



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Química Sintética e Industrial

Estudios de eliminación reductora y catálisis en níquel

Autor: Jaime Ponce de León Pintado

Tutores: Estefanía Gioria

Jesús M^a Martínez de Ilarduya

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
2.1 Ligandos empleados en los estudios de eliminación reductora	15
2.2 Precursores de níquel	19
2.3 Elección del precursor óptimo de níquel	22
2.4 Estudio cualitativo del proceso de eliminación reductora	25
2.4.1 <i>Ensayos con XantPhos</i>	25
2.4.2 <i>Ensayo con SPhos</i>	27
2.4.3 <i>Ensayos con ^tBuBrettPhos, ^tBuXPhos y CyXPhos</i>	28
2.4.4 <i>Ensayos con 4,4'-diR-2,2'-bipiridinas</i>	30
2.4.5 <i>Ensayos con ligandos tipo fosfina-olefina (PEWO)</i>	31
2.5 Medidas de las energías de activación de los procesos de eliminación reductora: Una escala de capacidad de los ligandos para inducir acoplamientos.	34
2.6 Reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por níquel	39
3. CONCLUSIONES	45
4. PARTE EXPERIMENTAL	47
4.1 Condiciones generales	47
4.2 Síntesis del ligando F-Et-PEWO2	48
4.3 Síntesis de complejos precursores de níquel	50
4.4 Metodología del estudio cualitativo de eliminación reductora	51
4.5 Metodología para la determinación de constantes cinéticas	51
4.6 Condiciones catalíticas generales	53
5. ANEXO I: DATOS CRISTALOGRAFICOS	55
6. ANEXO II: GRÁFICOS DE LOS AJUSTES CINÉTICOS	69
7. ABREVIATURAS	71
8. LISTADO DE COMPUESTOS	73
9. LISTADO DE FIGURAS, TABLAS Y ESQUEMAS	75

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono (C-C) catalizadas por paladio (Figura 1) tienen una enorme utilidad en la síntesis de moléculas y en las últimas décadas se han convertido en una herramienta fundamental tanto en los laboratorios de las Universidades y Centros de Investigación como en la industria farmacéutica y en otros sectores de la Química Fina. La importancia de dichas reacciones se ha reconocido con la concesión del Premio Nobel de Química en el año 2010 a tres de los principales investigadores en esta área: Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki.¹ Sin embargo, a pesar del desarrollo experimentado utilizando estas reacciones, todavía existe un amplio margen de mejora que incluye la superación de algunos retos como son el conseguir acoplamientos eficaces de grupos especialmente exigentes y el diseñar protocolos experimentales más sostenibles. Respecto al primer reto se puede citar que la formación de enlaces C-C cuando uno de los grupos (o ambos) es un grupo alquilo o un fragmento fluorado o bien cuando ambos grupos son bastante voluminosos presenta notables dificultades con los sistemas catalíticos convencionales.

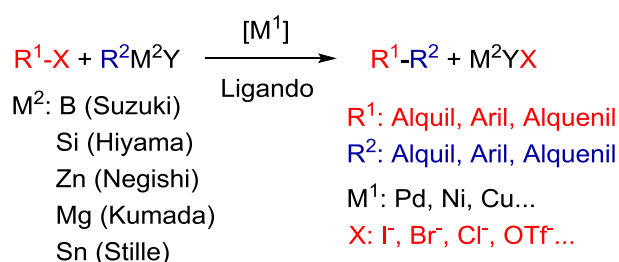


Figura 1. Esquema general para una reacción de acoplamiento cruzado.

Para mejorar las reacciones más dificultosas se han empleado catalizadores metálicos que contienen ligandos voluminosos, como por ejemplo fosfinas² y carbenos,³ con los que se han superado algunos de los inconvenientes existentes. Sin embargo, sigue siendo necesario introducir nuevas mejoras para aumentar los rendimientos de los productos buscados, la

¹ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

² a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 3387–3388. b) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696. c) Cho, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6552–6555. d) Doherty, S.; Knight, J.; Ward, N.; Birrner, D.; Wills, C.; McFarlane, W.; Clegg, W.; Harrington, R. *Organometallics* **2013**, *32*, 1773–1788. e) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9758–9769.

³ Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314–3332.

selectividad de las reacciones y la estabilidad de los catalizadores y, a su vez, disminuir el coste de los ligandos para que su uso sea viable a nivel industrial. Por ello la síntesis de nuevos ligandos para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición es un tema de gran interés en la actualidad.

El conocimiento de las etapas de las reacciones de acoplamiento cruzado (Figura 2) y el estudio pormenorizado de las mismas ha demostrado que cada una de ellas puede ser la etapa determinante de la velocidad de la reacción (dependiendo de los reactivos, ligandos y disolvente utilizados).⁴ Por ello es muy importante identificar, en el caso de los acoplamientos difíciles, cuál es la etapa (o etapas) del correspondiente ciclo catalítico cuya energía de activación es superior a la esperada para grupos convencionales. Además, también es importante conocer la reversibilidad de las diferentes etapas. Generalmente, la eliminación reductora, que es la etapa en la que se crea el nuevo enlace C–C, es irreversible y puede actuar desplazando los equilibrios de las etapas anteriores. Ahora bien, si esta etapa es excesivamente lenta, la eficacia del acoplamiento será menor, pudiéndose producir además procesos laterales como por ejemplo la β -H eliminación (cuando están involucrados restos alquílicos que presentan hidrógenos en posición β) o las transmetalaciones no deseadas que derivarían en la formación de otros productos diferentes a los que se pretendían obtener.

Diversos estudios,⁵ entre ellos uno teórico-experimental realizado en el CINQUIMA,⁶ han probado que la coordinación al paladio de olefinas con grupos atractores de densidad electrónica (EWO) rebaja notablemente la energía de activación del proceso de eliminación reductora (donde se forma el enlace C–C). Sin embargo, el uso de estas olefinas en reacciones de acoplamiento tiene un efecto negativo al estabilizar los intermedios de Pd(0) y dificultar la adición oxidante que debería ocurrir para continuar el ciclo catalítico.⁷ Además, puesto que la olefina es un aditivo externo, es necesario emplear grandes cantidades respecto al catalizador para que se produzca la interacción con el mismo. Esto se debe a que, si bien la interacción de las olefinas con Pd(0) es muy fuerte, ésta no es tan favorable cuando

⁴ Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.

⁵ Fairlamb, I. J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3645–3656.

⁶ Pérez-Rodríguez, M.; Braga, A. A. C.; García-Melchor, M.; Pérez-Temprano, M. H.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; de Lera, A. R.; Álvarez, R.; Maseras, F.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3650–3657.

⁷ Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Ilarduya, J. M. *Chem. Commun.* **2001**, 339–340.

hablamos de complejos de Pd(II), ya que existe una menor retrodonación del metal al ligando. Así, se busca forzar esa coordinación energéticamente desfavorable.

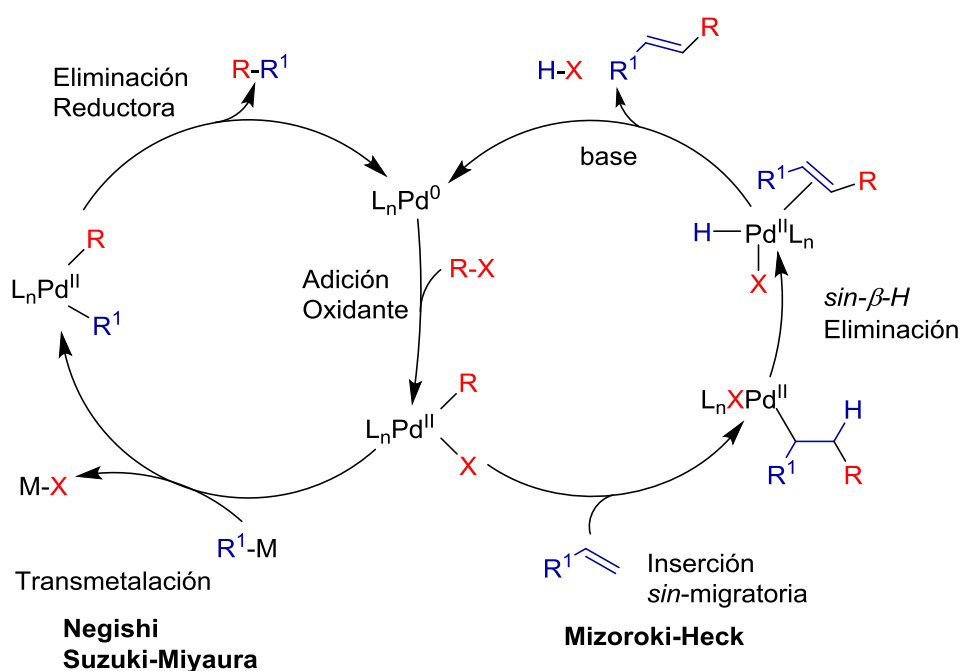


Figura 2. Ciclo catalítico para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio.

Tomando en consideración estos factores se diseñó y se sintetizó un ligando híbrido *F-Ph-PEWO2* (Figura 3), que combina un extremo fosfina (PPh_2) con una olefina electroattractora (*EWO*: Electron Withdrawing Olefin), favoreciendo la coordinación de la olefina, al actuar como quelato, en comparación con una olefina externa. El ligando es una variación de *Ph-PEWO2*, utilizado en la literatura con anterioridad,⁸ pero donde se emplea un arilo fluorado en el esqueleto del ligando. Esta modificación estabiliza la fosfina frente a la oxidación y la hace enormemente eficaz en los acoplamientos alquilo-arilo mediante la reacción de tipo Negishi, al prevenir los procesos competitivos de reducción (via β -H eliminación). Se ha podido demostrar que esa eficacia se debe a que *F-Ph-PEWO2* hace que el acoplamiento C–C se produzca mucho más rápidamente que la no deseada β -H eliminación, haciendo que esta última no compita con el acoplamiento.⁹

⁸ a) Luo, X.; Zhang, H.; Duan, H.; Liu, Q.; Zhu, L.; Zhang, T.; Lei, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4571–4574. b) Shi, W.; Luo, Y.; Luo X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713–14720. c) Zhang, H.; Luo, X.; Wongkhan, K.; Duan, H.; Li, Q.; Zhu, L.; Wang, J.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3823–3829.

⁹ Gioria, E.; Martínez-Illarduya, J. M.; García-Cuadrado, D.; Miguel, J. A.; Genov, M.; Espinet P. *Organometallics* **2013**, *32*, 4255–4261.

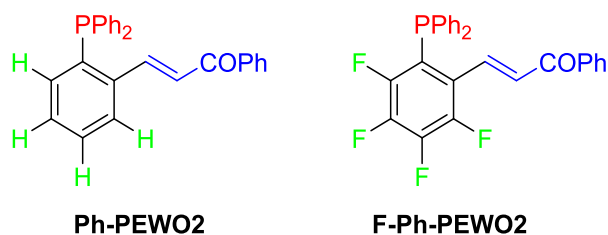


Figura 3. Ligandos híbridos fosfina-olefina con grupos atractores de densidad electrónica.

Recientemente, se ha diseñado un sistema de medida de velocidades de la eliminación reductora como etapa independiente para ligandos particularmente eficaces:¹⁰ las fosfinas sintetizadas por el grupo de Buchwald (^tBuXPhos, ^tBuBrettPhos), XantPhos, P(*o*-tol)₃, Ph-PEWO₂; que permite elaborar una escala de actividad de los mismos. A la vista de los resultados obtenidos, sabemos que *F-Ph-PEWO2* es unas 200 veces más rápida que *Ph-PEWO2*, y también más rápida que las demás citadas, a excepción de la primera de las de Buchwald. Con el apoyo de cálculos teóricos, estimamos que su actividad puede todavía ser mejorada. Aumentar la velocidad, es decir, rebajar la energía de activación del acoplamiento, permite no solo acoplar grupos difícilmente accesibles sino, sobre todo, conseguir acoplamientos a temperaturas más bajas y, de este modo, aumentar la selectividad del acoplamiento frente a otros procesos competitivos.

En el proceso de mejora de las reacciones de acoplamiento cruzado C–C también se contempla la sustitución del paladio por otros metales de actividad similar y menor coste. Este reto es difícil, ya que con el paladio se ha conseguido un balance óptimo que permite conjugar una catálisis muy eficiente con un control racional en el diseño de los catalizadores. Entre los posibles sustitutos destacan el níquel y el cobre, que también se han utilizado con anterioridad en algunas de dichas reacciones, aunque no han conseguido el alcance que posee el paladio. Centrándonos en el níquel, en la Figura 4 se recogen algunas de sus características básicas junto con las del paladio, que se comentarán a continuación. En ocasiones también se incluirán los datos de platino a efectos comparativos.

Una primera diferencia a tener en cuenta es la fortaleza de los enlaces M–C (en kcal/mol)^{11,12} (M = metal del grupo 10) que aumenta a medida que bajamos en el grupo 10: Ni–C (38.0–

¹⁰ Gioria, E.; del Pozo, J.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13276–13280.

¹¹ Macgregor, S. A.; Neave, G. W.; Smith, C. *Faraday Discuss.* **2003**, *124*, 111–127.

¹² Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 715–723.

51.1) < Pd–C (48.3–55.2) < Pt–C (60.8–66.5). Esta tendencia está de acuerdo con la mayor reactividad que muestran los compuestos organometálicos de níquel frente a los de paladio y platino. Esto es una ventaja para el diseño de catalizadores muy activos, pero supone un inconveniente en lo relativo al control de los procesos. Por otro lado, las energías de enlace níquel–alqueno y especialmente níquel–alquino son excepcionalmente altas si se comparan con las análogas de paladio y platino.¹³

Níquel	Paladio
-1 0 +1 +2 +3 +4	0 +1 +2 +3 +4
Menor radio atómico	Mayor radio atómico
Menos electronegativo	Más electronegativo
Más duro	Más blando
Adición oxidante fácil	Eliminación reductora fácil
Inserción β -migratoria fácil	β -H eliminación fácil
Vías radicalarias accesibles	

Figura 4. Características básicas de níquel y paladio que permiten entender sus diferencias en reactividad en procesos de catálisis homogénea.

La fortaleza de los enlaces metal–ligando también constituye un importante factor a considerar desde el punto de vista mecanístico, sobre todo en lo que respecta a la posible formación de especies con vacantes coordinativas. Por ejemplo, para los ligandos fosfina la fortaleza de los enlaces M–P (en kcal/mol)¹⁴ muestra la siguiente variación: i) para los complejos $[M^II X_2 L_2]$: Ni–P (24.5) < Pd–P (32.1) < Pt–P (40.3); ii) para los complejos $[M^0 L_2]$: Pd–P (33.6) < Ni–P (39.7) < Pt–P (45.5). Con estos datos se puede afirmar que en estos sistemas la generación de una vacante coordinativa por disociación de un ligando fosfina es más accesible en Ni^{II}, mientras que en Ni⁰ es muy costosa energéticamente.

En cuanto a las etapas de eliminación reductora y de adición oxidante, que siempre están presentes en los ciclos de acoplamiento C–C, la Tabla 1 nos da información de energías de activación y de reacción para los metales del grupo 10.¹¹ De acuerdo con estos datos, los complejos de níquel deben ser los más reactivos en ambos sentidos, los de paladio destacan

¹³ Massera, C.; Frenking, G. *Organometallics* **2003**, *22*, 2758–2765.

¹⁴ Craciun, R; Vincent, A. J.; Shaughnessy, K. H.; Dixon, D. A. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5546–5553.

por favorecer la formación de enlaces C–C y los de platino son los más estables (menos reactivos) del grupo considerado.

Tabla 1. Energías de activación y de reacción (en kcal/mol) para procesos de adición oxidante y eliminación reductora.

M	ΔE^\ddagger (E.R.)	ΔE (E.R.)	ΔE^\ddagger (A.O.)	ΔE (A.O.)
Ni	16.8	-4.9	20.9	4.9
Pd	24.9	-19.0	43.9	19.0
Pt	45.8	-3.5	49.3	3.5

La ruptura homolítica de los enlaces M–C muestra la siguiente tendencia:^{15,16} Ni–C > Pd–C > Pt–C, y por tanto la posible participación de procesos radicalarios para los metales del grupo 10 es más probable en níquel. Además, para este metal los procesos en que se intercambia un solo electrón son más asequibles¹⁷ y, en consecuencia, los estados de oxidación M^I y M^{III} están mucho más representados que en paladio y platino.

Toda esta información, que explica la destacada reactividad de los complejos organometálicos de níquel, hace de este elemento un candidato interesante para su uso en catálisis en general y en las reacciones de acoplamiento C–C en particular. Este hecho se ha puesto de manifiesto en la última década, como lo demuestran los notables avances en el uso de catalizadores de níquel en catálisis homogénea.

La mayor reactividad de las especies de níquel permite la activación de enlaces considerados inertes hasta hace poco. En este sentido, se ha logrado la activación del enlace C–Br de alquilos terciarios no activados,¹⁸ la activación del enlace C–O en pivalatos de arilo,^{19,20,21} la activación del enlace C–N de amidas,^{22,23} y la activación del enlace C–F de fluoroarenos.^{24,25}

¹⁵ Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 5390–5399.

¹⁶ Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2839–2852.

¹⁷ Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192–16197.

¹⁸ Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624–627.

¹⁹ Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422–14423.

²⁰ Guan, B.; Wang, Y.; Li, B.; Yu, D.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468–14470.

²¹ Li, B.; Li, Y.; Lu, X.; Liu, J.; Guan, B.; Shi, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10124–10127.

²² Weires, N. A.; Baker, E. L.; Garg, N. K. *Nature Chemistry* **2016**, *8*, 75–79.

²³ Shi, S.; Szostak, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10420–10424.

²⁴ Saijo, H.; Sakaguchi, H.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Organometallics* **2014**, *33*, 3669–3672.

²⁵ Johnson, S. A.; Mroz, N. M.; Valdizon, R.; Murray, S. *Organometallics* **2011**, *30*, 441–457.

Por otro lado, esta mayor reactividad permite la formación de enlaces de difícil acoplamiento en unas condiciones más suaves que las descritas para otros metales. Podemos encontrar bajo estas características la reacción de arilación de amoníaco y sales de amonio.^{26,27} Además, la mayor accesibilidad del níquel a estados de oxidación menos comunes en paladio ha permitido llevar a cabo la formación del enlace arilo-CF₃ desde complejos de Ni^{IV} y Ni^{III}.^{28,29} Cabe destacar que, en el estudio de Ni^{III} se produce el acoplamiento de dos grupos pentafluorofenilo a -35 °C.

Sin embargo, hay que recalcar que el diseño de los catalizadores y la identificación de las especies activas es notablemente más difícil que en paladio, y por tanto, se necesitan abordar estudios mecanísticos que permitan resolver cuestiones clave como las que propone V. P. Ananikov en su publicación (viewpoint) de la revista ACS Catalysis.³⁰ Entre ellas se encuentra el desarrollo de tendencias generales de reactividad, la caracterización de etapas elementales y el desarrollo de nuevos ligandos que permitan obtener catalizadores robustos y de gran actividad.

En un sistema catalítico, desde el punto de vista del catalizador, una fuente de variabilidad importante es la especie empleada como precatalizador y el estado de oxidación en el que se encuentra (Figura 5).³¹ En este sentido, la fuente más utilizada de níquel(0) es Ni(COD)₂ (COD = 1,5-ciclooctadieno) en presencia del ligando deseado, para generar *in situ* la especie catalítica. Sin embargo, este compuesto presenta ciertos inconvenientes, como son su alto coste, su inestabilidad térmica y su sensibilidad al aire. Además, la presencia de COD en el medio puede llevar a la formación de especies estables “off-cycle”, es decir, fuera del ciclo catalítico en las que el COD estuviese coordinado.³² Como alternativa, se han empleado otras fuentes de Ni⁰ como precatalizadores, donde el ligando se encuentra ya coordinado al níquel.^{33,34} Otro tipo de precatalizadores de níquel empleados son aquellos en los que se

²⁶ Lavoie, C. M.; MacQueen, P. M.; Rotta-Loria, N. L.; Sawatzky, R. S.; Borzenko, A.; Chisholm, A. J.; Hargreaves, B. K. V.; McDonald, R.; Ferguson, M. J.; Stradiotto, M. *Nature Comm.* **2016**, *7*, 11073.

²⁷ Green, R. A.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768–3772.

²⁸ Bour, J. R.; Camasso, N. M.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8034–8037.

²⁹ Bour, J. R.; Camasso, N. M.; Meucci, E. A.; Kampf, J. W.; Canty, A. J.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16105–16111.

³⁰ Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964–1971.

³¹ Hazari, N.; Melvin, P. R.; Mohadjer Beromi, M. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0025.

³² Nett, A. J.; Zhao, W.; Zimmerman, P. M.; Montgomery, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7636–7639.

