



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO DE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CATALIZADAS POR
DNA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

QFB. ANA SILVIA CAMACHO RIVERA

ASESOR DE TESIS:

D. C. LUIS CHACÓN GARCÍA

Morelia, Michoacán, Marzo del 2016



El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por medio del otorgamiento de Beca de Maestría con número de becario 305146 y extensión a beca mixta para estancia el extranjero en el Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante en España.

Se contó con apoyo del Consejo Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación (CECTI) y de la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH.

Los avances de este proyecto se presentaron en:

Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas en la modalidad de cartel en septiembre del 2014, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

“Estudio de reacciones de acoplamiento catalizadas por DNA”

Ana Silvia Camacho Rivera, Luis Chacón García

9° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación en octubre del 2014, Morelia Mich.

“Estudio de reacciones de acoplamiento catalizadas por DNA”

Ana Silvia Camacho Rivera, Luis Chacón García

10° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación, los días 24 y 25 de septiembre del 2015 en Morelia Mich.

“Reacciones de acoplamiento de Sonogashira catalizadas por Pd-DNA”

Ana Silvia Camacho Rivera, Luis Chacón García.

Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas en noviembre del 2015, en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

“Estudio de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd-DNA”

Ana Silvia Camacho Rivera, Luis Chacón García

Agradecimientos

A Dios:

Por permitirme concluir esta etapa de mi vida, porque siempre me has acompañado, has hecho que crea más en la disciplina interior que en la exterior y bendecirme con las personas que tengo a mi lado.

A mis padres:

Silvia Rivera R. y Lamberto Camacho P. Gracias por el apoyo incondicional, la confianza y la motivación para hacer las cosas de la mejor manera, por creer en mí y por todo el cariño que me brindan, los amo.

A mis hermanos:

Karina y Emmanuel; gracias por todo su apoyo por recordarme que nada es imposible, por acompañarme en cada paso que doy y llenar mi vida de alegría.

A mi abuelita:

Abuelita Viky; gracias por todos sus consejos, por llenarme de alegría y enseñarme a disfrutar cada instante de mi vida por darme un ejemplo de fortaleza y sabiduría porque usted es una gran motivación para mí.

A mi esposo:

Raúl Alejandro; gracias por ser mi cómplice en esta etapa en mi vida por apoyarme incondicionalmente, por la confianza y la paciencia que has tenido conmigo y también por impulsarme a seguir adelante, por enseñarme a creer y confiar en mí, por hacerme feliz y demostrarme que juntos estamos mejor...te amo <3

A mí asesor de tesis:

Dr. Luis Chacón García; gracias por el apoyo que siempre me ha brindado al igual que su amistad y su confianza, por compartir su experiencia y sus conocimientos en el área de la química, por guiarme a lo largo de este proyecto, por motivarme a seguir adelante y a concretar mis ideales, admiro su profesionalismo y esa sencillez que lo caracteriza nuevamente, gracias.

A mis revisores de tesis:

Dra. Betzabé González Campos, Dra. Luisa Urania Román Marín, Dr. Manuel Arrollo Albiter, Dra Ester García Garibay y a la Dra. Claudia A. Contreras Celedón, por su disponibilidad, por compartir sus conocimientos, aportaciones, comentarios y observaciones que enriquecieron y mejoraron de manera sustancial este proyecto.

A mí tutor de España:

Dr. Francisco Alonso Valdés; por recibirme en el Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante España en la estancia de investigación por confiar en mí y enseñarme tantas cosas, por su compromiso y disponibilidad así como el apoyo incondicional y sus aportaciones en este proyecto.

A los servicios técnicos:

Al QFB José Manuel Zaragoza y a la Mtra. Concepción Armenta por su valiosa ayuda en la obtención de los datos espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear.

A mis amigos:

Melchor Solís Santos; gracias por esos años de amistad, por ser mi cómplice en todas las experiencias importantes de mi vida, por estar al pendiente de mí y por el apoyo incondicional, te quiero mucho.

Salvador Gallardo Alfonzo, gracias por apoyarme y estar ahí cada vez que lo he necesitado, por tus consejos y por tu valiosa amistad, porque no hubo un solo día que no me hicieras reír y disfrutar cada momento, sabes lo mucho que te aprecio. Gabý Rodríguez y Melisa Tapia gracias por brindarme su amistad, sus muestras de cariño las llevaré siempre en mi corazón, gracias por el apoyo, sus consejos y los bonitos recuerdos que conservaré por siempre.

A los compañeros y amigos del laboratorio: Javi, Abel, Erick, Itzel, Mario, por los momentos amenos y el intercambio de ideas que hemos compartido en la mesa de trabajo, a Josué, Niño, Karina M., Karina A., Liza aunque algunos de ustedes los conozco desde hace poco tiempo, han hecho de esto una linda experiencia, espero que me recuerden y saben que cuentan conmigo.

A mis amigos del ISO de la Universidad de Alicante a María José por apoyarme a conocer el laboratorio y enseñarme el manejo de algunos equipos, a Juani y Melani por compartirme su experiencia con las nanopartículas, a Susana, Xavi, Cinthya, Manu y Emilio, por brindarme su amistad y hacer de esto una experiencia inolvidable, siempre los admiraré y recordaré.

Índice

Índice de Figuras.....	III
Índice de Esquemas.....	VI
Índice de Tablas.....	VI
Resumen	VII
Abstract	VIII
Lista de Abreviaturas.....	IX
Lista de Compuestos	XI
1. Introducción	1
2. Antecedentes generales	5
2.1 Aplicaciones del DNA en la Química Orgánica.....	5
2.2 Interacciones del DNA.....	7
2.3 El DNA como catalizador.....	9
2.4 Actividad catalítica del Pd (II).....	18
2.5. Reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura	20
2.6 Reacciones de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara	23
3. Justificación.....	29
4. Hipótesis.....	30
5. Objetivos.....	30
6 Resultados y discusión	31
6.1 Formación del catalizador Pd-DNA.....	31
6.1.1 Optimización del catalizador Pd-DNA.....	34
6.2 Caracterización del catalizador Pd-DNA.....	35
6.2.1 Espectroscopía de luz ultravioleta-visible (UV-vis).....	36
6.2.2 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	37
6.2.3 Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS)	38
6.2.4 Espectroscopía de emisión por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES)..	41
6.2.5 Microscopías electrónicas de transmisión (TEM).....	42

6.2.6	Microscopías electrónicas de barrido (SEM)	44
6.2.7	Espectroscopía de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía (EDX). ...	46
6.3	Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd-DNA	47
6.3.1	Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd-DNA.....	47
6.3.1.1	Efecto del disolvente.....	49
6.3.1.2	Efecto de la base.....	49
6.3.1.3	Ensayos para determinar la cantidad necesaria de catalizador Pd-DNA.....	50
6.3.1.4	Ensayos para determinar el tiempo y temperatura ideal.....	51
6.4	Estudio de la reacción de acoplamiento de Suzuki con diferentes sustratos catalizada por Pd-DNA.....	52
6.5	Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por Pd-DNA.....	56
6.5.1	Efecto del cocatalizador CuI en diferentes disolventes.....	57
6.5.2	Efecto de la base para la formación del compuesto 5a	58
6.5.3	Efecto de la concentración del catalizador Pd-DNA	59
6.5.4	Determinación del tiempo de reacción para la formación del compuesto 5a	60
6.6	Estudio de la reacción de acoplamiento de Sonogashira con diferentes sustratos catalizada por Pd-DNA.....	62
6.7	Experimento Leaching.....	66
6.8	Estudio del tiempo de vida del catalizador Pd-DNA	67
7.	Conclusiones	70
8.	Materiales y Métodos	71
8.1	Obtención del catalizador Pd-DNA	72
8.2	Procedimiento general para la síntesis de bifenilo mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki.....	72
8.3	Metodología experimental para la síntesis de bifenilacetileno mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira.....	73
9.	Caracterización de los productos obtenidos	74
10.	Colección de espectros de acoplamientos de Suzuki	80
11.	Colección de espectros de acoplamientos de Sonogashira	92

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura del DNA doble hélice.	3
Figura 2. Representación esquemática de una columna que contiene DNA para remover toxinas.....	6
Figura 3. Catálisis asimétrica basada en ADN, utilizando estrategias de anclaje supramolecular (A) y covalente (B).	7
Figura 4. (A) Interacciones covalentes y no covalentes de complejos metálicos con ADN. (B) Representación de un complejo metálico intercalante no covalente.....	8
Figura 5. Bases nitrogenadas.....	8
Figura 6. Reacción con plantilla de DNA.	10
Figura 7. Reacción de Henry.....	11
Figura 8. Síntesis directa de aminación de alcoholes mediante la catálisis de Pd-ADN	14
Figura 9. Acoplamientos Suzuki-Miyaura con Pd-DNA como catalizador.	14
Figura 10. (A). LD50 con DNA catalizada por $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, (B) . LD50 con DNA catalizada por HNO_3	16
Figura 11. Distintos catalizadores organometálicos de paladio.....	18
Figura 12. Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.....	20
Figura 13. Compuestos de interés biológico sintetizados a partir de reacciones de acoplamiento.....	21
Figura 14. Reacción de Sonogashira-Hagihara	24
Figura 15. Reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por PdNPs	28
Figura 16. Catalizador Pd-DNA	32
Figura 17. Búsqueda de las condiciones óptimas para la formación del catalizador Pd-DNA utilizando 0.02 g de DNA de espermatozoos de salmón, 0.01 g de acetato de sodio, en metanol a temperatura ambiente durante 72 h de agitación.	34
Figura 18. Espectro de UV-Vis de DNA, Li_2PdCl_4 , Pd-DNA.....	37
Figura 19. Espectro de XPS del catalizador Pd-DNA.....	40
Figura 20. Imágenes TEM de partículas metálicas aisladas del catalizador Pd-DNA.....	43
Figura 21 Micrografía de TEM de partículas aisladas de Pd-DNA y ampliación de la zona marcada.....	43
Figura 22. Histograma del tamaño y la distribución de partícula.....	44

Figura 23. Micrografías de SEM del catalizador Pd-DNA.....	45
Figura 24. Espectro de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía (EDX).....	47
Figura 25. Efecto de la base.....	50
Figura 26. Ensayos para la determinación de la cantidad de catalizador Pd-DNA.....	51
Figura 27. Efecto de la concentración de catalizador Pd-DNA para la formación de 5a	60
Figura 28. Determinación del tiempo de reacción	61
Figura 29. Representación esquemática del experimento Leaching.	66
Figura 30. Comparación de la actividad catalítica de Pd-DNA con catalizadores comerciales.	67
Figura 31. Recuperación del catalizador Pd-DNA.	68
Figura 32. Ensayos para determinar la vida del catalizador.....	69
Figura 33. Representación esquemática para la formación del catalizador Pd-DNA.....	72
Figura 34. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 1,1'-biphenyl (3a)	80
Figura 35. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃) 1,1'-biphenyl (3a)	80
Figura 36. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde (3b)	81
Figura 37. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde (3b)	81
Figura 38. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ , [1,1'-Biphenyl]-2-ol (3c)	82
Figura 39. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃) [1,1'-Biphenyl]-2-ol (3c)	82
Figura 40. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 4-Nitro-1,1'-biphenyl (3d)	83
Figura 41. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), 4-Nitro-1,1'-biphenyl (3d)	83
Figura 42. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), [1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol (3e).....	84
Figura 43. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), [1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol (3e).....	84
Figura 44. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), [1,1'-Biphenyl]-4-amine (3f)	85
Figura 45. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), [1,1'-Biphenyl]-4-amine (3f).....	85
Figura 46. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (3g).....	86
Figura 47. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (3g)	86
Figura 48. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxaldehyde (3h) ..	87
Figura 49. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), 4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxaldehyde (3h) .	87
Figura 50. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), (4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3i)	88
Figura 51. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), (4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3i).....	88
Figura 52. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), (4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3j)	89

Figura 53. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), (4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3j).....	89
Figura 54. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (3k)	90
Figura 55. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), 4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (3k)	90
Figura 56. 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃), 4-Nitro-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (3l)	91
Figura 57. 13C-NMR (101 MHz, CDCl ₃), 4-Nitro-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (3l)	91
Figura 58. 1,2-difeniletino (5a), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	92
Figura 59. 1,2-difeniletino (5a), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	92
Figura 60. 1-nitro-4-(feniletinil)benceno (5b), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	93
Figura 61. 1-nitro-4-(feniletinil)benceno (5b); ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	93
Figura 62. 1-(4-(feniletinil)fenil)etanona (5c), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	94
Figura 63. 1-(4-(feniletinil)fenil)etanona (5c), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	94
Figura 64. 1-(feniletinil)naftaleno (5d) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	95
Figura 65. 1-(feniletinil)naftaleno (5d) ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	95
Figura 66. 1-(4-((3-clorofenil)etininil)fenil)etanona (5e), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	96
Figura 67. 1-(4-((3-clorofenil)etininil)fenil)etanona (5e), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	96
Figura 68. 4-(feniletinil)anilina (5f), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	97
Figura 69. 4-(feniletinil)anilina (5f), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	97
Figura 70. 1,4-bis(feniletinil)benceno (5g), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	98
Figura 71. 1,4-bis(feniletinil)benceno (5g), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	98
Figura 72. (ciclohexiletinil)benceno (5h), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	99
Figura 73. (ciclohexiletinil)benceno (5h), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	99
Figura 74. 1,2-bis(feniletinil)benceno (5i), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	100
Figura 75. 1,2-bis(feniletinil)benceno (5i), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	100
Figura 76. but-1-in-1-ilbenceno (5j), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	101
Figura 77. but-1-in-1-ilbenceno (5j), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	101
Figura 78. 3-fenilprop-2-in-1-ol (5k), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	102
Figura 79. 3-fenilprop-2-in-1-ol (5k), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	102
Figura 80. penta-1,4-diin-1-ilbenceno (5l), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	103
Figura 81. penta-1,4-diin-1-ilbenceno (5l), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	103
Figura 82. 4-fenilbut-3-in-1-ol (5m), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	104
Figura 83. 4-fenilbut-3-in-1-ol (5m), ¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	104
Figura 84. N,N-dimetil-3-fenilprop-2-in-1-amina (5n), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	105

Figura 85. N,N-dimetil-3-fenilprop-2-in-1-amina (5n), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3).....	105
Figura 86. 1-(4-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)etanona (5ñ), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	106
Figura 87. 1-(4-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)etanona (5ñ), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3).....	106

Índice de Esquemas

Esquema 1. Reacción de Diels–Alder con aza-chalcona y cyclopentadieno catalizada con DNA y Cu^{2+}	12
Esquema 2. Reacción de adición 1-4 catalizada por DNA y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	15
Esquema 3. Síntesis de calix[4]pirrol y calix[5]pirrol en presencia de ADN.	16
Esquema 4. Reacción de acoplamiento de Suzuki catalizado por 4-AAP-Pd(II).	17
Esquema 5. Mecanismo de reacción de acoplamiento de Suzuki.	22
Esquema 6. Transformación de alquinos terminales en diinos.	27
Esquema 7. Reacción de obtención del agente paladante Li_2PdCl_4	31
Esquema 8. Síntesis del catalizador DNA-Pd.....	31
Esquema 9. Reacción para la estandarización del acoplamiento de Sonogashira.	56

Índice de Tablas

Tabla 1. Reacciones de acoplamiento de Suzuki con diferentes sustituyentes.	30
Tabla 2. Efectividad catalítica de Pd-DNA.....	33
Tabla 3. Condiciones de reacción establecidas para la formación del catalizador Pd-DNA ...	35
Tabla 4. Comparación entre eV de la base de datos y eV del catalizador Pd-DNA.	40
Tabla 5. Diversos ácidos fenilborónicos, haluros de arilo, bases y disolventes para RSM.	48
Tabla 6. Ensayos para la determinación del efecto del disolvente.	49
Tabla 7. Ensayos para la determinación el tiempo y la temperatura.....	52
Tabla 8. Condiciones de reacción para la síntesis de bifenilos catalizada por Pd-DNA	52
Tabla 9. Reacciones de acoplamiento de Suzuki catalizados por Pd-DNA.	55
Tabla 10. Ensayos para la determinación del disolvente en presencia de CuI	57
Tabla 11. Efecto del disolvente en ausencia de cocatalizador CuI	58
Tabla 12. Ensayos para determinar el efecto de la base	59
Tabla 13. Condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento de Sonogashira.....	61
Tabla 14. Estudio de sustratos.	65

Resumen

Palabras clave: catálisis, DNA, paladio, acoplamiento, nanotecnología.

La catálisis es una de las principales tecnologías en la industria química que conduce a la necesidad de diseñar procesos catalíticos que involucren condiciones suaves de reacción, de bajo costo y de carácter ecológico. Es por esto que el campo de la biocatálisis pretende combinar el poder catalítico de metales de transición con moléculas quirales de biopolímeros como proteínas y ADN, con la finalidad de crear nuevos catalizadores altamente selectivos lo cual ha sido un reto en la síntesis química.

El ADN ofrece factores estéricos y electrónicos que contribuyen a que se lleven a cabo diversas interacciones con iones metálicos como el Pd(II), estos compuestos son utilizados en la química medicinal, biología molecular y en la nanotecnología.

La catálisis por paladio, ha tenido un gran impacto debido a la variedad e importancia de productos obtenidos y la versatilidad en las condiciones de reacción, a menudo suaves en comparación con los métodos clásicos. Destacan las reacciones de acoplamiento, siendo una de las vías más utilizadas actualmente para la síntesis de compuestos de interés en química fina. Este sistema catalítico promete reducir los costos, maximizar los rendimientos de reacción utilizando condiciones suaves con alto impacto ecológico.

Abstract

Catalysis is one of the main technologies in chemical industries that leads to the necessity to design fast processes involving mild reaction conditions, low cost and ecological character. In fact, biocatalyst's field aims to combine the catalytic power of transition metals and chiral molecules of biopolymers such as proteins and DNA, in order to create new highly selective catalysts which has been a challenge in chemical synthesis.

On the other hand, DNA provides steric and electronic factors that contribute to carry out some interactions with metal ions such as Pd (II). These compounds have been used in medicinal chemistry, molecular biology and nanotechnology.

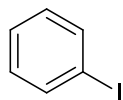
Palladium catalysis has had a great impact due to the diversity and importance of products obtained and the versatility in the reaction conditions, often mild compared with conventional methods. Including most notably coupling reactions, one of the pathways most used currently for synthesis of compounds of interest in fine chemistry. This catalytic system promises to reduce costs, maximize yields reaction using mild conditions with high ecological impact.

Lista de Abreviaturas

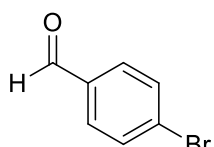
°C	Grados centígrados
μL	Microlitros
AcOEt	Acetato de Etilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CG	Cromatografía de gases
DNA	Desoxyribonucleic acid
DTS	DNA Templated Organic Synthesis
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
EDX	Espectroscopía de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía
SM	Espectrometría de masas
IRTF	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
eq	Equivalentes
eV	Electronvoltios
Eb	Energía de ligadura
g	Gramos
h	Horas
ICP-OES	Espectroscopía de emisión por plasma de acoplamiento inductivo
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
nm	Nanómetros
NPs	Nanopartículas
ppm	Partes por millón
PdNPs	Nanopartículas de paladio
RNA	Ribonucleic acid
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
TLC	Cromatografía en capa fina
THF	Tetrahidrofurano

TEM	Microscopías Electrónica de Transmisión
TMS	Trimetilsilano
UV-Vis	Ultravioleta Visible
XPS	Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X

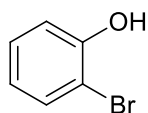
Lista de Compuestos



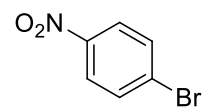
1a



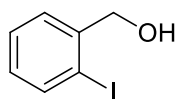
1b



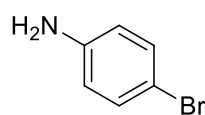
1c



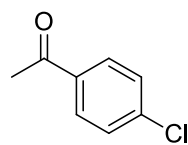
1d



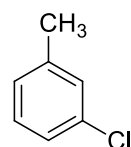
1e



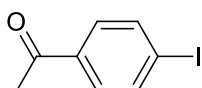
1f



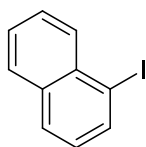
1g



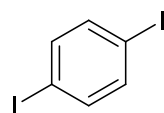
1h



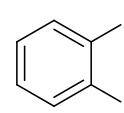
1i



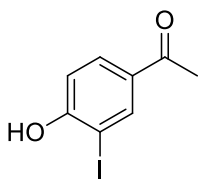
1j



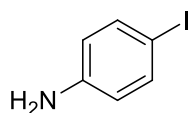
1k



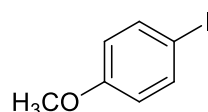
1l



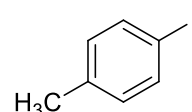
1m



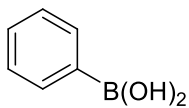
1n



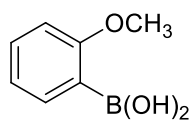
1ñ



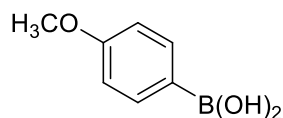
1o



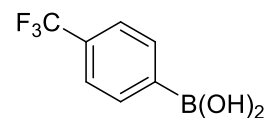
2a



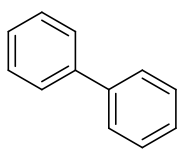
2b



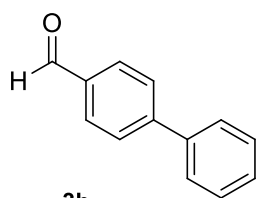
2c



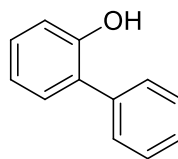
2d



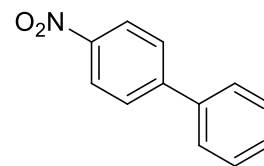
3a



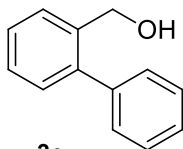
3b



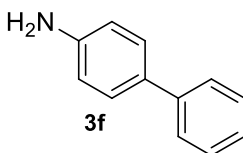
3c



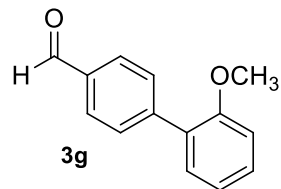
3d



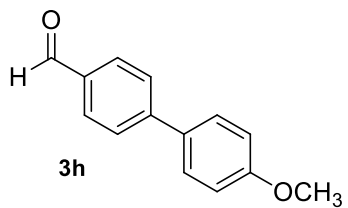
3e



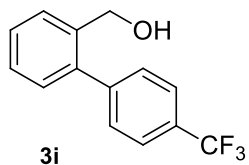
3f



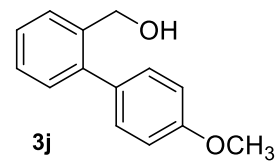
3g



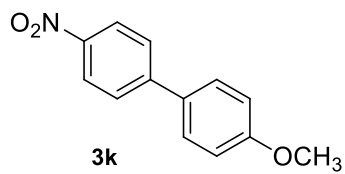
3h



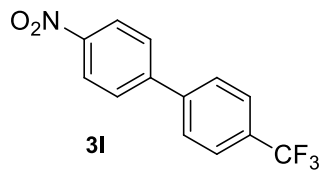
3i



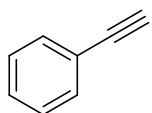
3j



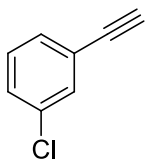
3k



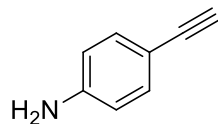
3l



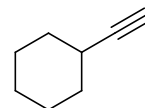
4a



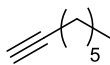
4b



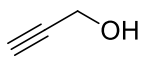
4c



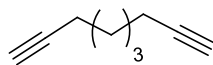
4d



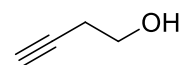
4e



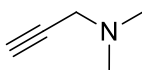
4f



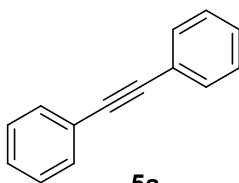
4g



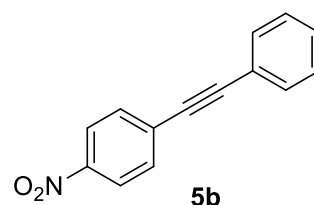
4h



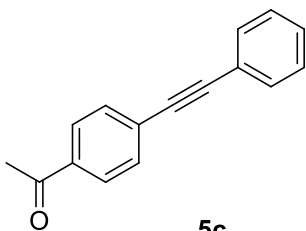
4i



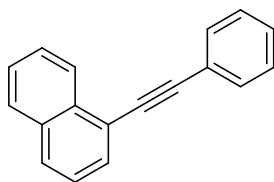
5a



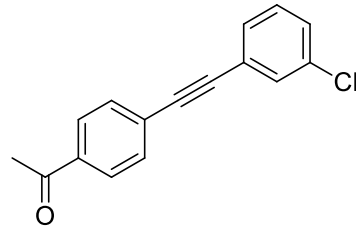
5b



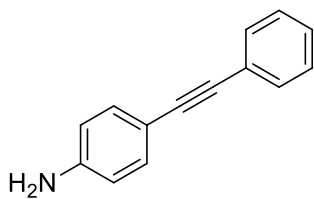
5c



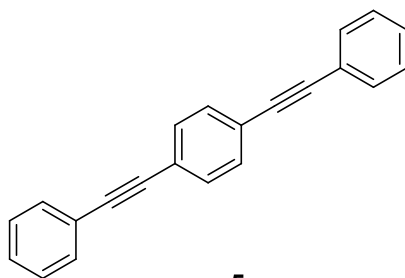
5d



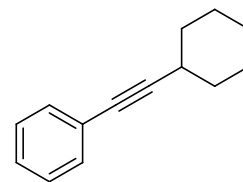
5e



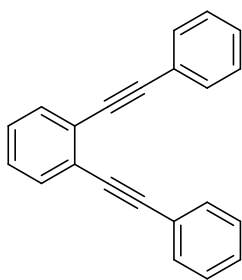
5f



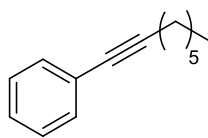
5g



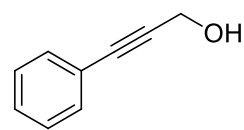
5h



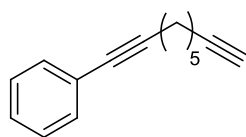
5i



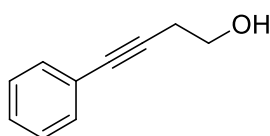
5j



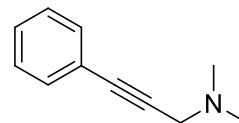
5k



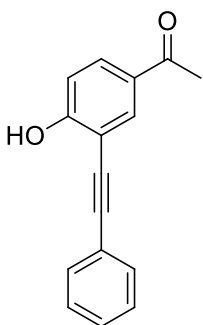
5l



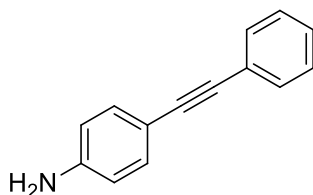
5m



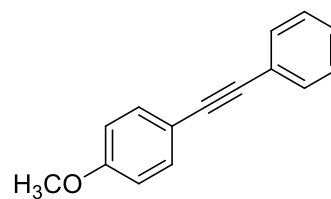
5n



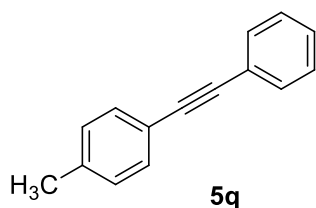
5ñ



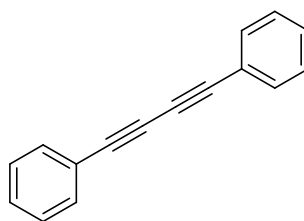
5o



5p



5q



6a

1. Introducción

La catálisis es un fenómeno clave en las transformaciones químicas, la cual permite que los reactivos tomen un nuevo camino que los llevará a productos de una manera más eficiente. Actualmente, el impacto ambiental de la catálisis es inmenso, la creciente preocupación por los efectos procedentes de la fabricación de productos, junto con la predecible escasez de recursos, han estimulado el descubrimiento y desarrollo de procesos que eliminen o al menos minimicen, el uso de determinadas materias primas y la liberación de ciertos compuestos. Existen innumerables procesos catalíticos que se han incorporado a la industria en poco más de cien años, esto es una prueba contundente del papel que ha tenido y que tendrá la tecnología de los catalizadores en la resolución de dichos problemas.¹

En el contexto histórico, la catálisis fue empleada por el humano desde tiempos remotos en procesos como maduración de alimentos o fermentación de bebidas; sin embargo, el desarrollo científico de la catálisis como un estudio sistemático empezó hace sólo 200 años y su importancia ha ido creciendo hasta la actualidad. A partir de la Segunda Guerra Mundial la catálisis da un nuevo impulso desde el punto de vista industrial, al intentar conseguir productos derivados del petróleo, sobre todo en la búsqueda de catalizadores que facilitaran la ruptura de moléculas muy grandes para conseguir cadenas carbonadas más cortas que se pudieran utilizar como gasolina. A finales del siglo XX las investigaciones del fullereno y los nanomateriales suponen nuevos campos de investigación al buscar catalizadores más baratos y mucho más activos que sirvan para solucionar problemas que abarcan desde la medicina hasta la química verde.² Actualmente, es fundamental tomar en cuenta algunas características importantes cuando se desea diseñar un sistema catalítico efectivo, como el costo del metal (cuando se trata de un metal) y ligandos, condiciones y tiempo de reacción, reciclaje del catalizador y contaminación del producto con el metal o el ligando.³

¹ Ana María Campos Rosario; La química, la catálisis, la vida y la sociedad; Univ. De Bogotá Jorge Tadeo Lozano, **2013**

² Manuela Martín; María T. Martín; Estudio histórico-experimental de la catálisis en enseñanzas no universitarias, **2009**

³ H. García; Tesis, Síntesis, caracterización y utilización de catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C de especies de paladio soportados sobre diversos materiales, Universidad de Coruña, **2005**.

El uso de metales como catalizadores es muy común en la química orgánica. Se basa en el empleo de especies metálicas en cualquiera de sus formas químicas (elemental, sales o compuestos organometálicos) en pequeñas cantidades.

El desarrollo de una nueva clase de compuestos catalíticos se ha extendido especialmente a partir de paladio, encontrándose que algunos de ellos muestran una prometedora actividad tanto en el área de la medicina como en la catálisis química, principalmente en reacciones de acoplamiento para la síntesis de un sinnúmero de estructuras moleculares complejas, productos naturales y compuestos biológicamente activos. Las reacciones de acoplamiento han tenido un crecimiento sustancial en la última década en términos de publicaciones y patentes, siendo el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura el más popular, seguido el de Heck y Sonogashira. La relevancia de estas reacciones se pone de manifiesto con el premio Nobel de Química en el año 2010 a sus descubridores R. F. Heck, E.-I. Negishi y A. Suzuki. Con estos trabajos inició una nueva era en la química orgánica que estimuló los esfuerzos de investigación en todo el mundo dedicados a la ampliación y mejora de estas reacciones, en búsqueda de condiciones más suaves y con menores cargas de Pd utilizando sistemas catalíticos más eficientes incorporando una gran variedad de ligandos con diferentes propiedades químicas.⁴

Aunque la catálisis por metales es eficiente, se cuenta con otras alternativas provenientes de los sistemas biológicos como la catálisis enzimática que se caracteriza por tener una elevada actividad y selectividad en comparación con catalizadores sintéticos, ambas propiedades atractivas que han sido una fuente de inspiración para el diseño de biocatalizadores aunque el repertorio de enzimas catalíticas es limitado. El campo de la biocatálisis pretende combinar la capacidad catalítica de metales de transición con moléculas quirales de biopolímeros como proteínas y polinucleótidos, con la finalidad de crear nuevos catalizadores altamente selectivos y en este ámbito y el uso de DNA y RNA como estructuras quirales (DNA y RNA) para inducir enantioselectividad en la síntesis química ha sido un reto.

⁴ Carin C. C. Johansson Seechurn, Matthew O. Kitching, Thomas J. Colacot,* and Victor Snieckus* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062 – 5085

El ácido desoxirribonucleico (DNA) es una molécula que codifica las instrucciones genéticas utilizadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos. La doble hélice del DNA está compuesta por dos hebras formadas a su vez por unidades simples llamadas nucleótidos cada nucleótido se compone de una nucleobase, guanina, adenina, timina o citosina G, A, T, C respectivamente, y una columna vertebral hecha de desoxirribosa y grupos fosfato.⁵ (Figura 1)

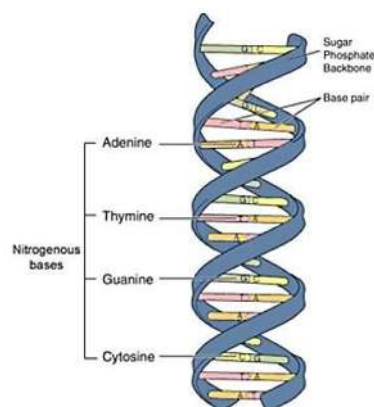


Figura 1. Estructura del DNA doble hélice.

Las propiedades estéricas y electrónicas que presentan los ácidos nucleicos facilitan interacciones con iones metálicos tales como Pt (II), Pd (II), y Ru (II), principalmente, aunque también con Cu (II) y Zn (II), ya sea mediante interacciones electrostáticas con el fosfato aniónico o con los heterociclos de las purinas, o bien mediante la coordinación con un ligando de un complejo metálico, o por puentes de hidrógeno con el átomo de oxígeno de la guanina.

Otro proceso de interacción que se puede llevar a cabo es mediante intercaladores de DNA. Estos son moléculas que se insertan entre los pares de bases del DNA y pueden desencadenar eventos electrónicos y conformacionales significativos. Estos compuestos se utilizan principalmente en la química medicinal, aunque también en la biología molecular y están siendo investigados en la nanotecnología.⁶ Por otra parte el DNA ofrece como plantilla, capacidades de autoensamblaje y presenta propiedades semiconductoras aunque generalmente tiene que ser metalizado para ser utilizado en estudios nanoelectrónicos para llevar a cabo reacciones electrocatalíticas, siendo de mayor relevancia las nanopartículas de oro, paladio, platino y osmio.⁷

⁵ M. Musaddique; A. Rafique; New DNA Based hybrid catalysts, **2014**

⁶ J. Boersma; P. Megens; L. Feringa; G. Rolfes; *The Royal Society of Chemistry*, **2010**, *39*, 2083-2092

⁷ C. Fang; Y. Fan; M. Kong; J. Zhang; L. Linn; S. Rafeah; *Sensors and Actuators B: Chemical* **2007**; **684-690**

El reto para la catálisis es ahora la innovación, la cual solo será el resultado de mirar a través de las fronteras, y atravesar las interfaces entre disciplinas, para tomar nuevos conceptos de un campo y aplicarlos a otro. Esto permitirá diseñar nuevos sistemas catalíticos con grandes aplicaciones industriales en el futuro. Bajo esta premisa en este proyecto se estudiará la efectividad catalítica del compuesto paladio y DNA en reacciones de acoplamiento C-C, y mediante este sistema poder reducir los costos, maximizar los rendimientos de reacción y sobretodo utilizar condiciones suaves y amigables con el medio ambiente.

2. Antecedentes generales

2.1 Aplicaciones del DNA en la Química Orgánica

El DNA es el material hereditario fundamental de los organismos vivos. Diversos estudios sobre el DNA han contribuido enormemente al progreso de la ciencia de la vida por lo que los científicos han sido capaces de entender los procesos biológicos a nivel molecular basándose en el conocimiento sobre el código genético. El DNA se ha utilizado en la ingeniería genética, la medicina forense, la historia, la antropología y actualmente en la química orgánica pues ha sido considerado como una macromolécula ideal para la creación de nuevos materiales funcionales. Por otra parte, el uso del DNA de origen sintético se ha limitado debido al bajo rendimiento y alto costo que implica su obtención, no obstante, el DNA extraído de origen natural ha tenido un gran impacto, el más utilizado a nivel industrial ha sido el DNA de esperma de salmón ya que su obtención es fácil y de bajo costo.⁸ La industria pesquera de salmón cuenta con un suministro superior a 2,4 millones de toneladas de salmón por año en todo el mundo y se estima que alrededor de 3.000 toneladas de DNA del salmón están disponibles por año.⁹ No obstante, otros recursos de este biopolímero se obtienen mediante la extracción de tejidos animales que tienen alto nivel de masa citoplasmática, tales como glándula del timo y el bazo. Sin lugar a dudas, estos recursos son renovables, fáciles de obtener y además promueven la aplicación de los ácidos nucleicos en áreas como la química.

Una de las características más importantes del DNA de doble hélice es su propiedad electrostática que ofrecen los grupos fosfatos, por lo tanto, el DNA es una plantilla ideal para fabricar nanoestructuras mediante la unión de agentes catiónicos tales como iones metálicos, tensoactivos catiónicos y agentes policatiónicos. Otra de las propiedades del DNA es su afinidad selectiva por moléculas pequeñas, las cuales se intercalan entre los pares de bases o interactúan con los surcos de la doble hélice. Por esta afinidad especial, el DNA puede ser utilizado como un material de medio ambiente para eliminar selectivamente contaminantes tóxicos o como una plantilla para ordenar moléculas funcionales. Generalmente, los compuestos que pueden interactuar con el DNA son a menudo tóxicos o cancerígenos, el DNA natural se ha considerado como un candidato favorable para absorber o extraer sustancias nocivas. Figura 2).⁴

⁸ X. Liu, H. Diaob and N. Nishi; *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 2745–2757

⁹ G. Knapp, C. A. Roheim and J. L. Anderson, *The Great Salmon Run; Competition Between Wild and Farmed Salmon*, World Wildlife Fund, Washington, DC; **2007**;

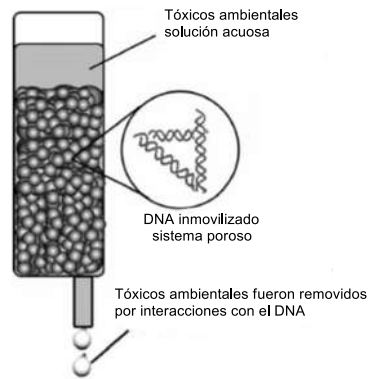


Figura 2. Representación esquemática de una columna que contiene DNA para remover toxinas.

En comparación con otros polímeros aniónicos, el DNA de doble hélice se distingue entre otras cualidades, por estar altamente cargado y por mostrar relativa rigidez y a la vez flexibilidad en agua, características que hacen del DNA un compuesto factible de crear materiales precisamente ordenados; dando lugar a materiales novedosos como diversas sustancias catiónicas, (que involucran iones metálicos), nanopartículas, proteínas, tensioactivos y macromoléculas policationicas todas ellas descritas recientemente.

El material genético es además un candidato prometedor como fuente de quiralidad. Se han desarrollado métodos generales para llevar a cabo diferentes procesos de catálisis enzimática, incluyendo la transferencia de quiralidad a través de plantillas de nucleótidos RNA / DNA, o por el método basado en la catálisis asimétrica de DNA, lo cual hace que las reacciones sean más rápidas y más selectivas.¹⁰

¹⁰ Gerard, Roelfes; *Molecular BioSystems* 2006

Otro método de catálisis es mediante la formación de complejos de iones de metales de transición unidos a un ligando no quiral el cual interacciona en las proximidades de la hélice de DNA dando lugar a un complejo y este nuevo complejo capaz de llevar cabo la catálisis de una reacción muy cerca de la hélice del DNA, transfiriendo quiralidad al producto de reacción, dando como resultado exceso enantiomérico. Este proceso se puede llevar a cabo mediante anclaje supramolecular o anclaje covalente del complejo metálico.

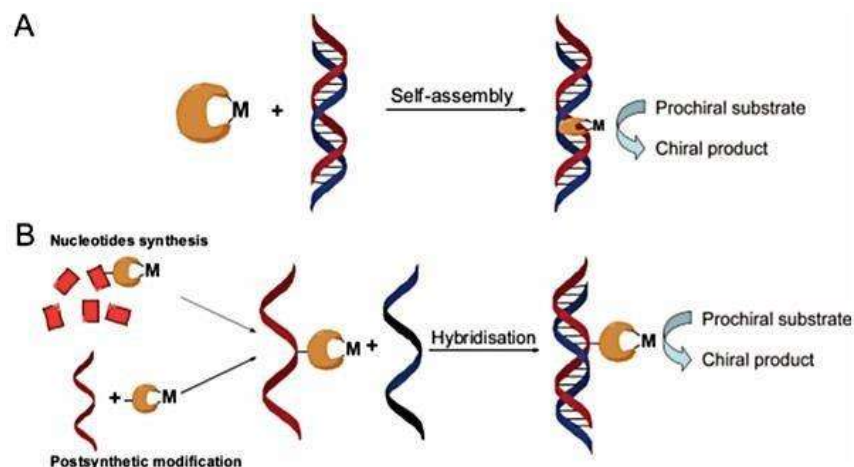


Figura 3. Catálisis asimétrica basada en ADN, utilizando estrategias de anclaje supramolecular (A) y covalente (B).

El anclaje supramolecular está basado en la capacidad del DNA para unir moléculas pequeñas ya sea por apilamiento- π , interacciones electrostáticas o puentes de hidrógeno, generando la intercalación o unión al surco. El anclaje covalente implica la unión mediante un ligando de un complejo que contenga un metal de transición al DNA.¹¹

2.2 Interacciones del DNA.

Las interacciones de metales pesados con ácidos nucleicos han servido de base para la aplicación exitosa de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. La variedad de coordinación de los metales de transición y sus propiedades espectrales versátiles ofrecen un gran alcance para el diseño de especies adecuadas que interactúan con el DNA (Figura 4), lo anterior deja claro que la interacción de estos metales y los ácidos nucleicos ha tenido

¹¹ Chacón-García; Transworld Research Network, 2011

relevancia no solo en términos de catálisis, sino también en el desarrollo de nuevos agentes para la biotecnología y la medicina.¹²

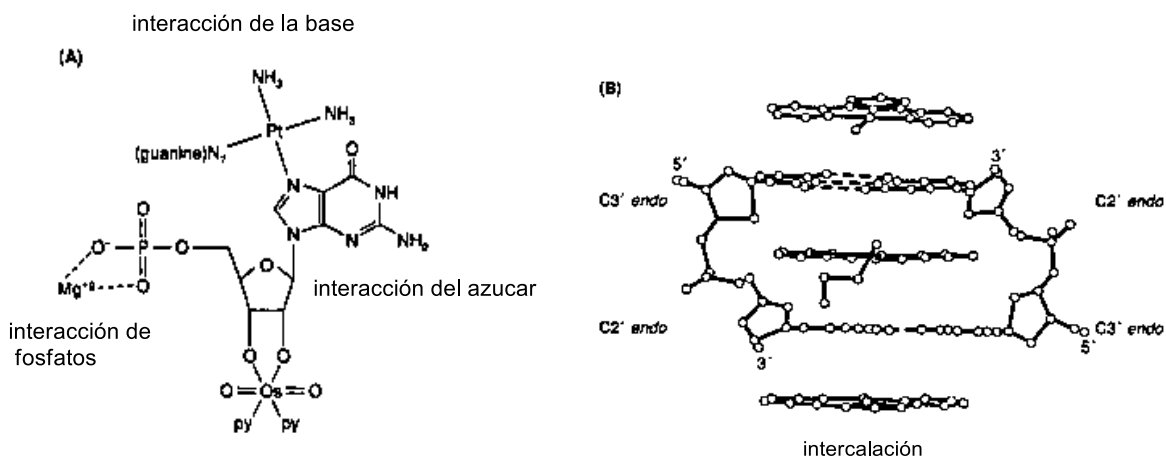


Figura 4. (A) Interacciones covalentes y no covalentes de complejos metálicos con ADN. (B) Representación de un complejo metálico intercalante no covalente.

Son más comunes los complejos de coordinación entre el DNA y los iones de metales blandos y posiciones nucleofílicas de las bases nitrogenadas del DNA.¹³ Por ejemplo el centro de coordinación del platino es la posición N7 de las bases guanina. Otros sitios nucleofílicos susceptibles a coordinarse con iones metálicos blandos se dan en las bases que incluyen la posición N7 de adenina, la posición de N3 en citosina y la posición desprotonada N3 de timina y uracilo (Figura 5).

