



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química. Análisis y control de calidad químicos

Estudio de reacciones de acoplamiento en tándem en derivados de quinoleína

Autor: Jaime Lledó Martín

Tutor/es: Alfonso Pérez Encabo

ÍNDICE

1. Lista de Abreviaturas	3
2. Resumen	4
3. Introducción	5
3.1. Reacción de Suzuki.....	5
3.2. Reacción de Heck	6
3.3. Tándem Suzuki-Heck	6
3.4. Coranuleno.....	7
3.5. Heterocoranulenos	10
4. Objetivo y plan de trabajo	12
5. Antecedentes bibliográficos	12
6. Resultados	15
6.1. Primera fase de ensayos de acoplamiento.....	15
6.2. Segunda fase de ensayos de acoplamiento.....	18
6.3. Tercera fase de ensayos de acoplamiento	22
7. Conclusiones	24
8. Procedimiento experimental y caracterización	25
8.1. Información general	25
8.2. Procedimiento general de los ensayos de acoplamiento	25
8.3. Síntesis detallada y caracterización	26
9. Bibliografía.....	32
ANEXOS	35
Espectros RMN	36
Espectros IR.....	48

1. Lista de Abreviaturas

aq.	Medio acuoso
Atm	Atmósfera de presión
Cy	Grupo ciclohexilo
dba	Dibencilacetato
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno
Eq o Equiv	Equivalente
FVP	<i>Flash vacuum pyrolysis</i>
MW	Microondas
NBS	N-bromosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
PAH	<i>Polycyclic aromatic hydrocarbon</i> (hidrocarburo aromático policíclico)
RT	<i>Room temperatura</i> (temperatura ambiente)
Tf₂O	Anhidrido trifluorometanosulfónico
TfOH	Ácido trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano

2. Resumen

La síntesis de nuevos compuestos poliaromáticos mediante reacciones de acoplamiento cruzado es uno de los campos de investigación de nuevos materiales más prometedores debido a sus buenas propiedades electrónicas, ópticas, etc. Desde la segunda mitad del siglo XX, el coranuleno ha sido uno de estos materiales más estudiados debido a su peculiar estructura y a sus prometedoras propiedades. Sin embargo, se cree que se pueden mejorar estas propiedades mediante la derivatización del coranuleno con la sustitución de un átomo de carbono por uno de nitrógeno. Diversos derivados nitrogenados del coranuleno han sido sintetizados en los últimos años, pero no se ha conseguido aún la síntesis del azacorannuleno, la especie derivada del coranuleno con un átomo de nitrógeno en el borde exterior de su estructura. En este trabajo se han sintetizado y caracterizado varias especies derivadas de quinoleína y de 1,4-dimetilbenceno con el objetivo de sintetizar un derivado nitrogenado mediante reacciones de acoplamiento. Numerosos ensayos de acoplamiento con las mencionadas especies han sido realizados en el presente trabajo.

Abstract

New PAH's synthesis through cross-coupling reactions is one of the most promising new materials research fields about due to their good electronic and optic properties. Since the 20th century second half the corannulene has been one of these most studied materials due to its peculiar structure and promising properties. However, it is believed that these properties may be improved by the derivatization of corannulene with the substitution of one of its carbon atoms by a nitrogen atom. Many nitrogen derivatives have been synthesized in the past years, but the synthesis of azacorannulene, the corannulene-derived species with a nitrogen atom at the outer edge of its structure, has not yet been achieved. In the present work, several quinoline and 1,4-dimethylbenzene derivatives have been synthesized and characterized, aiming the synthesis of nitrogen derivative. Moreover, several cross-coupling tests have been performed in the present work.

3. Introducción

Las reacciones de acoplamiento cruzado o *cross-coupling reactions* son una clase de reacciones muy importantes y usadas hoy en día. Se basan en la reacción de un organometálico con una especie electrófila orgánica en presencia de catalizadores metálicos de los grupos 8-10, en su mayoría níquel o paladio. Gracias a este tipo de reacciones se pueden formar enlaces del tipo C-C, C-N, C-H, etc¹.



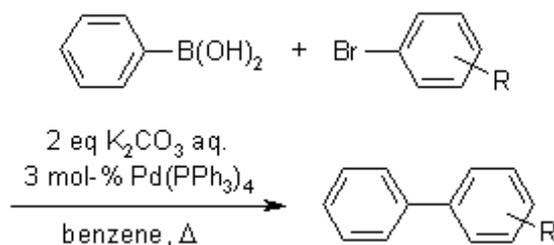
Esquema 1: Procedimiento general de una reacción de acoplamiento cruzado. R y R' hacen referencias a fragmentos orgánicos.

Dependiendo del metal que se use en la especie organometálica y la familia a la que pertenezca el electrófilo, estas reacciones de acoplamiento llevan un nombre u otro, comúnmente asociado al investigador que las descubrió, como la reacción de Sonogashira, descrita por primera vez por Kenkichi Sonogashira en 1975².

3.1. Reacción de Suzuki

Una de las reacciones más conocidas de este tipo y también una de las más usadas en la síntesis orgánica debido a su versatilidad es la reacción de Suzuki. Akira Suzuki, un químico japonés, fue el primero que publicó esta síntesis en el año 1979. Gracias a ello, en 2010 ganó el premio nobel junto a otros compañeros por el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado³. Este tipo de reacción es ampliamente utilizada en la actualidad para la síntesis de productos naturales⁴, industria farmacéutica⁵, etc.

La reacción de Suzuki es una reacción entre un arilo o un vinilo que contiene un ácido borónico o derivados y un haluro de arilo/vinilo catalizado por complejos de paladio (0). Sin embargo, otras especies como alquenos, alquinos, aminas y otros compuestos organometálicos también son válidos para realizar un acoplamiento de tipo Suzuki. Esta elección de especies orgánicas y del catalizador tiene ciertas ventajas: condiciones de reacción más suaves, los ácidos borónicos suelen ser comerciales y de fácil acceso y, hoy en día con la importancia de la química verde, los derivados con boro que se puedan llegar a formar también son fáciles de eliminar.⁶



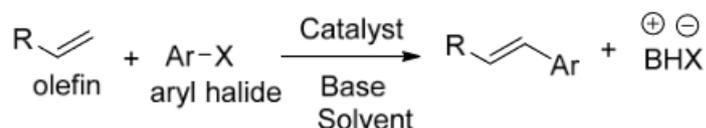
Esquema 2: Ejemplo de una reacción de Suzuki entre dos derivados de arilo.

La reacción de acoplamiento de Suzuki es muy poderosa por sí misma, ya que permite la formación de enlaces entre carbonos con hibridación sp^2 , lo que en el mundo

de la síntesis orgánica es muy útil, ya que un gran número de moléculas de interés poseen este tipo de carbonos. Sin embargo, la reacción de Suzuki no es la única reacción de acoplamiento cruzado con una gran importancia en la actualidad. Se podrían dedicar páginas y páginas hablando sobre todos los tipos de reacciones de acoplamiento cruzado, pero una de ellas tiene especial importancia ya que se combina muy bien con la reacción de Suzuki.

3.2. Reacción de Heck

La reacción de Heck es otra reacción de acoplamiento cruzado cuyo descubridor también fue galardonado con el premio Nobel junto a Akira Suzuki. Esta se produce entre una olefina y un haluro de arilo/vinilo, donde el haluro también puede ser un triflato, un sulfonilo, etc. Se suele emplear un catalizador de Pd(0) y es importante el uso de una base, que suele ser trietilamina o una base inorgánica como carbonato de sodio o acetato de potasio.



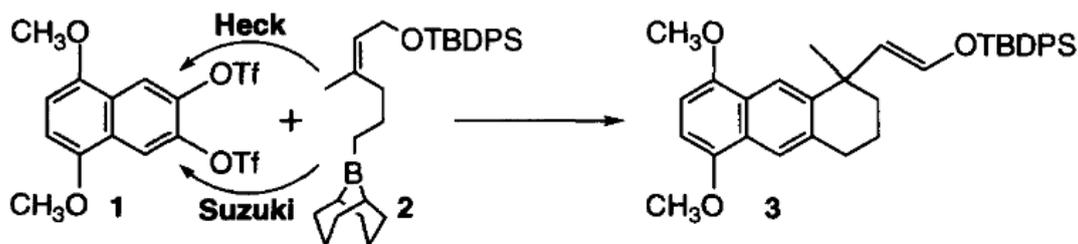
Esquema 3: Resumen de la reacción de Heck.

Esta reacción ha abierto las puertas a un gran número de rutas sintéticas para la obtención de moléculas complejas, incluida la morfina, un fármaco utilizado a escala global⁷.

La reacción de Heck es por sí misma muy útil y se pueden obtener gran número de compuestos de importancia solo utilizando esta metodología. Sin embargo, hay una metodología que combina ambas reacciones descritas (Suzuki y Heck), conocida como tándem Suzuki-Heck, que es muy interesante a la hora de sintetizar moléculas de gran tamaño.

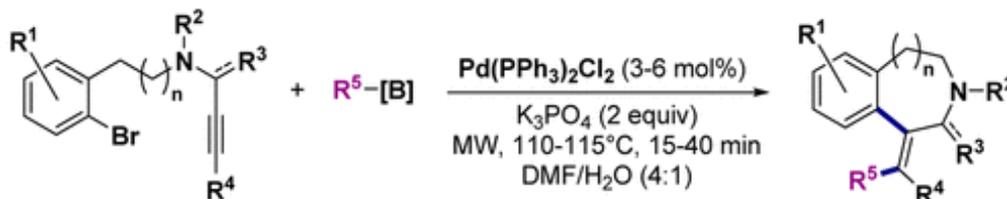
3.3. Tándem Suzuki-Heck

En 1996 se reportó el primer ejemplo de esta reacción, que involucraba dos triflatos simétricos y una borano-olefina⁸.



Esquema 4: Primera reacción en tándem Suzuki-Heck.

Como se puede observar el Esquema 4, este tipo de reacciones puede ser muy útil para formar nuevos ciclos y, lo que es más importante, heterociclos. La síntesis de 3-benzazepina, una estructura que se encuentra en gran variedad de productos naturales y farmacéuticos,⁹ es un claro ejemplo de la posible síntesis de ciclos con heteroátomos que se puede realizar con esta reacción.



Esquema 5: Reacción para la síntesis de 3-benzazepina. Se observa el uso de un catalizador de paladio y una base (condiciones de la reacción de Heck) y el derivado borónico como reactivo (condiciones de la reacción de Suzuki).

Además de la síntesis de la 3-benzazepina, otros compuestos con heterociclos también han podido ser sintetizados mediante esta reacción en tándem, compuestos que pueden ser muy importantes a la hora de sintetizar productos naturales, fármacos, etc¹⁰.

Esta facilidad para la síntesis de nuevos homo y heterociclos es una de las mejores cualidades de esta reacción, y gracias a ello hay varios trabajos que describen la metodología para sintetizar compuestos poliaromáticos (PAHs), compuestos que contienen dos o más anillos aromáticos fusionados. Normalmente, este tipo de compuestos se producen en la combustión incompleta de petróleo o carbón. Son perjudiciales para la salud y son una de las familias más conocidas de carcinogénicos. Algún ejemplo de este tipo de compuestos son el naftaleno, el antraceno, etc¹¹.

Sin embargo, algunos de estos PAH pueden ser interés de estudio debido a sus propiedades únicas.

3.4. Coranuleno

Uno de estos compuestos que pertenecen al grupo de PAHs es el coranuleno (dibenzo[ghi,mno]fluoranteno según la IUPAC), un fragmento del conocido fullereno (C₆₀). Este compuesto se sintetizó por primera vez en 1966 por Lawthon y Barth incorporando anillo tras anillo al acenafteno en una síntesis de 9 pasos¹². Debido al gran número de pasos, solo se obtuvieron cantidades microscópicas, lo que hacían imposible una síntesis a nivel industrial.



Figura 1: Coranuleno. Se puede observar los 5 anillos aromáticos fusionados, de ahí su pertenencia al grupo de PAHs.

La importancia de este compuesto recae en su peculiar estructura: el coranuleno es lo que se conoce como un “cuenco molecular”. Esta estructura cóncava, sin embargo, no es fija, ya que puede invertirse pasando por un estado totalmente plano¹³. La concavidad característica del coranuleno es anti intuitiva, ya que la pérdida de planaridad reduce la aromaticidad del compuesto y por tanto su estabilidad¹⁴. Además de esta estructura característica, el coranuleno también actúa como aceptor de electrones y es capaz de formar complejos host-guest, entidades supramoleculares que se estabilizan por interacciones no covalentes.

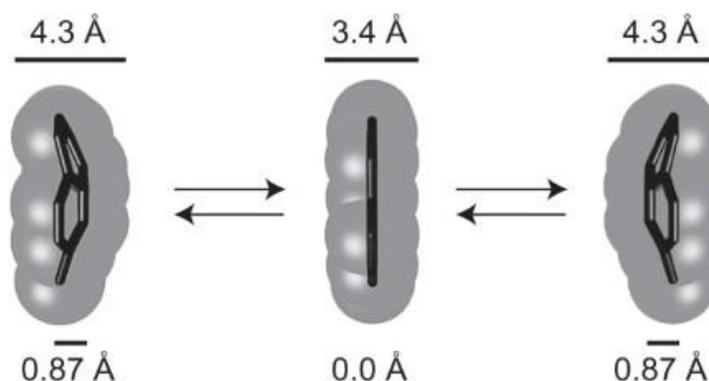
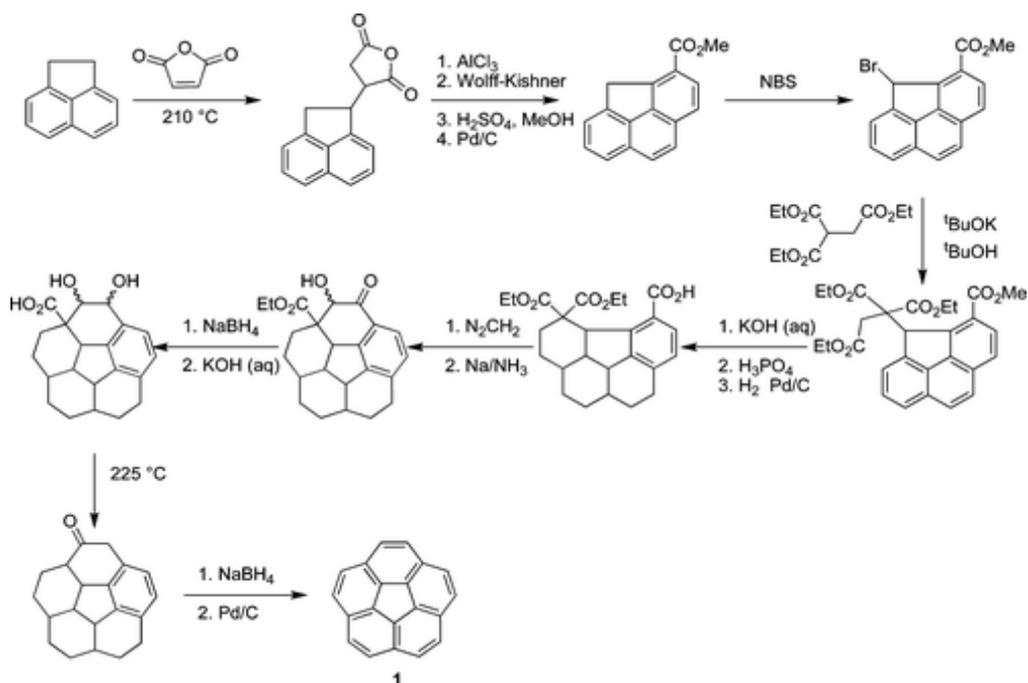


Figura 2: Inversión de la estructura del coranuleno.

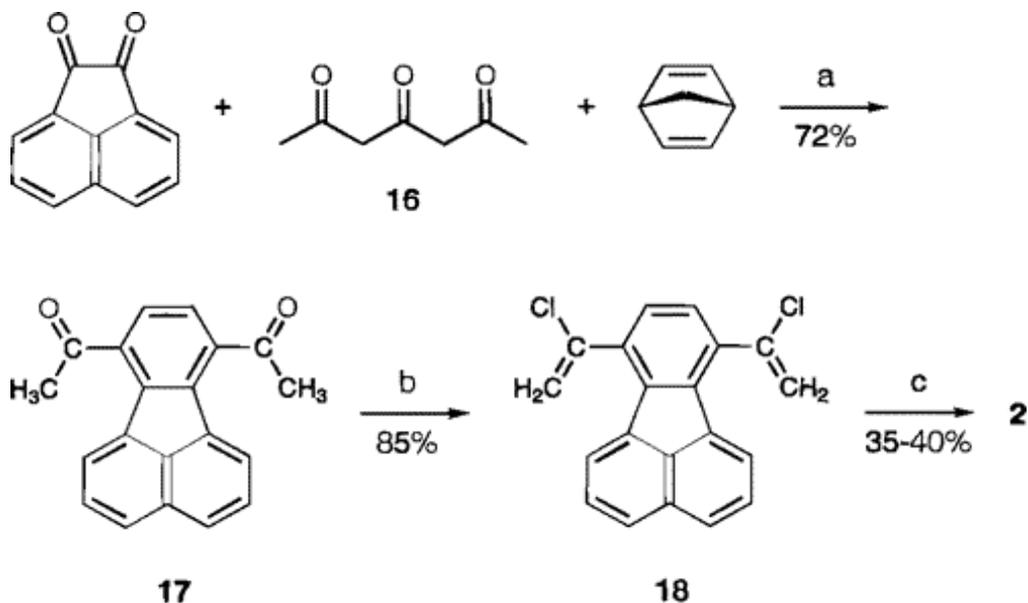
Uno de los motivos de la importancia de este compuesto es en su uso como precursor para la síntesis de nanotubos de carbono. Al presentar esa forma cóncava, puede actuar como sustrato para el crecimiento de nanotubos de carbono a partir de él. Podría actuar como “tapa” de los nanotubos de carbono¹⁵. Sin embargo, esta no es su única posible aplicación, ya que hay estudios en los que el coranuleno se utiliza para la fabricación de OLEDs, OSCs (células solares orgánicas)¹⁶ e incluso en el desarrollo de pinzas moleculares¹⁷.

