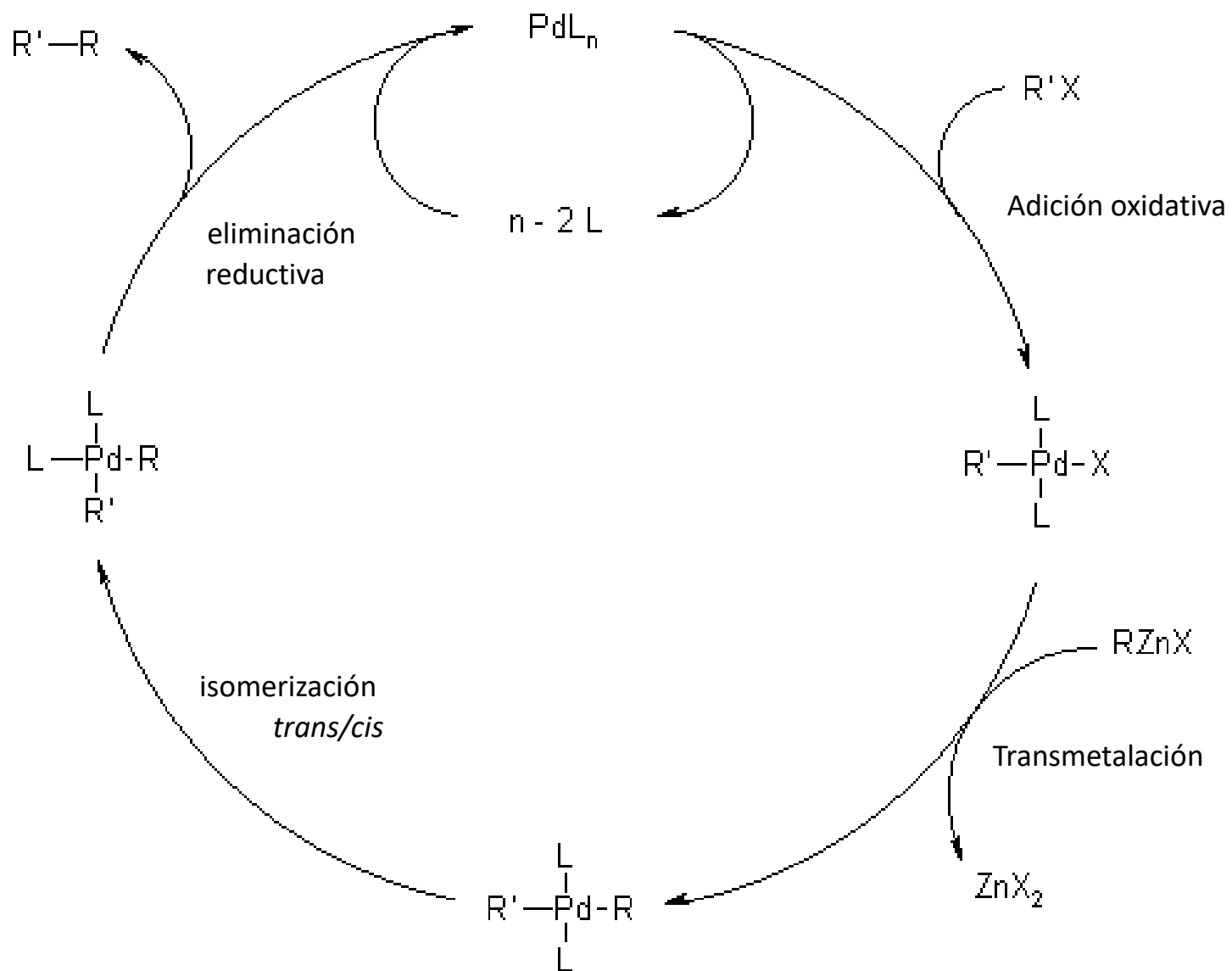
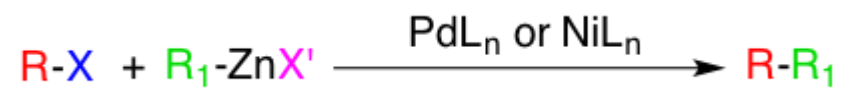
El acoplamiento de Negishi se publicó en 1977, y fue la primera reacción que permitió la preparación de biarilos no simétrico con buenos rendimientos. El acoplamiento catalizado con níquel o paladio de compuestos de organozinc con varios haluros (arilo, vinilo, bencílicos o alílicos), tiene un alcance amplio, que no se limita a la síntesis de biarilos



R = alkenyl, aryl, allyl, benzyl, propargyl

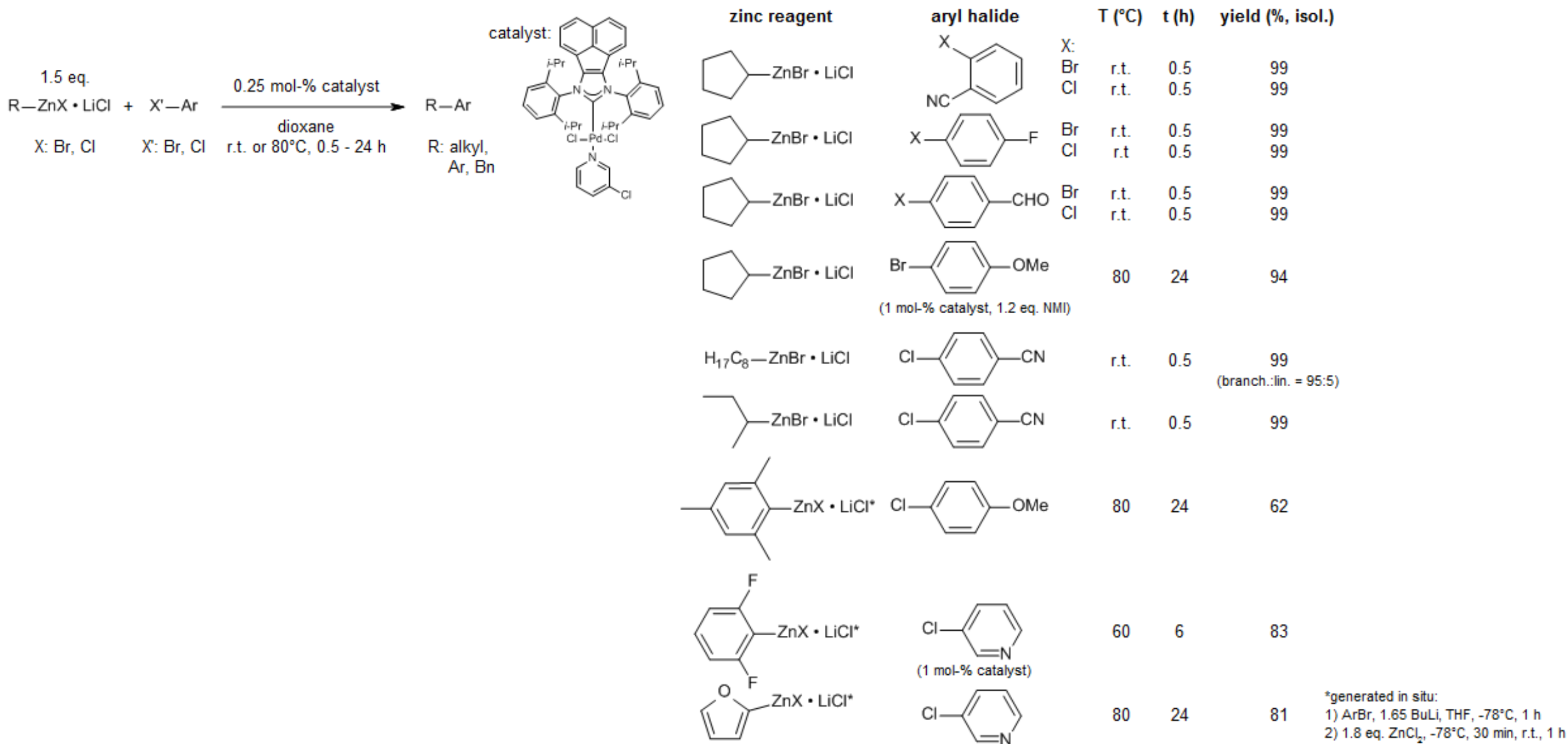
R' = alkenyl, aryl, alkynyl, alkyl, benzyl, allyl

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE NEGISHI



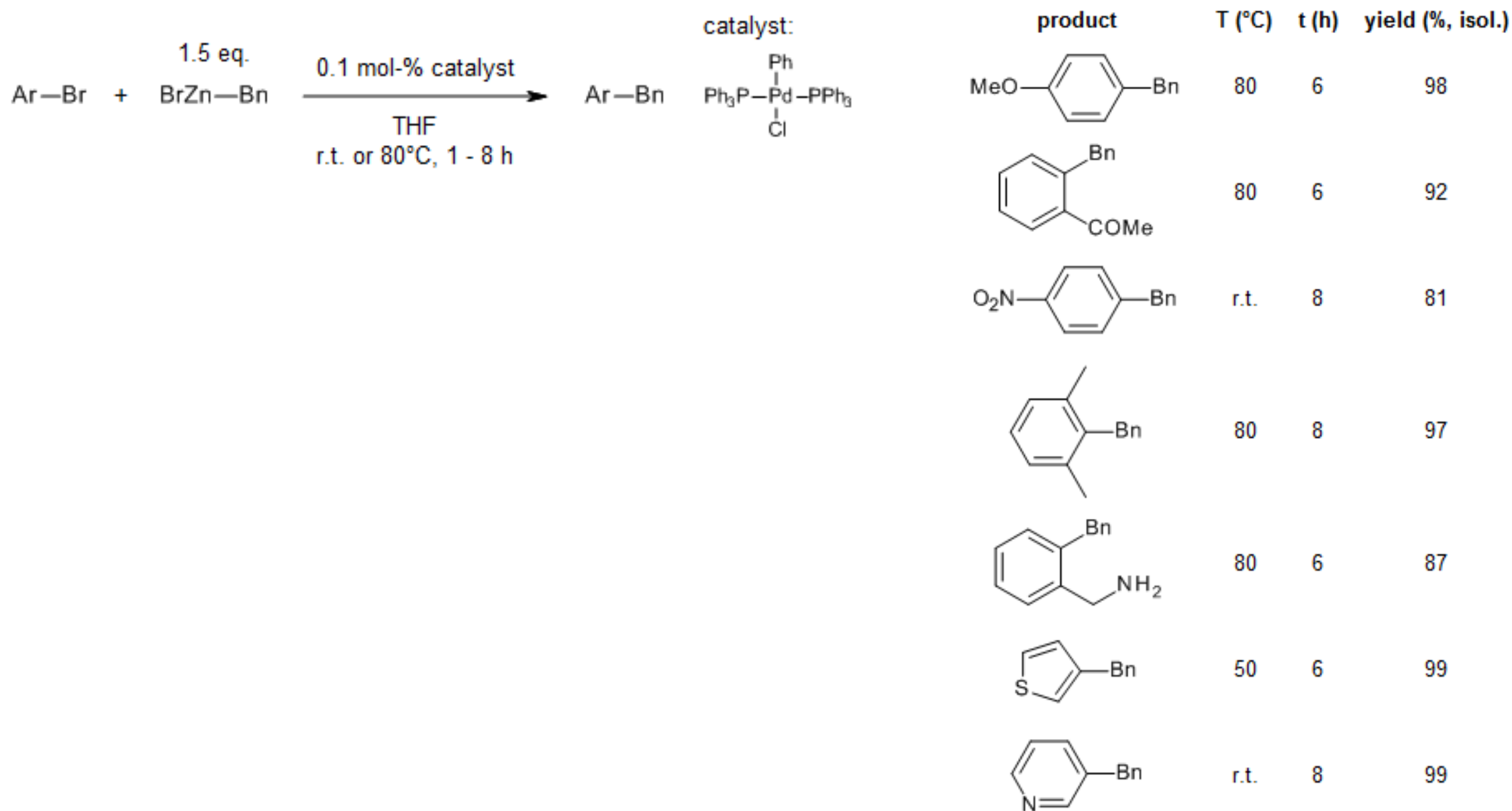
Mild Negishi Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Acenaphthoimidazolylidene Palladium Complexes at Low Catalyst Loadings

Z. Liu, N. Dong, M. Xu, Z. Sun, T. Tu, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7436-7444.



POxAP Precatalysts and the Negishi Cross-Coupling Reaction

S.-Q. Tang, M. Schmitt, F. Bihel, *Synthesis*, **2020**, 52, 51-59.



ACOPLAMIENTO DE FUKUYAMA

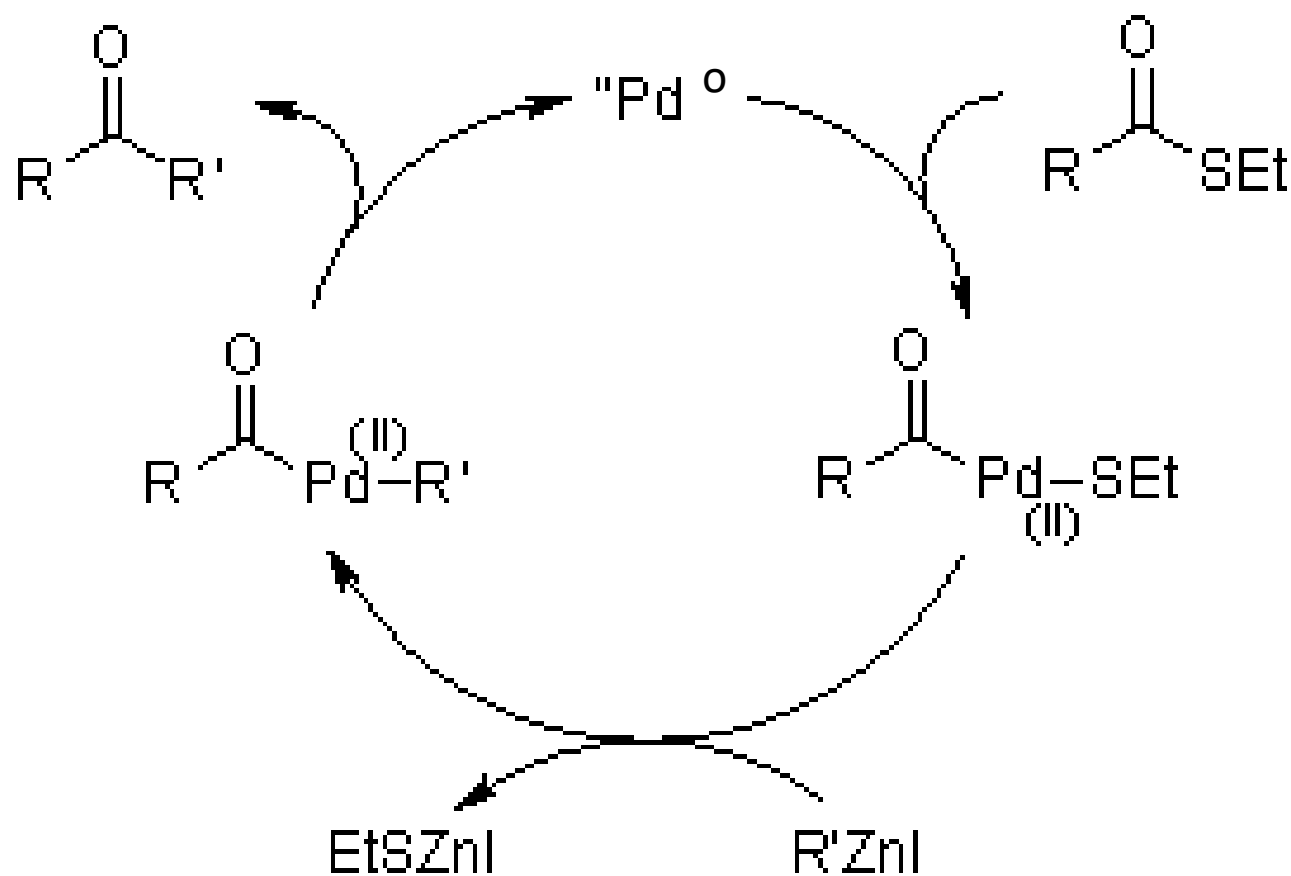


Tohru Fukuyama
(1948 -)
Químico orgánico japonés

Acoplamiento de Fukuyama



Acoplamiento acatalizado con paladio de compuestos de organozinc con tioésteres para formar cetonas. Esta reacción tolera diversos grupos funcionales, debido en gran medida a la baja reactividad de los reactivos de organozinc