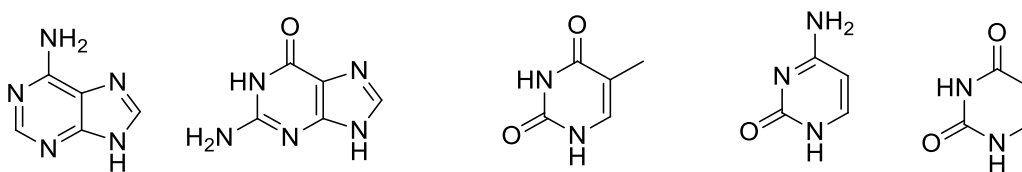


Figura 5. Bases nitrogenadas

La coordinación del metal con las bases heterocíclicas del DNA disminuye el pka e incrementa la afinidad de unión con el metal en posiciones secundarias sin embargo, en

¹² Ahmed A. El-Sherif; Stoichiometry and Research; Department of Chemistry, Faculty of Science, Cairo University, Cairo, Egypt.

¹³ E. J. Gao; H. X. Yin; M. C. Zhu; Y. G. Sun; X. F. Gu; Q. Wu; L. X. Ren; *Journal of Structural Chemistry*; **2008**, 1048-1054

las posiciones N7 de las purinas de la doble hélice del DNA hay mayor susceptibilidad de coordinación, principalmente con Pt (II), Pd (II), y Ru (II); también ha sido evidente la coordinación con iones metálicos como como Cu (II) y Zn (II) al igual que con átomos de fósforo y oxígeno.¹⁴ No obstante, la búsqueda se ha extendido a los compuestos catalíticos, especialmente de paladio y platino, encontrándose que algunos de ellos muestran una prometedora actividad antitumoral.¹⁵ También se han realizado investigaciones para conocer el mecanismo de acción de complejos coordinados con Pd así como la interacción del mismo con DNA y exitosamente han descubierto su efectividad como drogas antitumorales minimizando los efectos de citotoxicidad.¹⁶

2.3 El DNA como catalizador.

La viabilidad de la utilización de DNA como catalizador se ha demostrado, en estudios recientes, al ser experimentado en una variedad de reacciones que generan diastereoselectividad y enantioselectividad de substratos quirales, y cabe resaltar que algunas de ellas son reacciones de formación de enlace C-C. El nuevo concepto de catálisis asimétrica basada en DNA, se introdujo hace aproximadamente nueve años y se ha aplicado con éxito en diversas reacciones catalíticas enantioselectivas y sigue siendo una fuente de inspiración para el desarrollo de una nueva clase de catalizadores como se mencionó con anterioridad.¹⁷

Se han reportado metodologías sintéticas en los que se utilizan plantillas de ARN y ADN (DNA Templated Organic Synthesis o DTS) como catalizador e inductor quiral mediante la oligomerización de nucleótidos. Uno de estos estudios pioneros es el que describe Roelfes en el 2006, llevando a cabo reacciones con plantillas de DNA, entre otras utilizando un tiol nucleofílico con un reactivo quiral bromado.¹⁸ El molde de ADN induce una aceleración 4- 5-veces la reacción con el enantiómero S del bromuro. La inducción de la quiralidad es explicada por el posicionamiento relativo del tiol nucleofílico, inducido por la plantilla de ADN, con respecto al átomo de carbono que contiene el grupo saliente bromuro, dando preferencia enantiomérica a la del bromuro de R. (Figura 6)

¹⁴ K. Ijiro, Y. Okahata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 18, 1339– 1341

¹⁵ H. Mansouri; S. Shahraki; Z. Sori; A. Ghahghaei; S. Najmedini; A. Divsalar; H. Ghaemi; A. A. Saboury; *Complex Metal*, **2014**

¹⁶ M. Navarro; Betancourt; C. Hernández; E. Marchán; *J. Braz. Chem. Soc.* vol.19 no.7 São Paulo **2008**

¹⁷ Mary M. Rozenman; David R. Liu; *ChemBioChem*, **2006**.

¹⁸ Gerard, Roelfes; *Molecular BioSystems*; **2006**

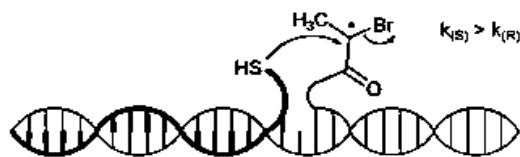


Figura 6. Reacción con plantilla de DNA.

Las DTS son eficientes y específicas en una gran variedad de disolventes orgánicos con bajo o mínimo contenido de agua. Sin embargo, también se han diseñado nuevos métodos para ampliar el alcance de esta estrategia y proporcionando acceso a los reactivos que son insolubles en agua, así como las reacciones en las que se ve inhibida la formación del producto en medio acuoso.¹⁹ Por otra parte Okahata²⁰ y colaboradores sugirieron que las sales de amonio cuaternario se pueden asociar con los fosfatos de ADN para formar complejos que son solubles en disolventes orgánicos.

El concepto de catálisis asimétrica basada en el ADN se demostró en varias reacciones que involucran la formación de enlace C-C, como la reacción de Diels-Alder²¹, adición de Michael y reacciones de alquilación Friedel-Crafts. Un avance clave fue el uso de un imidazol 2-acil- β -insaturado como sustratos alternativos a los aza-chalconas. Se utilizaron imidazoles 2-acilo β -insaturado como dienófilos del st-DNA/Cu-dmbipy para catalizar reacciones de Diels-Alder con ciclopentadieno y se obtuvo una enantioselectividad de hasta 98%. El catalizador resultó tolerar una gran variedad de sustituyentes en el carbono β , desde aromáticos hasta grupos alquilo o incluso sólo de hidrógeno. En todos los casos, los productos de Diels-Alder se obtuvieron con ee de 80 a 98%.

Toru y colaboradores en el 2007 aplicaron con éxito el sistema de DNA con un ligando de Cu en reacciones de fluoración con electrófilos. La enantioselectividad varía hasta un 74% en el caso de carboxilatos de indanona que contienen un sustituyente éster

¹⁹ Mary M. Rozenman; David R. Liu; *ChemBioChem*, **2006**

²⁰ K. Ijiro, Y. Okahata, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 18, 1339–1341; b) K. Tanaka, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10679–10683.

²¹ Scott K. Silverman; *Chem. Commun.*, **2008**, 3467–3485 | 3467

voluminoso.²² Esta selectividad aún está lejos de lo que se requiere para las aplicaciones prácticas, pero demuestra el potencial del catalizador basado en el DNA. En el mismo año David Coquiré y colaboradores mostraron una reacción altamente enantioselectiva tipo Michael en medio acuoso mediada por un catalizador a base de DNA, esto se logró mediante la unión de manera no covalente entre el DNA y un ligando aquiral de un complejo de cobre.²³ Afortunadamente, la reacción resultó ser no sólo acelerada por la presencia de un ligando, sino que también fue estereoselectiva por asistencia del biopolímero ya que en ausencia de este, el producto de reacción solo se obtuvo en un 54% de ee mientras que con DNA el ee se elevó al 91.

Margherita de la Rosa y colaboradores en el 2012 utilizaron DNA de esperma de salmón como fuente de catálisis en reacciones asimétricas tipo Michael utilizando agua como medio de reacción en compuestos 1,3 dicarbonílicos observando una gran eficiencia y excelentes rendimientos.²⁴

La reacción Nitro-aldol o Henry es una reacción importante que consiste en la formación de enlaces carbono-carbono ampliamente utilizada en síntesis, y aunque comúnmente se realiza en disolventes orgánicos hay algunos estudios que han utilizado agua como medio de reacción. En el 2008, Jinmin Fan y colaboradores describieron el uso directo de ADN de esperma de salmón como el catalizador para facilitar la reacción de Henry en agua sin anclar ningún sustrato a la hebra de ADN.²⁵(Figura 7)

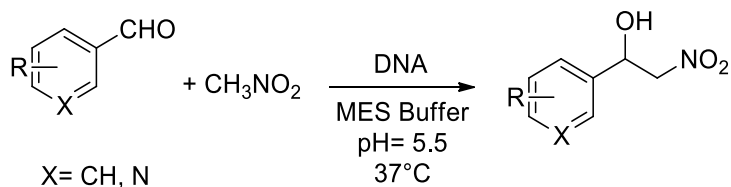


Figura 7. Reacción de Henry

²² N. Shibata; H. Yasui, S. Nakamura and T. Toru, *Synlett*, **2007**, 1153.

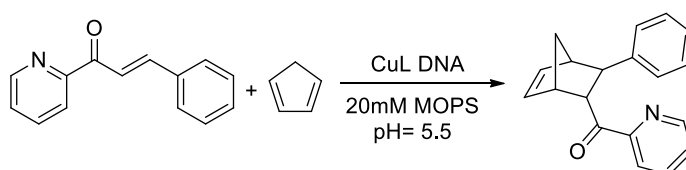
²³ D. Coquire; L. Feringa and G. Roelfes; *Angew. Chem.* **2007**, 46, 9308–931

²⁴ M. de la Rosa, *Tetrahedron*, **2012**, 3086-3091

²⁵ Jinmin, F; Gaojun, S; Changfeng, W; Zhiyong, W; Yingfu, L; The Royal Society of Chemistry 2008.

La reacción de Henry se llevó a cabo a partir de *p*-nitrobenzaldehído y nitrometano en solución acuosa modificando las concentraciones de ADN en disolución con un buffer o tampón, las cuales fueron determinadas mediante UV obteniendo rendimientos, alrededor de 92%, la recuperación del catalizador en solución acuosa sirvió como medio de reacción en reacciones posteriores con resultados favorables.

Gerard Roelfes en el 2010 y colaboradores señalaron que los catalizadores se forman espontáneamente por auto-ensamblaje de complejos de cobre correspondiente con ADN (st-DNA).²⁶ Los catalizadores basados en el ADN y Cu²⁺ se evaluaron en reacciones de Diels-Alder de aza-chalcona con ciclopentadieno, y demostraron que los resultados obtenidos con los ligandos mostraron que el exceso enantiomérico obtenido es altamente dependiente del diseño del ligando empleado. (Esquema 1.)



Esquema 1. Reacción de Diels–Alder con aza-chalcona y ciclopentadieno catalizada con DNA y Cu²⁺

Aunque en primera estancia se ha utilizado el DNA en su forma de doble hélice, también se ha descrito la utilidad catalítica de DNA triplex. Por ejemplo; se han usado aglutinantes de DNA triplex como moduladores en reacciones click alquino-azida catalizada por Cu, se ha demostrado que las estructuras triples de DNA que contienen CGC se pueden utilizar como reguladores de pH para controlar la formación de un enlace amida y como un sistema modelo para demostrar cómo la interacción no covalente de una molécula pequeña reguladora, en este caso un aglutinante ADN triple, se puede utilizar para controlar las reacciones químicas covalentes de grupos funcionales conjugados, lo cual es de gran relevancia en el desarrollo de fármacos.²⁷

²⁶ Arnold J. Boersma, Rik P. Megens, Ben L. Feringa* and Gerard Roelfes; Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 2083–2092 | 2083

²⁷ Mikkel, F; Jacobsen; Jens, B; Ravnsbæk; Kurt, V; Gothelf; Organic & Biomolecular Chemistry, 2009

Una alternativa de gran importancia ha sido la modificación directamente del ADN con ligandos. Un ejemplo particularmente importante de esta estrategia implica la preparación de nucleobases artificiales que son capaces de unirse al metal, y su uso para crear una gran variedad de complejos metálicos con DNA. Han y colaboradores demostraron que al modificar un ligando de terpiridina con ssDNA este puede ser utilizado para un conjunto de activación después de la adición de metales en una reacción.²⁸ Mientras tanto, Karam y colaboradores idearon un sistema en el que utilizan una secuencia corta de ADN modificado en sus extremos con derivados de terpiridina, para llevar a cabo reacciones de ciclación después de la adición de metales tales como Fe²⁺, Zn²⁺ y Ni²⁺.²⁹ La coordinación del metal era lo suficientemente fuerte como para desplazar una cadena de ADN complementaria y permitir que el sistema llegara a la ciclación, sin embargo se demostró que mediante la adición de un exceso de metal, se pudo obtener el compuesto de ciclación y el ADN doble se restauró. Estas contribuciones muestran un impresionante nivel de control dinámico y la especificidad de estas interacciones supramoleculares.³⁰

El DNA también ha entrado a jugar un papel relevante en las nanociencias específicamente en lo relacionado a las nanopartículas. Las nanopartículas por ejemplo, las de oro son bien conocidas como catalizadores en la química orgánica, pero su potencial como catalizadores de reacciones que implican moléculas biológicas tales como proteínas y ácidos nucleicos no es muy conocido. G. Heddle y colaboradores han publicado la utilización de plantillas de ADN debido a la capacidad que presentan las moléculas biológicas para ensamblar nanopartículas en matrices ordenadas lo cual proporcionó patrones programables de NPs de oro, que pueden ser útiles para biosensores y / o catálisis.³¹

En el 2012 Lin Tang y colaboradores reportaron reacciones de aminación de alcoholes catalizadas por nanopartículas de DNA-Pd mediante deshidrogenación, en condiciones de reacción muy suaves. Mediante este proceso tuvieron la ventaja de que el catalizador presentó una gran estabilidad al aire y se favorecía la reversibilidad ya que el

²⁸J. S. Choi, C. W. Kang, K. Jung, J. W. Yang, Y.-G. Kim and H. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8606–8607.

²⁹F. A. Aldaye, P. K. Lo, P. Karam, C. K. McLaughlin, G. Cosa and H. F. Sleiman, *Nat. Nanotechnol.*, **2009**, 4, 349–352

³⁰Chacón-García; Transworld Research Network, **2011**.

³¹Jonathan G. Heddle; Hirotsawa, Wako, Saitama *Catalysis*, **2013**

catalizador es soluble en agua y en etanol, de tal manera que puede ser recuperado y reutilizado con facilidad y obtuvieron rendimientos de reacción cuantitativos.³² (Figura 8)

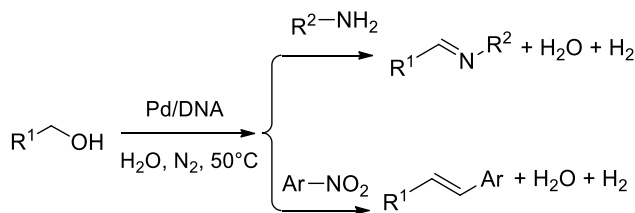


Figura 8. Síntesis directa de aminación de alcoholes mediante la catálisis de Pd-ADN

Hisanori I. y colaboradores han reportado la formación de nanopartículas de paladio soportadas en DNA este es hasta ahora el único reporte que se ha encontrado de nps de Pd soportadas en DNA, en el que utilizan Pd(OAc)₂ como agente paladante. Este catalizador fue estudiado en reacciones de Hidrogenación de dobles y triples enlaces aunque también reportaron pocos ejemplos de reacciones de acoplamiento de Suzuki en las que utilizaron 2.4% Pd/DNA en presencia de un ligando de fosfina (Cy-vBRIDP) de 18 a 48 horas de reacción en atmosfera de hidrógeno en una mezcla de tolueno: isopropanol: agua obteniendo rendimientos de 11 a 93% No obstante que se demuestra catálisis, el sistema catalítico no fue caracterizado completamente y los resultados no coinciden con la descripción del trabajo, lo cual deja la duda de ser considerado una buena referencia(Figura 9).³³

Table 4. Suzuki-Miyaura coupling reaction with Pd/DNA.^[a]

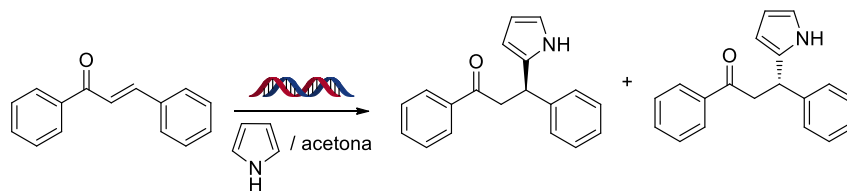
Entry	ArX	Base	t [h]	Yield ^[b] [%]	
1		8a	Na ₂ CO ₃	48	93
2 ^[d]		8a	Na ₂ CO ₃	36	89
3		8b	Na ₂ CO ₃	18	25
4		8b	K ₂ CO ₃	18	11
5		8c	Na ₂ CO ₃	24	25
6 ^[d]		8c	Na ₂ CO ₃	24	58

Figura 9. Acoplamientos Suzuki-Miyaura con Pd-DNA como catalizador.

³² Lin, T.; Huayin, S; Yunfeng, L.; Zhenggen, Z.; Zhiyong, W.; *Green Chem.*, **2012**, 14, 3423–3428

³³ Hisanori Itoh, Hironori Maeda, Shinya Yamada, and Yoji Hori; *ChemCatChem* **2012**, 4, 1737–1740

En nuestro grupo de trabajo se estudió la reactividad del DNA, en el 2008 explorando la reactividad del DNA en la adición de pirrol a cetonas α - β -insaturadas (particularmente chalcona) mediante una reacción de adición 1-4 utilizando $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ como catalizador, se obtuvieron los productos de adición a la chalcona pero, inesperadamente, cuando se utilizó acetona se obtuvieron calix[n4]pirroles³⁴ (Esquema 2) Aunque este último caso se podía prescindir del DNA, el estudio llevó entre otros resultados a describir la primer síntesis directa del meso decametilcalix[5]pirrol.³⁵



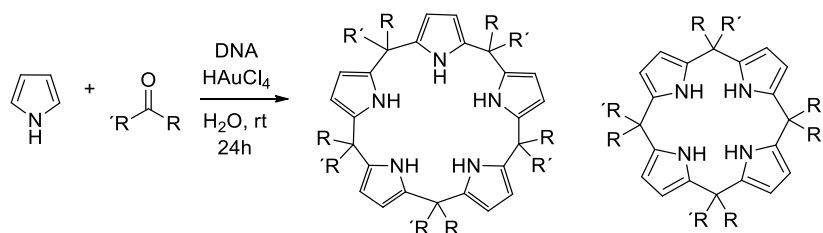
Esquema 2. Reacción de adición 1-4 catalizada por DNA y $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

Dado que este macrociclo se consideraba el más escurridizo de los calixpirroles y que la única forma de obtención era hasta ese momento por síntesis de varios pasos con rendimiento de 1 %, Chacón y colaboradores desarrollaron una nueva estrategia sintética para la obtención de calixpirroles utilizando HAuCl_4 y DNA como catalizadores de la reacción en condiciones suaves y amigables para el medio ambiente. Basados en estudios anteriores que habían sido reportados para la catálisis de los calixpirroles con $(\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O})$ y el HNO_3 donde se demostró que las condiciones termodinámicas conducen a la síntesis de calix[4]pirrol mientras que las condiciones cinéticas conducen a la formación del calix[5]pirrol.³⁹ Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción se obtuvo el calix[5]pirrol como producto mayoritario aumentando la proporción del mismo conforme la cantidad de ADN se incrementaba en el medio de reacción. Se demostró que el DNA interviene de manera selectiva para la obtención de calix[5]pirrol. Sin duda, este concepto puede ser útil para la síntesis de otros macrociclos de difícil obtención.³⁶ (Esquema 3).

³⁴ Mejía I.; Síntesis de calix[4]pirroles mediante el uso de ácidos de Lewis, Tesis Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2008

³⁵ Chacón- García, L; Chávez L, Cacho; D. R. Altamirano; Hernández, J. Beilstein, J, Org, Chem, **2009**

³⁶ Chacón-García, L.; Camacho-Rivera, A.; Celedón-Contreras, C., *Res. Trends* **2013**, 93-97



Esquema 3. Síntesis de calix[4]pirrol y calix[5]pirrol en presencia de ADN.

Con estos resultados y tratando de direccionar el uso de DNA en combinación con metales hacia la química verde en el 2014 L. Chacón, y colaboradores realizaron un estudio toxicológico de las mezclas crudas obtenidas de una serie de reacciones para la síntesis directa de calix[5]pirrol, utilizando ácidos de Lewis ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y el HNO_3) y DNA como plantilla de reacción bajo condiciones de química verde, Una vez optimizadas las reacciones con las cuales se tiene la mayor proporción de calix[5]pirrol y no de los otros productos, se llevó a cabo la determinación de los estudios de toxicidad aguda LC_{50} para cada una de ellas, en nauplios de *Artemia franciscana* a concentraciones individuales del sobrenadante de reacción de calix[5]pirrol con y sin DNA. (Figura 10)

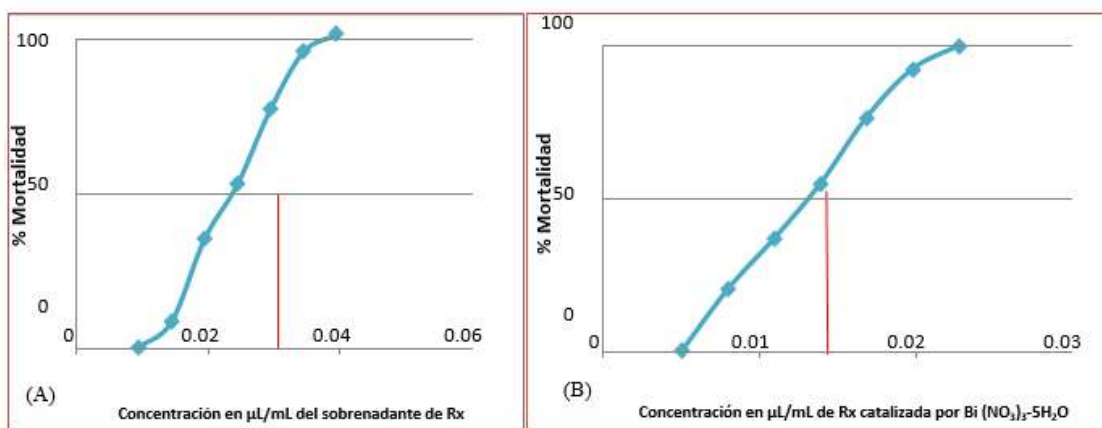
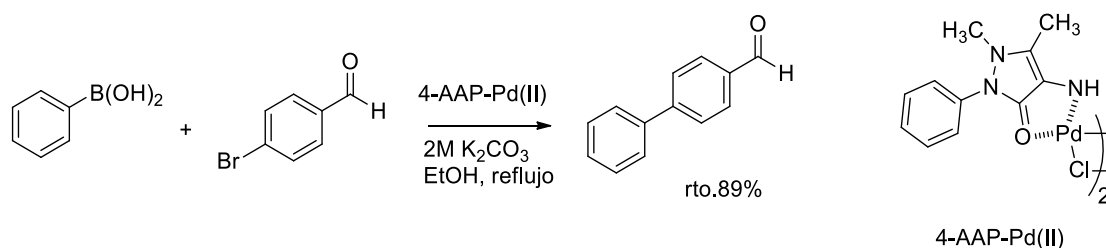


Figura 10. (A). LD_{50} con DNA catalizada por $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$, (B) . LD_{50} con DNA catalizada por HNO_3

Dichos estudios permitieron determinar a qué concentración es tóxico el sobrenadante del producto de reacción con los diversos catalizadores utilizados, con el fin de ofertar aquellas

que en los diferentes usos y tratamientos causen un menor riesgo tóxico y mayor impacto ecológico.³⁷

Por otra parte, en nuestro grupo de trabajo se diseñó un sistema catalítico simple y eficiente basado en un complejo de Pd(II) de 4-aminoantipirina el cual demostró ser altamente activo para reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura mediante yoduros y bromuros de arilo y ácidos fenilborónico bajo condiciones de reacción suaves, los cuales presentaron rendimientos buenos y excelentes³⁸ (Esquema 4) La 4-aminoantipirina se coordina con el paladio mediante los electrones disponibles de los átomos de oxígeno y nitrógeno, esto tiene cierta analogía con los grupos funcionales de las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos por lo tanto, esta referencia ha sido una herramienta clave en el desarrollo de este proyecto.



Esquema 4. Reacción de acoplamiento de Suzuki catalizado por 4-AAP-Pd(II).

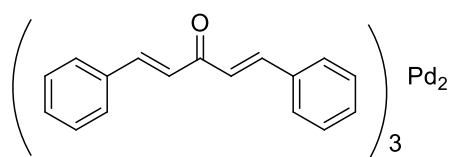
Con los antecedentes descritos y nuestra experiencia en nuestro grupo de trabajo en lo que respecta a reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, es claro que el DNA es una macromolécula ideal para crear nuevos biomateriales funcionales medioambientalmente amigables y debido a las características electrónicas que presenta es una excelente plantilla para crear nanoestructuras altamente ordenadas. Aunque el DNA es un material que se obtiene de manera abundante en la naturaleza, su utilización apenas se está investigando a fondo y su uso como plantilla de sistemas a nanoescala con elevada biocompatibilidad en el área de la catálisis es un nuevo concepto que podrá ser utilizado para la síntesis de una gran variedad de compuestos químicos.

³⁷ Guevara S.; Síntesis de Calix[5]pirrol mediada por DNA bajo condiciones de Química Verde, Tesis Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, **2014**

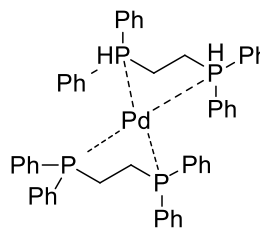
³⁸ C. Contreras-Celedón; D. Mendoza-Rayo; A. Rincón-Medina; L. Chacón-García; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2821–2826.

2.4 Actividad catalítica del Pd (II)

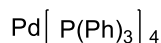
El paladio (Pd) es uno de los elementos conocidos como metales preciosos. Su principal aplicación es su uso como catalizador, en reacciones de hidrogenación/deshidrogenación, debido a su capacidad de adsorber gas H_2 . Esta propiedad también es la base de su capacidad hidrogenadora, de dobles y triples enlaces C-C, con los cuales también se coordina el paladio. La estructura electrónica más externa del Pd es $5s^2 4d^{10}$ y puede existir en diferentes estados de oxidación, los métodos orgánicos útiles están dominados por el uso de Pd (0) y Pd (II), aunque la utilidad de Pd (IV) ha ido surgiendo de manera constante. El paladio tiende a actuar con valencias +2 y +4, y siendo un metal oxidante, el Pd (IV) en medio acuoso. Hasta el momento no se han encontrado aplicaciones prácticas de los estados de oxidación restantes. Las reacciones tales como acoplamientos cruzados y la hidrogenación de olefinas son comunes al Pd (0), aunque también tiende a formar complejos organometálicos coordinados a dobles enlaces como el tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (0) o coordinado a fosfinas como el tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), siendo estos compuestos solo algunos de los más utilizados en catálisis (Figura 11).



Tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (0)



Bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano] paladio (0)



tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)

Figura 11. Distintos catalizadores organometálicos de paladio

Las transformaciones, tales como la oxidación de alcoholes y cicloisomerización se puede lograr utilizando Pd (II), esta especie metálica forma complejos muy estables con nitrato, haluro, cianuro, amoníaco y especialmente con derivados clorados como el $PdCl_2$

para formar sales de tipo $M^{2+}(PdCl_4)^{2-}$ (donde M: Li, Na, K, NH_4).³⁹ El acetato de paladio $Pd(OAc)_2$, bromuro de paladio $PdBr_2$ y compuestos de coordinación derivados del $PdCl_2$, tales como el diclorobis(acetonitrilo) paladio (II) o el diclorobis(benzonitrilo) paladio (II) los cuales también se obtienen tanto de manera sintética como comercial.

La capacidad de coordinación a enlaces insaturados de carbono condujo al descubrimiento de la actividad catalítica del paladio en el acoplamiento de enlaces C-C con hibridación del orbital sp^2 .⁴⁰ Este descubrimiento produjo una revolución en la historia de la síntesis orgánica y ha tenido un gran impacto en la química fina, especialmente en la industria farmacéutica debido a la facilidad de obtener una gran variedad de productos de interés y la versatilidad en las condiciones de reacción, a menudo suaves en comparación con los métodos clásicos en los que algunos de ellos eran excesivamente costosos o imposibles de obtener.⁴¹

Como una consecuencia de la aplicación del paladio como catalizador y el avance reciente en la química de las partículas de tamaño en el orden nanométrico, las nanopartículas metálicas de paladio han tenido un gran impacto en la síntesis orgánica, la extensa aplicación radica entre otras cosas en la estabilidad que presentan tanto en condiciones drásticas como en condiciones amigables con el medio ambiente. Generalmente, las nanopartículas suelen ser suspendidas o soportadas en un agente que tenga la capacidad de estabilizarlas y promover mayor superficie de contacto.

Existe una serie muy amplia de reacciones que son catalizadas con este metal, como acoplamientos cruzados de Heck, Suzuki, Stille, Buchwald-Hartwig y Sonogashira entre los más importantes, el proceso Wacker, y la alilación Tsuji-Trost entre otras. La formación de enlaces C-C, C-O, C-N, C-S y cicloisomerización, proceden en condiciones suaves que ofrezcan un alto rendimiento, con excelentes niveles de estereo-, regio- y quimioselectividad.⁴² La catálisis dominó, se lleva a cabo mediante múltiples transformaciones catalizadas por Pd (II) en una sola operación.⁴³ En resumen el paladio ha sido el mayor objeto de estudio en los últimos años y con mayor énfasis en reacciones de acoplamiento C-C.

³⁹ Peter M. Maitlis, *Platinum Metals Rev.*, **1972**, 16, (2), 56

⁴⁰ M. Beller and A. Zapf, *Catal.*, **2002**, 19, 101

⁴¹ H. U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, and M. Studer, *J. Mol. Catal. A*, **2001**, 173, 3-18.

⁴² C. E. Tucker and J. G. De Vries; *Catal.*, **2002**, 19, 111-8.

⁴³ Barnard Chris, *Platinum Metals Rev.*, **2008**, 52, (1)

2.5. Reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de formación del enlace carbono-carbono se encuentran entre las reacciones más ampliamente estudiadas en síntesis orgánica debido a que los compuestos formados tienen una elevada demanda, particularmente como intermedios en la industria farmacéutica. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd se emplean con asiduidad en la síntesis de biarilos, estirenos, estilbenos, olefinas alquílicas y alquinos.⁴⁴

La reacción de Suzuki-Miyaura se produce entre un ácido arilborónico y un haluro de arilo o vinilo generalmente en un disolvente orgánico (THF), y en presencia de un catalizador de Pd(0) o Pd(II) (figura 12).

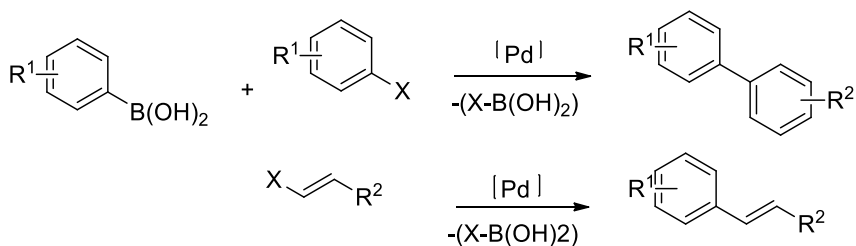


Figura 12. Reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

Estos compuestos son derivados muy importantes en la síntesis orgánica debido a su versátil reactividad en procesos que posibilitan la transformación de diferentes grupos funcionales.

Las reacciones de acoplamiento cruzado son empleadas en infinidad de aplicaciones sintéticas. A demás han formado parte de pasos clave hacia la síntesis de una gran variedad de productos naturales y de interés industrial, como por ejemplo el vasoconstrictor Cozaar^{®45, 46} receptor antagonista de angiotensina II, el antiinflamatorio Singulair[®] y el polialquino Adociacetileno B, producto de origen natural con actividad citotóxica (Figura 13). Por lo anterior es indiscutible el mérito de recibir el premio Nobel en química del 2010 a tres de los investigadores más representativos y pioneros en esta metodología; Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.⁴⁷

⁴⁴ Alonso, D. A.; Nájera, C. en *Science of Synthesis*, **2009**; 45, 209.

⁴⁵ Meloni, D.; Moore, J. R.; Arnett, J. F.; *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6391.

⁴⁶ Yasuda, N. J. *Organomet. Chem.* **2002**, 653, 279.

⁴⁷ O. A. Pyshkina; I. V. Yaminsky; K. Yoshikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1780–178

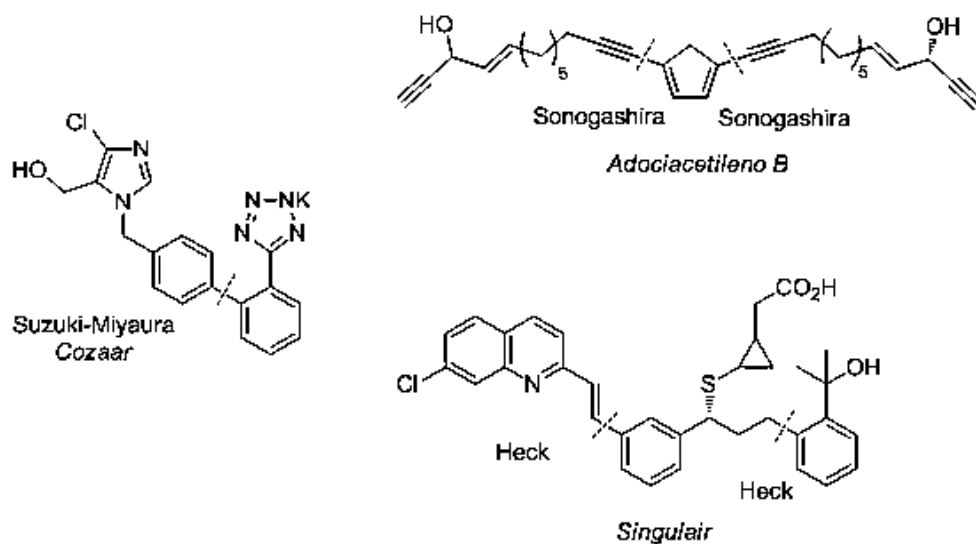


Figura 13. Compuestos de interés biológico sintetizados a partir de reacciones de acoplamiento.

En el mecanismo de reacción aceptado en el que se involucra el uso de bases acuosas, generalmente, se parte de un pre-catalizador de Pd(II). El primer paso es la reducción “in situ” del pre-catalizador a Pd(0) para subsecuentemente llevar a cabo la adición oxidante del haluro o pseudohaluro de arilo, alquenoilo o alquilo al Pd(0), formando un haluro de Pd(II) intermedio, seguido por una transmetalación con el organoborano y una eliminación reductora final que origina el producto de acoplamiento cruzado y se regenera el catalizador. (Esquema 4).⁴⁸

⁴⁸ Miyaura N.; Yamada, K.; Suginome.; H. Suzuki.; A. J. Am. Chem. Soc.; **1985**, 107, 962

- ✓ Fácil separación del compuesto de boro
- ✓ Procesos respetuosos con el medio ambiente

Actualmente, la reacción de Suzuki sigue evolucionando con una gran diversidad de posibilidades que han sido reportadas en la última década; por citar un ejemplo, la reacción llevada a cabo en fase sólida con cualquiera de los haluros de arilo. Este nuevo enfoque demuestra que el seguir explorando la reactividad química juega un papel importante ya que estas nuevas metodologías pueden ser adaptadas a la química medicinal y a procesos industriales los cuales están tratando de usar métodos que sean amigables con el medio ambiente. Por ejemplo, Leadbeater y su equipo llevan a cabo acoplamiento de Suzuki usando concentraciones muy bajas de paladio (ppb) en agua,⁵⁰ mientras Kabalka y colaboradores han combinado un enfoque libre de disolvente, de estado sólido con la aplicación de radiación de microondas para conseguir un acoplamiento en sólo unos pocos minutos,⁵¹ también están siendo investigados los líquidos iónicos, que son excelentes disolventes para catalizadores de metales de transición,⁵² y se espera ver versiones muchos más interesantes del acoplamiento de Suzuki en el futuro.

2.6 Reacciones de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara

El triple enlace carbono-carbono de alquinos es uno de los grupos funcionales básicos. utilizado para la obtención de una gran diversidad de compuestos. En las últimas décadas, la química de acetileno ha experimentado un renacimiento debido no sólo a su presencia en la industria química, la bioquímica o ciencias de los materiales sino también como componentes básicos o intermedios versátiles para la síntesis de una amplia gama de productos químicos de interés comercial o farmacéutico.⁵³ La química del alquino ha sido impulsada principalmente por el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en la catálisis de metales de transición, donde el paladio siempre ocupa una posición de liderazgo.⁵⁴

La reacción de Sonogashira-Hagihara data del año 1975, y es en la actualidad uno de los métodos más ampliamente utilizados para preparar alquil y arilacetilenos, así como eninos

⁵⁰ R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161–168.

⁵¹ G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1423–1425.

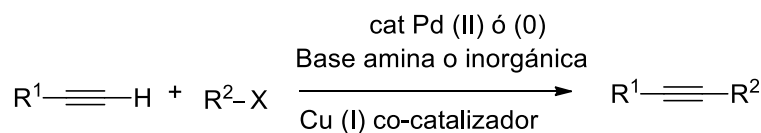
⁵² C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249–1250

⁵³ *Modern Acetylene Chemistry*; Stang, P. J., Diederich, F., Eds.; VCH: Weinheim, 1995. (b) *Acetylene Chemistry*; Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

⁵⁴ Rafael Chinchilla* and Carmen Nájera* *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826

conjugados.⁵⁵ Esta reacción fue descrita gracias a los estudios preliminares realizados de forma independiente por los grupos de Cassar, Heck y Sonogashira.

Por su parte Sonogashira, Thoda y Hagihara basándose en la reacción de Stephens-Castro para la reacción estequiométrica con cobre desarrollaron el acoplamiento de haluros de arilo con alquinos terminales, catalizada por Pd y empleando yoduro de cobre (I) como cocatalizador.^{56,57}(figura 14)



R¹= aril, heteroaril, alquil, SiR₃

R²= aril, heteroaril, vinil

X= I, Br, Cl, OTf

Figura 14. Reacción de Sonogashira-Hagihara

Inicialmente la reacción de Sonogashira se llevaba a cabo en condiciones anhidras y anaeróbicas, sin embargo, diversos estudios han demostrado la posibilidad de realizar este acoplamiento con buenos rendimientos en medios acuosos así como en presencia de oxígeno. La presencia del cocatalizador de cobre en estas condiciones suelen favorecer el homoacoplamiento del alquino terminal, (reacción de Glaser).⁵⁸ Aunque hoy en día se han diseñado sistemas catalíticos capaces de llevar a cabo la reacción de Sonogashira en ausencia de cocatalizador. Las condiciones en las que se suele llevar a cabo la reacción son variadas, dependiendo de la reactividad del haluro, del alquino y de las bases usadas.⁵⁹ El orden de reactividad para acoplamientos con haluros orgánicos es: yoduro de vinilo > Triflato de vinilo > bromuro de vinilo > cloruro de vinilo > yoduro de arilo > triflato de arilo > bromuro de arilo > y cloruro de arilo. La reacción de Sonogashira se basa en una transmetalación Cu/Pd en presencia de aminas en cuyo mecanismo coexisten dos ciclos catalíticos independientes, uno de los cuales es el ciclo típico de adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora, correspondiente a las reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por Pd. El primer paso consiste en la generación de Pd (0) a partir del

⁵⁵ Sonogashira K. J. Organomet. Chem **2002**, 653, 43

⁵⁶ Stephens R. D. Castro C.E. J. Org. Chem. **1963**, 28, 2163

⁵⁷ Rafael Chinchilla* and Carmen Nájera* Chem. Soc. Rev., **2011**, 40, 5084–5121

⁵⁸ G. Evano, N. Blanchard and M. Toumi, Chem. Rev., **2008**, 108, 3054–3131.

⁵⁹ Schilz, M; Plenio H. J. Org. Chem, **2012**, 77, 2798

precatalizador Pd (II), posteriormente una rápida adición oxidante del electrófilo sobre la especie catalítica de Pd (0) para generar el complejo de Pd (II) **A**, seguido de la transmetalación del acetiluro de cobre generado en el ciclo catalítico **J** en el que interviene el cobre para dar el alquínilpaladio (II) **C**, que tras isomerización y eliminación reductora da lugar al producto de acoplamiento **D**, regenerándose la especie activa de Pd (0)⁶⁰

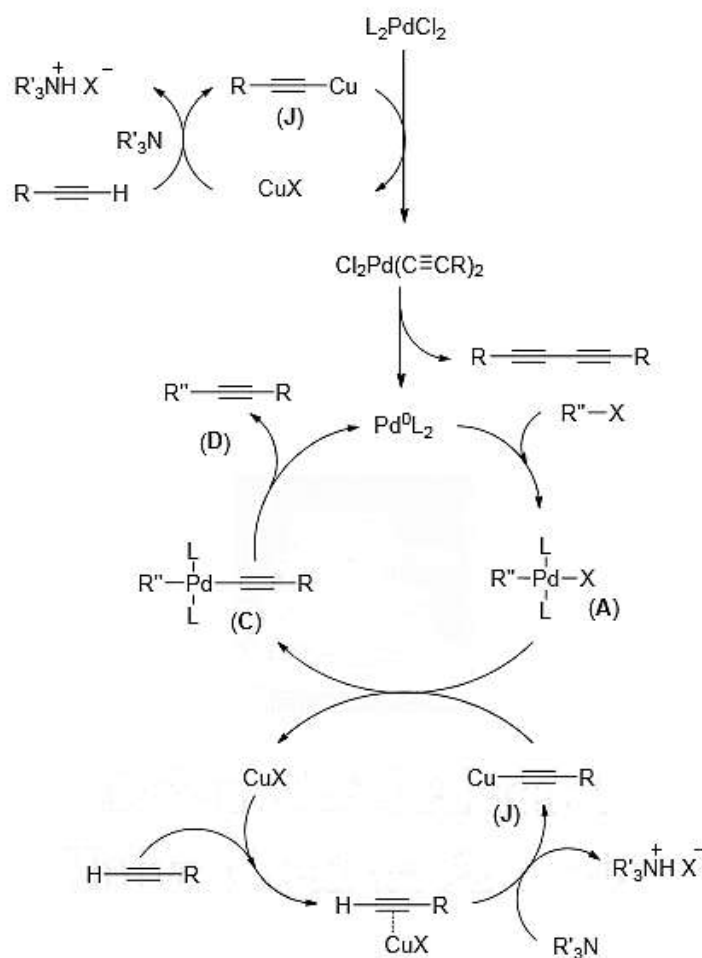


Figura 34. Mecanismo de reacción de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara

Se ha propuesto un segundo mecanismo para la reacción de Sonogashira-Hagihara en ausencia de cocatalizador de Cu, el cual implica un proceso de carbopaladación regioselectivo en el intermediario **B** para dar el complejo de paladio (II) **E**, que tras

⁶⁰ Amatore, C.; Juntad, A. Acc. Chem. R. **2000**, 33, 314.

coordinación con un ligando L al Pd y posterior eliminación reductora con la participación de la base, genera el alquino final ⁶¹(Figura 35).