La primera síntesis del coranuleno se publica en 1966 y, como ya se ha comentado, fue en un proceso de 9 etapas (Esquema 6), con la pérdida de rendimiento que eso conlleva¹².



Esquema 6: Primera síntesis reportada del coranuleno en 1966.

Desde su descubrimiento se han desarrollado diferentes métodos de síntesis mejorando el rendimiento y disminuyendo el número de pasos de esta. Una de las síntesis del coranuleno más conocidas fue la realizada en 1997 por Lawrence T. Scott y sus colaboradores utilizando la técnica *flash pyrolysis*, en la que se utilizan temperaturas del orden de 1000°C, consiguieron sintetizar el coranuleno en 3 pasos¹⁸.

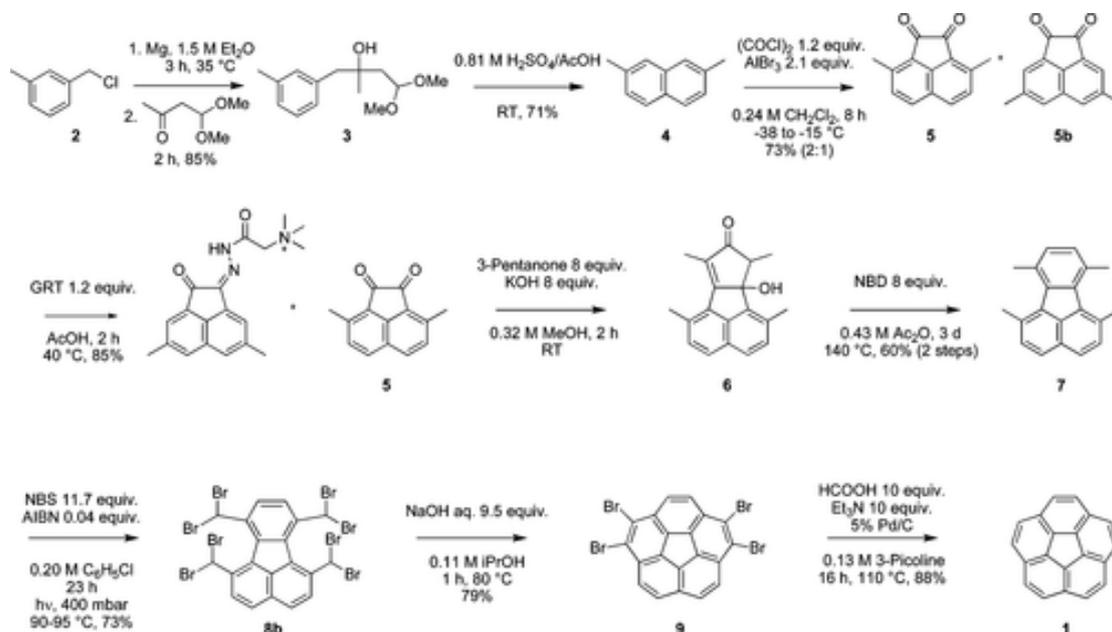


(a) glycine, toluene, reflux; (b) PCl_5 , toluene, reflux; (c) flash pyrolysis, 1100 °C

Esquema 7: Síntesis del coranuleno en 3 pasos desarrollada por Scott y colaboradores.

Sin embargo, todas las síntesis del coranuleno que se habían desarrollado hasta ese momento eran a escala de laboratorio. Esto cambió en el 2012. Después de un exhaustivo trabajo de optimización del grupo de Jay S. Siegel, se publicó una síntesis

optimizada de 9 pasos del coranuleno con la que se obtuvo un total de 1.3 kg de producto final, promediando un rendimiento del 75% en cada uno de los pasos¹⁹. Por supuesto, esta y otras síntesis son susceptibles de mejora.

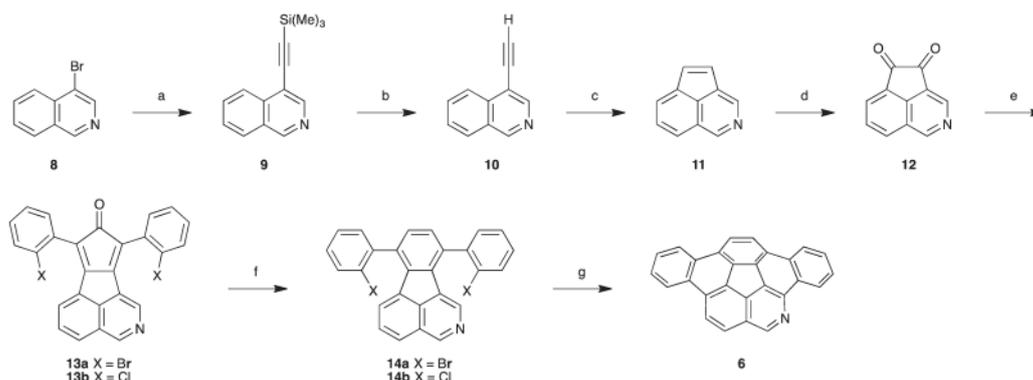


Esquema 8: Síntesis del grupo de Siegel optimizada con la que se obtuvo más de 1 kg de coranuleno.

Sin embargo, por muchas buenas propiedades que presenta el coranuleno en su forma original, sigue teniendo algunos problemas. Debido a su forma cóncava el empaquetamiento cristalino del coranuleno dificulta el uso de este en dispositivos electrónicos, ya que predominan las interacciones CH-p frente a las p-p⁵.²⁰ Por ello, se ha investigado en derivatizaciones del coranuleno que solventen este problema sin que se interrumpa la comunicación electrónica de este. Algunos de las derivatizaciones más destacadas del coranuleno son aquellas realizadas con grupos imida²¹, trifluorometil²² en incluso con dos grupos indol²³. Los estudios acerca de la derivatización del coranuleno son numerosos y dan buenos resultados, pero hay una clase de derivatización que puede ser incluso más prometedora: heterocoranulenos

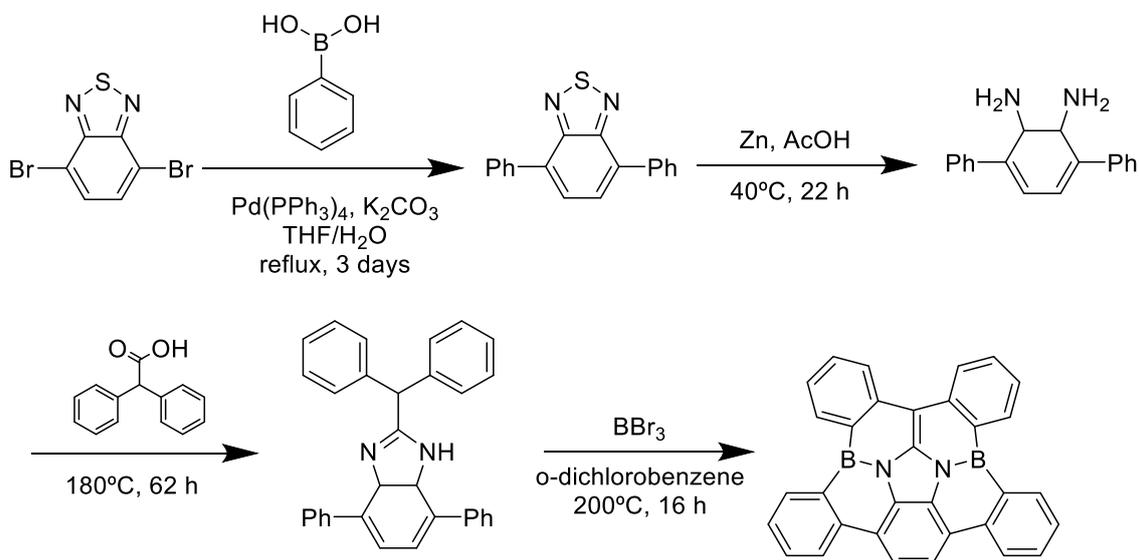
3.5. Heterocoranulenos

Al esqueleto del coranuleno, totalmente formado por átomos de carbono e hidrógeno, se le pueden añadir algunos heteroátomos, como el nitrógeno, para aumentar su movilidad electrónica²⁴ y reducir el gap energético entre HOMO y LUMO²⁵. Desafortunadamente, el estudio de estos derivados del coranuleno no ha sido tan prolífico como los estudios basados en el coranuleno original debido a la dificultad de su síntesis. Hasta el día de hoy no se ha conseguido sintetizar el azacoranuleno con un nitrógeno incorporado en el anillo exterior de su estructura. Sólo se ha conseguido derivados del mismo: en 2017 se publicó el primer trabajo en el que se sintetiza un derivado del azacoranuleno, el 5-Azadibenzo[*a,g*]corannulene, en una síntesis de 7 pasos partiendo de 4-bromoisoquinoleina²⁶. Este trabajo no fue el primero que intentó la síntesis del azacoranuleno. Esta se lleva intentando desde 1996, cuando Matthew S. Bratcher lo intentó sintetizar inspirándose en la síntesis del coranuleno mediante FVP.



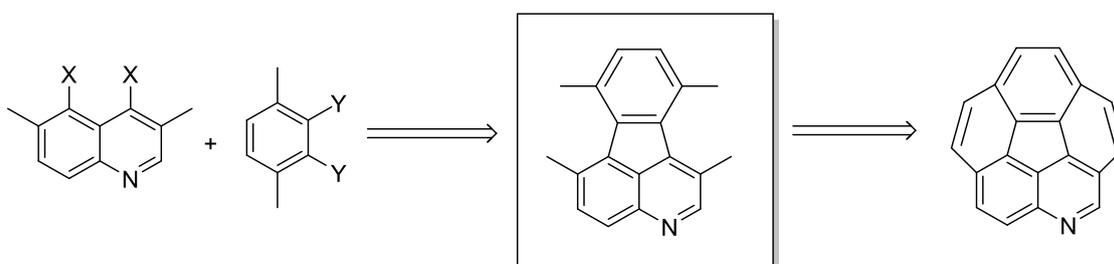
Esquema 9: Primera síntesis de un derivado del azacoranuleno.

Otros avances se han realizado en la síntesis de azacoranuleno, como la síntesis del primer hub-azacoranuleno dos años antes, en 2015, por el grupo del profesor Nozaki²⁷. Incluso se ha conseguido sintetizar un derivado del coranuleno en el que se cambió un enlace C-C por el enlace isoelectrónico B-N en una elegante síntesis de solo 4 pasos²⁸.



Esquema 10: Síntesis del derivado isoelectrónico del coranuleno en 4 pasos desarrollada por Takuji Hatekayama y colaboradores.

Este trabajo se va a centrar en la búsqueda de una ruta sintética para obtener la primera síntesis del azacoranuleno (sin derivatizar) utilizando las reacciones de acoplamiento cruzado descritas en los apartados 1.1-1.3.



Esquema 11: Esquema de trabajo que se ha utilizado. El desarrollo de este trabajo se centrará en la primera etapa para obtener el derivado de fluoranteno nitrogenado.

4. Objetivo y plan de trabajo

El trabajo aquí desarrollado es una continuación de un trabajo de fin de grado anterior. En el trabajo anterior se desarrolló y se optimizó la síntesis del derivado de quinoleína y del derivado de 1,4-dimetilbenceno, encontrando sustituyentes que podrían dar buenos resultados en la síntesis del derivado de fluoranteno. Los derivados que finalmente se consiguieron sintetizar y que a partir de ellos se ha comenzado el trabajo aquí descrito son los que aparecen en la figura 3.

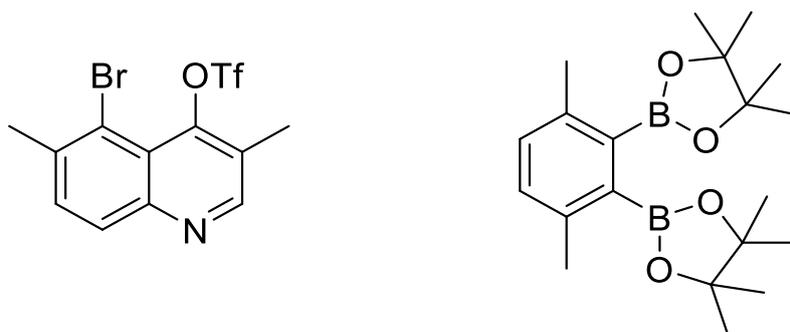


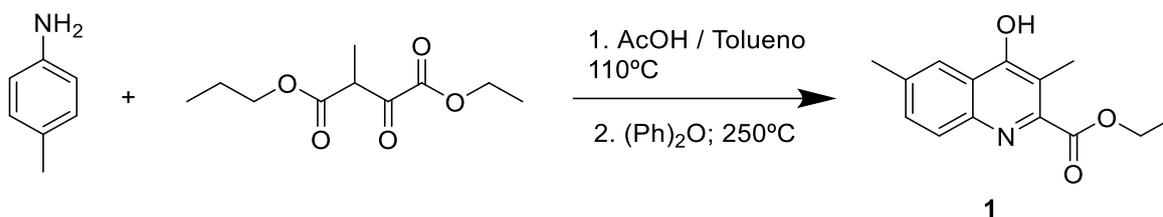
Figura 3: Derivado de quinoleína (izquierda) y derivado de 1,4-dimetilbenceno (derecha) con los que se han empezado a realizar reacciones de acoplamiento.

A partir de estas dos especies se van a probar una serie de reacciones de acoplamiento con diferentes condiciones en la búsqueda de las condiciones óptimas para la síntesis del derivado de fluoranteno, las cuales se irán desarrollando a lo largo del trabajo. En caso de no tener éxito con esta combinación de sustituyentes se buscarán alternativas modificando tanto los sustituyentes de la quinoleína como del derivado de 1,4-dimetilbenceno. A medida que se van consumiendo los reactivos para la reacción de acoplamiento se van preparando más, por lo que la síntesis tanto de la quinoleína como del derivado de 1,4-dimetilbenceno también ha sido parte del trabajo, aunque de manera secundaria. Sin embargo, se recoge a continuación las síntesis de ambos derivados y ciertos antecedentes bibliográficos relevantes para tener una visión más global del trabajo aquí presente.

5. Antecedentes bibliográficos

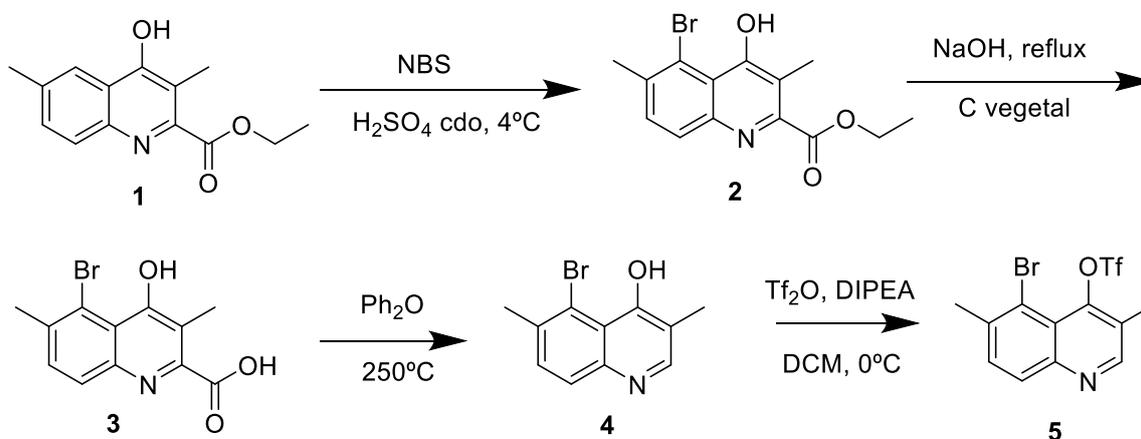
La síntesis del sistema de quinoleína es uno de los pasos más críticos en este trabajo, ya que la formación de este tipo de heterociclos ha estado sujeta a estudio debido a su dificultad. Por ello, es interesante revisar la síntesis de este tipo de especies. A lo largo del siglo XX han sido numerosos los estudios haciendo referencia a la síntesis de quinoleínas sustituidas por diferentes metodologías, desde la reacción de quinoleínas 2- y 3- sustituidas a partir de anilina y 1,3-dioles catalizadas por rutenio²⁹, aminas aromáticas con etilacroleína o glicerina en presencia de ácido sulfúrico y una cantidad catalítica de yodo³⁰, etc. Una de las síntesis que más se parece a la que se ha realizado y optimizado es la publicada en 1986 para la síntesis de quinoleínas 3-sustituidas, en la que hacen reaccionar 4-metil-anilina con derivados de 2-sustituido-1,1,3,3-tetraetoxipropano³¹. Existen muchas más rutas de síntesis, pero mencionar a todas sería desviarnos del tema principal del trabajo, por lo que solo se han mencionado las más representativas.

La síntesis del derivado de quinoleína con el que hemos comenzado a trabajar se basa en la reacción de 4-metil-anilina con dietil oxalpropionato³².



Esquema 12: Síntesis del derivado de quinoleína de partida 1.