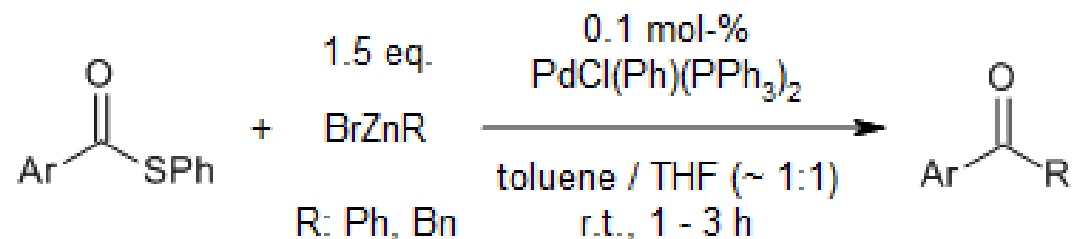


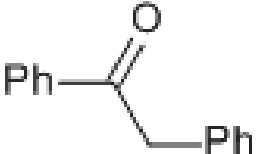
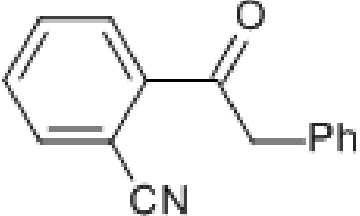
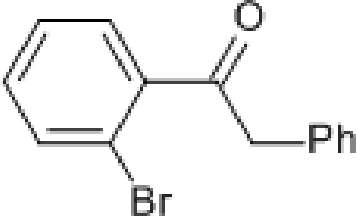
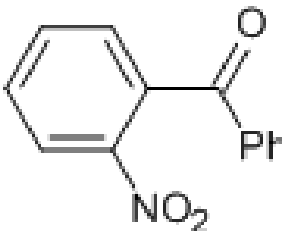
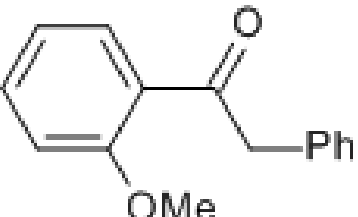
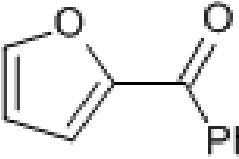
Mecanismo del acoplamiento de Fukuyama

A la adición oxidativa del tioéster, sigue una reacción de transmetalación por parte del compuesto de organozinc. La eliminación reductiva da lugar al producto acoplado

Fukuyama Cross-Coupling Approach to Isoprekinamycin: Discovery of the Highly Active and Bench-Stable Palladium Precatalyst POxAP

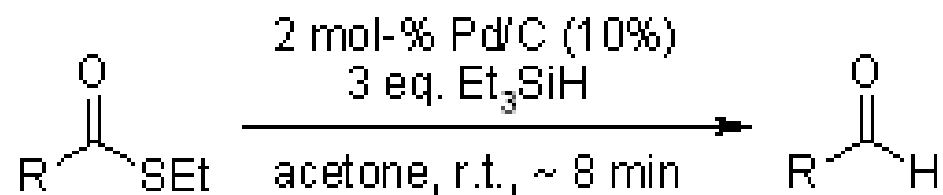
S.-Q. Tang, J. Bricard, M. Schmitt, F. Bihel, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 844-848.

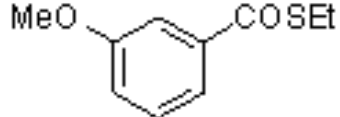
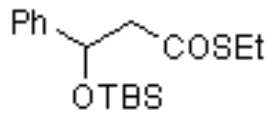
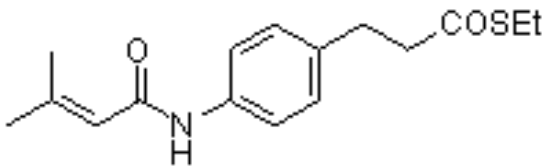
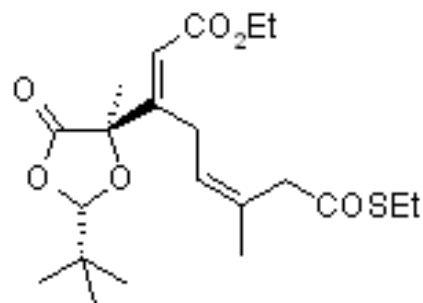


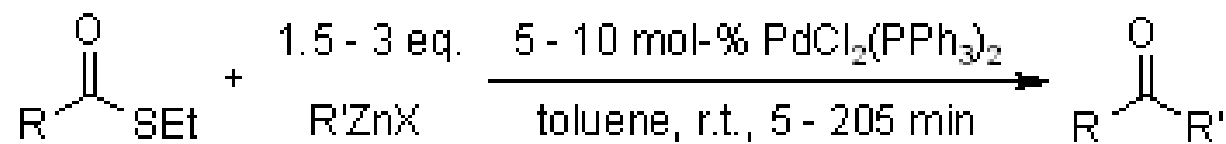
product	yield (% , isol.)	product	yield (% , isol.)
	98		95
	95		65
	91		93

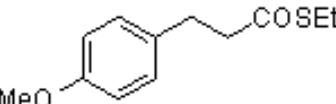
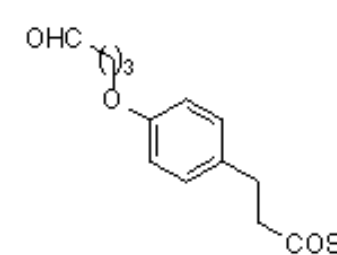
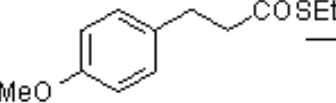
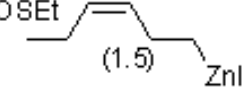
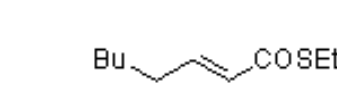
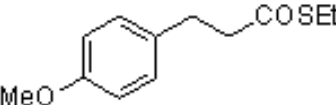
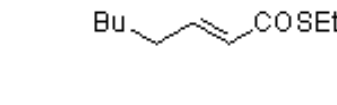
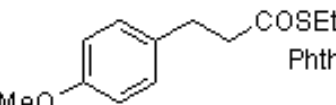
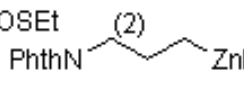
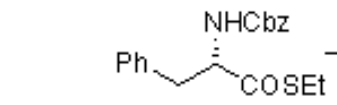
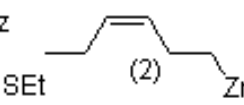
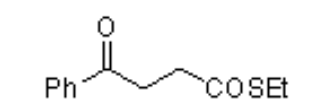
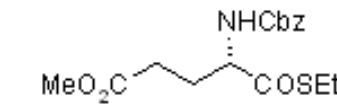
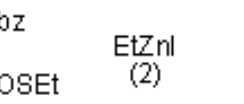
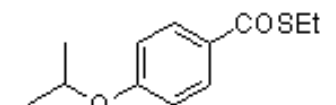
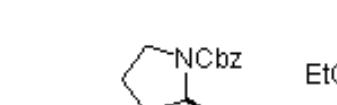
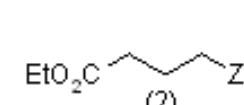
Facile Palladium-Mediated Conversion of Ethanethiol Esters to Aldehydes and Ketones

H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, S.-C. Lin, L. Li, T. Fukuyama, *J. Braz. Chem. Soc.*, **1998**, 9, 381-387.



Substrate	Yield (% , isol.)	Substrate	Yield (% , isol.)
	91 (2 eq. Et ₃ SiH)		88
	97		92



Thiol Ester	R'ZnX (eq.)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (mol-%)	t (min)	Yield (%, isol.)	Thiol Ester	R'ZnX (eq.)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (mol-%)	t (min)	Yield (%, isol.)
	EtZnI (1.5)	5	5	91		EtZnI (2)	10	15	83
 	(1.5)	10	5	87					
	PhZnI (2)	10	60	50		EtZnI (1.5)	5	30	67
 	(2)	10	40	83	 		10	15	82
	EtZnI (1.5)	5	10	99	 	EtZnI (2)	10	90	82
	EtZnI (2)	5	7	98	 		10	110	64

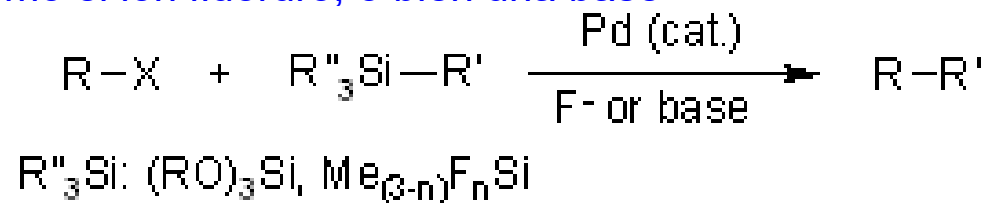
ACOPLAMIENTO DE HIYAMA



Tamejiro Hiyama
(1946 -)
Químico orgánico japonés

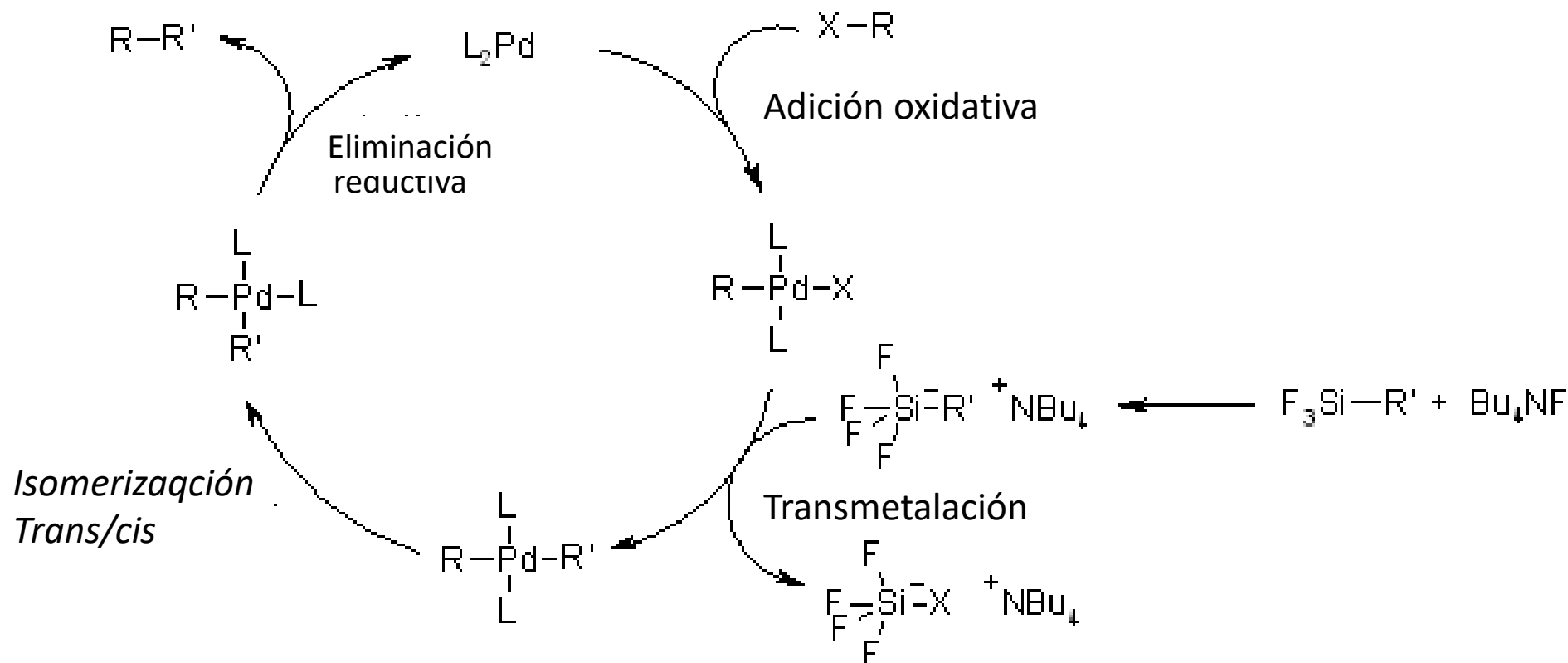
Acoplamiento de Hiyama

Ten el acoplamiento de Hiyama, se lleva a cabo la formación de un enlace C-C catalizado por paladio, entre haluros de arilo, alquenilo o alquilo o bien pseudohaluros y compuestos organosilanos. Esta reacción es comparable al acoplamiento de Suzuki, y también requiere un agente activante como el ion fluoruro, o bien una base

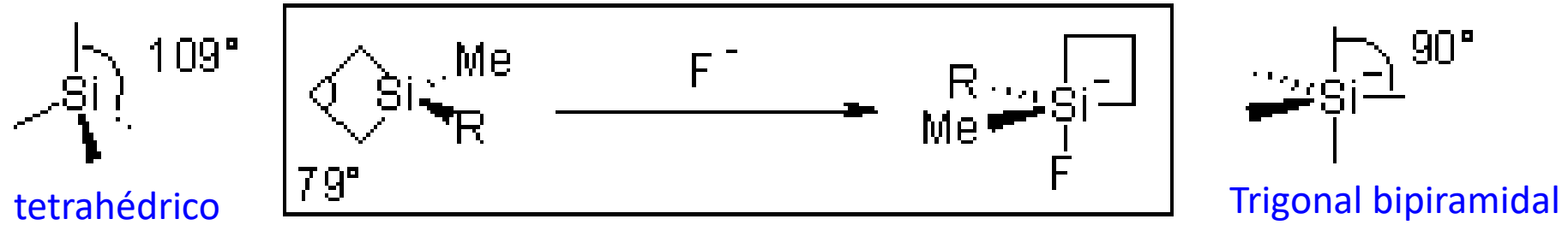


Mecanismo del acoplamiento de Hiyama

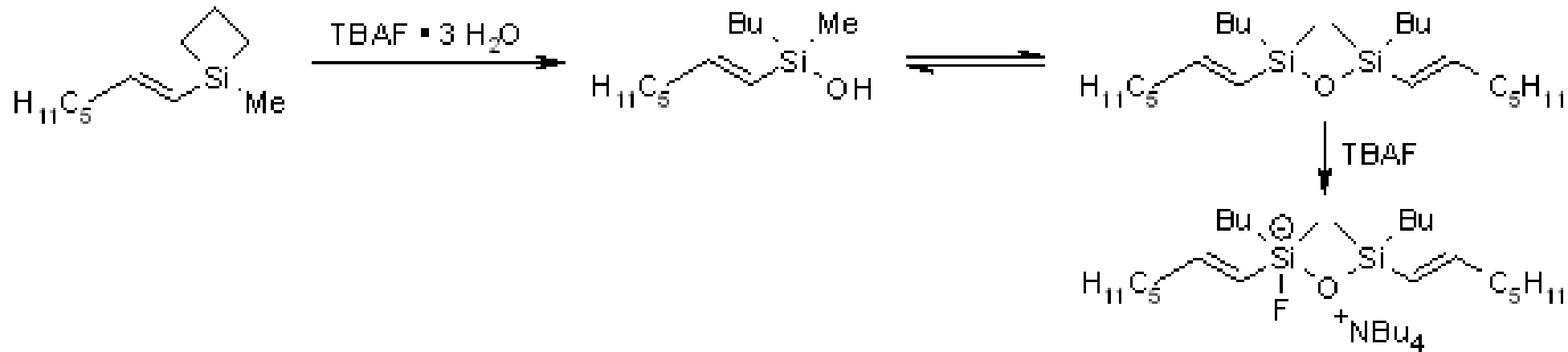
Para que se lleve a cabo con éxito el acoplamiento de Hiyama, es crucial la polarización del enlace Si-C. La activación del silano con una base o el ion fluoruro (TASF, TBAF) da lugar aun compuesto de silicio, en un primer paso necesario



Sin embargo, la rapidez de reacción también se incrementa utilizando silanos con grupos R "como flúor o alcoxi en lugar de alquilo. De hecho, solo hay unos pocos ejemplos exitosos de reacciones de acoplamiento que utilizan derivados de trimetilsilano. Otro enfoque utiliza silaciclobutanos. Estos silanos de anillo pequeño ofrecen una acidez de Lewis mejorada porque la deformación angular se libera cuando el silicio pasa de tetraédrico a pentavalente, lo que favorece la activación.