³³ Staudaher, N. D.; Stolley, R. M.; Louie, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15577–15580.

encuentra como Ni^{II}, donde encontramos ejemplos del tipo [NiX₂L₂], como [NiCl₂(PPh₃)₂],³⁵ [NiCl₂(PCy₃)₂] (Cy = ciclohexil),³⁶ [NiCl₂(dppf)].³⁷ Estas especies requieren de una etapa previa de activación, bien por transmetalación de ambos halógenos por el nucleófilo, bien mediante la reducción con Zn o Mn elemental.³⁸ Sin embargo, la presencia de estos metales reduce la tolerancia de grupos funcionales de los sistemas catalíticos. Por ello, diversos grupos han desarrollado precatalizadores de Ni^{II} del tipo [NiArXL₂] o [NiArX(L-L)], para el caso de ligandos quelato, los cuales son especies formales del ciclo catalítico (intermedio posterior a la adición oxidante) y que se activan mediante el paso de transmetalación y eliminación reductora. Encontramos una serie de complejos de tipo [NiArX(PCy₃)₂] sintetizados por el grupo de Percec³⁹ y más recientemente un procedimiento general de síntesis descrito por Jamison para compuestos de tipo [L₂Ni(*o*-tol)Cl] con diversos ligandos fosfina,⁴⁰ siendo estos complejos estables al aire. Alternativamente, los grupos de Doyle y Monfette han diseñado un precatalizador,⁴¹ también estable al aire, [(TMEDA)Ni(*o*-tol)Cl] (TMEDA = tetrametiletilendiamina) que presenta como ventaja frente a los anteriores el hecho de ser versátil, es decir, de sustituir este ligando por el deseado para emplearlo en una catálisis, haciéndolo un precatalizador de ámbito más general.

³⁴ Semmelhack, M. F.; Helquist, P.; Jones, L. D.; Keller, L.; Mendelson, L.; Ryono, L. S.; Gorzynski Smith, J.; Stauffer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460–6471.

³⁵ Okamura, H.; Miura, M.; Takei, H. *Tetrahedron Letters* **1979**, *1*, 43–46.

³⁶ Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049–3051.

³⁷ Yuan, K.; Scott, W. J. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 189–192.

³⁸ Takagi, K.; Hayama, N.; Sasaki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1887–1890.

³⁹ Jezorek, R. L.; Zhang, N.; Leowanawat, P.; Bunner, M. H.; Gutsche, N.; Pesti, A. K. R.; Olsen, J. T.; Percec, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6326–6329.

⁴⁰ Standley, E. A.; Smith, S. J.; Muller, P.; Jamison, T. F. *Organometallics* **2014**, *33*, 2012–2018.

⁴¹ a) Shields, J. D.; Gray, E. E.; Doyle, A. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166–2169. b) Magano, J.; Monfette, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120–3123.

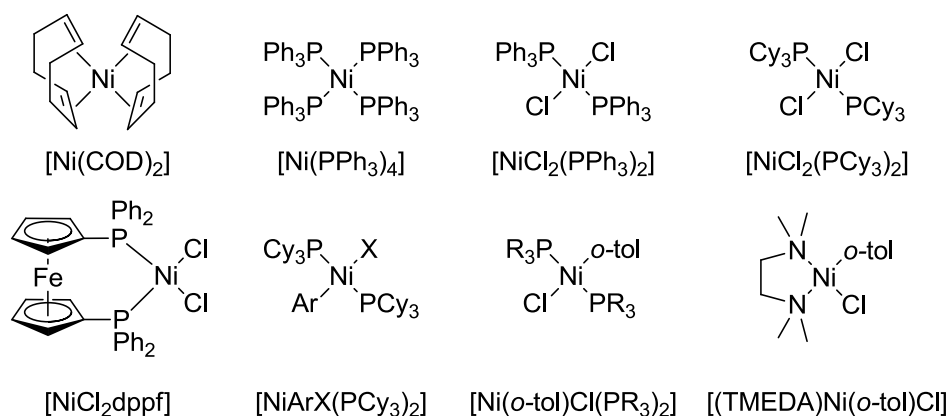


Figura 5. Precatalizadores de níquel.

Teniendo en cuenta estos precedentes se planteó como proyecto para este Trabajo Fin de Máster el estudio experimental del comportamiento de varios ligandos como inductores del proceso de eliminación reductora en fragmentos “NiPf₂” o “NiRf₂” (Pf = pentafluorofenilo, Rf = 3,5-diclorotrifluorofenilo; Figura 6) como modelo de sistema de acoplamiento C–C difícil. Algunos de estos ligandos son comerciales y otros se han sintetizado en este trabajo. Varios de ellos ya se analizaron en el estudio realizado con paladio que se ha mencionado anteriormente.

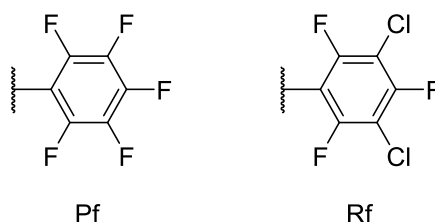


Figura 6. Grupos fluorados utilizados en este trabajo.

Una vez realizado el estudio comparativo, se emplearon los ligandos que proporcionaron mejores resultados en varios sistemas catalíticos, para evaluar su comportamiento en un ciclo catalítico completo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1 Ligandos empleados en los estudios de eliminación reductora

En este apartado se presentan una serie de ligandos con diferentes características (Figura 7), disponibles comercialmente o que se pueden sintetizar de forma relativamente fácil, que consideramos pueden facilitar el proceso de eliminación reductora de grupos especialmente exigentes, como son los grupos arílicos fluorados. Por ello, planteamos su estudio de manera que podamos ordenarlos en cuanto a su capacidad para favorecer dicho proceso.

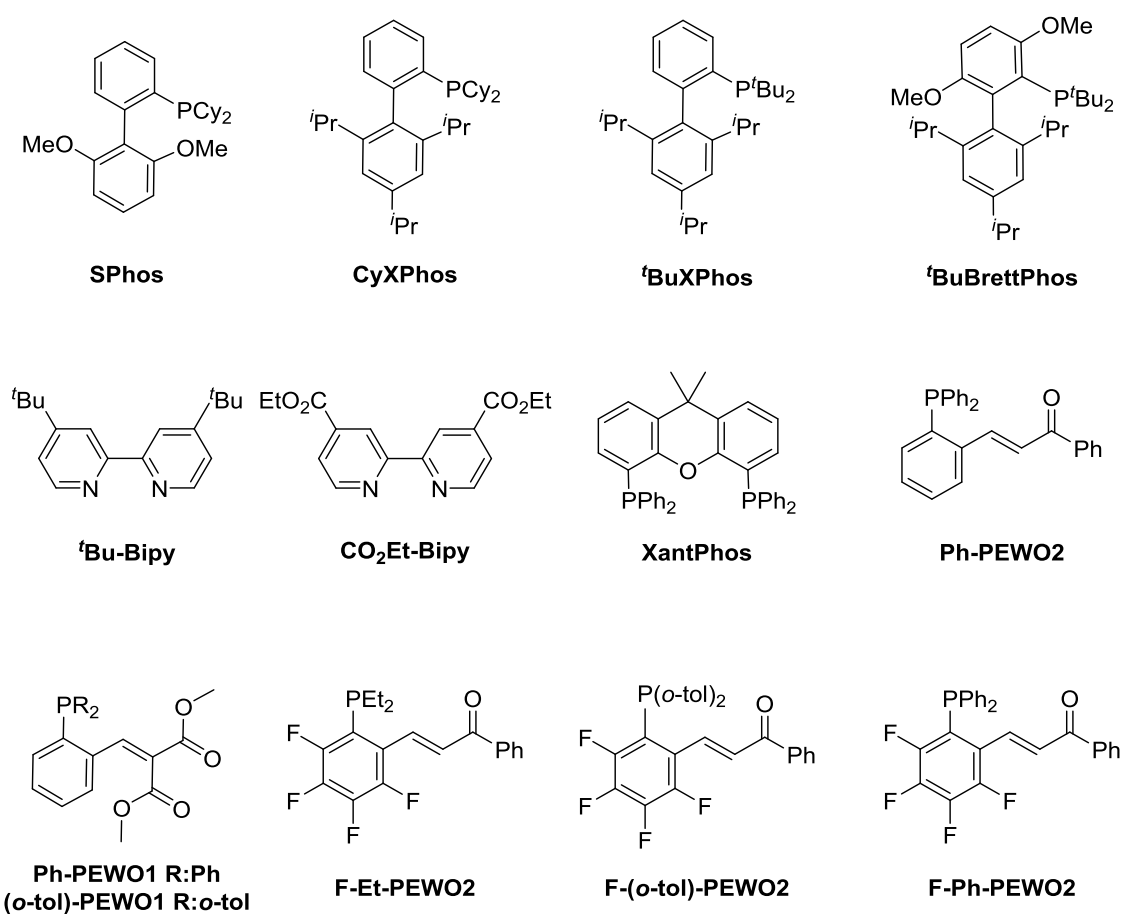


Figura 7. Ligandos empleados en el estudio de eliminación reductora.

Los ligandos incluidos en la Figura 7 pertenecen a uno o varios de los siguientes grupos: a) ligandos voluminosos que facilitan el acceso a especies tricoordinadas (SPhos, ^tBuXPhos, CyXPhos, ^tBuBrettPhos, (o-tol)-PEWO1, F-(o-tol)-PEWO2), b) ligandos capaces de atraer densidad electrónica del metal (Ph-PEWO1, (o-tol)-PEWO1, Ph-PEWO2, F-Ph-PEWO2, F-(o-tol)-PEWO2, F-Et-PEWO2), c) ligandos

con grandes ángulos de mordedura (Xantphos), d) ligandos nitrogenados de tipo quelato (^tBu-Bipy, CO₂Et-Bipy).

La elección de estos ligandos se debe a que destacan por su amplia utilización en diferentes procesos catalíticos en los que se forman enlaces difíciles. Por ejemplo, SPhos ha sido empleada en reacciones de tipo Suzuki-Miyaura de arilos muy impedidos estéricamente;^{2b} ^tBuXPhos es capaz de promover la trifluorometilación de vinilos catalizada por paladio;^{2c} CyXPhos permite reacciones de acoplamiento rápidas de tipo Suzuki-Miyaura de ácidos borónicos inestables;⁴² XantPhos permite la formación del enlace Arilo-CF₃ desde complejos preformados de paladio;⁴³ Ph-PEWO₂, ligando base desde el que se han diseñado nuestros ligandos, consigue acoplamientos catalíticos de tipo Negishi en escala de gramos, bajo condiciones aeróbicas, a temperatura ambiente;^{8a} ^tBu-Bipy es frecuentemente empleado como ligando en reacciones catalizadas por níquel, con gran generalidad.⁴⁴

A continuación, se describe el diseño y síntesis del ligando F-Et-PEWO₂, que ha sido realizado durante el presente Trabajo de Fin de Máster.

Debido a los requerimientos electrónicos del níquel, que resulta un metal más ácido que el paladio, se procedió a diseñar este nuevo ligando PEWO con un carácter electrónico más dador que los descritos previamente. Los ligandos tipo PEWO anteriores presentan sustituyentes arílicos en el átomo de fósforo, por lo que para el nuevo ligando se propone introducir sustituyentes alquílicos, de manera que se aumente la basicidad del fósforo. De este modo, con una PEWO alquílica, será posible promover adiciones oxidantes más difíciles, que no se produzcan con las PEWO arílicas.

Dentro de las posibles alternativas que se barajan como sustituyentes alquílicos encontramos los siguientes grupos: *tert*-butilo (*t*-Bu), ciclohexilo (Cy) y etilo (Et). Estos sustituyentes presentan un mayor carácter dador que los grupos arílicos, donde dicho

⁴² Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075.

⁴³ Grushin V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644–12645.

⁴⁴ Qin, T.; Cornella, J.; Li, C.; Malins, L. R.; Edwards, J. T.; Kawamura, S.; Maxwell, B. D.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *352*, 801–805.

carácter sigue la tendencia $t\text{-Bu} > \text{Cy} > \text{Et}$.⁴⁵ Por otro lado, hay que tener en cuenta el volumen de estos grupos en la fosfina, ya que dicho volumen es un factor a tener en cuenta no sólo en los procesos cuando se encuentre coordinada la fosfina al metal, como pueden ser estudios cinéticos o reacciones catalíticas, sino también en la propia síntesis del ligando, ya que un entorno muy impedido del átomo de fósforo puede dificultar la introducción de nuevos sustituyentes en la molécula. El volumen que genera cada uno de los grupos planteados sigue el orden $t\text{-Bu} > \text{Cy} > \text{Et}$.⁴⁶

Teniendo en cuenta los factores descritos, se decidió sintetizar el ligando F-Et-PEWO2, donde los sustituyentes del átomo de fósforo son, como el propio nombre del ligando indica, grupos etilo. Los grupos etilo permiten aumentar la basicidad del átomo de fósforo sin que esto sea a costa de un aumento en el volumen en torno a dicho átomo, lo que podría dificultar la síntesis del propio ligando. La ruta sintética empleada es análoga a la descrita para las anteriores PEWO, y se muestra en la Figura 8.

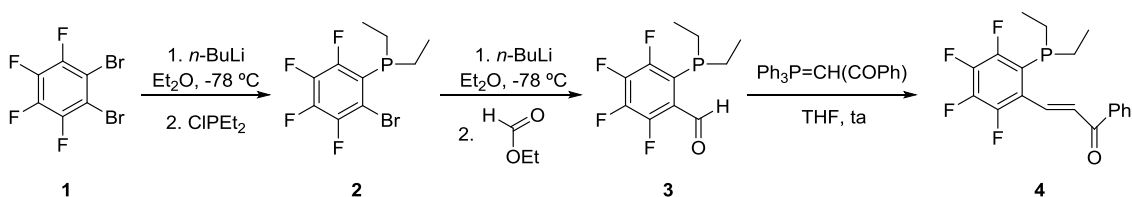


Figura 8. Procedimiento de síntesis de F-Et-PEWO2.

Esta síntesis es exigente desde el primer paso. Exige condiciones anaeróbicas durante todo el tratamiento puesto que, al tratarse de una fosfina con sustituyentes alquílicos, la facilidad de oxidación es mucho mayor que para las fosfinas arílicas. Además, en el primer paso tiene lugar la adición de ClPEt_2 , reactivo que requiere un especial cuidado en su manejo: el ClPEt_2 presenta un *flash point* (punto de inflamabilidad) de $18\text{ }^\circ\text{C}$ y es sensible tanto a la humedad como el aire, por lo que su manejo se realiza con un flujo de nitrógeno gas para asegurar que no entre en contacto con el aire en ningún momento durante su utilización.

La síntesis parte de una disolución de 1,2-dibromotetrafluorobenceno (**1**) en éter dietílico seco desoxigenado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a la que se adiciona, gota a gota, una cantidad

⁴⁵ $\nu(\text{CO})$ (cm^{-1}) para $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3]$ (TEP): $\text{R}(\text{Et})=2061.7$; $\text{R}(\text{Cy})=2056.4$; $\text{R}(t\text{-Bu})=2056.1$.

⁴⁶ Ángulo cónico ($^\circ$) para PR_3 : $\text{R}(\text{Et})=132$; $\text{R}(\text{Cy})=170$; $\text{R}(t\text{-Bu})=182$.

estequiométrica de *n*-BuLi. Una vez formado el litiado, se añade el CIPeEt₂. La posterior hidrólisis y extracción de la fase orgánica permitió aislar el producto (**2**) puro, como un líquido amarillento que es sólido a -30 °C.

El segundo paso parte de la formación del litiado de (**2**), mediante la adición de *n*-BuLi a una disolución de (**2**) en éter dietílico seco desoxigenado a -78 °C. Una vez formado el litiado, se añade gota a gota formiato de etilo. La reacción se deja alcanzar temperatura ambiente durante la noche. Se hidroliza y se extrae con éter dietílico, obteniéndose de la fase orgánica el producto deseado (**3**), impurificado con el subproducto reducido. Consideramos que la formación de este subproducto se debe a la descomposición del litiado al aumentar la temperatura del medio de reacción sin que haya reaccionado con el formiato de etilo. Es conocido que los litiados con átomos de flúor en posición α sufren eliminación de LiF a temperaturas mayores a -40 °C.⁴⁷ Para evitar la generación de esta especie y que aumente el rendimiento de la reacción se puede elevar la temperatura a -50 °C, donde el litiado es aún estable, y mantener esta temperatura durante más tiempo, hasta completar el proceso. Además, se puede reducir el volumen de disolvente empleado, de manera que se desplace la reacción hacia los productos por la precipitación de las sales de litio formadas durante la misma.

Para el tercer paso, se procede con la mezcla de productos obtenida en el anterior paso, sin purificar, ya que el subproducto reducido no interviene. El paso consiste en una reacción de Wittig, por la que se hace reaccionar el aldehído (**3**) obtenido en el paso anterior, disuelto en THF, con el iluro de fósforo. Finalizada la reacción, se lleva a sequedad, se hidroliza y se extrae con éter. Para purificar el producto se realiza una cromatografía en columna de sílica con CH₂Cl₂/Hexano (1:1) como eluyente. El compuesto (**4**) se recristaliza en CH₂Cl₂/Hexano a baja temperatura, precipitando como agujas finas incoloras.

El ligando F-Et-PEWO₂, una vez obtenido puro, ha sido caracterizado por RMN de ¹H, ¹⁹F y ³¹P{¹H} y por IR en disolución. En el espectro de RMN de ¹H, se observa que la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos es de 16.1 Hz, lo que indica una geometría *trans* de los sustituyentes de la olefina. Por otro lado, el espectro de

⁴⁷ Dommaschk, M.; Näther, C.; Herges, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8496–8500.

RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ presenta una señal con un desplazamiento de -17.7 ppm. Este desplazamiento es muy cercano al de la PEt_3 (-20 ppm), si bien el fósforo se encuentra algo más desapantallado por la presencia de un sustituyente arílico. Además, el desplazamiento se encuentra también cercano al de la F-Ph-PEWO2 (-17.6 ppm).

El compuesto es estable al aire, lo que permite su fácil manejo. Esta característica no es común para las fosfinas alquílicas, y viene dada por la participación del arilo fluorado. Junto con la estabilidad superior, los átomos de flúor del arilo permiten un fácil seguimiento mediante RMN de ^{19}F del ligando y las especies que forma en una reacción. También otorga una mayor solubilidad a estos compuestos.

Con este nuevo ligando tipo PEWO ha sido posible sintetizar y aislar especies de níquel (II) con el ligando coordinado, algo que no ha sido posible con los ligandos PEWO de los que se disponía previamente, como se discutirá más adelante.

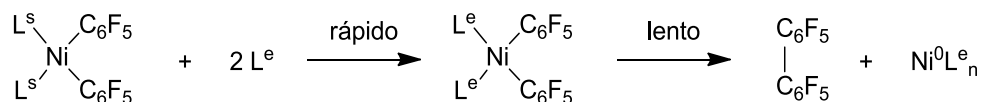
2.2 Precursores de níquel

Para el estudio de velocidades del proceso de eliminación reductora es fundamental elegir correctamente el sistema con el que se van a realizar las medidas. Este sistema debe cumplir una serie de características para que los valores obtenidos resulten fiables.

En primer lugar, el proceso que se estudia ha de ser medible, por lo que debe ser lo suficientemente lento como para ser observable en las condiciones de medida. Por este motivo, se decide emplear precursores de níquel que presentan arilos fluorados (Pf, Rf), ya que se trata de grupos de difícil acoplamiento. El empleo de estos arilos fluorados facilita otra característica del sistema, y es que los complejos han de encontrarse totalmente disueltos al realizar la medida. Además, presentan señales suficientemente separadas en el espectro de RMN de ^{19}F , lo que permite su integración cuando se necesitan datos cuantitativos.

Puesto que se desea medir la velocidad de la eliminación reductora, esta etapa tiene que ser la determinante de la velocidad en el sistema de medida. Esto implica que los precursores empleados deben presentar ligandos estabilizantes lábiles, de manera que

la sustitución de los mismos sea rápida frente a la eliminación reductora. Además, puesto que la eliminación reductora ocurre desde complejos con una geometría *cis* de los fragmentos entre los que se produce el acoplamiento, es preferible que ésta sea la geometría del precursor empleado. De este modo se evita la participación de procesos de isomerización, que podrían ser más lentos que la propia eliminación reductora.



Finalmente, una última característica del sistema es que el precursor empleado debe obtenerse con un alto grado de pureza, de manera que la medida sea lo más reproducible posible.

Para el níquel la elección del precursor es crucial, debido a la facilidad que tienen las especies de níquel de formar acuocomplejos, incluso con la humedad del ambiente.⁴⁸ Por este motivo, se procedió a buscar especies de níquel(II) estables al aire, que pudieran ser empleadas como sistema de medida (Figura 9).

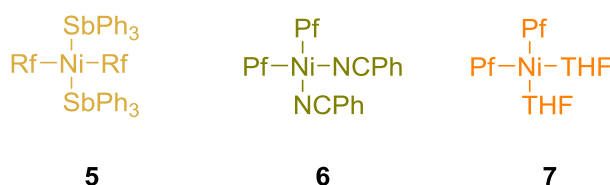


Figura 9. Precursores de níquel sintetizados.

En primer lugar, se decidió emplear el precursor *trans*-[Ni(3,5-C₆Cl₂F₃)₂(SbPh₃)₂] (**5**). Aunque este complejo presenta una disposición *trans* de los arilos, su elección se basa en su alta estabilidad,⁴⁹ su facilidad sintética y otras características, que lo hace ventajoso frente a otros descritos en la literatura. El complejo presenta dos sustituyentes arílicos Rf (3,5-C₆Cl₂F₃), que dan señales simples en RMN de ¹⁹F (la constante de acoplamiento F^o-F^p es inobservable) en una zona definida del espectro. Además, los productos Rf-Rf (homoacoplamiento) y Rf-H (reducción), que pueden formarse en las reacciones a estudiar, presentan señales características y bien

⁴⁸ Casares, J. A.; Espinet, P.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Mucientes, J. J.; Salas, G. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1027–1032.