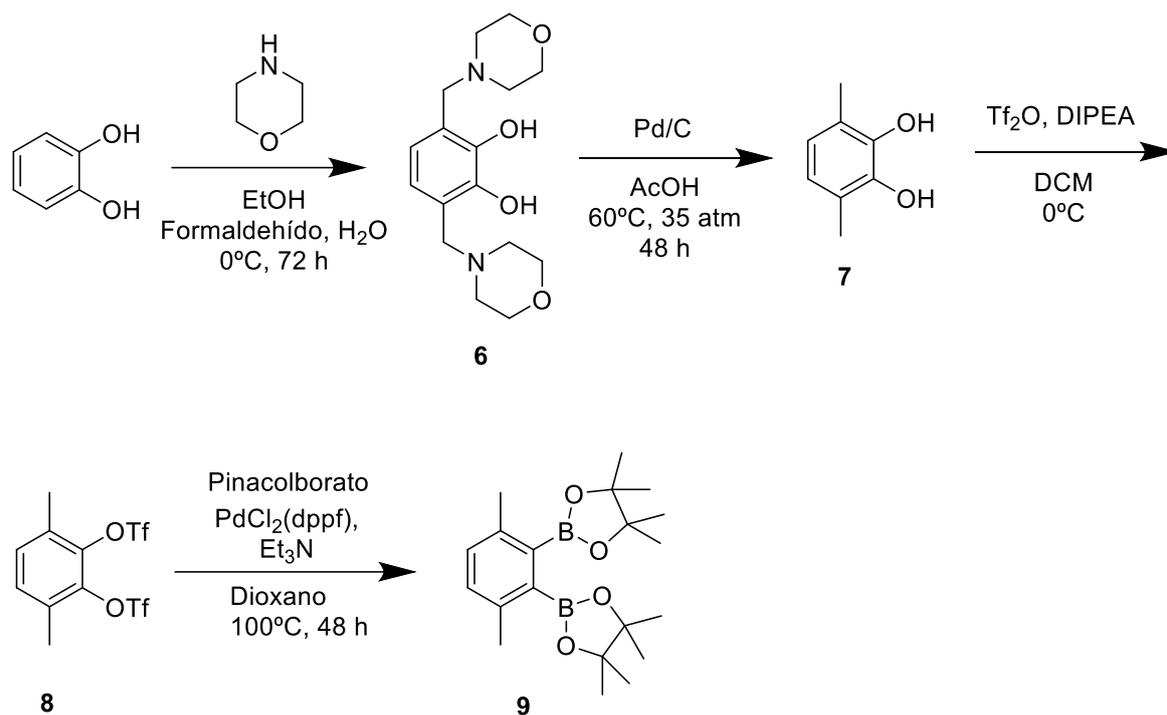
A partir de esta especie, se puede llegar al derivado mostrado en la Imagen 3 en pocos pasos:



Esquema 13: Síntesis del derivado de quinoleína (Figura 3) con el que comenzamos nuestro trabajo.

Por otra parte, la síntesis del derivado de 1,4-dimetilbenceno es más sencilla, ya que se puede partir de un producto comercial mucho más parecido al producto final del que partimos. La funcionalización de derivados de benceno es un campo muy estudiado ya que permite síntesis con sistemas aromáticos claves en numerosas rutas sintéticas de la actualidad. Es posible la síntesis de 1,2-dibromobenceno a partir de derivados de bromobenceno mediante diversos métodos con buenos resultados³³ y a partir de este 1,2-dibromobenceno es sencillo sintetizar el derivado con un éster alquilborónico³⁴, clave para la reacción de Suzuki, ya que, como hemos comentado en el apartado 1.1 del presente trabajo, es necesaria la presencia de un derivado de un ácido borónico para que se produzca. Esta reacción también funciona con triflatos además de con bromoarilos.

La conversión de un bromo en un éster alquilborónico es una de las reacciones en la que se ha basado la síntesis del derivado de 1,4-dimetilbenceno que se presenta en la figura 3. La síntesis total de este derivado se muestra a continuación³²:

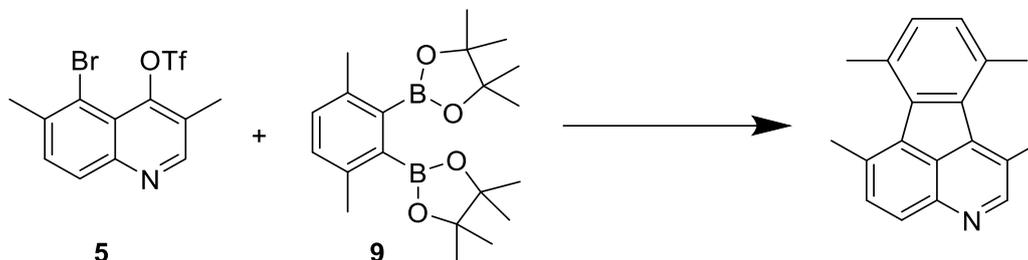


Esquema 14: Síntesis del derivado de 1,4-dimetilbenceno con el que se comienza este trabajo.

6. Resultados

6.1. Primera fase de ensayos de acoplamiento

Los primeros ensayos de acoplamiento realizados a partir de las especies representadas en la Figura 3 quedan reflejados en la siguiente tabla.

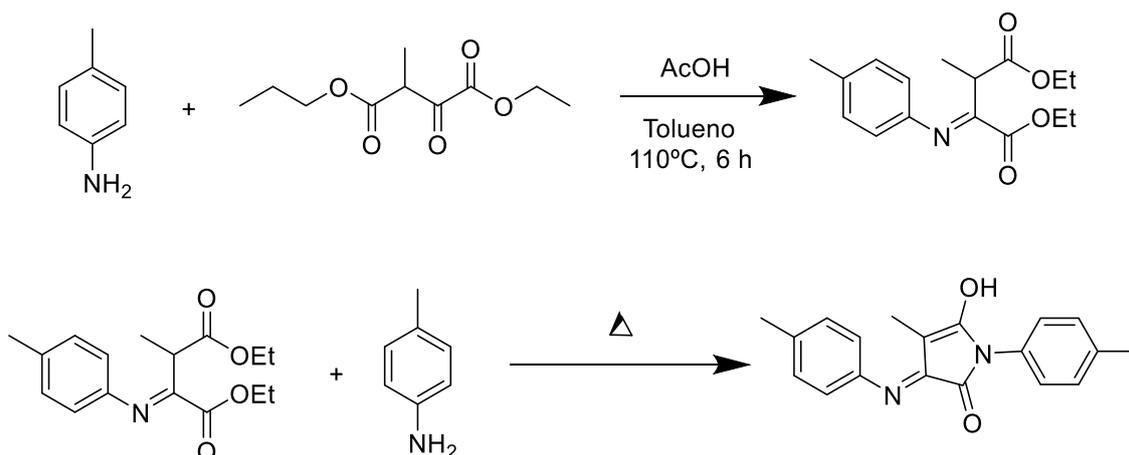


Esquema 15: Primera fase de ensayos de acoplamiento realizados.

Tabla 1: Condiciones de los primeros ensayos de acoplamiento realizados a partir de **5** y **9**. Ambas especies estaban ya preparadas, por lo que se omite la explicación de su síntesis.

Ensayo	Condiciones			
	Catalizador	Base(s)	Disolvente(s)	Temperatura/tiempo
I	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	THF/H ₂ O	60°C; 48 h
II	PdCl ₂ (dppf)	Et ₃ N	THF	60°C; 24 h
III	PdCl ₂ (dppf)	Et ₃ N	Dioxano	100°C; 24 h
IV	PdCl ₂ (dppf)·CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	DMSO	80°C; 24 h
V	Pd ₂ (dba) ₃	P(Cy) ₃ ; DBU	DMF	155°C; 24 h

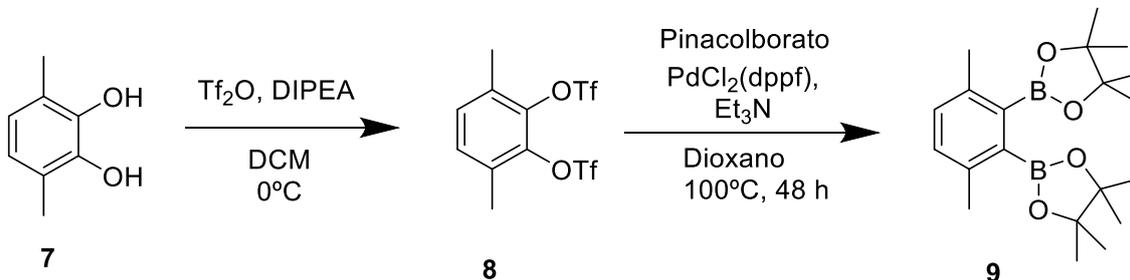
Desafortunadamente, ninguno de estos ensayos dio resultados positivos. Debido a que se consumieron los dos reactivos iniciales por completo, se prepararon más siguiendo las síntesis descritas en los Esquemas 13 y 14. Para nuestra sorpresa, la síntesis de la quinoleína inicial descrita en la figura 3 presentaba algunos problemas, ya que en numerosos intentos se producía un derivado indeseado, presumiblemente por la presencia de p-toluidina.



Esquema 16: Reacción producida entre el producto de adición de p-toluidina y cetoéster con p-toluidina que no ha reaccionado.

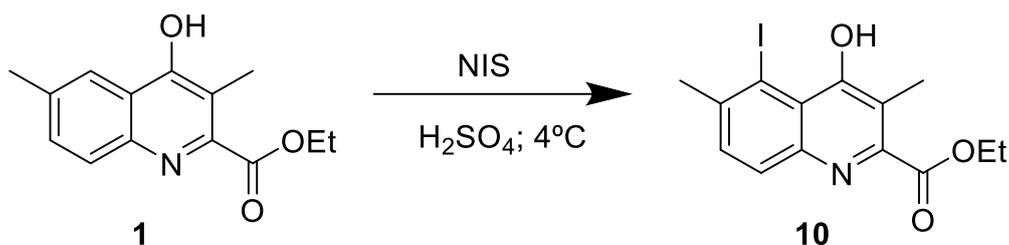
Este problema se solventó realizando la reacción con cantidades no superiores a 5 gramos de p-toluidina y añadiendo primero todos los demás reactivos. La reacción da buenos resultados siguiendo este orden de adición: cetoéster, tolueno, ácido acético y finalmente p-toluidina. Una correcta eliminación de agua mediante un sistema Dean-Stark también es importante para evitar la formación del producto indeseado.

Por otra parte, también se sintetizó el derivado de 1,4-dimetilbenceno siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 17. Esta síntesis funciona bien y se puede llegar al producto final con buen rendimiento.



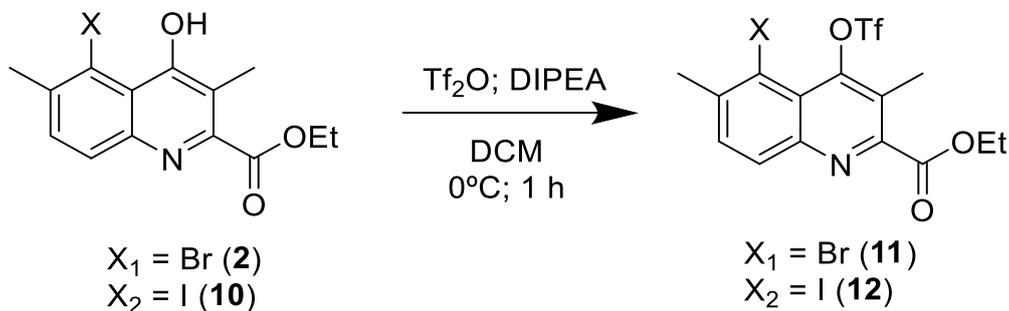
Esquema 17: Síntesis de la especie **9** a partir de la especie **7** ya preparada con anterioridad por el alumno del cual continuamos el trabajo.

Una vez sintetizada la etil 4-hidroxi-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxilato se procede a la bromación de la misma (**2**) mediante el método ya descrito. Esta reacción funciona correctamente, por lo que se intentó seguir el mismo procedimiento usando NIS en vez de NBS y así obtener el derivado yodado, el cual podría funcionar mejor en la reacción de acoplamiento debido a que es un mejor grupo saliente que el -Br. Se pudo determinar que la reacción se daba, pero además de obtener el producto que buscábamos, se obtenían otros subproductos donde el átomo de yodo se unía en otra(s) posición(es) del anillo. Aun así, el producto se puede purificar y obtener el etil 4-hidroxi-5-yodo-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxilato (**10**). Esta reacción se intentó a partir del ácido 4-hidroxi-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxílico sin éxito debido a la solubilidad relativa tanto del producto de partida como del producto de reacción en agua.



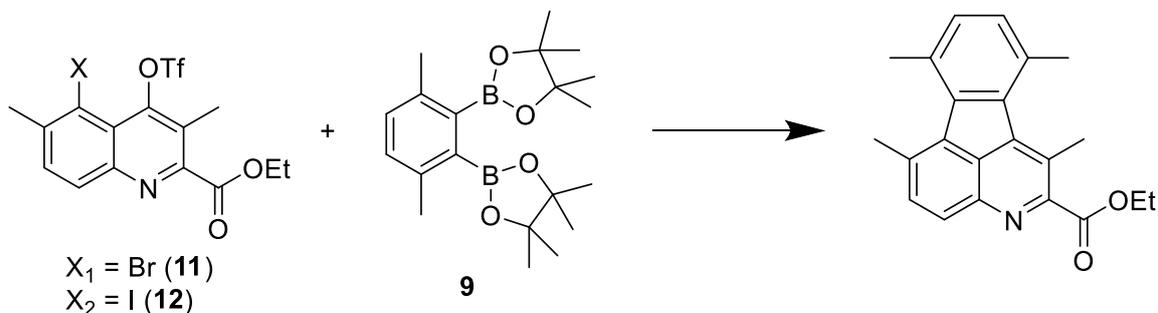
Esquema 18: Síntesis de etil 4-hidroxi-5-yodo-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**10**)

En el trabajo anterior después de la bromación de la quinoleína se procedía a eliminar el grupo éster. En nuestro trabajo no se realizó este paso, intentando conseguir un derivado de quinoleína más activado debido al grupo éster unido al anillo, además de, en caso de conseguir la síntesis del azacoranuleno, ese grupo podría funcionar como precursor de derivados de este. Por tanto, el siguiente paso fue la reacción para sustituir el grupo -OH de la quinoleína por el grupo -OTf, mejor grupo saliente. La reacción se realiza en las mismas condiciones que las ya descritas en el paso 4 del Esquema 13. Esta reacción dio buen resultado y se pudo obtener el etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)quinoleína-2-carboxilato (**11**). Esta reacción de formación del triflato también se realizó a partir del producto **10** con éxito, obteniéndose así el producto **12**. Se intentó realizar la reacción de formación del triflato sustituyendo el disolvente DCM por THF sin éxito, ya que se obtuvo una masa de reacción viscosa y difícil de tratar.



Esquema 19: Síntesis de los derivados **11** y **12**.

Una vez obtenidos los derivados **11** y **12** se realizaron una nueva serie de ensayos de acoplamiento.



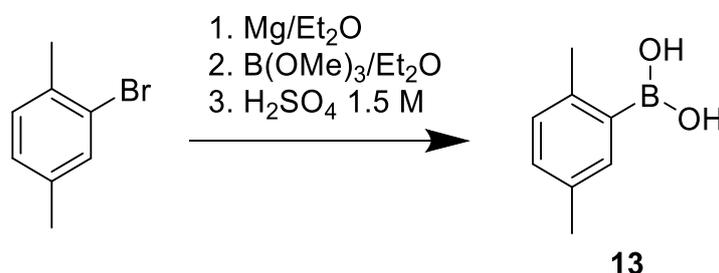
Esquema 20: Segunda fase de ensayos de acoplamiento realizados

Tabla 2: Condiciones de la segunda fase de ensayos de acoplamiento a partir de los reactivos **11** o **12** y **9**.

		Condiciones			
Ensayo	Reactivos	Catalizador	Base(s)	Disolvente	Temperatura/tiempo
VI	9 + 11	Pd ₂ (dba) ₃	P(Cy) ₃ ; DBU	DMF	155°C; 24 h
VII	9 + 12	Pd ₂ (dba) ₃	P(Cy) ₃ ; DBU	DMF	155°C; 24 h
VIII	9 + 11	Pd ₂ (dba) ₃	P(Bu) ₃ ; DBU	DMF	155°C; 24 h
IX	9 + 11	Pd ₂ (dba) ₃	KF, K ₃ PO ₄ , CyJohnPhos	THF	70°C; 24 h

6.2. Segunda fase de ensayos de acoplamiento

Ya que se volvió a obtener un resultado desfavorable, se pensó en otra combinación de sustituyentes tanto en el derivado de quinoleína como en el derivado de 1,4-dimetilbenceno para realizar nuevos ensayos de acoplamiento. El primer intento con un derivado nuevo fue con ácido (2,5-dimetilfenil)borónico (**13**), sintetizado a partir del producto comercial 2-bromo-1,4-dimetilbenceno en una sencilla síntesis que se describe a continuación:

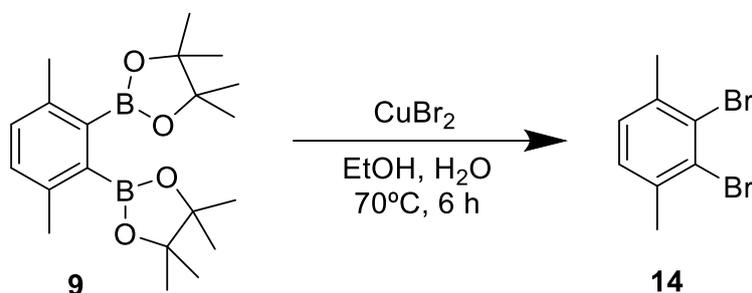
**Esquema 21:** Síntesis de ácido (2,5-dimetilfenil)borónico (**13**)

Se realizó un ensayo de acoplamiento con la especie **13**, ya que se cumplen las condiciones de la reacción en tándem Suzuki-Heck al no tener dos sustituyentes susceptibles de sufrir la reacción de Suzuki. Este ensayo de acoplamiento, junto a el etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)quinoleína-2-carboxilato (**11**) pareció dar buen resultado, aunque un análisis más exhaustivo de los espectros obtenidos después de la purificación por columna de la masa de reacción mostraba un nuevo fracaso en el acoplamiento.