Una investigación cuidadosa del mecanismo de reacción de Denamark (Org. Lett., **2000**, 2, 2491. DOI) reveló que los silaciclobutanos experimentan una apertura rápida del anillo con TBAF • 3 H₂O para producir una mezcla de silanoles y disiloxanos. La transmetalación se produce a partir de un disiloxano activado por fluoruro.

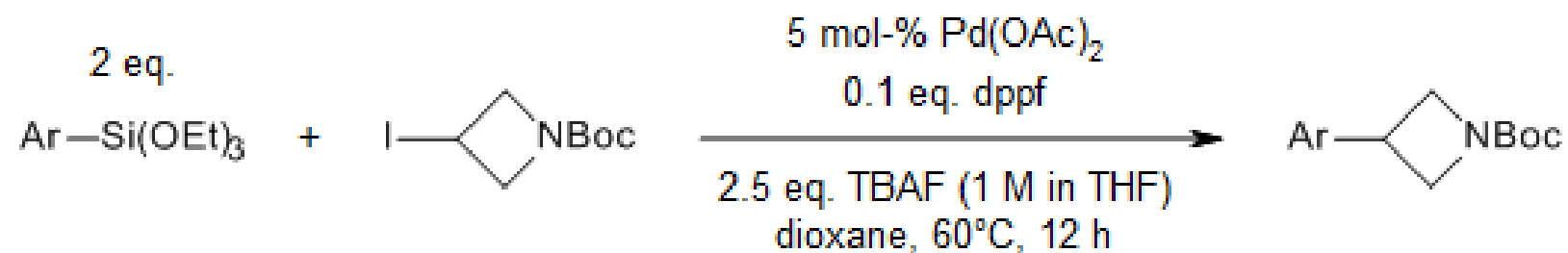


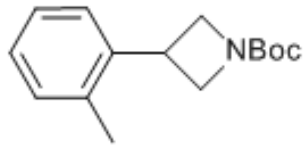
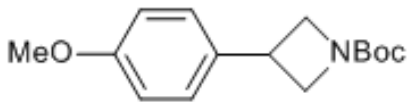
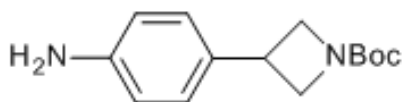
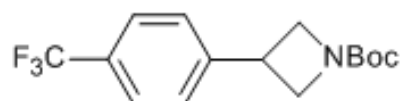
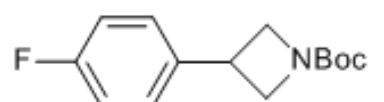
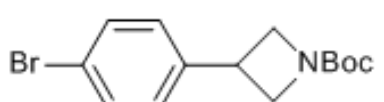
Tanto los silanoles como los siloxanos se han sintetizado de forma independiente y ambos experimentaron un acoplamiento cruzado. Estos hallazgos allanaron el camino para el uso de silanoles como socios de acoplamiento cruzado. En un enfoque específico, el acoplamiento Hiyama-Denmark, ya no se necesita un activador de flúor.

Los organosilanos son compuestos estables y fáciles de preparar con baja toxicidad. Con las muchas mejoras en las condiciones de reacción que se han informado, el Hiyama Coupling se ha convertido en una alternativa interesante al Suzuki Coupling que ofrece un alcance comparable de conversiones. Por otro lado, la amplia disponibilidad comercial de ácidos borónicos y boronatos hace que el acoplamiento de Suzuki sea la opción más conveniente

Palladium-Catalyzed Hiyama Cross-Couplings of Arylsilanes with 3-Iodoazetidines: Synthesis of 3-Arylazetidines

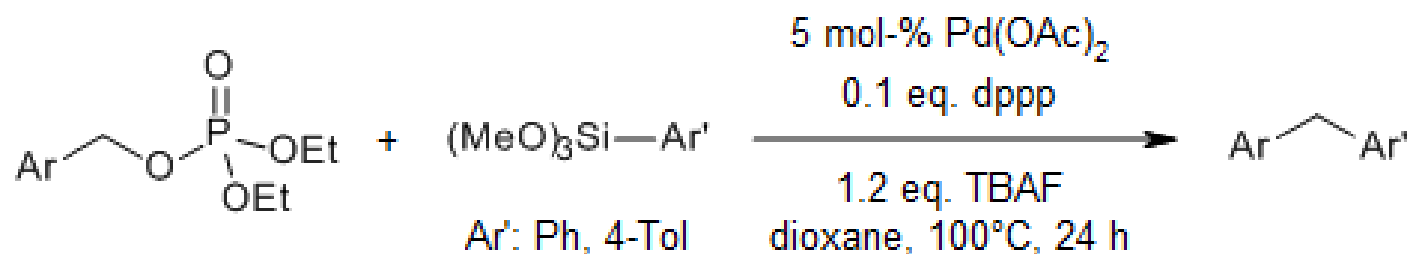
Z. Liu, N. Luan, L. Shen, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 12358-12365.

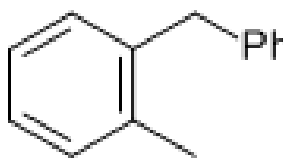
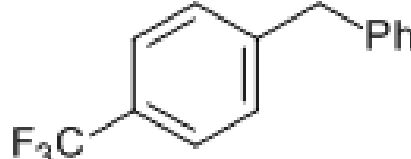
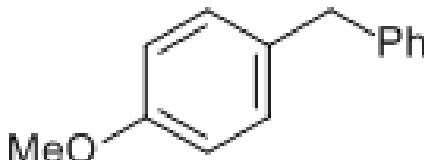
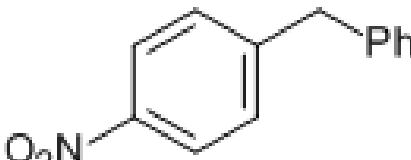
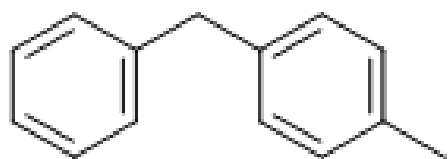
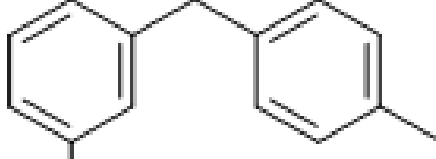


product	yield (% isol.)
	78
	77
	30
	70
	70
	trace

Synthesis of Diarylmethanes through Palladium-Catalyzed Coupling of Benzylic Phosphates with Arylsilanes

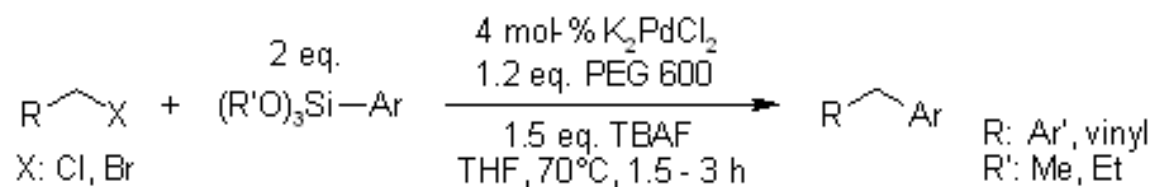
P. Zhang, J. Xu, Y. Gao, X. Li, G. Tang, Y. Zhao, *Synlett*, **2014**, 25, 2928-2932.

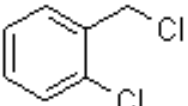
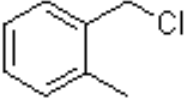
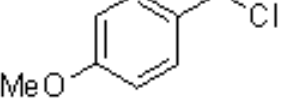
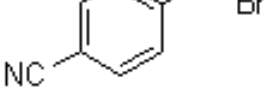
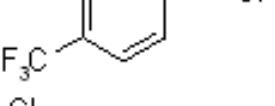
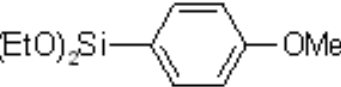
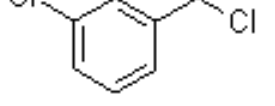
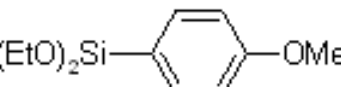
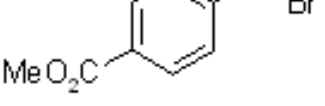

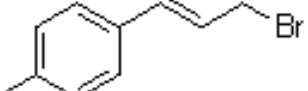
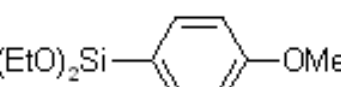


product	yield (% ₂ , isol.)	product	yield (% ₂ , isol.)
	82		92
	84		traces
	95		86

Palladium Nanoparticle Catalyzed Hiyama Coupling Reaction of Benzyl Halides

D. Srimani, A. Bej, A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4296-4299.

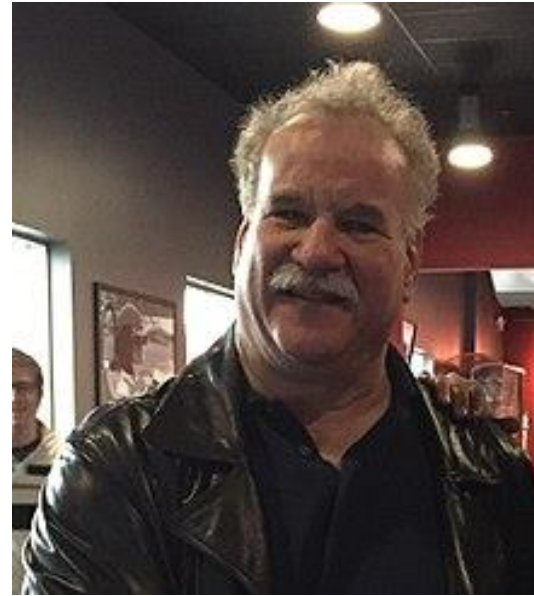


halide	siloxane	t (h)	yield (% , isol.)
	(MeO) ₃ Si—Ph	2.0	84
	(MeO) ₃ Si—Ph	2.0	84
	(MeO) ₃ Si—Ph	1.5	84
	(MeO) ₃ Si—Ph	1.0	90
	(EtO) ₂ Si—  —OMe	3.0	82
	(EtO) ₂ Si—  —OMe	3.0	82
	(MeO) ₃ Si—Ph	1.0	82
	(MeO) ₃ Si—Ph	2.5	95
	(EtO) ₂ Si—  —OMe	2.0	85

ACOPLAMIENTO HIYAMA-DENMARK



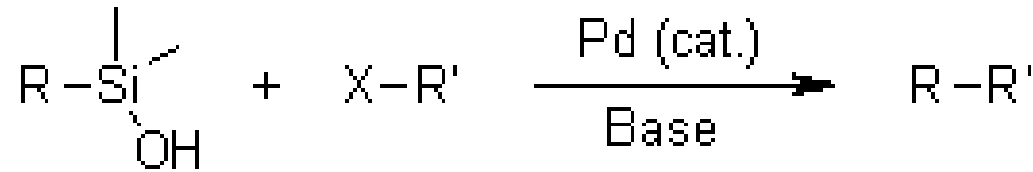
Tamejiro Hiyama
(1946 -)
Químico orgánico japonés



Scott Eric Denmark
(1953 -)
Químico norteamericano

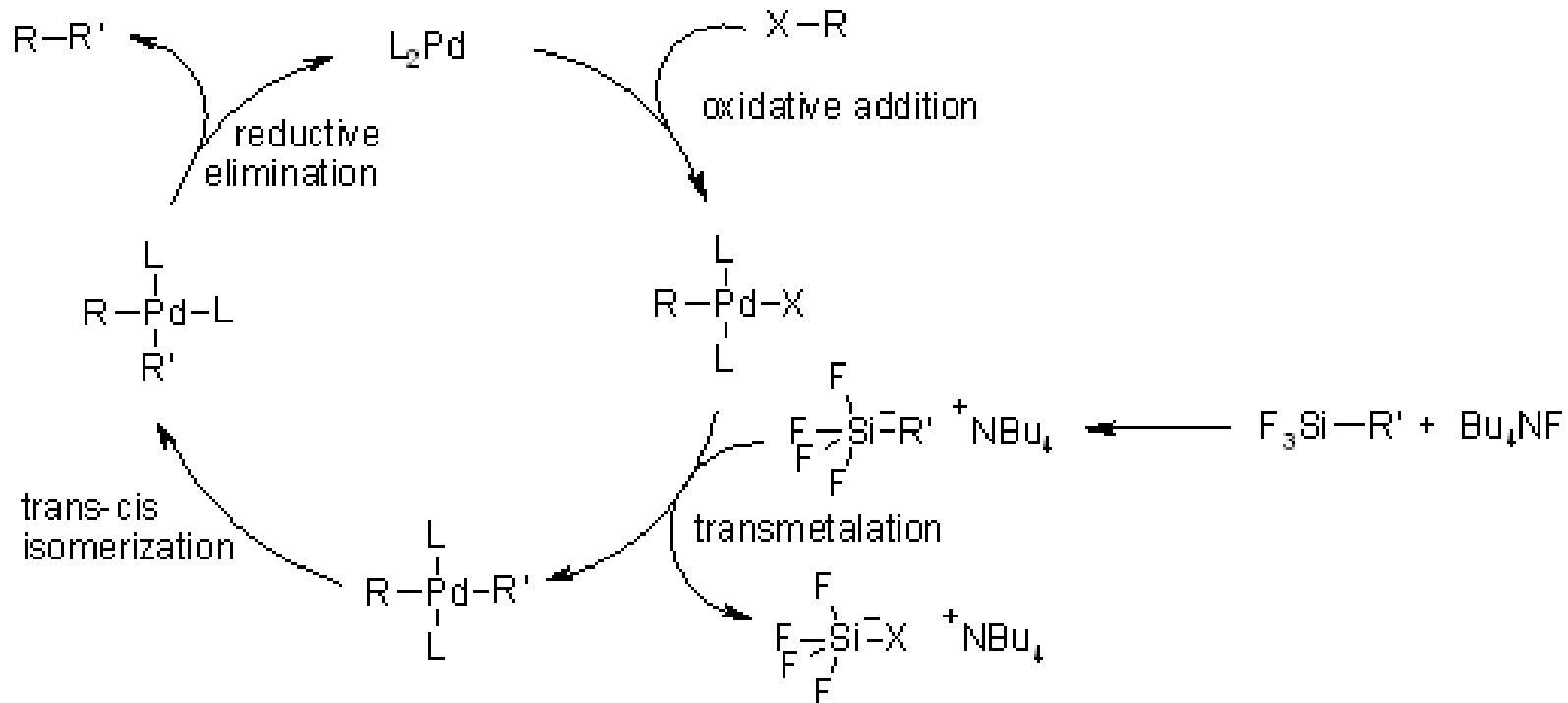
Acoplamiento Hiyama-Denmark

El acoplamiento Hiyama-Denmark es una modificación del acoplamiento Hiyama, en el que el acoplamiento catalizado por paladio de silanoles desprotonados con haluros de vinilo y arilo conduce a productos de acoplamiento cruzado. En el acoplamiento de Hiyama-Dinamarca, el fluoruro no es necesario como activador, por lo que la reacción es compatible con sustratos que portan grupos protectores de sililo y se puede realizar en reactores a gran escala.