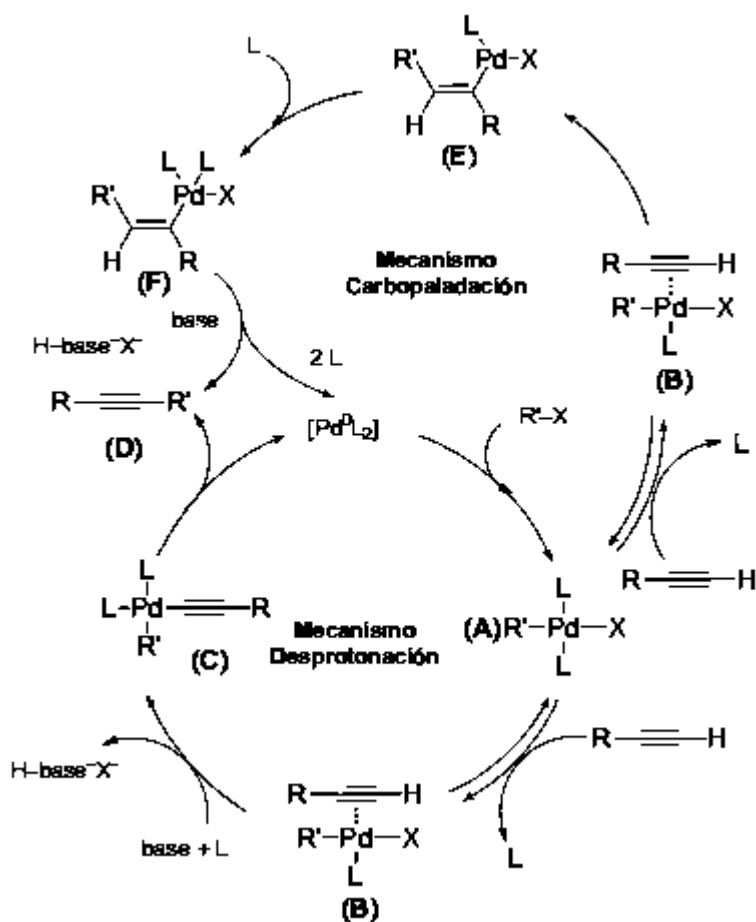
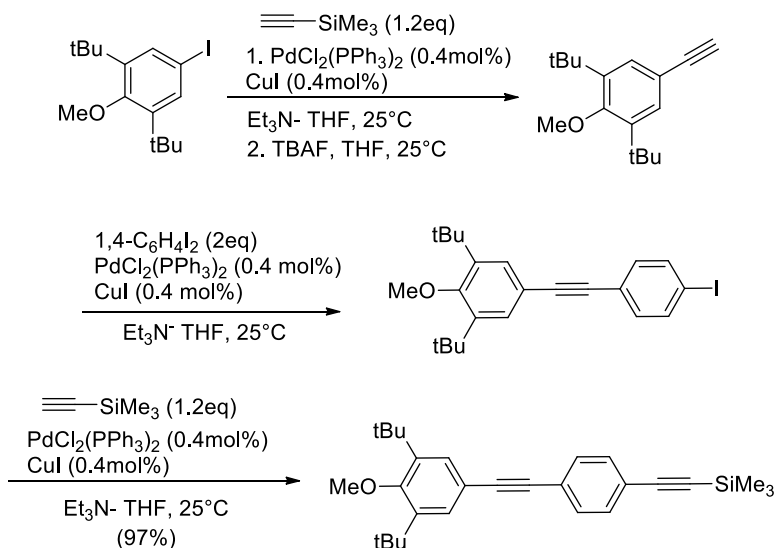


Figura 35. Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de Sonogashira-Hagihara en ausencia de Cu.

Las metodologías que implican la catálisis de paladio son probablemente los más efectivos para la formación de C(sp) -C(sp²) y C(sp) - C(sp) a partir de alquinos terminales y que conduce a una serie importante de los sistemas conjugados. Algunos de los catalizadores de paladio homogéneos más ampliamente utilizados para este proceso son: Pd(OAc)₂, acetato de bis(trifenilfosfina)Pd(II), Pd(OAc)₂(PPh₃)₂, dipirimidil Pd(II), dipiridilPd(II), etc. Por lo tanto, el paladio cataliza la transformación de alquinos terminales en arenos, eninos, diinos, etc. Cabe resaltar que los arenos alquinilo son sustancias químicas de gran interés, por ejemplo, como intermedios en la síntesis de heterociclos o por formar parte de sistemas altamente conjugados en materiales a base de acetileno. El procedimiento se realiza

⁶¹ García-Melchor, M. Pacheco, M. C. Nájera, C. Lledós A.; Ujaque, G. ACS Catal, **1012**, 2, 135

típicamente usando un complejo de paladio que contiene fosfina-como catalizador en presencia de una cantidad catalítica de un cobre (I) sal y un exceso de una amina (o base inorgánica) (Esquema 5).



Esquema 6. Transformación de alquinos terminales en diinos.

La presencia del cocatalizador de cobre es muy eficiente ya que aumenta la reactividad del sistema, sin embargo añade problemas ambientales adicionales y complica la purificación de los alquinos formados, y es necesario usar condiciones en ausencia de oxígeno para evitar la formación indeseable de homoacoplamiento de alquino 1,3 diinos. Por lo tanto, la tendencia actual en el diseño de sistemas catalíticos se han enfocado a los procedimientos de acoplamiento más reactivos evitando el uso del cobre tanto para obtener una mayor selectividad así como para minimizar los riesgos de contaminación ambiental.⁶²

Algunos de los inconvenientes en muchos de los sistemas catalíticos homogéneos en reacciones de acoplamiento sufren lixiviación excesiva del metal activo, baja conversión y poca selectividad para el producto deseado. En este contexto el rol de las nanopartículas de paladio (PdNPs) relacionadas con las reacciones de acoplamiento ha sido relevante y reconocido como una de las tendencias actuales en la investigación de la catálisis⁶³ Como se ha mencionado con anterioridad, las PdNPs generalmente, requieren de

⁶² R. Chinchilla; C. Nájera; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826

⁶³ M.O. Syndes, *Curr. Org. Synth.* **2011**; *8*, 881–891.

sistemas estabilizantes como polímeros, dendrímeros, líquidos iónicos y algunos ligandos, aunque recientemente se han estado estudiando PdNPs libres de ligandos⁶⁴ (Figura 15).

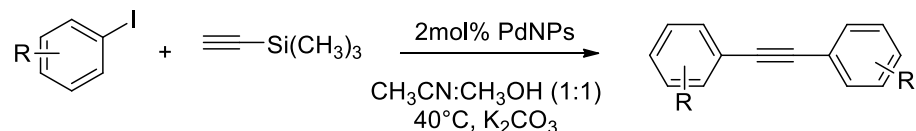


Figura 15. Reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por PdNPs

La relevancia de la reacción de Sonogashira es evidente en la práctica más allá de solo teoría. Kyowa Hakko Kirin y su grupo de investigación desarrollaron una metodología a partir de la reacción de acoplamiento de Sonogashira para la síntesis del clorhidrato de olopatadina, un medicamento antialérgico comercial que fue desarrollado previamente por la misma compañía.⁶⁵ Diversos procesos químicos de Merck han incluido reacciones de Sonogashira para la preparación de un potente inhibidor de la proteasa del virus de hepatitis C con un alto perfil terapéutico que ha sido evaluado como un nuevo medicamento para el tratamiento de esta enfermedad.⁶⁶ La síntesis de *Filibuvir*, un potente fármaco para el tratamiento de la hepatitis C, que actúa como inhibidor de la RNA polimerasa ha sido mediante esta reacción.⁶⁷

Como se mencionó a lo largo de los antecedentes, en nuestro grupo de trabajo se cuenta con la experiencia de uso de DNA como catalizador, así como de reacciones de acoplamiento C-C utilizando Pd. Con lo anterior, surgió el interés de explorar un sistema catalítico, amigable con el medio ambiente, versátil, relativamente económico y novedoso por lo que en este trabajo se describe la obtención y caracterización de un catalizador eficiente para reacciones de acoplamiento C-C basado en DNA y Pd.

⁶⁴ P.K. Mandali, D.K. Chand; *Catalysis Communications*; **2014**; 47, 40–44

⁶⁵ Sperry, J. B.; Farr, R. M.; Levent, M.; Ghosh, M.; Hoagland, S. M.; Varsolona, R. J.; Sutherland, K.; *Org. Process Res*; **2012**, 16, 1854.

⁶⁶ Rudd, M. T.; McCauley, J. A.; Butcher, J. W.; Romano, J. J.; McIntyre, C. J.; Nguyen, K. T.; Gilbert, K. F.; Bush, K. J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B.-L.; Carroll, S. S.; DiMuzio, J. M.; Graham, D. J.; Ludmerer, S. W.; Stahlhut, M. W.; Fandozzi, C. M.; Trainor, N.; Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. J.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 207

⁶⁷ Singer, R. A.; Ragan, J. A.; Bowles, P.; Chisowa, E.; Conway, B. G.; Cordi, E. M.; Leeman, K. R.; Letendre, L. J.; Sieser, J. E.; Sluggett, G. W.; Stanchina, C. L.; Strohmeyer, H.; Blunt, J.; Taylor, S.; Byrne, C.; Lynch, D.; Mullane, S.; O'Sullivan, M. M.; Whelan, M.; *Org. Process Res*; **2014**, 18, 26.

3. Justificación

La industria química ha dado muestras de una concientización creciente de la importancia de la catálisis así como de conocer mejor sus fundamentos, de una correcta caracterización de los sistemas catalíticos y de como ellos pueden perjudicar el medio ambiente, puesto que la química además de ser considerada como una herramienta para la evolución del hombre, se ha convertido en una amenaza contra nuestro planeta. Por esta razón a lo largo del tiempo se han desarrollado diversas estrategias para minimizar este gran problema dentro de los cuales se incluyen procesos que requieren un costo extra y que desestabilizaba económicamente el proceso. En la última década, se propuso que la única forma de acabar con los contaminantes químicos en el ambiente es no generarlos sin embargo, esto ha sido casi imposible por lo tanto, se pretende disminuirlos al máximo sin que esto perjudique el desarrollo de cualquier proceso tanto industrial como científico.

El uso de DNA como soporte de nanopartículas metálicas es una estrategia innovadora ya que es accesible, económico y se puede obtener de cualquier fuente natural. Este soporte es biodegradable y renovable, es capaz de disminuir de manera selectiva un elevado porcentaje de contaminantes tóxicos o sustancias nocivas que se generan en el medio de reacción. Por otra parte, esta macromolécula puede fungir como una plantilla excelente dadas sus características electrónicas, muestra relativa rigidez y flexibilidad y por consecuencia gran estabilidad a las nanopartículas con las que puede interaccionar (hablando de un sistema catalítico heterogéneo) a su vez, esto facilita la extracción o eliminación del catalizador y disminuye las probabilidades de que el metal presente lixiviación en el medio de reacción, y al ser extraído, puede ser utilizado en reacciones posteriores sin sufrir alteraciones en su composición. Aunado a esto, el DNA es un importante inductor de quiralidad fácil de manipular, esto le confiere una amplia gama de aplicabilidad para el diseño de fármacos lo cual hace que las reacciones sean más rápidas y a su vez selectivas. Todas estas características en conjunto hacen del DNA un biopolímero de excelencia en la industria catalítica además, cumple con muchos de los criterios que demanda la química sostenible, tiene un elevado impacto industrial y contribuye a la mejora de nuestro medio ambiente.

4. Hipótesis

El sistema catalítico Pd-DNA será altamente eficiente para llevar a cabo reacciones de acoplamiento C-C como la reacción de Suzuki y la de Sonogashira, con bajos niveles toxicológicos que se generen en el medio de reacción y será activo en condiciones de reacción amigables con el medioambiente, el catalizador Pd-DNA podrá ser removido del medio de reacción y reutilizado en reacciones posteriores cumpliendo con los requerimientos que se buscan para competir con otros catalizadores comerciales.

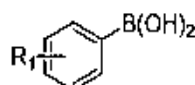
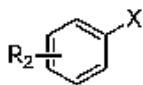
5. Objetivos

Objetivo general

Evaluar el comportamiento catalítico en reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C bajo condiciones de reacción suaves y amigables con el medio ambiente, de un biocatalizador de Pd utilizando DNA como ligando.

Objetivos específicos

- Determinar la formación del complejo Pd-DNA mediante espectroscopía de IR y UV.
- Determinar la actividad catalítica del complejo Pd-DNA mediante la estandarización de la reacción de acoplamiento de Suzuki a partir de ácido fenilborónico y yodobenceno como materias primas para síntesis de bifenilo.
- Estudiar la efectividad del catalizador para la obtención de bifenilos con diferentes sustituyentes (Tabla 1).



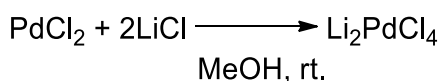
1a R ₂ = H	X=I	2a R ₁ = H
1b R ₂ =CHO	X=Br	2b R ₁ = o-MeO
1c R ₂ =OH	X=Br	2c R ₁ = p-MeO
1d R ₂ = NO ₂	X=Br	2d R ₁ = p-CF ₃
1e R ₂ = CH ₂ OH	X=I	
1f R ₂ =NH ₂	X=Br	

Tabla 1. Reacciones de acoplamiento de Suzuki con diferentes sustituyentes.

6 Resultados y discusión

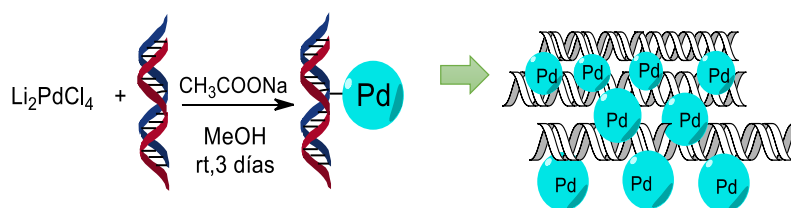
6.1 Formación del catalizador Pd-DNA

Elegir adecuadamente el tipo de agente paladante puede llegar a ser crucial dado que éste puede llegar a determinar la naturaleza del producto final, así como el grado de metalación del ligando.⁶⁸ Los agentes paladantes más habitualmente empleados son: PdCl₂, Pd(OAc)₂, M₂[PdCl₄] (M = Li, Na, K). Se ha propuesto que el orden en el que aumenta la electrofilia del átomo de Pd(II) en estos reactivos es, Pd(OAc)₂ > Li₂[PdCl₄] > PdCl₂, debido a su accesibilidad en el laboratorio en este trabajo se ha empleado el Li₂[PdCl₄] previamente obtenido mediante PdCl₂ y LiCl (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción de obtención del agente paladante Li₂PdCl₄

Posteriormente se llevó a cabo la obtención del catalizador Pd-DNA utilizando una solución al 0.5M de tetracloropaladato de litio (Li₂PdCl₄)⁶⁹ que se hizo reaccionar con DNA de esperma de salmón⁷⁰ y acetato de sodio como base a temperatura ambiente durante 3 días, después de lo cual se obtuvo un polvo color café pálido. (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del catalizador DNA-Pd

⁶⁸ N. Gómez. "Complejos Ciclometalados de Pd(II): Funcionalización y comportamiento como metaloligando Tesis Universidade de Coruña, **2010**.

⁴⁸C. Contreras-Celedón: D.Mendoza-Raygo; A. Rincón-Medina; L. Chacón-García; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2821–2826.

⁷⁰ David Coquire, Ben L. Feringa, and Gerard Roelfes; *Angew. Chem.* **2007**, 46, 9308–931

La metalación en muchas ocasiones implica la pérdida de un protón para dar lugar a un ácido fuerte, mismo que puede producir la hidrólisis del complejo metalado obtenido. Este proceso se impide mediante la introducción de una base como acetato de sodio o aminas terciarias alifáticas (Et_3N , Bu_3N).⁷¹

Por su parte el disolvente juega un papel importante en este proceso ya que puede promover la coordinación del metal, aumentando su electrofilia y por ende, favorecer la metalación. La elección del disolvente dependerá de las características fisicoquímicas del ligando, y en este trabajo se ha empleado MeOH por su elevada polaridad en la que se facilita la disolución de los componentes. El aumento del tiempo y de la temperatura de reacción no implica directamente un incremento en la eficacia de la paladación, sino que puede dar lugar a procesos secundarios no deseados como la reducción del Pd(II) a paladio metálico o la descomposición del producto de reacción. No obstante, el tiempo largo de reacción resulta contraproducente mientras que el tiempo de reacción corto provoca que el proceso catalítico sea menos efectivo. Así las condiciones de reacción estándares que generalmente se llevan a cabo a temperatura ambiente durante 48-72 horas fueron adoptadas en este trabajo para la obtención del catalizador Pd DNA que una vez obtenido mostró un cambio de coloración que al principio tendía a un color anaranjado el cuál cambió a verde claro, y el producto final adquirió un aspecto polvoriento color café pálido. (Figura 16).

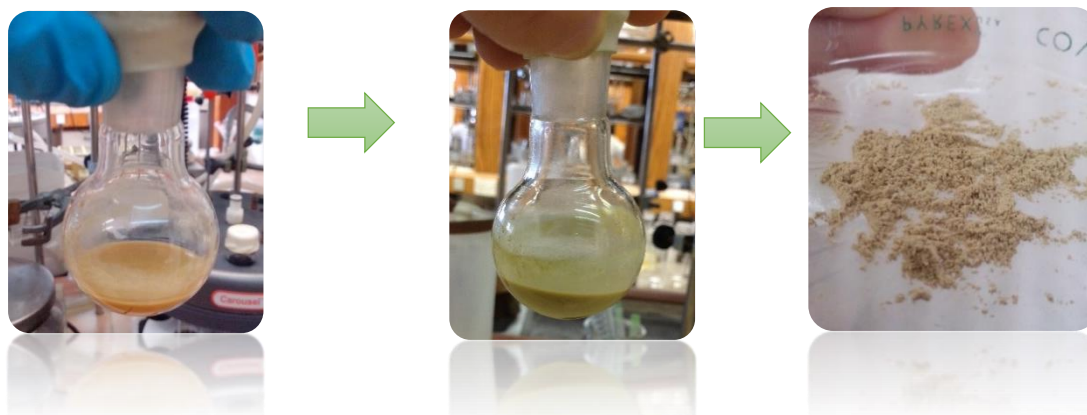
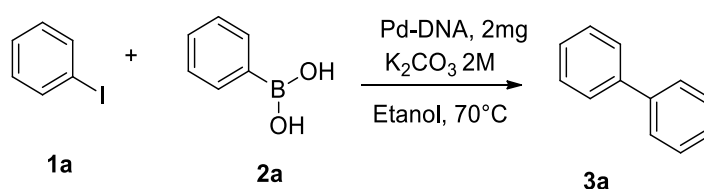


Figura 16. Catalizador Pd-DNA

⁷¹Jinmin, F; Gaojun, S; Changfeng, W; Zhiyong, W; Yingfu, L; The Royal Society of Chemistry **2008**.

Debido a que hasta este punto se puede especular que se cuenta con un catalizador Pd-DNA, resulta necesario, antes de proceder a cualquier estudio de caracterización o catalítico, demostrar por una parte que efectivamente hay catálisis de acoplamiento y por otra a descartar que dicha catálisis no es debida a DNA o paladio remanente. Así se realizaron los ensayos pertinentes para determinar la efectividad catalítica del compuesto obtenido en la reacción de acoplamiento de Suzuki en condiciones de reacción típicas para este acoplamiento y comparar los resultados con la misma reacción y condiciones de la misma pero sin catalizador alguno, con únicamente DNA y con el correspondiente paladante..^{72,73}



Entrada	Catalizador	Cantidad g	% de Rendimiento en Rx. Suzuki
1	Sin catalizador	0	0%
2	Li ₂ PdCl ₄	0.7μl	40%
3	Complejo Pd-DNA	0.002g	80%

Ensayo realizado con 0.24mmol de reactivo limitante (yodobenceno)

Tabla 2. Efectividad catalítica de Pd-DNA

De acuerdo a los resultados resumidos en la Tabla 2, resulta contundente que el compuesto obtenido muestra un comportamiento catalítico diferente al tetracloropaladato de litio y en donde efectivamente el DNA interviene de manera significativa en la obtención de la síntesis de bifenilos mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki en condiciones típicas de reacción.

⁷² C. Contreras-Celedón; D.Mendoza-Raygo; A. Rincón-Medina; L. Chacón-García; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2821–2826.

⁷³ Ishiyama, T., Abe, S., Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691-694

6.1.1 Optimización del catalizador Pd-DNA

La efectividad del catalizador obtenido en la reacción de Suzuki dio la pauta para proceder a estandarizar y optimizar el rendimiento del compuesto. Sin embargo, al no tener clara la naturaleza del catalizador hasta este momento, que bien podría ser un complejo, un compuesto o incluso una mezcla de reactivos, que permitiera dirigir la optimización se pensó en modificar las condiciones mediante variaciones en las proporciones de agente paladante y posteriormente, como métrica de optimización, evaluar el rendimiento en la reacción de Suzuki mediante ensayos individuales para cada una de las condiciones de obtención de catalizador exploradas (Figura 17).

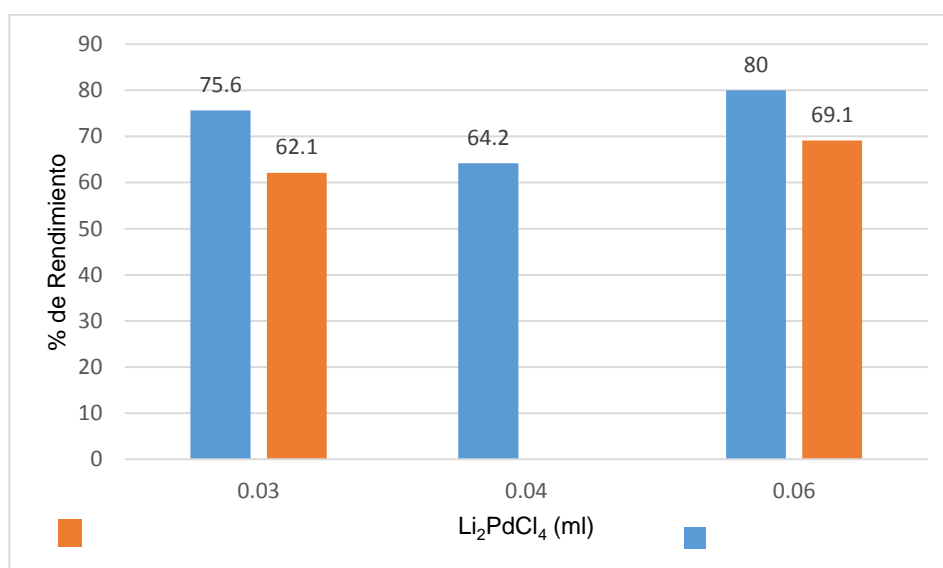


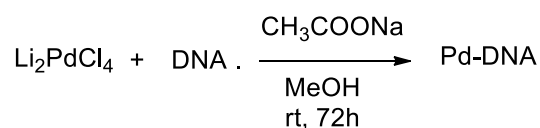
Figura 17. Búsqueda de las condiciones óptimas para la formación del catalizador Pd-DNA utilizando 0.02 g de DNA de esperma de salmón, 0.01 g de acetato de sodio, en metanol a temperatura ambiente durante 72 h de agitación.

De acuerdo a los resultados obtenidos y resumidos en la figura 17, se pudo determinar que la entrada con 0.03ml y 0.06ml de Li₂PdCl₄ proporcionan una mayor actividad catalítica, no obstante, se pudo observar que el rendimiento de la reacción no aumenta considerablemente al aumentar la cantidad de agente paladante, de tal forma que se ha decidido emplear 0.03ml del mismo. También se realizaron dos tipos de catalizadores de Pd-DNA con distinta cantidad de Li₂PdCl₄ pero en presencia de una solución amortiguadora (Tris-Buffer de pH de 7.4) con la finalidad de ver si la reacción de acoplamiento se ve influenciada por el control del pH en el medio de reacción y de esta forma observar un cambio en el

rendimiento de la misma, así como también comprobar si el catalizador presenta una mayor estabilidad y por lo tanto una mayor eficacia (Figura 17).

Se pudo determinar que el complejo Pd-DNA ofrece un mayor rendimiento sin la necesidad de utilizar una solución amortiguadora ya que el rendimiento en la reacción de acoplamiento fue menor del 70% probablemente debido a que el pH de 7.4 en la reacción de acoplamiento de Suzuki no es lo suficientemente básico para aumentar la nucleofilia del C unido al boro del arilborónico, y esto dificulte el acoplamiento y consiguientemente el rendimiento.

Las condiciones óptimas del complejo Pd-DNA se muestran en la tabla 5:



Catalizador	DNA g	Li ₂ PdCl ₄ g	CH ₃ COONa mg	Disolvente
198-1 (3 días/rt)	0.020	0.030	0.010	Metanol

Tabla 3. Condiciones de reacción establecidas para la formación del catalizador Pd-DNA

6.2 Caracterización del catalizador Pd-DNA

La eficacia de los catalizadores sólidos depende principalmente de sus propiedades estructurales, composición química, naturaleza, distribución de la fase activa, y propiedades de los soportes. Para obtener información de las propiedades del sistema catalítico que se ha empleado en este trabajo se han utilizado varias técnicas de caracterización como espectroscopía de luz ultravioleta-visible (UV-vis), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS), espectroscopía de emisión por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES), microscopías electrónicas de transmisión (TEM) y de barrido SEM) acopladas ambas a sistemas de espectroscopía de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía (EDX).

6.2.1 Espectroscopía de luz ultravioleta-visible (UV-vis).

La espectroscopía de luz UV-Vis, está basada en el proceso de absorción de la radiación ultravioleta-visible (radiación con longitud de onda comprendida entre 160-780nm) por una molécula. Esta técnica también utiliza luz que corresponde al infrarrojo (IR) cercano. La absorción de esta radiación por parte de la molécula causa la promoción de un electrón del estado fundamental al estado excitado. Los electrones que se excitan al absorber radiación de esta frecuencia, son los electrones de enlace de las moléculas, de tal manera que los máximos de absorción del espectro se pueden correlacionar con distintos tipos de enlace presentes en el compuesto. Por este motivo, la espectroscopía UV-Vis se utiliza para la identificación de compuestos presentes en una mezcla, a partir de las bandas asociadas a sus transiciones electrónicas.⁷⁴

En este trabajo se optó por apoyarse en la técnica de UV-Vis de forma cualitativa ya que permite comparar las absorciones de los componentes de la muestra de manera individual con la absorción del catalizador Pd-DNA.

Usando etanol como disolvente se comparó la absorción máxima del DNA de esperma de salmón a 206nm correspondiente a los iones fosfatos. No obstante que esta región de absorción se caracteriza por ser muy común y que el Li_2PdCl_4 presentó una absorción máxima de 207nm y 243nm muy cercana a la del DNA, el complejo Pd-DNA presentó además de su absorción máxima de 206nm y absorbancia significativa en 251nm correspondiente a las bases nitrogenadas, lo cual representa una diferencia significativa con el DNA de referencia indicando una alteración estructural del ADN de partida que se puede atribuir a la interacción con el paladio. (Figura 13)

⁷⁴ G. A. Rance, D.H. Marsh, R. J. Nicholás, A. N. Khlovystov, *Chemical Physics Letters* 493, **2010**

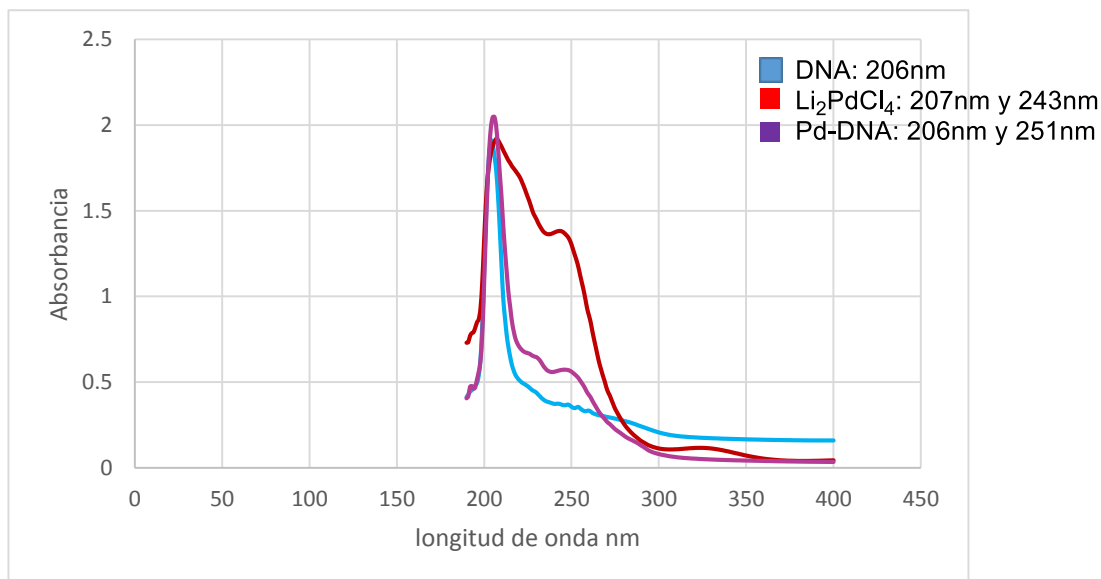


Figura 18. Espectro de UV-Vis de DNA, Li₂PdCl₄, Pd-DNA

6.2.2 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

La espectroscopía infrarroja se basa en el hecho de que los movimientos de rotación y vibración moleculares tienen niveles de energía discretos. Cuando la radiación infrarroja incide sobre una muestra, es capaz de provocar cambios en los estados vibracionales de las moléculas constituyentes de la misma. Las frecuencias vibracionales vienen determinadas por la energía potencial molecular, la masa del átomo, y en ocasiones por el acoplamiento entre vibraciones. Por lo tanto, una excitación de los modos de vibración y rotación de los enlaces, entre los átomos al ser irradiados con un haz de luz infrarroja producen, según las características de sus enlaces, absorción de radiación de una o varias longitudes de onda específicas, por lo que las especies y/o grupos funcionales pueden ser identificados.⁷⁵ Pero resulta conveniente recordar que estos grupos funcionales no son entidades aisladas y que su entorno químico influye en la energía de los enlaces que los forman, por lo que las interacciones intermoleculares se ven reflejadas en cambios de absorción particularmente en los grupos funcionales más sensibles a interactuar por puentes de hidrógeno o interacciones dipolo-dipolo o de tipo ácido-base ya sea de Lewis o Brønsted-Lowry.

El espectro de absorción infrarroja para comparar el patrón de absorción del catalizador Pd-DNA con respecto al DNA de esperma de salmón.

⁷⁵ A. L. Smith, Applied infrared spectroscopy, chemical analysis, John Wiley and Sons, New York, 1979.

Se pueden observar que algunas bandas se desplazaron a frecuencias menores especialmente los que corresponden a las flexiones de los dobles enlaces C=C, C=N y C=O de las bases nitrogenadas adenina, citosina y guanina, entre 1600cm^{-1} y 1346cm^{-1} , mientras que las bandas correspondientes al estiramiento y vibración de los enlaces O-P-O entre $1230\text{-}1090\text{cm}^{-1}$ no presentan cambio significativo, entre 1290cm^{-1} y 960cm^{-1} se observan las bandas correspondientes al estiramiento de los enlaces C-C y C-O de las pentosas, en esta región tampoco se observó un cambio significativo respecto al ADN de referencia. Esto indica que hay un cambio energético en estos grupos funcionales del DNA atribuible en primera instancia a la interacción del Pd con las bases nitrogenadas especialmente con los nitrógenos de la guanina, la cual presenta mayor diferencia de absorción (figura 19).

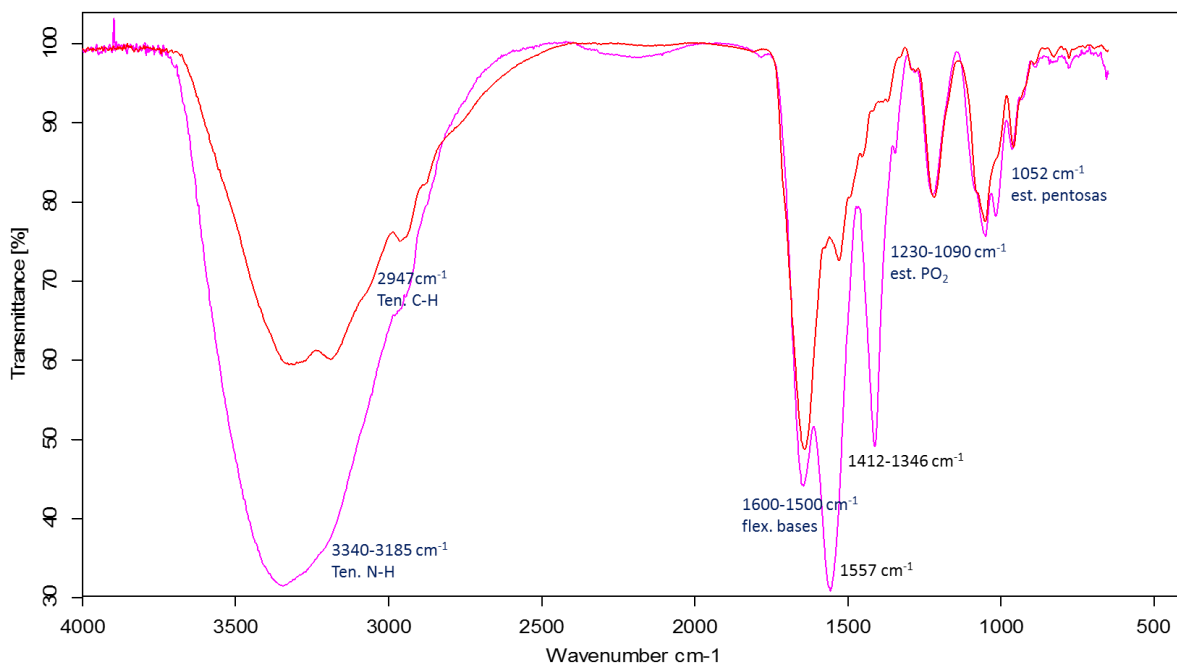


Figura 19. Comparación de espectros de IR del DNA (rojo), y el catalizador Pd-DNA (rosa)

6.2.3 Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS)

La técnica de espectroscopía fotoelectrónica de rayos X o XPS (del inglés X-Ray Photoelectron Spectroscopy) es una técnica ampliamente utilizada en el estudio de la superficie de sólidos que consiste en la excitación mediante un haz monocromático de rayos X de las

capas electrónicas más internas de los átomos que se encuentran en la superficie de la muestra. Cuando una muestra es irradiada con un haz de electrones pueden ocurrir muchos fenómenos, entre ellos la emisión de electrones de las capas internas de los distintos elementos presentes en la muestra. Cuando esto ocurre, los electrones son emitidos con la misma energía con la que se encuentran enlazados al átomo, más un exceso de energía proveniente del haz electrónico incidente. A este fenómeno se le conoce como efecto fotoeléctrico.

La técnica de XPS consiste en el análisis de la energía cinética de los electrones emitidos, que está relacionada con la energía de ligadura de dicho electrón al átomo del que procede y ofrece información sobre la composición y el estado químico de la superficie del material analizado. Esta técnica permite analizar muestras sólidas tanto cualitativa como cuantitativamente pudiéndose discriminar entre los diferentes estados de oxidación de un elemento químico e incluso apreciar diferencias según el entorno químico en el que se encuentre el átomo.^{76, 77}

El espectro de Pd (3d) está compuesto por dos transiciones electrónicas distintas, por una parte la transición $3d_{5/2}$ que se encuentra a menores valores de energía de ligadura (eV) y con mayor intensidad, por otra parte, la transición $3d_{3/2}$ a mayores valores de energía de ligadura y de menor intensidad. Cada una de estas transiciones es la correspondiente a la suma de las contribuciones de todas las especies del metal contenidas en la muestra. Como se observa en la **Figura 20** cada transición se puede deconvolucionar en dos picos correspondientes a dos especies de paladio diferentes.

⁷⁶ D. A. Skoog, J. J. Leary. Análisis instrumental, ed. McGraw-Hill (1993)

⁷⁷ Base de datos de XPS, AES y UPS. <http://www.lasurfase.com/accueil/index.php>

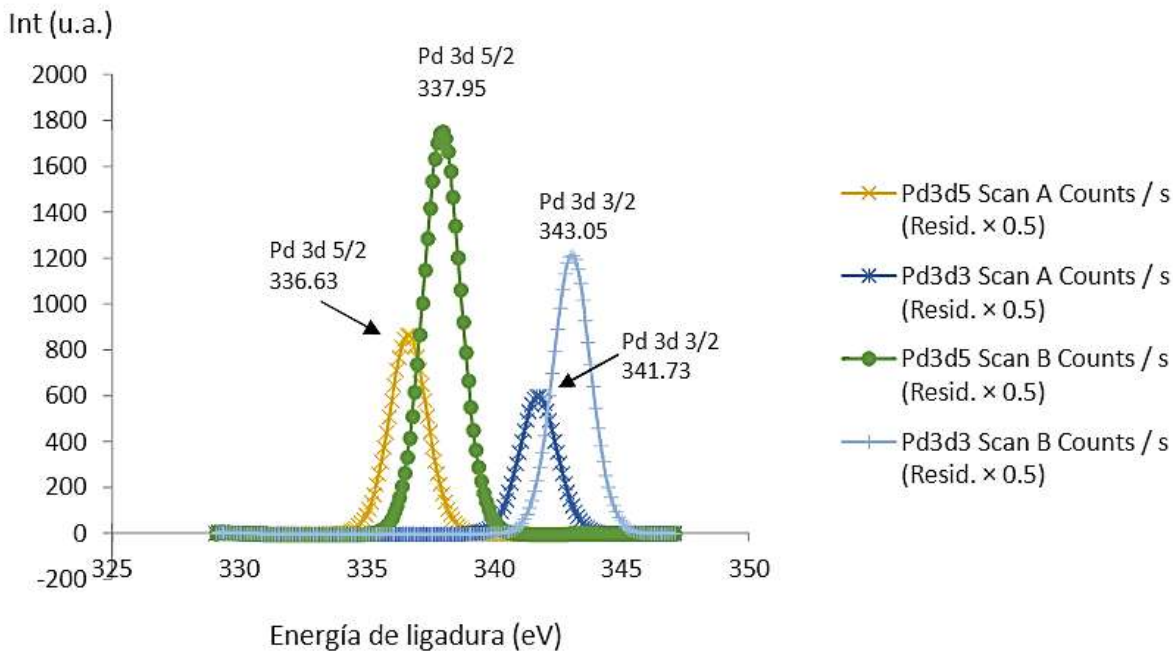


Figura 19. Espectro de XPS del catalizador Pd-DNA

Compuesto	Eb, eV	
	Nivel 3d _{3/2}	Nivel 3d _{5/2}
Paladio/PdOx	340.9 ± 0.3 ^b	335.1 ± 0.3 ^b
PdCl ₂	343.2 ± 0.4 ^b	337.9 ± 0.3 ^b
K ₂ [PdCl ₂]	343.7 ± 0.3 ^b	338.4 ± 0.2 ^b
Pd-DNA Scan A	341.73	336.63
Pd-DNA Scan B	343.05	337.95

^bDatos obtenidos de la bibliografía.

Tabla 4. Comparación entre eV de la base de datos y eV del catalizador Pd-DNA.

Por una parte se encuentra un pico de energía de ligadura en torno a 336.63 eV, (para la transición 3d_{5/2}) y 341.73 eV (para la transición 3d_{3/2}) que de acuerdo a los datos bibliográficos corresponde con la especie PdO, ya que este se encuentra entre valores de

335.10- 336.60 (para la transición $3d_{5/2}$) y 340.40-341.60 eV (para la transición $3d_{3/2}$) en menor proporción.^{78, 79}

A diferencia del pico en torno a 337.95 eV (para la transición $3d_{5/2}$) y 343.05 eV (para la transición $3d_{3/2}$) que corresponden a la especie de PdCl_2 (343.2 ± 0.4 para la transición $3d_{3/2}$ y 337.9 ± 0.3 para la transición $3d_{5/2}$), en mayor abundancia, esto nos da una aproximación del estado de oxidación del metal en este caso Pd. (tabla 7) De acuerdo a los resultados de la bibliografía no se puede descartar la posibilidad de que el catalizador esté compuesto por una mezcla de Pd(0) y en mayor abundancia Pd(II) ya que las energías de ligadura son más elevadas y están en un nivel intermedio entre los valores correspondientes a PdCl_2 y Li_2PdCl_2 .

6.2.4 Espectroscopía de emisión por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES)

La técnica de ICP-OES, del inglés (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy) es una técnica de análisis cuantitativo multi-elemental de gran precisión, que permite identificar un gran número de elementos que se encuentran en concentraciones muy bajas (trazas) en una disolución acuosa. La técnica se basa en el análisis de la radiación ultravioleta/visible emitida por un elemento al ser excitado en un plasma, que es un gas ionizado altamente energético, es decir, una mezcla gaseosa conductora de la electricidad que contiene una concentración significativa de cationes y electrones y con una carga neta próxima a cero.⁸⁰ La longitud de onda permite identificar los elementos presentes en la muestra líquida, mientras que la intensidad de la radiación permite cuantificar la concentración de estos a partir de una curva de calibrado de cada elemento.

En este trabajo se ha empleado la técnica de ICP-OES para llevar a cabo el análisis del contenido metálico del catalizador Pd-DNA, para esto una muestra de 0.1493g de catalizador se sometió a una digestión para la extracción del metal mediante un tratamiento con HNO_3 y H_2O_2 . En base a los resultados se realizaron los cálculos necesarios para determinar la cantidad de metal la cual fue de 0.0095823g de Pd, es decir, el catalizador Pd-DNA contiene 6.41% de paladio. Posteriormente se determinó la concentración molar de paladio utilizada en la reacción la cual fue de 0.48%mol

⁷⁸ Analytical Chemistry, Vol. 46, No2, 1974

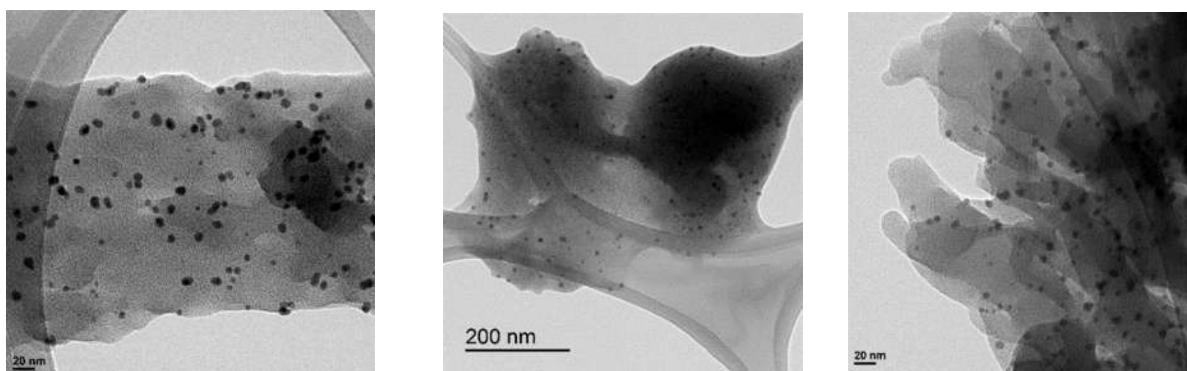
⁷⁹ G. Kumar; R. Blackburn; G. Albridge, E. Moddeman; M. Jones; Inorganic Chemistry, Vol. 11, No. 2, 1972

⁸⁰ D.A. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman. Principios de análisis instrumental, McGraw-Hill, 5ª ed. 2001.

6.2.5 Microscopías electrónicas de transmisión (TEM)

La microscopía electrónica de transmisión (TEM del inglés Transmission Electron Microscopy)⁸¹ es una técnica de caracterización que proporciona información valiosa acerca de las características estructurales, morfológicas y de composición de las muestras analizadas.

La técnica consiste en irradiar una película fina de muestra con un haz de electrones de densidad de corriente uniforme con una energía elevada de 100 keV o superior. El análisis se realiza a partir de los electrones que atraviesan el material sometido, mismos que, son proyectados sobre una pantalla de fósforo formando una imagen bidimensional. Los compuestos que se someten a TEM deben ser muestras delgadas de un grosor máximo de 100nm para permitir el paso de electrones y obtener una buena calidad de la imagen. Los electrones que atraviesan la muestra pueden sufrir una dispersión al interactuar con esta (elástica o inelástica en función de que se modifique o no su energía) o no presentar cambio alguno en su trayectoria. De estos tres tipos de electrones, los dispersados elásticamente son los responsables de la formación de las imágenes de difracción, los no dispersados forman imágenes directas del material y los dispersados de forma inelástica son los responsables del ruido de fondo presente en toda la imagen de microscopía electrónica. Esta técnica es bastante útil para determinar presencia de nanopartículas en el material analizado lo cual resulta pertinente en el caso del catalizador DNA-Pd pues se descarta o confirma que la actividad catalítica del paladio sea por formación de un complejo propiamente dicho o bien por la incorporación del paladio a la superficie de las nanoestructuras de DNA generadas en las mismas condiciones de reacción. Como se aprecia en la **Figura 20** las micrografías obtenidas.