Tabla 3: Condiciones del ensayo de acoplamiento con las especies **11** y **13**.

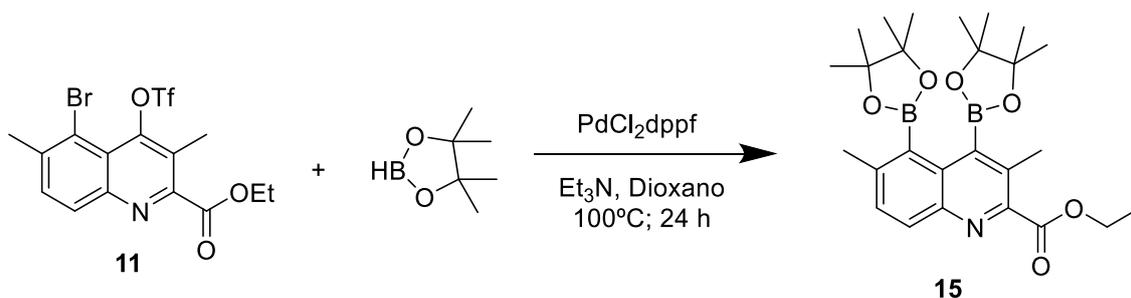
Ensayo	Condiciones			
	Catalizador	Base(s)	Disolvente(s)	Temperatura/tiempo
X	Pd ₂ (dba) ₃	DBU, P(C ₈ H ₁₇) ₃	DMF	155°C; 24 h

Además del derivado **13**, se intentó sustituir los grupos derivados de éster borónico de la especie **9** por grupos -Br mediante el procedimiento desarrollado por Alicia L. S. Thompson y colaboradores³⁵, en el que a partir del derivado de éster borónico se puede obtener el derivado bromado utilizando CuBr₂ en una mezcla de EtOH/H₂O. En el Esquema 21 se muestra la síntesis de 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno (**14**).

**Esquema 22:** Síntesis de 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno (**14**)

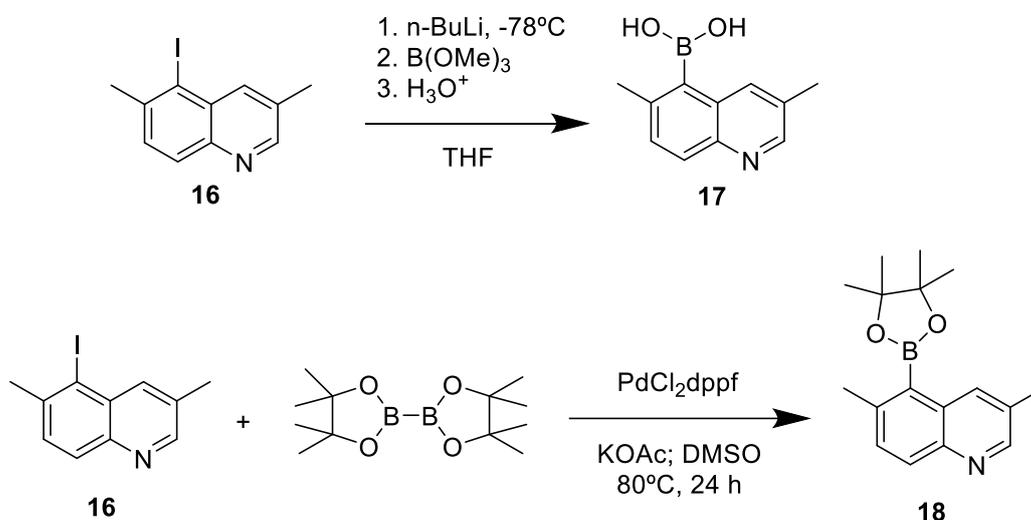
La especie **14** ya fue descrita en el trabajo de fin de grado anterior³² pero su síntesis fue mediante otra ruta, por lo que aquí se muestra la síntesis utilizada durante nuestro trabajo.

La síntesis de la especie **14** implica la necesidad de tener un grupo derivado del ácido borónico en el derivado de quinoleína para obtener las condiciones necesarias de la reacción de Suzuki. Las posibilidades para obtener un derivado de quinoleína con al menos un sustituyente derivado del ácido borónico son numerosas, ya que al tener dos posiciones susceptibles de modificación las combinaciones de sustituyentes son considerables. La primera prueba de estas características se realizó a partir del etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)quinoleína-2-carboxilato (**11**), intentando sustituir tanto el grupo -Br como el grupo -OTf por dos grupos derivados de éster borónico para así obtener el etil 3,6-dimetil-4,5-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)quinoleína-2-carboxilato (**15**), reacción que no fue exitosa.



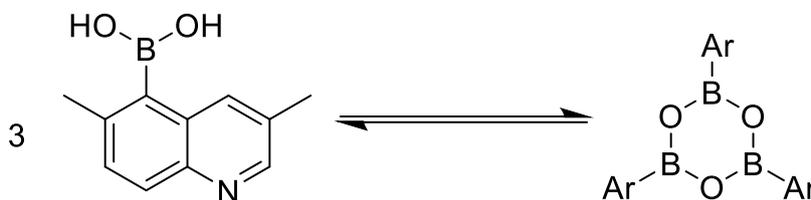
Esquema 23: Síntesis fallida de **15**.

Al no tener éxito con esta reacción, se intentaron otras reacciones a partir de 5-yodo-3,6-dimetilquinoleína (**16**), especie sintetizada por el alumno cuyo trabajo de fin de grado estamos continuando con este trabajo.



Esquema 24: Síntesis de los derivados **17** y **18**.

La síntesis del ácido (3,6-dimetilquinolein-5-il) borónico (**17**) dio resultados con las condiciones descritas en el Esquema 23. Igualmente, se intentó realizar la reacción con Mg/THF en vez de n-BuLi, esta vez sin éxito. Desafortunadamente, después del análisis espectral de la especie **17**, se pudo determinar la formación de una especie de boroxacina, en la que mediante una reacción de transesterificación los grupos de ácido borónico reaccionan entre ellos, formando una especie indeseable.

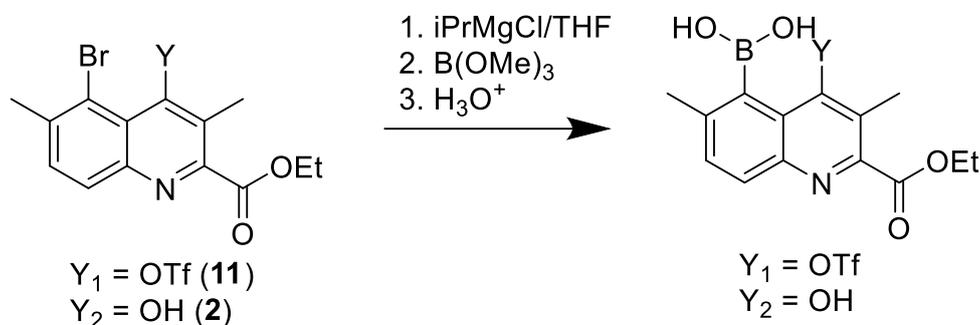


Esquema 25: Formación de la boroxacina a partir de la especie **17**. La especie indeseada se puede acidificar para obtener la especie **17**. Para simplificar el esquema, se ha descrito la quinoleína como Ar- en la especie indeseada.

La síntesis de 3,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoleína (**18**) se basó en el procedimiento descrito por Norio Miyaura y colaboradores³⁴. La síntesis no funciona tan bien como la descrita para la especie **17**,

aunque se consiguió aislar una pequeña cantidad de la especie **18**, después de una doble purificación por columna cromatográfica.

Además, se intentó la sustitución del -Br tanto de la especie **2** como de la **11** por un grupo -B(OH)₂ mediante las condiciones descritas en el Esquema 25. Ninguna de las dos reacciones tuvo éxito.



Esquema 26: Intentos de sustitución del grupo -Br por grupo -B(OH)₂ en las especies **2** y **11**. Para la reacción con Y = -OH se usaron 2 eq de $i\text{PrMgCl}$, mientras que con Y = -OTf se usó 1 eq.

Se realizaron nuevos ensayos de acoplamiento con las especies **17** y **18** junto al derivado **14**. Aun conociendo la especie que forma mediante transesterificación la especie **17**, se realizó la reacción sin una acidificación posterior, ya que es posible que la formación de la boroxacina no sea tan influyente durante la reacción de acoplamiento.

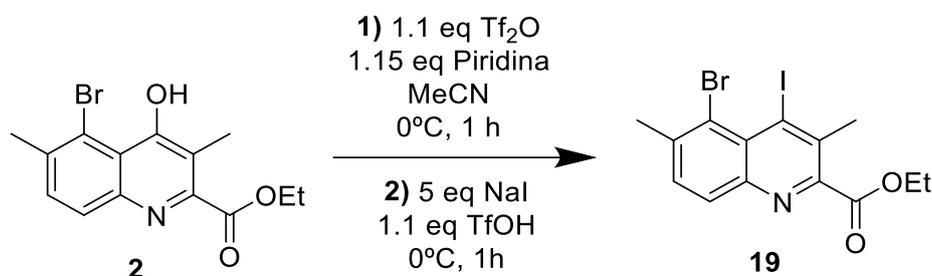
Tabla 4: Condiciones de los ensayos de acoplamiento realizados con grupos derivados de ácido borónico en la especie de quinoleína y 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno.

		Condiciones			
Ensayo	Reactivos	Catalizador	Base(s)	Disolvente	Temperatura/tiempo
XI	14 + 17	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	THF/H ₂ O	60°C; 48 h
XII	14 + 18	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{P}(\text{Cy})_3$; DBU	DMF	155°C; 24 h

Ninguno de estos dos ensayos tuvo éxito, presumiblemente debido a las especies derivadas de quinoleína, ya que la síntesis de estas con grupos derivados del ácido borónico es compleja, además de ser de difícil purificación posterior. Por ello, se descartó la idea de seguir intentando reacciones donde el grupo derivado de ácido borónico estuviera en la especie derivada de quinoleína. Sin embargo, la modificación de la quinoleína con otros grupos susceptibles de sufrir la reacción de Suzuki todavía era posible.

6.3. Tercera fase de ensayos de acoplamiento

La modificación el etil 5-bromo-4-hidroxi-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**2**), sustituyendo el grupo -OH por un átomo de yodo, buen grupo saliente, fue el siguiente objetivo del trabajo. La reacción de yodación de hidroxiquinoleínas está descrita por el grupo de Jingjun Yin y colaboradores³⁶, por lo que se intentó la síntesis reflejada a continuación.



Esquema 27: Síntesis de etil 5-bromo-4-yodo-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**19**).

La reacción descrita en el Esquema 27 fue un éxito, obteniéndose la especie **19** con un alto rendimiento y elevada pureza, suficiente para realizar ensayos de acoplamiento sin necesidad de una purificación posterior. Sin embargo, es importante tratar la reacción una vez finalizada, ya que si se deja sin tratar se observó que se producía una ruptura homolítica del enlace $\text{C}_{\text{ar}}\text{-I}$ y se unía en esa posición un -H, algo totalmente indeseable ya que la presencia del yodo en esa posición es muy prometedora para la reacción de acoplamiento de Suzuki.

Por lo descrito anteriormente, se hace necesario la presencia de grupos derivados de ácido borónico en la especie derivada de 1,4-dimetilbenceno para cumplir con las condiciones de Suzuki, por lo que se utilizó la especie **9**, descrita anteriormente en el presente trabajo, para la última fase de ensayos de acoplamiento.

Tabla 5: Tercera fase de ensayos de acoplamiento.

		Condiciones			
Ensayo	Reactivos	Catalizador	Base(s)	Disolvente	Temperatura/tiempo
XIII	9 + 19	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	KF, K_3PO_4 , CyJohnPhos	THF	70°C ; 24 h
XIV	9 + 19	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	K_2CO_3	THF/ H_2O	60°C ; 48 h

Estos ensayos de acoplamiento eran, probablemente, los más prometedores debido a la presencia del yodo en la especie **19**, ya que, teóricamente, las reacciones de acoplamiento de Suzuki funcionan muy bien si uno de los dos reactivos tiene un yodo en su estructura. Por desgracia, los ensayos no fueron exitosos.

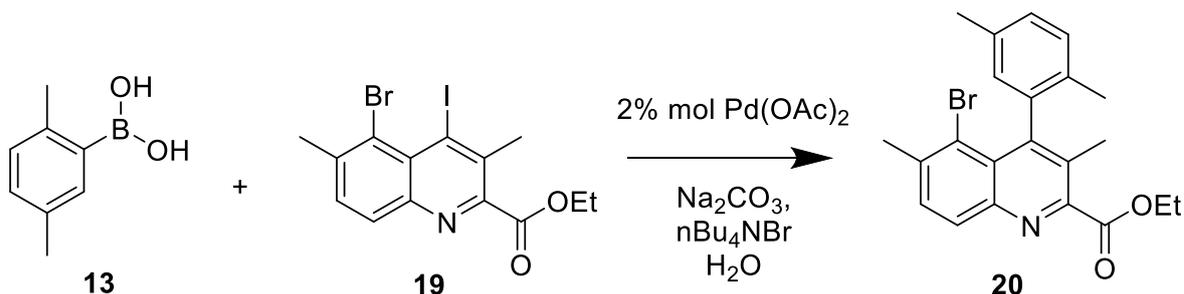
Para continuar, se realizó ensayo con las mismas condiciones que el ensayo **XIV**, solo que esta vez la reacción fue asistida por microondas, debido a la hipótesis de que la reacción de acoplamiento no funcionaba debido a una lenta cinética de reacción. Las condiciones del ensayo **XV** fueron las que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Condiciones del ensayo XV asistido por microondas.

Temperatura	130°C
Tiempo	1 h
Velocidad de agitación	600 rpm

Después del análisis de la masa de reacción y la separación de los diferentes compuestos que se podían observar por TLC mediante una columna cromatográfica, no se observó el producto de reacción deseado, solo se observan productos de partida sin reaccionar.

Finalmente, se realizó un último ensayo de acoplamiento a partir de las especies **13** y **19** utilizando las condiciones descritas en el trabajo de Richard W. Friesen y Laird A. Trimble³⁷, usando agua como disolvente (Esquema 28).



Esquema 28: Síntesis de la especie **20**, producto de reacción deseado y primer ensayo exitoso del trabajo.

Tabla 7: Condiciones del ensayo **XVI**.

		Condiciones			
Ensayo	Reactivos	Catalizador	Base(s)	Disolvente	Temperatura/tiempo
XVI	13 + 19	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃ , nBu ₄ NBr	H ₂ O	70°C; 24 h

Esta reacción fue exitosa y se obtuvo el producto de reacción (etil 5-bromo-4-(2,5-difenil)-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxilato, **20**) con un rendimiento del 85%.

7. Conclusiones

Aun solo habiendo obtenido el producto deseado en uno de los numerosos ensayos de acoplamiento realizados, se pueden obtener numerosas conclusiones de este trabajo. Una de ellas es la dificultad de la síntesis planteada, sea mediante una reacción doble Suzuki o una reacción en tándem Suzuki-Heck. Después de los 16 ensayos realizados, solo uno de ellos ha mostrado resultados exitosos, demostrando que la reacción es posible, aunque no con unas condiciones cualesquiera.

Además, este trabajo no solo se ha centrado en las reacciones de acoplamiento, ya que se han sintetizado nuevos intermedios de gran interés para realizar más ensayos de acoplamiento, que, con las condiciones adecuadas y un mayor estudio de la reacción, se consiga el éxito en el acoplamiento, sea por la vía que sea, tanto Suzuki-Heck como doble Suzuki.

Desafortunadamente, no ha sido posible la síntesis de todos los intermedios presentados en este trabajo, y en determinados casos el rendimiento y la posterior purificación de determinadas especies hacen imposible su utilización en ensayos de acoplamiento. Un claro ejemplo de ello son los derivados de ácido borónico en especies derivadas de quinoleína. Como se menciona en el trabajo, la síntesis de este tipo de especies es compleja y no da buenos resultados en general, por lo que se concluye que la mejor opción para continuar con los ensayos de acoplamiento es partir de derivados de 1,4-dimetilbenceno con grupos derivados de ácido borónico, mientras que en el derivado de quinoleína lo más interesante es tener grupos de tipo haluro, o en su sustitución, grupos triflato, ya que también son válidos para realizar reacciones de acoplamiento tipo Suzuki.

Por suerte, al final del estudio se han encontrado unas condiciones en las que el acoplamiento funciona correctamente utilizándose agua como disolvente, lo que es un punto a favor a la hora de evaluar el impacto medioambiental de la reacción. Ahora es necesario centrar la atención en realizar más ensayos para obtener el derivado de fluoranteno y, una vez optimizada la síntesis de este derivado, poder continuar la investigación para finalizar la síntesis del azacoranuleno.

Sin embargo, también puede ser beneficioso buscar otros intermedios, ya que de esta manera es posible encontrar más intermedios con los que la reacción funcione, lo que repercutirá positivamente en la finalización de la investigación si se encuentran intermedios cuya síntesis sea más sencilla o mejor desde el punto de vista económico o medioambiental.