⁴⁹ Casares, J. A.; Espinet, P.; Martín-Alvarez, J. M.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Salas, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3825–3831.

diferenciadas, lo que simplifica sobremanera el seguimiento de la reacción (Tabla 2). La esfera de coordinación del Ni(II) se completa con dos ligandos SbPh_3 que son poco coordinantes y se pueden desplazar con relativa facilidad.

Tabla 2. Desplazamientos en RMN de ^{19}F . (Tolueno, ta)

Compuesto	δF^o (ppm)	δF^p (ppm)
5	-87.56	-119.59
Rf-Rf	-112.29	-108.10
Rf-H	-113.38	-112.12

El segundo precursor que se ha utilizado es *cis*- $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{NPh})_2]$ (**6**). El arilo utilizado es pentafluorofenilo, para el que las señales en el espectro de RMN de ^{19}F presentan mayor complejidad debido a los acoplamientos entre los núcleos de ^{19}F . Sin embargo, el grupo Pf, respecto del grupo Rf, otorga una mayor solubilidad al complejo, lo cual es una gran ventaja debido a la poca solubilidad de las especies de níquel. En este caso, el ligando que completa la esfera de coordinación del níquel es el benzonitrilo (PhCN), que es menos coordinante que la SbPh_3 , por lo que será desplazado más fácilmente. Presenta una coordinación de tipo end-on al níquel, es decir, por el par electrónico no enlazante del nitrógeno. El espectro de IR confirma la disposición *cis* de los dos ligandos presentes en el complejo, que es una ventaja considerable.

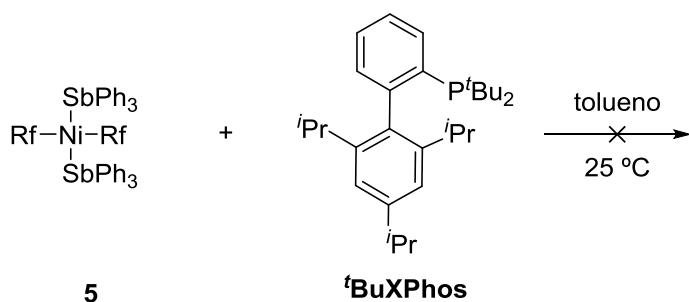
Como tercera opción de precursor de níquel(II) se sintetizó *cis*- $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{THF})_2]$ (**7**). Este complejo, a diferencia de los anteriores, presenta una síntesis más compleja, que se ha modificado ligeramente respecto a la descrita en la bibliografía. Además, su estabilidad a la humedad es menor, por lo que su manejo al aire debe ser lo más rápido posible. Esto se debe a que presenta como ligandos estabilizantes dos moléculas de tetrahidrofurano (THF) que se encuentran coordinadas al átomo de níquel por el oxígeno. Este ligando es muy fácilmente desplazable, motivo por el cual el complejo tiene menor estabilidad. Además, al ser el THF volátil, se produce la descomposición del complejo de níquel cuando se le somete a ciclos de vacío/nitrógeno. Pese a estas dificultades, se opta por sintetizar también este complejo, ya que es el que mejor cumple con todas las características expuestas previamente.

2.3 Elección del precursor óptimo de níquel

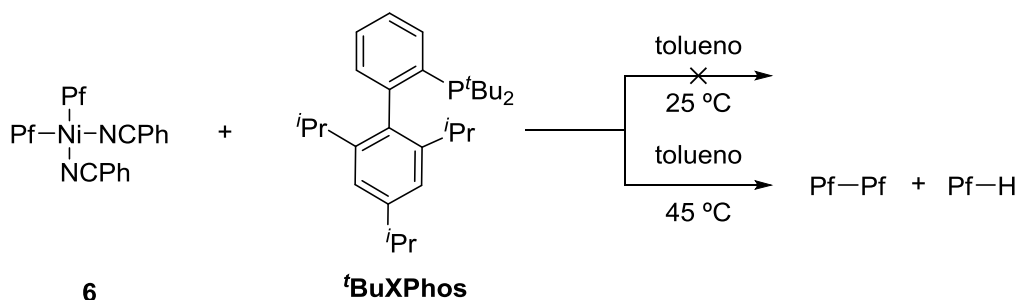
Con los precursores de níquel sintetizados, se procedió a realizar un estudio de la velocidad de acoplamiento de los sustituyentes orgánicos con los ligandos descritos en el apartado anterior. Los resultados obtenidos difieren enormemente en función del precursor de níquel empleado; por ello, se decidió realizar un experimento de competencia, en el que a los tres precursores de níquel, por separado, se les añadió el mismo ligando.

Puesto que la principal diferencia entre los precursores empleados es el ligando estabilizante y, para **5**, su geometría, para este estudio de control se empleó como ligando ^tBuXPhos. Este ligando, muy eficaz en Pd, presenta una coordinación más difícil que otros debido a que es muy voluminoso. Esta característica se debe a que el átomo de fósforo presenta dos sustituyentes *tert*-butilo, de gran volumen. Puesto que estos sustituyentes son muy dadores, los resultados obtenidos con el experimento de control pueden ser asociados únicamente al volumen en torno al fósforo, sin tener en cuenta el factor electrónico, el cual favorece la coordinación del ligando.

La reacción con el precursor *trans*-[Ni(3,5-C₆Cl₂F₃)₂(SbPh₃)₂] (**5**) fue estudiada por RMN de ¹⁹F y ³¹P{¹H}. En este caso, el precursor de níquel permanece inalterado, como se observa en el espectro de ¹⁹F, lo que sugiere que la fosfina no se coordina al átomo de níquel. Este hecho se corrobora con el espectro de ³¹P{¹H}, en el cual se registra una única señal, asociada al átomo de fósforo de la fosfina libre. Puesto que esta fosfina es muy dadora, el fracaso puede ser asociado fundamentalmente al volumen en torno al fósforo. Con este resultado, podemos deducir que los ligandos SbPh₃ generan un impedimento estérico en torno al centro de níquel que imposibilita la coordinación de la fosfina voluminosa. Por este motivo, descartamos el precursor **5** como apto para los estudios generales de eliminación reductora en Ni.



La reacción se repitió en las mismas condiciones con el precursor *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(NCPH)₂] (**6**), sin detectarse evolución en la misma, de manera análoga que con **5**. Por ello, se aumentó la temperatura de la reacción hasta 45 °C y se dejó evolucionar la mezcla durante unas horas. Los espectros de RMN de ¹⁹F, que se registraron a esta temperatura, permitieron detectar la presencia de Pf–Pf y Pf–H en una proporción próxima a 1:1. Sin embargo, en cuanto al ligando, no se observó en ningún momento que se encontrase coordinado al níquel. Por este motivo, se procedió a calentar una disolución del complejo **6**, sin adición de ligando, a 45 °C. Los espectros registrados en este experimento indican que se forman tanto Pf–Pf como Pf–H en proporción cercana a 1:1. Por ello, se concluye que los productos observados en la reacción con ligando no se deben a una participación activa del mismo en dicho proceso, sino a la descomposición térmica del complejo de níquel en disolución. En consecuencia, el complejo **6** también se descarta para el estudio de eliminación reductora en Ni.



El resultado con *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(THF)₂] (**7**), difiere de los dos casos anteriores. Con este precursor, se produce la coordinación del ligando al níquel, incluso a baja temperatura, como se puede ver en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} (Figura 10). En dicho espectro, se observa una señal nueva a (30.1 ppm) que corresponde al átomo de fósforo del ligando coordinado al átomo de níquel. Esta señal es estrecha, lo que indica que la coordinación del ligando es eficiente, y no se encuentra en equilibrio con el ligando libre.

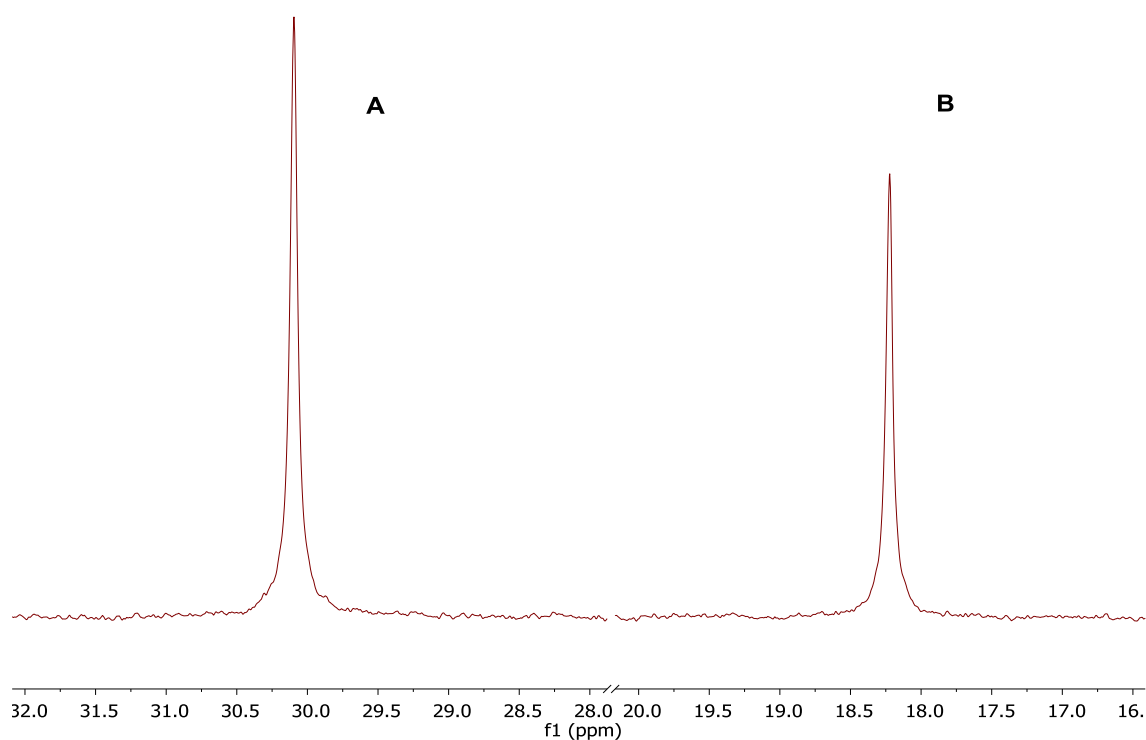
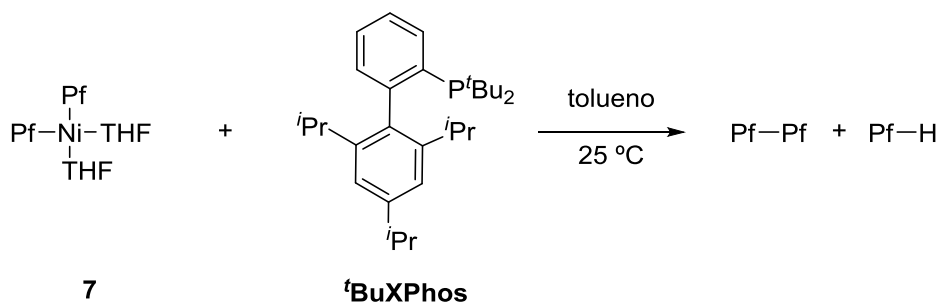


Figura 10. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. A: ligando coordinado. B: ligando libre.

Cuando el sistema se deja evolucionar a temperatura ambiente, se observa mayoritariamente la formación del producto de acoplamiento Pf-Pf.



Con los resultados obtenidos en el estudio de control, consideramos que el precursor *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(THF)₂] (**7**) es el que proporciona resultados más fiables sobre la velocidad del proceso de eliminación reductora, ya que el proceso previo de coordinación del ligando al átomo de níquel procede fácilmente incluso a baja temperatura, por lo que no resulta el paso determinante de la velocidad. Por ello, éste es el precursor elegido para realizar las medidas cuantitativas de velocidades del proceso de eliminación reductora. Por otro lado, la formación del producto de "reducción" obedece a la participación competitiva de un proceso de hidrólisis, que es poco competitivo cuando

los ligandos inducen acoplamiento rápido, pero puede ser muy competitivo cuando no lo hacen.

2.4 Estudio cualitativo del proceso de eliminación reductora

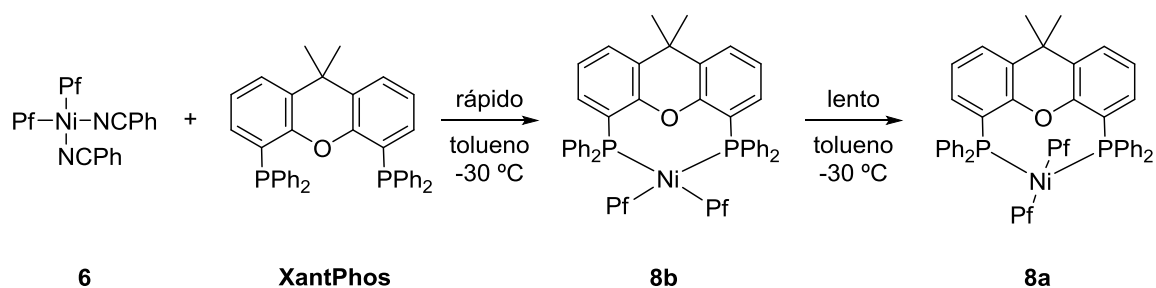
El objetivo del estudio que se expone a continuación es evaluar la capacidad de los ligandos descritos en el apartado 1 para promover el acoplamiento de los arilos fluorados de los precursores de níquel del apartado 2. Esta evaluación se realiza en las mismas condiciones para cada uno de los ligandos y permite obtener información sobre la eficacia de cada ligando por comparación de su comportamiento frente a los demás.

La metodología empleada en este estudio consiste en pesar una cantidad conocida de precursor de níquel y de ligando. Ambos sólidos se añaden a un tubo de RMN y se disuelven en tolueno seco desoxigenado a temperatura ambiente. Una vez disueltos los sólidos, se sigue la evolución de la mezcla de reacción durante un día por RMN de ^{19}F y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, en el caso de ligandos fosfina, observando si se produce la formación de los productos de acoplamiento, Pf-Pf, y reducción, Pf-H.

2.4.1 Ensayos con XantPhos

La reacción de *cis*- $[\text{NiPf}_2(\text{NCPH})_2]$ (**6**) con XantPhos en proporción 1:1 lleva a la formación del complejo *trans*- $[\text{NiPf}_2(\text{XantPhos})]$ (**8a**), que se mantiene estable en disolución, ya que la disposición *trans* de los arilos bloquea el proceso de eliminación reductora. Su espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ consiste en un triplete con un desplazamiento de 12.4 ppm y $J = 10.4$ Hz. El espectro de ^{19}F muestra la presencia de dos señales (un multiplete con una de las $J = 12.2$ Hz y un doblete de tripletes) en la zona de F^o , dos señales en la zona de F^m y una única señal en la zona de F^p .

Adicionalmente, este mismo seguimiento se realizó a -30 °C. Este estudio aporta más información sobre la evolución que tiene lugar, y así puede comprobarse que inicialmente se forma el complejo *cis*- $[\text{NiPf}_2(\text{XantPhos})]$ (**8b**) que posee una señal a 4.57 ppm en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y una única señal a -117.2 ppm en la zona correspondiente a los $F^o(\text{Pf})$ del espectro de RMN de ^{19}F . Este complejo se isomeriza lentamente a esa temperatura para dar el complejo *trans*- $[\text{NiPf}_2(\text{XantPhos})]$ (**8a**).



Se ha obtenido la estructura de rayos X del complejo *trans*-[NiPf₂(XantPhos)]·Tolueno (**8a**) (Figura 11) de un monocristal obtenido por evaporación lenta en tolueno. En dicha estructura se observa una coordinación planocuadrada ligeramente distorsionada para el níquel debido al volumen de los sustituyentes de la XantPhos, que también determina que los grupos Pf no tengan libertad de giro y que sus átomos de flúor sean inequivalentes. Además, los grupos Pf no se encuentran totalmente perpendiculares al plano del níquel, sino que están ligeramente girados (28.1°) de manera que se encuentran paralelos a los grupos fenilo de la XantPhos.

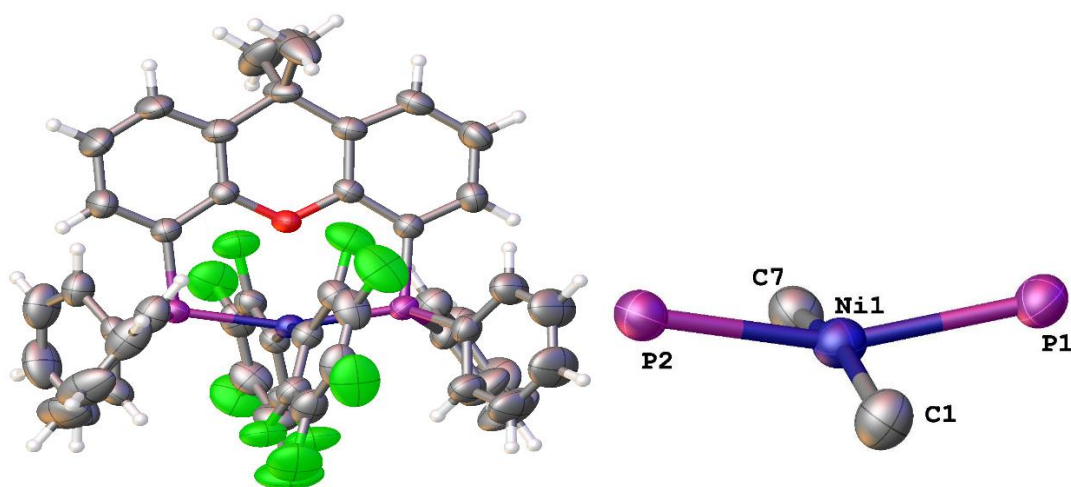


Figura 11. Estructura del complejo *trans*-[NiPf₂(XantPhos)]·Tolueno (**8a**).^{50,51} Distancias (Å) y ángulos (°) más destacados: Ni(1)–P(1) = 2.1985(6); Ni(1)–P(2) = 2.2033(7); Ni(1)–C(1) = 1.942(2); Ni(1)–C(7) = 1.943(2). P(2)–Ni(1)–P(1) = 160.30(2); C(1)–Ni(1)–C(7) = 164.69(10).

⁵⁰ Los datos cristalográficos asociados a las estructuras descritas en el presente trabajo se encuentran en el apartado Anexo, al final de esta memoria.

⁵¹ Se ha omitido la molécula de tolueno por claridad.

2.4.2 Ensayo con SPhos

La reacción del precursor *cis*-[NiPf₂(THF)₂] (**7**) con SPhos en proporción 1:1 en tolueno lleva a la formación de un complejo que permanece estable en el tiempo. Este complejo presenta inequivalencia de los grupos pentafluorofenilo, como se observa en el espectro de ¹⁹F (Figura 12), por el desdoblamiento de las señales de flúor. En la zona de flúor *orto* se observan dos señales, lo que indica que el entorno de los grupos Pf no es simétrico, si bien estos grupos tienen la rotación permitida, por lo que no se da una diferenciación entre cada flúor *orto*. En el RMN de ³¹P{¹H} se observa una única señal, a un desplazamiento de 26.7 ppm, lo que es coherente con la coordinación del átomo de fósforo al centro metálico, ya que el ligando libre presenta un desplazamiento de -10.2 ppm.

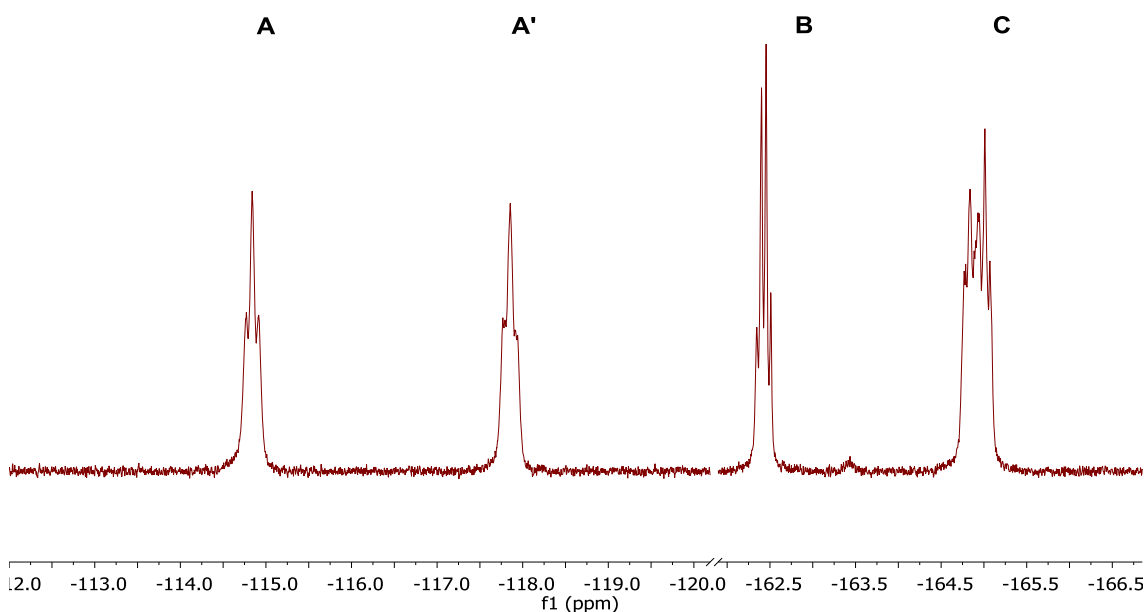


Figura 12. Espectro de ¹⁹F del complejo formado. A, A': Flúor *orto*. B: Flúor *para*. C: Flúor *meta*.