⁸¹ L. Reimer, Transmission Electron Microscopy, Springer-Verlag, 2ª ed, Berlín, 1989

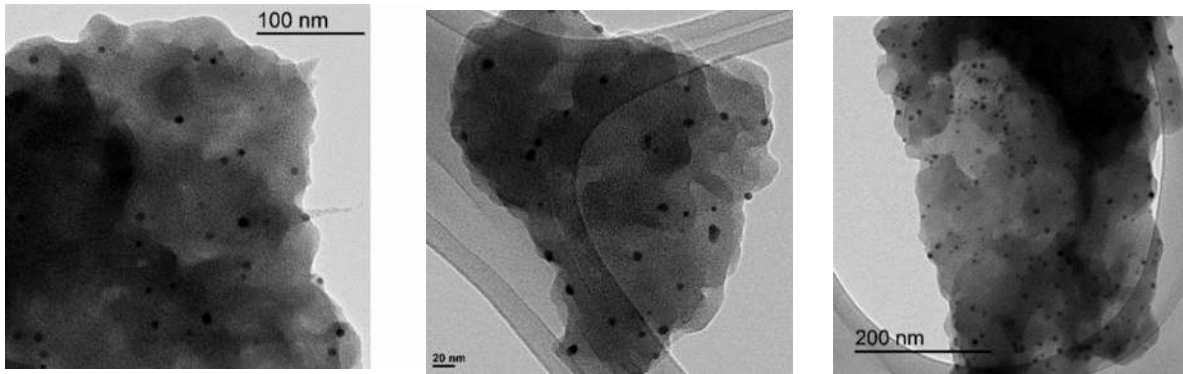


Figura 20. Imágenes TEM de partículas metálicas aisladas del catalizador Pd-DNA.

Por las micrografías de TEM se puede observar que las nanopartículas de paladio presentan un tamaño homogéneo y que la mayoría de ellas no presentan aglomeración, así como también es posible observar que en su mayoría presentan una forma esférica mientras que una minoría presenta forma ovalada (Figura 21).

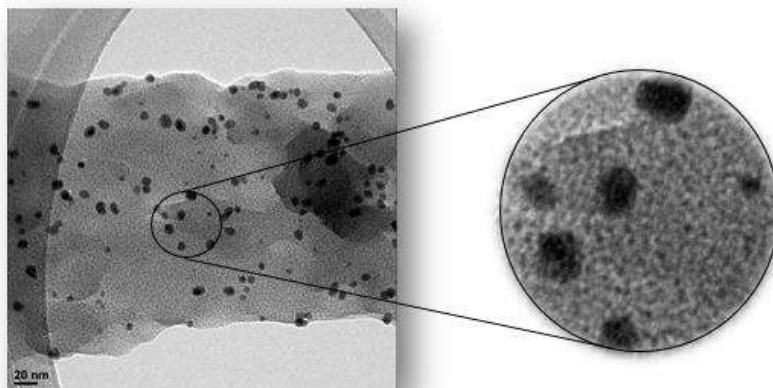


Figura 21 Micrografía de TEM de partículas aisladas de Pd-DNA y ampliación de la zona marcada.

A partir del mismo análisis se obtuvieron tanto el tamaño promedio de partícula (d , nm) como la distribución de tamaños de las mismas (Figura 22). Así se determinó que el tamaño mínimo de las nanopartículas de paladio fue de 3.5nm de diámetro y el tamaño máximo fue de 12nm, siendo la media de 6.5nm son las más abundantes.

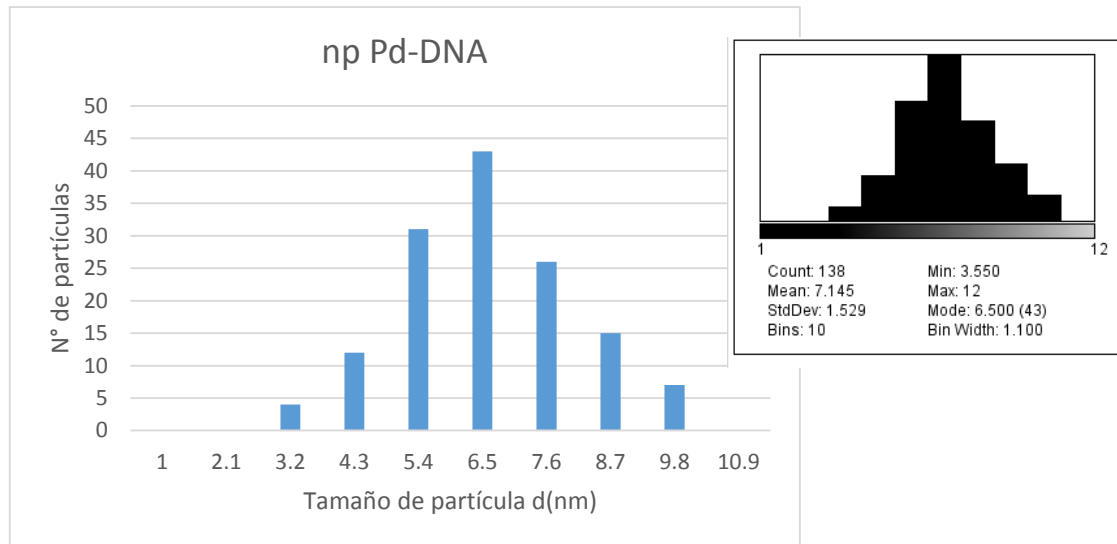


Figura 22. Histograma del tamaño y la distribución de partícula.

6.2.6 Microscopías electrónicas de barrido (SEM)

Después de comprobar que el paladio presente en el catalizador Pd-DNA se encuentra en forma de nanopartículas, se procedió a obtener información morfológica y topológica de la superficie del sólido, para lo cual se sometió la muestra a la técnica de microscopía electrónica de barrido (SEM del inglés Scanning Electron Microscopy).

En la microscopía SEM, la imagen se forma mediante la focalización de una fuente de electrones sobre la superficie de una muestra.⁸² El haz de electrones que interactúa con el material sometido puede dar lugar a diversos. Por una parte, los electrones pueden atravesar la muestra (electrones dispersados) produciéndose o no la modificación de su energía inicial. Por otra parte pueden ser reflejados de forma elástica (sin pérdida de energía) o bien pueden ser absorbidos.

En este último caso se puede producir la emisión de luz por parte del analito o puede tener lugar la emisión de electrones secundarios de baja energía, electrones Auger o de rayos X. Los electrones secundarios se encuentran generalmente a una distancia pequeña de la superficie (entre 50 y 10 Å) y son emitidos al recibir una transferencia de energía procedente

⁸² J. M. Albella, A.M. Cintas, T. Miranda, J.M. Serratosa. Introducción a la Ciencia de Materiales. Técnicas de preparación y caracterización. Colección textos Universitarios, ed. ESIC, 1993.

de algún proceso de dispersión inelástica⁸³ La microscopía SEM se sirve de estos electrones secundarios desprendidos por la muestra para construir una imagen de la superficie de la muestra analizada en un monitor.

En las micrografías de SEM obtenidas del catalizador Pd-DNA se puede observar la distribución de las nanopartículas y morfología de la superficie del DNA que actúa como soporte de las mismas (Figura 23).

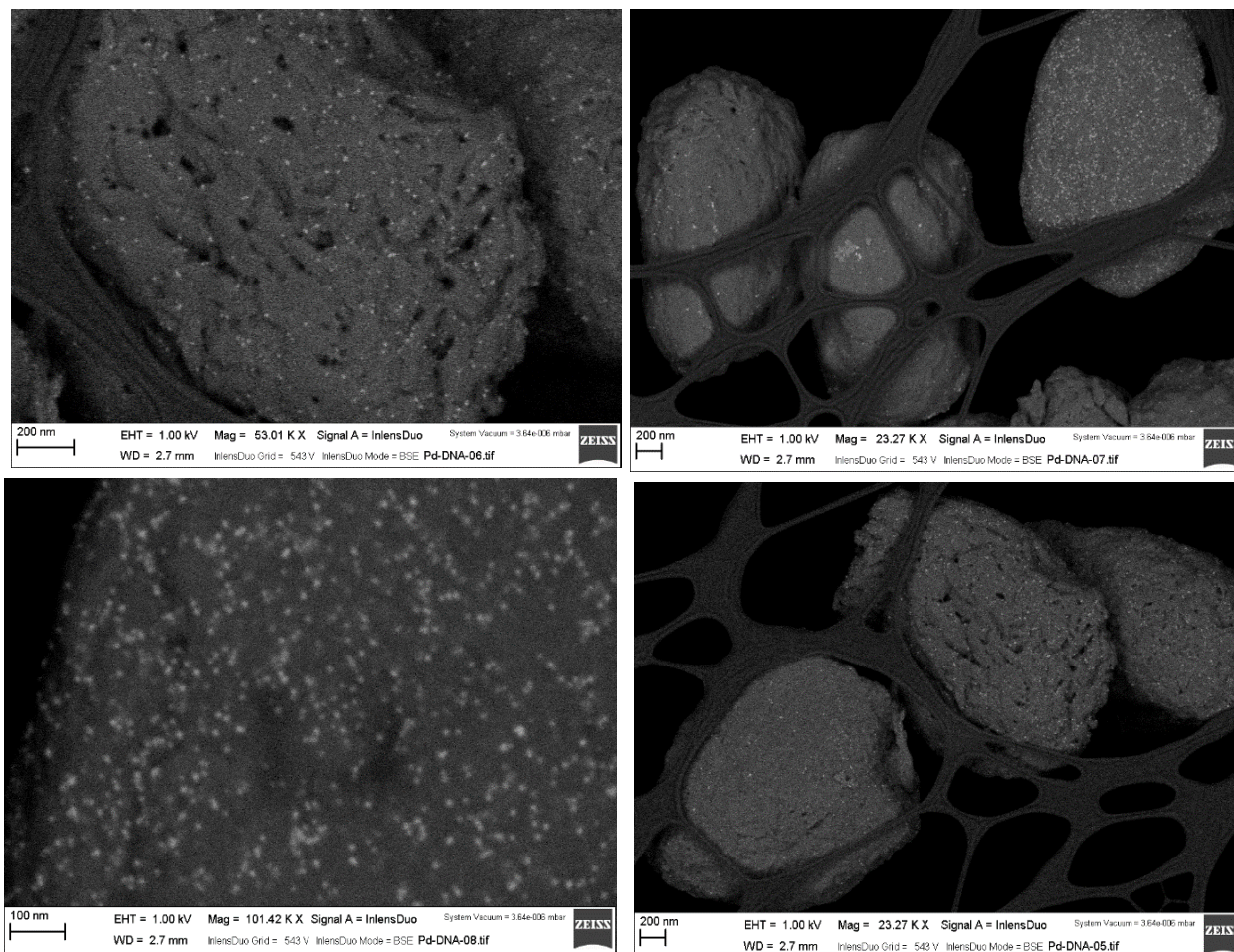


Figura 23. Micrografías de SEM del catalizador Pd-DNA

⁸³Página web de los servicios técnicos de la universidad de Alicante:
<http://sstti.ua.es/es/instrumentacion-cientifica/unidad-de-microscopia/microscopia-electronica-de-barrido.html>

6.2.7 Espectroscopía de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía (EDX).

Como se ha mencionado con anterioridad, entre los distintos procesos que pueden ocurrir al irradiar una muestra con un haz electrónico, se puede producir la absorción de la radiación por parte de la muestra, y por tanto, la ionización de ésta. La consecuencia de la ionización de la muestra y pérdida de un electrón es que otro electrón de una capa más externa del átomo salta inmediatamente a la capa deficitaria y rellena el hueco producido, lo que implica una liberación de energía cuyo valor es igual a la diferencia entre las energías que tenía cada electrón en su orbital correspondiente. Esta energía que se manifiesta en dos formas (como electrones Auger o como rayos X) es característica para cada elemento. Cuando se representa la intensidad de esta radiación electromagnética frente a su energía se obtiene un espectro de rayos X constituido por una serie de picos de intensidad variable, a los que se denomina rayos X característicos que está superpuesto a un fondo continuo de menor intensidad (rayos X continuos). Estos rayos X se pueden detectar y ordenar en función de sus energías mediante el uso de cristales monocromadores o de un detector de estado sólido de dispersión de energía. A partir de la intensidad de los picos característicos de los elementos presentes se puede determinar la relación atómica y por lo tanto, la composición de la muestra. Este es el fundamento de la espectroscopía de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía o EDX (del inglés Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy).

Esta técnica de análisis electrónico se asocia generalmente a las microscopías SEM y/ o TEM y se aprovecha de las infraestructuras de estos equipos a los que solo es necesario acoplarles el detector de dispersión de energía.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se determinaron los elementos que conforman el catalizador Pd-DNA así como el porcentaje atómico de cada uno. Se obtuvo 73.56% de carbono, 10.77% de oxígeno, 12.13% de P correspondientes a los componentes del ADN, 0.35% de Na, y 3.19% atómico de Pd (Figura 24). El resultado es de suma importancia pues permite cuantificar el paladio presente en el catalizador y determinar entonces la estequiometría con precisión.

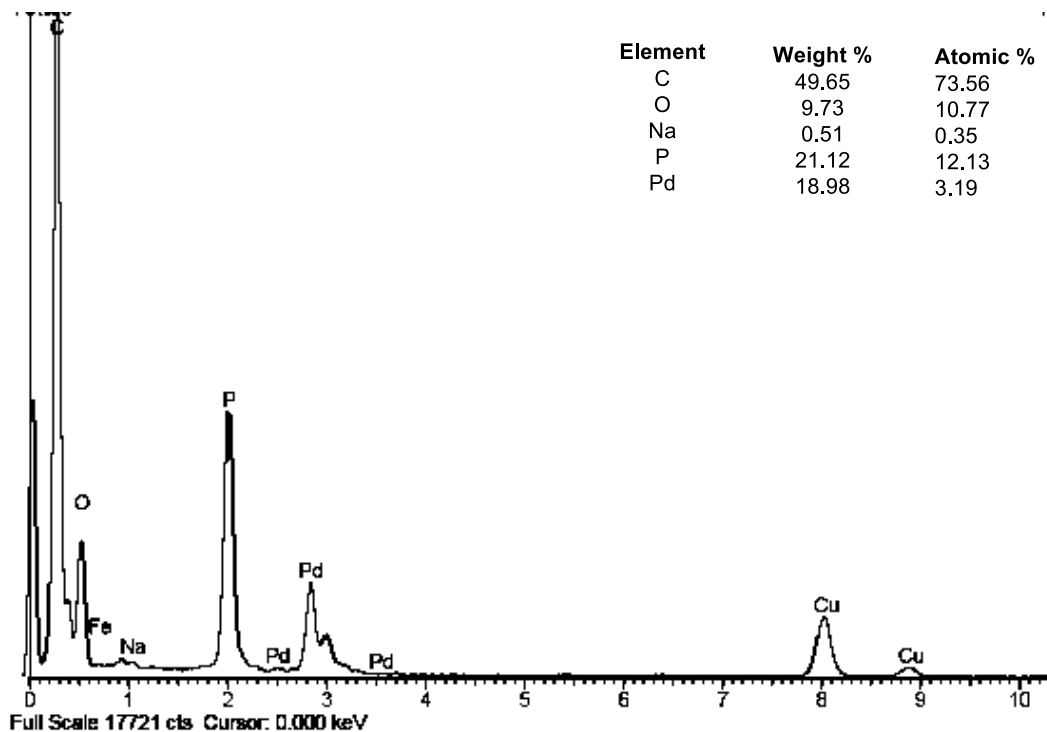


Figura 24. Espectro de fluorescencia de rayos X de dispersión de energía (EDX).

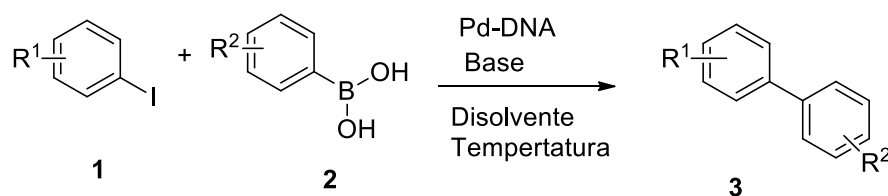
6.3 Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd-DNA

Después de corroborar la formación del complejo Pd-DNA, se realizó una búsqueda experimental para determinar bajo qué condiciones el catalizador tiene una mayor efectividad, considerando métrica los rendimientos de reacción, en la reacción de Suzuki como primer opción ya que es una metodología muy explorada y estandarizada y posteriormente en la reacción de Sonogashira, menos estudiada y de gran interés.

6.3.1. Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por Pd-DNA

La estandarización de la reacción de acoplamiento de Suzuki se consideró utilizar como materias primas yodobenceno y ácido felinborónico ya que no presentan sustituyentes a los que se les puedan atribuir efectos electrónicos importantes sobre los rendimientos de la reacción. Por su parte, cuando se piensa en la participación de un catalizador en una reacción, se suele ver de manera aislada mecanísticamente hablando. Sin embargo, al ser

una entidad que modifica el ΔG de transición, lo hace directamente con los reactivos presentes y su habilidad para interactuar con ellos está en función del medio y condiciones de reacción como cualquier otro reactivo es decir, influyen en su actividad catalítica el disolvente, la temperatura, la concentración, etc. Es por eso que se procedieron a evaluar las variables que pudiesen influir en la reacción. En los siguientes apartados se describen los resultados de explorar la concentración del catalizador la base y el disolvente Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción, se estudió la efectividad del catalizador ante una serie de haluros de arilo con diferentes sustituyentes en el anillo aromático y diferentes ácidos fenilborónicos, ahora si útiles para evaluar tanto la versatilidad del método como los efectos electrónicos de los sustituyentes (Tabla 5).



Haluro de arilo	Ac. fenilborónico	Bases	Disolventes
1a R ₂ = H, X=I	2a R ₂ = H	Na ₂ CO ₃	MeOH
1b R ₂ = CH ₂ OH X=I	2b R ₂ = p-MeO	K ₂ CO ₃	EtOH
1c R ₂ = NO ₂ , X=Br	2c R ₂ = p-CF ₃	NaOAc	DMF
1d R ₂ =OH, X=Br	2d R ₂ = m-NO ₂	NaOH	THF
1e R ₂ =CHO, X=Br		K ₃ PO ₄	
1f R ₂ =NH ₂ , X=Br			

Tabla 5. Diversos ácidos fenilborónicos, haluros de arilo, bases y disolventes para RSM.

6.3.1.1 Efecto del disolvente.

En los procesos catalíticos convencionales, el medio de reacción generalmente usado es un disolvente orgánico lo que conlleva grandes gastos en seguridad, salud y medioambiente debido a su carácter en general inflamable, tóxico y volátil. En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medioambiente. Es por esto que en este proyecto se utilizaron diversos disolventes algunos próticos polares como el EtOH y el MeOH y apróticos como THF y DMF. Como se observa en los resultados descritos en la Tabla 6, el mayor rendimiento de reacción se obtuvo con etanol, disolvente en el cual el catalizador es dicho sea de paso, más soluble.

Ensayo ^a	Disolvente	Tiempo/horas	% de Rendimiento ^b
1	MeOH	24	34.5
2	DMF	24	11.8
3	THF	24	31.6
4	EtOH	24	75.6

Se utilizó 0.24mmol de yodobenceno, 0.33mmol de ac. fenilborónico, 0.55mmol de K₂CO₃ al 2M, 2 mg de Pd-DNA, disolvente a 60°C 24h. Rendimiento determinado mediante purificación en columna cromatográfica.

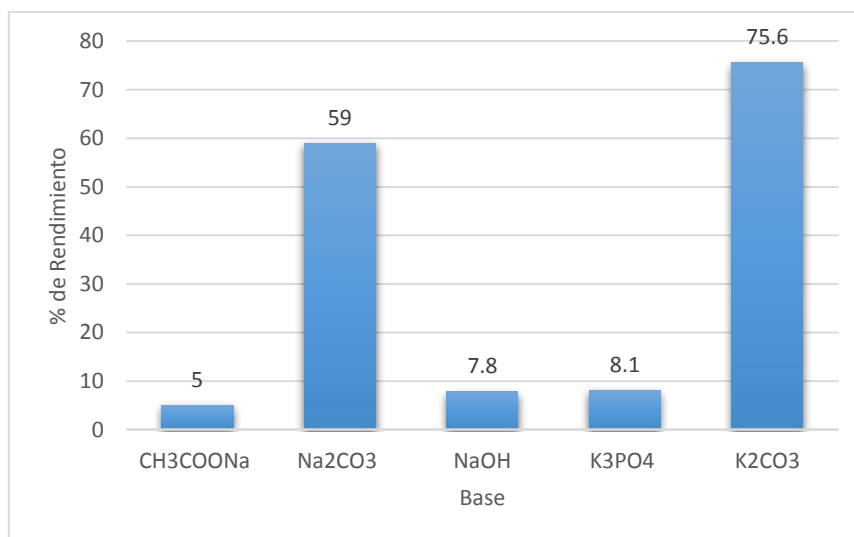
Tabla 6. Ensayos para la determinación del efecto del disolvente.

6.3.1.2 Efecto de la base.

Independientemente de la variedad de reactivos organometálicos que puedan ser utilizados para las reacciones de acoplamiento, en la última década la atención se ha centrado fundamentalmente, tanto en la esfera académica como industrial, en el uso de reactivos organometálicos derivados de boro. Las razones se relacionan con las ventajas derivadas de la estabilidad tanto térmica, como frente al agua y el oxígeno, por lo que son fáciles de manipular y además los subproductos derivados son inocuos. Las limitaciones a su utilización como nucleófilos derivan del elevado carácter electrofílico que presenta el boro y por tanto de la débil nucleofilia de los grupos orgánicos unidos a éste y que finalmente pudieron ser superadas mediante el uso de bases aniónicas.

La base también puede afectar en la selectividad de la reacción en la medida que influye en la velocidad de transmetalación. En la literatura se puede encontrar una gran variedad

de bases utilizadas en la reacción de Suzuki entre las que destacan Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 y K_3PO_4 . Por motivos particularmente de accesibilidad en este trabajo, entre las bases estudiadas, el K_2CO_3 2M presentó un mayor rendimiento (Figura 25).



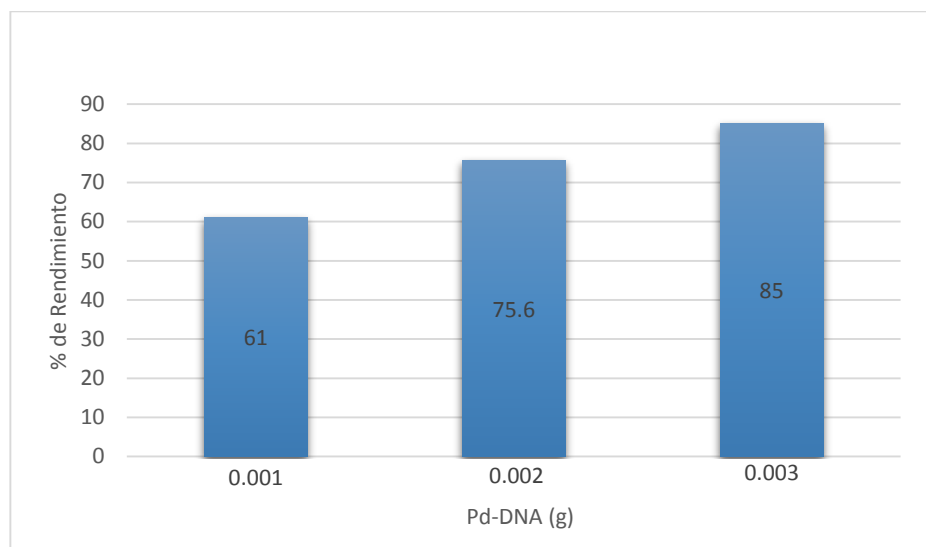
Se utilizó 0.24mmol de yodobenceno, 0.33mmol de ac. fenilborónico, 0.55mmol de base al 2M, 2mg de Pd-DNA en etanol a 60°C 24h. Rendimiento determinado mediante purificación en columna cromatográfica.

Figura 25. Efecto de la base.

6.3.1.3 Ensayos para determinar la cantidad necesaria de catalizador Pd-DNA

Estrictamente hablando, un catalizador modifica la energía de activación que se ve reflejada en la velocidad de la reacción ya sea aumentándola o disminuyéndola independientemente de la concentración en la que se encuentra en el medio. Sin embargo, un beneficio adicional es que al ser recuperado el catalizador se puedan utilizar cantidades relativamente bajas que benefician no solo económicamente sino al medio ambiente, siendo además uno de los principales factores que determinan su eficiencia, es decir, realmente un catalizador debe tener una elevada capacidad de llevar a cabo su función aun en pequeñas cantidades. Por este motivo se llevó a cabo la reacción de 0.5mmol de yodobenceno en presencia de 1 mg, de DNA-Pd, que es la cantidad que permite pesar una balanza analítica convencional y se obtuvo 61 % de rendimiento. El aumento a 2 y 3 mg de catalizador llevó a incrementos en los rendimientos en 75 y 85 % respectivamente. Mediante estos ensayos se

determinó que este catalizador es altamente eficiente en pequeñas cantidades, no obstante se obtuvo un 85% de rendimiento utilizando 3mg de catalizador (Figura 26).



Se utilizó 0.5mmol de yodobenceno, 0.7mmol de ac. fenilborónico, 1mmol de K_2CO_3 al 2M, catalizador Pd-DNA en etanol a 60°C 24h. Rendimiento determinado mediante purificación en columna cromatográfica.

Figura 26. Ensayos para la determinación de la cantidad de catalizador Pd-DNA

6.3.1.4 Ensayos para determinar el tiempo y temperatura ideal.

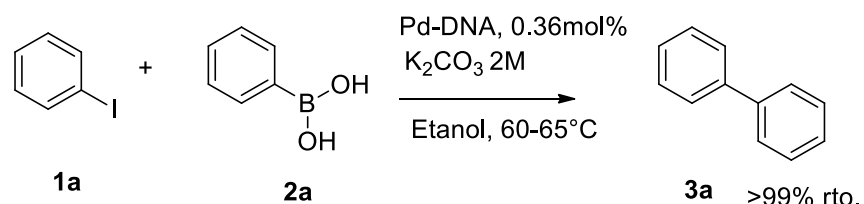
La temperatura es un factor importante que eleva la entropía pero favorece la entalpia en una reacción. La reacción de acoplamiento C-C de Suzuki suelen llevarse a cabo a alta temperatura. Al participar también en la modificación de la entalpía, un catalizador puede ayudar a disminuir el uso de calor. El catalizador Pd-DNA demostró ser eficiente a temperatura ambiente, aunque el tiempo de reacción se prolonga a 24 horas. Considerando sacrificar temperatura por rendimiento la reacción se llevó a cabo a 55°C y en un trascurso de 5 horas se obtuvo un 80% de rendimiento sin embargo a 65 C y 24 horas de reacción el rendimiento fue de 99%. Los resultados de variación de temperatura y tiempo de reacción se resumen en la **Tabla 8** y se aprecia que aunque hay una dependencia tanto de tiempo como de temperatura, esta última es crucial para llegar a rendimientos cuantitativos.

Ensayo ^a	Tiempo/ horas	Temperatura	% Rendimiento ^b
1	5	26°C	40
2	24	26°C	65
3	5	55°C	80
4	24	55°C	85
5	24	65°C	99
6	5	80°C	75

Se utilizó 0.24mmol de yodobenceno, 0.33mmol de ac. fenilborónico, 0.55mmol de base al 2M, 2mg de Pd-DNA en etanol a 60°C 24h. Rendimiento determinado mediante purificación en columna cromatográfica.

Tabla 7. Ensayos para la determinación el tiempo y la temperatura.

En resumen, las condiciones óptimas encontradas bajo las variables experimentales exploradas, que se resumen en la **Tabla 9**, son condiciones suaves, requieren temperatura moderada y están libres de disolventes tóxicos o difíciles de manipular.



Disolvente	Base	Catalizador	Temperatura	Tiempo
EtOH	K ₂ CO ₃ 2M	Pd-DNA, 0.36%mol	60-65°C	5-24 horas

Tabla 8. Condiciones de reacción para la síntesis de bifenilos catalizada por Pd-DNA

6.4 Estudio de la reacción de acoplamiento de Suzuki con diferentes sustratos catalizada por Pd-DNA.

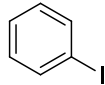
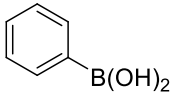
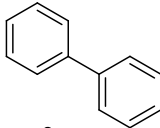
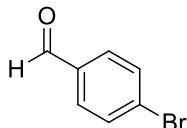
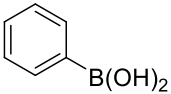
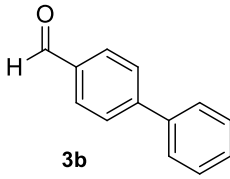
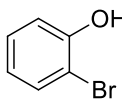
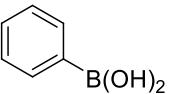
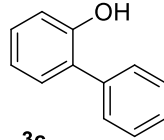
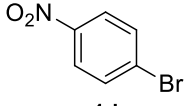
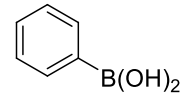
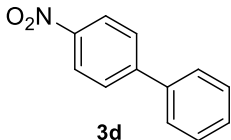
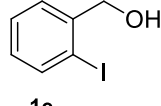
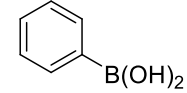
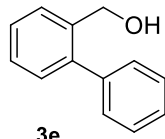
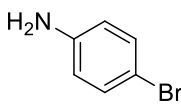
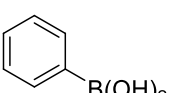
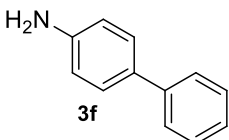
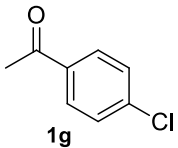
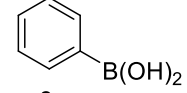
La versatilidad de un método sintético en compuestos relativamente sencillos es importante pues de ella dependerá su aplicación a sistemas más complejos. De ahí resulta indispensable evaluar las condiciones encontradas hasta el momento pero con sustratos que contengan sustituyentes que den información lo más amplia posible con respecto a la

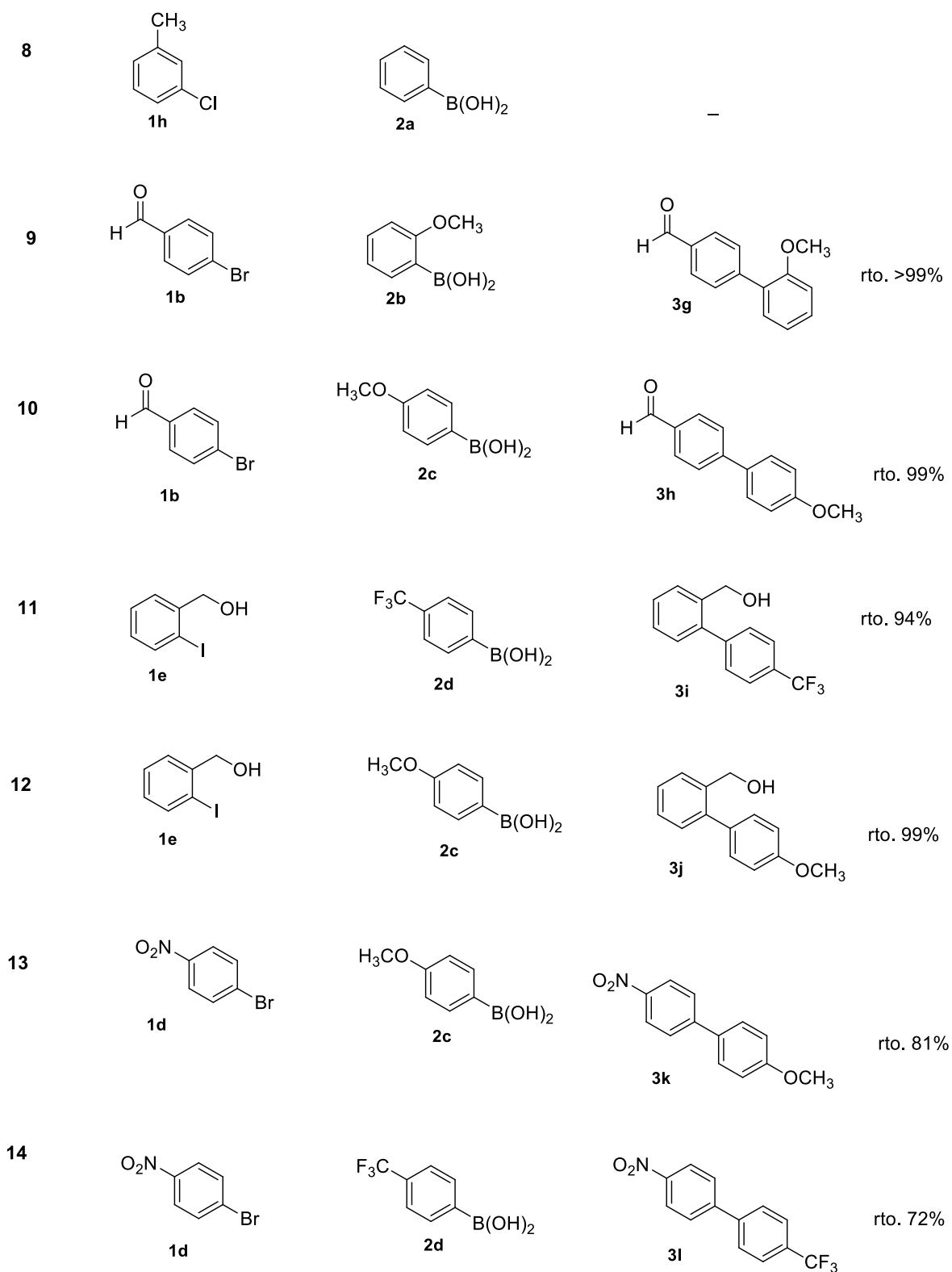
reactividad del sistema. En las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, los electrófilos más comunes son haluros y triflatos de los cuales el orden de reactividad es $I > OTf > Br > Cl$. Como consecuencia de encontrar excelentes rendimientos de producto de la reacción de yodobenceno y ácido fenilborónico en presencia de concentraciones muy bajas de catalizador se decidió ampliar el estudio para probar la efectividad del catalizador Pd-DNA con diferentes haluros de arilo I, Br y Cl y ácidos fenilborónicos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores con la finalidad de contar con elementos suficientes para evaluar la versatilidad del método.

Los resultados resumidos en la Tabla 10, indican que en general, después de purificación en columna y/o recristalización, se obtuvieron buenos rendimientos de los correspondientes bifenilos. En lo que respecta a los halogenuros de arilo los resultados fueron de alguna manera predecibles siendo los mejores rendimientos cuando se trata de yoduros de arilo (entradas **1**, **5**, **11**, **12**) aunque también se obtuvieron excelentes resultados con los bromuros (entradas **2**, **3**, **4**, **6**, **9**, **10**, **13**, **14**) mientras que por su parte las reacciones con los clorobencenos Cl-benceno (entradas **7** y **8**) no dieron reacción al menos bajo las mismas condiciones lo cual no sorprende del todo (y es acorde a los resultados descritos para los catalizadores reportados) pues las energías de enlace C-I y C-Br (51 y 68 Kcal/mol respectivamente) difieren considerablemente con la de C-Cl (81 Kcal/mol).

Cuando se compara el efecto sustituyentes electro donadores como es el caso del 4-bromo-benzaldehído para obtener **3b** y 4-bromoanilina para obtener **3f** el rendimiento es elevado de 90 y 99% respectivamente, y se puede observar que estos sustituyentes ricos en electrones no influyeron de manera significativa en el acoplamiento. Llama la atención el rendimiento de la reacción que presenta el 2-bromofenol para obtener **3c** de 43% en donde la influencia electrodonadora del grupo hidroxilo influye de manera importante disminuyendo el carácter electrofílico del carbono unido al Br. En principio se descarta un efecto estérico, atribuible a la cercanía del hidroxilo, pues cuando se usó el 2-yodo-bencilico para obtener **3e** en donde no hay influencia directa del par de electrones del oxígeno sobre el anillo aromático pero si hay interacción estérica, el rendimiento fue del 83%. El efecto electrónico se visualiza también en donde los sustituyentes electroattractores en posición *para* al haluro presentan altos rendimientos tal es el caso de la entrada 4 la entrada X en donde el grupo nitro, fuertemente electroattractor da lugar a 91 % de **3d**. Los sustituyentes electrodonadores en el ácido fenilborónico influyen de manera cooperativa debido a que aumentan la nucleofilia del carbono unido al boro y de esta manera favorecen el acoplamiento, lo cual se aprecia al comprar los

rendimientos obtenidos en los compuestos que presentan sustitución con metoxilo con respecto a los que contienen trifluormetilo (entradas **11 y 12; 13 y 14**), (Tabla 10).

Entrada	haluro de arilo	ácido fenilborónico	producto	
1	 1a	 2a	 3a	rto. >99%
2	 1b	 2a	 3b	rto. 90%
3	 1c	 2a	 3c	rto. 43%
4	 1d	 2a	 3d	rto. 91%
5	 1e	 2a	 3e	rto. 83%
6	 1f	 2a	 3f	rto. 99%
7	 1g	 2a	—	

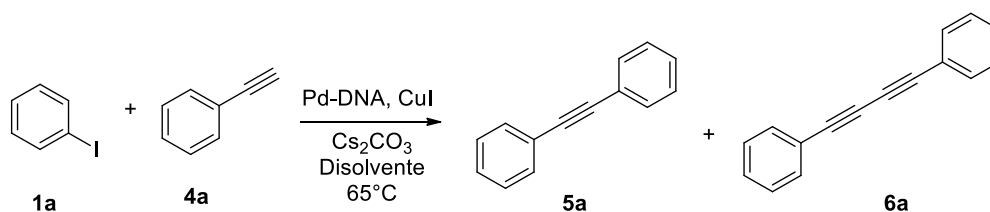


Rendimiento determinado mediante purificación en columna.
Tabla 9. Reacciones de acoplamiento de Suzuki catalizadas por Pd-DNA.

6.5 Ensayos de actividad catalítica mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira catalizada por Pd-DNA

La reacción de formación de enlaces C-C catalizada por paladio en donde se acopla un carbono con hibridación sp terminal de alquino y uno sp^2 de arilo o vinilo (como halogenuro o triflato) se describió primeramente por Dieck y Heck pero su aplicación fue limitada debido que esta se llevaba a cabo con Pd, a altas temperaturas y con rendimientos relativamente bajos.⁸⁴ El uso posterior de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y sobretodo de un cocatalizador (CuI), descrito por Sonogashira⁸⁵, a quien gracias a esto se le adjudicó el nombre de la reacción, permitió llevar a cabo la transformación a temperatura ambiente y en mejores rendimientos aunque con sus respectivos inconvenientes como la necesidad de evitar la presencia de oxígeno en el medio.. Irónicamente, hubo necesidad de proponer modificaciones a la reacción eliminando el cobre y la reacción continuó llamándose Reacción de Songashira.⁸⁶

Con la finalidad de comprobar la eficiencia del catalizador Pd-DNA en la Reacción de Sonogashira se planteó determinar las mejores condiciones evaluando el efecto de diferentes bases, disolventes, temperatura, cantidad de catalizador y por supuesto, dada la tendencia de evitar el cobre, la necesidad de incorporarlo en la reacción y su impacto en el rendimiento. Se partió la síntesis de bifenilacetileno a partir de yodobenceno y fenilacetileno como productos de partida. Es importante señalar que el acoplamiento puede llevarse entre dos acetilenos dando lugar a diinos como productos secundarios como se muestra en el esquema 10.



Esquema 9. Reacción para la estandarización del acoplamiento de Sonogashira.

⁸⁴ H. Dieck and F. Heck, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 259–263.

⁸⁵ K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467–4470.

⁸⁶ R. Chinchilla; C.Nájera; *Chem. Soc. Rev.*; **2011**, *40*, 5084–5121

6.5.1 Efecto del cocatalizador CuI en diferentes disolventes.

Realmente existe una cierta codependencia entre el disolvente y el cocatalizador dado que este último debe ser lo más posible soluble en el medio pues de ello dependerá su eficiencia. Los ensayos se realizaron en presencia de cocatalizador de Cu y diferentes disolventes se presentan en la tabla 11.

Entrada ^a	Disolvente	CuI (cocatalizador)	% conv. ^b 5a	% conv. ^b 6a
1	Dioxano	5% mol	54	68
2	DMSO	5% mol	-	-
3	EtOH	5% mol	-	56
4	MeOH	5% mol	8	31
5	MeOH:H ₂ O (1:1)	5% mol	51	33
6	H ₂ O	5% mol	-	-

^aSe utilizó 5% de CuI y CsCO₃ como base a 65°C.

^bConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

^cNo hay producto.

Tabla 10. Ensayos para la determinación del disolvente en presencia de CuI.

Como se puede observar en la tabla 11, aunque si hay formación de producto cuando se utiliza Dioxano o sistema MeOH:H₂O, en la mayoría de las reacciones se obtuvo el subproducto de homoacoplamiento una proporción importante, por su parte al realizar ensayos con los mismos disolventes en ausencia de Cu la proporción de productos se invierte se llega a 92 % de difenilacetileno en metanol (tabla 12).

Entrada ^a	Disolvente	% conv. ^b 5a	% conv. ^b 6a
319	Dioxano	2.7	-
240	DMSO	-	-
242	EtOH	71	15
244	MeOH	92	4
248	MeOH:H ₂ O (1:1)	78	-
262	H ₂ O	9.3	1.7

^aSe utilizó CsCO₃ como base a 65°C durante 24h.

^bConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

^cNo hay producto.

Tabla 11. Efecto del disolvente en ausencia de cocatalizador CuI.

En estos ensayos se ha podido demostrar claramente que la reacción no se ve favorecida por el cocatalizador, obteniendo así la conversión del producto de acoplamiento de manera cuantitativa. También se ha determinado que la reacción se lleva a cabo en disolventes acuosos, próticos polares específicamente metanol, esto presenta grandes ventajas ya que la reacción se llevará a cabo en disolventes no tóxicos y en ausencia de Cu.

6.5.2 Efecto de la base para la formación del compuesto 5a.

La base juega un papel importante en el ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira, uno de ellos está relacionado con la generación del acetiluro que, aunque el acetileno tiene carácter de ácido de Bronsted-Lowry, no es lo suficientemente fuerte para desprotonarse con bases débiles. La desprotonación es asistida por el cocatalizador cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de este mediante la formación del complejo π -alquino-Cu. La necesidad de explorar diferentes bases deriva de que se trata de un catalizador novedoso formado por un biopolímero que cataliza en disolventes próticos y que los estudios encontrados en la literatura utilizan ligantes de paladio pequeños. En general la velocidad de la reacción disminuye en el orden n-BuNH₂ > i-Pr₂NH > NHEt₂ > K₂CO₃. Aunque el carbonato de potasio se encuentra en último lugar en el orden descrito, se ha reportado que el uso de Cs₂CO₃ da lugar a buenos rendimientos como efectivamente ocurrió en los ensayos realizados en este trabajo (Tabla 13).

Entrada ^a	Base	% conv. ^b 5a	% conv. ^b 6a
1	Cs ₂ CO ₃	92	4
2	Na ₂ CO ₃	27	-
3	NHEt ₂	12	-
4	iPr ₂ NH	10.7	1.2
5	NEt ₃	14	-
6	K ₂ CO ₃	29.2	-
7	-	-	-

^a Los ensayos se hicieron en metanol como disolvente a 65°C durante 24h.

^b Conversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

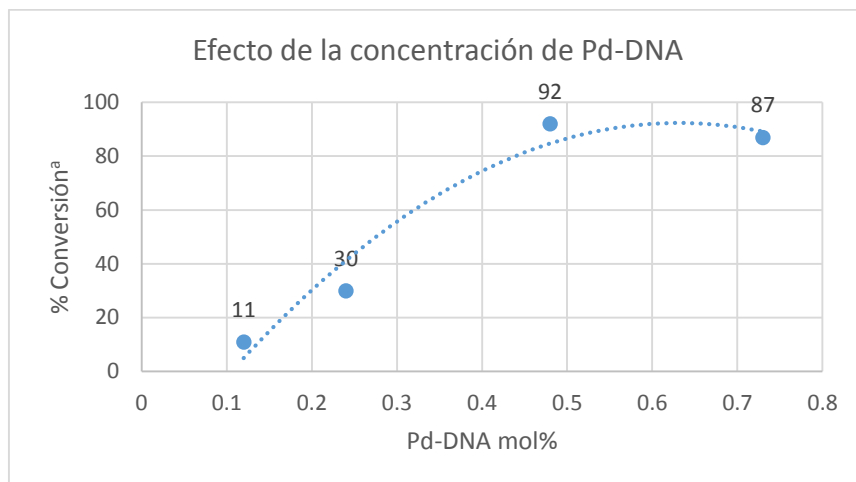
^c No hay producto.