8. Procedimiento experimental y caracterización

8.1. Información general

Los espectros de ^1H NMR (400 y 500 MHz), ^{13}C NMR (400 y 500 MHz) y ^{19}F (400 y 500 MHz) han sido realizados en los equipos del LTI (Laboratorio de Técnicas Instrumentales) de Valladolid y se han medido en CDCl_3 , DMSO-d_6 o D_2O como disolventes. Los desplazamientos químicos para ^1H vienen dados en ppm para el TMS y utilizando el $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}$ como referencia interna, así como los desplazamientos de ^{13}C . La información aparece de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete), el valor de la integral y la constante de acoplamiento (J) en Hz en caso de que la hubiere.

En el apartado de **síntesis detallada y caracterización de compuestos** solo se muestran los compuestos que han sido sintetizados por primera vez en este trabajo. El resto de compuestos que aparecen en el trabajo y no aparecen en este apartado es debido a que ya han sido descritos y caracterizados en el trabajo de fin de grado anterior³².

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro *Perkin-Elmer Spectrum One FTIR* y se expresan en frecuencia de absorción.

Los análisis y seguimientos de reacción por TLC se han realizado en láminas de vidrio cubiertas con sílica gel 60 y un indicador. Las TLC han sido observadas mayoritariamente bajo luz UV, siendo el revelado en ácido fosfomolibdico o en permanganato potásico otras opciones de visualización en ciertos casos.

Todos los productos orgánicos, inorgánicos y disolventes han sido usados sin purificación a mayores.

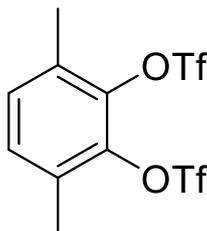
8.2. Procedimiento general de los ensayos de acoplamiento

En un matraz redondo se añaden cantidades 1:1 en moles de ambos reactivos (derivado de quinoleína y de 1,4-dimetilbenceno). Se añaden todas las sustancias sólidas (bases, catalizadores) y se purga el matraz con Ar. Posteriormente se añade el disolvente anhidro y se lleva la temperatura deseada, siempre con un sistema refrigerante de bolas, ya que en muchos casos la reacción alcanza reflujo. Una vez dada la reacción por finalizada, se añaden 2 volúmenes de AcOEt . Se pasa a un embudo de decantación y la fase orgánica se lava con H_2O y con una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío.

Una vez eliminado el disolvente, se realiza un espectro de ^1H RMN y se procede a la separación de los posibles productos de reacción por columna cromatográfica. El eluyente se elige dependiendo de las especies usadas para el ensayo de acoplamiento y se puede determinar mediante la realización de TLC con diferentes eluyentes hasta encontrar el más adecuado, el cual sería aquel en el que la mancha más polar que aparece en la TLC no supera un R_f de 0.4.

8.3. Síntesis detallada y caracterización

- 1,2-Bis(trifluorometanosulfonato)-3,6-dimetilbenceno (**8**)

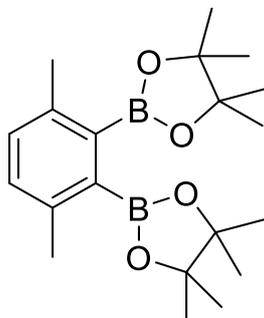


Una disolución de 5.55 g de **7** en 250 mL de DCM anhidro y en atmosfera inerte se enfría a 0°C con un baño de hielo. Se añade Tf₂O (14.77 mL, 2.2 eq) tras 10 minutos agitando. Una vez transcurrido este tiempo se añade DIPEA (15.32 mL, 2.2 eq) gota a gota. Una vez añadida toda la DIPEA se deja a la disolución alcanzar temperatura ambiente y se mantiene la agitación toda la noche. La reacción se diluye con el doble de volumen de DCM. Se lava la fase orgánica con H₂O y posteriormente con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío.

Se obtienen 15.86 g de producto final, obteniéndose un rendimiento del 98 %.

La caracterización y los espectros de ¹H, ¹³C, HSQC y IR del compuesto están disponibles en la bibliografía³².

- 2,2'-(3,6-dimetil-1,2-fenileno)bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) (**9**)

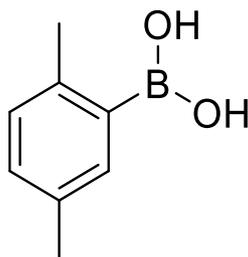


Se añaden en un matraz 160 mL de dioxano anhidro, 33.3 mL de Et₃N, 28.44 mL de pinacolborato (5 eq), 0.586 g de PdCl₂(dppf) (2% mol) y 15.86 g de **8** (39.42 mmol). La disolución resultante se calienta a 100°C durante 48 h. Una vez transcurrido este tiempo, se diluye con el doble de volumen de AcOEt, se lava la fase orgánica con H₂O, con una disolución de HCl 1 M para eliminar la Et₃N y finalmente con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y posteriormente se elimina el disolvente a vacío.

Se obtienen 20.44 g de **9**, obteniéndose un rendimiento del 95 %.

La caracterización y los espectros de ¹H, ¹³C, HSQC y IR del compuesto están disponibles en la bibliografía³².

- Ácido (2,5-dimetilfenil)borónico (**13**)



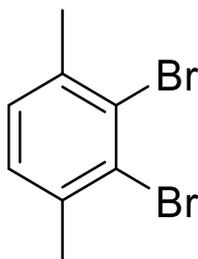
En un matraz redondo se añaden 20 mL (0.145 mol; 1.34 g/cm³) de 2-bromo-1,4-dimetilbenceno. Posteriormente se añaden 4.57 g de Mg y se suspende en 100 mL de Et₂O. Una vez formado el magnesiano se añaden 19.4 mL (0.932 g/cm³) de B(OMe)₃ para formar el metóxido borónico, que finalmente se hidroliza con 150 mL de H₂SO₄ 1.5 M. Una vez finalizada la reacción, se extrae con Et₂O. La fase orgánica se lava con H₂O y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un sólido blanco, que se puede purificar mediante una recristalización en heptano.

Se obtienen 15.09 g de **13**, obteniendo así un rendimiento de 69 %.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar); 2.78 (s, 3H, CH₃-Ar); 7.18 (d, 1H, CH_{ar}, J = 7.60 Hz); 7.27 (d, 1H, CH_{ar}, J = 7.60 Hz); 8.01 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (400 MHz; CDCl₃): 21.04; 22.49; 130.53; 131.16; 132.83; 134.22; 137.79; 143.00.

- 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno (**14**)



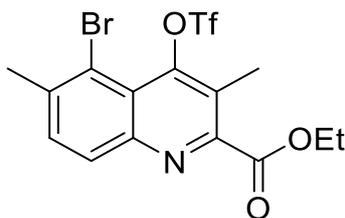
Se disuelven 0.61 g (1.7 mmol) de **9** en 20 mL de MeOH. Se añaden 3 equivalentes de CuBr₂ (2.3 g; 5.1 mmol) disueltos en 20 mL de H₂O y se lleva a reflujo durante 6 horas. Se sigue la reacción por TLC usando heptano como eluyente. Una vez finalizada la reacción, se añade 1 volumen de H₂O y se extrae la fase acuosa con Et₂O 2-3 veces. Se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un aceite oscuro, que puede purificarse por cromatografía en columna usando heptano como eluyente, quedando así un aceite incoloro.

Se obtienen 0.26 g de producto purificado, obteniendo así un 57 % de rendimiento.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): 2.45 (s, 6H, CH₃-Ar); 7.08 (s, 2H, CH_{ar}).

¹³C RMN (400 MHz; CDCl₃): 25.08; 127.60; 128.82; 137.87.

- Etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinoleína-2-carboxilato (**11**)



En un matraz redondo se añaden 3.81 g (11.65 mmol) de **2** y se disuelve en 150 mL de DCM anhidro. Se purga el matraz con Ar y se enfría en un baño de hielo a 0°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añaden 2.54 mL (1.3 eq) de Tf₂O y se agita durante 10 minutos. Una vez finalizado este tiempo, se añaden 4.03 mL (2 eq) de DIPEA anhidra gota a gota. Al añadir toda la DIPEA, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente y se mantiene en agitación. La reacción se puede seguir por TLC y después de una hora de agitación posterior a la adición de DIPEA podemos darla por finalizada. Se diluye la reacción con un volumen de DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de HCl 0.5 M y posteriormente con una disolución de NaHCO₃ saturada. Se termina de lavar con una disolución de NaCl saturada y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite marrón rojizo, que no es necesario purificar a mayores ya que el producto de la reacción presenta una pureza suficiente para realizar ensayos de acoplamiento.

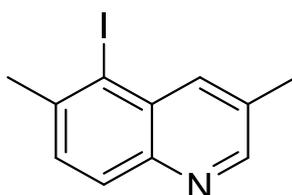
Se obtienen 4.50 g de **11**, obteniéndose un rendimiento del 84 %.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): 1.48 (t, 3H, CH₃-CH₂-O); 2.66 (s, 3H, CH₃-Ar); 2.67 (s, 3H, CH₃-Ar), 4.54 (q, 2H, CH₃-CH₂-O); 7.67 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.62 Hz); 8.09 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.62 Hz).

¹³C RMN (400 MHz; CDCl₃): 11.98; 14.41, 24.67; 65.18; 117.58; 118.10; 120.35; 120.92; 137.36; 139.10; 140.49; 141.66; 159.92; 169.91.

¹⁹F RMN (400 MHz; CDCl₃): -72.29.

- 5-yodo-3,6-dimetilquinoleína (**16**)



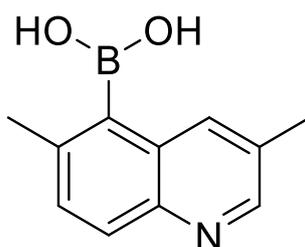
En un matraz redondo se añaden 0.5 g de 2,6-dimetilquinoleína, 0.71 g de NIS y 2.5 mL de H₂SO₄ concentrado. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez finalizado este tiempo, se lleva la reacción a medio básico con NaHCO₃ y Na₂CO₃. Se decanta la fase orgánica y se extrae la acuosa con DCM. La fase orgánica se lava con una disolución de Na₂S₂O₇ saturada y NaCl saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose un sólido anaranjado. Este sólido se purifica mediante columna cromatográfica con eluyente acetato de etilo/Heptano 1:10. Después de esta columna se observan dos señales en TLC. La señal con menor R_f se vuelve a purificar por columna, esta vez con eluyente acetato de etilo/heptano 1:4.

Se obtienen 0.023 g de producto **16** puro, obteniéndose así un rendimiento del 2 %.

¹H RMN (500 MHz; DMSO-d₆): 2.51 (s, 3H, CH₃-Ar); 2.61 (s, 3H; CH₃-Ar); 7.63 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.50 Hz); 7.87 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.50 Hz); 8.15 (s, 1H, CH_{ar}); 8.66 (s, 1H, CH_{ar}).

¹³C RMN (500 MHz; DMSO-d₆): 18.34; 29.25; 103.80; 128.96; 129.79; 130.56; 132.63; 137.99; 141.12; 144.93; 152.12.

- Ácido (3,6-dimetilquinolein-2-il)borónico (**17**)



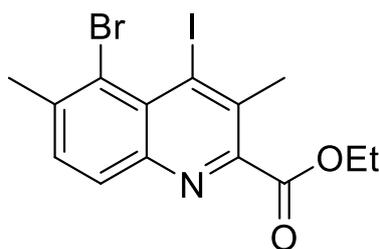
En un matraz redondo se añade 1.04 g (3.64 mmol) de **16** y se disuelven en 10 mL de THF anhidro. Se purga el matraz y se lleva a -78°C con un baño de EtOH y nitrógeno líquido. Una vez enfriado, se añaden 1.9 mL (1.3 eq) de una disolución de n-BuLi 2.5 M en THF y se deja agitar 20 minutos después de dicha adición. Después de este tiempo, se añaden 0.62 mL (1.5 eq) de B(OMe)₃ gota a gota manteniendo la temperatura a -78°C. Una vez añadido todo el B(OMe)₃ se deja agitando durante 20 minutos y seguidamente se deja a la reacción alcanzar temperatura ambiente. Se pasa el contenido del matraz a un matraz Erlenmeyer y se hidroliza la reacción con H₂SO₄ 1.5 M. El compuesto es soluble en agua, por lo que se elimina está a vacío, quedando un aceite residual de color amarillento.

Se obtienen 6.54 g de **17** con agua, ya que no se elimina toda a vacío, por lo que no se calcula el rendimiento.

^1H RMN (400 MHz; D_2O): 1.72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 1.76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 6.97 (d, 1H, CH_{ar} ; $J = 8.96$ Hz); 7.08 (d, 1H, CH_{ar} ; $J = 8.96$ Hz); 7.79 (s, 1H; CH_{ar}); 7.93 (s, 1H, CH_{ar}).

Los espectros tanto de ^{13}C como HSQC no se muestran de este compuesto ya que no se han conseguido obtener con la calidad suficiente.

- Etil 5-bromo-4-yodo-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxilato (**19**)



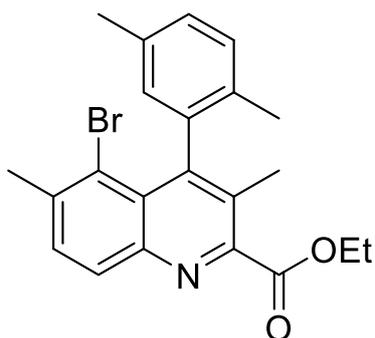
En un matraz de 2 bocas se añaden 2.50 g (7.71 mmol) de **2**, 0.71 mL (1.15 eq) de piridina y 30 mL de MeCN anhidro. Se purga el matraz con Ar y se enfría a 0°C con un baño de hielo. Posteriormente se añaden 1.42 mL (1.1 eq) de Tf_2O gota a gota sobre la disolución y se deja una hora en agitación. La reacción se puede seguir por TLC (AcOEt/Heptano 1:3). Una vez no se observe producto de partida en la TLC, se añaden 5.78 g (5 eq) de NaI de golpe y seguidamente 0.75 mL (1.1 eq) de TfOH gota a gota, con cuidado de no aumentar la temperatura de la disolución. Esta etapa también se puede seguir por TLC. Una vez finalizada la reacción, se diluye la misma con H_2O y acetato de etilo y se añade una disolución de NaOH 1 M hasta conseguir un pH = 10 de la fase acuosa. Se lava la fase orgánica con agua, una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$ saturada, una disolución de NaOH 1M y por último una disolución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El producto final es un sólido marrón.

Se obtienen 2.20 gramos de **19**, obteniendo un rendimiento del 66 %.

^1H RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 1.34 (t, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.61 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 4.42 (q, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 7.72 (d, 1H, CH_{ar} , $J = 8.50$ Hz); 7.93 (d, 1H, CH_{ar} , $J = 8.50$ Hz).

^{13}C RMN (400 MHz; DMSO-d_6): 13.93; 25.44; 27.25; 61.98; 114.21; 121.35; 128.79; 129.02; 132.45; 135.57; 141.58; 144.84; 149.05; 165.68.

- Etil 5-bromo-4-(2,5-difenil)-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**20**)



En un matraz se añaden **13** (0,11 g, 0,7 mmol), **19** (0,3 g, 0,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,56 g, 0,25 eq) y Pd(OAc)₂ (10 mg, 2% mol) y 2,5 mL de una disolución 1 M de Na₂CO₃. Se purga el matraz con Ar y se calienta la disolución a 150°C. Después de 24 horas se deja enfriar la reacción y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a vacío. El crudo de reacción se purifica por columna utilizando como eluyente una mezcla AcOEt/Heptano 1:4, obteniendo **20**, R_f = 0.3.

Se obtiene el producto de reacción **20** con un rendimiento del 85 %.

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃): 1.46 (t, 3H, O-CH₂-CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.13 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.32 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.52 (s, 3H, CH₃-Ar), 4.53 (q, 2H, O-CH₂-CH₃), 6.75 (s, 1H, CH_{ar}), 7.14 (s, 2H, CH_{ar}), 7.57 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.45 Hz), 8.09 (d, 1H, CH_{ar}, J = 8.45 Hz).

¹³C RMN (400 MHz; CDCl₃): 14.40; 16.90; 19.84; 21.12; 26.12; 62.23; 120.30; 126.57; 128.60; 129.01; 129.87; 130.06; 130.16; 131.82; 133.60; 135.45; 138.49; 140.81; 146.13; 148.33; 151.17; 167.41.