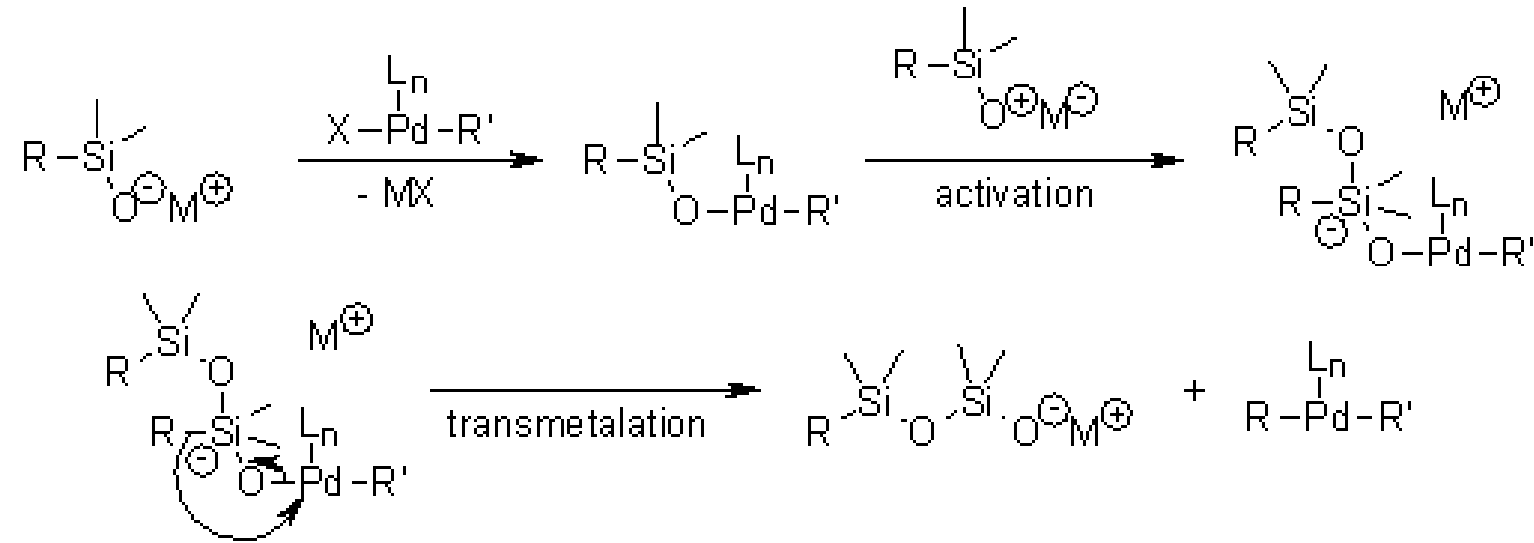


Mecanismo del acoplamiento Hiyama-Denmark

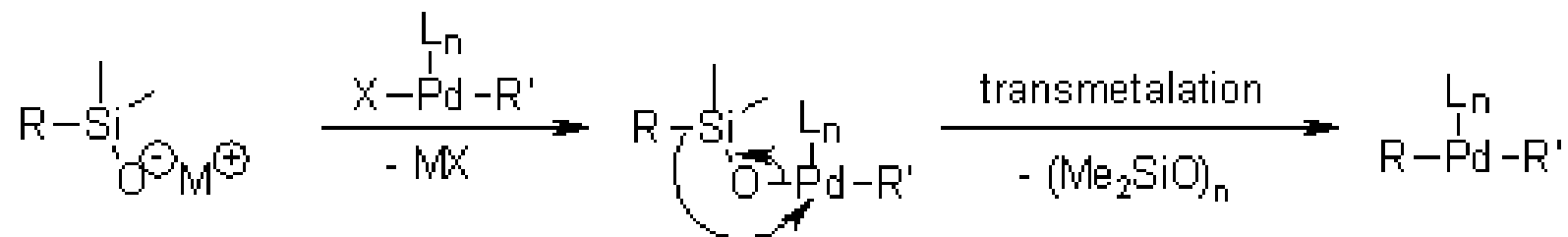
La propuesta mecanística para el acoplamiento de Hiyama incluye adición oxidativa para dar una especie de paladio (II), transmetalación y eliminación reductora para regenerar el catalizador de paladio:



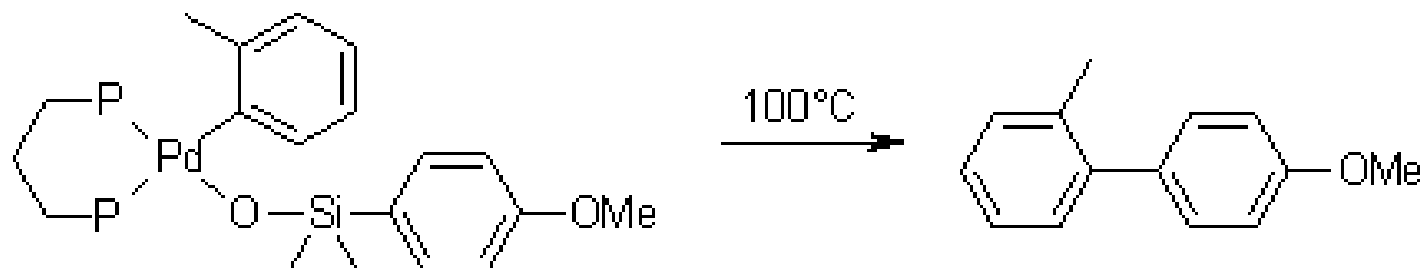
Para el acoplamiento Hiyama-Denmark, la mayoría de estos pasos son similares. Para que ocurra la transmetalación en el acoplamiento de Hiyama, la activación del fluoruro y la formación de un silicio pentavalente es esencial. Como el acoplamiento de Hiyama-Denmark se produce en presencia de una base y también depende en gran medida de las propiedades estéricas y electrónicas del centro de silicio, fue conveniente asumir un mecanismo de transmetalación, en el que se forma una especie de silicio pentavalente. Por tanto, se sugirió en primer lugar que el silanolato generado in situ forma un complejo de organopaladio, que es activado por un segundo equivalente del silanolato antes de la transmetalación



Posteriormente, se demostró que la reacción es de primer orden en el silanolato, por lo que la transmetalación procede directamente de un complejo de silanolato de organopaladio (II). .



La nueva reacción es especialmente adecuada para la conversión de aril- y alquenildimetilsilanolatos, aunque los arildimetilsilanolatos reaccionan mucho más lentamente que los derivados de alquenilo. Por tanto, se estableció una segunda prueba mediante el aislamiento y la caracterización por rayos X de un complejo de silanolato de paladio bastante estable de un arildimetilsilanolato. El calentamiento a 100 ° C proporcionó el producto de biarilo con un rendimiento cuantitativo en ausencia de un activador



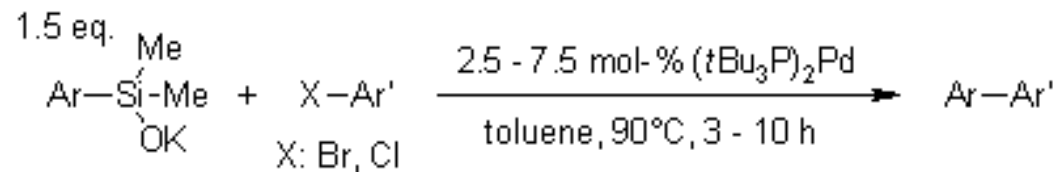
Esto fue un argumento en contra del requisito de una especie de silicio pentavalente. Además, se demostró la importancia de la complejación (Si-O-Pd) para esta nueva vía de transmetalación.

Desde entonces, se han desarrollado muchos protocolos que permiten la conversión de sustratos protegidos con éster, cetona y sililo. Las bases suaves como KOSiMe_3 permiten la desprotonación reversible de alquénil- o alquínildimetilsilanoles. Los arilsilanolatos necesitan más condiciones de forzamiento, por ejemplo, con Cs_2CO_3 en tolueno a 90°C . En este caso, la adición de agua suprime el acoplamiento homogéneo del haluro. Para los heterociclos ricos en electrones, la desprotonación irreversible con NaH para la generación previa de silanolatos resultó ser una alternativa adecuada.

Algunos de los protocolos se pueden encontrar en la sección de literatura reciente. Denmark y Regens han escrito una revisión más completa sobre los detalles mecánicos y el alcance de la reacción (Acc. Chem. Res., 2008, DOI: 10.1021 / ar800037p).

Cross-Coupling Reactions of Aromatic and Heteroaromatic Silanolates with Aromatic and Heteroaromatic Halides

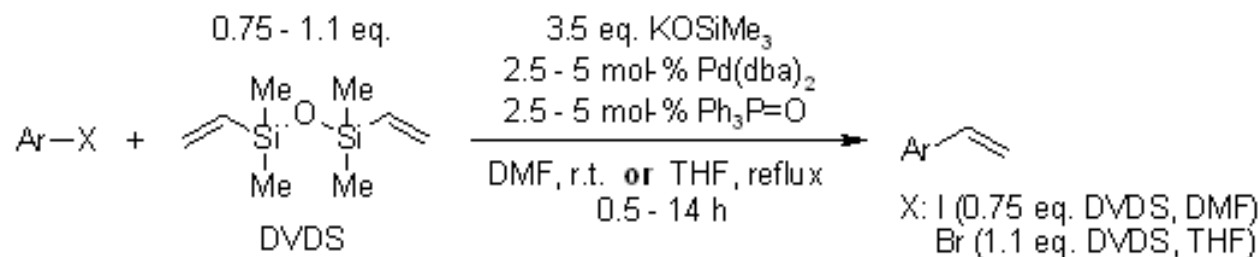
S. E. Denmark, R. C. Smith, W.-T. T. Chang, J. M. Muhuhi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3104-3118.



silanolate	aryl halide	catalyst (mol-%)	t (h)	yield (% isol.)
		5.0	4	78
		5.0	7	84
		2.5	5.5	80
		5.0	6	59
		2.5	3	73
		5.0	3.5	62
		5.0	5	91
		5.0	5	78
		5.0	5	58
		2.5	3	70
		2.5	7	69
		5.0	3.5	60
		5.0	3.5	61
		7.5	3	70

Vinylation of Aromatic Halides Using Inexpensive Organosilicon Reagents. Illustration of Design of Experiment Protocols

S. E. Denmark, C. R. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 3690-3704.

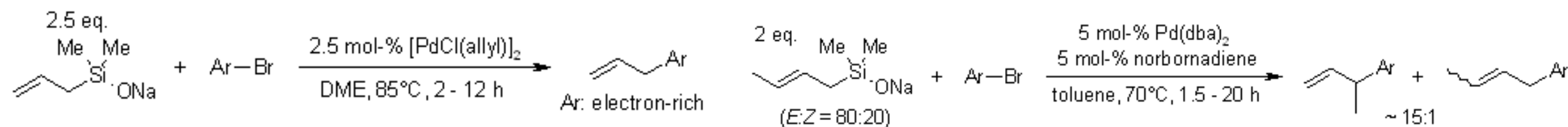


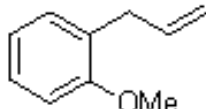
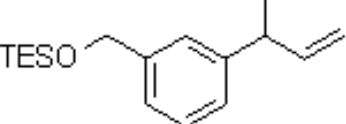
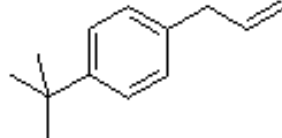
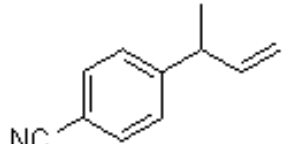
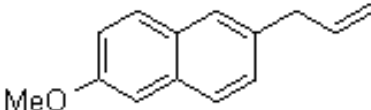
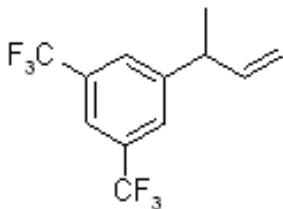
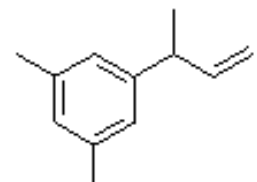
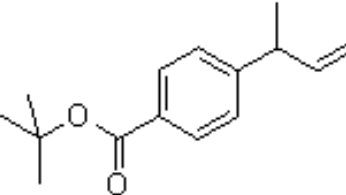
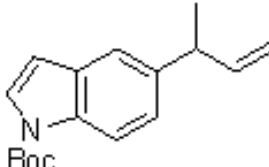
aryl halide	X:	Pd(dba) ₂ (mol-%)	t (h)	yield (%, isol.)	aryl halide	Pd(dba) ₂ (mol-%)	t (h)	yield (%, isol.)
MeO-C ₆ H ₄ -X	Br	5	1	71	C ₆ H ₄ (OMe)-I	5	14	68
	I	5	1.5	80				
EtO ₂ C-C ₆ H ₄ -I		2.5	0.5	81	Ph-C(=O)-C ₆ H ₄ -Br	5	3	93
O ₂ N-C ₆ H ₄ -I		2.5	1	76	C ₆ H ₄ (Br)-CF ₃	5	3	52



Cross-Coupling of Aromatic Bromides with Allylic Silanolate Salts

S. E. Denmark, N. S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16382-16393.



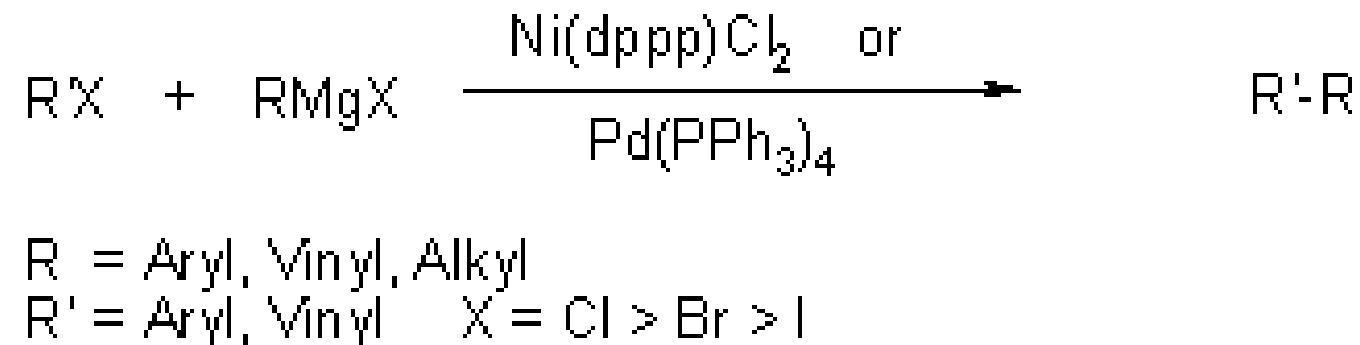
product	t (h)	yield (%, isol.)	branched: linear	product	t (h)	yield (%, isol.)	branched: linear
	12	78			3	79	15:1
	9	74			6	65	3.5:1
	6	95			3	62	3.4:1
	6	69	21:1		20	67	25:1
	3.5	83	19:1				

ACOPLAMIENTO KUMADA



Makoto Kumada
(1920 – 2007)
Químico japonés

Acoplamiento Kumada

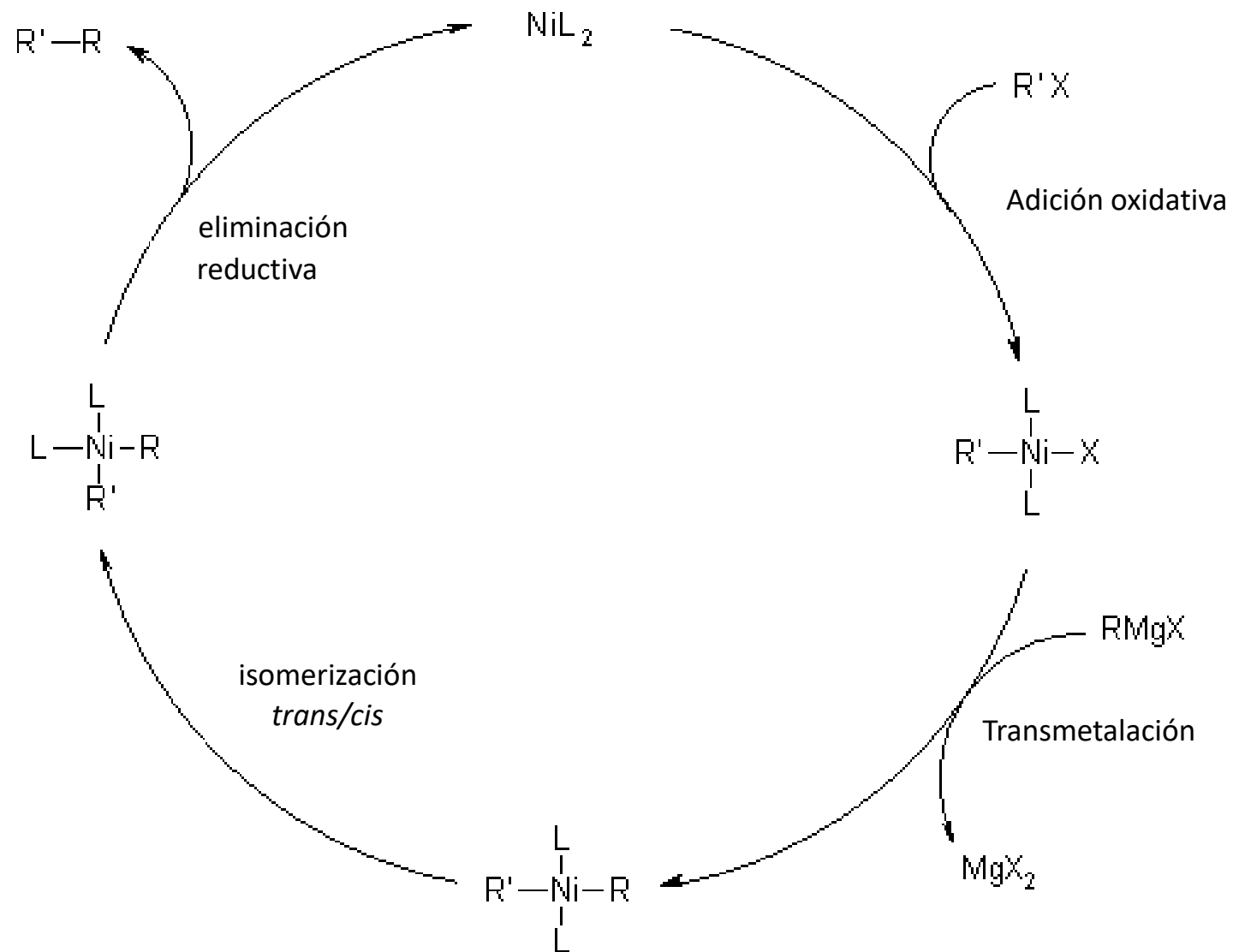


Esta fue la primera reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd o Ni, desarrollada en 1972.