Tabla 12. Ensayos para determinar el efecto de la base

Con el Cs₂CO₃ los resultados fueron muy evidentes, mientras que con el empleo de aminas en estas condiciones los rendimientos obtenidos son más bajos que con los otros carbonatos usados. Una desventaja mecánica que salta a la vista, en lo que al uso de aminas respecta es que esta pueden interactuar con los ácidos borónicos mediante reacción ácido base de Bronsted-Lawry.

6.5.3 Efecto de la concentración del catalizador Pd-DNA

Se realizaron diversos ensayos variando la cantidad de catalizador desde 0.1 hasta 0.8 % molar para determinar la cantidad mínima necesaria de Pd-DNA que se requiere para la obtención del producto **5a**. La mayor conversión se obtuvo al utilizar 0.48% molar de catalizador (92% de rendimiento). Pero al utilizar concentraciones mayores de 0.5 mol%, la conversión se mantiene constante. Es probable que a mayor concentración de catalizador baje el rendimiento sobre todo si el exceso genera subproductos que lo envenenan o desactivan. Para determinar que bajó el rendimiento con más catalizador tendríamos que haber hecho experimentos con más puntos y por triplicado (Figura 27).

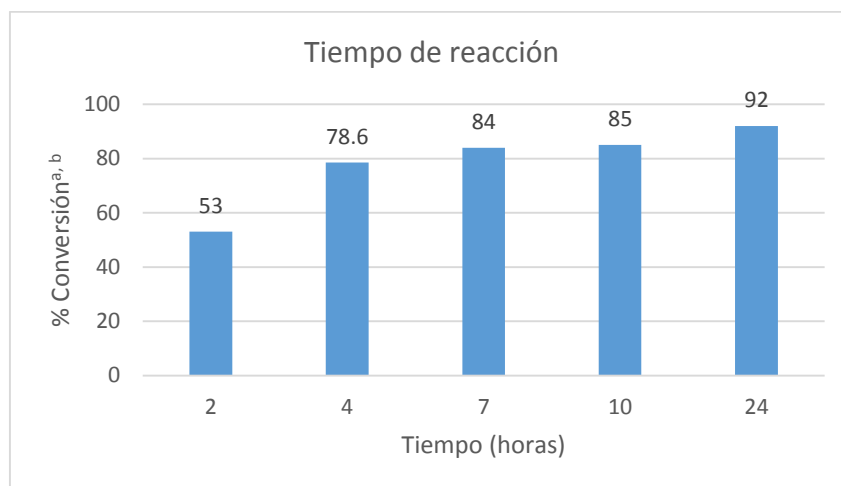


^aConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

Figura 27. Efecto de la concentración de catalizador Pd-DNA para la formación de **5a**.

6.5.4 Determinación del tiempo de reacción para la formación del compuesto **5a**.

Para dar seguimiento de la reacción con respecto al tiempo se llevó a cabo la reacción con 0.48 % mol de Pd-DNA a 65°C, en MeOH como disolvente, en presencia de Cs₂CO₃ y en ausencia de co-catalizador. El porcentaje de conversión se estableció en base a los crudos de reacción, mediante cromatografía de gases, después de 2, 4, 7, 10 y 24 h de reacción. Cabe destacar que a las 2 horas ya se obtiene un 53% de conversión y a las 7h la reacción casi alcanza la conversión total, a partir de entonces la reacción se hace lenta. A las 24h la reacción presenta una conversión del 92%. (Figura 28).

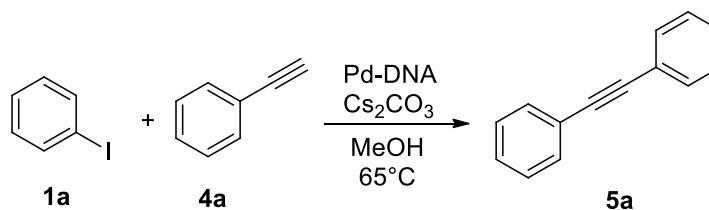


^aConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

^bEstos ensayos se realizaron en metanol, Cs₂CO₃, a 65°C

Figura 28. Determinación del tiempo de reacción

Con los datos hasta aquí obtenidos, se han establecido las condiciones de reacción óptimas para que el catalizador ofrezca mayor actividad y selectividad en la reacción de acoplamiento de Sonogashira con buenos rendimientos. Las condiciones de optimización de la reacción se presentan a continuación en la Tabla 14.



Disolvente	Base	Temperatura/ tiempo	% mol Pd	% conversión ^a	% rendimiento ^b
Metanol	Cs ₂ CO ₃	65°C / 5-24h	0.48	92	85


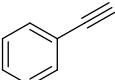
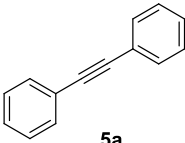
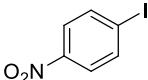
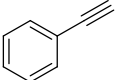
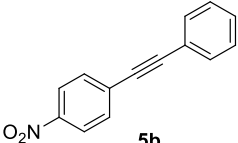
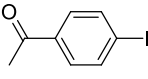
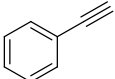
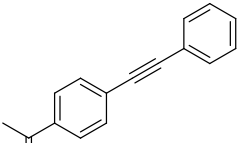
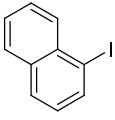
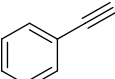
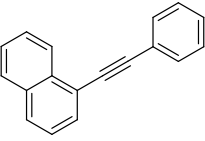
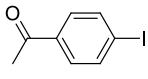
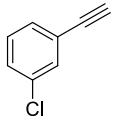
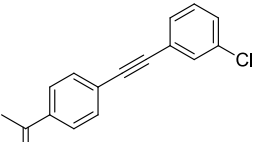

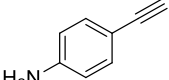
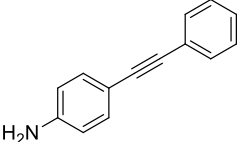
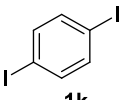
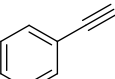
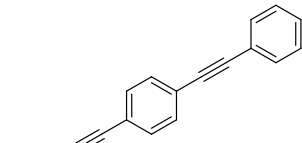
^aConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.


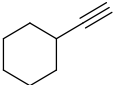
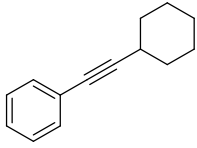

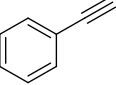
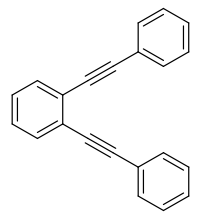

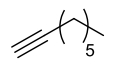
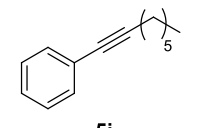

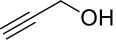
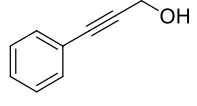

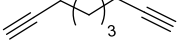
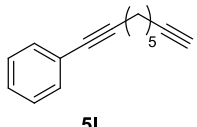

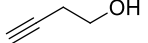
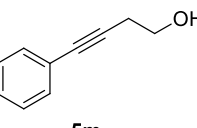

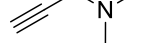
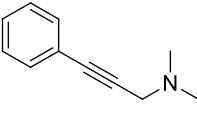
^bRendimiento aislado mediante cromatografía en columna heluida en hexano. Reacción llevada a cabo con 0.2mmol de yodobenceno, 0.2mmol de fenilacetileno, 1.4mmol de Cs₂CO₃, 0.48%mol de Pd-DNA y 2ml de metanol.

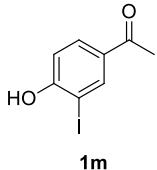
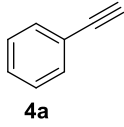
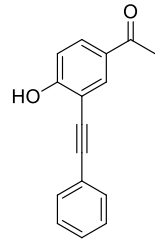
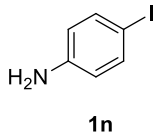
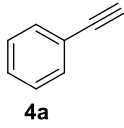
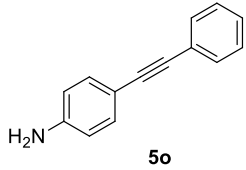
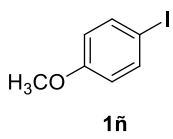
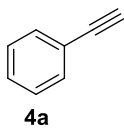
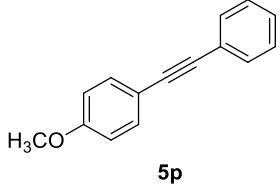
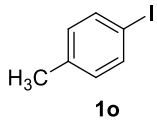
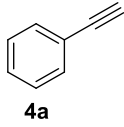
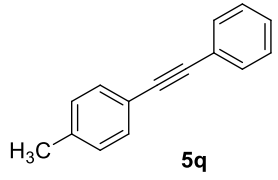
Tabla 13. Condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento de Sonogashira.

6.6 Estudio de la reacción de acoplamiento de Sonogashira con diferentes sustratos catalizada por Pd-DNA.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción se realizaron ensayos con diferentes sustratos con el objetivo de estudiar la efectividad del catalizador Pd-DNA. Se buscaron yoduros de arilo con diferentes sustituyentes, con propiedades electrónicas diferentes y diversos alquinos terminales tanto aromáticos como lineales. No obstante en general se obtuvieron rendimientos buenos, la reacción se ve considerablemente favorecida cuando los sustituyentes en el yoduro de arilo son electroattractores, siendo estos resultados acordes a lo descrito con el uso de otros catalizadores. En contraparte, con sustituyentes electrodonadores la conversión es sumamente baja y no se aprecia obtención de producto, entradas **16, 17 y 18.** Por su parte, los alquinos lineales propinol y butinol presentaron excelente conversión con rendimiento del 86 y 84% respectivamente (entradas **11 y 13**). En el caso de **8** con un 68%, esto debido a la influencia electrodonadora de los grupos OH, en **14 y 6** con rendimientos del 71% y 78% se observa el mismo efecto. En el ensayo **10** se obtuvo un rendimiento del 72% mientras que en el ensayo **12**, se obtuvo un rendimiento del 51% del acoplamiento a un alquino y 41% el acoplamiento en los dos alquinos terminales del diino. En el caso de los alquinos aromáticos, en general presentaron buenos rendimientos al ser acoplados con yoduros de arilo con sustituyentes electroattractores: **2** con un rendimiento de 69%; para **3, 4 y 5** con un 83%, 81% y 70% respectivamente, para sustituyentes electrodonadores como en el caso de **4, 7, y 15** se obtuvieron rendimientos del 81%, 52% y 51% respectivamente y en el caso de **9** también se pudo observar la influencia del impedimento estérico en la cual se obtuvo un rendimiento del 51%. Estos resultados indican que estas condiciones de reacción empleadas con el catalizador de Pd-DNA son eficientes para una gran variedad de sustratos con diferentes características electrónicas en diferentes posiciones tanto del haluro de arilo como del alquino en la reacción de acoplamiento de Sonogashira (Tabla 14).

Entrada	haluro de arilo	alquino	producto	% Conv ^a	% Rend ^b
1	 1a	 4a	 5a	92	85
2	 1h	 4a	 5b	78	69
3	 1i	 4a	 5c	88	83
4	 1j	 4a	 5d	89	81
5	 1i	 4b	 5e	78	70
6	 1a	 4c	 5f	83	78
7	 1k	 4a	 5g	70	52

8	 1a	 4d	 5h	75	68
9	 1l	 4a	 5i	84	51
10	 1a	 4e	 5j	100	73
11	 1a	 4f	 5k	100	86
12	 1a	 4g	 5l +	100	51, 49
13	 1a	 4h	 5m	90	84
14	 1a	 4i	 5n	73	71

15				62	54
16				<5	-
17				<5	-
18				<5	-

^aConversión determinada mediante cromatografía de gases empleando decano como patrón interno.

^bRendimiento aislado a partir de purificación en cromatografía en columna.

(-)Producto no aislado

Tabla 14. Estudio de sustratos.

6.7 Experimento Leaching

La pérdida de metal por migración desde el soporte a la disolución (conocido por la palabra inglesa “leaching”) es uno de los mecanismos más importantes de desactivación de catalizadores heterogéneos.^{87, 88} Una verdadera catálisis heterogénea debe evitar este fenómeno, es por ello que en la reacción de acoplamiento de Songashira catalizada por Pd-DNA se realizó el experimento Leaching el cual consiste en la determinación de trazas de metal remanente que pueda quedar en la disolución. El experimento se realizó, después de las 24h de reacción, se filtró la disolución con celite y se tomó una alícuota de 10 μ l la cual se diluyó en 5ml de H₂O, esta muestra fue analizada mediante ICP- OES y de acuerdo a los cálculos correspondientes se determinó 2.61% de Pd remanente después de filtrar la reacción. Considerando que 3.5mg de catalizador en la reacción contienen 0.224mg de Pd (correspondiente al 100%), entonces el 2.61% corresponde a un total de $5.8 \cdot 10^{-3}$ mg de Pd. También se puede decir que la reacción fue catalizada mediante una concentración de 0.48% mol de paladio, y el remanente en el medio de reacción es de 0.01% mol de Pd, un valor muy por debajo a los límites aceptables (Figura 29).

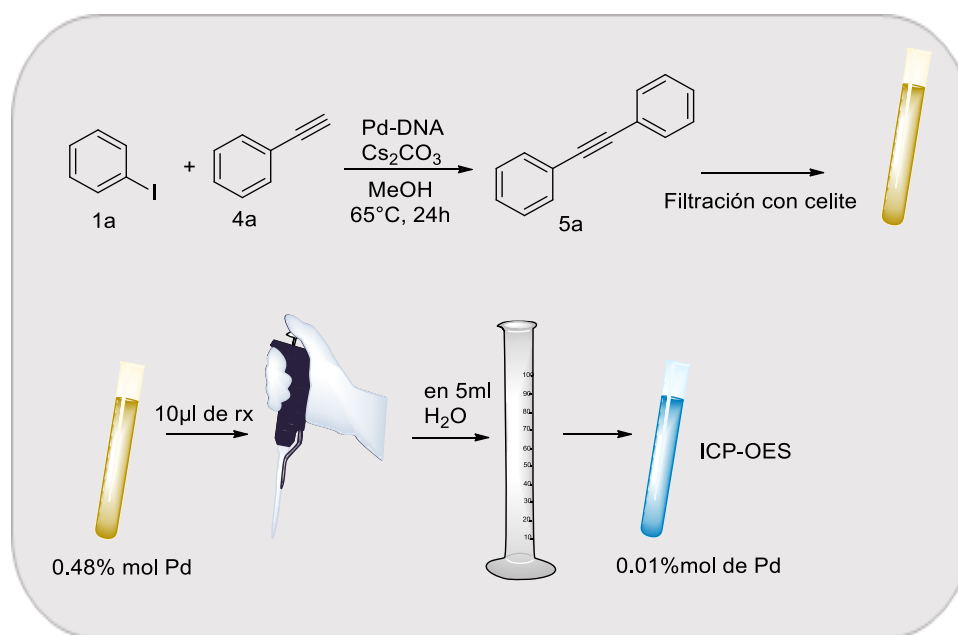


Figura 29. Representación esquemática del experimento Leaching.

⁸⁷ N. Hoshiya; N. Isomura; M. Shimoda; H. Yoshikawa; Y. Yamashita; K. Iizuka; S. Tsukamoto; S. Shuto and M. Arisawa *ChemCatChem* **2009**, 1, 279–285

⁸⁸ Y. Ji; S. Jain, and Robert J. Davis; *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 17232-17238

6.8 Estudio del tiempo de vida del catalizador Pd-DNA

Aunque es importante el aumento de la velocidad de una reacción catalítica, no es este el único criterio. De importancia semejante es que se produzca la cantidad mínima de productos secundarios o impurezas ya que pueden suprimir la actividad catalítica coordinándose fuertemente a los sitios catalíticos activos. Dichas impurezas actúan como venenos del catalizador y disminuyen la vida del mismo. En este experimento se comparó la actividad catalítica de Pd-DNA con catalizadores comerciales de Pd comúnmente utilizados como PdCl₂ (II), Pd(OAc)₂ (II), PdCl₂(PPh₃)₂ en las reacciones de acoplamiento para la síntesis de bifeniletino bajo las condiciones de reacción ya establecidas para nuestro catalizador. (Figura 30).

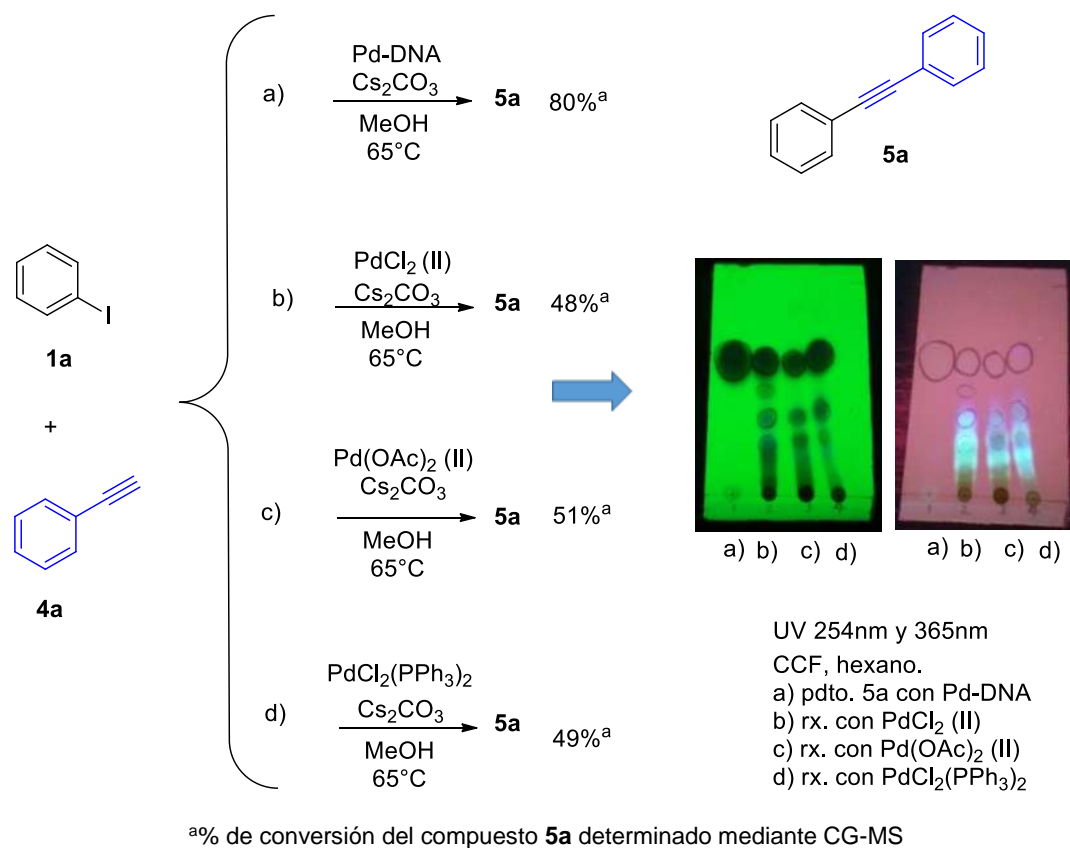


Figura 30. Comparación de la actividad catalítica de Pd-DNA con catalizadores comerciales.

Como podemos observar en la **Figura 30**, los porcentajes de conversión son menores del 50% al utilizar otros catalizadores bajo estas condiciones, por lo tanto, el Pd-DNA demuestra una excelente selectividad ya que proporciona una elevada conversión del producto deseado con las mínimas cantidades de productos secundarios. En la industria está muy incentivado económicamente el desarrollo de catalizadores selectivos ya que estos disminuyen el costo del proceso de obtención y predomina la ausencia de efectos de envenenamiento.

La estabilidad es la capacidad de un catalizador de mantener sus propiedades, especialmente la actividad y la selectividad. Para que un catalizador sea económicamente viable, una pequeña cantidad de él debe sobrevivir, durante varios ciclos. Sin embargo, el catalizador puede ser destruido por reacciones laterales del ciclo catalítico principal o por la presencia de pequeñas cantidades de impurezas en las sustancias de partida. Algunos catalizadores se pueden regenerar fácilmente. Por ejemplo los catalizadores metálicos soportados como en el caso de las nanopartículas metálicas, las cuales además de presentar propiedades físicas y químicas interesantes, son las que han tenido una mayor aplicabilidad en la catálisis heterogénea ya que en muchos casos presentan tiempos de vida prolongados.

Mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki se pudo demostrar la elevada efectividad y estabilidad del catalizador Pd-DNA, puesto que pudo ser retirado del medio de reacción mediante centrifugación, posteriormente se hicieron lavados del catalizador con acetato de etilo para eliminar los remanentes de las materias de partida (Figura 31).

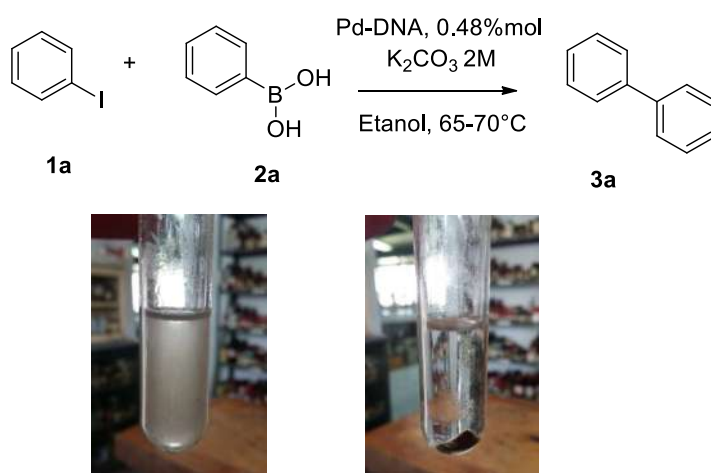


Figura 31. Recuperación del catalizador Pd-DNA.

Posteriormente, se utilizó el catalizador recuperado en reacciones posteriores. Como se puede observar en la figura 32, Se obtuvieron rendimientos arriba del 97,82 y 77% en los ciclos 1, 2 y 3 respectivamente, se puede observar que los rendimientos decrecen conforme aumenta el número de ciclos, no obstante, en el ciclo 4 y 5 se observa un incremento del rendimiento 84 y 80%, esto puede deberse a la readsorción de las nanopartículas de Pd en el DNA lo cual incrementa la fase activa y la superficie de contacto y por lo tanto el rendimiento. Cabe señalar que en el ciclo 6 aunque el rendimiento disminuyó a un 61%, el catalizador aún se mostraba en buenas condiciones sin sufrir cambios físicos, esto nos dio indicios de que puede seguir manteniendo sus características químicas y su actividad lo cual se demostró en los ciclos posteriores (7, 8 y 9), cabe señalar que los rendimientos siguen siendo arriba del 50%, estos resultados destacan la estabilidad de este catalizador y con ello la rentabilidad del mismo (Figura 32).

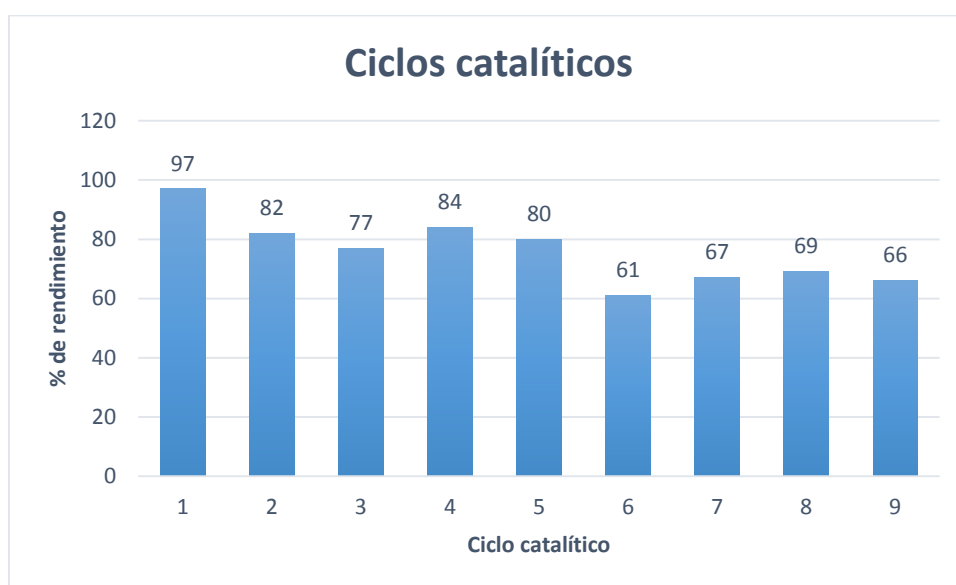


Figura 32. Ensayos para determinar la vida del catalizador.

7. Conclusiones

El uso de catalizadores en diversos procesos químicos tanto a nivel industrial como científico, representa una gran alternativa para la disminución de tiempo de reacción global, entre otros beneficios que involucran el uso de estos componentes en los procesos contribuyendo a la mejora y conservación de nuestro medio ambiente.

Entro del estudio aquí descrito, el DNA juega un papel fundamental en el proceso catalítico entre otras cosas gracias a sus características químicas y estéricas, que lo convierten en uno de los biopolímeros de excelencia para soportar y estabilizar nanopartículas metálicas de paladio. Los resultados mostraron excelentes rendimientos en las reacciones de acoplamiento de Suzuki y Sonogashira, de las cuales se determinaron las condiciones óptimas, y se demostró la alta capacidad del catalizador.

Se determinó que las nanopartículas de paladio, que tienen un tamaño promedio de 6.5nm de diámetro son esféricas y se encuentran soportadas de manera uniforme sin tendencia de aglomeración, en su mayor proporción son de estado de oxidación (II). Una de las ventajas que presentó este catalizador fue que se utilizó en bajas concentraciones de Pd y además fue notorio el bajo nivel de lixiviación, esto es relevante ya que minimiza los niveles de toxicidad en el medio de reacción.

Otras de las ventajas del DNA no es solo su aplicabilidad como soporte si no la elevada capacidad que presenta de disminuir los niveles toxicológicos que se generan en el medio de reacción, la obtención del mismo es de gran accesibilidad y además confiere selectividad química. Este catalizador abre un abanico de posibilidades para ser utilizado incluso en reacciones estereoselectivas y todas estas cualidades lo hacen competente con muchos de los catalizadores comerciales y lo más importante es que puede ser utilizado en condiciones químicamente amigables.

8. Materiales y Métodos

Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron por Impacto electrónico (EI) a 70 eV en un detector de masas selectivo Agilent 5973. La espectroscopia IR se obtuvo con JASCO FTIR 4100 LE con PIKE-Miracle componente (ATR). El espectro de XPS fue obtenido de los servicios técnicos de la Universidad de Alicante España, con un VG-Microtech-Multilab 3000 espectrómetro equipado con un analizador de electrones semiesférico con 9 channeltrons (con energía de paso de 2-200 eV) y una fuente de radiación de rayos X con ánodos de Mg y Al. El análisis ICP-OES se llevó a cabo en un equipo Perkin Elmer 4300. El microscopio electrónico de transmisión (TEM) que se ha empleado en este trabajo es de la casa comercial JEOL, modelo JEM-2010 El detector es de Si (Li), con un área de detección de 30mm² y una resolución de 142eV. El microscopio está equipado con una cámara de adquisición de imágenes ORIUS SC600 de la marca GATAN, que está integrada dentro del programa de adquisición y tratamiento de imágenes. Los análisis se han llevado a cabo con una tensión de aceleración de 200kV, obteniendo una resolución entre líneas de 0,14nm y entre puntos de 0.25nm. Como soporte para las muestras se ha empleado una rejilla de cobre agujerada, recubierta por un polímero orgánico (Lacey copper grid).⁸⁹ La técnica EDX se encuentra asociada a las microscopías SEM y/o TEM con un detector de rayos X tipo *XFlash* 3001 de Bruker para microanálisis capaz de detectar elementos con un número atómico comprendido entre los de C y U. El análisis de SEM se ha llevado a cabo en un equipo HITACHI S-3000N. El equipo consta de un detector de electrones secundarios tipo centelleador-fotomultiplicador y un detector de electrones retrodispersados tipo semiconductor también pertenecientes a los servicios técnicos de la universidad de Alicante España.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN 1H) se obtuvo con un equipo Varian Mercury Plus de 300 MHz, 400 MHz y/o 500 MHz empleando como referencia TMS y cloroformo (CDCl₃) como disolvente y todos los reactivos fueron de origen comercial de la empresa Aldrich. La conversión de las reacciones se determinó por análisis GC en un sistema GC Agilent 6890N Network.

⁸⁹ Página web de los servicios técnicos de la universidad de Alicante :
<http://sstti.ua.es/es/instrumentacion-cientifica/unidad-de-microscopia/microscopia-electronica-de-transmission.html>

8.1 Obtención del catalizador Pd-DNA

Se preparó una solución 0.5M de Li_2PdCl_4 como agente paladante a partir de PdCl_2 (1eq) y LiCl (2eq) en metanol en atmosfera de argón durante 24h, transcurrido este tiempo la solución adquirió un color café oscuro.

Posteriormente a 0.030ml de la solución de Li_2PdCl_4 0.5M se adicionan 0.020g de DNA de esperma de salmón, por último 0.010g de acetato de sodio (CH_3COONa) como base a temperatura ambiente y agitación constante durante 3 días en ausencia de luz, el cual al inicio adquiere un color ámbar de consistencia pastosa, posteriormente se lava con agua destilada (3x2ml) se filtra y se lava nuevamente con 2ml de metanol y se deja secar a temperatura ambiente. Se obtiene un sólido de aspecto polvoriento color café pálido. IR (neat): 3329, 3207, 2359, 2341, 1647, 1534, 1353, 1222, 1063, 776, 647, 621 cm^{-1} ; UV: λ^{max} 206, 251nm. (Figura 20).

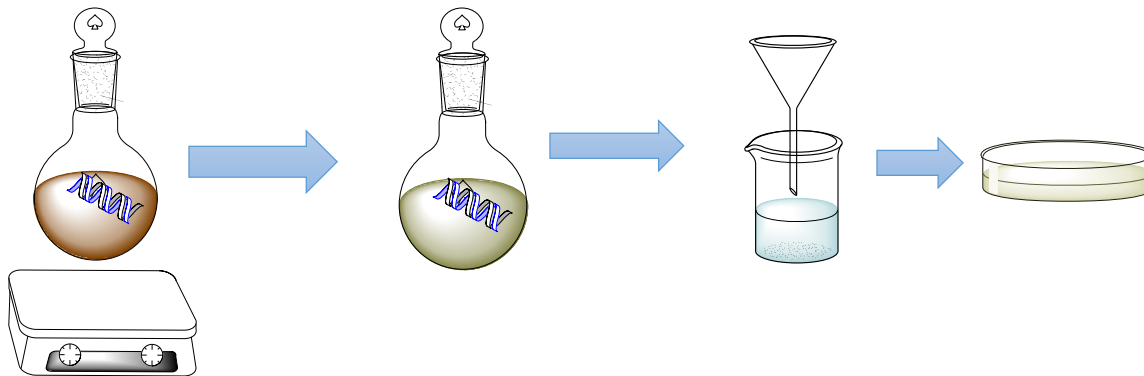


Figura 33. Representación esquemática para la formación del catalizador Pd-DNA.

8.2 Procedimiento general para la síntesis de bifenilo mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki.

En un tubo de reacción se adicionan 0.055ml (0.5mmol) de yodobenceno, se disuelven en 0.5ml de etanol, posteriormente en un vial se pesó el ácido fenilborónico 0.091g (0.75 mmol) y se disolvió en 0.5ml de etanol, se adicionó el catalizador 0.003g (0.36%mol) y esta solución se adicionó al tubo de reacción, se homogenizó la disolución

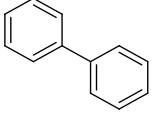
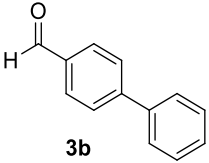
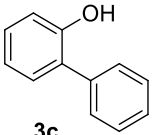
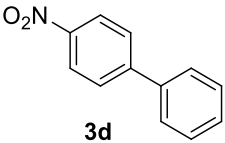
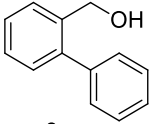
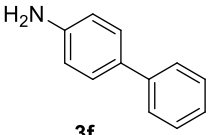
por 10min y por último se adiciona la base K_2CO_3 2M 0.54ml (1.1 mmol), la reacción se deja en agitación constante entre 55-60°C durante 5h hasta 24horas.

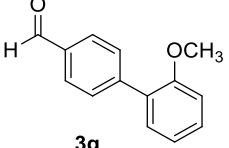
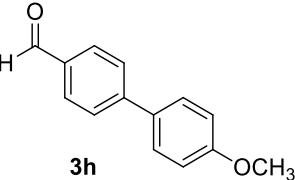
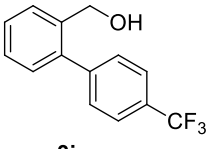
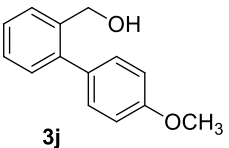
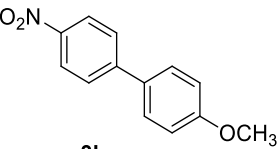
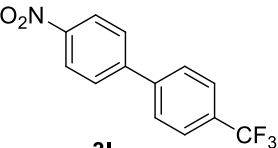
Transcurrido este tiempo, se evapora el etanol y la materia orgánica se extrae con acetato de etilo, posteriormente se seca con sulfato de sodio, se filtra con celite y se evapora el disolvente por presión reducida. El producto de reacción es purificado mediante cromatografía en columna empleando Hexano como eluente obteniendo cristales blancos ligeramente amarillos del compuesto **3a** con un rendimiento del 99%.

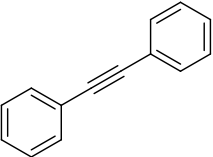
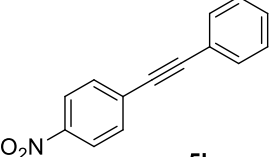
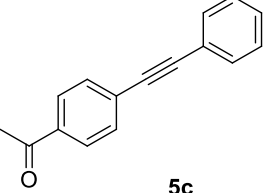
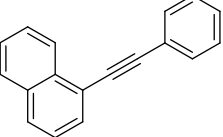
8.3 Metodología experimental para la síntesis de bifenilacetileno mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira.

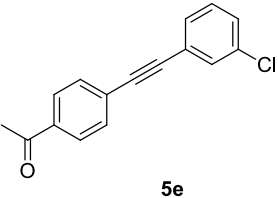
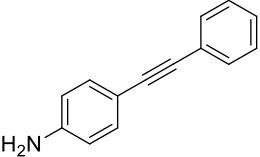
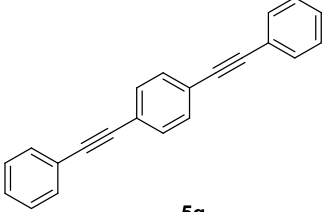
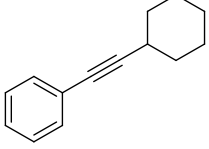
En un tubo de reacción se adicionó 0.055ml de yodobenceno (0.5mmol), después se adicionó el fenilacetileno, 0.054ml (0.5mmol), posteriormente 1ml de metanol, lentamente se adicionó la base Cs_2CO_3 0.228g (0.7mmol), después el catalizador Pd-DNA 0.0035g (0.48mol%) y por ultimo 1ml de metanol, la mezcla de reacción se sometió a agitación constante durante 24h a 65°C, transcurrido este tiempo, la reacción adquirió un color amarillo turbio observando el catalizador en suspensión, se evaporó el disolvente y la extracción se realizó con AcOEt, haciendo lavados con agua y así separar el catalizador de la fase orgánica, la cual se secó con Mg_2SO_4 , se filtró con celite y el filtrado se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción adquirió un color café ámbar. El producto de reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con hexano, obteniendo cristales amarillo pálido del compuesto bifeniletino (**5a**) con una conversión del 92% considerando el yodobenceno como reactivo limitante y un rendimiento del 85%.

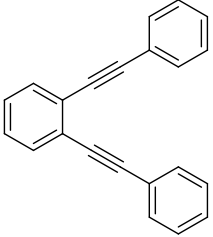
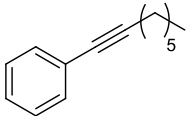
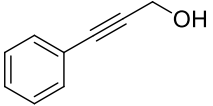
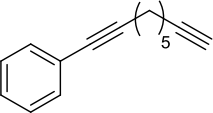
9. Caracterización de los productos obtenidos

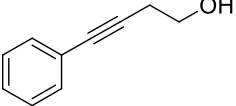
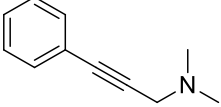
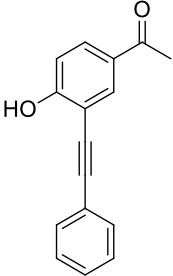
 <p style="text-align: center;">3a</p>	<p>1,1'-biphenyl (3a) Sólido blanco; m.p. = 69-70°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.59 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 2H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 141.2, 128.7, 127.2, 127.1</p>
 <p style="text-align: center;">3b</p>	<p>[1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde (3b) Sólido blanco, m.p. = 58–60 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.06 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 192.0, 147.0, 140.0, 135.0, 130.1, 128.9, 128.3, 127.5, 127.2</p>
 <p style="text-align: center;">3c</p>	<p>[1,1'-Biphenyl]-2-ol (3c) Sólido blanco; m.p. 56-57°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.47 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0, 2H), 5.22 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, S8 CDCl₃): δ (ppm) 152.4, 137.1, 130.2, 129.2, 129.1, 128.7, 128.1, 127.8, 127.2, 127.1, 120.8, 115.8</p>
 <p style="text-align: center;">3d</p>	<p>4-Nitro-1,1'-biphenyl (3d) Sólido ligeramente amarillo; m.p. 109-111°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.30 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.6, 138.7, 129.1, 128.9, 127.8, 127.3, 124.1</p>
 <p style="text-align: center;">3e</p>	<p>[1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol (3e) Aceite incoloro; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.54-7.53 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 7H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.78 (b, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 141.3, 140.6, 139.1, 138.0, 130.0, 129.1, 128.3, 127.7, 127.6, 127.2, 63.1</p>
 <p style="text-align: center;">3f</p>	<p>[1,1'-Biphenyl]-4-amine (3f) Sólido ligeramente café, m.p. = 49-51°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.53 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 3.70 (b, 2H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 145.8, 141.0, 131.4, 128.5, 127.8, 126.2, 126.1, 115.2</p>

 <p style="text-align: center;">3g</p>	<p>2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (3g) Sólido blanco m.p.= 100-105°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 7.13 – 6.95 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 191.8, 156.2, 144.8, 134.6, 130.5, 129.9, 129.4, 129.1, 120.7, 111.1, 55.3</p>
 <p style="text-align: center;">3h</p>	<p>4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxaldehyde (3h) Sólido blanco, m.p. = 100-102°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 191.7, 159.9, 146.6, 134.4, 131.8, 130.1, 128.3, 126.8, 114.3, 55.2</p>
 <p style="text-align: center;">3i</p>	<p>(4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3i) Aceite ligeramente amarillo, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.68 (d, J = 8Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8Hz, 2H), 7.40 (dtd, 2H, J = 18.3, 7.4, 1.5Hz), 7.27 (dd, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.82 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 144.3, 140.0, 137.7, 133.6, 129.9, 129.5, 128.7, 128.4, 127.9, 125.5, 125.2, 125.1, 125.1, 125.1, 62.9</p>
 <p style="text-align: center;">3j</p>	<p>(4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (3j) Sólido blanco, m.p. = 79-80°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.52 (dd, J = 6.9, 1.8Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 5H), 6.96-6.94 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.71 S6 (s, 1H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 158.7, 140.8, 132.8, 130.0, 130.0, 128.3, 127.5, 127.2, 113.5, 63.1, 55.1</p>
 <p style="text-align: center;">3k</p>	<p>4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (3k) Sólido ligeramente amarillo, m.p. = 105-106°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.26 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160.2, 147.0, 146.3, 130.9, 128.4, 126.9, 124.0, 114.4, 55.2</p>
 <p style="text-align: center;">3l</p>	<p>4-Nitro-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (3l) Sólido blanco, m.p.108-109°C, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (m, 6H); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.6, 146.0, 128.1, 127.8, 126.13, 126.09, 126.06, 126.02, 124.2</p>

 <p style="text-align: center;">5a</p>	<p>1,2-difeniletino (5a) Cristales blancos ligeramente amarillos. R_f: 0.53 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.3 Hz, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132.5, 131.6, 131.3, 130.2, 129.2, 128.7, 128.3, 128.2, 126.5, 123.3, 121.8, 117.3, 89.3, 89.0; IR (neat) ν~ 3062, 1598, 1492, 144, 1312, 1280, 1069, 1025, 916, 753, 686, 669; MS (70 eV) <i>m/z</i> (%) 178 [M⁺], (100%), 179 (15%), 177 (10%), 176 (19%), 89 (4%), 76 (5%).</p>
 <p style="text-align: center;">5b</p>	<p>1-nitro-4-(feniletinil)benceno (5b) Cristales amarillos. R_f: 0.53 (hexano : AcOEt, 9:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.0, 132.2, 132.1, 131.8, 131.6, 130.2, 129.2, 128.5, 128.2, 123.6, 123.4, 122.1, 94.7, 87.5; IR (neat) ν~ 3104, 2917, 2848, 2213, 1590, 1508, 1343, 1286, 1175, 1104, 855, 832, 763, 747, 718, 687; MS (70 eV) <i>m/z</i> (%) 223 [M⁺] (100%), 194 (11%), 177 (17%), 176 (60%), 165 (25%), 151 (20%), 149 (14%).</p>
 <p style="text-align: center;">5c</p>	<p>1-(4-(feniletinil)fenil)etanona (5c) Cristales anaranjados. R_f: 0.30 (hexano : AcOEt 9:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 19.3, 5.8 Hz, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.3, 136.1, 133.2, 131.8, 131.7, 131.7, 130.9, 128.8, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 122.6, 92.7, 88.6, 26.6; IR (neat) ν~ 3005, 2923, 2854, 2216, 1992, 1901, 1820, 1677, 1601, 1591, 1552, 1484, 1441, 1424, 1402, 1357, 1302, 1283, 1260, 1174, 1138, 1108, 1070, 1024, 1013, 997, 974, 957, 841, 831, 761, 743, 719, 694, 636; MS (70 eV) <i>m/z</i> (%) 220 [M⁺] (67%), 221 (11%), 206 (16%), 205 (100%), 177 (17%), 176 (46%), 151 (15%), 150 (9%), 88 (10%).</p>
 <p style="text-align: center;">5d</p>	<p>1-(feniletinil)naftaleno (5d) Aceite color ámbar. R_f: 0.47 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 3H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.8, 4.7 Hz, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.3, 133.2, 131.6, 130.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.0, 126.8, 126.4, 126.2, 125.3, 123.4, 120.9, 94.3, 87.5; IR (neat) ν~ 3056, 1933, 1884, 1805, 1569, 1506, 1488, 1441, 1396, 1332, 1253, 1159, 1069, 1024, 769, 770, 752, 687; MS (70 eV) <i>m/z</i> (%) 228 [M⁺] (100%), 230 (19%), 227 (18%), 226 (40%), 200 (5%), 114 (6%), 113 (7%).</p>