Hasta el momento no ha sido posible obtener monocristales del complejo para elucidar su estructura, si bien se barajan dos opciones razonables (Figura 13). En primer lugar, es posible que la cuarta posición de la esfera de coordinación del níquel

se encuentre ocupada por una interacción con la densidad π del anillo inferior del biarilo del ligando, como ocurre para complejos de paladio.⁵² Como alternativa, se plantea la posibilidad de que dicha posición se encuentre ocupada por un enlace $O \rightarrow Ni$ de uno de los grupos OMe que se encuentran en el anillo inferior del biarilo del ligando.

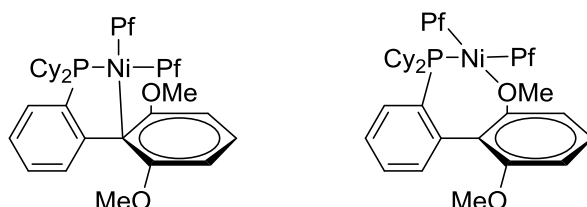
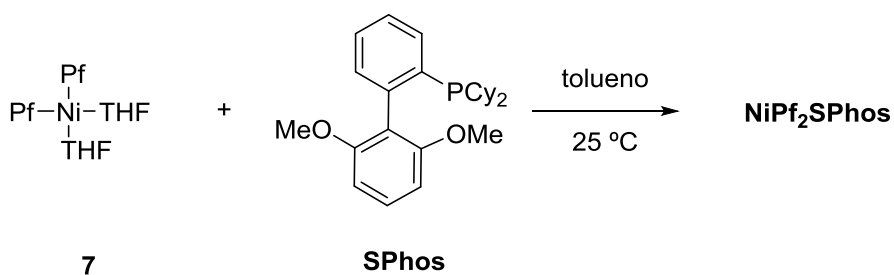


Figura 13. Posibles formas de coordinación del ligando SPhos al níquel.

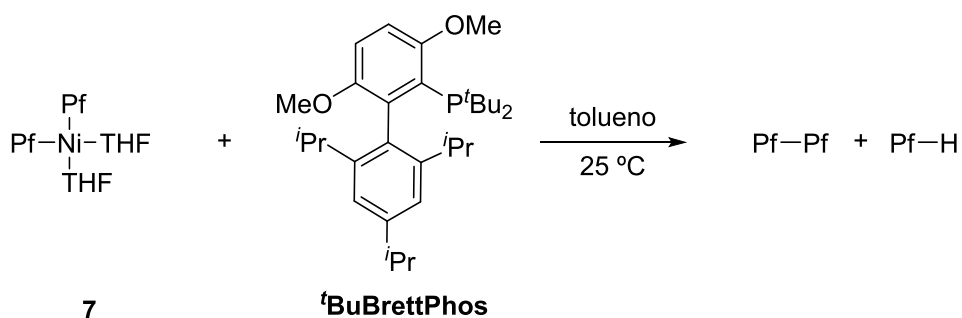
Independientemente del tipo de estabilización que se produce, el complejo no evoluciona a temperatura ambiente.



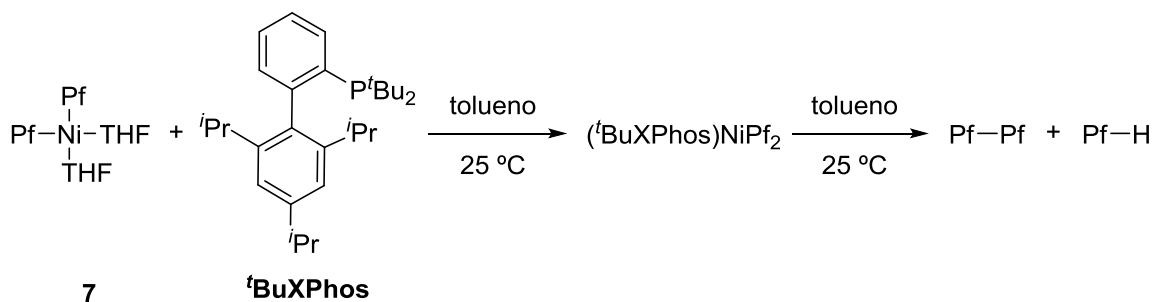
2.4.3 Ensayos con ^tBuBrettPhos, ^tBuXPhos y CyXPhos

La reacción de *cis*-[NiPf₂(THF)₂] (**7**) con ^tBuBrettPhos en proporción 1:1 en tolueno promueve la formación del producto de acoplamiento Pf-Pf, junto con una pequeña cantidad del subproducto Pf-H, en una proporción 93:7. Esta reacción ocurre en menos de 3 horas y, una vez finalizada, se observa en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} únicamente la señal de fósforo asociada a la fosfina libre (32.4 ppm), lo que indica que la especie de níquel(0) formada tras la eliminación reductora no es estable y se descompone, liberando la fosfina.

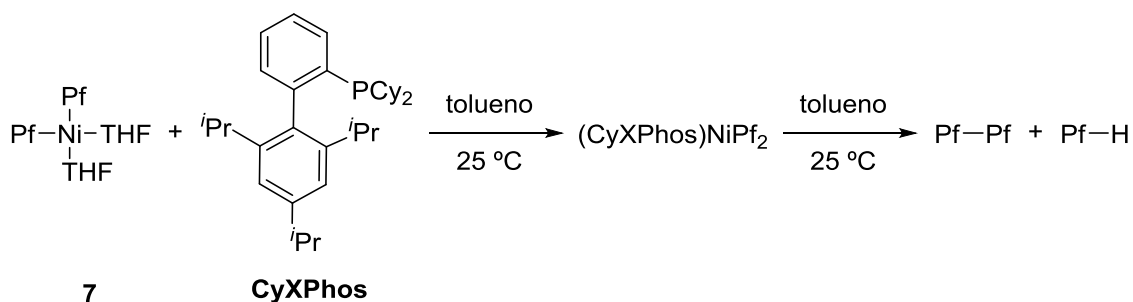
⁵² Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876.



Para el caso de la ^tBuXPhos, la mezcla de reacción evoluciona de manera análoga al caso anterior, si bien la relación entre el producto de acoplamiento Pf-Pf y el de reducción Pf-H es de 89:11. Finalizada la reacción, se observa únicamente la fosfina libre en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} a 18.2 ppm. Cuando esta prueba se analiza a baja temperatura (-40 °C), se observa en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} una señal a 30.1 ppm, que indica que el ligando se encuentra coordinado al átomo de níquel. En consecuencia, el ligando es el promotor de la eliminación reductora.



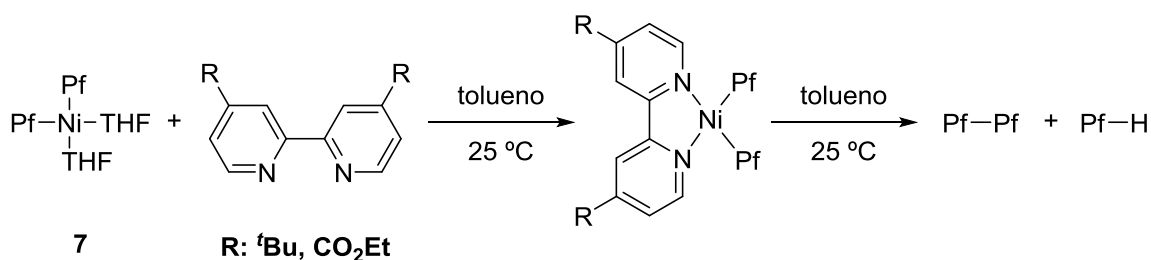
Al hacer reaccionar **7** con CyXPhos en proporción 1:1, se produce en primer lugar la coordinación del ligando al átomo de níquel, al observarse una señal a 14.0 ppm en el espectro de RMN de ³¹P{¹H}, cuando la fosfina libre aparece a -13.2 ppm. En el espectro de ¹⁹F, se observa el desdoblamiento de las señales de los grupos pentafluorofenilo, debido a la inequivalencia entre ellos al presentar un entorno asimétrico, de manera análoga a lo observado con SPhos. La evolución de este complejo es más lenta que en el caso de los ligandos *tert*-butílicos y lleva a la formación preferente de Pf-H. Finalizada la evolución, la proporción Pf-Pf: Pf-H obtenida es de 31:69.



2.4.4 Ensayos con 4,4'-di*R*-2,2'-bipiridinas

La reacción de *cis*-[NiPf₂(THF)₂] (**7**) con 4,4'-ditert-butil-2,2'-bipiridina en tolueno a temperatura ambiente lleva a la formación de un complejo de níquel de fórmula [Ni(C₆F₅)₂(bipy)], donde la bipiridina actúa como quelato. Este tipo de coordinación se sustenta en el espectro de RMN de ¹⁹F, ya que no se observan inequivalencias entre los arilos. El complejo formado evoluciona lentamente, generando el producto de acoplamiento Pf-Pf. Al cabo de 18 horas, se observa un 41% de producto de acoplamiento y un 2% de producto de reducción.

La reacción de **7** con 4,4'-dietilcarboxilato-2,2'-bipiridina en tolueno a temperatura ambiente presenta unos resultados similares al caso anterior. Sin embargo, la velocidad de formación de Pf-Pf es mayor, llegando a formarse un 75% de producto de acoplamiento a las 18 horas, junto con trazas del producto de reducción.

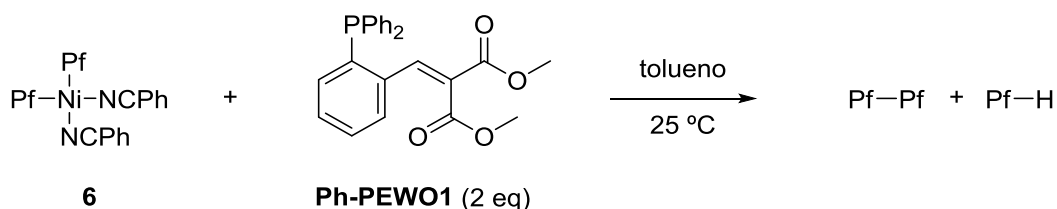


Esta diferencia de comportamiento viene dada por la naturaleza de los sustituyentes en posición 4 y 4' de la 2,2'-bipiridina. En el primer caso, los sustituyentes *tert*-butilo presentan un gran carácter dador de densidad electrónica, mientras que, en el segundo caso, los sustituyentes carboxilato actúan como extractores de densidad

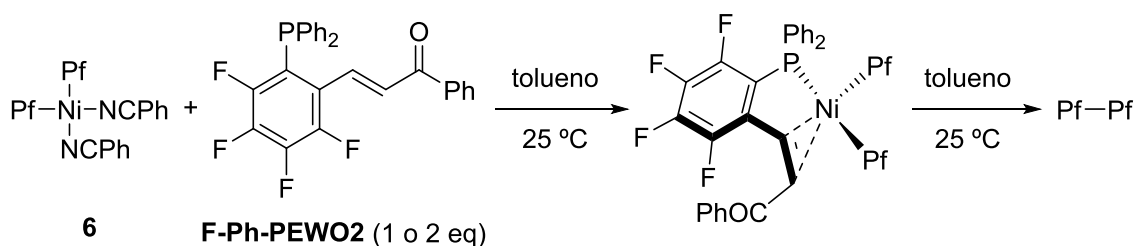
electrónica en el sistema de la bipyridina y, en consecuencia, el proceso de eliminación reductora ocurre con mayor facilidad.⁵³

2.4.5 Ensayos con ligandos tipo fosfina-olefina (PEWO)

La reacción del precursor *cis*-[NiPf₂(NPh)₂] (**6**) con Ph-PEWO1 en proporción 1:2 en tolueno a temperatura ambiente lleva a la formación cuantitativa del producto de acoplamiento Pf-Pf, con solo trazas del subproducto Pf-H. La reacción ocurre en menos de dos horas y, una vez finalizada, se observa en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} una señal a 40.5 ppm, que se asocia al complejo de níquel(0) estabilizado por dos unidades de fosfina-olefina, la cual se mantiene coordinada.



La reacción del precursor *cis*-[NiPf₂(NPh)₂] (**6**) con F-Ph-PEWO2 en proporción 1:2 en tolueno a temperatura ambiente lleva a la formación cuantitativa del producto de acoplamiento Pf-Pf. Cuando se realiza esta reacción en proporción 1:1, el rendimiento de la reacción es del 70%. Esta transformación es rápida y no se observa producto de reducción Pf-H.



Junto al producto de acoplamiento, en esta reacción se observa por RMN la formación de dos especies de níquel(0) con la fosfina coordinada. La especie mayoritaria presenta una única señal en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} a 42.4 ppm, mientras que la especie minoritaria presenta dos señales con la misma integral a 37.8 y 33.3 ppm respectivamente. Utilizando una mezcla Tolueno/Hexano se consiguieron cristales de

⁵³ Liberman-Martin, A. L.; Levine, D. S.; Liu, W.; Bergman, R G.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2016**, *35*, 1064–1069.

la especie mayoritaria, cuya estructura se ha podido confirmar por difracción de rayos X y corresponde al complejo $[\text{Ni}(\text{F-Ph-PEWO}_2)_2]$ (**9**) (Figura 14). El complejo de Ni^0 posee las dos fosfinas coordinadas en forma quelato, tanto por el fósforo como por la olefina. La geometría de este complejo resulta intermedia entre la planocuadrada y la tetraédrica, ya que presenta un ángulo entre el plano P-Ni-P y el plano definido por el Ni y los puntos medios de los dobles enlace C=C de 52.8° (para complejos planocuatros este ángulo es de 0° y para tetraédricos de 90°). La longitud que presentan los enlaces olefínicos es intermedia entre la de un enlace simple y uno doble (C(19)–C(20) = 1.426(1) Å; C(46)–C(47) = 1.403(1) Å), debido a la coordinación de la olefina al níquel. En cuanto a la geometría de la olefina, los sustituyentes de la misma presentan una disposición *trans*.

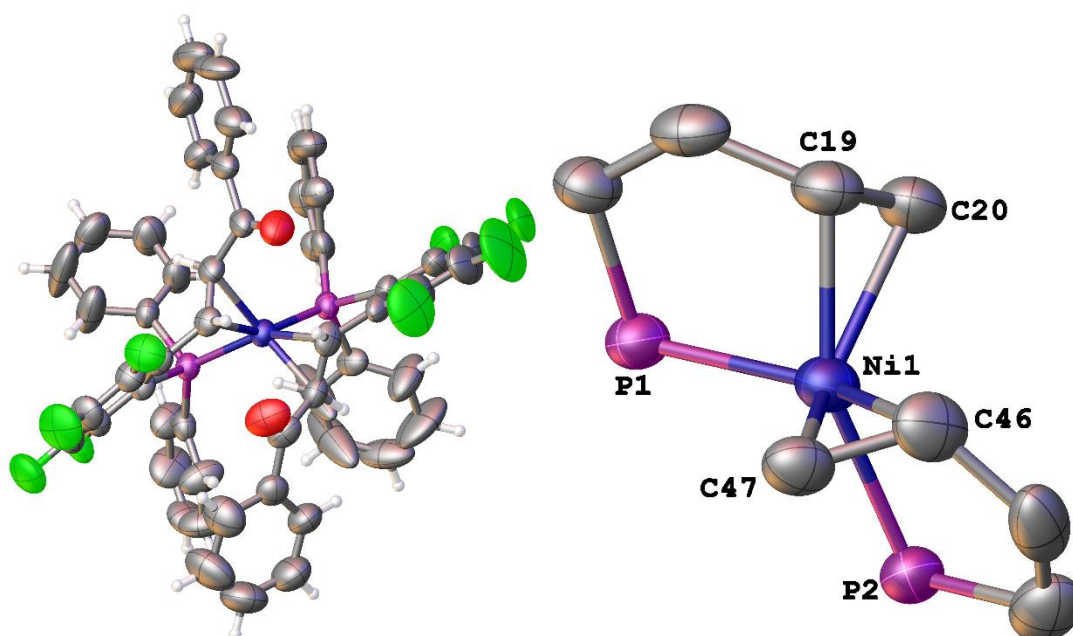
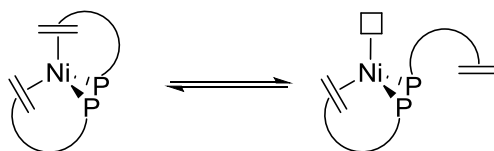


Figura 14. Estructura del complejo $[\text{Ni}(\text{F-Ph-PEWO}_2)_2]$ (**9**). Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) más destacados: Ni(1)–P(1) = 2.3073(18); Ni(1)–P(2) = 2.2715(18); Ni(1)–C(19) = 2.027(6); Ni(1)–C(20) = 2.117(6); Ni(1)–C(46) = 2.020(6); Ni(1)–C(47) = 2.079(6); C(19)–C(20) = 1.426(1); C(46)–C(47) = 1.403(1). P(2)–Ni(1)–P(1) = 105.77(7); C(19)–Ni(1)–P(1) = 86.1(2); C(20)–Ni(1)–P(1) = 89.95(19); C(46)–Ni(1)–P(2) = 86.5(2); C(47)–Ni(1)–P(2) = 93.37(18).

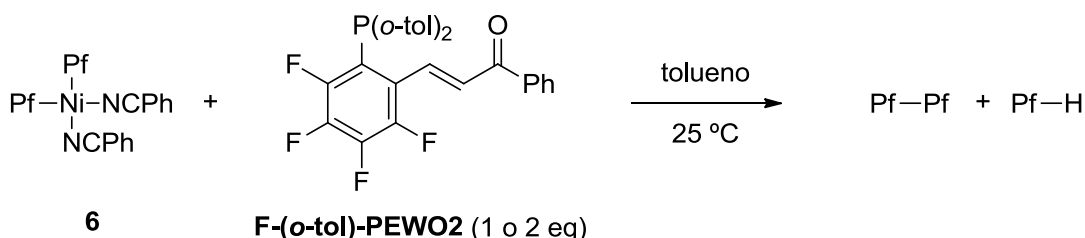
En cuanto a la otra especie detectada en el espectro, consideramos que se trata de un complejo con dos fosfinas coordinadas, una de las cuales no tiene la olefina coordinada. Suponemos que ambas especies se encuentran en equilibrio y al cristalizar el complejo **9** el equilibrio en disolución se desplaza hacia éste (Esquema 1). La formación de estas especies con dos ligandos coordinados explica el hecho de que, al

hacer la prueba con un equivalente de ligando, no se produzca la formación cuantitativa del producto, ya que el Ni⁰ formado tras la eliminación reductora capta un segundo equivalente de ligando para estabilizarse, privando al complejo de Ni no acoplado todavía del ligando que induce su acoplamiento.

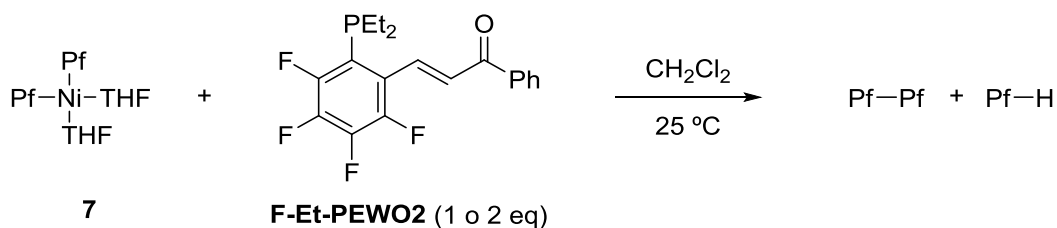


Esquema 1. Equilibrio propuesto del sistema [Ni(F-Ph-PEWO₂)₂].

La reacción de *cis*-[NiPf₂(NCPH)₂] con F-(*o*-tol)-PEWO₂ en proporciones 1:1 y 1:2 a temperatura ambiente presenta una evolución rápida, si bien junto con la formación del producto de acoplamiento Pf-Pf, se observa la formación de Pf-H, en porcentaje 75:25. Esto puede deberse al mayor volumen de los sustituyentes del átomo de fósforo, que puede dificultar la coordinación de la olefina al átomo de níquel. Finalizada la reacción se observan dos señales en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} a 19.2 y 27.4 ppm, asociadas a un complejo análogo a **9**. Sin embargo, este complejo es inestable y se descompone, ya que al cabo de unas horas sólo se observa la señal del ligando libre (-32.0 ppm).



Al hacer reaccionar *cis*-[NiPf₂(THF)₂] con F-Et-PEWO₂, tanto en proporción 1:1 como 1:2, en diclorometano a temperatura ambiente, se observa el producto de acoplamiento Pf-Pf junto con una pequeña cantidad de subproducto Pf-H. Además, se observa una aparente descomposición de estos productos en el espectro de RMN de ¹⁹F, en el cual aparecen nuevas señales que no se han podido identificar. En el espectro de RMN de ³¹P{¹H} se observa, finalizada la reacción, una señal a 59.6 ppm, que asociamos con el complejo de níquel (0) con dos fosfinas coordinadas.