El acoplamiento de reactivos de Grignard con haluros de alquilo, vinilo o arilo bajo catálisis de Ni proporciona una transformación económica, pero la reacción se limita a los haluros que no reaccionan con compuestos de organomagnesio. Un ejemplo es la producción a escala industrial de derivados de estireno, y el acoplamiento Kumada es el método de elección para la síntesis de bajo costo de biarilos asimétricos.

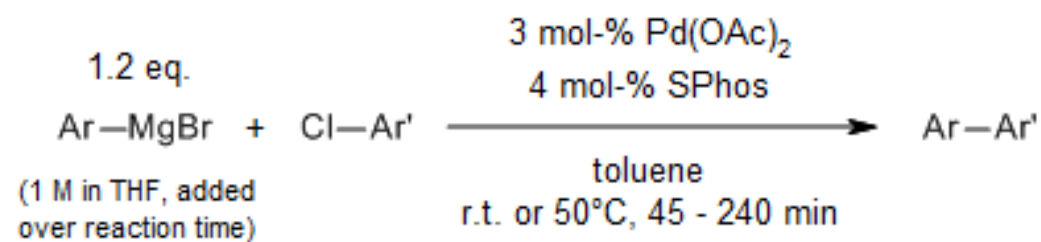
La ventaja de esta reacción es el acoplamiento directo de reactivos de Grignard, que evita pasos de reacción adicionales como la conversión de reactivos de Grignard en compuestos de zinc para los materiales de partida en el acoplamiento de Negishi.

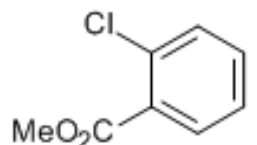
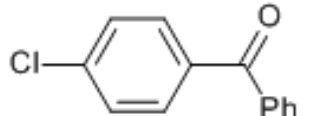
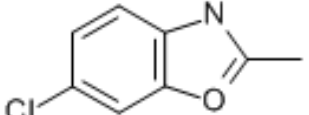
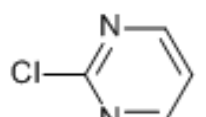
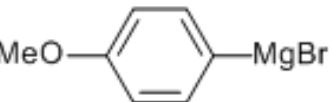
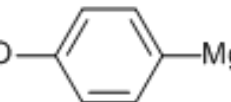
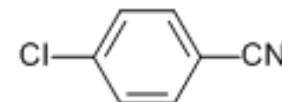
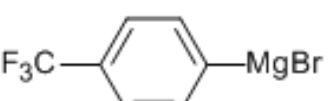
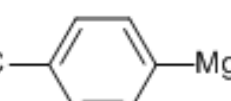
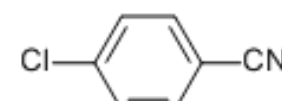
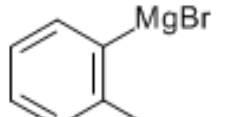
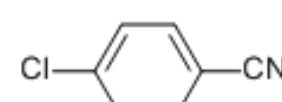
Mecanismo del acoplamiento Kumada



Inherent vs Apparent Chemoselectivity in the Kumada-Corriu Cross-Coupling Reaction

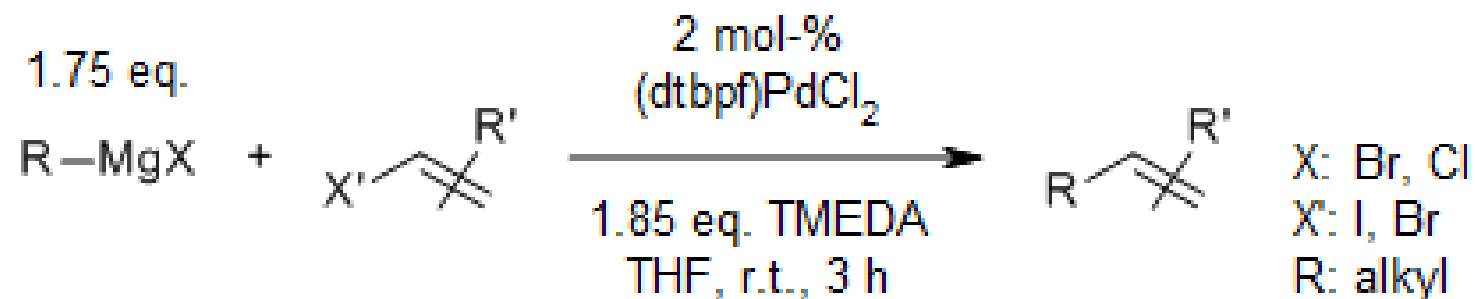
X. Hua, J. M. Makdissi, R. J. Sullivan, S. G. Newman, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 5312-5315.

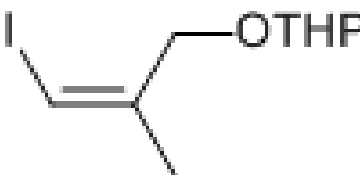
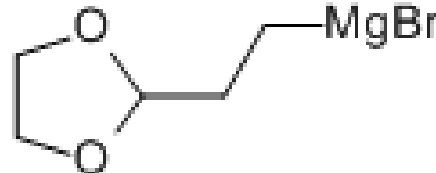

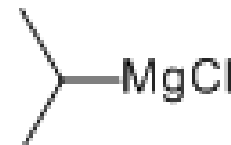
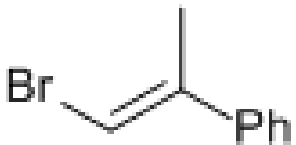


Grignard reagent	aryl chloride	T (°C)	t (min)	yield (% isol.)
Ph-MgBr		r.t.	60	95
Ph-MgBr		r.t.	120	65
Ph-MgBr		50	60	79
Ph-MgBr		r.t.	60	78
 MeO-  -MgBr		r.t.	90	99
 F ₃ C-  -MgBr		r.t.	90	81
		r.t.	90	85

Stereoretentive Pd-Catalyzed Kumada-Corriu Couplings of Alkenyl Halides at Room Temperature

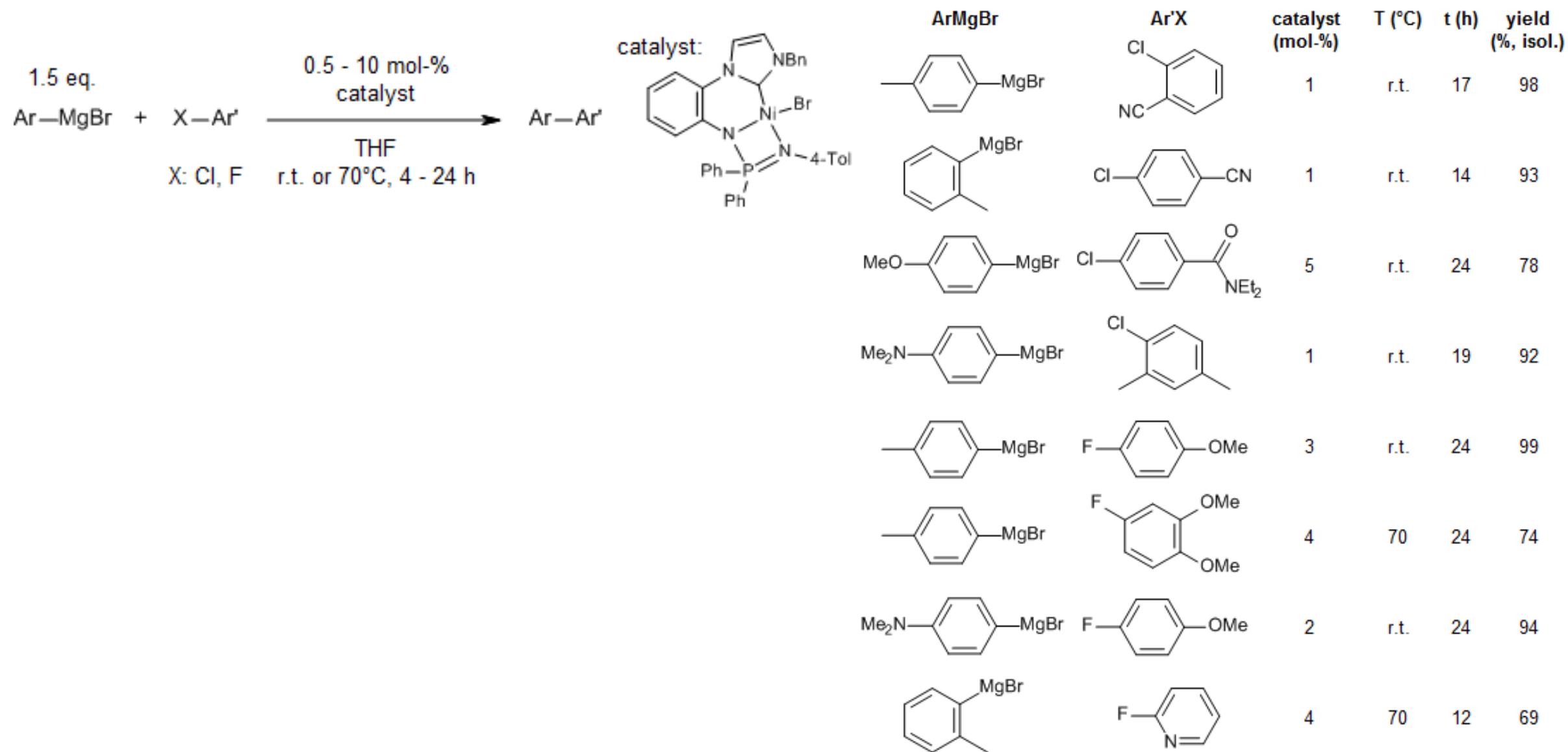
A. L. Krasovskiy, S. Haley, K. Voigtritter, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4066-4069.



Grignard reagent	alkenyl halide	yield (% , isol.)
$n\text{-Bu-MgCl}$		93
		96
		89

Cross-Coupling of ArX with ArMgBr Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbene-Based Nickel Complexes

W.-J. Guo, Z.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 1054-1061.

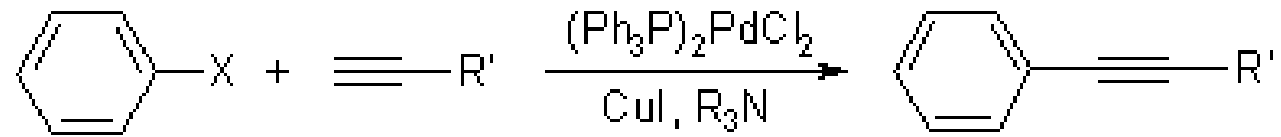


ACOPLAMIENTO DE SONOGASHIRA



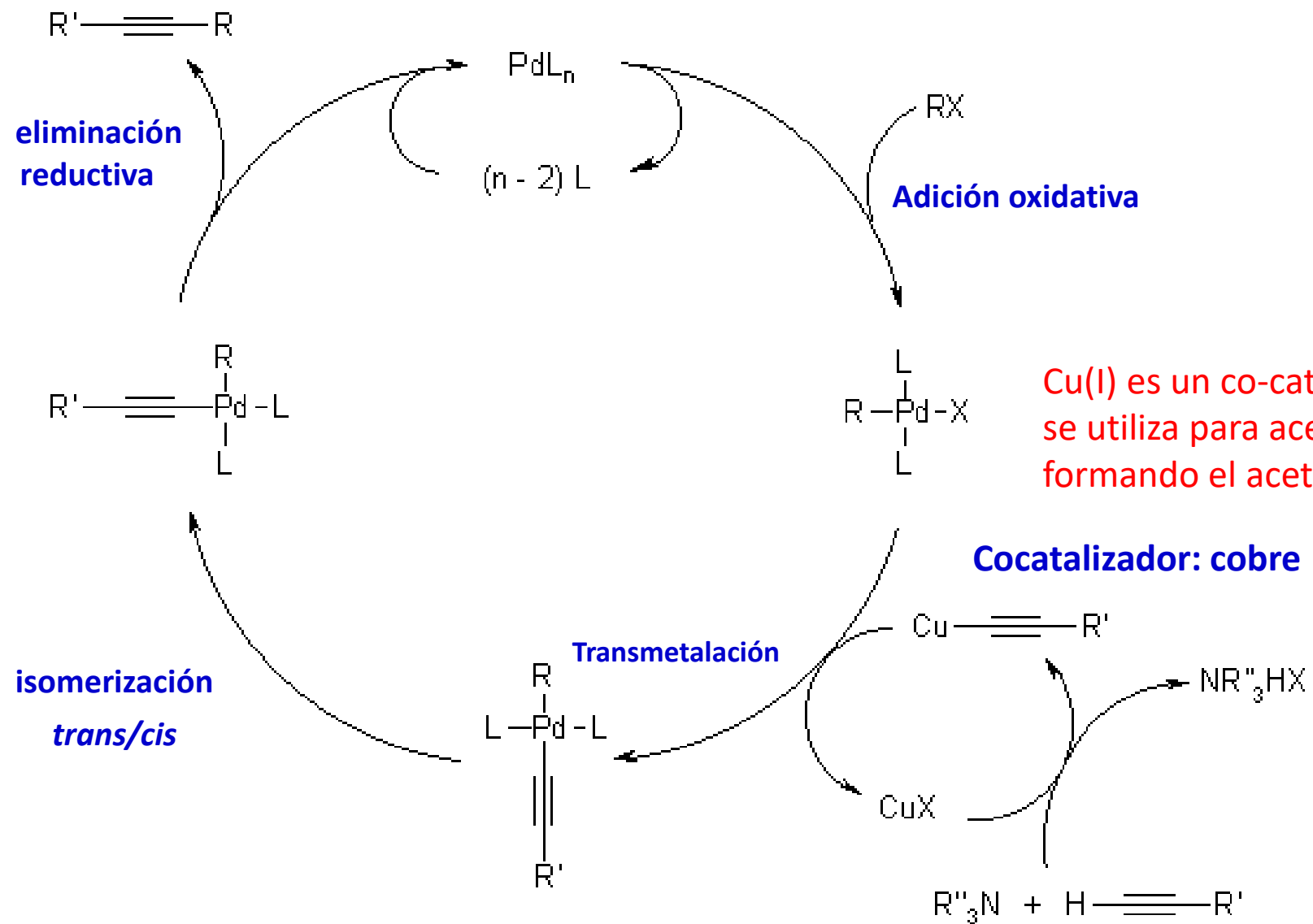
Kenkichi Sonogashira
(1931 -)
Químico japonés

Este acoplamiento de alquinos terminales con haluros de arilo o vinilo, se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un cotalizador de cobre (I) y una amina como base. Es usual que esta reacción se lleve a cabo bajo condiciones anhidras y anaeróbicas, pero se están desarrollando nuevos procedimientos en los cuales estas condiciones ya no son importantes