9. Bibliografía

- (1) Kohei, T.; Miyaura, N. Introduction to Cross-Coupling Reactions. In *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*; Miyaura, N., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2002; pp 1–9. https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_1.
- (2) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3).
- (3) *The Nobel Prize in Chemistry 2010*. NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/> (accessed 2022-05-04).
- (4) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (24), 4544–4568. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011217\)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011217)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N).
- (5) V. Sharma, S.; Pubill-Ulldemolins, C.; Marelli, E.; M. Goss, R. J. An Expedient, Mild and Aqueous Method for Suzuki–Miyaura Diversification of (Hetero)Aryl Halides or (Poly)Chlorinated Pharmaceuticals. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (20), 5722–5727. <https://doi.org/10.1039/D1QO00919B>.
- (6) Gujral, S.; Khatri, S.; Riyal, P. Suzuki Cross Coupling Reaction-A Review. *Indo Glob. J. Pharm. Sci.* **2012**, *2*, 351–367.
- (7) Jagtap, S. Heck Reaction—State of the Art. *Catalysts* **2017**, *7* (9), 267. <https://doi.org/10.3390/catal7090267>.
- (8) Kojima, A.; Honzawa, S.; Boden, C. D. J.; Shibasaki, M. Tandem Suzuki Cross-Coupling-Heck Reactions. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (19), 3455–3458. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00644-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00644-8).
- (9) Peshkov, A. A.; Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van Hecke, K.; Kumar, R.; V. Van der Eycken, E. Heck–Suzuki Tandem Reaction for the Synthesis of 3-Benzazepines. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6598–6608. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00670>.
- (10) Gao, R.-D.; A. Shuler, S.; A. Watson, D. Tandem Aza-Heck Suzuki and Carbonylation Reactions of O -Phenyl Hydroxamic Ethers: Complex Lactams via Carboamination. *Chem. Sci.* **2021**, *12* (25), 8859–8864. <https://doi.org/10.1039/D1SC02075G>.
- (11) Park, J.-H.; Penning, T. M. Polyaromatic Hydrocarbons. In *Process-Induced Food Toxicants*; Stadler, R. H., Lineback, D. R., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2008; pp 243–282. <https://doi.org/10.1002/9780470430101.ch2h>.
- (12) Barth, W. E.; Lawton, R. G. Dibenzo[Ghi,Mno]Fluoranthene. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (2), 380–381. <https://doi.org/10.1021/ja00954a049>.
- (13) Scott, L. T.; Hashemi, M. M.; Bratcher, M. S. Corannulene Bowl-to-Bowl Inversion Is Rapid at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (5), 1920–1921. <https://doi.org/10.1021/ja00031a079>.
- (14) Lawton, R. G.; Barth, W. E. Synthesis of Corannulene. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *16*.

- (15) Muzammil, E. M.; Halilovic, D.; Stuparu, M. C. Synthesis of Corannulene-Based Nanographenes. *Commun. Chem.* **2019**, *2* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s42004-019-0160-1>.
- (16) Chen, R.; Lu, R.-Q.; Shi, P.-C.; Cao, X.-Y. Corannulene Derivatives for Organic Electronics: From Molecular Engineering to Applications. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27* (8), 1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2016.06.033>.
- (17) Kobryn, L.; Henry, W. P.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Sygula, A. Molecular Clips and Tweezers with Corannulene Pincers. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (51), 7124–7127. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.09.177>.
- (18) Scott, L. T.; Cheng, P.-C.; Hashemi, M. M.; Bratcher, M. S.; Meyer, D. T.; Warren, H. B. Corannulene. A Three-Step Synthesis1. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (45), 10963–10968. <https://doi.org/10.1021/ja972019g>.
- (19) Butterfield, A. M.; Gilomen, B.; Siegel, J. S. Kilogram-Scale Production of Corannulene. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (4), 664–676. <https://doi.org/10.1021/op200387s>.
- (20) Wu, Y.-T.; Siegel, J. S. Aromatic Molecular-Bowl Hydrocarbons: Synthetic Derivatives, Their Structures, and Physical Properties. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (12), 4843–4867. <https://doi.org/10.1021/cr050554q>.
- (21) Schmidt, B.; Topolinski, B.; Roesch, P.; Lentz, D. Electron-Poor N -Substituted Imide -Fused Corannulenes. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (52), 6520–6522. <https://doi.org/10.1039/C2CC32643D>.
- (22) Schmidt, B. M.; Seki, S.; Topolinski, B.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Sakurai, H.; Lentz, D. Electronic Properties of Trifluoromethylated Corannulenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (45), 11385–11388. <https://doi.org/10.1002/anie.201205757>.
- (23) Saha, M.; Bao, Y.-H.; Zhou, C. A Diindole-Fused Corannulene Imide Derivative: Synthesis and Properties. *Chem. Lett.* **2018**, *47* (11), 1383–1386. <https://doi.org/10.1246/cl.180680>.
- (24) Huang, J.; Mao, Z.; Chen, Z.; Gao, D.; Wei, C.; Zhang, W.; Yu, G. Diazaisoindigo-Based Polymers with High-Performance Charge-Transport Properties: From Computational Screening to Experimental Characterization. *Chem. Mater.* **2016**, *28* (7), 2209–2218. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6b00154>.
- (25) Purushotham, U.; Sastry, G. N. Conjugate Acene Fused Buckybowls: Evaluating Their Suitability for p-Type, Ambipolar and n-Type Air Stable Organic Semiconductors. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (14), 5039–5048. <https://doi.org/10.1039/C3CP44673E>.
- (26) Tsefrikas, V. M.; Greene, A. K.; Scott, L. T. 5-Azadibenzo[a,g]Corannulene. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (5), 688–698. <https://doi.org/10.1039/C6QO00831C>.
- (27) Ito, S.; Tokimaru, Y.; Nozaki, K. Benzene-Fused Azacorannulene Bearing an Internal Nitrogen Atom. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2015**, *54* (25), 7256–7260. <https://doi.org/10.1002/anie.201502599>.
- (28) Nakatsuka, S.; Yasuda, N.; Hatakeyama, T. Four-Step Synthesis of B2N2-Embedded Corannulene. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (42), 13562–13565. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08197>.
- (29) Monrad, R. N.; Madsen, R. Ruthenium-Catalysed Synthesis of 2- and 3-Substituted Quinolines from Anilines and 1,3-Diols. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *9* (2), 610–615. <https://doi.org/10.1039/C0OB00676A>.
- (30) O'murchu, C. Ozonolysis of Quinolines: A Versatile Synthesis of Polyfunctional Pyridines. **1989**. <https://doi.org/10.1055/S-1989-27423>.

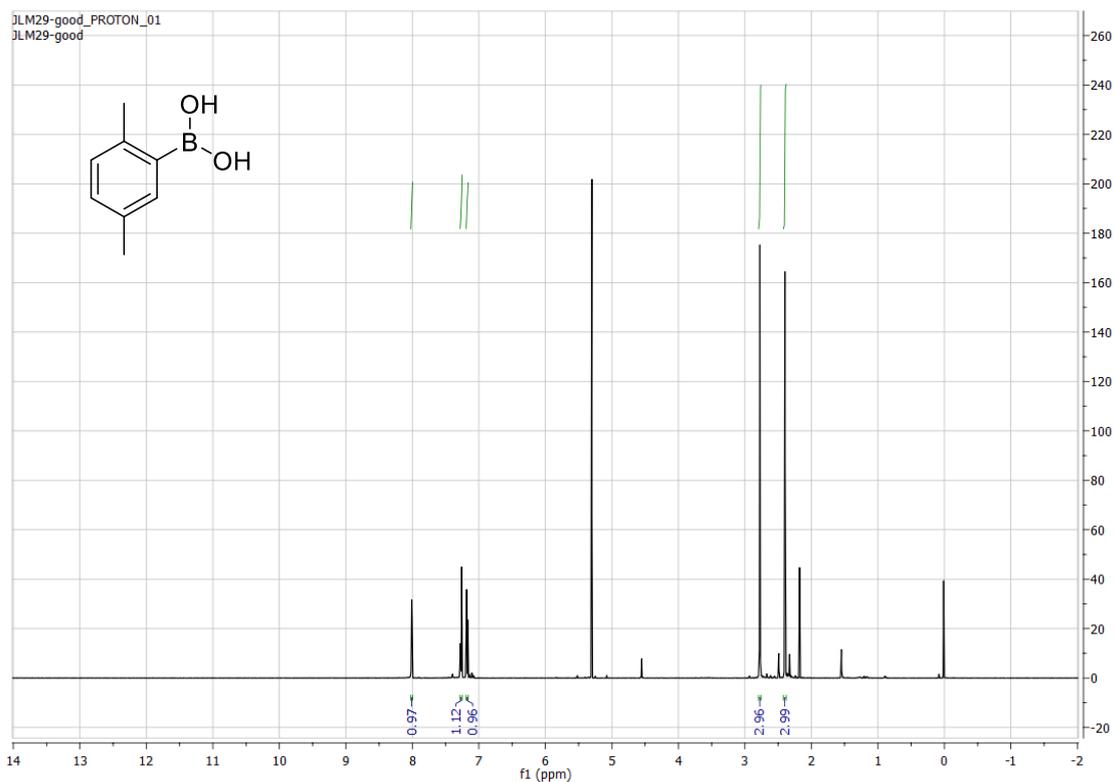
- (31) TODORIKI, R.; ONO, M.; TAMURA, S. Preparation of 3-Substituted Quinolines. II: Preparation and Cyclodehydration of α -Alkyl- and α -Phenyl- β -Arylaminoacrolein Derivatives. *Prep. 3-Substituted Quinolines II Prep. Cyclodehydration A-Alkyl- A-Phenyl-B-Arylaminoacrolein Deriv.* **1986**, *24* (3), 755–769.
- (32) Marcos López, S. Síntesis de Intermedios de Azacoranuleno y Estudio de Su Acoplamiento, Universidad de Valladolid, 2021.
- (33) Diemer, V.; Leroux, F. R.; Colobert, F. Efficient and Complementary Methods Offering Access to Synthetically Valuable 1,2-Dibromobenzenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (2), 327–340. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001217>.
- (34) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510. <https://doi.org/10.1021/jo00128a024>.
- (35) Thompson, A.; Kabalka, G.; Akula, M.; Huffman, J. The Conversion of Phenols to the Corresponding Aryl Halides Under Mild Conditions. *Synthesis* **2005**, *2005* (04), 547–550. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861791>.
- (36) Maloney, K. M.; Nwakpuda, E.; Kuethe, J. T.; Yin, J. One-Pot Iodination of Hydroxypyridines. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (14), 5111–5114. <https://doi.org/10.1021/jo900726f>.
- (37) Friesen, R.; Trimble, L. Comparison of the Suzuki Cross-Coupling Reactions of 4,7-Dichloroquinoline and 7-Chloro-4-Iodoquinoline with Arylboronic Acids Using Phosphine-Free Palladium Catalysis in Water. *Cheminform* **2004**, *35*. <https://doi.org/10.1002/chin.200433162>.

ANEXOS

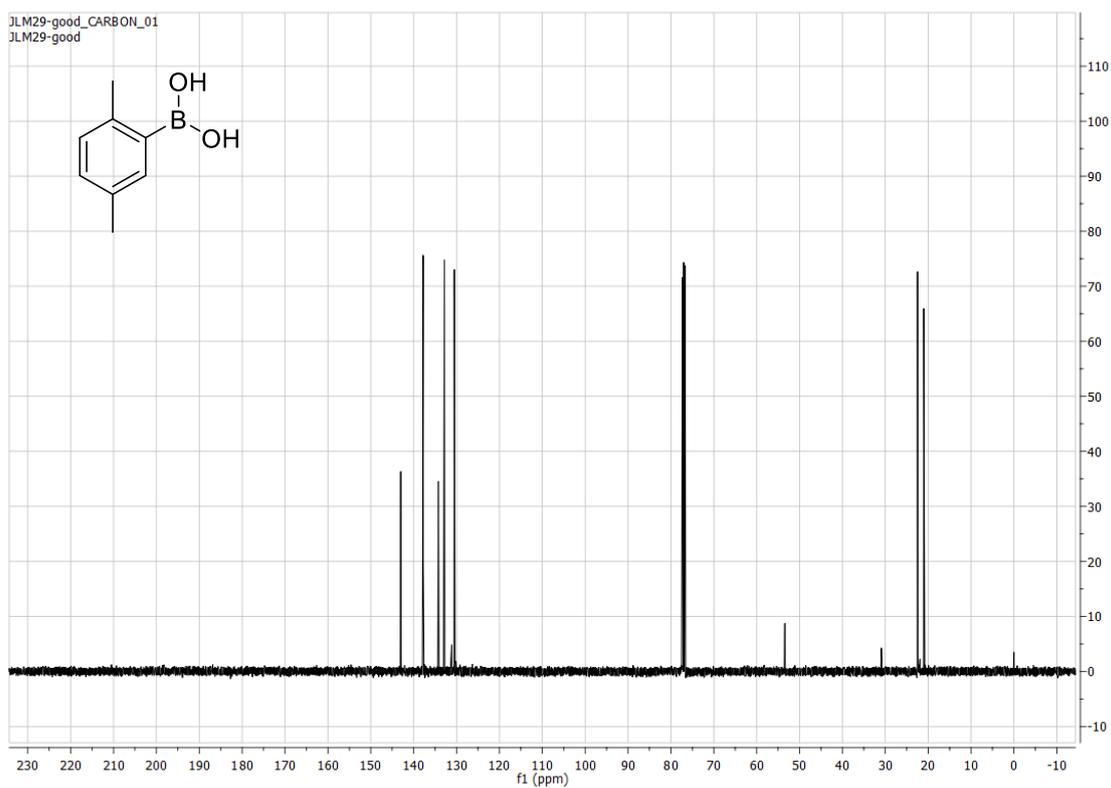
Espectros RMN

- Ácido (2,5-dimetilfenil)borónico (e)

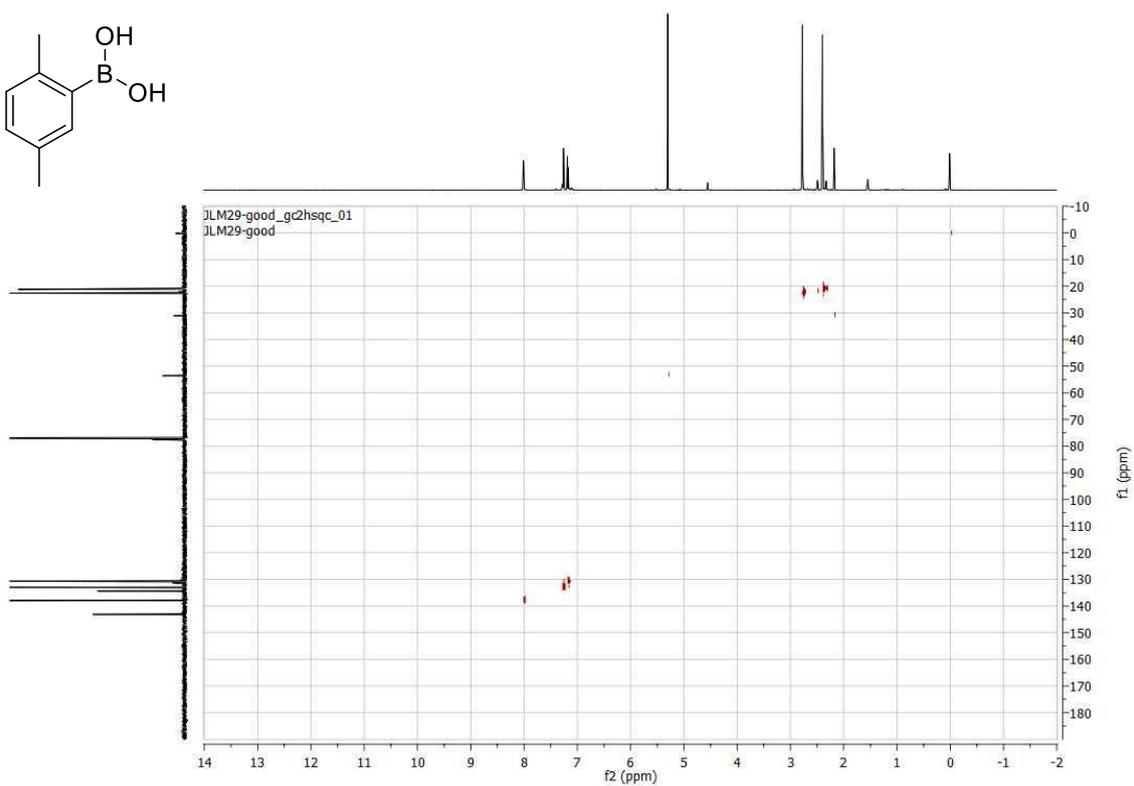
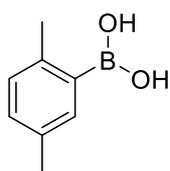
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):