En resumen, el ligando XantPhos bloquea el proceso de eliminación reductora, ya que promueve una disposición *trans* de los arilos. El ligando SPhos forma un complejo estable que no evoluciona a temperatura ambiente. Los ligandos ^tBuBrettPhos, ^tBuXPhos y CyXPhos promueven la eliminación reductora, siendo ésta más favorable en el caso de las fosfinas *tert*-butílicas que en el de la ciclohexílica. Al emplear los ligandos bipyridina, la evolución ocurre, si bien es lenta. Sin embargo, se observa que al reducir la electrodonación del ligando al metal se favorece el acoplamiento.

A la vista de los resultados obtenidos, consideramos que los ligandos híbridos fosfina-olefina (PEWO) son los que mejor promueven el proceso de eliminación reductora, disminuyendo la cantidad del subproducto de reducción. Puesto que los ligandos PEWO empleados presentan pequeñas variaciones estructurales y electrónicas, se procedió a realizar con ellos un estudio cuantitativo de la velocidad del proceso de eliminación reductora, que se describe a continuación.

2.5 Medidas de las energías de activación de los procesos de eliminación reductora: Una escala de capacidad de los ligandos para inducir acoplamientos.

Los estudios cuantitativos de velocidad de la eliminación reductora se realizaron empleando el complejo *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(THF)₂] (**7**), ya que, como se analizó en el apartado 2, es el que presenta mejor comportamiento en cuanto a la velocidad de sustitución del ligando. Esto nos permite medir la barrera de eliminación reductora sin interferencias de otras velocidades comparables.

Al realizar las primeras medidas en tolueno, se observó que este complejo presenta muy baja solubilidad a baja temperatura, por lo que se procedió a buscar un disolvente en el que la solubilidad fuese mayor. Se estudió la solubilidad del complejo a -40 °C en clorobenceno, tetrahidrofurano (THF) y diclorometano (CH₂Cl₂). El clorobenceno no

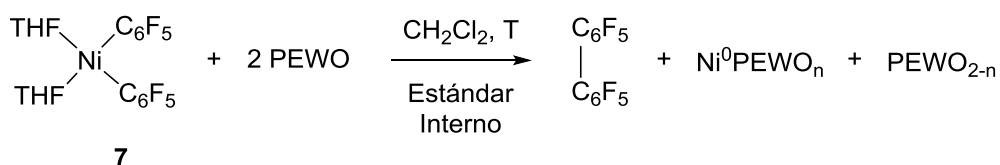
resulta apto como disolvente, ya que presenta un punto de fusión de $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$, y las muestras para las medidas se preparan a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. El THF, aunque disuelve el complejo, tampoco resulta adecuado para realizar las medidas, ya que al ser también el estabilizante del complejo puede dificultar la coordinación del ligando que se quiera estudiar. Por último, el diclorometano presenta una buena solubilidad para el complejo, admitiendo una concentración de saturación de $1.5 \cdot 10^{-2}\text{ M}$ a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, por lo que se opta por este disolvente para realizar las medidas.

La determinación de la constante cinética para cada ligando se realiza con el método de las velocidades iniciales, mediante la integración de la señal de ^{19}F del producto de acoplamiento Pf-Pf respecto a la de un estándar interno de concentración conocida que se añade a la disolución. Para la determinación se emplean los valores de concentración que equivalen a una conversión inferior al 15% respecto de la concentración inicial de complejo de níquel.

Una vez obtenida la constante de velocidad inicial, se calcula la energía de activación del proceso, ΔG^{\ddagger} , a partir de la ecuación de Eyring-Polanyi.⁵⁴

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^{\ddagger}}{RT}}$$

Los ligandos empleados en la determinación de las constantes fueron los de tipo PEWO, para entender como varía la velocidad del proceso en función de las características electrónicas y estéricas del ligando. En las medidas se emplearon dos equivalentes de ligando PEWO, como se ve en el esquema de la reacción. Los valores obtenidos para cada ligando, así como la temperatura a la que se realizó la medida, se recogen en la Tabla 3.



⁵⁴ En la *Parte Experimental* se detalla la determinación de los valores de ΔG^{\ddagger} .

Tabla 3. Energías de activación y temperatura de medida de cada ligando.

Ligando	Temperatura Medida (K)	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
F-Ph-PEWO2	217	16.4
F-(<i>o</i> -tol)-PEWO2	223	16.8
(<i>o</i> -tol)-PEWO1	233	17.7 ^a
Ph-PEWO1	239	18.2
F-Et-PEWO2	243	18.6 ^a
Ph-PEWO2	253	19.6

^aEnergía estimada por extrapolación de la temperatura de medida.

Los datos obtenidos para la barrera de activación del proceso de acoplamiento muestran que los ligandos PEWO facilitan la formación del enlace C-C de dos grupos Pf incluso a baja temperatura. Cabe destacar que, como se ha comentado en la introducción, este acoplamiento sólo se ha conseguido a baja temperatura desde especies de Ni^{III}.²⁹ Esto muestra la gran capacidad de deslocalización de densidad electrónica de los ligandos PEWO. Además, las barreras de eliminación reductora determinadas son mucho menores que en el estudio realizado en paladio (ΔG^\ddagger entre 20.7-24.6 kcal/mol),¹⁰ lo que indica que esta etapa se encuentra, comparativamente, más favorecida en níquel.

En cuanto al sistema de medida, se observa que la determinación de la temperatura de medida óptima es un factor que por sí mismo nos permite ordenar cualitativamente los ligandos PEWO según su capacidad de promover el acoplamiento C-C, ya que todos presentan una temperatura óptima diferente. Esto no ocurre en el sistema en el que se emplea paladio, donde los ligandos se evalúan a una misma temperatura. En consecuencia, se puede decir que el sistema de medida que se propone permite estimar la barrera del proceso sólo con determinar la temperatura a la que éste ocurre. Sin embargo, pierde en cierto grado el valor de ΔG^\ddagger para comparación cuantitativa, ya que no disponemos de valores de ΔG^\ddagger a la misma temperatura.

Los datos obtenidos se analizan para parejas de ligandos que presentan pequeñas variaciones en sus estructuras respectivas (Figura 15), de manera que se pueda realizar un análisis estructura-reactividad para los ligandos PEWO.

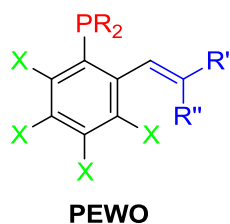


Figura 15. Fuentes de variabilidad de PEWO.

En primer lugar, analizamos la variación en la componente estructural debida a los sustituyentes del átomo de fósforo (Figura 15, en rojo), para lo que se comparan F-Ph-PEWO2 y F-(*o*-tol)-PEWO2. En este caso, la barrera de activación es más baja para el ligando con sustituyentes fenilo, los cuales son menos voluminosos que los grupos *o*-tolilo. Esta diferencia puede deberse a que, por el mayor volumen de los *o*-tolilo, la olefina del ligando presente una mayor dificultad para coordinarse al átomo de níquel, por lo que la deslocalización que realiza la olefina, comentada anteriormente, ya no tiene lugar de manera tan efectiva. Por consiguiente, es necesaria una mayor energía para que se produzca la eliminación reductora. Cuando se observa el espectro de RMN de ^{19}F del seguimiento cinético (Figura 16), para F-Ph-PEWO2 hay cuatro señales en la zona de los flúor *orto* de los grupos Pf, debido a la inequivalencia debida a un entorno asimétrico asociado a la coordinación de la olefina. En el caso de F-(*o*-tol)-PEWO2, se observa una señal intensa y cuatro señales de menor intensidad, lo que apoya la propuesta de que la coordinación de la olefina es difícil en este caso. Sin embargo, la presencia de esas cuatro señales de menor intensidad indica que la eliminación reductora se produce desde el complejo quelato.

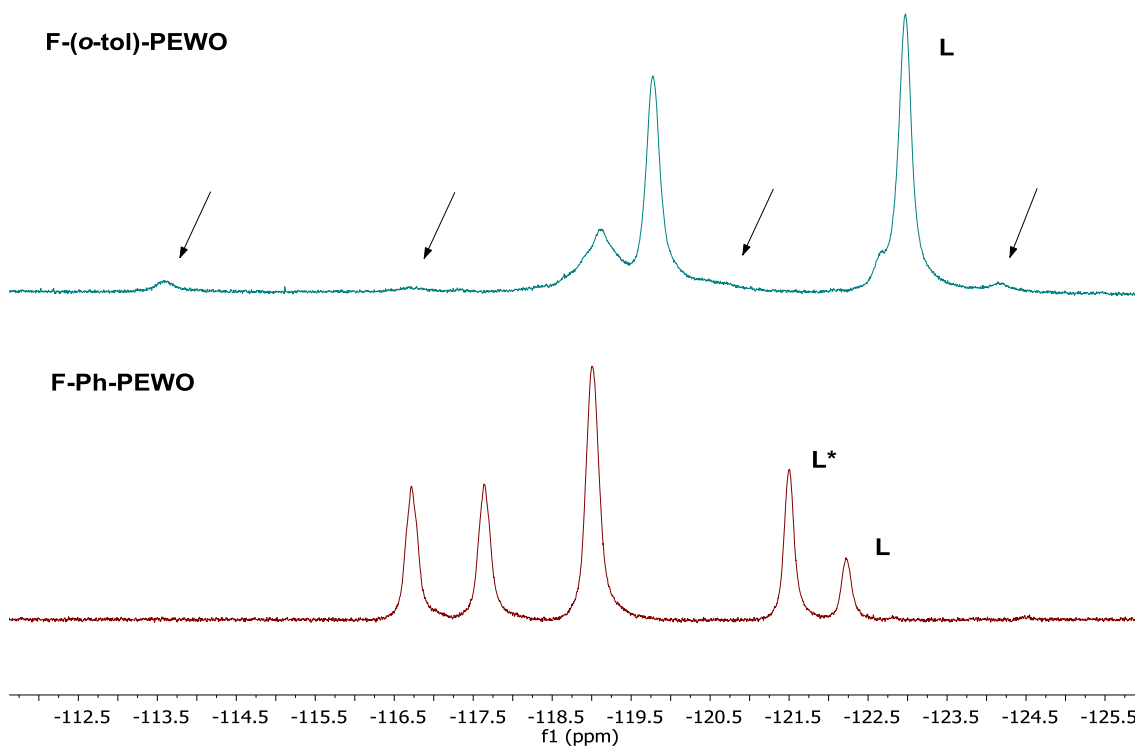


Figura 16. Espectros de RMN de ^{19}F . L: ligando libre; L*: ligando coordinado.

El caso de Ph-PEWO1 y (*o*-tol)-PEWO1, que presentan la misma diferencia estructural que en el caso anterior, no se puede analizar adecuadamente, debido a la falta de datos precisos para (*o*-tol)-PEWO1.

Una vez estudiado cómo afecta el factor estérico del átomo de fósforo, se estudia la relación de la velocidad con el factor electrónico. Para ello, se analiza la pareja F-Ph-PEWO2 y F-Et-PEWO2, que difiere en la naturaleza del sustituyente del átomo de fósforo. F-Ph-PEWO2 tiene dos grupos arílicos, mientras que en F-Et-PEWO2 los sustituyentes son alquílicos, es decir, son más dadores, haciendo al átomo de fósforo más básico. La barrera de activación del proceso es mucho más baja para F-Ph-PEWO2, cerca de 2 kcal/mol. Esto indica que, cuanto más densidad electrónica aporta el átomo de fósforo al átomo de níquel, mayor es la barrera de activación para el proceso de acoplamiento.

Tras analizar los factores que afectan al fósforo, se compara la segunda fuente de variabilidad de las PEWO, que se encuentra en el esqueleto arílico, el cual puede encontrarse perfluorado o sin fluorar (Figura 15, en verde). Para ello, se comparan las energías de activación de F-Ph-PEWO2 y Ph-PEWO2. Observamos que la presencia de

los átomos de flúor reduce la barrera de activación en 3 kcal/mol aproximadamente, una diferencia muy grande, entre una energía y otra (en velocidad, eso se traduce, hablando en números redondos, en tres órdenes de magnitud). Este marcado efecto encuentra su explicación en la electroatracción que generan los átomos de flúor del ligando, que hacen al átomo de fósforo menos básico, aportando menor densidad electrónica al centro metálico, lo que facilita el proceso de acoplamiento de los grupos pentafluorofenilo del níquel.

Por último, se estudia el efecto de los sustituyentes en la olefina del ligando (Figura 15, en azul), para lo que se comparan Ph-PEWO1 y Ph-PEWO2. Ph-PEWO1 presenta una olefina más sustituida que Ph-PEWO2, al ser trisustituida, con dos sustituyentes electroattractores. Estos dos ligandos promueven la eliminación reductora desde el complejo quelato, ya que en sus espectros de RMN de ^{19}F se observa la inequivalencia entre los cuatro flúor *orto* de los grupos Pf, de manera análoga al caso mostrado en la Figura 16. El efecto observado es que, al aumentar la sustitución en la olefina, se reduce la barrera de eliminación reductora. Esta reducción se debe a un mayor efecto extractor de densidad electrónica debido a un mayor número de sustituyentes atractores en la olefina.

En conjunto, la barrera para la eliminación reductora se ve afectada del siguiente modo por la estructura del ligando PEWO: al aumentar el carácter dador (basicidad) del átomo de fósforo, aumenta la barrera; el impedimento estérico en torno al átomo de fósforo produce un aumento en la energía de activación; la presencia en el esqueleto arílico de átomos de flúor reduce la barrera de activación, lo que se asocia con una mayor capacidad electrón-atractora del fósforo; un mayor número de sustituyentes extractores en la olefina reduce la barrera de eliminación reductora.

2.6 Reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por níquel

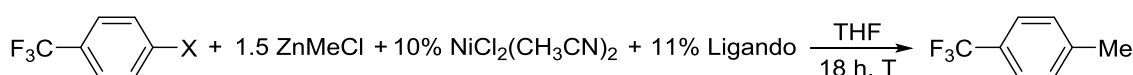
Se realizaron ensayos iniciales de ligandos PEWO en un sistema catalítico de acoplamiento carbono-carbono, en el que se busca la formación de un enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^3)$. El electrófilo empleado es un haluro de arilo, mientras que el nucleófilo

es un alquilzinc derivado. Estamos, por tanto, ante una reacción catalítica de tipo Negishi, catalizada por níquel.

La especie catalítica de níquel se genera *in situ* en el medio de reacción. Para ello, se añade un precursor de níquel, $\text{NiCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (**10**), junto con el ligando deseado y se deja un tiempo mezclándose. Transcurrido este tiempo, se añade el haluro de arilo y finalmente la especie de alquilzinc, momento en el que comienza la reacción catalítica, al activarse el precatalizador.

El primer sistema catalítico estudiado, junto con los resultados obtenidos, se recogen en la Tabla 4. El sistema tiene como fuentes de variabilidad el halógeno del haluro de arilo empleado, lo que permite estudiar la capacidad de cada ligando para promover la adición oxidante, la temperatura de reacción y el ligando empleado.

Tabla 4. Ensayo de ligandos para el sistema catalítico.



Entrada	Ligando	X	T (°C)	Rto (%)
1	-	I	25	10
2		I	25	100
3	F-Ph-PEWO2	Br	25	33
4		Br	40	45
5	^t Bu-Bipy	Br	25	99
6	F-Et-PEWO2	Br	25	80
7 ^a		Cl	25	0

^aSe empleó 4-FC₆H₄Cl como arilo.

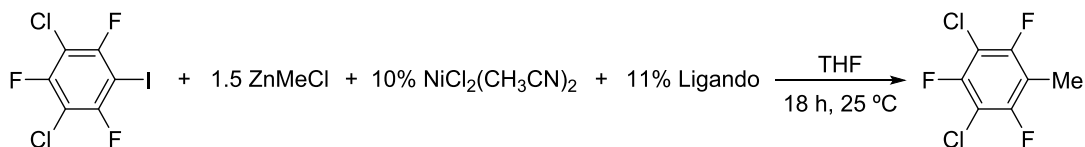
En la entrada 1 se recoge el ensayo sin ligando, para el cual el rendimiento del producto llega al 10%, que equivale a un solo ciclo de la catálisis. Esto nos indica que, para un rendimiento mayor, es necesaria la actuación del ligando en el sistema catalítico, de manera que se establezca el complejo de níquel durante varios ciclos. El primer ligando estudiado es F-Ph-PEWO2, ya que es el que presenta una menor barrera para el proceso de eliminación reductora, estudiado en el apartado anterior. Los resultados obtenidos se encuentran en las entradas 2 a 4. Al utilizar un yoduro de arilo como electrófilo, la reacción catalítica ocurre de manera cuantitativa (entrada 2). Cuando se emplea un sustrato más difícil de activar, es decir, un bromuro de arilo, la reacción reduce su rendimiento considerablemente, hasta un 33% (entrada 3). Por

este motivo, se procede a realizar la reacción a mayor temperatura, 40 °C, de manera que se facilite la activación del enlace C–Br. En estas condiciones, el rendimiento aumenta hasta el 45% (entrada 4).

Estos resultados sugieren que cuando se emplea el bromuro de arilo en este sistema la etapa limitante pasa a ser la activación del enlace C–Br. Al encontrarse favorecida la etapa de adición oxidante por ligandos dadores, el ligando ^tBu-Bipy produce cuantitativamente el producto de acoplamiento (entrada 5). Ante este resultado, se decide probar con el ligando PEWO más dador del que se dispone, F-Et-PEWO2. Con este ligando, la reacción alcanza un 80% de rendimiento en las mismas condiciones empleadas para las otras (entrada 6), poniendo en relevancia el hecho de que, ante oxidantes (nucleófilos) menos activos, es un ligando más adecuado que F-Ph-PEWO2. Finalmente, se utilizó como electrófilo un cloruro de arilo, sustrato muy inerte, con F-Et-PEWO2 como ligando (entrada 7). En este caso, no se obtuvo producto de acoplamiento, sino que se recuperó el cloruro de arilo de partida. Este resultado pone de manifiesto la limitación de los ligandos PEWO, en las condiciones de reacción estudiadas.

El segundo sistema catalítico estudiado presenta como nucleófilo Rf–I (1,3-dicloro-2,4,6-trifluoro-5-iodobenceno). Al tratarse de un arilo con sustituyentes atractores de densidad electrónica, la etapa de formación del enlace C(sp²)–C(sp³) resultará determinante en el ciclo catalítico, debido a la dificultad que presenta. La reacción catalítica y los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 5.

Tabla 5. Ensayo de ligandos para la reacción catalítica con un arilo fluorado.



Entrada	Ligando	Rto (%)
1	^t Bu-Bipy	0
2	F-Et-PEWO2	2
3	F-Ph-PEWO2	16

Cuando se emplea ^tBu-Bipy como ligando en el sistema catalítico, no se observa producto de acoplamiento (entrada 1). Sin embargo, se obtienen grandes cantidades del subproducto Rf–H. Analizando el espectro de RMN de ¹⁹F realizado previo a la hidrólisis de la mezcla de reacción, se observa mayoritariamente una especie que no es ni el reactivo de partida Rf–I, ni el subproducto Rf–H. Esta especie se identifica como ZnRfCl, lo que indica que se ha producido una transmetalación no deseada desde el níquel al zinc. La hidrólisis de esta especie es la que genera el subproducto Rf–H (Figura 17). El motivo por el que se forma esta especie es que la barrera de activación para la formación del enlace Rf–Me es muy grande en este sistema, por lo que el ciclo catalítico se estanca en la especie previa, permitiendo la transmetalación no deseada que lleva a la formación de ZnRfCl (Figura 18).

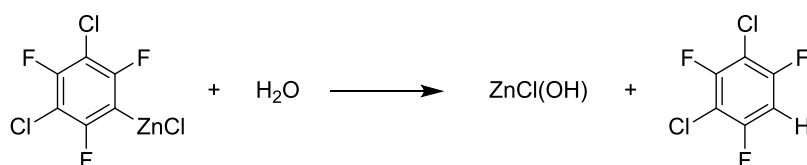


Figura 17. Hidrólisis de ZnRfCl, generado por transmetalación no deseada entre Zn y Ni.