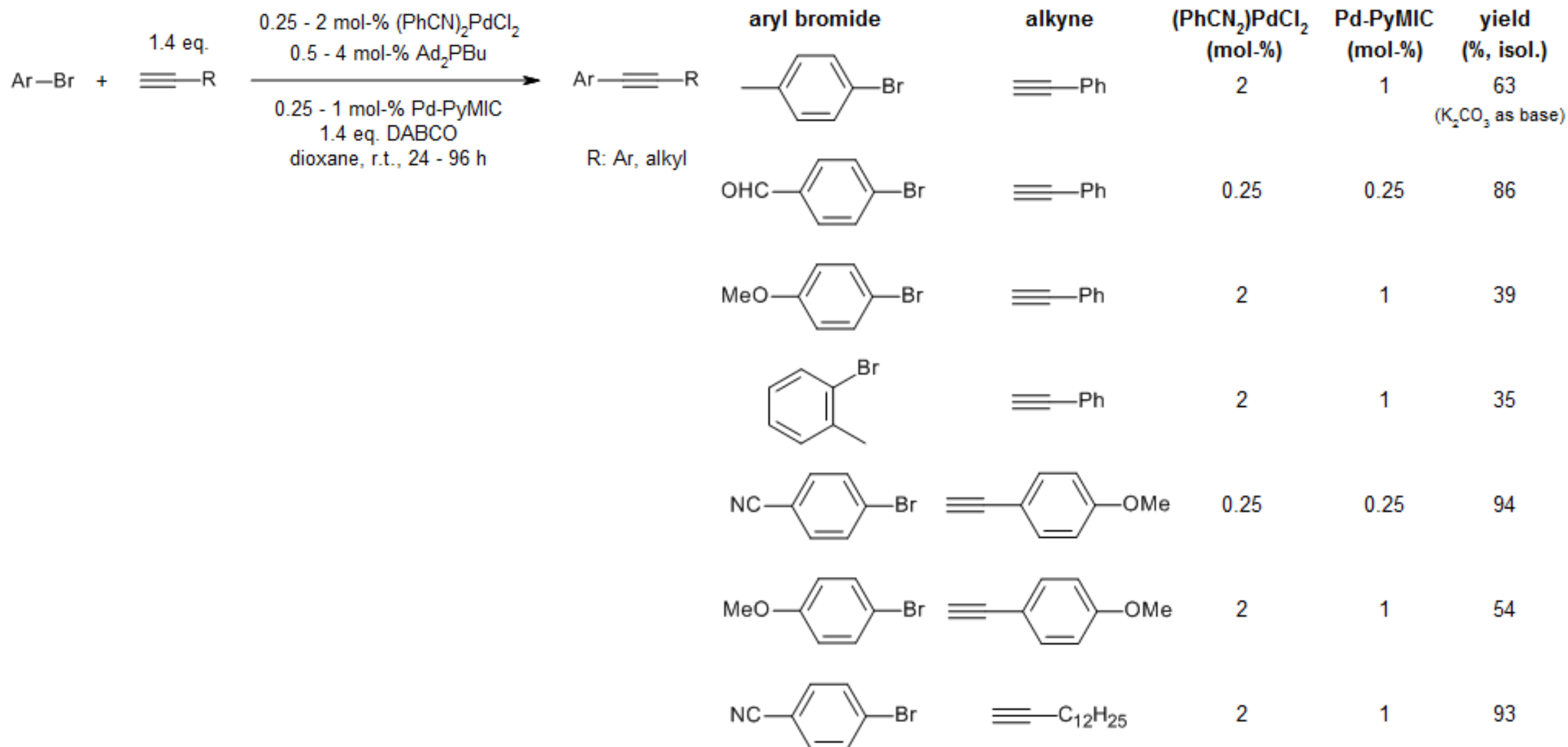
<https://www.youtube.com/watch?v=xaFcbamGslA>

Mecanismo del acoplamiento de Sonogashira



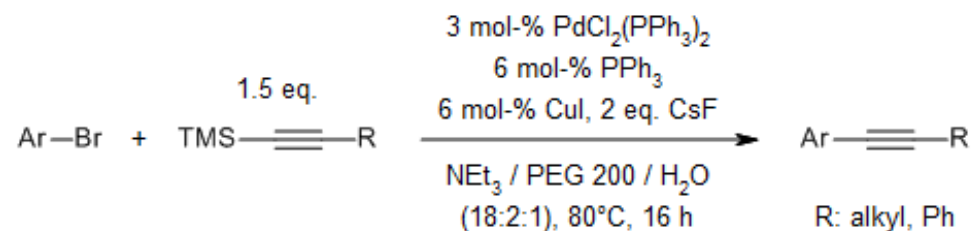
Designing Homogeneous Copper-Free Sonogashira Reaction through a Prism of Pd-Pd Transmetalation

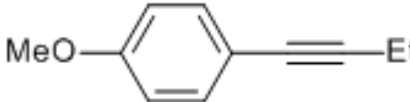
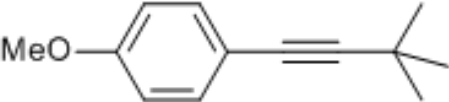
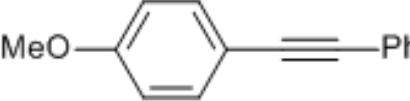
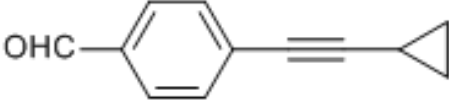
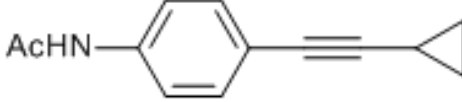
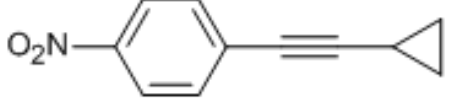
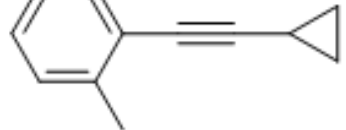
B. A. Martek, M. Gazvoda, D. Urankar, J. Košmrlj, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 4938-4943.



CsF-Mediated in Situ Desilylation of TMS-Alkynes for Sonogashira Reaction

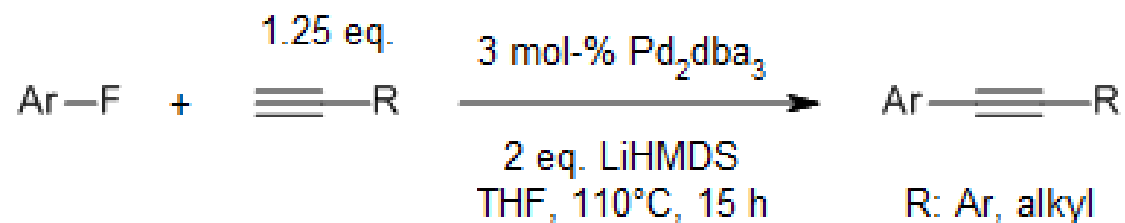
J. S. Capani Jr., J. E. Chochran, J. Liang, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 9378-9384



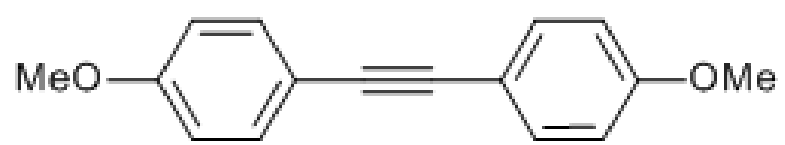
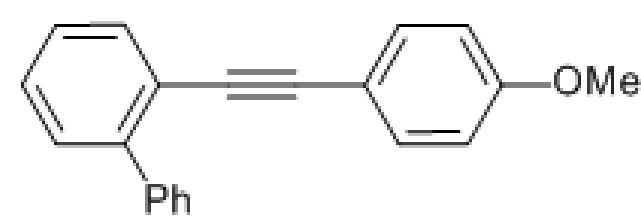
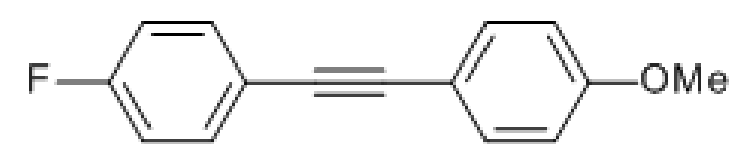
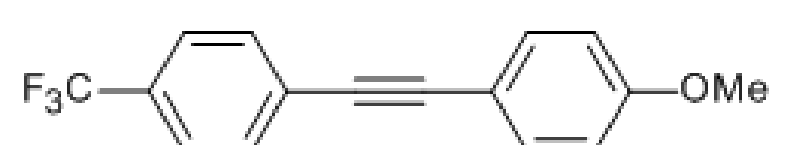
product	yield (% isol.)
	62
	93
	93
	100
	91
	100
	12 (¹ H NMR)

LiHMDS-Promoted Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling of Aryl Fluorides with Terminal Alkynes

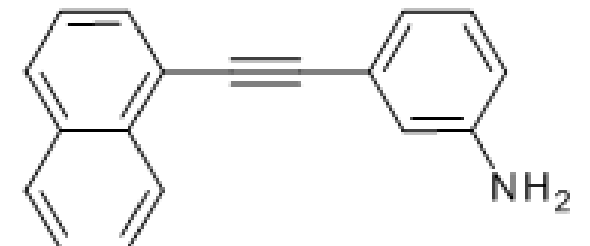
J. He, K. Yang, J. Zhao, S. Cao, *Org. Lett.*, **2019**, 21, 9714-9718

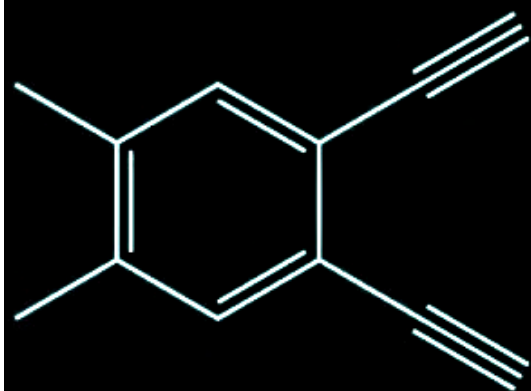


Scope of Fluoroarenes

product	yield (% , isol.)
	70
	98
	73
	71

Scope of Terminal Alkynes

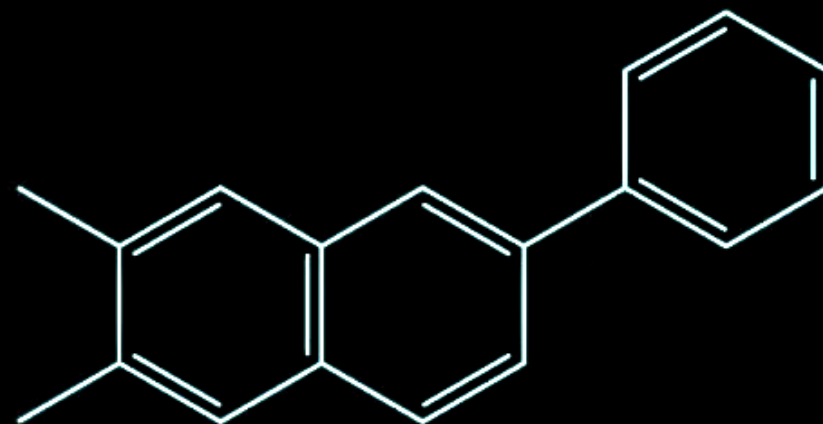
product	yield (% , isol.)
	74
1-Naphth—C≡C—C6H4-F	87
1-Naphth—C≡C—t-Bu	94
1-Naphth—C≡C—n-Bu	91



+



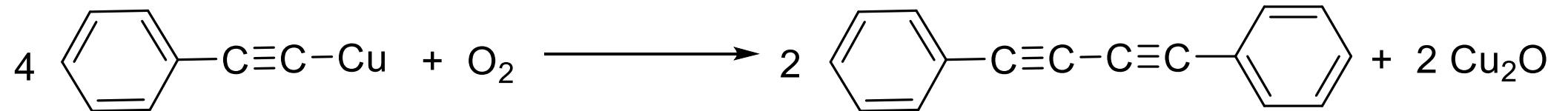
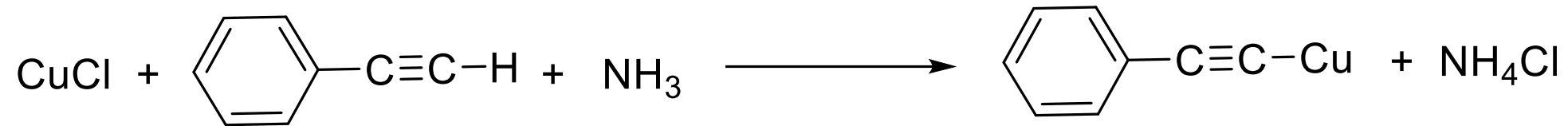
basic additive
2.5 mol% IPrAuNTf₂
benzene, 80 °C



Organometallics 2012, 31, 644–661

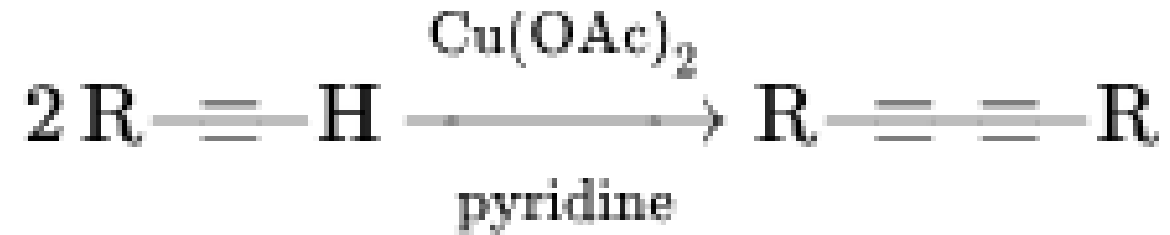
ACOPLAMIENTO DE GLASER

El acoplamiento Glaser es un tipo de reacción de acoplamiento. Es, con diferencia, el acoplamiento acetilénico más antiguo y se basa en sales cuprosas como el cloruro de cobre(I) o el bromuro de cobre(I) y un oxidante adicional como el oxígeno. La base en su alcance original es el amoníaco. El disolvente es agua o un alcohol. La reacción fue reportada por primera vez por Carl Andreas Glaser [Delaware] en 1869.[1][2] Sugirió el siguiente proceso para llegar al difenilbutadiino.