 <p style="text-align: center;">5e</p>	<p>1-(4-((3-clorofenil)etnil)fenil)etanona (5e) Cristales blancos. R_f: 0.25 (hexano : AcOEt 9:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 2.62 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.2, 136.4, 134.3, 131.7, 131.5, 129.8, 129.6, 129.0, 128.4, 128.3, 127.6, 126.5, 124.3, 91.0, 89.6, 26.6; IR (neat) ν~ 3060, 2922, 2852, 2218, 1676, 1598, 1556, 1461, 1404, 1351, 1258, 1258, 1183, 1145, 1091, 1072, 1011, 958, 886, 830, 798, 691, 681, 636; MS (70 eV) m/z (%) 257 [M⁺+1, Cl³⁷] (3%), 256 [M⁺, Cl³⁷] (19%), 255 [M⁺+1, Cl³⁵] (9%), 254 [M⁺+1, Cl³⁵] (53%), 241 (32%), 240 (15%), 239 (100%), 177 (8%), 176 (51%) 175 (9%), 150 (8%), 119 (6%), 88 (7%).</p>
 <p style="text-align: center;">5f</p>	<p>4-(feniletinil)anilina (5f) Cristales color café. R_f: 0.52 (hexano : AcOEt, 9:3); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.39 – 7.20 (m, 5H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.6, 133.3, 133.2., 132.9, 131.3, 130.9, 128.2, 127.8, 127.6, 123.9, 114.7, 112.6, 90.13, 87.3; IR (neat) ν~ 3476, 3380, 3198, 3037, 2920, 2848, 2211, 1615, 1590, 1513, 1438, 1359, 1290, 1178, 1136, 913, 826, 755, 689; MS (70 eV) m/z (%) 193 [M⁺] (100%), 165 (13%), 139 (2%), 96 (5%).</p>
 <p style="text-align: center;">5g</p>	<p>1,4-bis(feniletinil)benceno (5g) Sólido blanco. R_f: 0.25 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.45 (m, 8H), 7.39 – 7.29 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132, 131.3, 130.4, 128.5, 128.2, 128.1, 125.3, 122.9, 122.8, 91, 88.9; IR (neat) ν~ 3046, 1805, 1736, 1647, 1594, 1513, 1484, 1439, 1405, 1265, 1030, 909, 843, 826, 751, 684, 626; MS (70 eV) m/z (%) [M⁺] 178 (100%), 276.1, (16%), 139 (9%)</p>
 <p style="text-align: center;">5h</p>	<p>(ciclohexiletinil)benceno (5h) Aceite amarillo. R_f: 0.62 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 7.28 (t, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.61 (s, 1H), 1.97 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.28 (m, 7H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.3, 131.2, 127.9, 127.7, 127, 123.8, 94.1, 80.1, 32.3, 32.2, 30.5, 29.3, 25.6, 24.5; IR (neat) ν~ 3056, 3022, 2923, 2853, 1598, 1491, 1444, 1375, 1260 1075, 775, 759, 692; MS (70 eV) m/z (%) 184 [M⁺] (65%), 169 (15%), 156 (32%), 155 (63%), 154 (9%), 153 (12%), 143 (15%), 142 (41%), 141 (100%), 130 (30%), 129 (29%), 128 (55%), 127 (16%), 115 (45%), 102 (24%), 91 (16%), 77 (10%).</p>

 <p style="text-align: center;">5i</p>	<p>1,2-bis(feniletinil)benceno (5i) Cristales anaranjados. R_f: 0.56 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.51 (m, 6H), 7.41 – 7.26 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.8, 131.6, 128.4, 128.3, 128, 125.8, 123.3, 93.6, 88.3; IR (neat) ν~ 3058, 2213, 1596, 1493, 1441, 1313, 1264, 1159, 1089, 1068, 1025, 947, 913, 750, 687; MS (70 eV) m/z (%) 278 [M⁺] (100%), 277 (24%), 276 (64%), 274 (14%), 138 (13%), 137 (7%).</p>
 <p style="text-align: center;">5j</p>	<p>oct-1-yn-1-ylbenzene (5j) Aceite amarillo. R_f: 0.76 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 2.39 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (ddd, <i>J</i> = 66.6, 10.5, 4.8 Hz, 9H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.5, 128.1, 128.7, 127.4, 125.4, 124.1, 90.4, 80.5, 31.3, 28.7, 28.6, 22.5, 19.4, 14; IR (neat) ν~ 2955, 2929, 2857, 2362, 2228, 1597, 1488, 1464, 1377, 1329, 1026, 912, 754, 690; MS (70 eV) m/z (%) 186 [M⁺] (36%), 157 (16%), 144 (24%), 143 (64%), 142 (8%), 130 (23%), 129 (58%), 128 (51%), 127 (12%), 115 (100%), 102 (20%), 91 (25%), 89 (10%).</p>
 <p style="text-align: center;">5k</p>	<p>3-fenilprop-2-in-1-ol (5k) Aceite amarillo. R_f: 0.47 (hexano : AcOEt, 8:2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 131.6, 128.4, 128.2, 127.9, 122.5, 87.1, 85.6, 51.5; IR (neat) ν~ 3323, 2908, 2858, 2238, 1586, 1488, 1441, 1358, 1019, 997, 951, 916, 754, 689.4; MS (70 eV) m/z (%) 131 [M⁺] (100%), 115 (22%), 104 (23%), 103 (49%), 102 (23%), 78 (24%), 77 (33%), 63 (11%).</p>
 <p style="text-align: center;">5l</p>	<p>nona-1,8-diyn-1-ylbenzene (5l) Aceite incoloro. R_f: 0.50 (hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.74 – 1.43 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 131.4, 128.1, 127.4, 123.9, 90, 89.9, 84.4, 80.7, 68.2, 28.2, 28.1, 27.9, 19.2, 18.3; IR (neat) ν~ 3299, 2938, 2859, 1597, 1488, 1440, 1330, 1264, 1069, 1025, 913, 754, 690, 631; MS (70 eV) m/z (%) 195 [M⁺] (12%), 168 (42%), 167 (100%), 165 (20%), 155 (27%), 154 (14%), 153 (34%), 141 (18%), 129 (23%), 128 (42%), 127 (11%), 117 (18%), 116 (13%), 115 (96%), 102 (12%), 91 (23%), 89 (13%), 77 (11%).</p>

 <p style="text-align: center;">5m</p>	<p>4-fenilbut-3-in-1-ol (5m) Aceite ligeramente amarillo. R_f: 0.30 (hexano : AcOEt, 8:2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.68 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.88 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 331.6, 331.4, 331.2, 328, 127.7, 123.1, 86.2, 82.2, 60.9, 23.5; IR (neat) ν~ 2929, 2854, 1697, 1597, 1489, 1445, 1348, 1303, 1069, 1026, 912, 754, 690; MS (70 eV) m/z (%) 146 [M⁺] (39%), 116 (35%), 115 (100%), 89 (9%).</p>
 <p style="text-align: center;">5n</p>	<p>N,N-dimetil-3-fenilprop-2-in-1-amina (5n) Aceite color ámbar. R_f: 0.2 (hexano : AcOEt, 8:2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.37 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 331.4, 128.2, 128, 127.7, 127.6, 123, 85, 84.6, 48.3, 44, 43.7; IR (neat) ν~2971, 2939, 2857, 2821, 2773, 1589, 1488, 1441, 1358, 1323, 1261, 1156, 1097, 1069, 1034, 944, 914, 837, 814, 754, 690; MS (70 eV) m/z (%) 158 [M⁺] (95%), 143 (11%), 116 (17%), 115 (100%), 89 (12%), 82 (32%)</p>
 <p style="text-align: center;">5ñ</p>	<p>1-(4-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)etanona (5ñ) Cristales amarillos. R_f: 0.42 (hexano: AcOEt, 8:2); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 28.9, 8.1 Hz, 4H), 7.07 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 197.6, 157.5, 157.4, 132.9, 129.9, 129.8, 129.3, 129.0, 125.9, 125.0, 122.1, 121.4, 1111, 101.6, 26.67; IR (neat) ν~2995, 2917, 2858, 1671, 1605, 1490, 1438, 1352, 1267, 1238, 1157, 1131, 1018, 978, 906, 814, 804, 763, 749, 687, 632; MS (70 eV) m/z (%) 236 [M⁺] (64%), 221 (100%), 193 (37%), 165 (20%), 164 (9), 139 (14%), 110 (8%), 82 (7%).</p>

10. Colección de espectros de acoplamientos de Suzuki

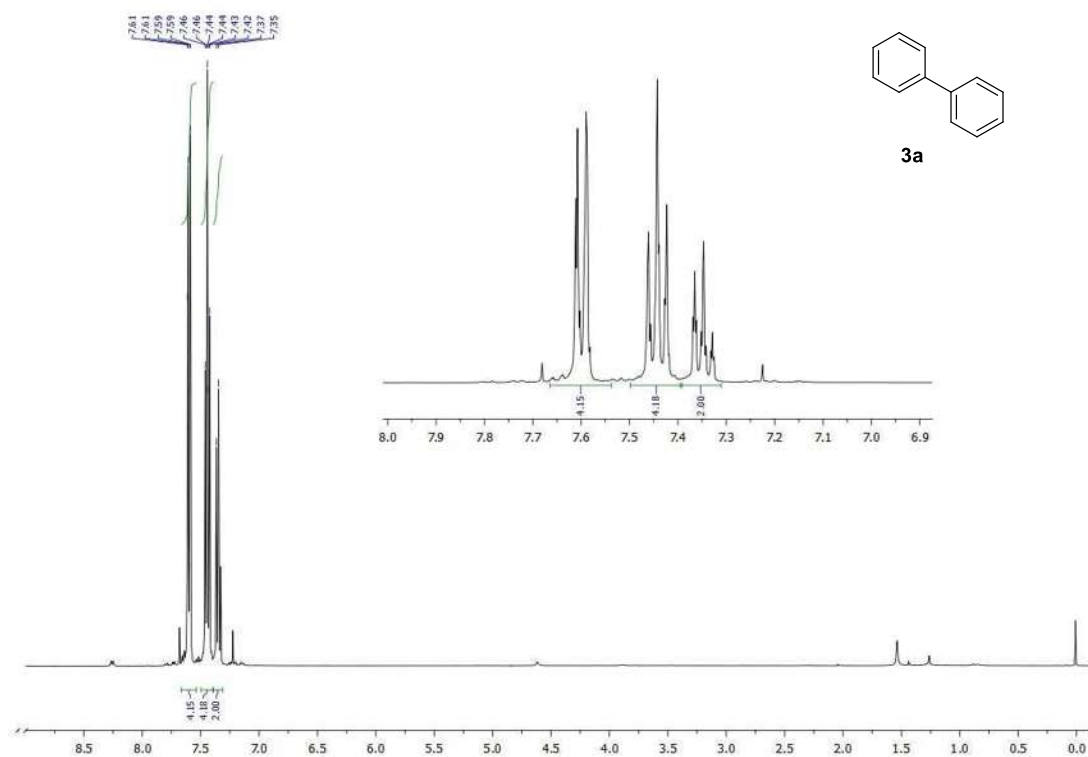


Figura 34. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 1,1'-biphenyl (3a)

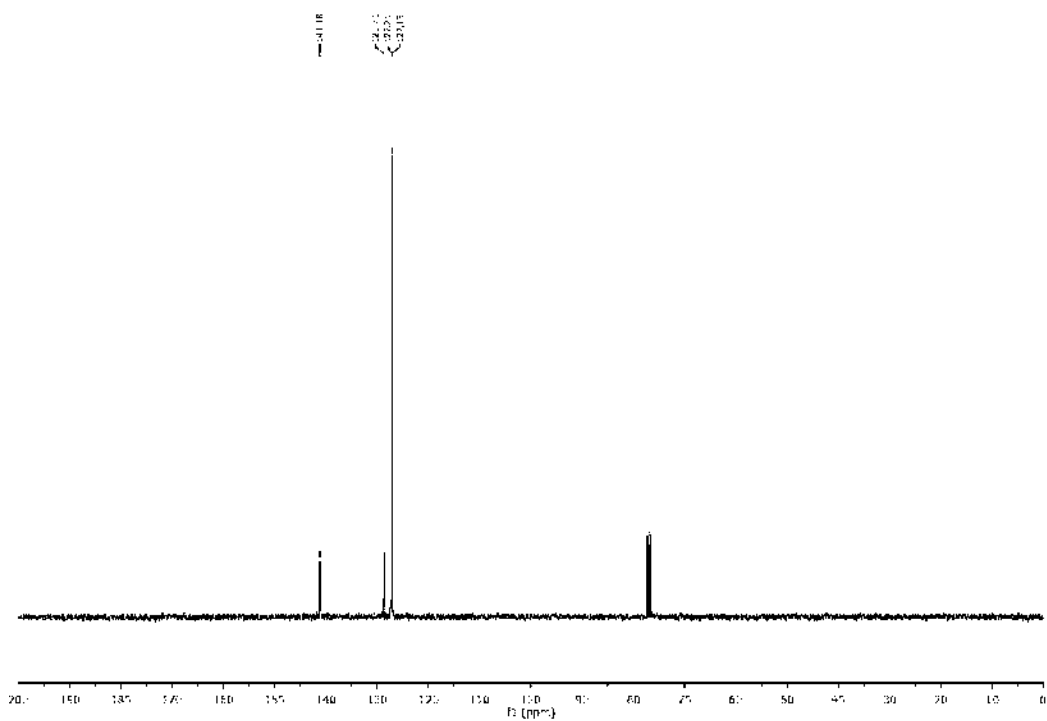


Figura 35. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) 1,1'-biphenyl (3a)

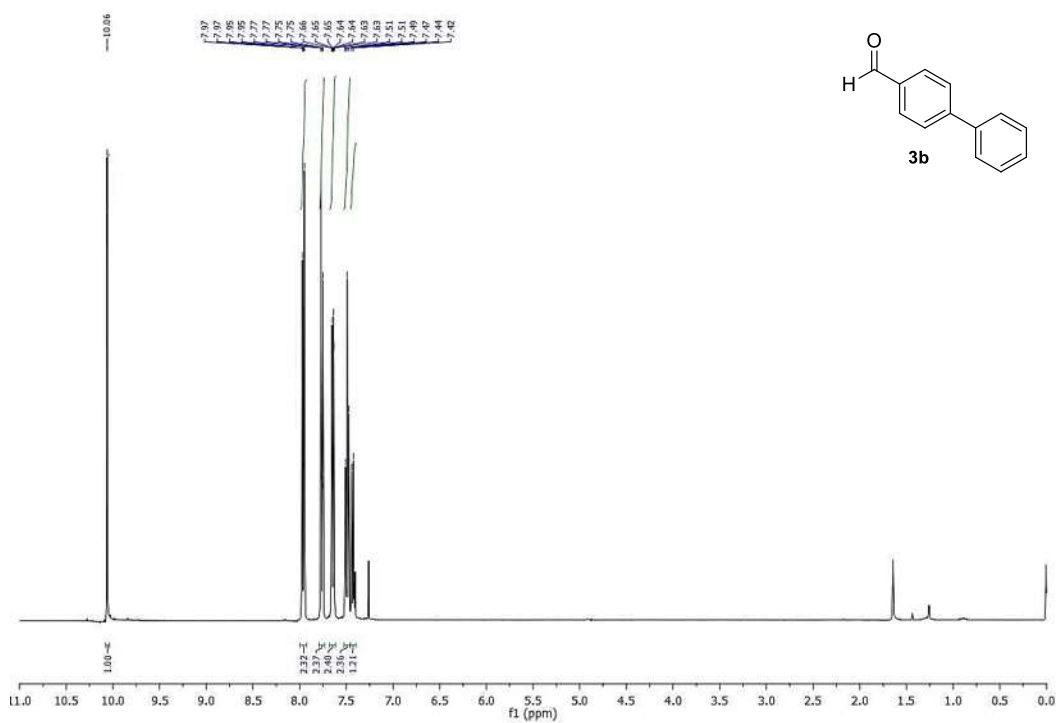


Figura 36. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde (**3b**)

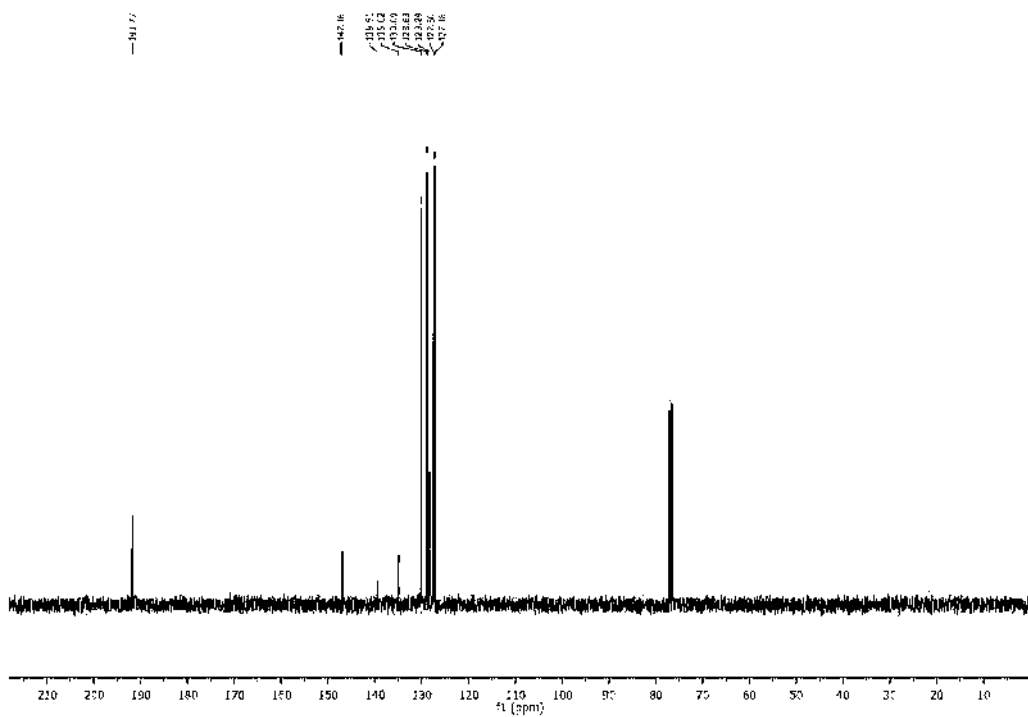


Figura 37. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), [1,1'-Biphenyl]-4-carboxaldehyde (**3b**)

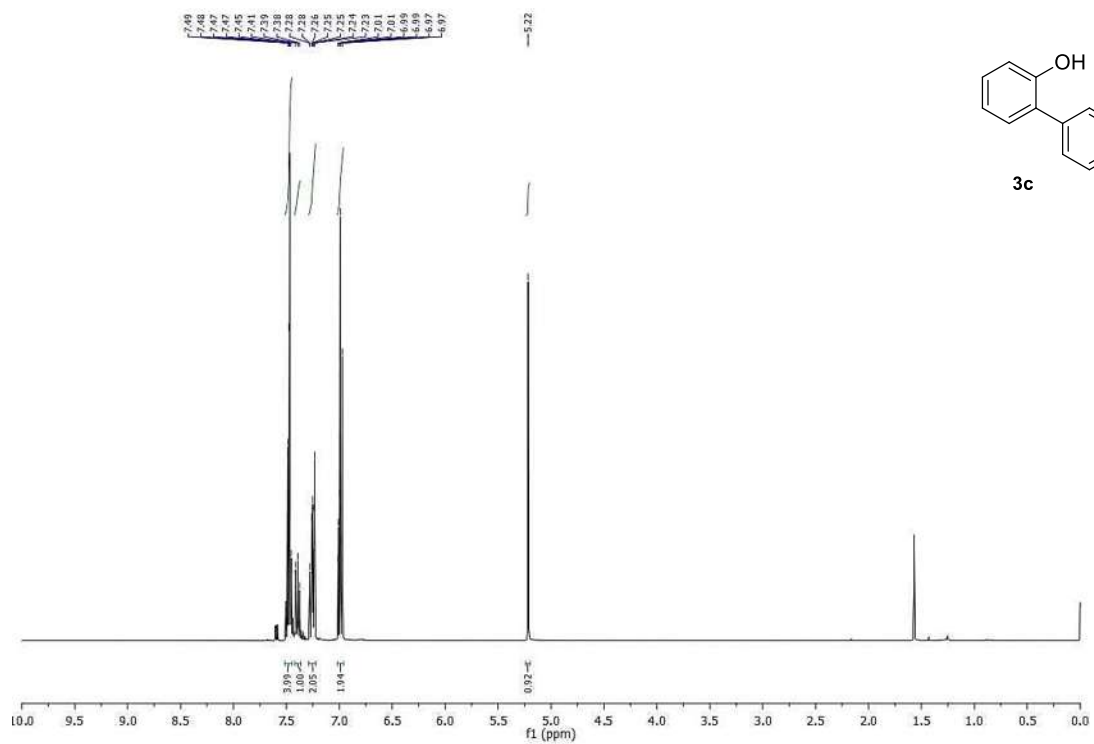


Figura 38. 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃, [1,1'-Biphenyl]-2-ol (3c))

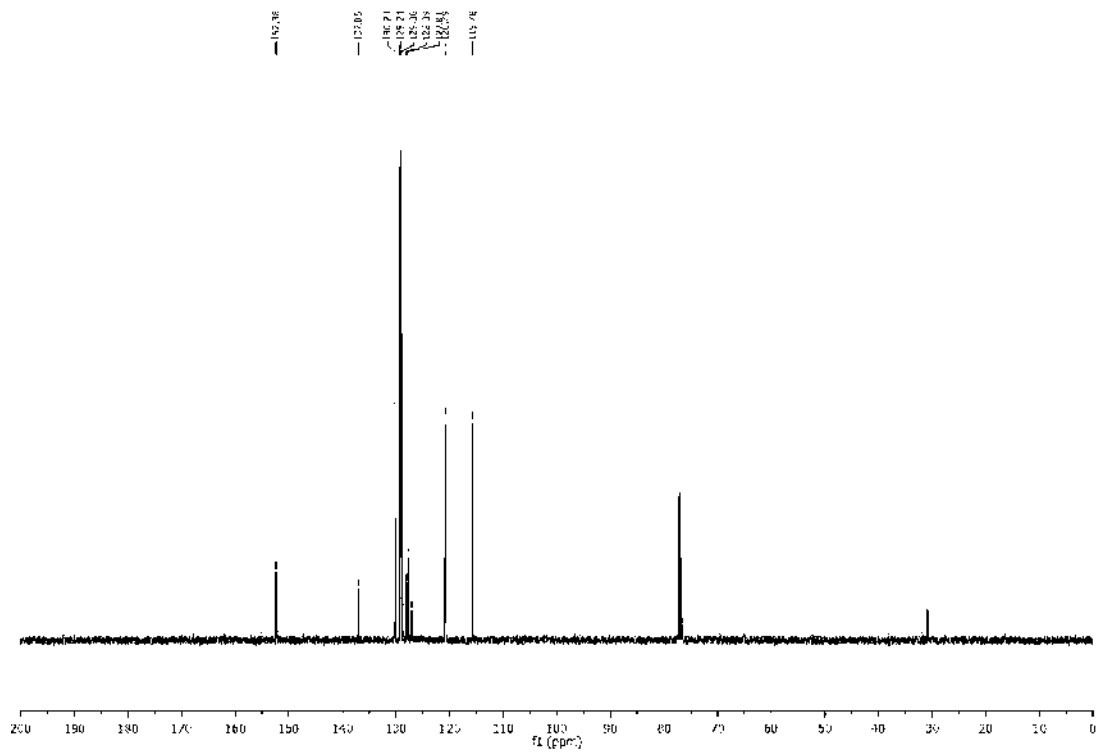


Figura 39. 13C-NMR (101 MHz, CDCl₃) [1,1'-Biphenyl]-2-ol (3c)

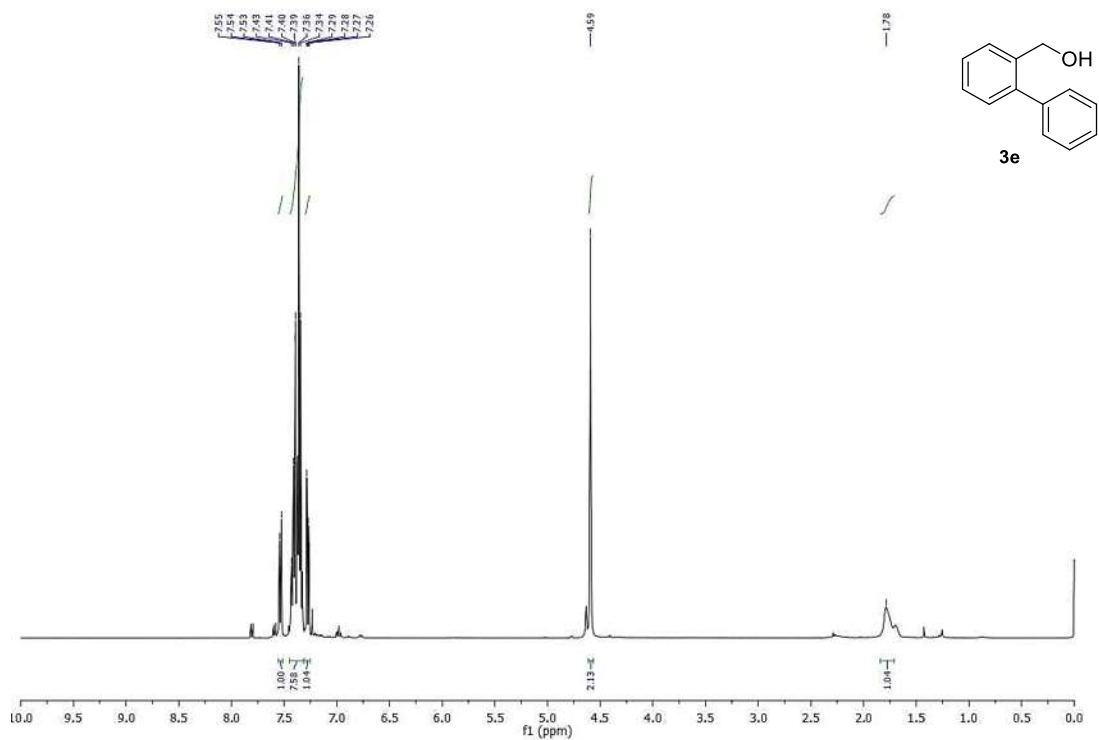


Figura 42. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), [1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol (3e)

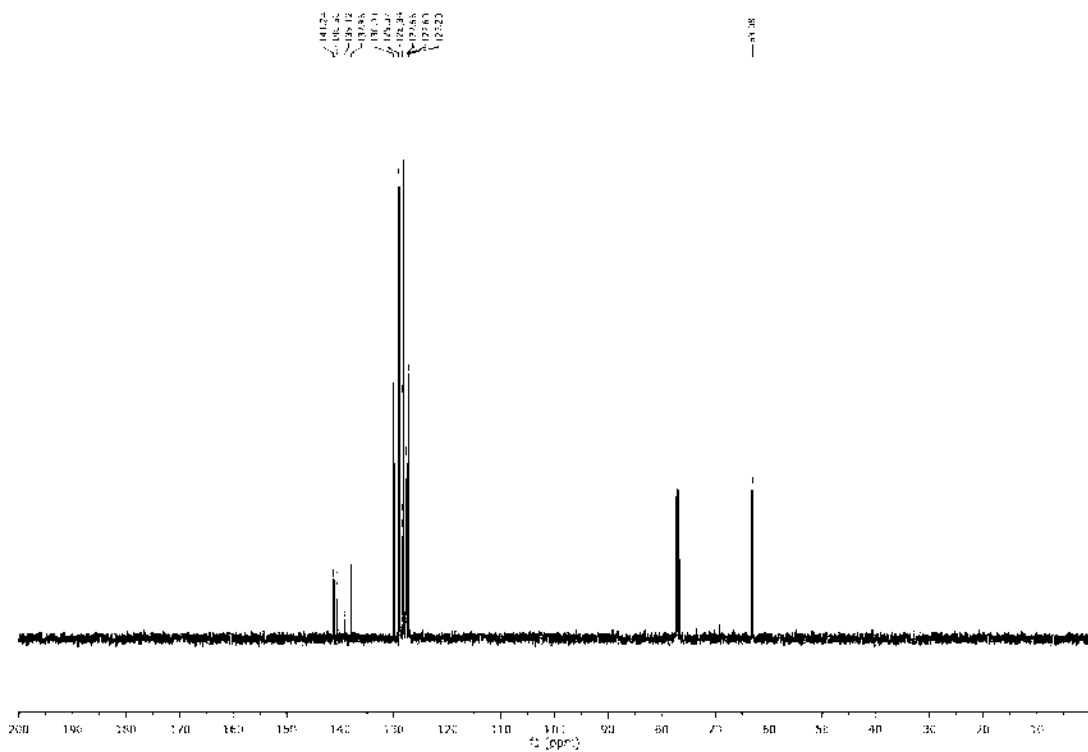


Figura 43. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃), [1,1'-Biphenyl]-2-ylmethanol (3e)

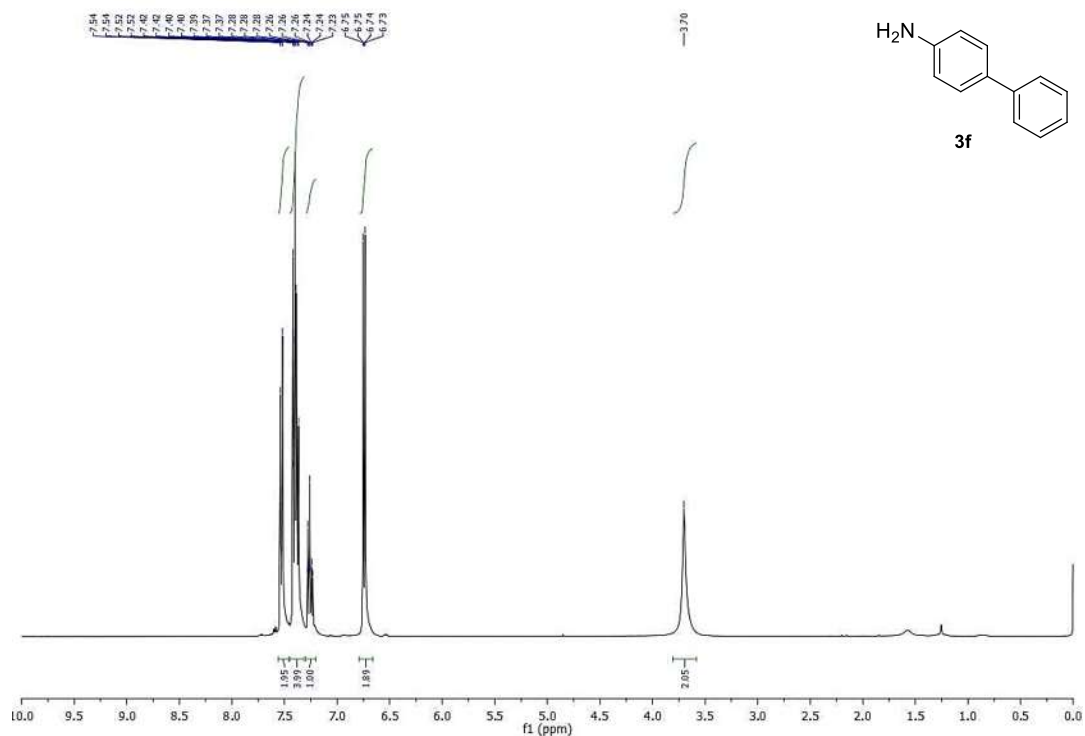


Figura 44. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), [1,1'-Biphenyl]-4-amine (3f)

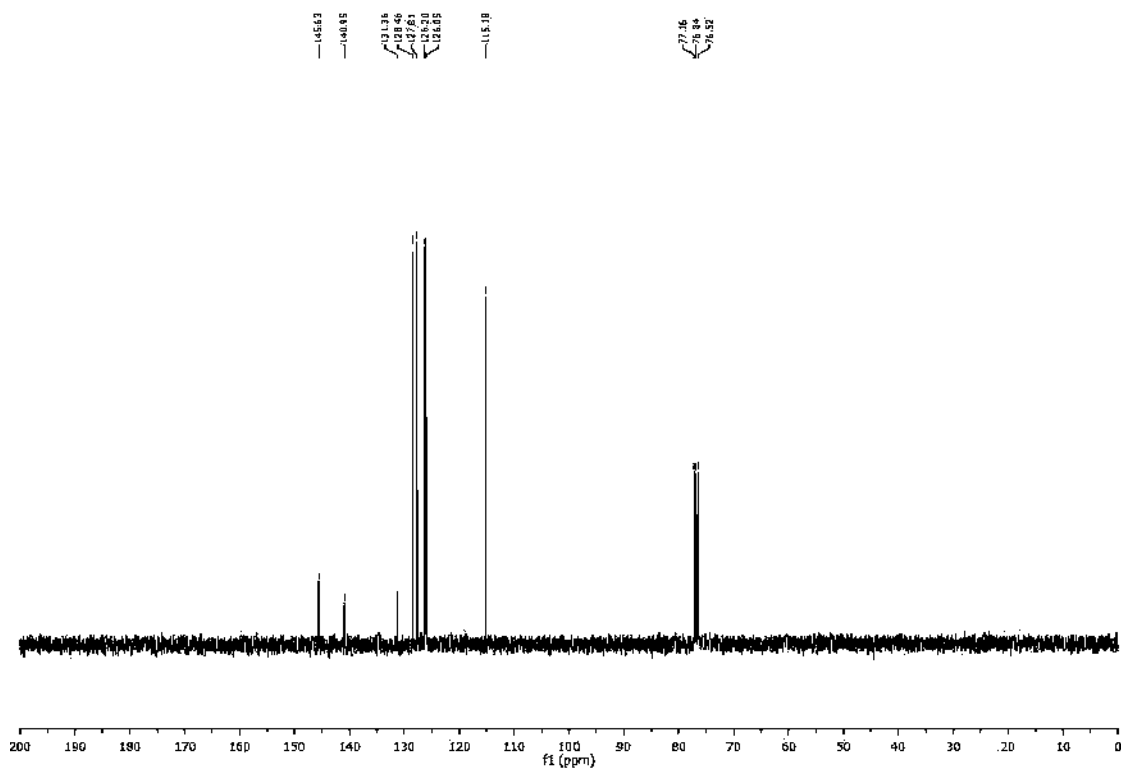


Figura 45. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃), [1,1'-Biphenyl]-4-amine (3f)

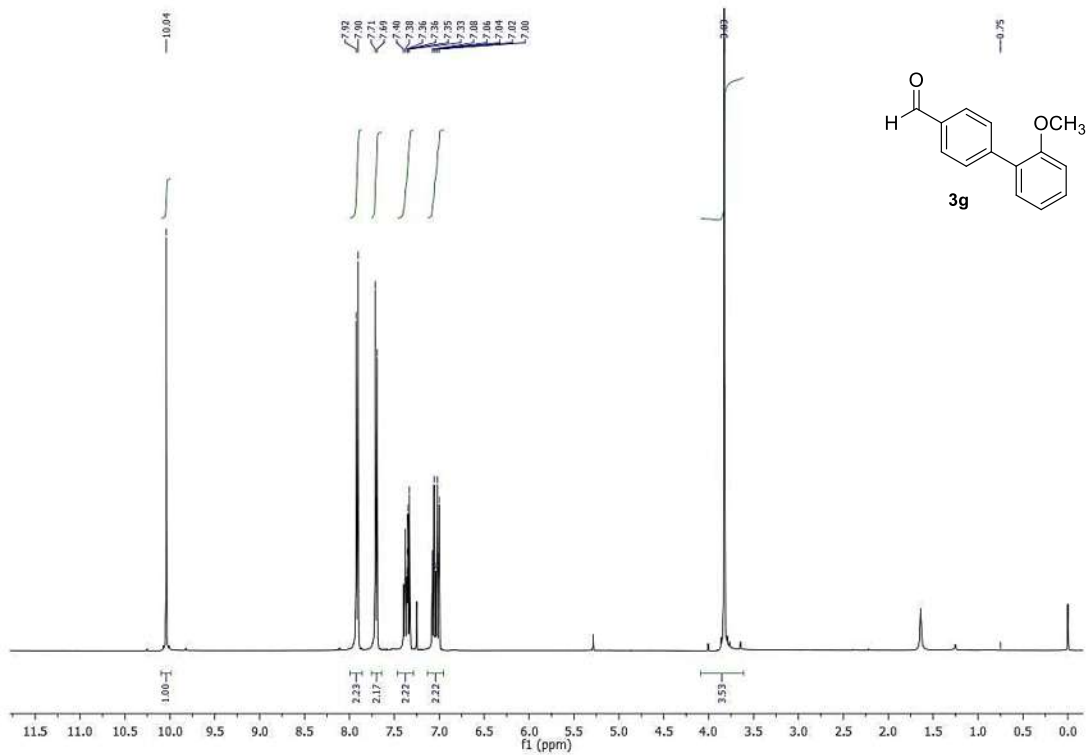


Figura 46. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (**3g**)

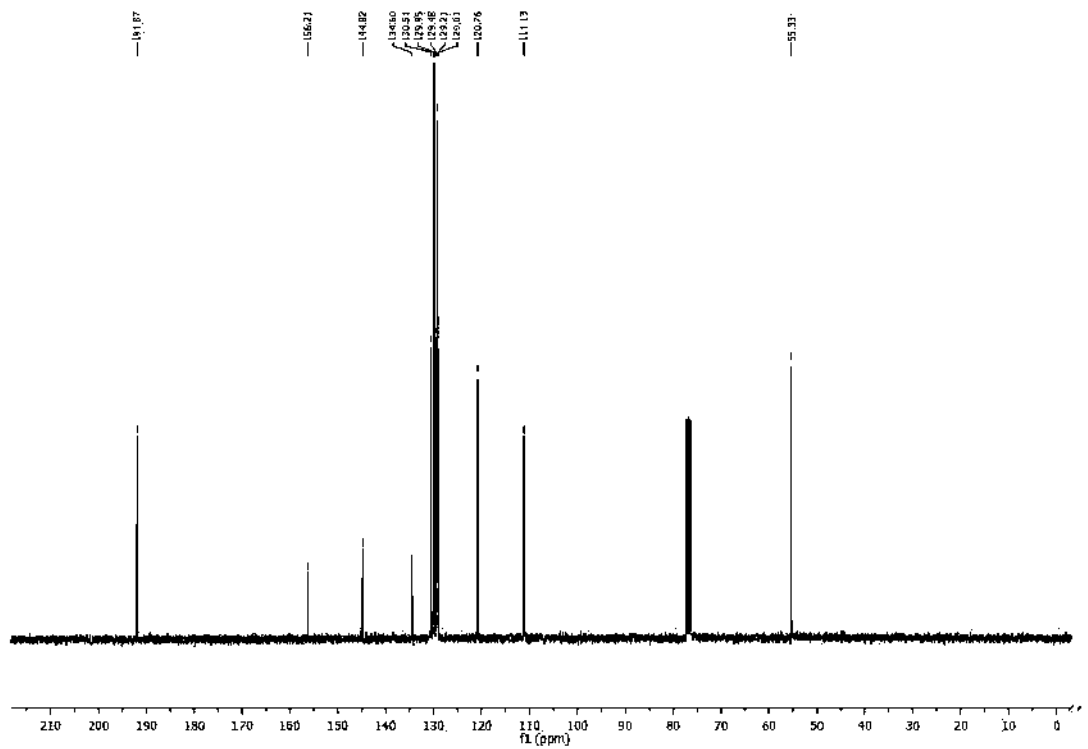


Figura 47. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (**3g**)

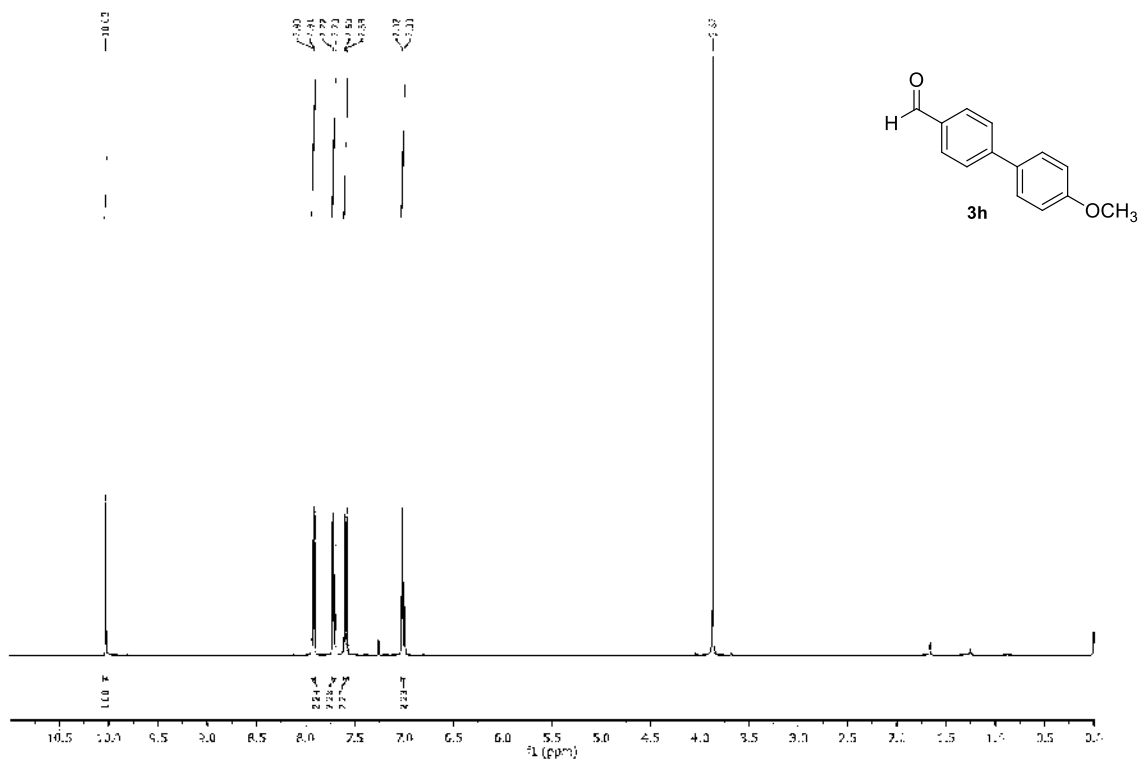


Figure 48. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxaldehyde (3h)

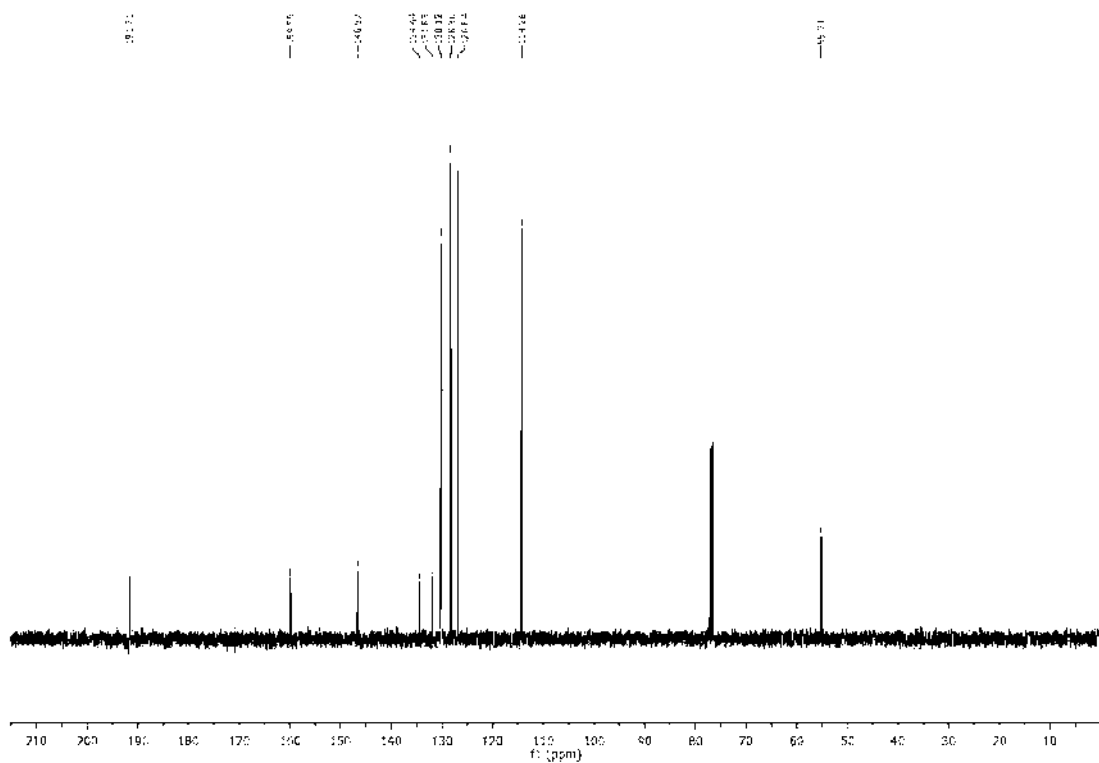


Figure 49. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃), 4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxaldehyde (3h)