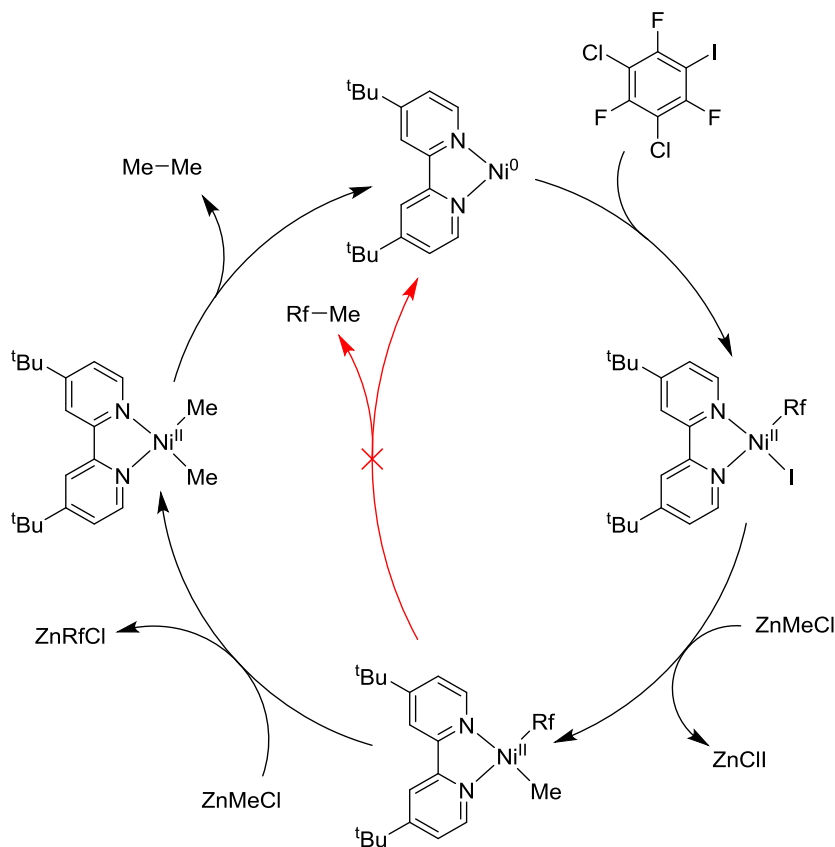


Figura 18. Ciclo catalítico para el sistema de ^tBu-Bipy.

Cuando se utilizan los ligandos tipo PEWO (entradas 2 y 3), que facilitan el proceso de acoplamiento carbono-carbono, sí se observa el producto de acoplamiento Rf–Me. Sin embargo, el rendimiento obtenido es modesto. Al tratarse de un yoduro de arilo, cabría esperar que la activación del enlace C–I no supusiese una dificultad. No obstante, finalizada la reacción, se obtiene mayoritariamente el reactivo de partida, Rf–I. Ante este hecho, se plantea la posibilidad de que no se haya formado la especie de níquel catalíticamente activa y, en consecuencia, el rendimiento obtenido es inferior al que debería. Se pone así de manifiesto la necesidad de tener aislado un complejo de níquel con el ligando PEWO coordinado que sirva como precatalizador, de manera que se evite tener que generar la especie *in situ* en el medio.

Por este motivo, se procedió a sintetizar un complejo de níquel que presentase los ligandos PEWO coordinados. Aunque existen diversos métodos de síntesis de complejos de níquel con diferentes fosfinas, en nuestro caso sólo fue posible aislar el complejo que se forma con el ligando F-Et-PEWO₂. Este complejo se sintetizó mediante el método descrito por Jamison.⁴⁰ Así, se obtuvo el complejo *trans*-[NiBr₂(F-Et-PEWO₂)₂] (**11**), del cual fue posible obtener su estructura de rayos X (Figura 19), a partir de un monocristal obtenido por difusión lenta de CH₂Cl₂ en hexano a baja temperatura. El complejo obtenido es simétrico y presenta una geometría planocuadrada, con disposición *trans* de los ligandos. Los ligandos se encuentran coordinados al níquel por el átomo de fósforo y no presentan interacción de la olefina con el centro metálico.

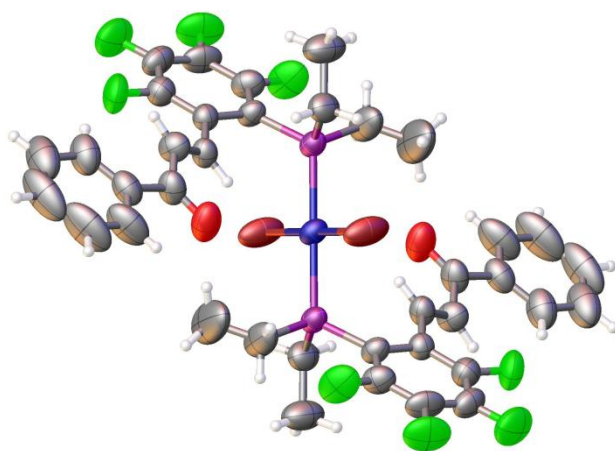


Figura 19. Estructura del complejo *trans*-[NiBr₂(F-Et-PEWO₂)₂] (**11**). Distancias (Å) y ángulos (°) más destacados: Ni(1)–P(1) = 2.2283(17); Ni(1)–Br(1) = 2.2854(10); C(11)–C(12) = 1.332(12).
P(1)–Ni(1)–Br(1) = 89.03(6); P(1)–Ni(1)–Br(1') = 90.97(6).

Este complejo fue empleado como precatalizador para los dos sistemas catalíticos anteriormente descritos, de manera que se pudiese comparar su eficiencia respecto a la de emplear el complejo de níquel y el precursor por separado. Los resultados obtenidos, junto con los mostrados en las tablas 4 y 5 para F-Et-PEWO2 (**4**), se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Comparación entre precatalizador generado *in situ* y precatalizador aislado.

Entrada	Complejo	Arilo	X	T (°C)	Rto (%)
1	10 + 4	4-(CF ₃)C ₆ H ₄	Br	25	80
2	11	4-(CF ₃)C ₆ H ₄	Br	25	100
3	10 + 4	Rf	I	25	2
4	11	Rf	I	25	44

Como se observa en los pares de entradas, el rendimiento aumenta en ambos casos respecto a la utilización del precursor de níquel y el ligando por separado. Para el caso del bromuro de arilo, el rendimiento pasa a ser cuantitativo (entrada 2), lo que confirma la mejor capacidad del ligando F-Et-PEWO para promover adiciones oxidantes. Por otro lado, la formación del producto de acoplamiento Rf–Me aumenta en gran medida, alcanzándose un 44 % de rendimiento (entrada 4). En este caso, junto con el producto de acoplamiento Rf–Me, se observa, tras la hidrólisis de la reacción, únicamente el subproducto de reducción Rf–H. Esto nos indica que existe un comportamiento similar al observado para la ^tBu-Bipy, donde el grupo Rf se transmetalaba desde el níquel al zinc. Puesto que con la F-Et-PEWO2 la barrera para la formación del enlace Rf–Me no debería suponer un problema, ya que en la sección anterior se ha demostrado la capacidad de este ligando para promover acoplamientos difíciles, consideramos que la formación de la especie ZnRfCl se debe a una alta concentración local de organozíncico. Estrategias como aumentar la cantidad de disolvente en la reacción o añadir el organozíncico gota a gota posiblemente aumentarán el rendimiento de la reacción.

Finalmente, queremos advertir que estos estudios utilizan condiciones de reacción que permiten la observación de tendencias y comportamientos comparables. Estas son, obviamente, actuaciones diferentes de los protocolos que se realizan en las clásicas optimizaciones de síntesis orgánicas. En ese sentido, las catálisis no están optimizadas, ni deben ser interpretadas como tales.

3. CONCLUSIONES

- Se ha observado que los ligandos estudiados presentan en níquel un comportamiento diferente al observado en paladio.
- Se ha sintetizado un nuevo ligando tipo PEWO con sustituyentes alquílicos, F-Et-PEWO₂, con el que ha sido posible aislar un complejo de Ni^{II}.
- Se ha evaluado la eficiencia de diversos ligandos para promover acoplamientos difíciles en níquel, siendo los ligandos de tipo PEWO los que mejor promueven dicho acoplamiento.
- Se ha diseñado un sistema de medida en níquel que permite obtener datos cuantitativos de la etapa de eliminación reductora. Este sistema es una herramienta útil para ordenar la capacidad de diversos ligandos para promover acoplamientos difíciles en níquel.
- Se han empleado ligandos de tipo PEWO en dos sistemas catalíticos que presentan complicaciones diferentes, lo que ha permitido observar tendencias de comportamiento.
- Se ha observado que emplear un precatalizador aislado favorece el rendimiento de la catálisis considerablemente respecto a su generación *in situ*.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Condiciones generales

Las reacciones descritas a continuación se han realizado en atmósfera inerte de nitrógeno utilizando las técnicas de Schlenk. En la mayoría de las reacciones se hizo uso de disolventes secos y desoxigenados, que se han secado (y destilado) mediante los procedimientos estándar⁵⁵ o utilizando el sistema SPS (Solvent Purification System).

Los espectros de RMN fueron registrados con los instrumentos Bruker Avance 400 Ultrashield y Varian 500NMR. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y son relativos a la señal de tetrametilsilano (¹H, 400.13 MHz), CCl₃ (¹⁹F, 376.38 MHz) y H₃PO₄ al 85% (³¹P, 161.92 MHz) para el instrumento Bruker Avance 400 Ultrashield. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertzios (Hz). En los espectros de ¹⁹F y ³¹P registrados en disolventes no deuterados, se añadió al tubo de RMN un capilar con acetona deuterada para mantener la señal del lock a ²H.

Los espectros de infrarrojo han sido registrados en el equipo Perkin Elmer modelo Frontier (4000-200 cm⁻¹) equipado con un accesorio ATR (“Attenuated Total Reflection”) para la medida directa de sólidos y en el equipo Perkin Elmer model Spectrum BX FT-IR para la medida en disolución.

Los análisis elementales se obtuvieron con el microanalizador Perkin-Elmer 2400B y el Analizador Elemental Carlo Erba 1108 (Universidad de Vigo).

Los análisis en placa cromatográfica (TLC) se hicieron en placas de gel de sílica 60 F254 TLC usando luz UV para visualizar los componentes de la reacción. Las purificaciones cromatográficas en columna se realizaron usando sílica gel de grado flash (SDS S-2 Chromatogel 60 ACC, 40-60µm).

Para la determinación estructural de los complejos por difracción de rayos X de los monocristales, se empleó un difractómetro Oxford Diffraction Super Nova provisto de detector CCD, usando radiación monocromada Mo-Kα o Cu. Los datos se han integrado

⁵⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press: Oxford, U. K., 1988.

con el programa CrysAlisPro⁵⁶ y para resolver las estructuras se ha usado el programa OLEX2.⁵⁷ Con este programa también se realizó el cálculo de los parámetros geométricos. Los datos cristalográficos de las estructuras resueltas se encuentran en el apartado Anexo.

Los compuestos NiBr₂(dme),⁵⁸ *trans*-[Ni(C₆Cl₂F₃)₂(SbPh₃)₂],⁴⁹ *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(PhCN)₂],⁵⁹ [NBu₄]₂[Ni(C₆F₅)₄],⁶⁰ NiBr₂(THF)₂,⁶¹ NiCl₂(CH₃CN)₂,⁶² CO₂Et-Bipy,⁶³ F-Ph-PEWO2,9 F-(*o*-tol)-PEWO2,¹⁰ Ph-PEWO2,^{8a} fueron sintetizados siguiendo el procedimiento que se describe en la bibliografía. El resto de compuestos no sintetizados fueron adquiridos comercialmente.

4.2 Síntesis del ligando F-Et-PEWO2

2-BrC₆F₄PEt₂ (2)

En matraz Schlenk de 500 mL se añaden 130 mL de Et₂O. Se añade 1,2-dibromotetrafluorobenceno (1.4 mL, 10.1 mmol) y se coloca el matraz en un baño de *i*-PrOH termostatado a -78 °C. Una vez enfriada la disolución, se añade gota a gota *n*-BuLi (6.35 mL, 1.6M, 10.15 mmol) y se deja agitando durante 30 minutos. Se adiciona gota a gota ClPEt₂ (1.35 mL, 11.08 mmol) y se deja agitando la mezcla de reacción 40 minutos. Se deja alcanzar temperatura ambiente poco a poco. Se hidroliza la mezcla de reacción con 40 mL de disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica de la acuosa, y se extrae la fase acuosa con Et₂O (5x20 mL). Se colecta la fase orgánica en un Schlenk y se seca con MgSO₄ anhidro. Se canula la disolución a un Schlenk de 500 mL y se lleva a sequedad evaporando a vacío. Se obtiene un aceite amarillento que

⁵⁶ CrisAlisPro-Data collection and integration software. Oxford Diffraction Ltd. **2009**.

⁵⁷ Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.

⁵⁸ King, R. B. *Organometallic Syntheses* (Eds.: J. J. Eisch, R. B. King), Academic Press, New York, **1965**, vol. 1, p. 72.

⁵⁹ López, G.; García, G.; Sánchez, G.; García, J.; Ruiz, J.; Hermoso, J. A.; Vegas, A.; Martínez-Ripoll, M. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1518–1523.

⁶⁰ Forniés, J.; Martín, A.; Martín, L. F.; Menjón, B.; Kalamarides, H. A.; Rhodes, L. F.; Day, C. S.; Day, V. W. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4925–4934.

⁶¹ Pandarus, V.; Zargarian, D. *Organometallics* **2007**, *26*, 4321–4334.

⁶² Hathaway, B. J.; Holah, D. G. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2400–2408.

⁶³ He, W. Y.; Fontmorin, J.-M.; Hapiot, P.; Soutrel, I.; Floner, D.; Fourcade, F.; Amrane, A.; Geneste, F. *Electrochimica Acta* **2016**, *207*, 313–320.

a baja temperatura se vuelve sólido. Se observa por RMN de ^1H , ^{19}F y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ que el producto está puro, por lo que se continúa con la siguiente etapa.

^{19}F -NMR (470.16 MHz, CDCl_3): δ -125.55 – -126.20 (m); -128.63 (dtd, $J = 18.3, 11.8, 5.4$ Hz); -150.81 (ddd, $J = 22.0, 19.4, 5.2$ Hz); -154.91 – -155.19 (m). ^{31}P -NMR (161.99 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (dd, $J = 20.9, 9.8$ Hz). ^1H -NMR (499.73 MHz, CDCl_3): δ 2.08 – 1.97 (m, 2H); 1.88 (dqdd, $J = 13.4, 7.6, 5.6, 1.5$ Hz, 2H); 1.08 (dtd, $J = 16.7, 7.7, 0.7$ Hz, 6H).

2- $\text{CHOC}_6\text{F}_4\text{PEt}_2$ (3)

El 2- $\text{BrC}_6\text{F}_4\text{PEt}_2$, en matraz Schlenk de 500 mL, se disuelve en 100 mL de Et_2O . Se coloca el matraz en un baño de *i*-PrOH termostatado a -78 °C y se añade gota a gota *n*-BuLi (6.25 mL, 1.6M, 10.0 mmol). Se deja agitando la mezcla de reacción 30 minutos y se añade formiato de etilo (1.69 mL, 21 mmol). Se deja la reacción en el baño termostado una hora. Transcurrido este tiempo, se deja la mezcla de reacción en el baño de *i*-PrOH una noche, alcanzando temperatura ambiente paulatinamente. Al día siguiente la disolución es amarilla, se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (40 mL). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con Et_2O (5x20 mL). Se seca la fase acuosa con MgSO_4 , se canula a otro Schlenk y se lleva a sequedad. El aceite obtenido se chequea por RMN de ^1H , ^{19}F y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y se observa junto con el producto deseado la formación de la especie $\text{HC}_6\text{F}_4\text{PEt}_2$.

^1H -NMR (400.14 MHz, CDCl_3): δ 10.74 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H).

trans-2- $\{(\text{PhCO})\text{HC}=\text{CH}\}\text{C}_6\text{F}_4\text{PEt}_2$ (4)

En un Schlenk de 250 mL, la mezcla de reacción del paso anterior sin purificar se disuelve en 100 mL de THF. Se añade $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{COPh})$ (2.50 g, 6.5 mmol). Se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se lleva a sequedad la mezcla de reacción, se redisuelve en Et_2O y se hidroliza la mezcla con disolución saturada de NH_4Cl (50 mL). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con Et_2O (5x25 mL). Se seca la fase acuosa con MgSO_4 , se canula a otro Schlenk y se lleva a sequedad. El compuesto se purifica mediante cromatografía en columna de sílica bajo nitrógeno, empleando como eluyente una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$ (1:1). Se recristaliza el compuesto en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexano}$ a baja temperatura, obteniéndose un sólido en forma de agujas con cierta tonalidad amarilla.

Masa obtenida = 436 mg Rendimiento global = 11.7%

^{19}F -NMR (470.16 MHz, CD_2Cl_2): δ -128.96 (dddd, $J = 23.5, 18.5, 13.4, 6.1$ Hz); -137.42 – -137.71 (m); -153.85 (td, $J = 19.9, 5.7$ Hz); -154.01 – -154.17 (m). ^{31}P -NMR (202.30 MHz, CD_2Cl_2): δ -17.74 (dt, $J = 18.2, 4.1$ Hz). ^1H -NMR (499.73 MHz, CD_2Cl_2): δ 8.37 (dd, $J = 16.1, 5.4$ Hz, 1H); 8.06 – 8.00 (m, 2H); 7.67 – 7.60 (m, 1H); 7.60 – 7.51 (m, 3H); 2.04 (dtdd, $J = 15.4, 7.7, 3.1, 0.9$ Hz, 2H); 1.91 (dddd, $J = 13.9, 7.7, 5.2, 1.4$ Hz, 2H); 1.05 (dtd, $J = 17.4, 7.7, 0.6$ Hz, 6H).

Análisis elemental calculado: %C=61.96 %H= 4.65 Encontrado: %C=61.88 %H= 4.69

4.3 Síntesis de complejos precursores de níquel

$[\text{NBu}_4]_2[\{\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (12)

En matraz de dos bocas de 100 mL se añade $[\text{NBu}_4]_2[\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (576.0 mg, 0.475 mmol) y se disuelven en 20 mL de CH_2Cl_2 . Se adiciona gota a gota HCl (Et_2O) (0.52 mL, 1.04 mmol), cambiando la disolución de amarillo a rojo oscuro. Se deja reaccionando 30 minutos a temperatura ambiente. Se lleva la disolución a sequedad, y el sólido obtenido se lava con *i*-PrOH (2x5 mL) y Et_2O (2x2 mL). El sólido rojo obtenido se seca a vacío y se pesa. La estequiometría de HCl es crucial en la formación del producto, ya que un exceso de HCl produce la descomposición del complejo.

Masa obtenida = 194.2 mg Rendimiento = 60.9%

***cis*- $[\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_2(\text{THF})_2]$ (7)**

En matraz de dos bocas de 250 mL se disuelve $[\text{NBu}_4]_2[\{\text{Ni}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\}_2(\mu\text{-Cl})_2]$ (1.23 g, 0.92 mmol) en 45 mL de THF. Se coloca en un baño de hielo y, en ausencia de luz, se añade AgClO_4 (425 mg, 2.05 mmol). Se deja reaccionar 45 minutos y se lleva la suspensión anaranjada a sequedad. Se extrae el sólido resultante con 160 mL de Et_2O , filtrando el extracto en una placa con Kieselgur y se recoge el filtrado sobre THF. Al extracto se le añade hexano y se lleva a sequedad. Se lava con hexano (2x20 mL). Se seca el sólido naranja a vacío.

Masa obtenida = 568 mg Rendimiento = 57.5%

***trans*-NiBr₂(F-Et-PEWO₂)₂ (11)**

En matraz de dos bocas de 50 mL se disuelve NiBr₂·3H₂O (19.6 mg, 72 μmol) en 5 mL de EtOH absoluto desoxigenado, tomando color amarillo la disolución. Se añade la F-Et-PEWO₂ (26.0 mg, 70 μmol) y se calienta a 45 °C con agitación durante 30 minutos. Precipita un sólido naranja oscuro, el cual se lava con EtOH (2x2 mL) y hexano (2x3 mL). Se redisuelve el sólido obtenido en CH₂Cl₂ y se pasa a un vial, donde se lleva la disolución de color violeta a sequedad. Se obtuvo la estructura de rayos X del complejo con un monocristal obtenido por difusión lenta de CH₂Cl₂ en hexano a baja temperatura.

Masa obtenida = 28.3 mg Rendimiento = 84.7%

Análisis elemental calculado: %C = 47.79 %H = 3.59 Encontrado: %C = 49.95 %H = 4.23

4.4 Metodología del estudio cualitativo de eliminación reductora

En un tubo de RMN se añade el precursor de níquel (**5, 6, 7**) (8 μmol), y un equivalente del ligando a evaluar. Se aplica atmósfera de nitrógeno al tubo de RMN y se le introduce un capilar con acetona deuterada. Se añade al tubo de RMN 0.5 mL de disolvente seco desoxigenado (tolueno o CH₂Cl₂) y se agita el tubo hasta la completa disolución de los sólidos. Se realizan espectros de RMN de ¹⁹F y ³¹P{¹H} para seguir la evolución del sistema.

4.5 Metodología para la determinación de constantes cinéticas

En un tubo de RMN se añaden 4.09 mg (7.61 μmol) de *cis*-[Ni(C₆F₅)₂(THF)₂] (**7**) y dos equivalentes de ligando PEWO. Se pone el tubo de RMN bajo atmósfera de nitrógeno con un adaptador Schlenk, se le introduce un capilar de acetona deuterada y se mete el tubo de RMN en un baño de *i*-PrOH a -78 °C. Por otro lado, se coloca en otro baño de *i*-PrOH a -78 °C un Schlenk que contiene una disolución de α,α,α-trifluorotolueno 0.0181 M en CH₂Cl₂ seco desoxigenado. Se empleó una microjeringa de 500 μL para tomar un volumen conocido de disolución. Esta microjeringa se enfría a la temperatura de la disolución tomando repetidas veces la disolución. Una vez enfriada la microjeringa, se toman 500 μL de la disolución enfriada de estándar interno y se añaden al tubo de RMN. El tubo se mantiene en el baño de *i*-PrOH a -78 °C y se agita para homogeneizar la disolución, hasta que todo el sólido se ha disuelto. Una vez

homogeneizada la disolución, se introduce el tubo de RMN en el aparato de RMN, el cual se encuentra termostatado a la temperatura de medida. En el momento en que el tubo de RMN se saca del baño de *i*-PrOH se pone en marcha el cronómetro para controlar el tiempo transcurrido desde que se saca del baño hasta el inicio de la adquisición de espectros en el aparato de RMN. Se adquieren espectros de ^{19}F cada dos minutos, de manera que se pueda seguir la formación del producto de acoplamiento Pf-Pf.