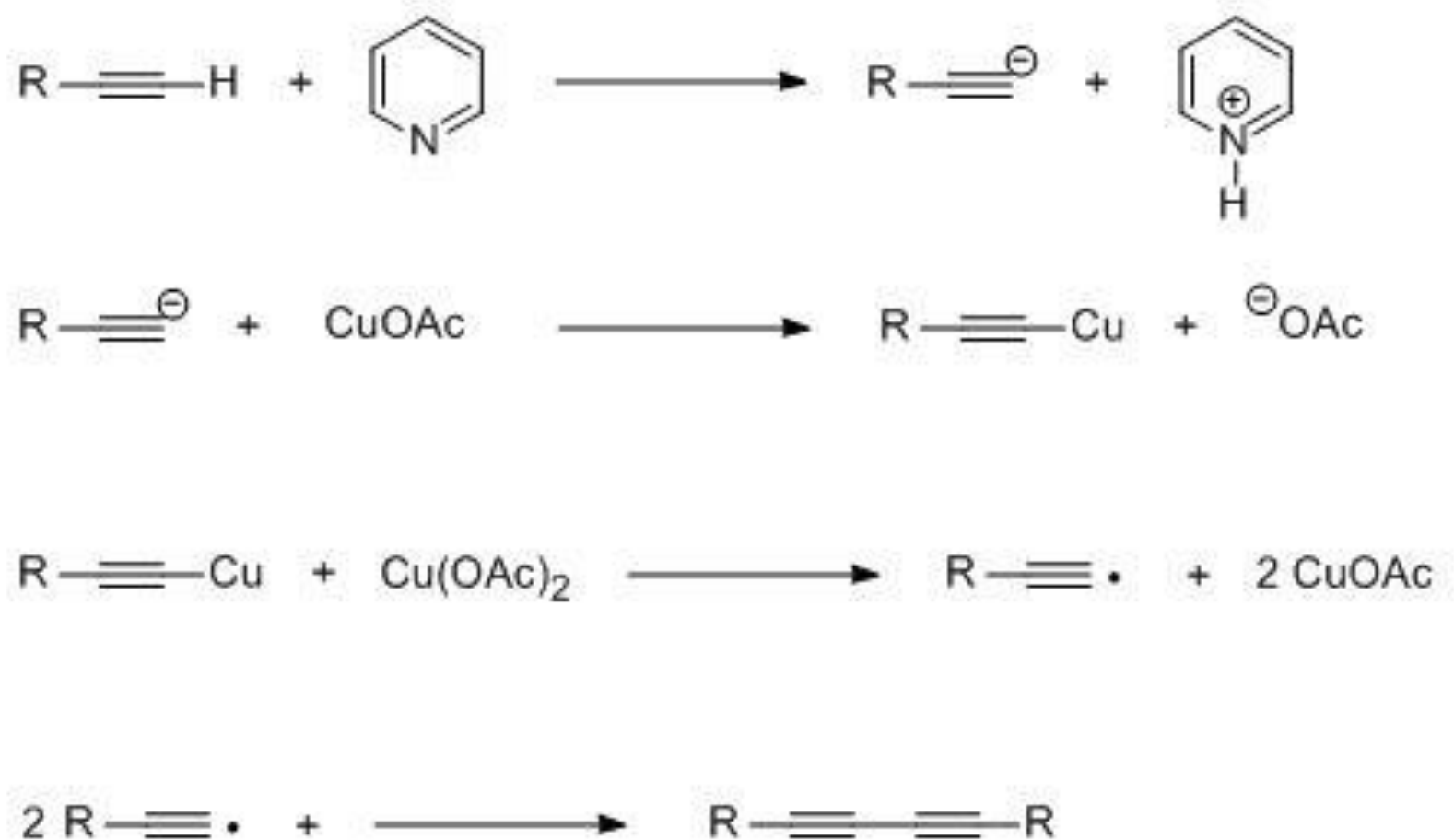
REACCIÓN DE EGLINTON

Relacionada con la reacción de Glaser, en esta reacción nse acoplan dos alquinos terminales empleando una sal de cobre (II) como el Acetato de cúprico



REACCIÓN DE EGLINTON

El acoplamiento oxidativo de alquinos se ha utilizado para sintetizar varios antibióticos fúngicos. La estequiometría está representada por este esquema altamente simplificado:

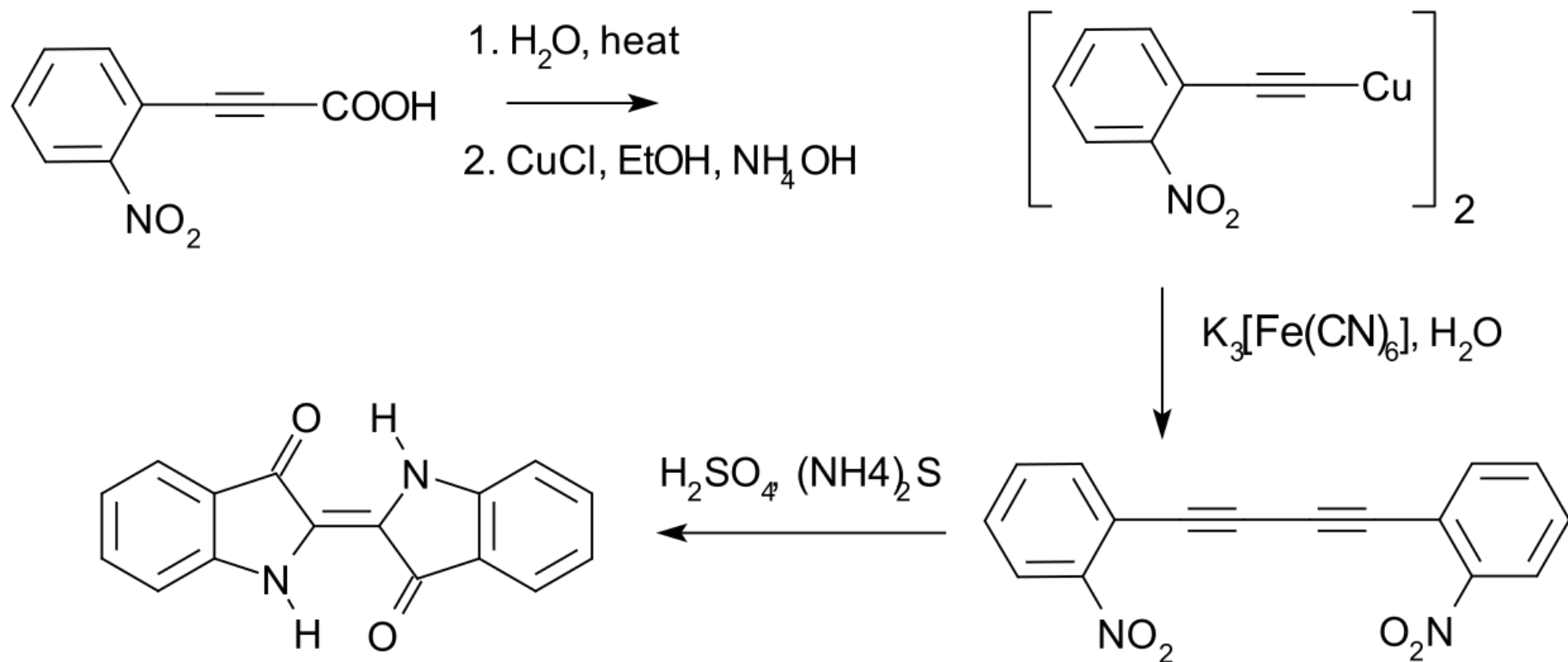


ACOPLAMIENTO DE HAY

El acoplamiento de Hay es una variante del acoplamiento Glaser. Se basa en el complejo TMEDA de cloruro de cobre (I) para activar el alquino terminal. En la variante de Hay se utiliza oxígeno (aire) para oxidar cantidades catalíticas de Cu (I) a Cu (II) durante toda la reacción, a diferencia de una cantidad estequiométrica de Cu (II) utilizada en la variante Eglinton. El acoplamiento de Hay de trimetilsililacetileno da el derivado de butadiino.

ALCANCE

En 1882 Adolf von Baeyer utilizó este método para preparar 1,4-bis(2-nitrofenil)butadiino, en una ruta sintética para obtener el colorante indigo

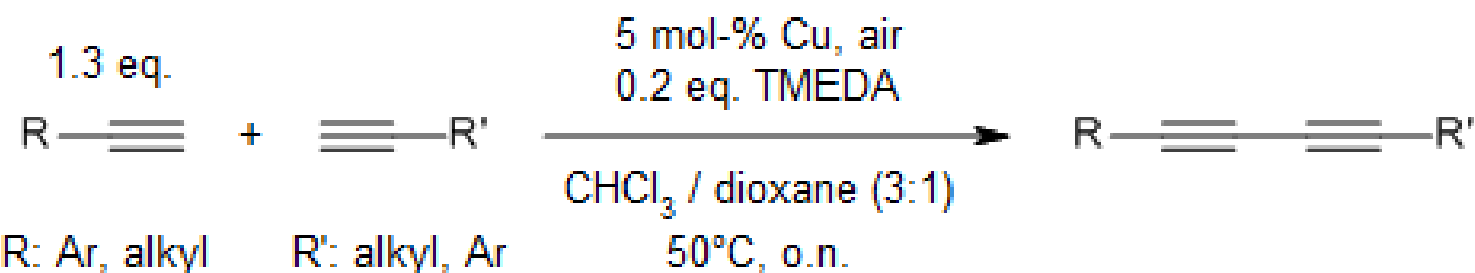


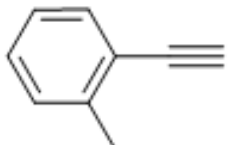
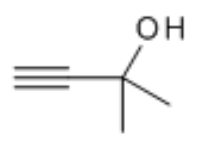

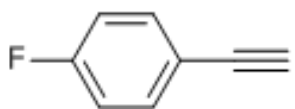
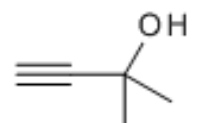
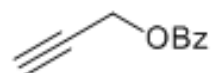
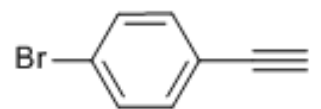
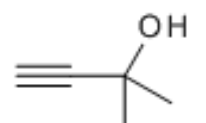
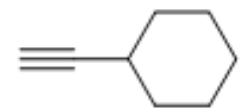
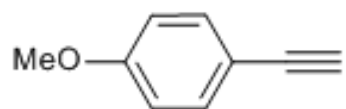
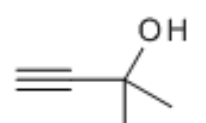
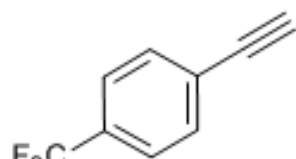
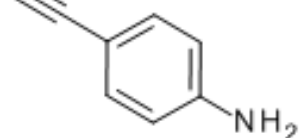

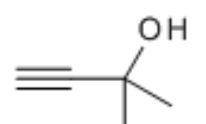
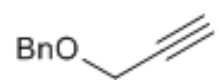
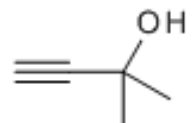
La reacción de acoplamiento de Hay presenta varias ventajas comparada con el de Glaser. El complejo cobre-TMEDA es soluble en un amplio conjunto de disolventes, por lo que la reacción es más versátil



Copper Catalysis for Selective Heterocoupling of Terminal Alkynes

L. Su, J. Dong, L. Liu, M. Sun, R. Qiu, Y. Zhou, S.-F. Yin, J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 12348-12351.



alkyne (1.3 eq.)	alkyne	yield (% , isol.)	alkyne (1.3 eq.)	alkyne	yield (% , isol.)
		65	Ph-C≡C-		81
		84	Ph-C≡C-		91
		73	Ph-C≡C-		63
		81			83
		75			75

La activación del enlace C-H en reacciones de acoplamiento es un proceso catalítico que utiliza metales de transición para romper un enlace carbono-hidrógeno fuerte, permitiendo su acoplamiento directo con otra molécula para formar nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Este método es más eficiente y respetuoso con el medio ambiente que los métodos tradicionales que requieren compuestos prefuncionalizados como los haluros orgánicos. Los mecanismos clave incluyen la adición oxidativa y la metátesis del enlace sigma, y a menudo se utilizan grupos directores para controlar la regioselectividad de la reacción.

Cómo funciona:

Evitando la prefuncionalización: Las reacciones de acoplamiento cruzado tradicionales requieren un grupo saliente preexistente (como un haluro) en uno de los reactivos. La activación del enlace C-H evita este requisito utilizando directamente el enlace C-H, que es abundante en las moléculas orgánicas.

Ciclo catalítico: Un catalizador de metal de transición interactúa con el enlace C-H, rompiéndolo para formar un nuevo enlace metal-carbono. Este intermedio organometálico reacciona entonces con otro reactivo para formar el nuevo enlace, regenerando el catalizador en un ciclo.

Mecanismos: Entre los mecanismos comunes para la ruptura de enlaces C-H se incluyen la adición oxidativa, la metátesis de enlaces sigma y otros.

Grupos directores: Para superar problemas como la baja reactividad y la escasa selectividad, se pueden añadir grupos directores a la molécula. Estos grupos se coordinan con el catalizador, guiándolo hacia un enlace C-H específico para su activación y funcionalización.

Ventajas

Eficiencia: Reduce el número de pasos necesarios en una síntesis, ya que elimina la necesidad de sintetizar materiales de partida con grupos salientes.

Rentable: Se generan menos residuos y se necesitan menos materiales de partida, lo que hace que el proceso sea más económico.

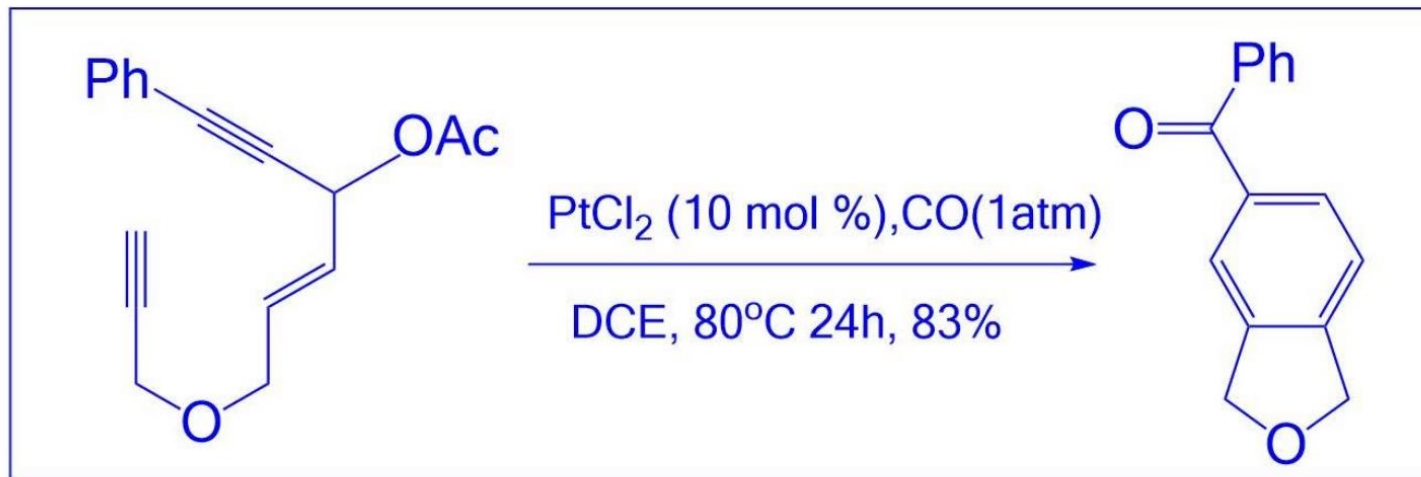
Ecológico: Reduce los residuos, en consonancia con los principios de la química verde.

Aplicaciones

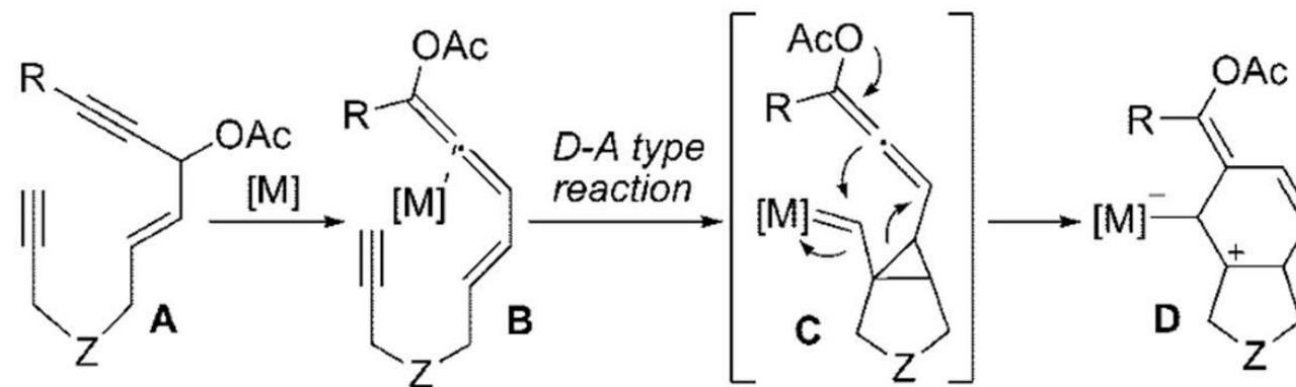
Acoplamiento C-C: Formación de nuevos enlaces carbono-carbono, por ejemplo, en la síntesis de biarilos.

Acoplamiento C-heteroátomo: Formación de enlaces con otros elementos, como nitrógeno (acoplamiento C-N) u oxígeno (acoplamiento C-O).

Química medicinal: Creación de moléculas complejas con potencial actividad biológica, como aquellas con propiedades antiparasitarias o citotóxicas.