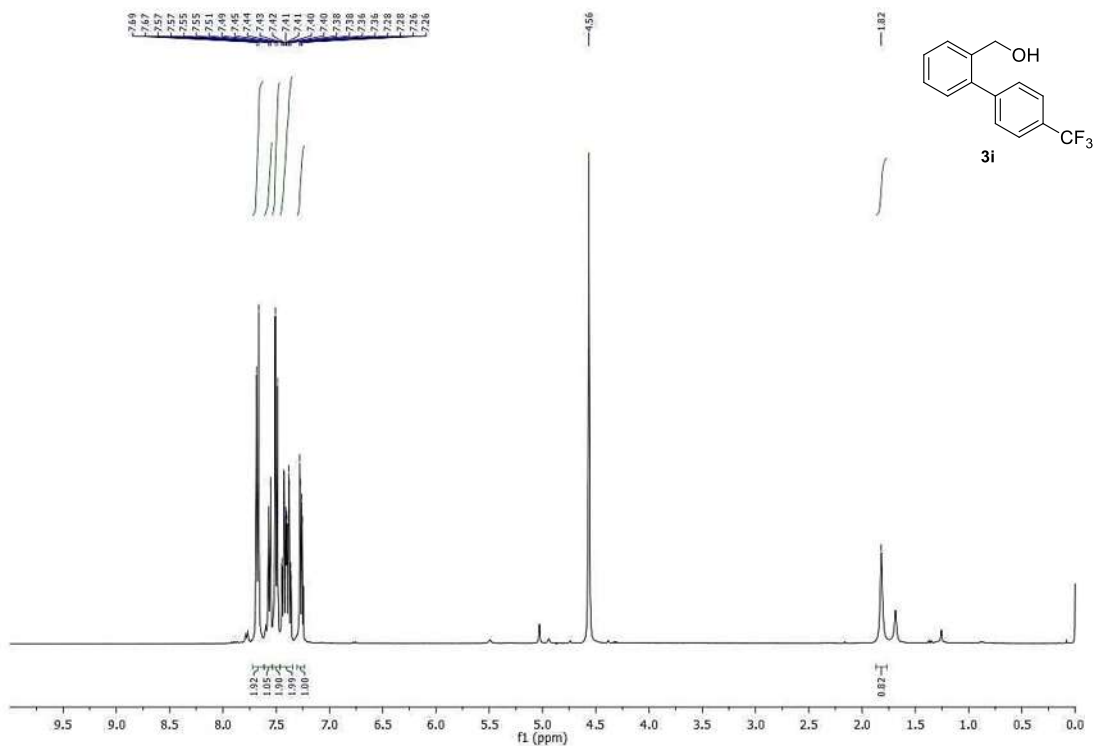


Figura 50. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), (4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (**3i**)

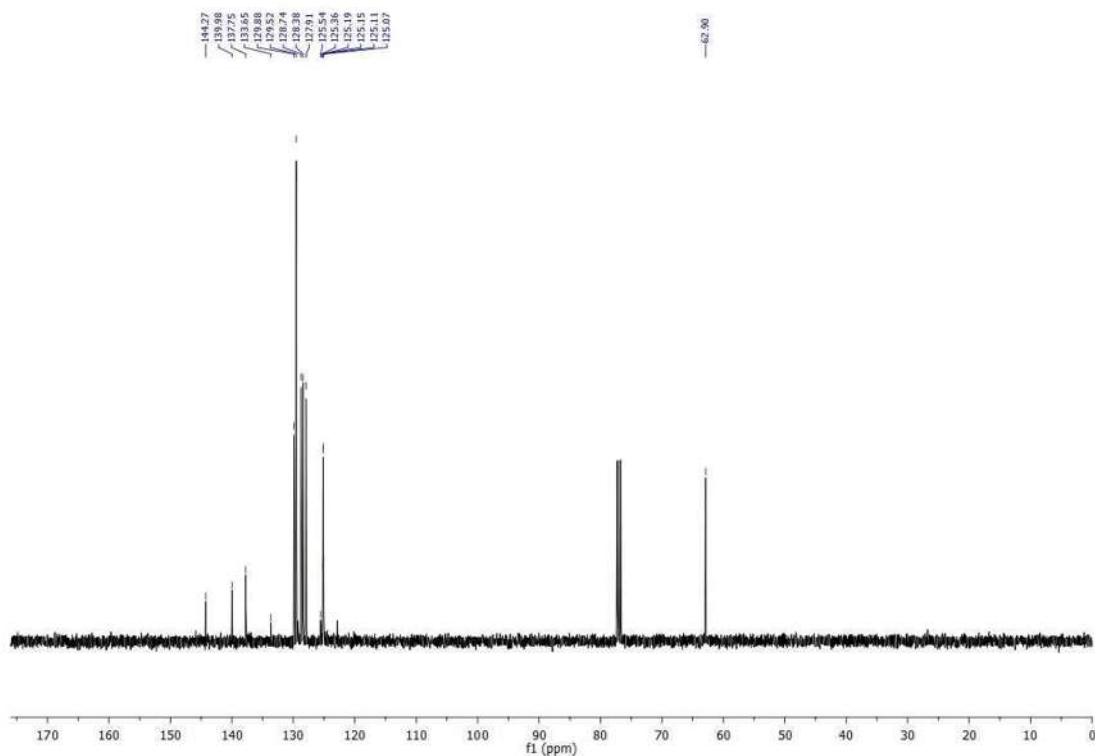
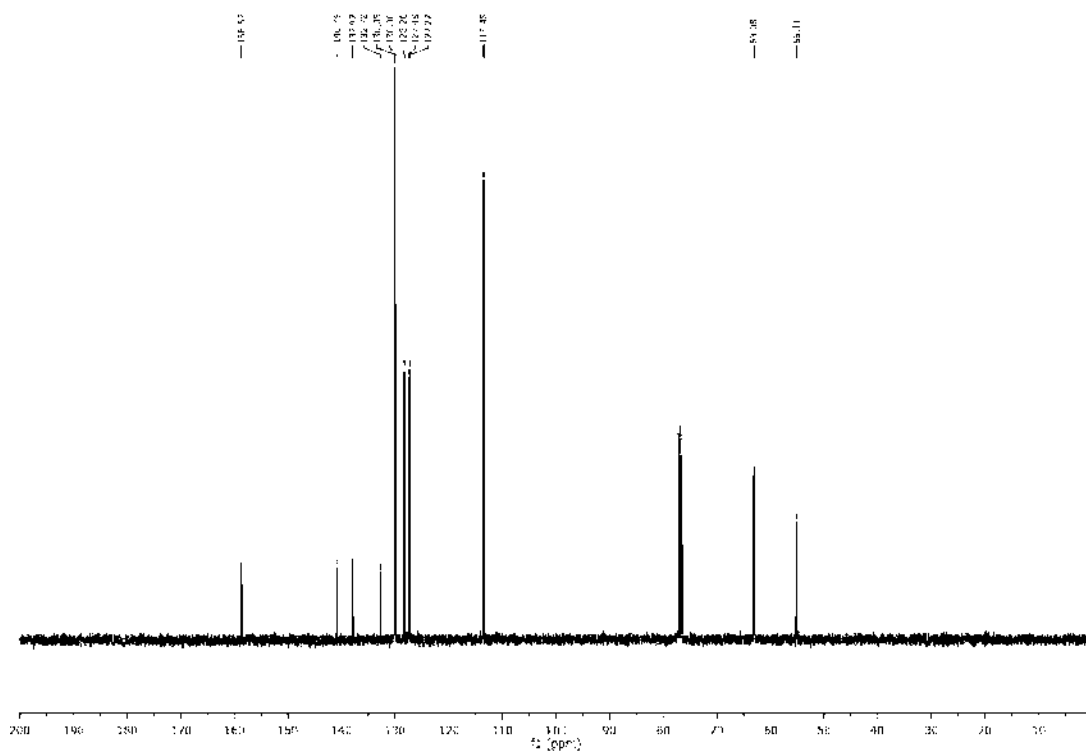
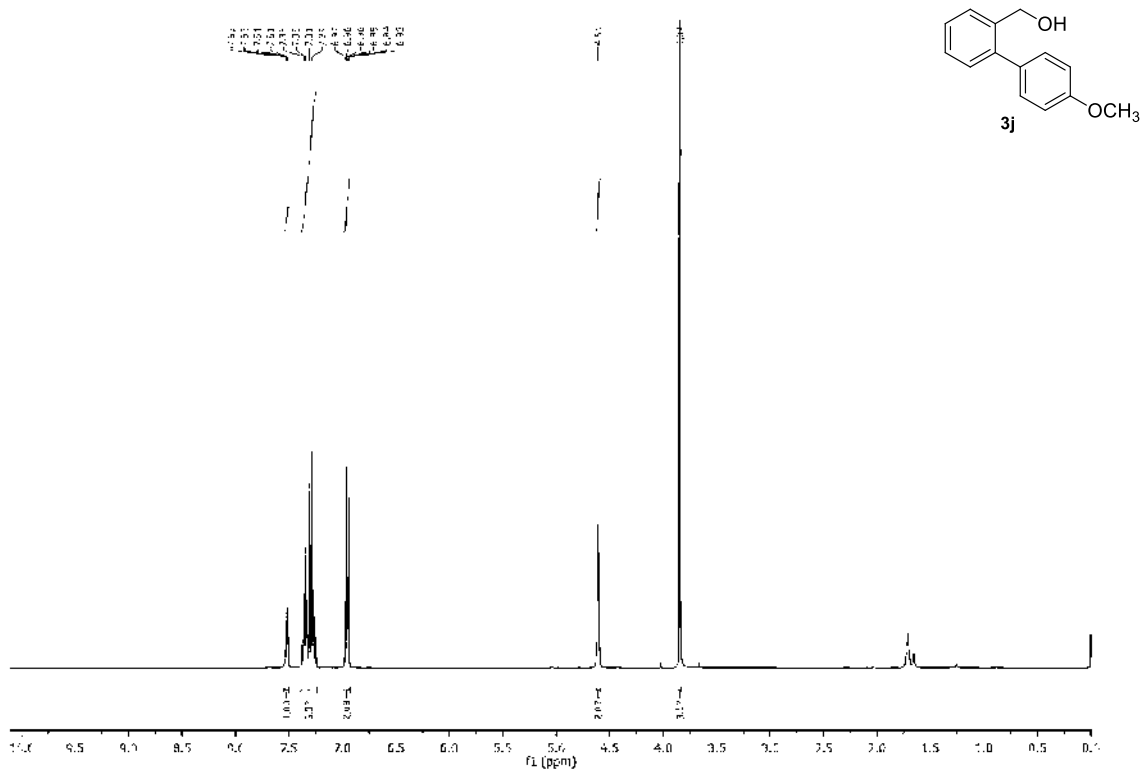


Figura 51. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), (4'-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (**3i**)



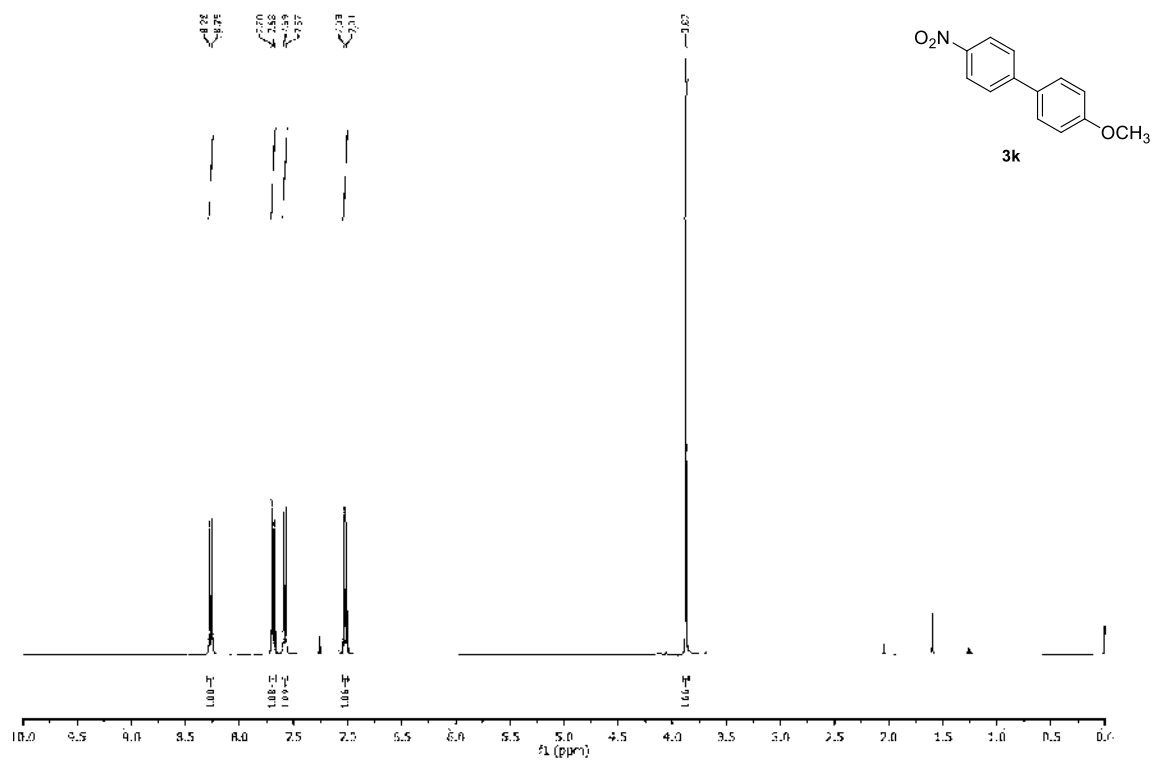


Figura 54. 1H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (3k)

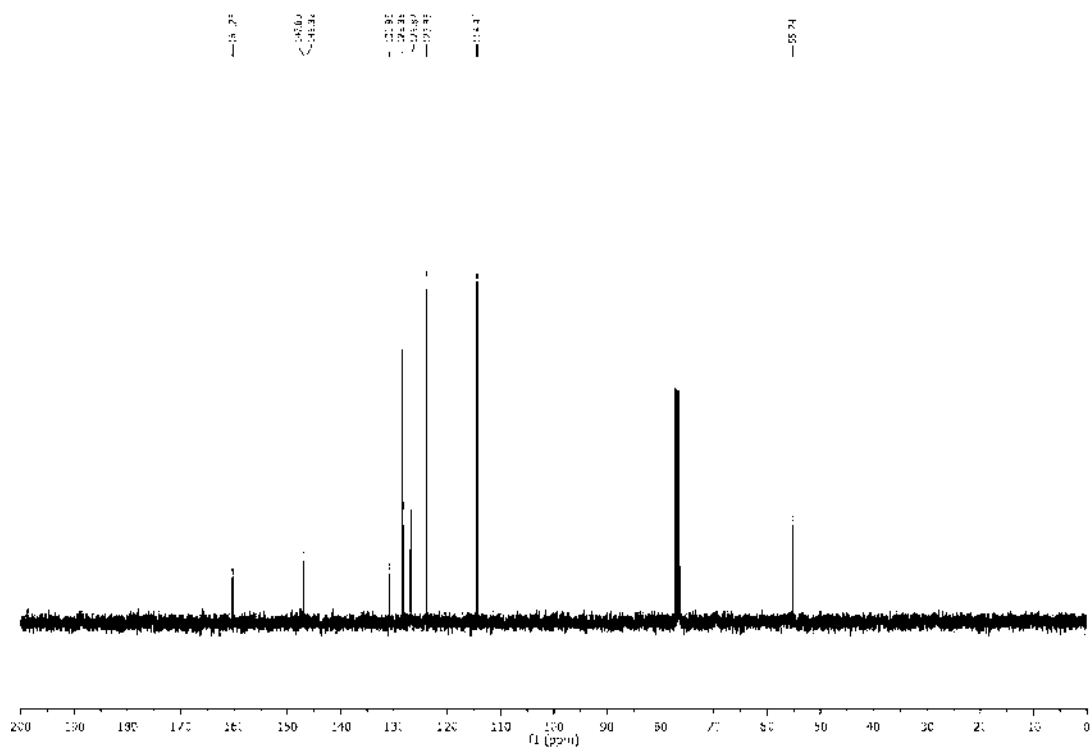
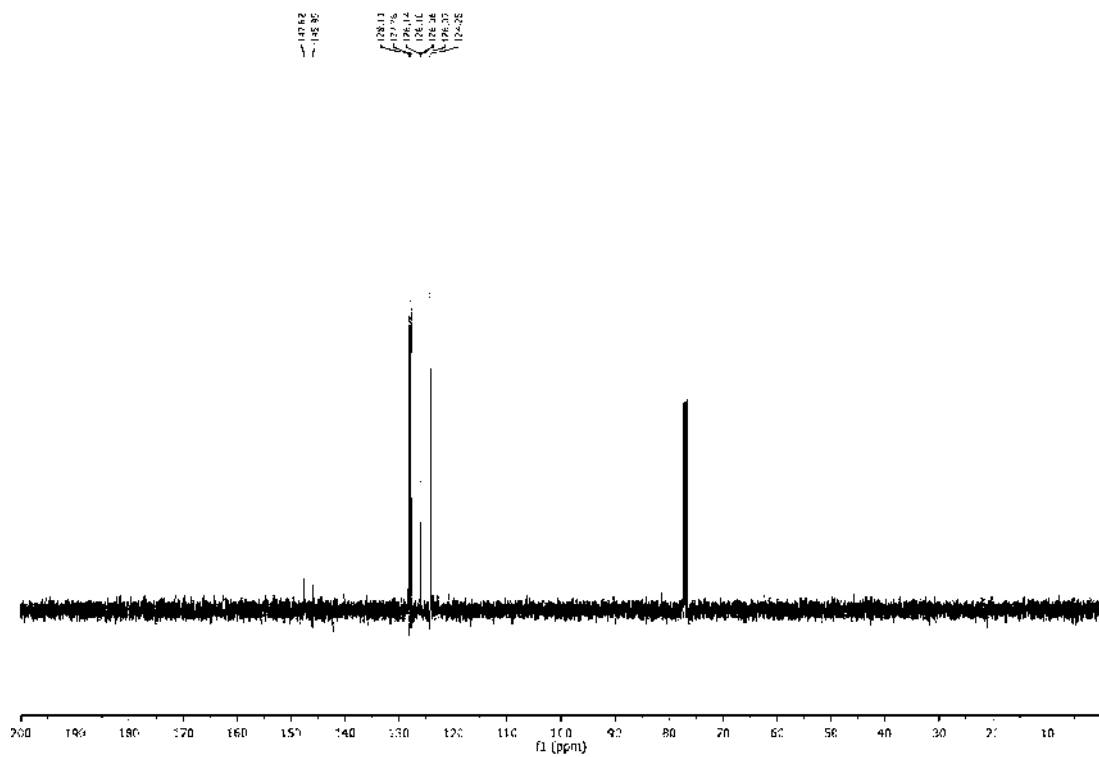
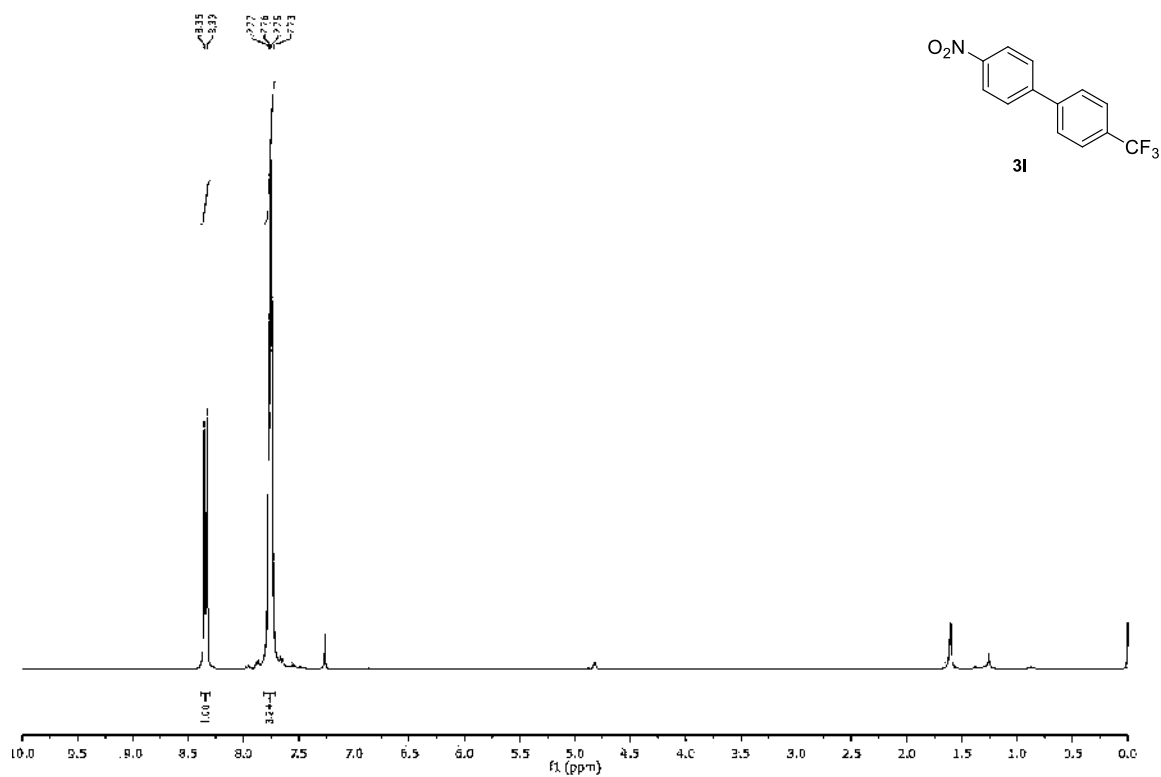


Figura 55. 13C-NMR (101 MHz, CDCl₃), 4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (3k)



11. Colección de espectros de acoplamientos de Sonogashira

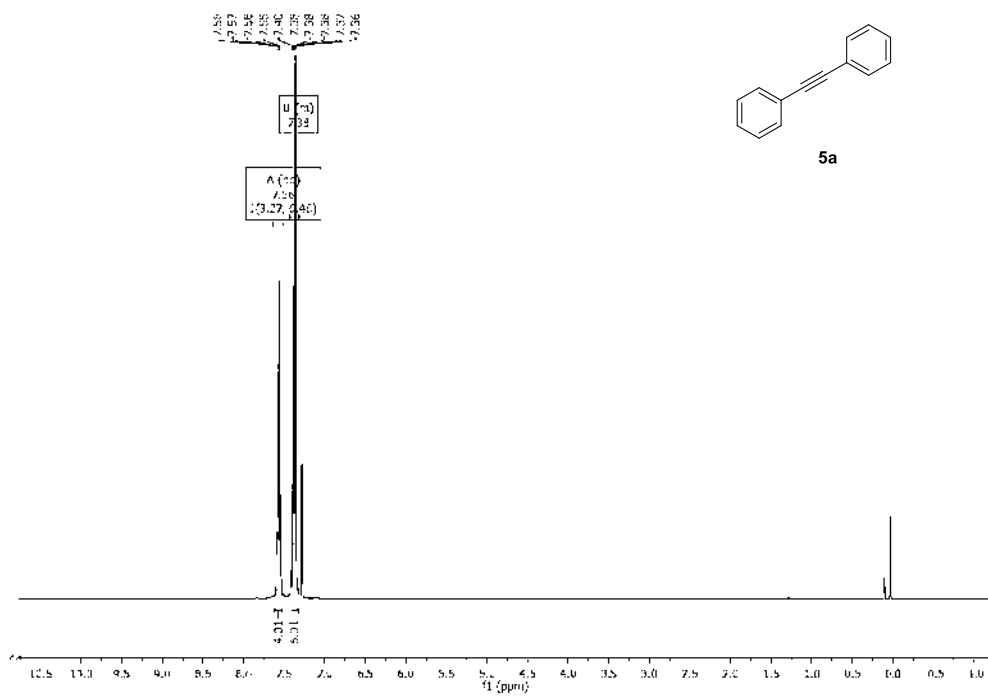


Figura 58. 1,2-difeniletino (**5a**), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

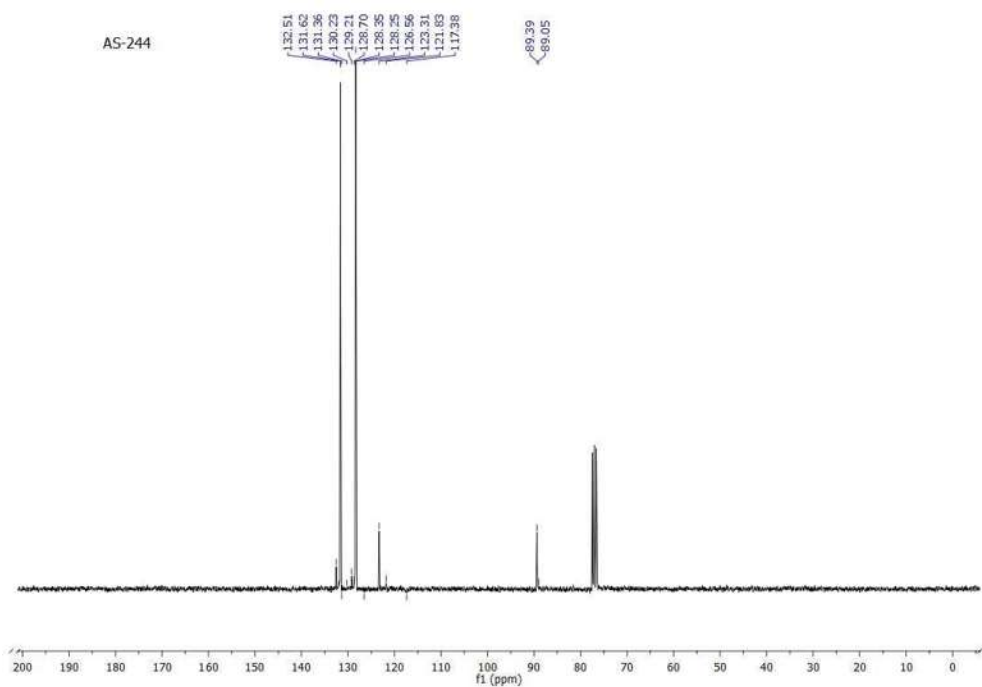


Figura 59. 1,2-difeniletino (**5a**), $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)

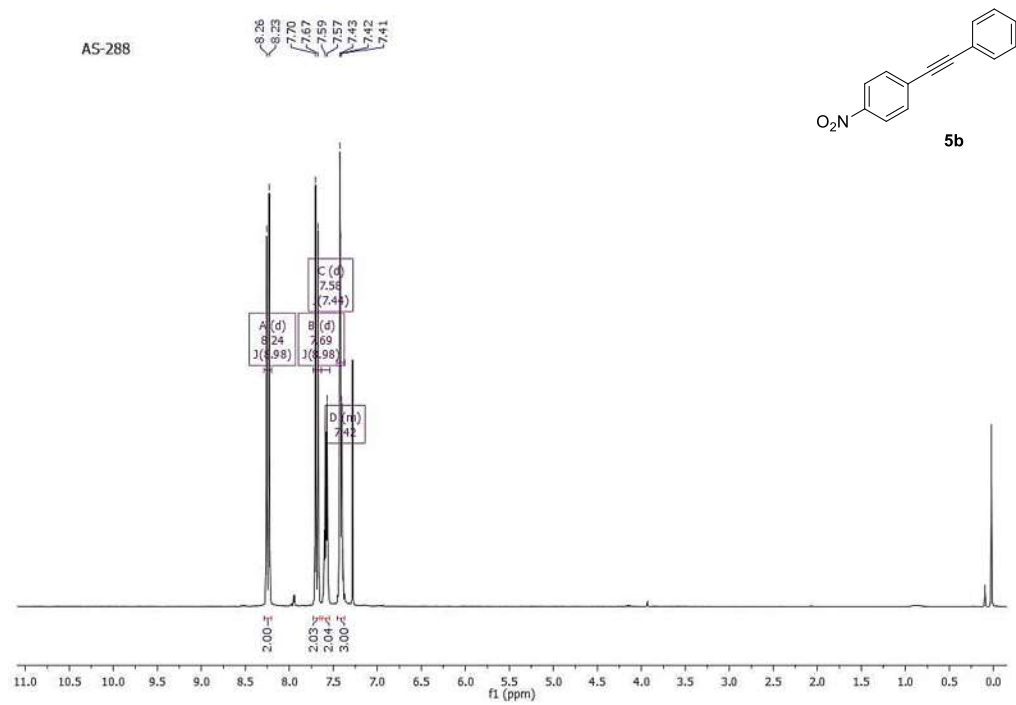


Figura 60. 1-nitro-4-(feniletinil)benceno (**5b**), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

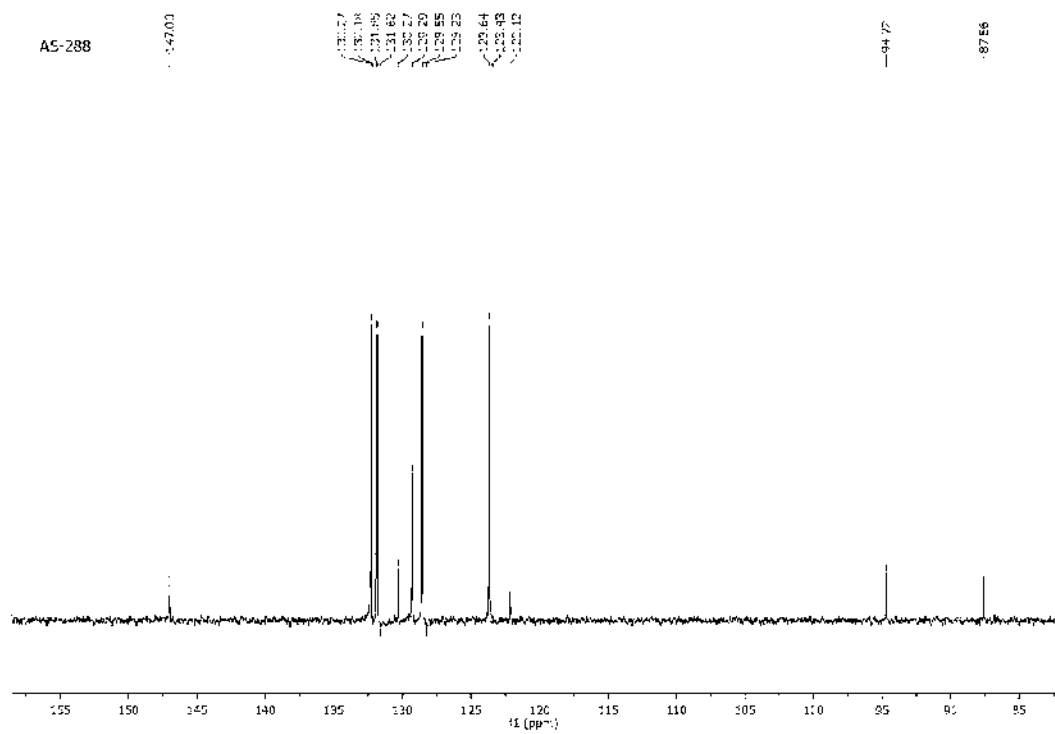


Figura 61. 1-nitro-4-(feniletinil)benceno (**5b**); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

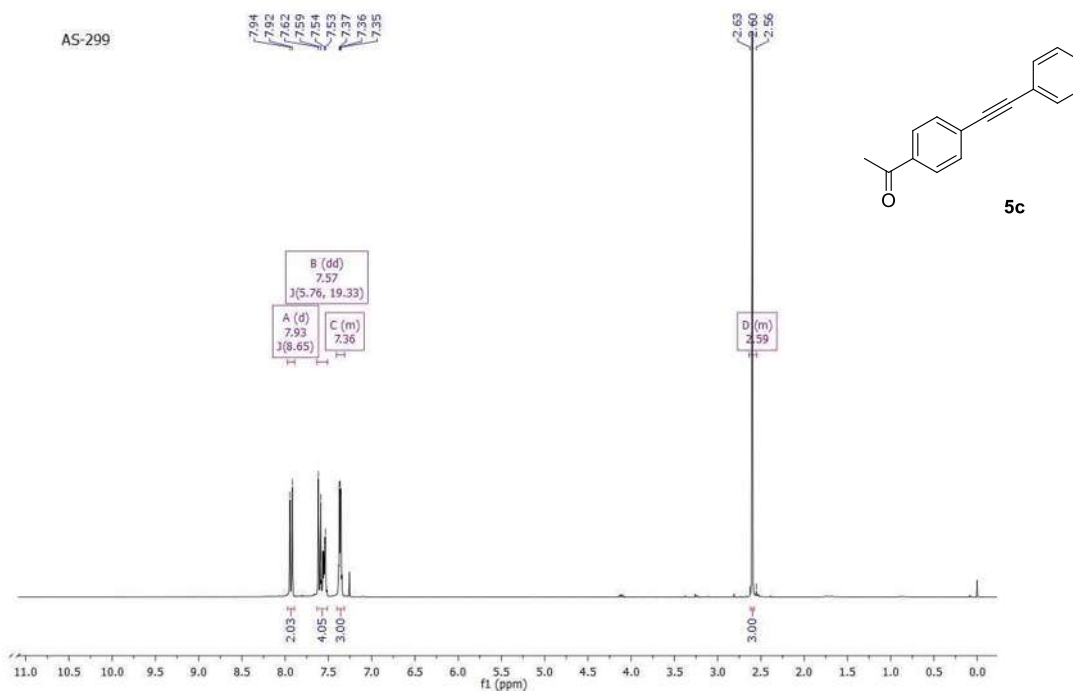


Figura 62.1-(4-(feniletinil)fenil)etanona (**5c**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

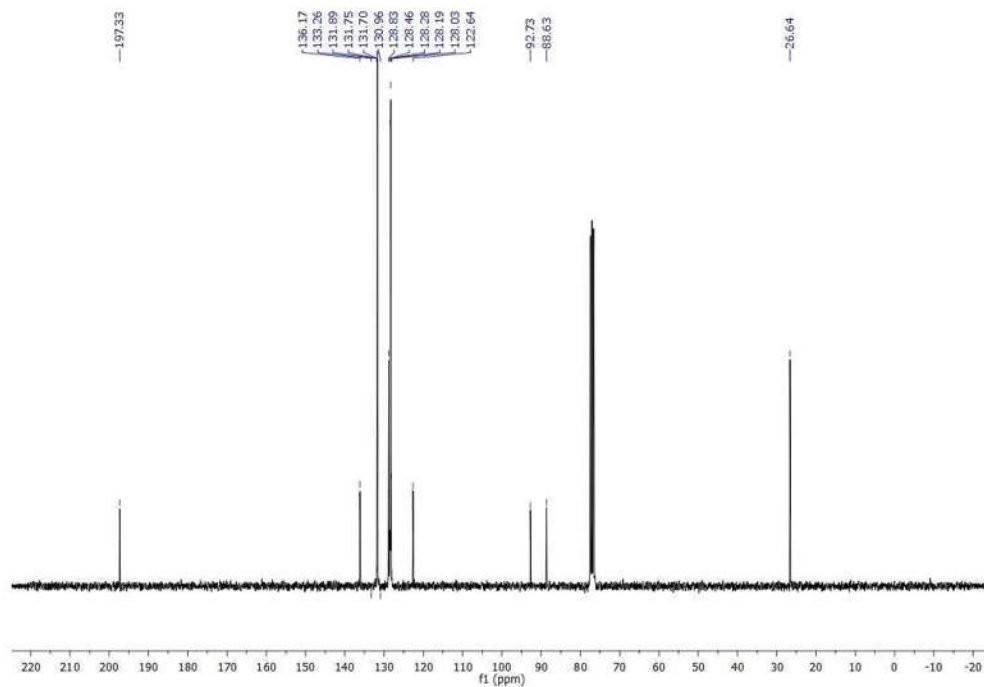


Figura 63.1-(4-(feniletinil)fenil)etanona (**5c**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

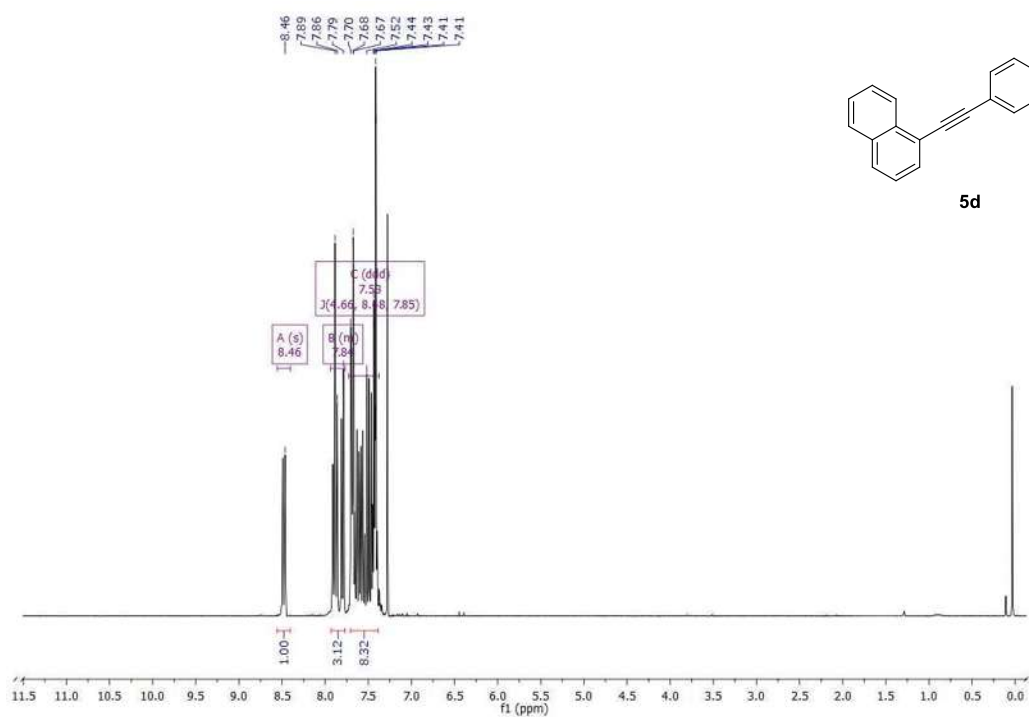


Figura 64.1-(feniletinil)naftaleno (**5d**) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

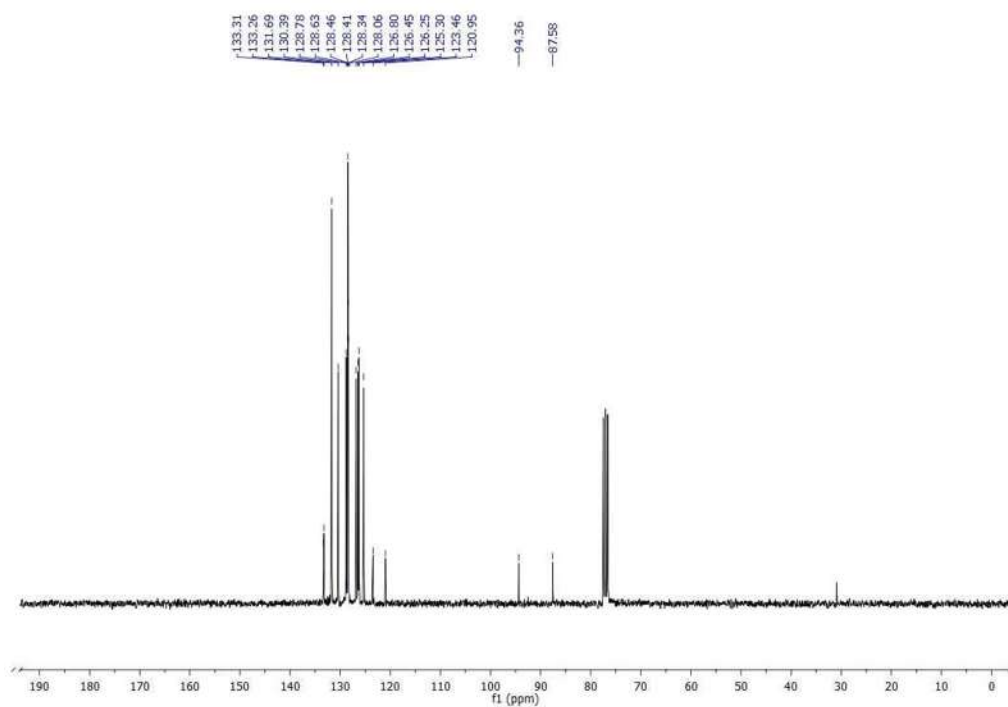


Figura 65.1-(feniletinil)naftaleno (**5d**) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

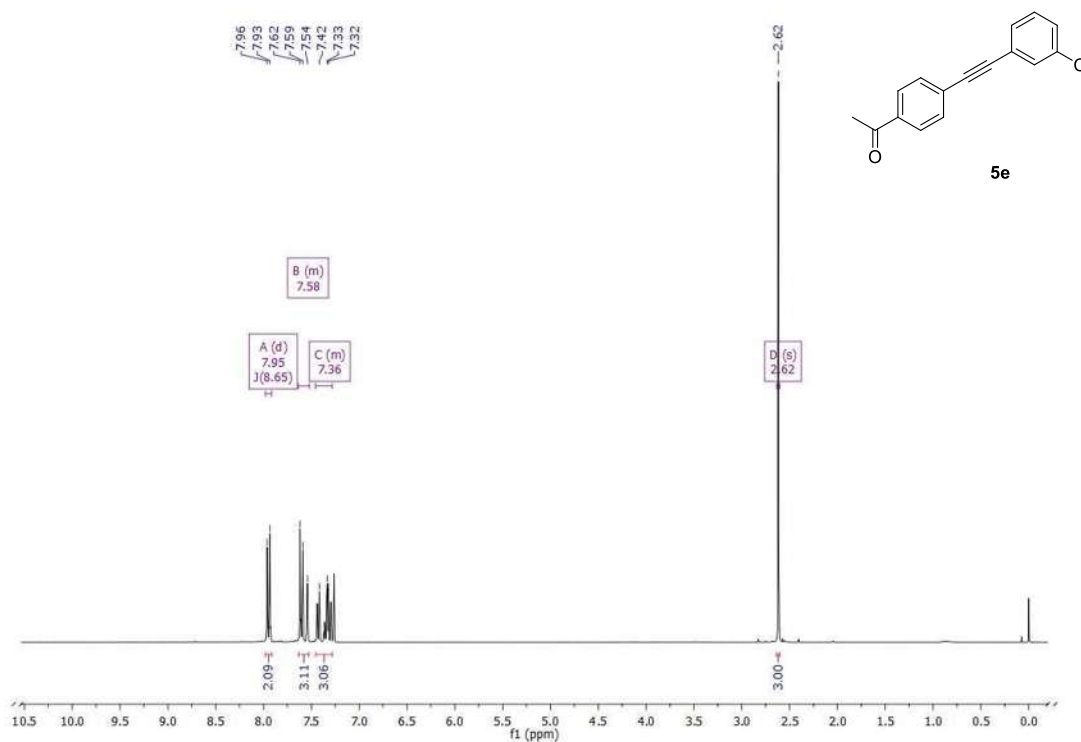


Figura 66.1-(4-((3-clorofenil)etnil)fenil)etanona (**5e**), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

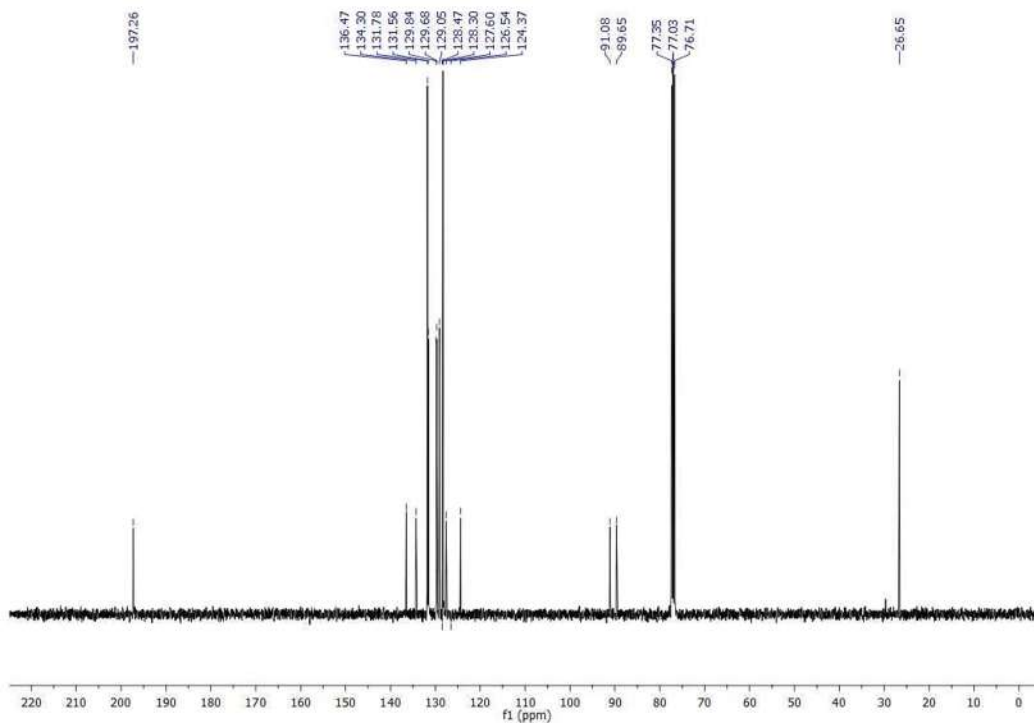


Figura 67.1-(4-((3-clorofenil)etnil)fenil)etanona (**5e**), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