Las constantes cinéticas se determinaron mediante la integración de las señales de ^{19}F respecto de las de estándar interno, calculadas mediante el método de velocidades iniciales, tomando sólo los valores hasta una conversión del 15%. La concentración de producto de acoplamiento Pf-Pf se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$[\text{PfPf}] = \frac{I_{\text{PfPf}}}{I_{\text{I.S.}}} \frac{n_{\text{F}}^{\text{I.S.}}}{n_{\text{F}}^{\text{PfPf}}} [\text{I.S.}]$$

Donde I_{PfPf} es la integral de la señal asociada a los fluor orto del Pf-Pf, a -139.5 ppm; $I_{\text{I.S.}}$ es la integral de los fluor del estándar interno α,α,α -trifluorotolueno, a -64.0 ppm; $n_{\text{F}}^{\text{PfPf}}$ es el número de átomos de fluor integrados para Pf-Pf; $n_{\text{F}}^{\text{I.S.}}$ es el número de átomos de fluor integrados para el estándar interno y $[\text{I.S.}]$ es la concentración del estándar interno de la disolución empleada (0.0181 M).

El porcentaje de producto de acoplamiento se calculó respecto de la cantidad inicial de níquel, $[\text{Ni}(\text{Pf})_2(\text{THF})_2]^0$.

$$\% \text{PfPf} = \frac{[\text{PfPf}]}{[\text{Ni}]^0}$$

Una vez obtenidas las concentraciones de PfPf, se representan frente al tiempo transcurrido y se calcula la pendiente de los puntos que se encuentran por debajo de una conversión del 15%. Esta pendiente se emplea para calcular la constante de velocidad a través de la siguiente relación:

$$m = \frac{d[\text{PfPf}]}{dt} = k [\text{Ni}]^0$$

$$k = \frac{m}{[\text{Ni}]^0}$$

Una vez obtenida la constante de velocidad, se calcula la energía libre de activación, mediante la ecuación de Eyring-Polanyi:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

$$\text{Luego: } \Delta G^\ddagger = -RT \ln \frac{kh}{k_B T}$$

Donde R es la constante de los gases ideales, T la temperatura de medida en kelvin, k la constante de velocidad obtenida previamente, h la constante de Planck y k_B la constante de Boltzmann.

Tabla 7. Constante cinética y energía libre calculada.

Ligando	T (K)	$k \cdot 10^4$ (s^{-1})	ΔG^\ddagger (kcal/mol)
F-Ph-PEWO2	217	1.31	16.4
F-(<i>o</i> -tol)-PEWO2	223	1.46	16.8
Ph-PEWO1	239	1.18	18.2
Ph-PEWO2	253	0.576	19.6

4.6 Condiciones catalíticas generales

Preparación de la disolución de ZnMeCl (0.5 M): se preparó mediante comproporción de una disolución 1.0 M de ZnCl₂ en THF y una disolución 1.0 M de ZnMe₂ en heptano.

En un matraz Schlenk de llave punzón se añaden el precursor de níquel (7 μmol) y el ligando (7.7 μmol) y se somete a atmósfera de nitrógeno. Se añade 1 mL de THF seco desoxigenado y se agita durante 5 minutos. Se coloca el Schlenk en un baño termostataado a la temperatura de reacción (25 °C o 40 °C). Se añade el haluro de arilo (70.0 μmol) y una disolución 0.5 M de ZnMeCl (0.20 mL, 100 μmol). Se deja reaccionar durante 18 horas en el baño termostataado con agitación. Transcurrido este tiempo, se toma una alícuota de la reacción y se realiza un RMN de ¹⁹F para determinar el rendimiento de la catálisis. Se hidroliza la mezcla de reacción con una disolución saturada de NH₄Cl (3 mL) y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con hexano (3x1 mL), se colectan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ anhidro. Se filtra el extracto orgánico a través de sílica. Se toma una alícuota del filtrado y se

chequea por RMN de ^{19}F para verificar el rendimiento de la catálisis. Se prepara una muestra para analizar el extracto mediante GC-MS y así identificar los productos formados.

5. ANEXO I: DATOS CRISTALOGRAFICOS

A) *trans*-[Ni(Pf)₂(XantPhos)]·Tolueno (**8a**)

Crystal data and structure refinement for 8a

Identification code	8a
Empirical formula	C ₅₈ H ₄₀ F ₁₀ NiOP ₂
Formula weight	1063.59
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	11.4162(5)
b/Å	22.2575(12)
c/Å	19.6322(10)
α/°	90
β/°	93.125(4)
γ/°	90
Volume/Å ³	4981.0(4)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.4182
μ/mm ⁻¹	0.532
F(000)	2179.6
Crystal size/mm ³	0.516 × 0.302 × 0.089
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.02 to 59.84
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -29 ≤ k ≤ 27, -25 ≤ l ≤ 27
Reflections collected	35017
Independent reflections	12264 [R _{int} = 0.0338, R _{sigma} = 0.0457]
Data/restraints/parameters	12264/0/651
Goodness-of-fit on F ²	1.052

Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] R1 = 0.0459, wR2 = 0.0948

Final R indexes [all data] R1 = 0.0796, wR2 = 0.1141

Largest diff. peak/hole / e Å⁻³ 0.45/-0.44

Bond Lengths for 8a

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Ni1	P1	2.1985(6)	C31	C29	1.522(3)
Ni1	P2	2.2033(7)	C31	C33	1.552(4)
Ni1	O1	2.3431(14)	C31	C32	1.526(4)
Ni1	C1	1.942(2)	C26	C27	1.375(4)
Ni1	C7	1.943(2)	C1	C6	1.377(3)
P1	C25	1.829(2)	C1	C2	1.384(3)
P1	C13	1.832(2)	C47	C48	1.384(4)
P1	C19	1.831(2)	C6	C5	1.385(4)
P2	C38	1.825(2)	C37	C36	1.376(4)
P2	C46	1.823(2)	C27	C28	1.378(4)
P2	C40	1.827(2)	C28	C29	1.394(3)
O1	C30	1.374(2)	C40	C45	1.398(4)
O1	C39	1.369(3)	C40	C41	1.378(4)
F10	C12	1.358(3)	C45	C44	1.376(4)
F5	C6	1.355(3)	C10	C11	1.362(4)
F1	C2	1.363(3)	C10	C9	1.365(4)
F6	C8	1.367(3)	C5	C4	1.358(4)
F9	C11	1.352(3)	C13	C14	1.392(4)
F4	C5	1.342(3)	C13	C18	1.378(4)
F8	C10	1.352(3)	C19	C24	1.381(4)
F2	C3	1.351(3)	C19	C20	1.380(4)
C30	C25	1.395(3)	C14	C15	1.377(4)
C30	C29	1.388(3)	C44	C43	1.349(6)

C25	C26	1.395(3)	C18	C17	1.390(4)
C38	C39	1.399(3)	C24	C23	1.380(4)
C38	C37	1.392(3)	C41	C42	1.401(4)
F3	C4	1.350(3)	C48	C49	1.365(5)
C8	C7	1.381(3)	C49	C50	1.353(5)
C8	C9	1.370(4)	C15	C16	1.371(5)
C51	C46	1.385(3)	C16	C17	1.362(5)
C51	C50	1.380(4)	C23	C22	1.360(5)
C12	C7	1.378(3)	C20	C21	1.381(5)
C12	C11	1.380(3)	C22	C21	1.360(5)
C34	C39	1.382(3)	C43	C42	1.370(6)
C34	C35	1.387(4)	C53	C58	1.320(8)
C34	C31	1.522(3)	C53	C54	1.321(8)
F7	C9	1.346(3)	C53	C52	1.433(9)
C46	C47	1.395(4)	C58	C57	1.310(11)
C35	C36	1.382(4)	C54	C55	1.355(16)
C3	C4	1.367(4)	C56	C55	1.441(18)
C3	C2	1.379(4)	C56	C57	1.328(13)

Bond Angles for 8a

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
P2	Ni1	P1	160.30(2)	C5	C6	F5	115.4(2)
O1	Ni1	P1	80.57(4)	C5	C6	C1	124.7(3)
O1	Ni1	P2	79.73(4)	C36	C37	C38	120.5(2)
C1	Ni1	P1	92.11(7)	C8	C7	Ni1	116.51(16)
C1	Ni1	P2	90.57(7)	C12	C7	Ni1	130.55(18)
C1	Ni1	O1	97.45(8)	C12	C7	C8	112.9(2)
C7	Ni1	P1	89.68(7)	C28	C27	C26	120.1(2)
C7	Ni1	P2	92.86(7)	C29	C28	C27	122.3(2)

C7	Ni1	O1	97.85(8)	C37	C36	C35	119.8(2)
C7	Ni1	C1	164.69(10)	C31	C29	C30	122.2(2)
C25	P1	Ni1	104.55(8)	C28	C29	C30	115.9(2)
C13	P1	Ni1	116.03(8)	C28	C29	C31	121.9(2)
C13	P1	C25	106.49(11)	C45	C40	P2	118.08(19)
C19	P1	Ni1	119.97(8)	C41	C40	P2	123.0(2)
C19	P1	C25	103.22(11)	C41	C40	C45	118.7(2)
C19	P1	C13	105.11(11)	C44	C45	C40	120.8(3)
C38	P2	Ni1	105.00(7)	C11	C10	F8	120.0(3)
C46	P2	Ni1	115.36(8)	C9	C10	F8	120.8(3)
C46	P2	C38	105.46(11)	C9	C10	C11	119.3(2)
C40	P2	Ni1	120.62(8)	C12	C11	F9	120.8(3)
C40	P2	C38	102.77(11)	C10	C11	F9	119.5(2)
C40	P2	C46	105.91(11)	C10	C11	C12	119.6(2)
C30	O1	Ni1	118.57(13)	C6	C5	F4	120.9(3)
C39	O1	Ni1	119.33(12)	C4	C5	F4	119.7(3)
C39	O1	C30	121.87(17)	C4	C5	C6	119.4(3)
C25	C30	O1	115.37(18)	C14	C13	P1	116.9(2)
C29	C30	O1	120.9(2)	C18	C13	P1	124.5(2)
C29	C30	C25	123.8(2)	C18	C13	C14	118.5(2)
C30	C25	P1	120.73(16)	C3	C4	F3	120.3(3)
C26	C25	P1	121.77(19)	C5	C4	F3	120.6(3)
C26	C25	C30	117.5(2)	C5	C4	C3	119.1(2)
C39	C38	P2	120.19(17)	F7	C9	C8	121.6(3)
C37	C38	P2	122.07(18)	C10	C9	C8	118.8(3)
C37	C38	C39	117.7(2)	C10	C9	F7	119.6(3)
C7	C8	F6	118.8(2)	C24	C19	P1	120.3(2)
C9	C8	F6	115.9(2)	C20	C19	P1	121.9(2)
C9	C8	C7	125.3(2)	C20	C19	C24	117.6(3)

C50	C51	C46	120.3(3)	C3	C2	F1	116.6(2)
C7	C12	F10	119.8(2)	C1	C2	F1	119.0(2)
C11	C12	F10	116.1(2)	C1	C2	C3	124.4(3)
C11	C12	C7	124.1(2)	C15	C14	C13	120.6(3)
C35	C34	C39	116.6(2)	C43	C44	C45	120.1(4)
C31	C34	C39	121.6(2)	C17	C18	C13	120.2(3)
C31	C34	C35	121.7(2)	C23	C24	C19	121.0(3)
C51	C46	P2	123.2(2)	C42	C41	C40	119.6(3)
C47	C46	P2	117.8(2)	C49	C48	C47	120.5(3)
C47	C46	C51	118.4(2)	C50	C49	C48	120.1(3)
C38	C39	O1	114.98(19)	C16	C15	C14	120.4(3)
C34	C39	O1	121.88(19)	C17	C16	C15	119.7(3)
C34	C39	C38	123.1(2)	C16	C17	C18	120.6(3)
C36	C35	C34	122.1(2)	C22	C23	C24	120.6(3)
C4	C3	F2	119.9(2)	C49	C50	C51	120.7(3)
C2	C3	F2	120.6(3)	C21	C20	C19	120.8(3)
C2	C3	C4	119.5(3)	C21	C22	C23	119.3(3)
C29	C31	C34	111.21(18)	C42	C43	C44	120.7(3)
C33	C31	C34	107.8(2)	C22	C21	C20	120.7(4)
C33	C31	C29	109.0(2)	C43	C42	C41	120.1(3)
C32	C31	C34	109.1(2)	C54	C53	C58	120.9(8)
C32	C31	C29	109.9(2)	C52	C53	C58	119.3(9)
C32	C31	C33	109.8(3)	C52	C53	C54	119.8(9)
C27	C26	C25	120.4(2)	C57	C58	C53	120.1(9)
C6	C1	Ni1	130.44(18)	C55	C54	C53	124.8(10)
C2	C1	Ni1	116.53(18)	C57	C56	C55	123.0(13)
C2	C1	C6	112.9(2)	C56	C55	C54	111.0(9)
C48	C47	C46	119.8(3)	C56	C57	C58	120.1(13)
C1	C6	F5	119.9(2)				

B) [Ni(F-Ph-PEWO₂)₂] (9)**Crystal data and structure refinement for 9**

Identification code	9
Empirical formula	C ₅₄ H ₃₄ F ₈ NiO ₂ P ₂
Formula weight	987.50
Temperature/K	N/A
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	14.4851(7)
b/Å	17.0596(5)
c/Å	18.8931(9)
α/°	90
β/°	93.043(5)
γ/°	90
Volume/Å ³	4662.1(3)
Z	4
ρ _{calc} /g/cm ³	1.4068
μ/mm ⁻¹	0.558
F(000)	2019.4
Crystal size/mm ³	1.098 × 0.305 × 0.059
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.2 to 59.52
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 17, -21 ≤ k ≤ 23, -19 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	25694
Independent reflections	11108 [R _{int} = 0.0707, R _{sigma} = 0.1364]

Data/restraints/parameters 11108/0/603
 Goodness-of-fit on F^2 1.090
 Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.1002$, $wR_2 = 0.1679$
 Final R indexes [all data] $R_1 = 0.2136$, $wR_2 = 0.2190$
 Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$ 1.58/-1.35

Bond Lengths for 9

Atom		Atom Length/Å	Atom		Atom Length/Å
Ni1	P1	2.3073(18)	C30	C29	1.382(10)
Ni1	P2	2.2715(18)	C30	C31	1.368(12)
Ni1	C19	2.027(6)	C29	C28	1.398(9)
Ni1	C47	2.079(6)	C5	C4	1.328(12)
Ni1	C46	2.020(6)	C28	C33	1.391(9)
Ni1	C20	2.117(6)	C45	C40	1.403(10)
P1	C13	1.855(6)	C45	C44	1.396(11)
P1	C1	1.830(6)	C49	C48	1.492(10)
P1	C7	1.850(7)	C49	C54	1.377(10)
P2	C28	1.815(7)	C49	C50	1.405(11)
P2	C40	1.842(7)	C40	C41	1.381(10)
P2	C34	1.837(6)	C12	C11	1.387(10)
F1	C14	1.343(8)	C27	C26	1.392(11)
F2	C15	1.348(8)	C33	C32	1.379(10)
F4	C17	1.365(8)	C17	C16	1.373(10)
O1	C21	1.217(8)	C15	C16	1.356(11)
F5	C41	1.336(10)	C32	C31	1.369(11)

C13	C18	1.391(9)	C23	C24	1.392(13)
C13	C14	1.372(9)	C4	C3	1.349(12)
C1	C6	1.364(9)	C8	C9	1.390(12)
C1	C2	1.378(10)	C53	C54	1.402(11)
C21	C22	1.509(10)	C53	C52	1.380(13)
C21	C20	1.471(9)	C10	C11	1.365(11)
F8	C44	1.368(11)	C10	C9	1.363(12)
C7	C12	1.383(9)	C51	C50	1.373(13)
C7	C8	1.350(10)	C51	C52	1.348(14)
C18	C19	1.501(9)	C24	C25	1.368(16)
C18	C17	1.390(9)	C37	C36	1.265(16)
C19	C20	1.427(9)	C37	C38	1.330(17)
C47	C46	1.402(9)	C25	C26	1.380(15)
C47	C48	1.491(9)	C35	C36	1.388(13)
F3	C16	1.357(8)	C35	C34	1.343(10)
C22	C27	1.381(11)	C41	C42	1.384(12)
C22	C23	1.381(10)	C44	C43	1.335(14)
C14	C15	1.398(10)	C34	C39	1.315(12)
O2	C48	1.226(8)	C38	C39	1.400(13)
C46	C45	1.481(9)	F6	C42	1.346(10)
C6	C5	1.393(11)	C42	C43	1.377(15)
C2	C3	1.395(11)	F7	C43	1.355(11)

Bond Angles for 9

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
P2	Ni1	P1	105.77(7)	C21	C20	Ni1	114.8(4)
C19	Ni1	P1	86.1(2)	C19	C20	Ni1	66.5(3)
C19	Ni1	P2	155.18(19)	C19	C20	C21	119.8(7)
C47	Ni1	P1	115.92(18)	C40	C45	C46	122.9(6)
C47	Ni1	P2	93.37(18)	C44	C45	C46	120.1(8)
C47	Ni1	C19	101.0(3)	C44	C45	C40	117.1(8)
C46	Ni1	P1	154.7(2)	C54	C49	C48	123.8(7)
C46	Ni1	P2	86.5(2)	C50	C49	C48	117.5(7)
C46	Ni1	C19	91.6(3)	C50	C49	C54	118.6(8)
C46	Ni1	C47	40.0(2)	C45	C40	P2	112.4(5)
C20	Ni1	P1	89.95(19)	C41	C40	P2	128.0(7)
C20	Ni1	P2	116.65(19)	C41	C40	C45	119.6(8)
C20	Ni1	C19	40.2(2)	C11	C12	C7	121.3(7)
C20	Ni1	C47	133.9(3)	C26	C27	C22	120.7(9)
C20	Ni1	C46	104.4(3)	O2	C48	C47	121.1(7)
C13	P1	Ni1	98.3(2)	C49	C48	C47	120.3(6)
C1	P1	Ni1	129.1(2)	C49	C48	O2	118.5(7)
C1	P1	C13	105.4(3)	C32	C33	C28	121.3(8)
C7	P1	Ni1	115.2(2)	C18	C17	F4	119.8(7)
C7	P1	C13	103.9(3)	C16	C17	F4	118.0(6)
C7	P1	C1	101.9(3)	C16	C17	C18	122.2(7)
C28	P2	Ni1	125.7(2)	C14	C15	F2	120.3(8)
C40	P2	Ni1	100.2(3)	C16	C15	F2	120.7(7)

C40	P2	C28	103.8(3)	C16	C15	C14	119.0(7)
C34	P2	Ni1	114.3(2)	C31	C32	C33	120.6(9)
C34	P2	C28	105.8(3)	C24	C23	C22	120.9(11)
C34	P2	C40	104.2(3)	C3	C4	C5	118.6(8)
C18	C13	P1	112.4(5)	C9	C8	C7	120.6(9)
C14	C13	P1	126.8(5)	C52	C53	C54	118.4(9)
C14	C13	C18	120.7(6)	C4	C3	C2	121.5(9)
C6	C1	P1	119.9(6)	C32	C31	C30	119.0(8)
C2	C1	P1	122.7(6)	C9	C10	C11	118.7(9)
C2	C1	C6	117.3(7)	C53	C54	C49	120.4(8)
C22	C21	O1	119.8(7)	C10	C11	C12	119.9(8)
C20	C21	O1	123.7(7)	C52	C51	C50	119.3(11)
C20	C21	C22	116.4(7)	C17	C16	F3	119.9(8)
C12	C7	P1	117.6(5)	C15	C16	F3	119.9(7)
C8	C7	P1	124.2(6)	C15	C16	C17	120.2(7)
C8	C7	C12	118.1(7)	C51	C50	C49	120.9(9)
C19	C18	C13	123.6(5)	C51	C52	C53	122.3(10)
C17	C18	C13	117.1(6)	C10	C9	C8	121.3(9)
C17	C18	C19	119.3(6)	C25	C24	C23	119.7(12)
C18	C19	Ni1	111.6(4)	C38	C37	C36	116.9(11)
C20	C19	Ni1	73.3(3)	C26	C25	C24	120.2(11)
C20	C19	C18	124.1(6)	C25	C26	C27	119.7(12)
C46	C47	Ni1	67.7(4)	C34	C35	C36	120.3(11)
C48	C47	Ni1	111.3(4)	C35	C36	C37	123.9(13)
C48	C47	C46	118.9(6)	C40	C41	F5	120.1(8)