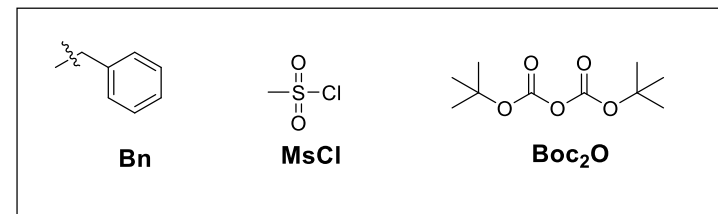
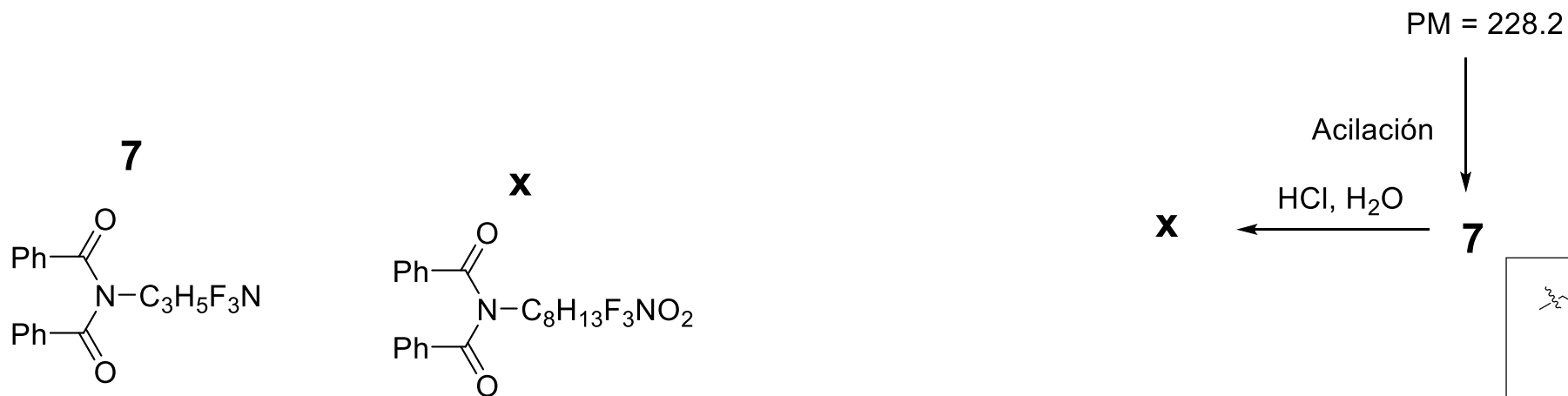
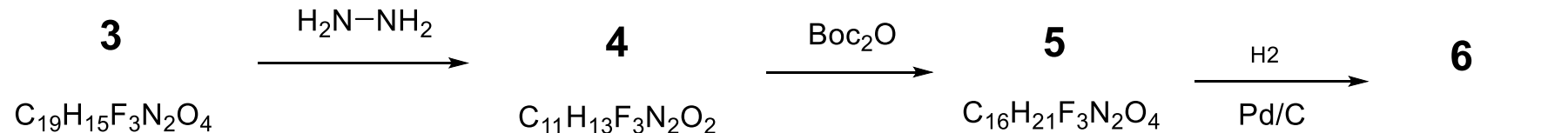
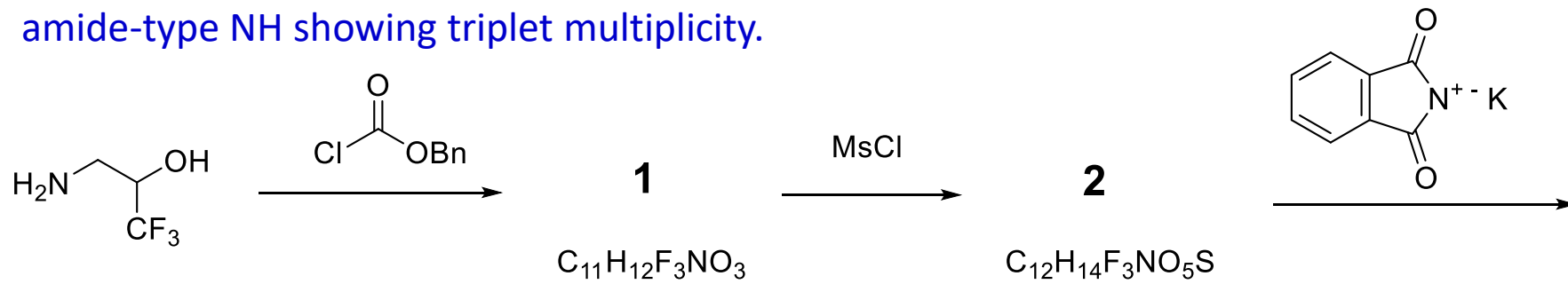


Key



23. NMR clue

In the following reactions all the steps are routinely used basic transformations, so only the end product X was isolated, and the intermediates were not. Unfortunately, the ^1H NMR spectrum of X proved to be too complicated, so compound 7 was also investigated. This spectrum was also too crowded but contained a characteristic signal corresponding to an amide-type NH showing triplet multiplicity.



23.1. Determine the structures of compounds 1-7 and X.

Y, a constitutional isomer of X has also been prepared. The aliphatic part of its ^1H NMR is listed: 2.02 (2H, d), 3.65 (1H, m), 4.11 (1H, dd), 4.18 (1H, dd) ppm.

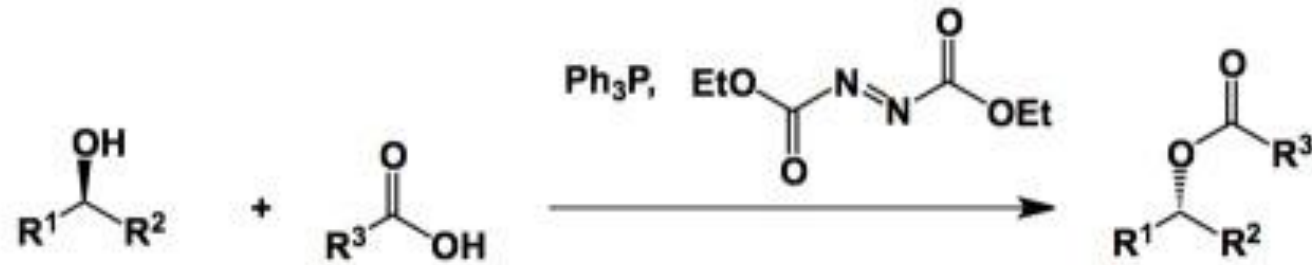
REACCIÓN DE MITSUNOBU



Oyo Mitsunobu
(1934–2003)



Oyo Mitsunobu (1934-2003)

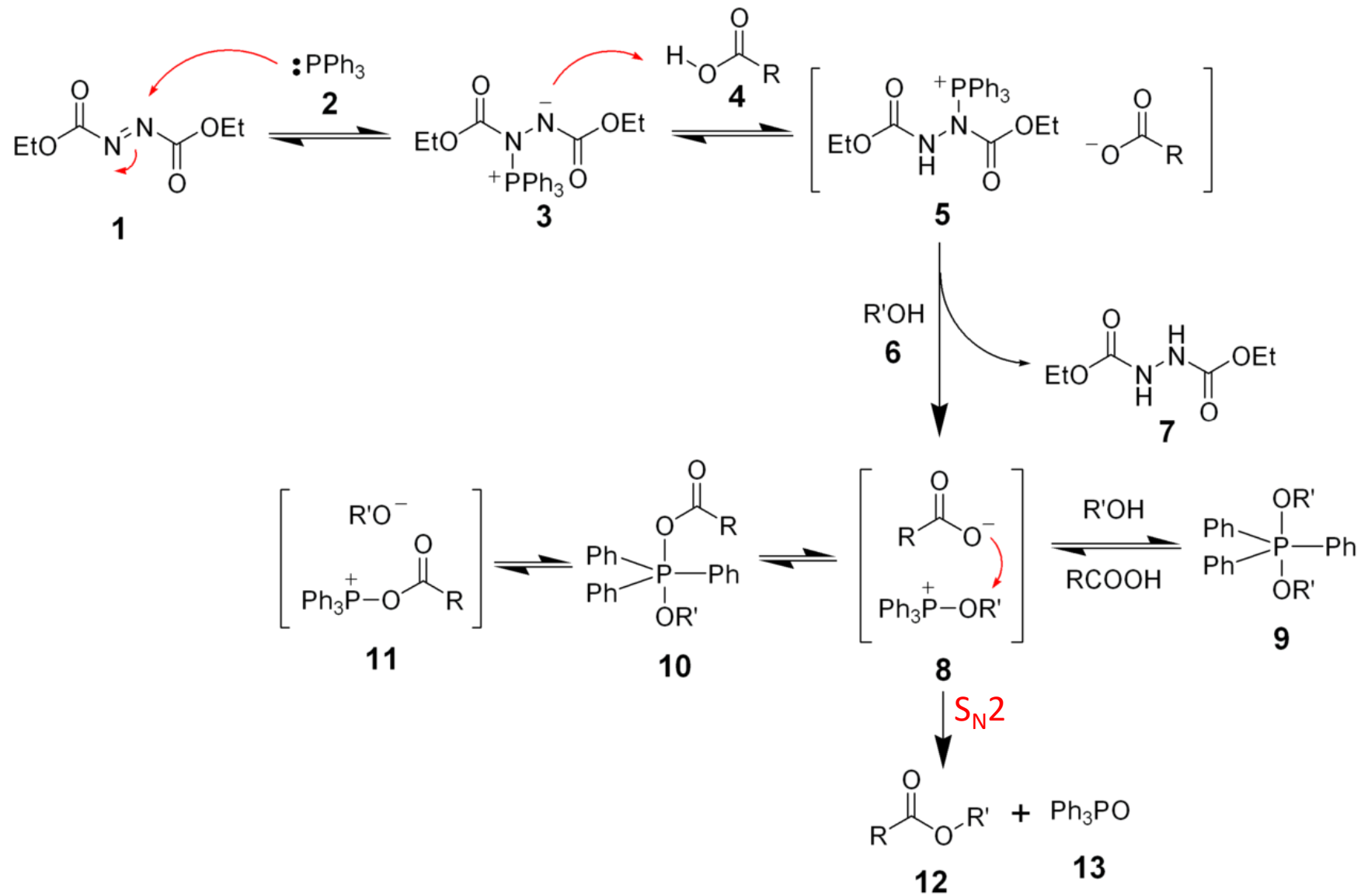
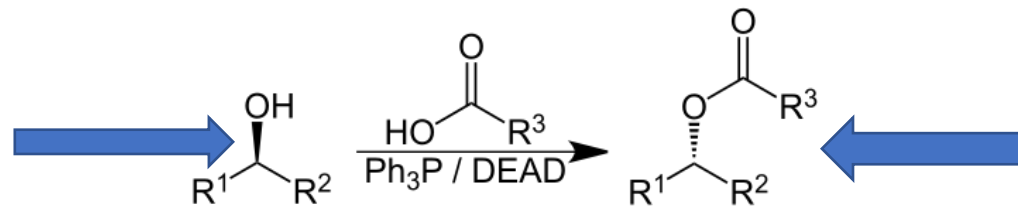


oxidation:



reduction:





ORDEN DE ADICIÓN DE REACTIVOS

El orden de adición de los reactivos de la reacción de Mitsunobu puede ser importante.

Por lo general:

- 1) Se disuelve el alcohol, el ácido carboxílico y la trifenilfosfina en tetrahidrofurano u otro solvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico), se enfría a 0 ° C usando un baño de hielo
- 2) Se agrega lentamente el DEAD disuelto en THF y luego se agita a temperatura ambiente durante varias horas.

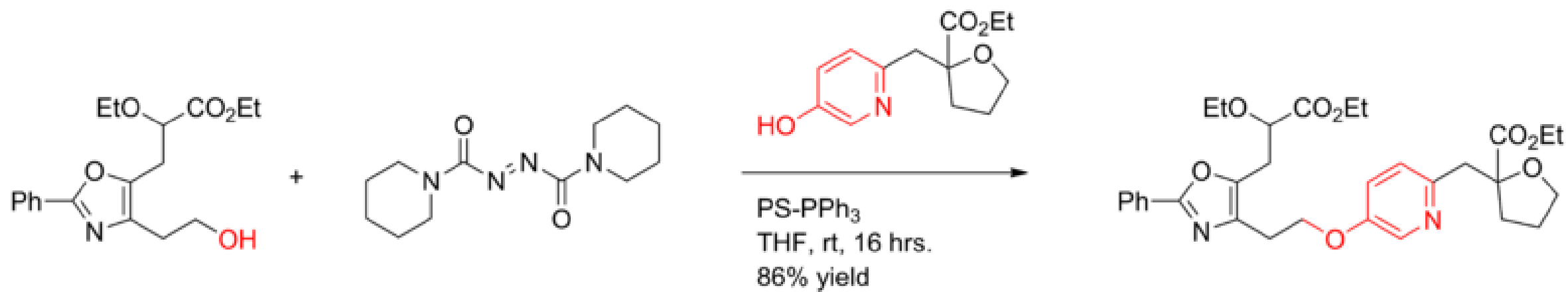
Si esto no tiene éxito, entonces:

Se deberá preformar la betaína puede dar mejores resultados. Para preformar la betaína:

- 1) Agregar DEAD a trifenilfosfina en tetrahidrofurano a 0 ° C
- 2) Adicionar el alcohol y finalmente el ácido.

VERSATILIDAD DE LA REACCIÓN

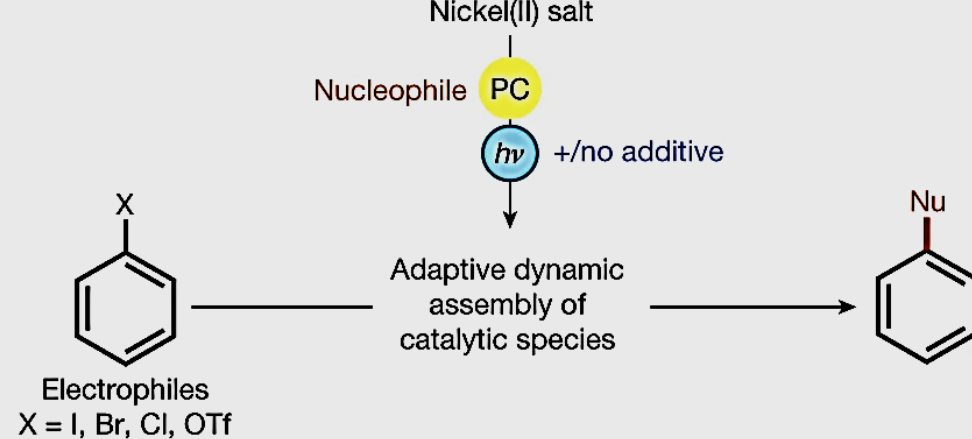
Nucleófilo	Producto
Ácido hidrazoíco	Azida de alquilo
imida	Imida sustituida
fenol	Alquil aril éter (descubierta en forma independiente)
sulfonamida	Sulfonamida sustituida
arilsulfonilhidrazina	alquildiazeno (se puede someter a una reacción pericíclica o bien a una desdiazotización por radicales libres, para dar: Un aleno (Síntesis de alenos de Myers) o bien un alcano (Desoxigenación de Myers)



General cross-coupling reactions with adaptive dynamic homogeneous catalysis

Ghosh, I., Shlapakov, N., Karl, T.A. et al. General cross-coupling reactions with adaptive dynamic homogeneous catalysis. *Nature* **2023**, 619, 87–93. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06087-4>

Las reacciones de acoplamiento cruzado se encuentran entre las transformaciones más importantes de la síntesis orgánica moderna^{1,2,3}. Aunque el rango de haluros de (het)arilo y nucleófilos que acompañan al acoplamiento reportados es muy grande considerando varios protocolos, las condiciones de reacción varían considerablemente entre las clases de compuestos, lo que requiere una optimización renovada caso por caso de las condiciones de reacción⁴. Aquí presentamos la catálisis homogénea dinámica adaptativa (AD-HoC) con níquel en condiciones de reacción redox impulsadas por luz visible para reacciones generales de acoplamiento de átomos de C (sp^2) – (hetero). La naturaleza autoajustable del sistema catalítico permitió la clasificación sencilla de docenas de diversas clases de nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado. Esto se demuestra sintéticamente en nueve reacciones diferentes de formación de enlaces (en este caso, C(sp^2)-S, Se, N, P, B, O, C(sp^3 , sp^2 , sp), Si, Cl) con cientos de enlaces sintéticos. ejemplos en condiciones de reacción predecibles. El o los centros de reacción catalítica y las condiciones se diferencian entre sí por el nucleófilo añadido o, en caso necesario, por una base de amina económica disponible en el mercado.



Bond-forming reactions: C(sp²)-S, Se, N, P, B, O, C(sp³, sp², sp), Si, Cl