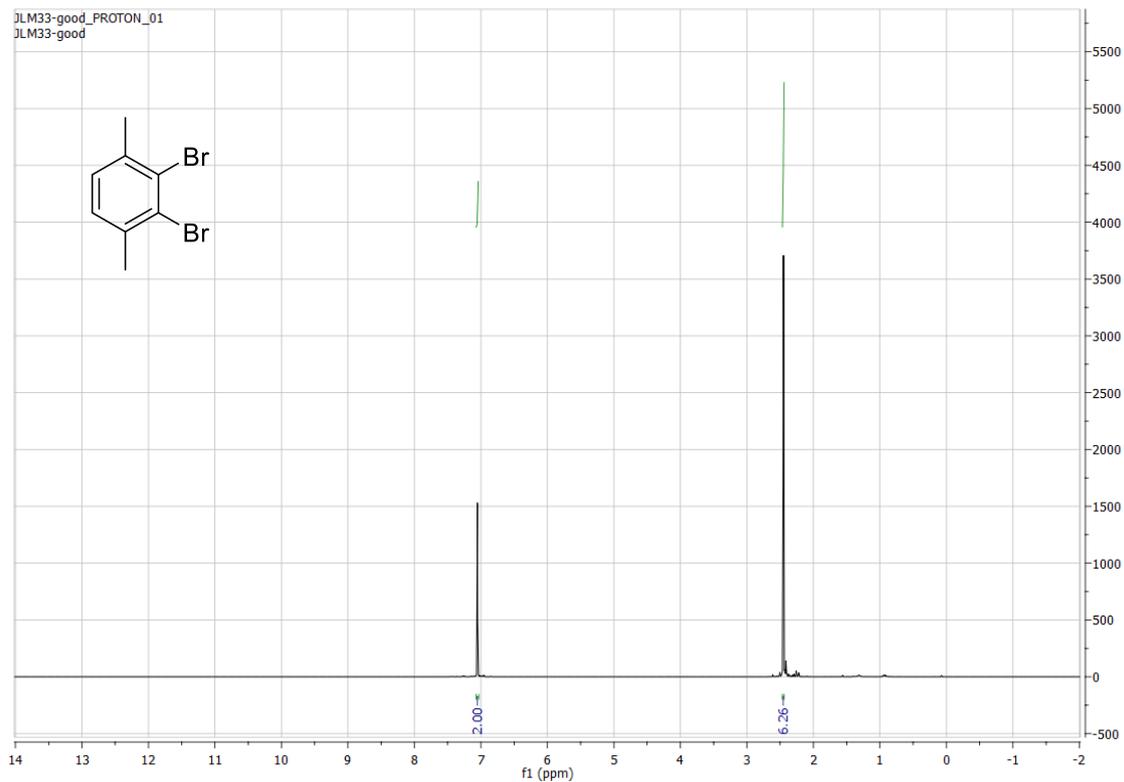
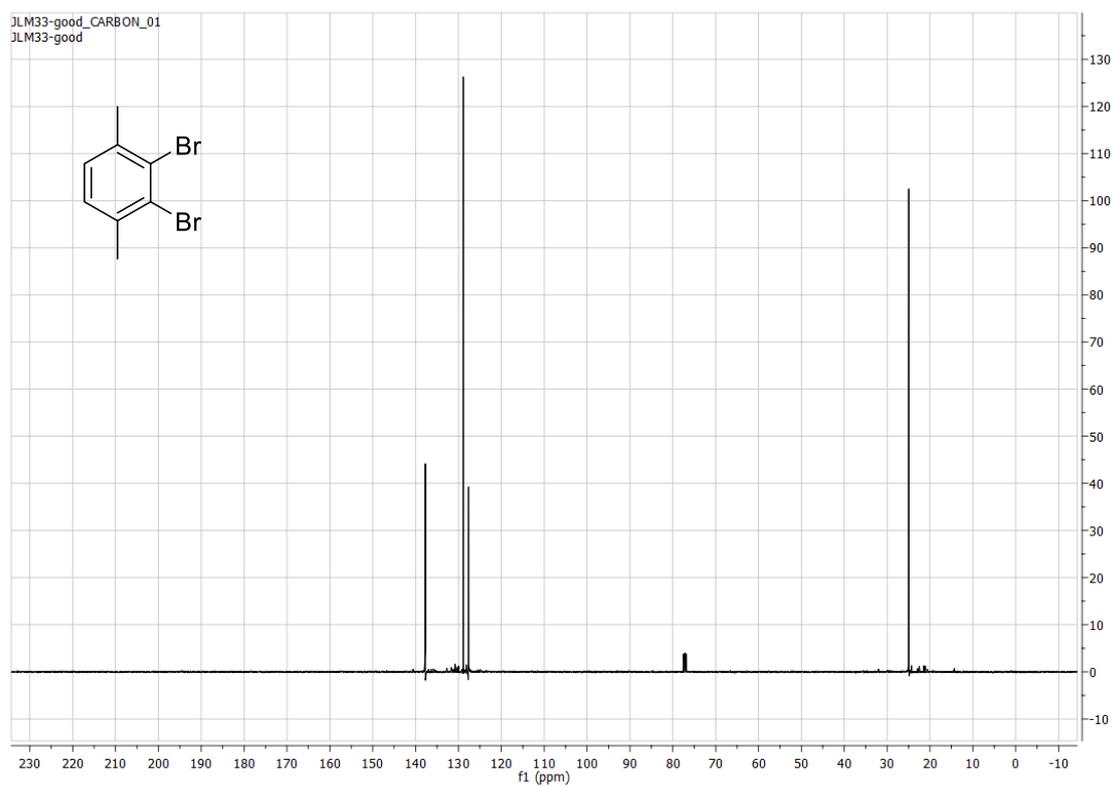
^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3):



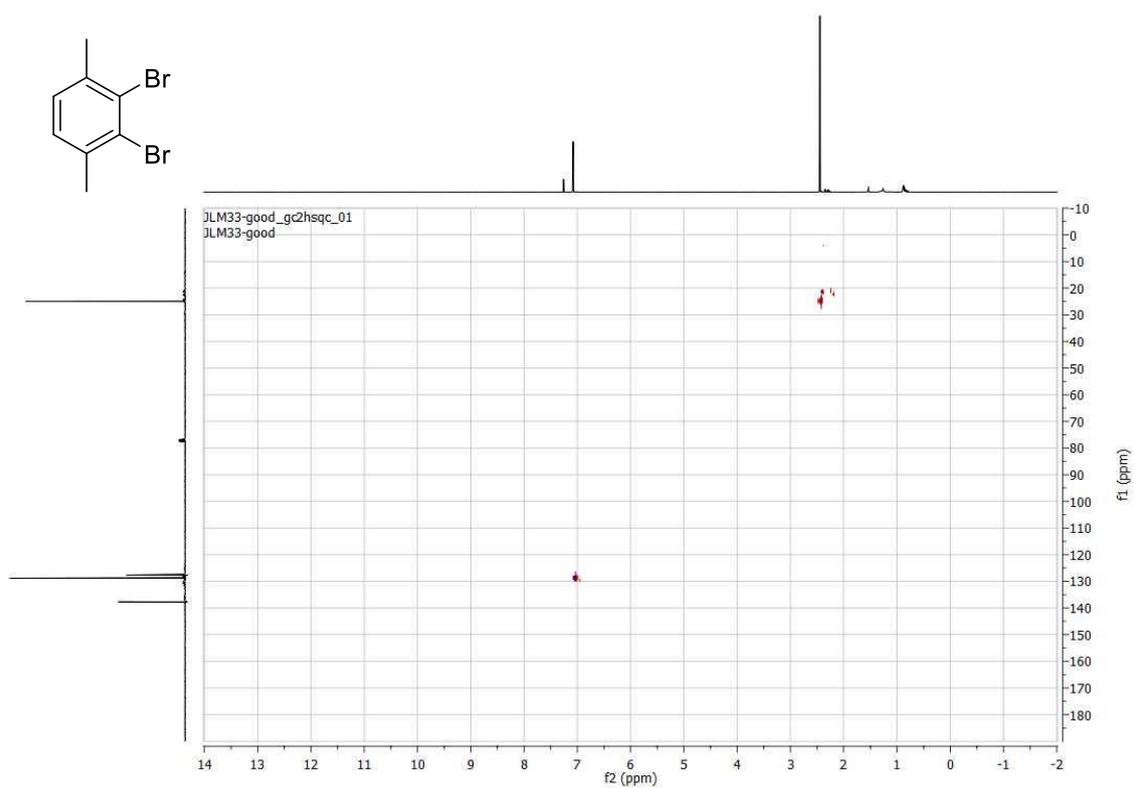
HSQC (400 MHz, CDCl₃):



○ 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno (f)

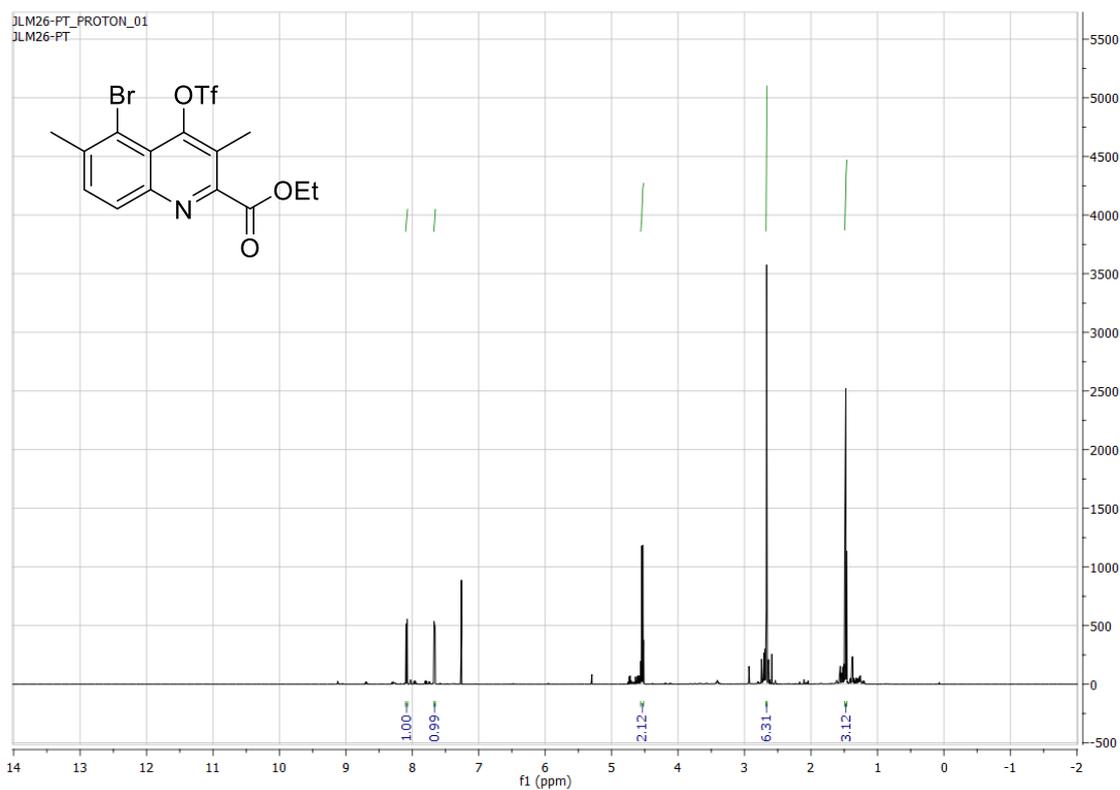
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3):

HSQC (400 MHz, CDCl₃):

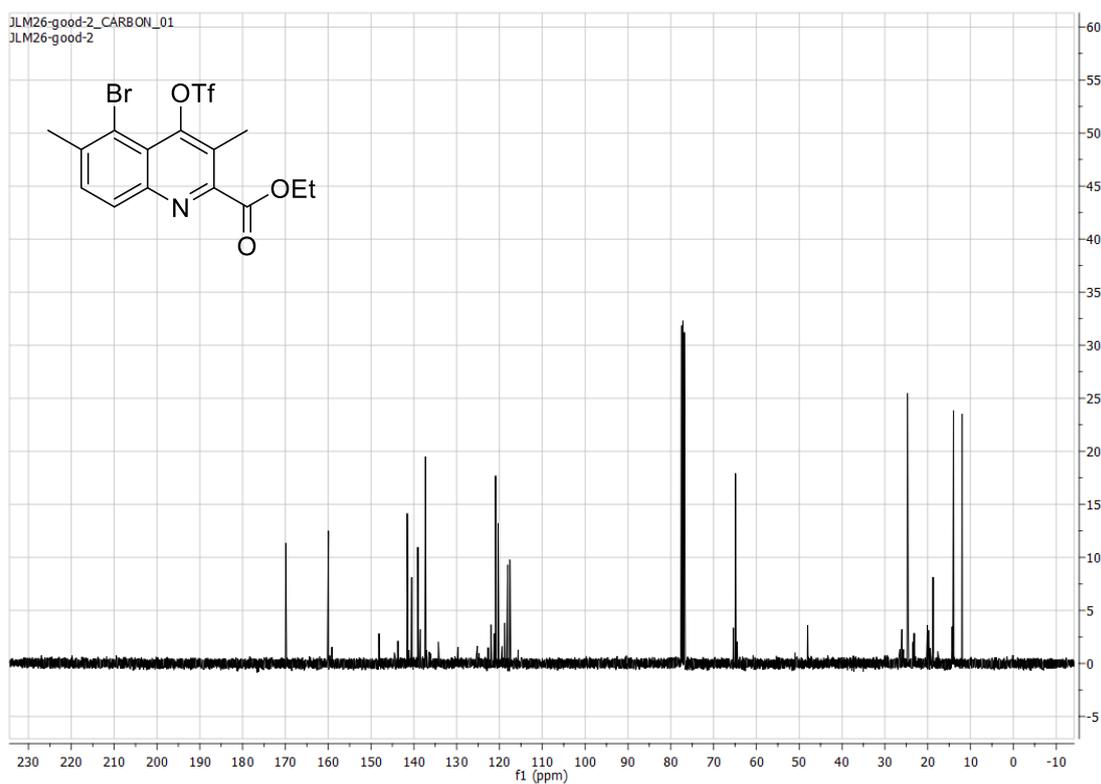


- Etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinoleína-2-carboxilato (**8**)

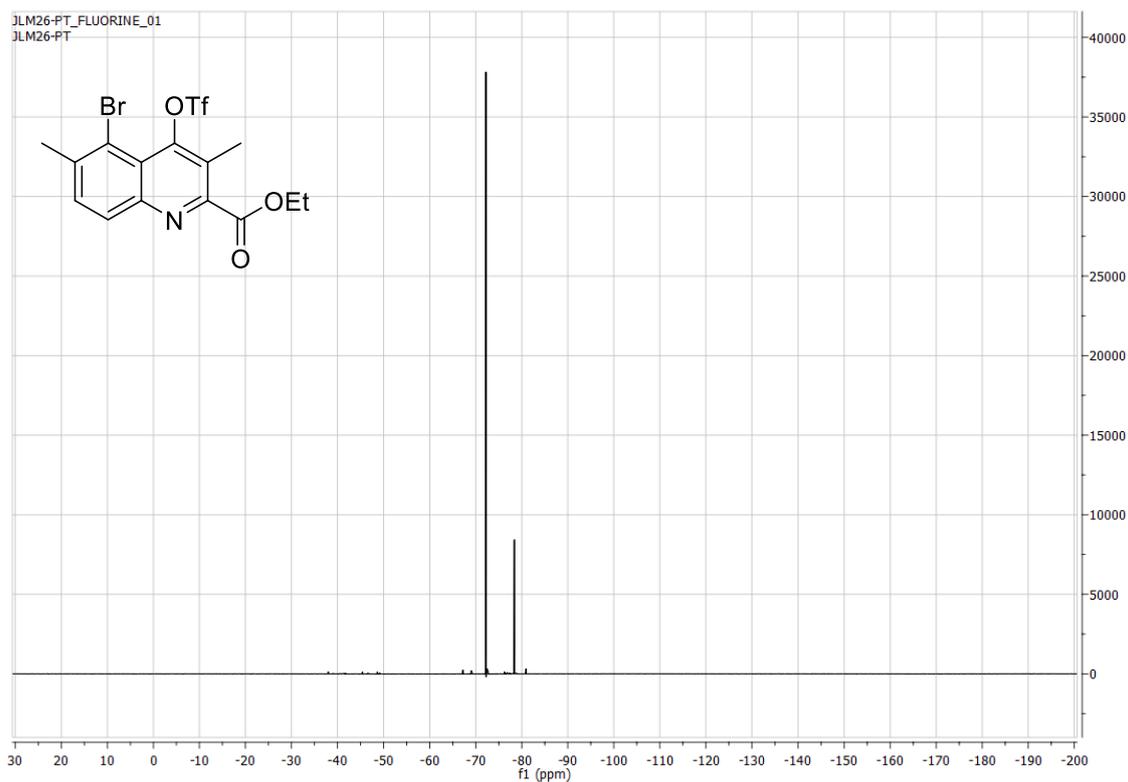
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):



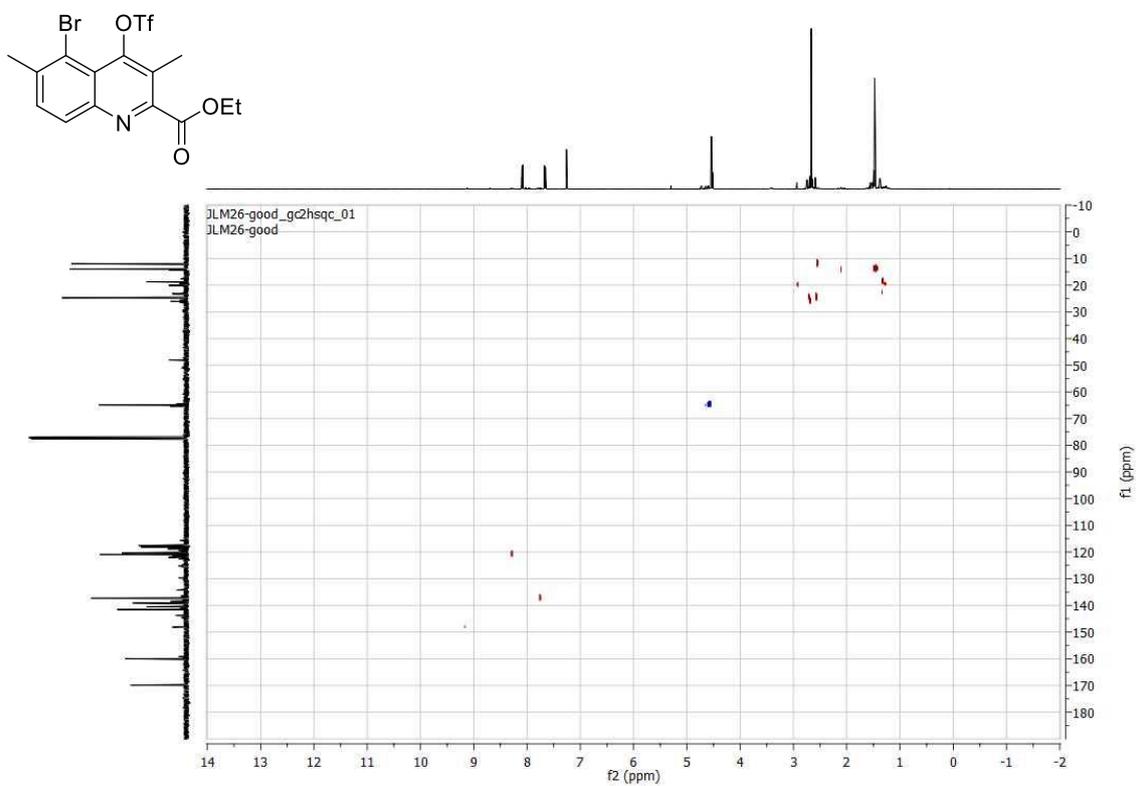
^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3):