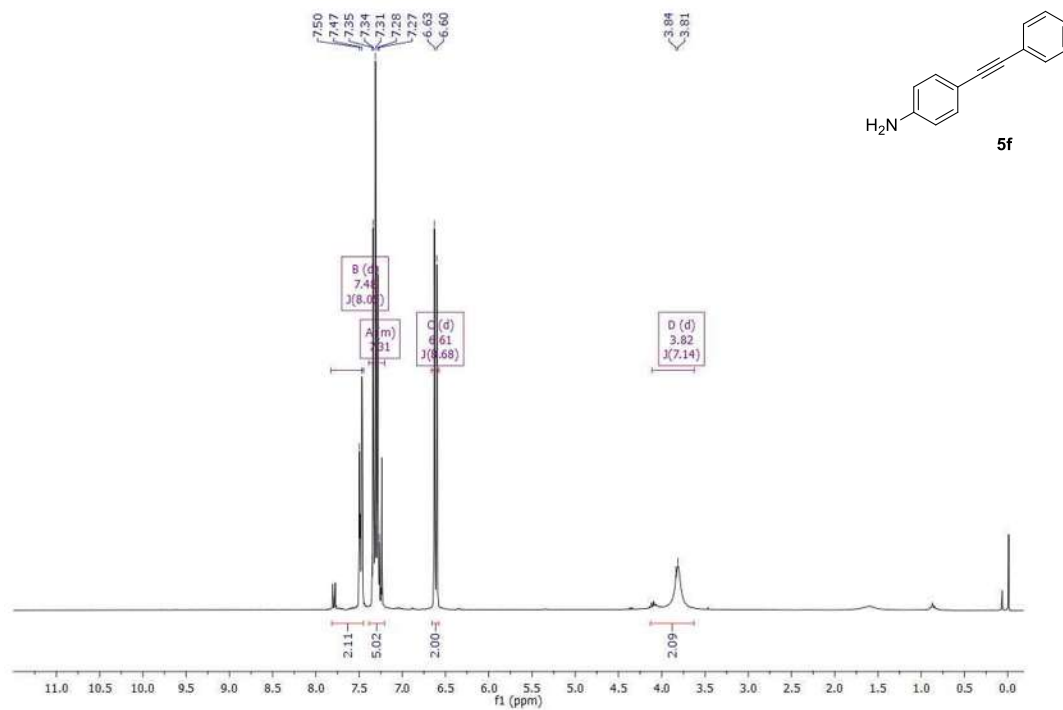


Figura 68. 4-(feniletinil)anilina (5f), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

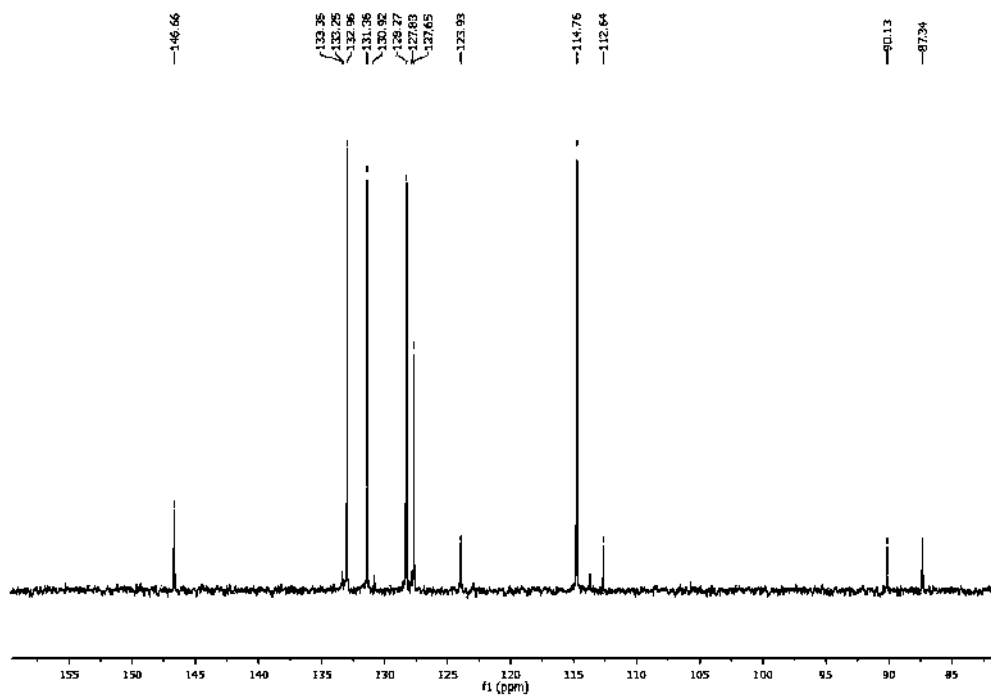


Figura 69. 4-(feniletinil)anilina (5f), ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3)

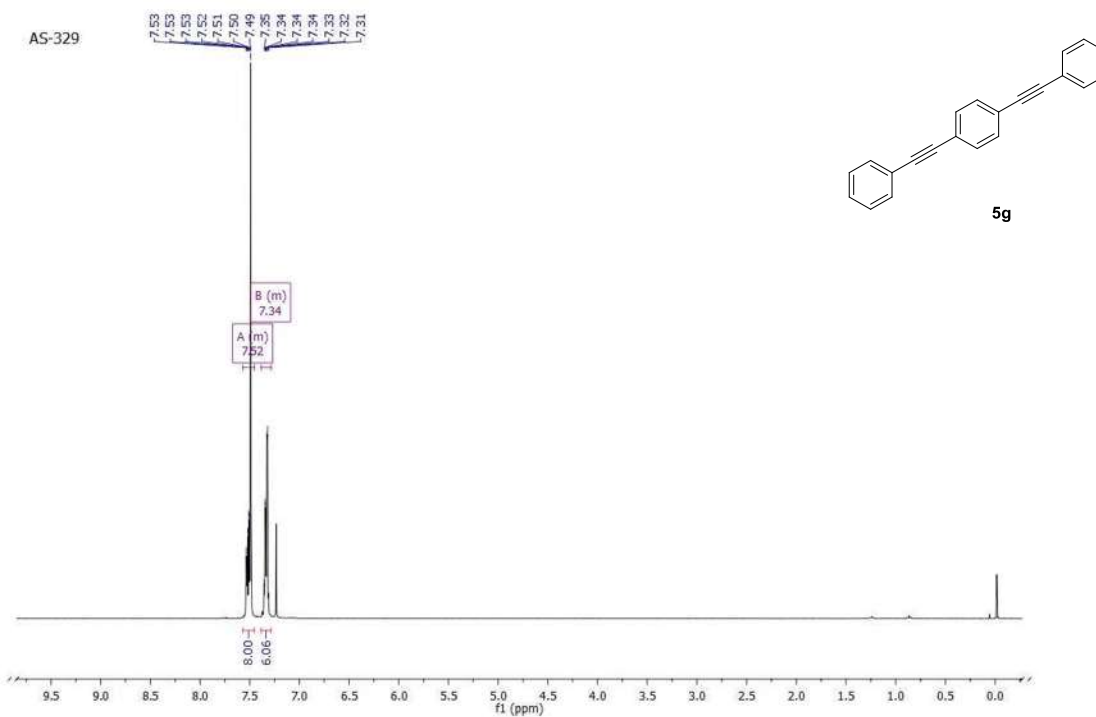


Figura 70. 1,4-bis(feniletinil)benceno (**5g**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

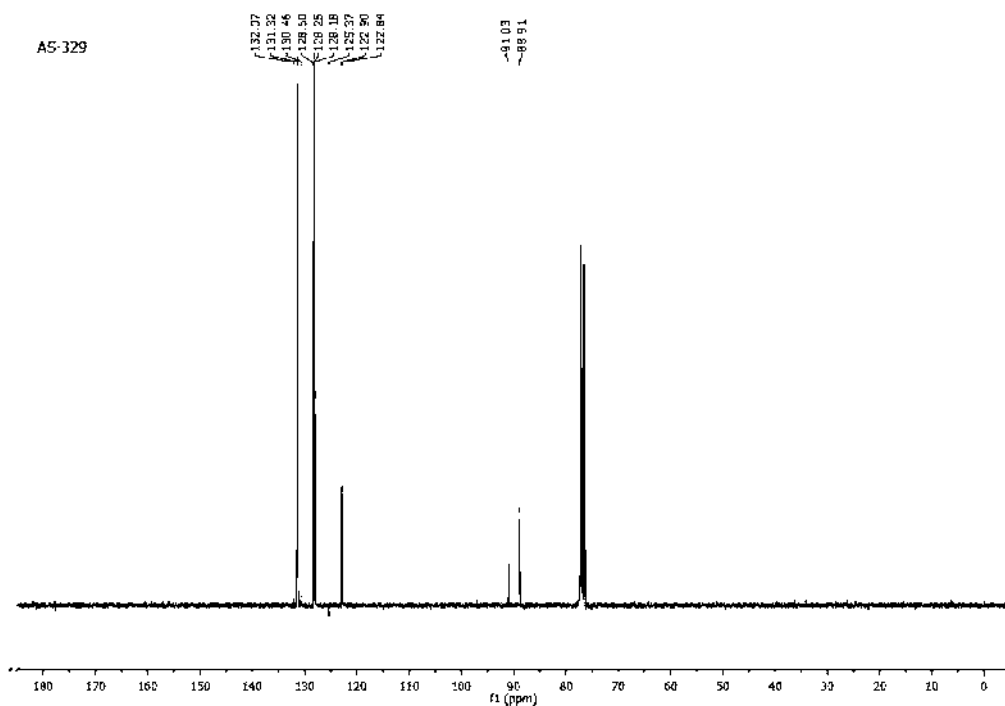


Figura 71. 1,4-bis(feniletinil)benceno (**5g**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

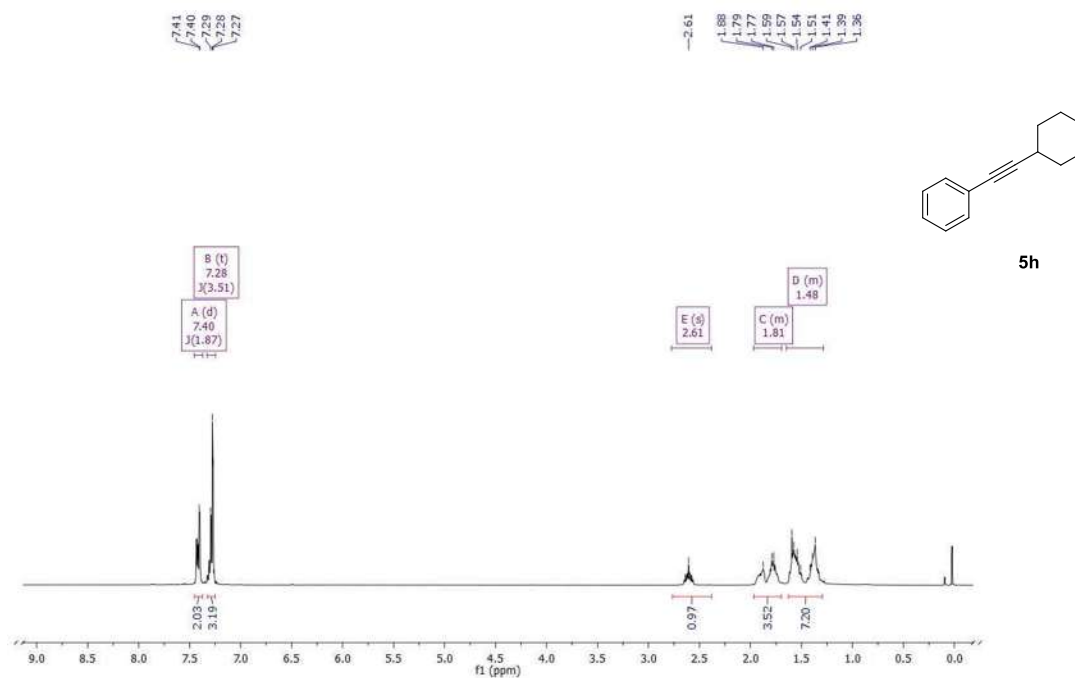


Figura 72. (ciclohexiletinil)benceno (**5h**), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

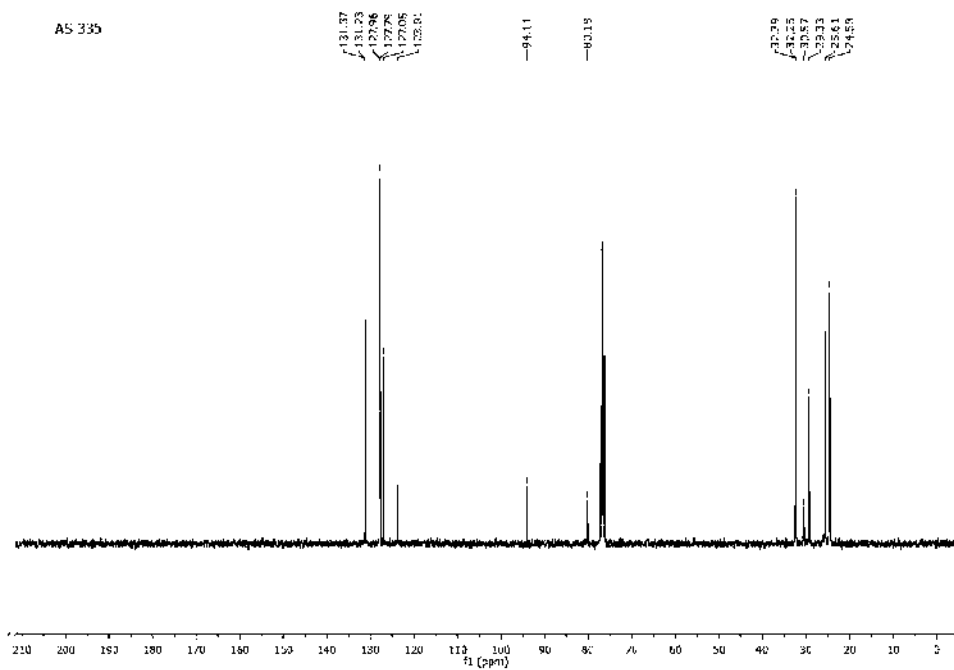


Figura 73. (ciclohexiletinil)benceno (**5h**), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)

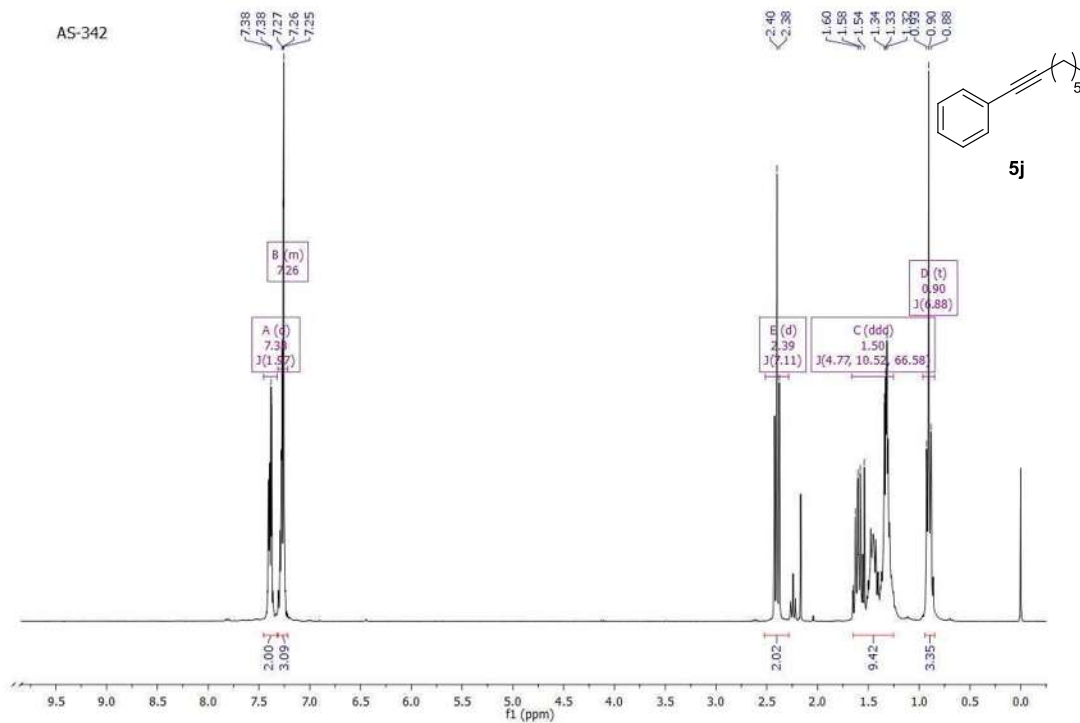


Figura 76. but-1-in-1-ilbenceno (5j), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

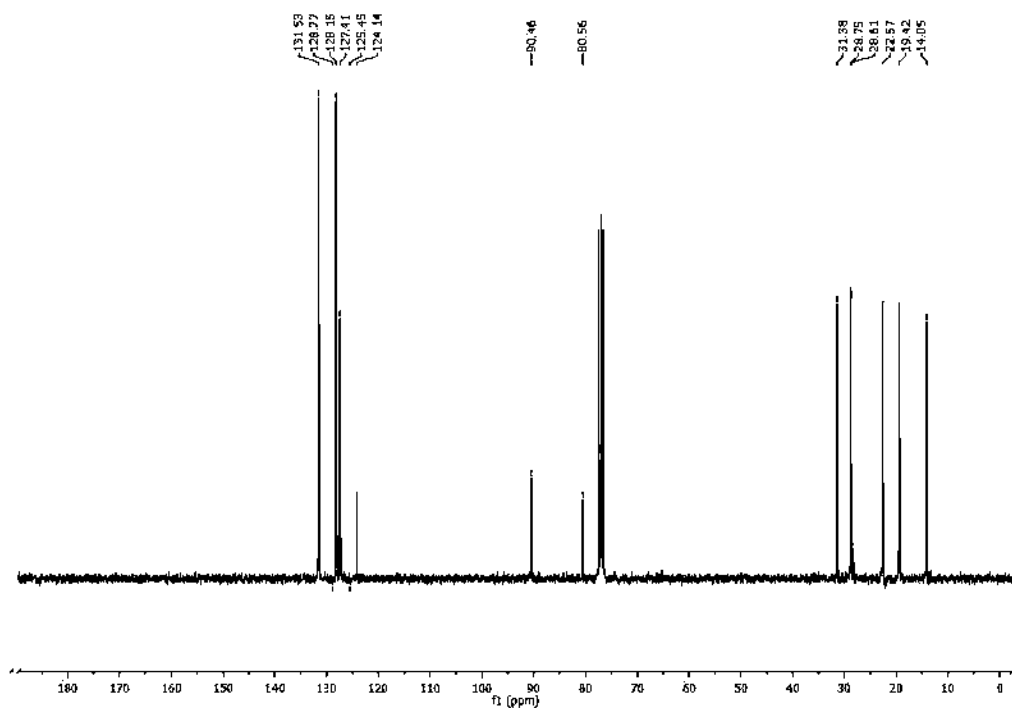


Figura 77. but-1-in-1-ilbenceno (5j), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

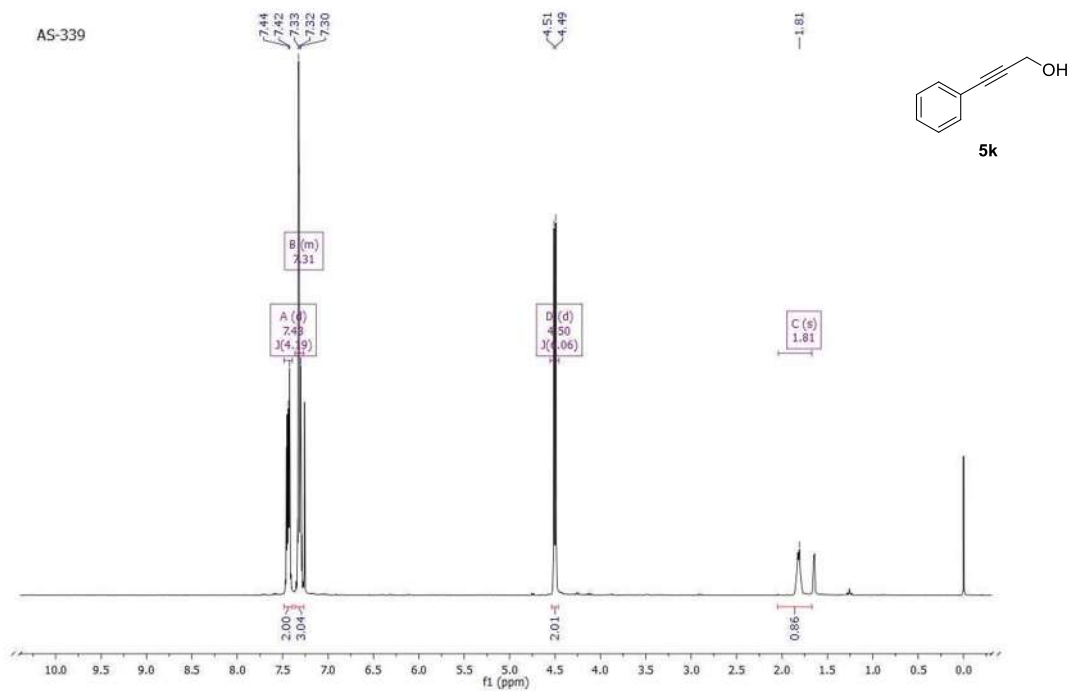


Figura 78. 3-fenilprop-2-in-1-ol (**5k**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

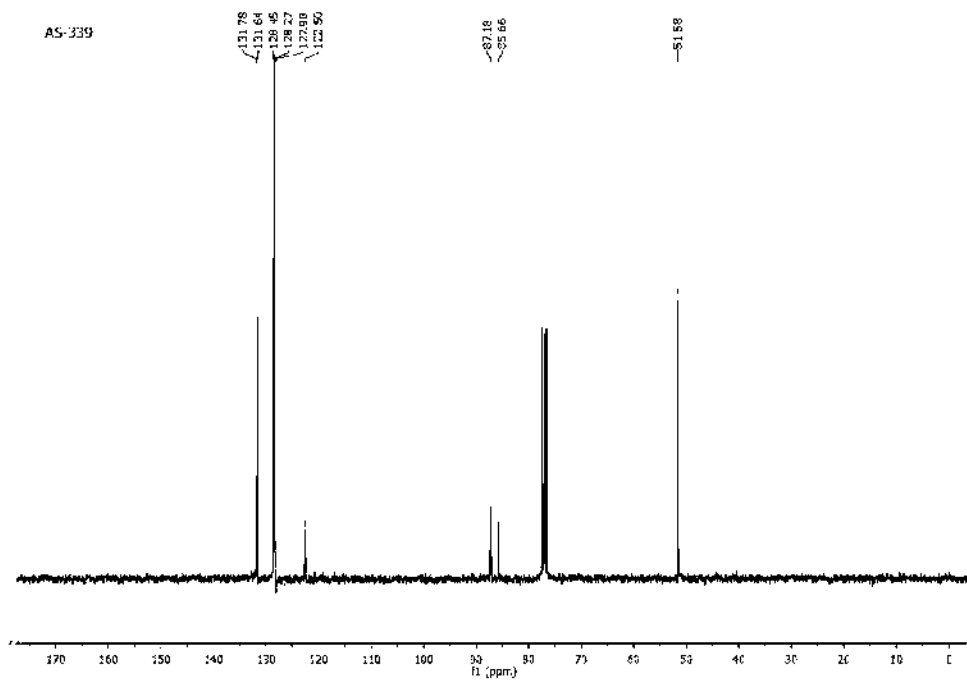


Figura 79. 3-fenilprop-2-in-1-ol (**5k**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

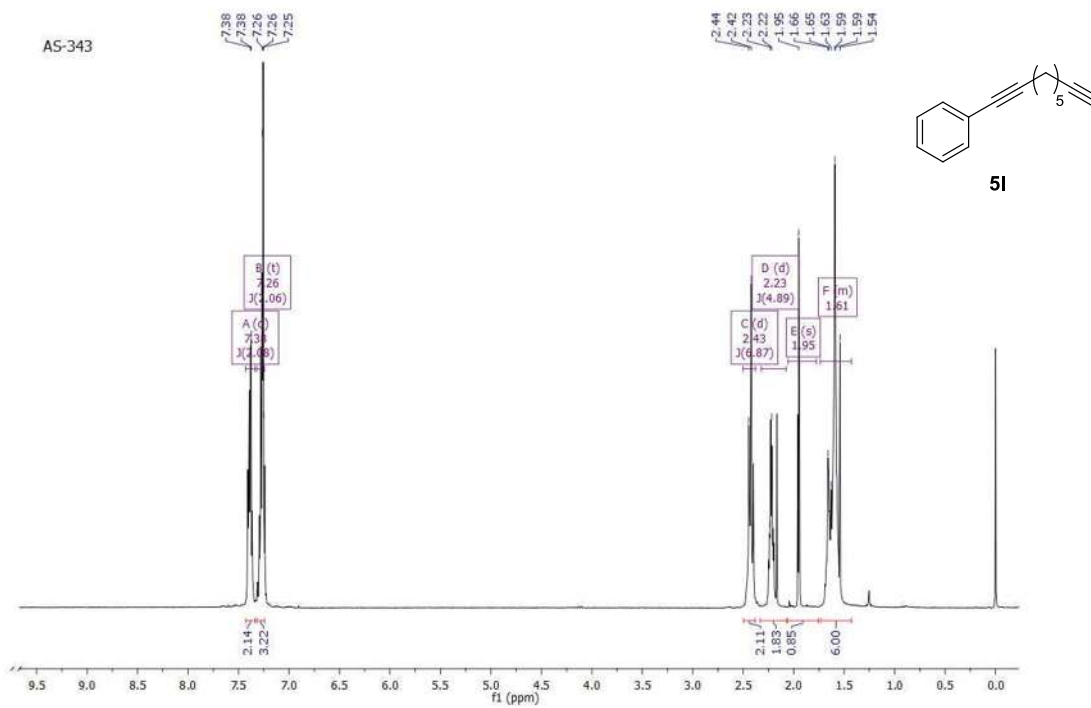


Figura 80 .penta-1,4-diin-1-ilbenceno (**5I**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

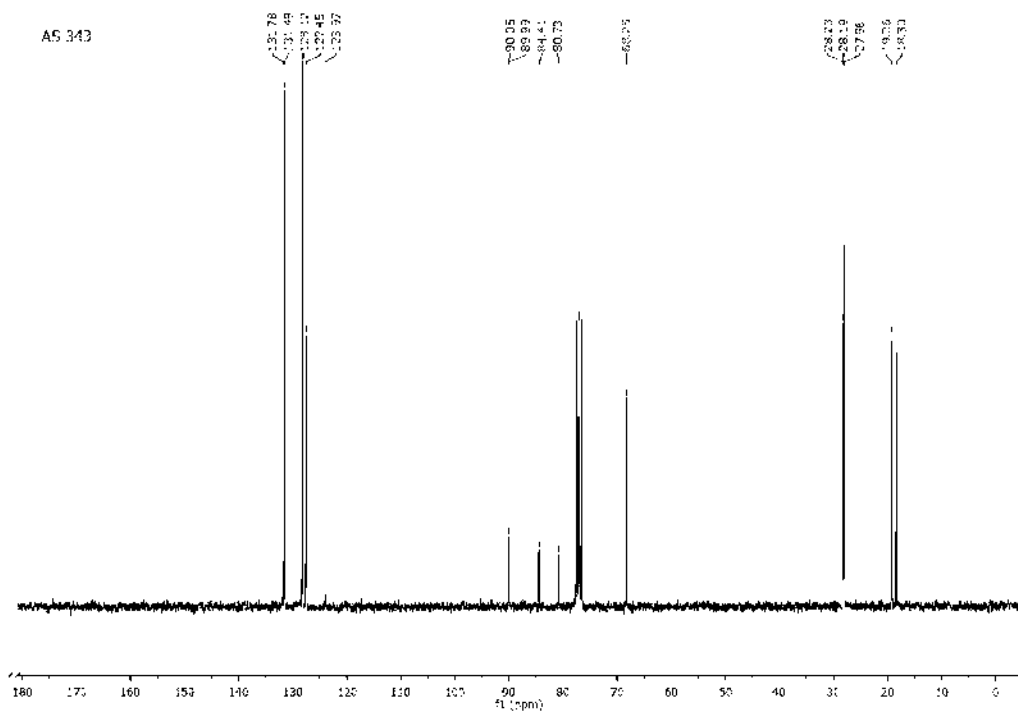


Figura 81 .penta-1,4-diin-1-ilbenceno (**5I**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

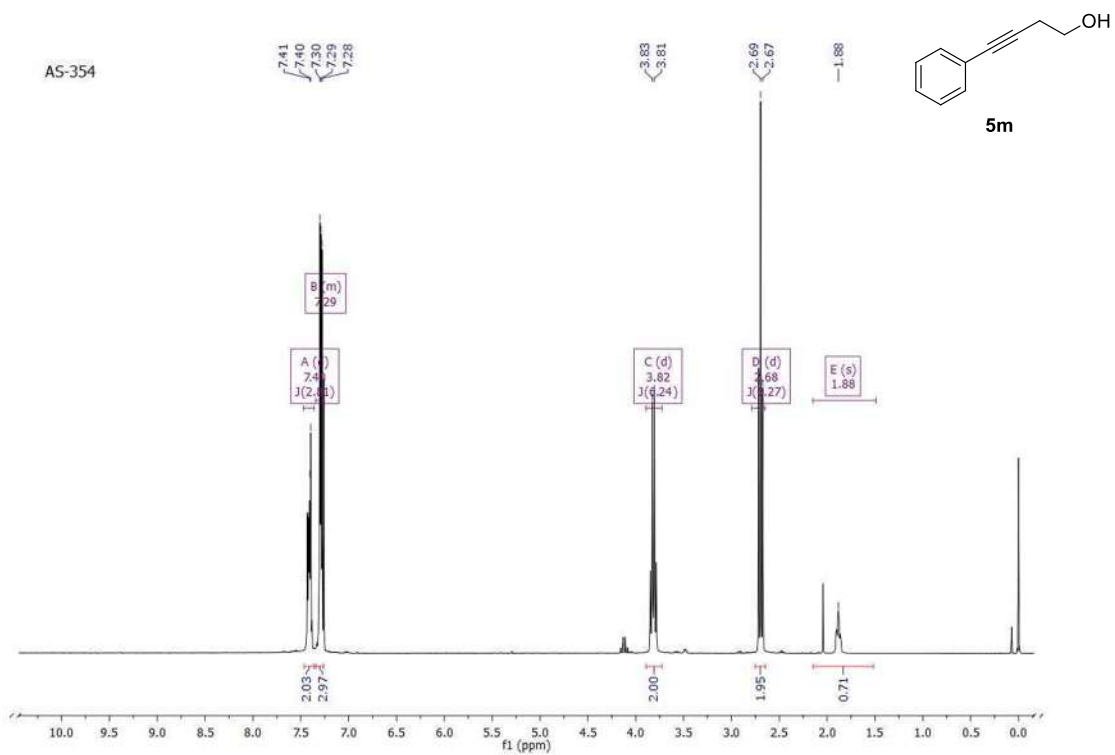


Figura 82. 4-fenilbut-3-in-1-ol (**5m**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

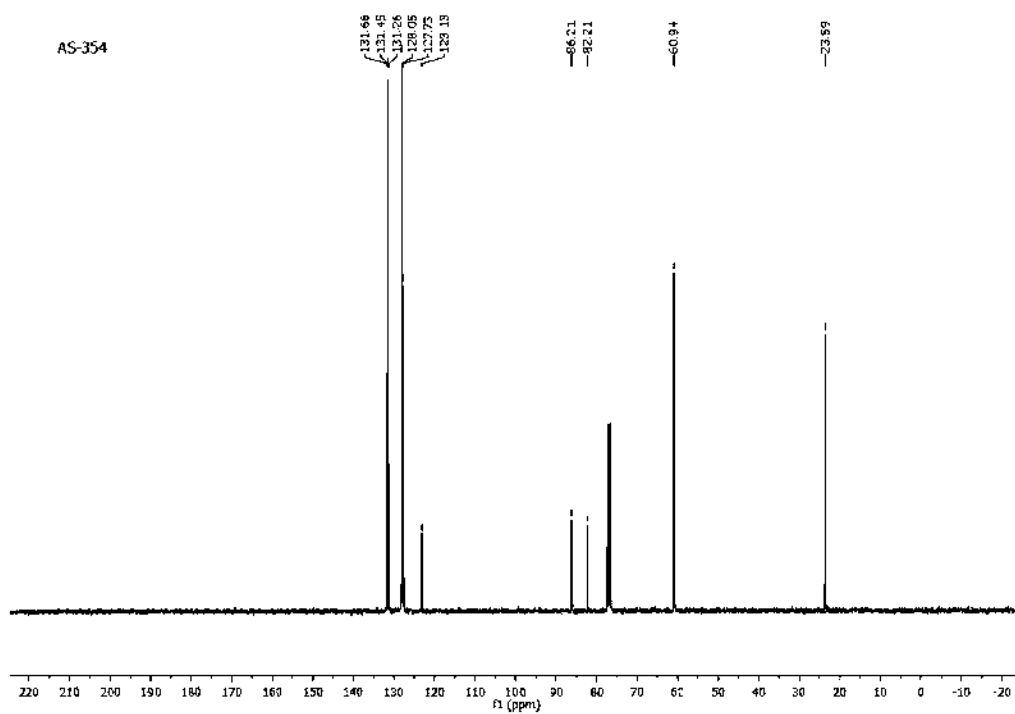


Figura 83. 4-fenilbut-3-in-1-ol (**5m**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

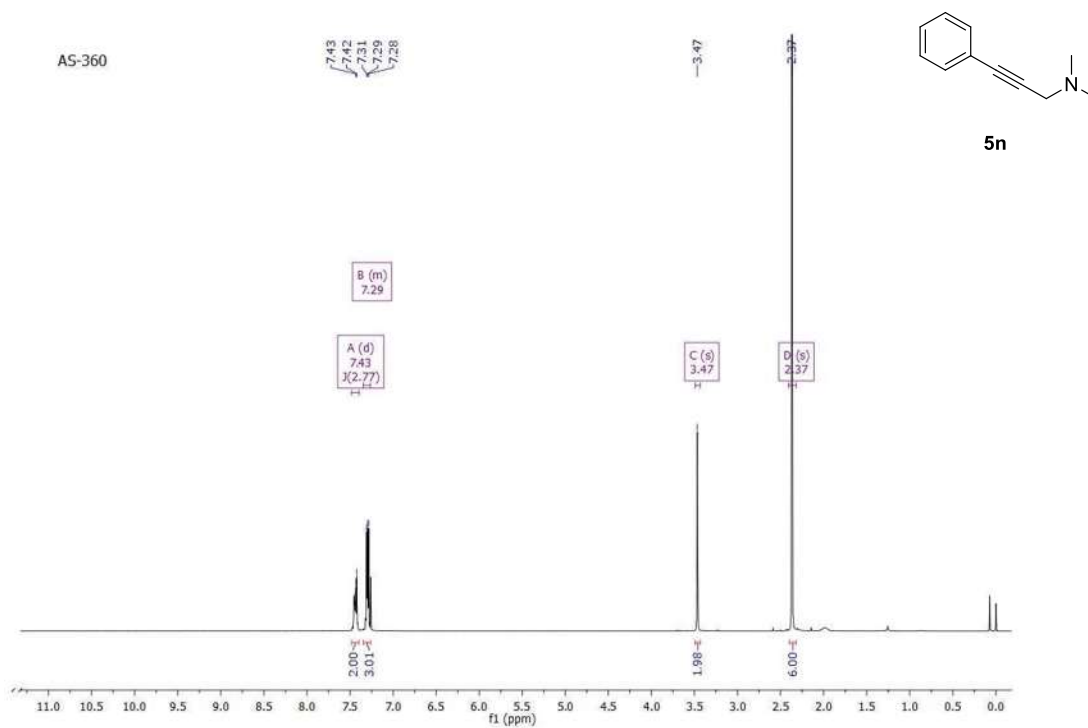


Figura 84. N,N-dimetil-3-fenilprop-2-in-1-amina (**5n**), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

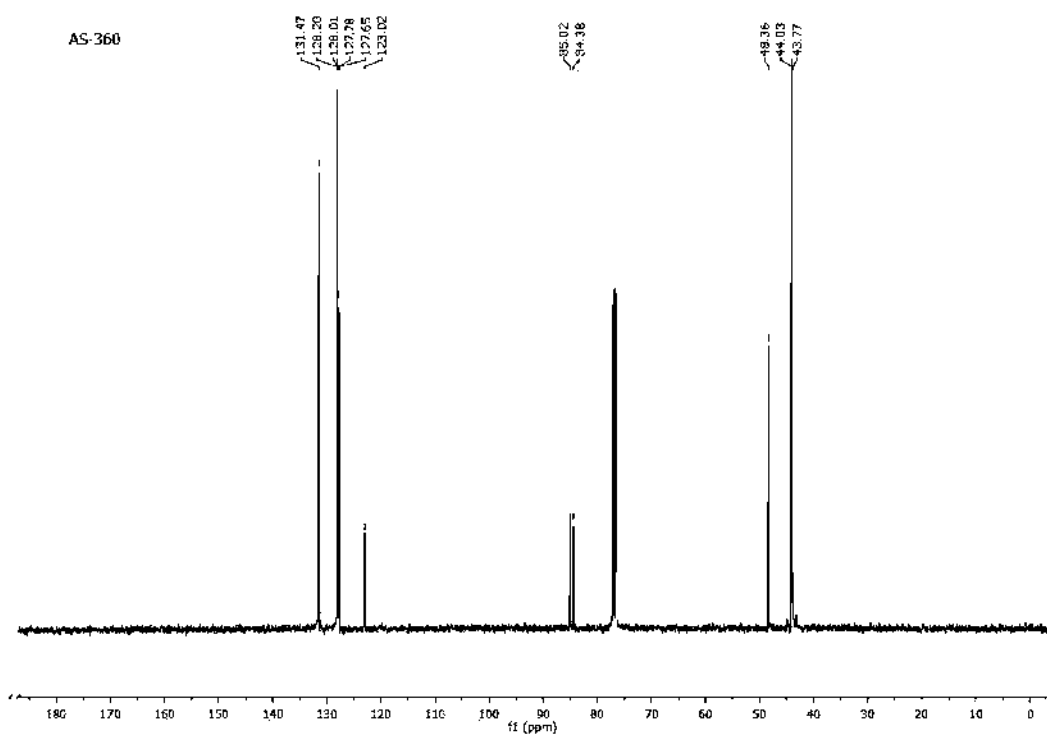


Figura 85. N,N-dimetil-3-fenilprop-2-in-1-amina (**5n**), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)

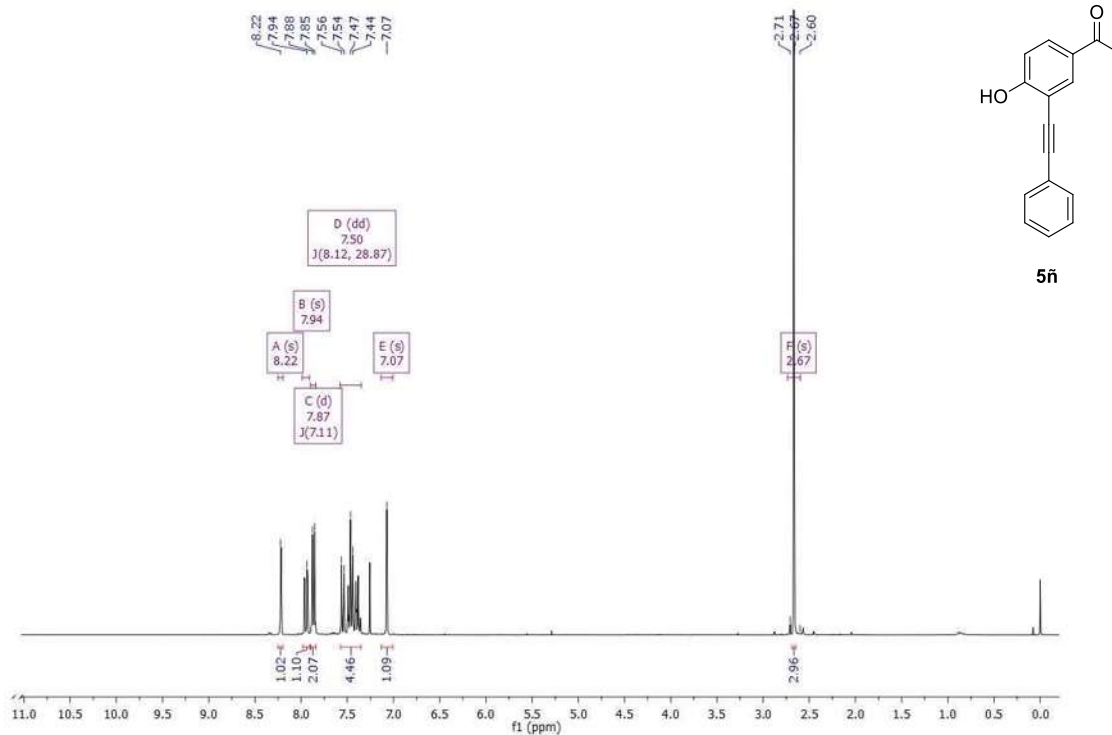


Figura 86. 1-(4-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)etanona (**5ñ**), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

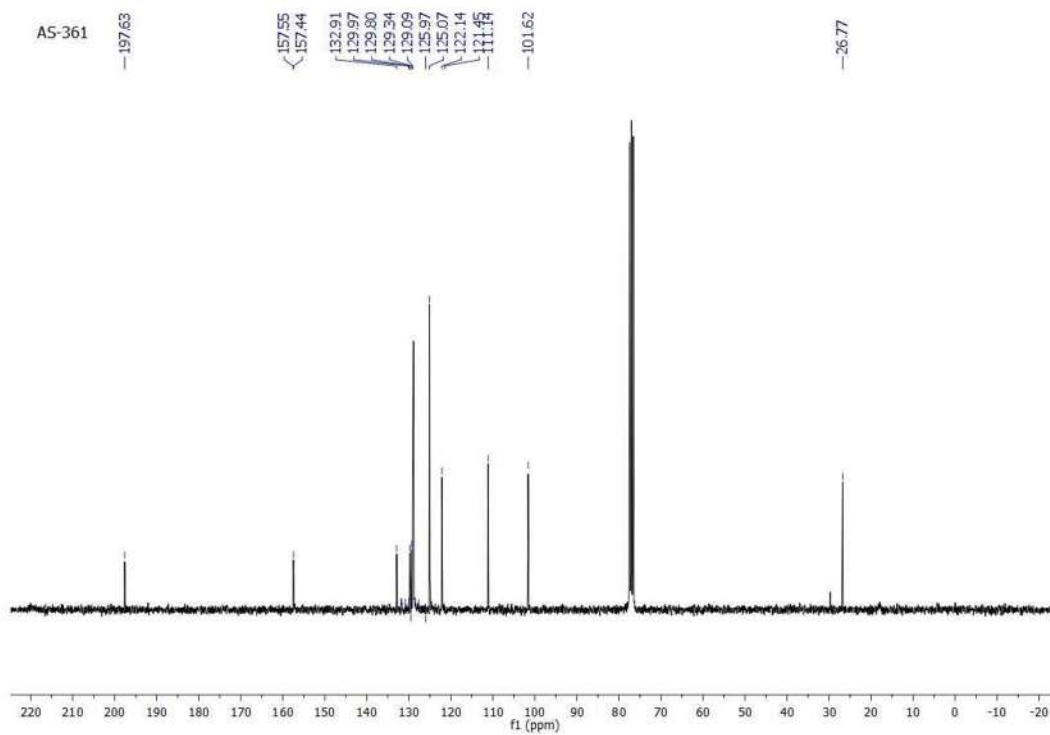


Figura 87. 1-(4-hidroxi-3-(feniletinil)fenil)etanona (**5ñ**), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)