C27	C22	C21	123.7(7)	C42	C41	F5	118.9(9)
C23	C22	C21	117.7(8)	C42	C41	C40	121.0(10)
C23	C22	C27	118.6(8)	C45	C44	F8	119.1(8)
C13	C14	F1	122.1(6)	C43	C44	F8	117.8(10)
C15	C14	F1	117.1(6)	C43	C44	C45	123.0(11)
C15	C14	C13	120.7(7)	C35	C34	P2	124.1(7)
C47	C46	Ni1	72.3(4)	C39	C34	P2	119.7(6)
C45	C46	Ni1	113.8(5)	C39	C34	C35	116.1(8)
C45	C46	C47	122.7(6)	C39	C38	C37	120.9(12)
C5	C6	C1	121.0(8)	F6	C42	C41	119.3(12)
C3	C2	C1	120.1(8)	C43	C42	C41	119.1(9)
C31	C30	C29	121.3(8)	C43	C42	F6	121.7(11)
C28	C29	C30	120.3(8)	C42	C43	C44	120.2(10)
C4	C5	C6	121.5(9)	F7	C43	C44	121.8(14)
C29	C28	P2	118.2(6)	F7	C43	C42	118.0(11)
C33	C28	P2	124.3(5)	C38	C39	C34	121.7(12)
C33	C28	C29	117.3(7)				

C) *trans*-[NiBr₂(F-Et-PEWO₂)₂] (11)

Crystal data and structure refinement for 11

Identification code	11
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₇ BrF ₄ Ni _{0.5} OP
Formula weight	477.56
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	8.0557(5)
b/Å	19.6585(12)
c/Å	12.0719(8)
α/°	90.00
β/°	90.179(7)
γ/°	90.00
Volume/Å ³	1911.7(2)
Z	4
ρ _{calc} /g/cm ³	1.659
μ/mm ⁻¹	4.619
F(000)	956.0
Crystal size/mm ³	0.372 × 0.093 × 0.062
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	8.6 to 151.74
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 10, -24 ≤ k ≤ 17, -15 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	6283
Independent reflections	3452 [R _{int} = 0.1036, R _{sigma} = 0.0944]

Data/restraints/parameters 3452/0/243
 Goodness-of-fit on F^2 1.284
 Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$] $R_1 = 0.1207$, $wR_2 = 0.2901$
 Final R indexes [all data] $R_1 = 0.1499$, $wR_2 = 0.3541$
 Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$ 1.64/-1.65

Bond Lengths for 11

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Br1	Ni1	2.2854(10)	C1	C2	1.34(2)
Ni1	Br1 ¹	2.2854(10)	C3	C4	1.498(14)
Ni1	P1 ¹	2.2282(17)	C5	C6	1.385(11)
Ni1	P1	2.2283(17)	C11	C12	1.332(12)
P1	C1	1.824(9)	C6	C7	1.366(14)
P1	C3	1.803(10)	F2	C7	1.363(9)
P1	C5	1.845(8)	O1	C13	1.227(13)
F4	C9	1.347(11)	C13	C12	1.477(11)
C9	C8	1.388(13)	C13	C14	1.480(12)
C9	C10	1.366(11)	C14	C19	1.374(16)
C8	F3	1.313(10)	C14	C15	1.368(17)
C8	C7	1.377(16)	C19	C18	1.37(2)
C10	C5	1.421(10)	C16	C15	1.387(17)
C10	C11	1.476(10)	C16	C17	1.36(3)
F1	C6	1.327(11)	C17	C18	1.36(3)

¹1-X,1-Y,1-Z

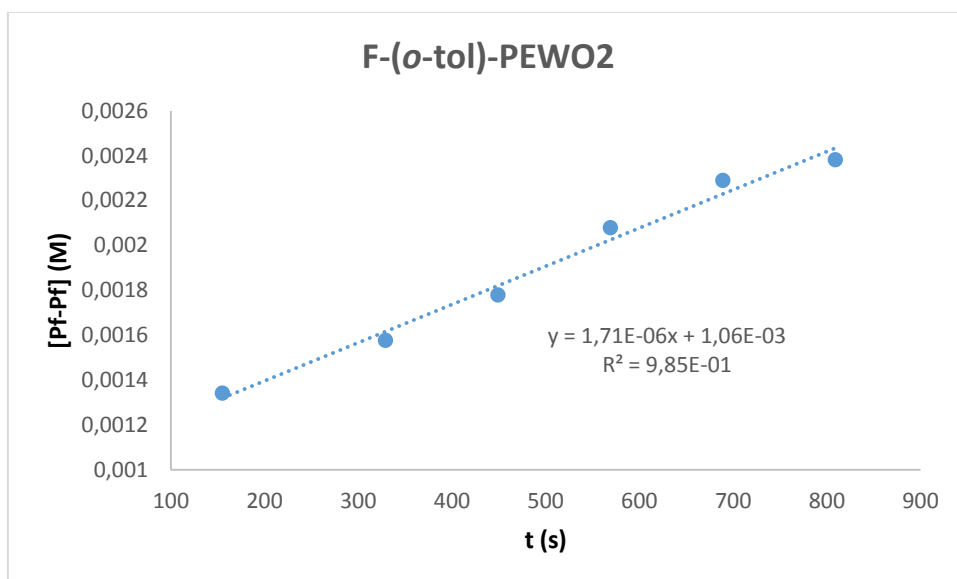
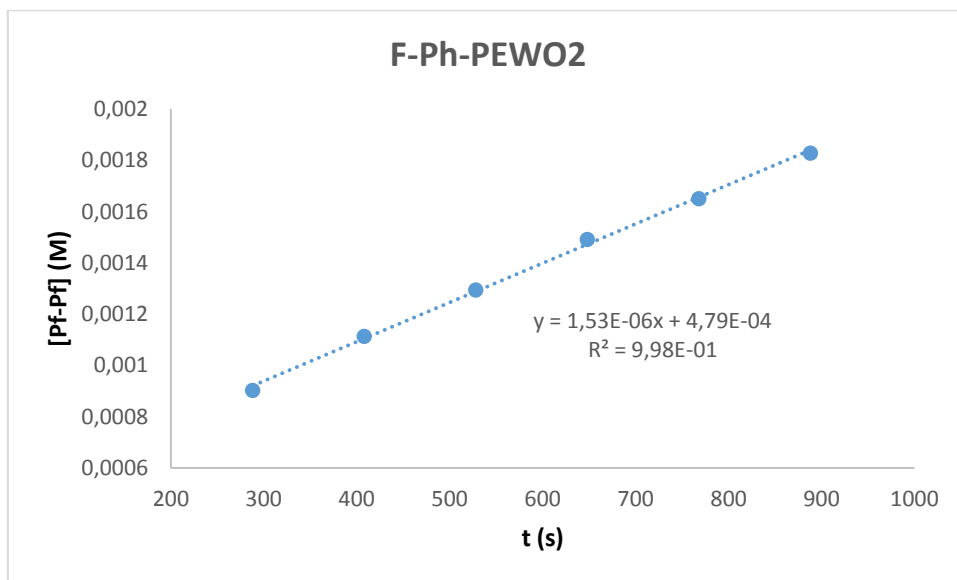
Bond Angles for 11

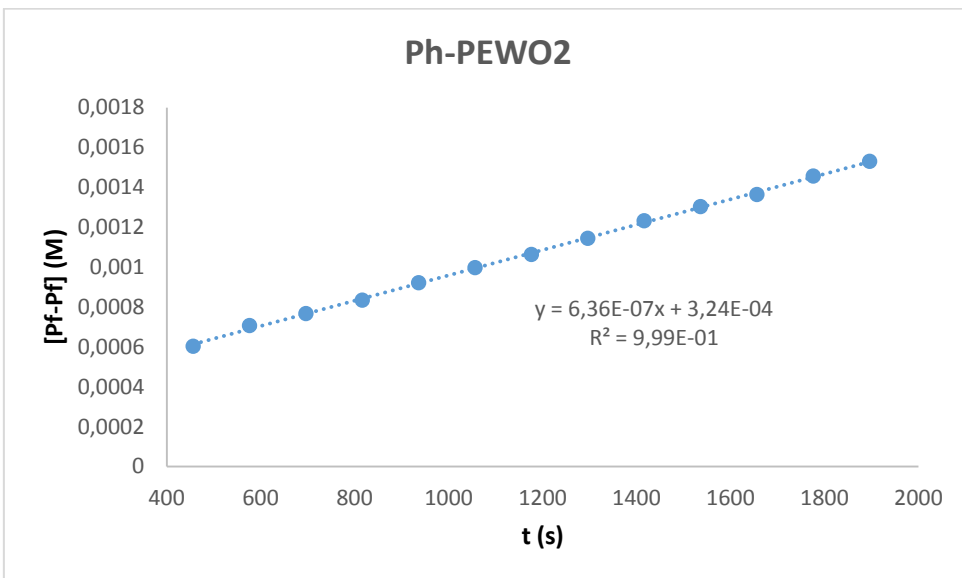
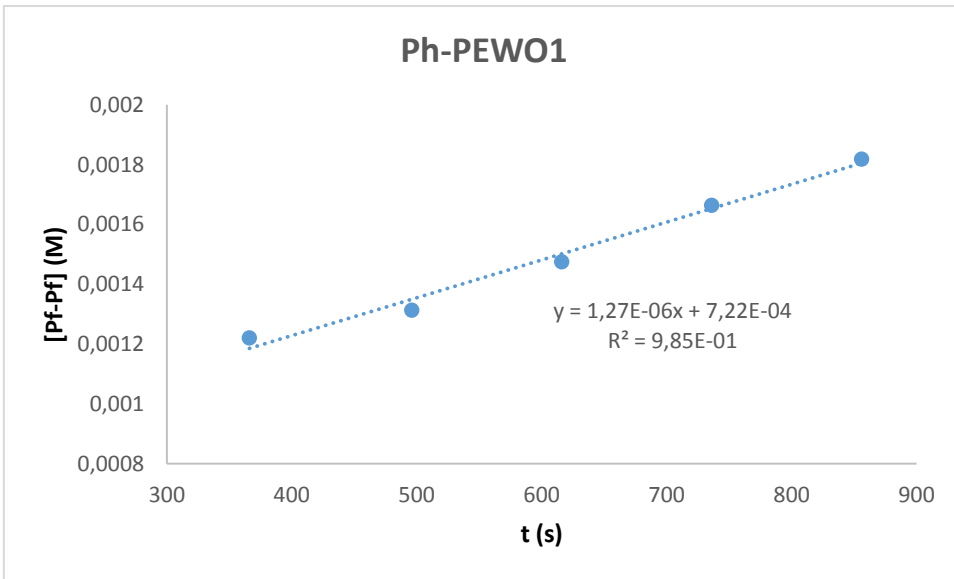
Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
Br1	Ni1	Br1 ¹	179.999(1)	C10	C5	P1	118.7(5)
P1 ¹	Ni1	Br1 ¹	89.04(6)	C6	C5	P1	123.8(6)
P1	Ni1	Br1 ¹	90.97(6)	C6	C5	C10	117.4(7)
P1 ¹	Ni1	Br1	90.96(6)	C12	C11	C10	125.5(7)
P1	Ni1	Br1	89.03(6)	F1	C6	C5	122.4(9)
P1 ¹	Ni1	P1	180.0	F1	C6	C7	115.8(8)
C1	P1	Ni1	106.3(4)	C7	C6	C5	121.8(9)
C1	P1	C5	108.4(5)	C6	C7	C8	122.3(8)
C3	P1	Ni1	119.3(3)	F2	C7	C8	116.3(9)
C3	P1	C1	105.3(7)	F2	C7	C6	121.4(10)
C3	P1	C5	101.1(4)	O1	C13	C12	119.7(8)
C5	P1	Ni1	115.7(2)	O1	C13	C14	120.9(8)
F4	C9	C8	112.9(8)	C12	C13	C14	119.3(8)
F4	C9	C10	122.5(8)	C11	C12	C13	121.5(8)
C10	C9	C8	124.6(8)	C19	C14	C13	118.0(11)
F3	C8	C9	121.7(10)	C15	C14	C13	123.2(9)
F3	C8	C7	122.7(9)	C15	C14	C19	118.8(11)
C7	C8	C9	115.5(7)	C18	C19	C14	120.9(19)
C9	C10	C5	118.3(7)	C17	C16	C15	120.1(18)
C9	C10	C11	121.2(7)	C14	C15	C16	120.2(14)
C5	C10	C11	120.3(7)	C18	C17	C16	119.8(14)
C2	C1	P1	120.0(13)	C17	C18	C19	120.1(18)
C4	C3	P1	116.6(9)				

¹1-X,1-Y,1-Z

6. ANEXO II: GRÁFICOS DE LOS AJUSTES CINÉTICOS

En este apartado se muestran los gráficos empleados en la determinación de las constantes de velocidades para cada ligando PEWO. Se muestra también la ecuación de la recta y el coeficiente de regresión de la misma.



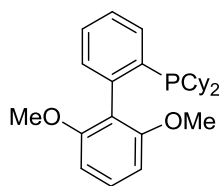


7. ABREVIATURAS

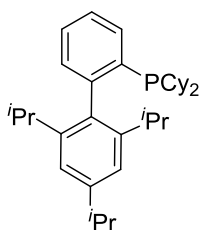
Å	amstrong
CCD	dispositivo de carga acoplada
d	doblete
dd	doblete de dobletes
dme	1,2-dimetoxietano
EWO	olefina atractora de densidad electrónica
F^m	flúor <i>meta</i>
F^o	flúor <i>orto</i>
F^p	flúor <i>para</i>
g	gramo
h	hora
Hz	hertzio
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
K	kelvin
L	ligando
L^e	ligando entrante
L^s	ligando saliente
m	multiplete
min	minuto
°	grado
°C	grado centígrado

o-tol	<i>orto</i> -tolilo, 2-metilfenilo
PEWO	fosfina-olefina atractora de densidad electrónica
Pf	pentafluorofenilo
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Rf	3,5-dicloro-2,4,6-trifluorofenilo
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
t	triplete
ta	temperatura ambiente
^tBu	<i>tert</i> -butilo
td	triplete de dobletes
TEP	Tolman Electronic Parameter
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsililo
ν	frecuencia de vibración
δ	desplazamiento químico

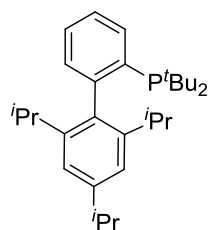
8. LISTADO DE COMPUESTOS



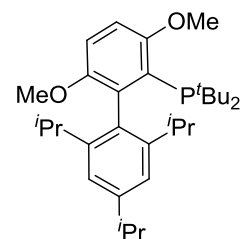
SPhos



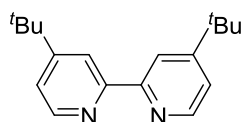
CyXPhos



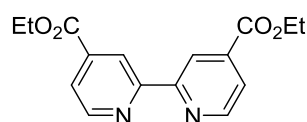
tBuXPhos



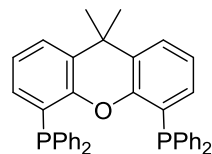
tBuBrettPhos



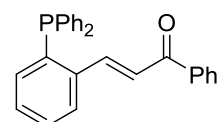
tBu-Bipy



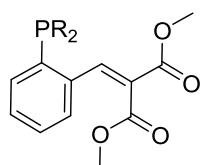
CO2Et-Bipy



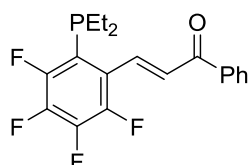
XantPhos



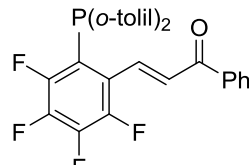
Ph-PEWO2



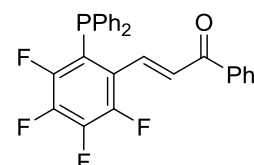
Ph-PEWO1 R:Ph
(o-tol)-PEWO1 R:o-tol



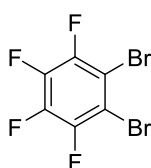
4 / F-Et-PEWO2



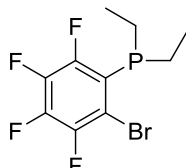
F-(o-tol)-PEWO2



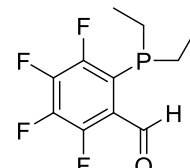
F-Ph-PEWO2



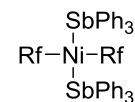
1



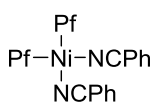
2



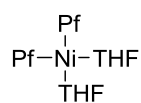
3



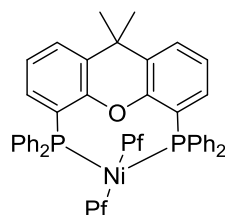
5



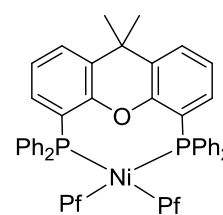
6



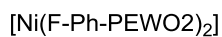
7



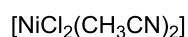
8a



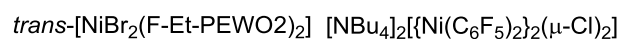
8b



9



10



11

12

9. LISTADO DE FIGURAS, TABLAS Y ESQUEMAS

Figura 1.	Esquema general para una reacción de acoplamiento cruzado.	5
Figura 2.	Ciclo catalítico para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio.	7
Figura 3.	Ligandos híbridos fosfina-olefina con grupos atractores de densidad electrónica.	8
Figura 4.	Características básicas de níquel y paladio que permiten entender sus diferencias en reactividad en procesos de catálisis homogénea.	9
Figura 5.	Precatalizadores de níquel.	13
Figura 6.	Grupos fluorados utilizados en este trabajo.	13
Figura 7.	Ligandos empleados en el estudio de eliminación reductora.	15
Figura 8.	Procedimiento de síntesis de F-Et-PEWO ₂ .	17
Figura 9.	Precusores de níquel sintetizados.	20
Figura 10.	Espectro de RMN de ³¹ P{ ¹ H}. A: ligando coordinado. B: ligando libre.	24
Figura 11.	Estructura del complejo <i>trans</i> -[NiPf ₂ (XantPhos)]·Tolueno (8a). Distancias (Å) y ángulos (°) más destacados: Ni(1)–P(1) = 2.1985(6); Ni(1)–P(2) = 2.2033(7); Ni(1)–C(1) = 1.942(2); Ni(1)–C(7) = 1.943(2). P(2)–Ni(1)–P(1) = 160.30(2); C(1)–Ni(1)–C(7) = 164.69(10).	26
Figura 12.	Espectro de ¹⁹ F del complejo formado. A, A': Flúor <i>orto</i> . B: Flúor <i>para</i> . C: Flúor <i>meta</i> .	27
Figura 13.	Posibles formas de coordinación del ligando SPhos al níquel.	28
Figura 14.	Estructura del complejo [Ni(F-Ph-PEWO ₂) ₂] (9). Distancias (Å) y ángulos (°) más destacados: Ni(1)–P(1) = 2.3073(18); Ni(1)–P(2) = 2.2715(18); Ni(1)–C(19) = 2.027(6); Ni(1)–C(20) = 2.117(6); Ni(1)–C(46) = 2.020(6); Ni(1)–C(47) = 2.079(6); C(19)–C(20) = 1.426(1); C(46)–C(47) = 1.403(1). P(2)–Ni(1)–P(1) = 105.77(7); C(19)–Ni(1)–P(1) = 86.1(2); C(20)–Ni(1)–P(1) = 89.95(19); C(46)–Ni(1)–P(2) = 86.5(2); C(47)–Ni(1)–P(2) = 93.37(18).	32
		75

Figura 15.	Fuentes de variabilidad de PEWO.	37
Figura 16.	Espectros de RMN de ^{19}F . L: ligando libre; L*: ligando coordinado.	38
Figura 17.	Hidrólisis de ZnRfCl , generado por transmetalación no deseada entre Zn y Ni.	42
Figura 18.	Ciclo catalítico para el sistema de $^t\text{Bu-Bipy}$.	42
Figura 19.	Estructura del complejo $\text{trans-}[\text{NiBr}_2(\text{F-Et-PEWO}_2)_2]$ (11). Distancias (\AA) y ángulos ($^\circ$) más destacados: $\text{Ni}(1)\text{-P}(1) = 2.2283(17)$; $\text{Ni}(1)\text{-Br}(1) = 2.2854(10)$; $\text{C}(11)\text{-C}(12) = 1.332(12)$. $\text{P}(1)\text{-Ni}(1)\text{-Br}(1) = 89.03(6)$; $\text{P}(1)\text{-Ni}(1)\text{-Br}(1') = 90.97(6)$.	43
Tabla 1.	Energías de activación y de reacción (en kcal/mol) para procesos de adición oxidante y eliminación reductora.	10
Tabla 2.	Desplazamientos en RMN de ^{19}F . (Tolueno, ta)	21
Tabla 3.	Energías de activación y temperatura de medida de cada ligando.	36
Tabla 4.	Ensayo de ligandos para el sistema catalítico.	40
Tabla 5.	Ensayo de ligandos para la reacción catalítica con un arilo fluorado.	41
Tabla 6.	Comparación entre precatalizador generado in situ y precatalizador aislado.	44
Tabla 7.	Constante cinética y energía libre calculada.	53
Esquema 1.	Equilibrio propuesto del sistema $[\text{Ni}(\text{F-Ph-PEWO}_2)_2]$.	33