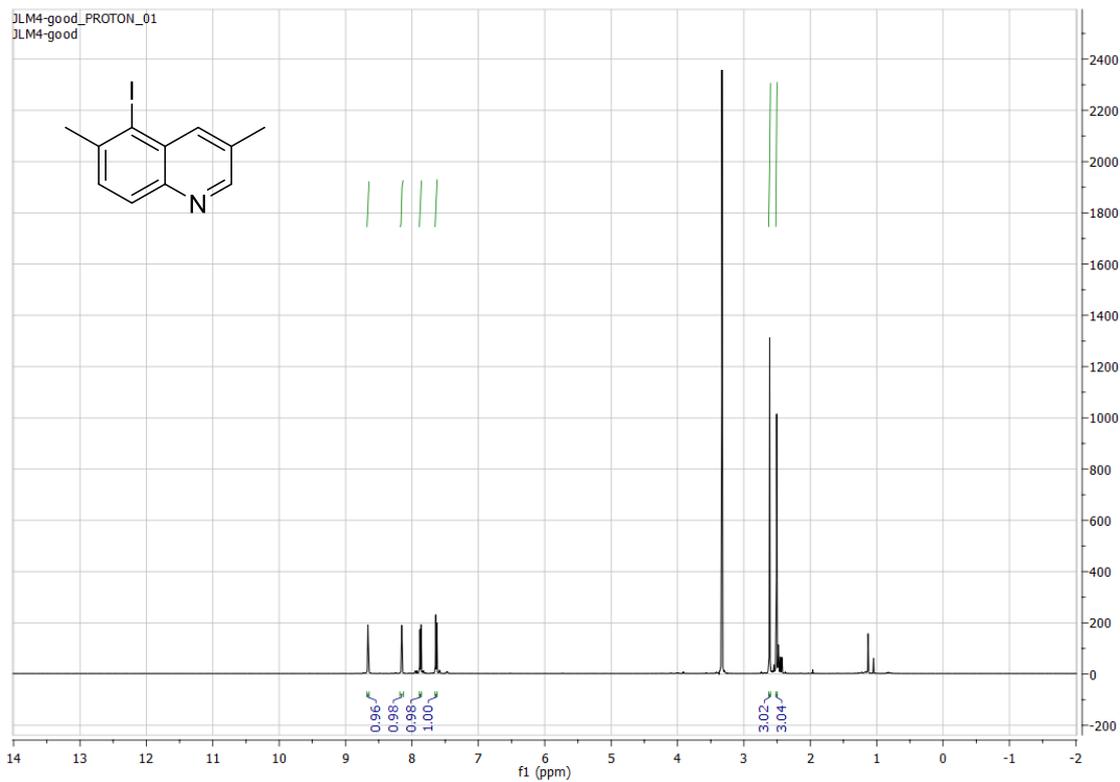
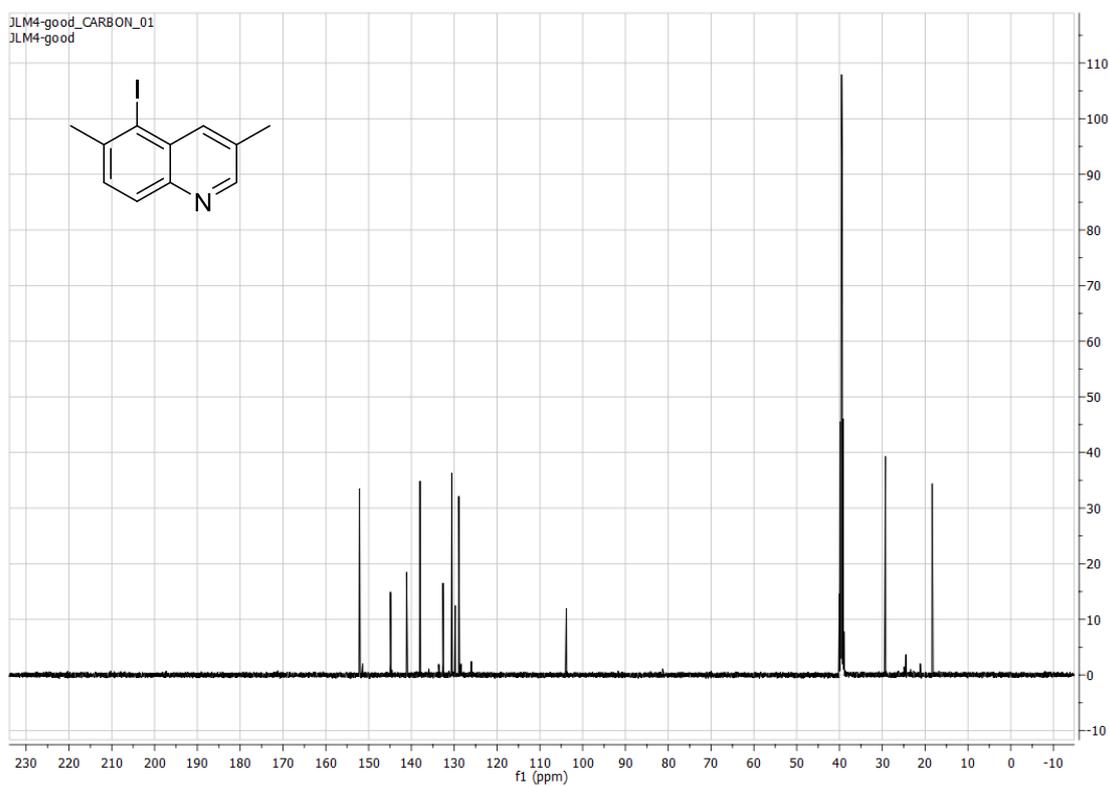


^{19}F (400 MHz, CDCl_3):

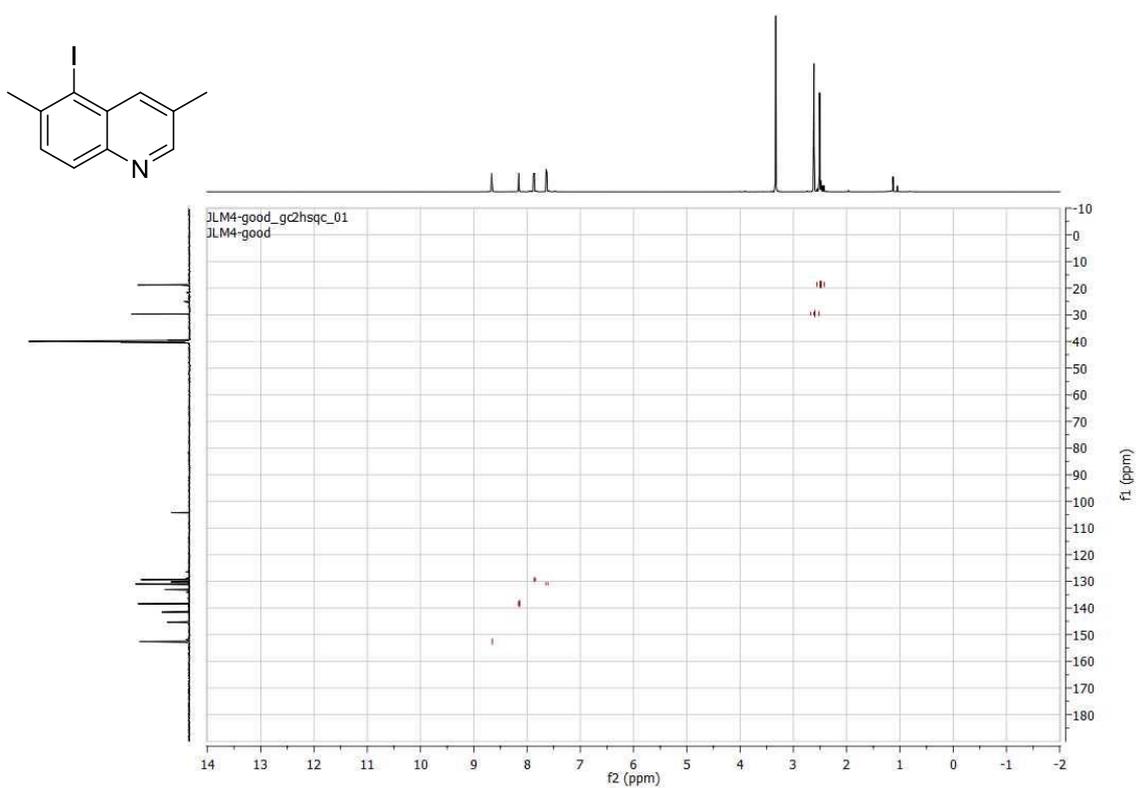


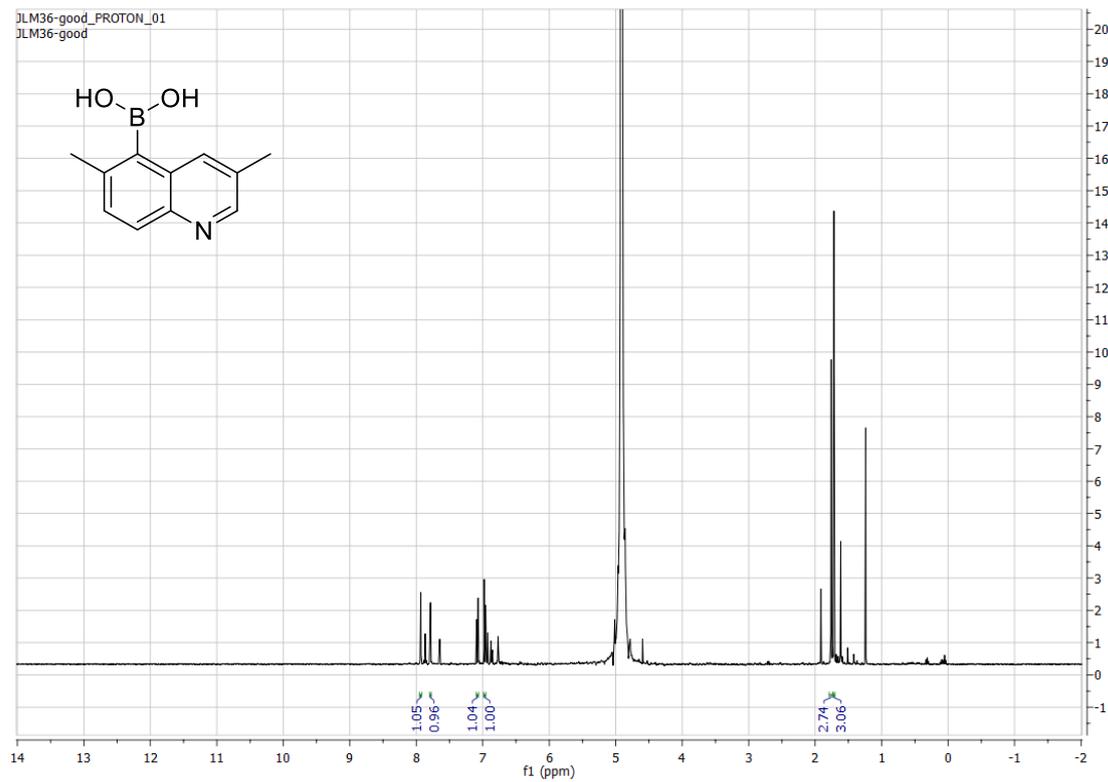
HSQC (400 MHz, CDCl_3):



○ 5-yodo-3,6-dimetilquinoleína (**11**) ^1H RMN (400 MHz, DMSO): ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO):

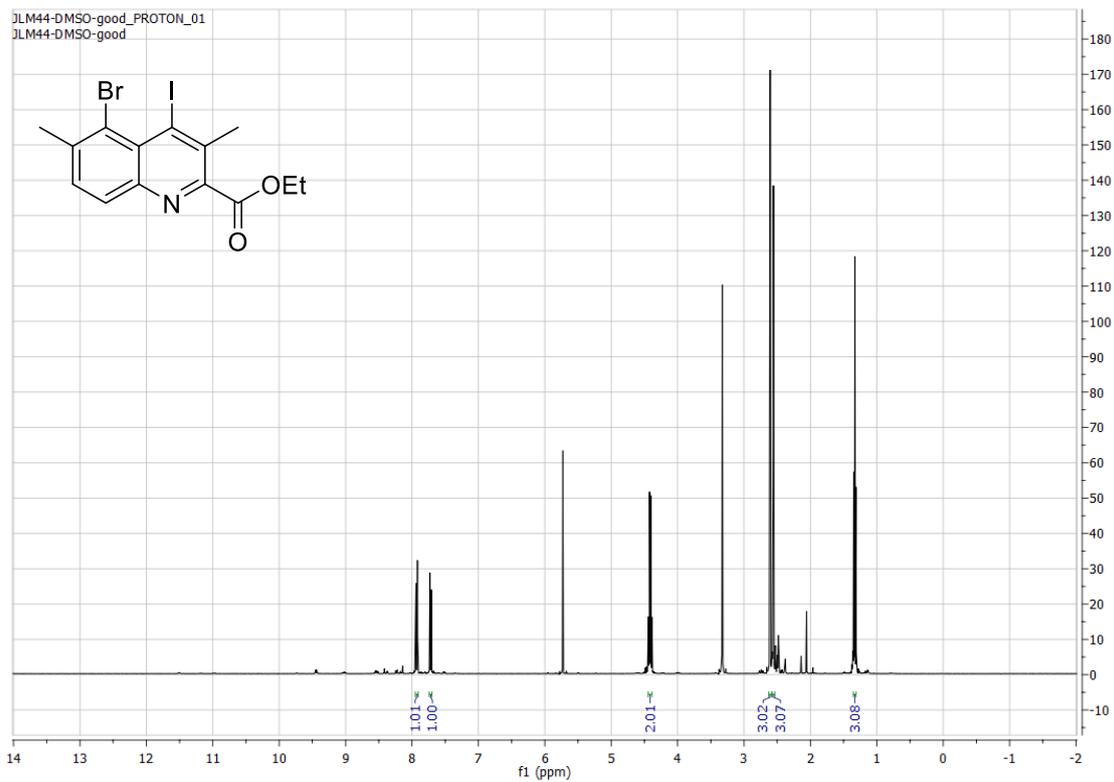
HSQC (400 MHz, DMSO):



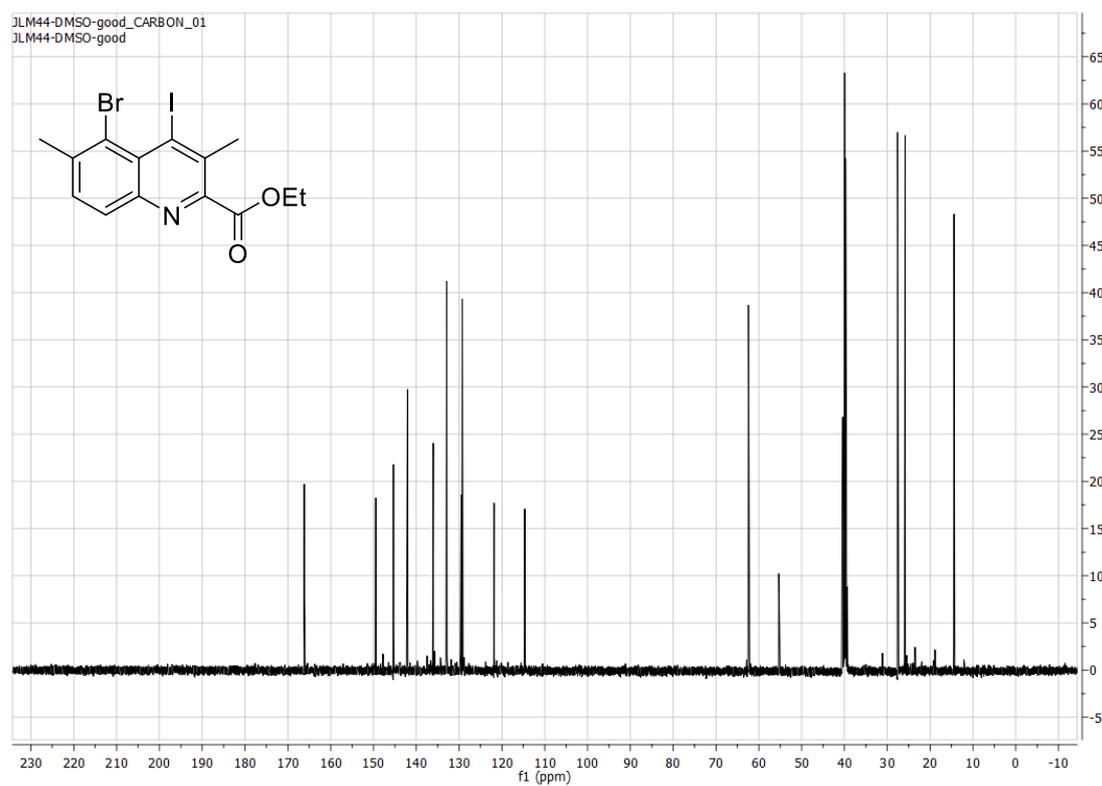
○ Ácido (3,6-dimetilquinolein-2-il)borónico (**12**) ^1H RMN (400 MHz, D_2O):

- Etil 5-bromo-4-yodo-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**14**)

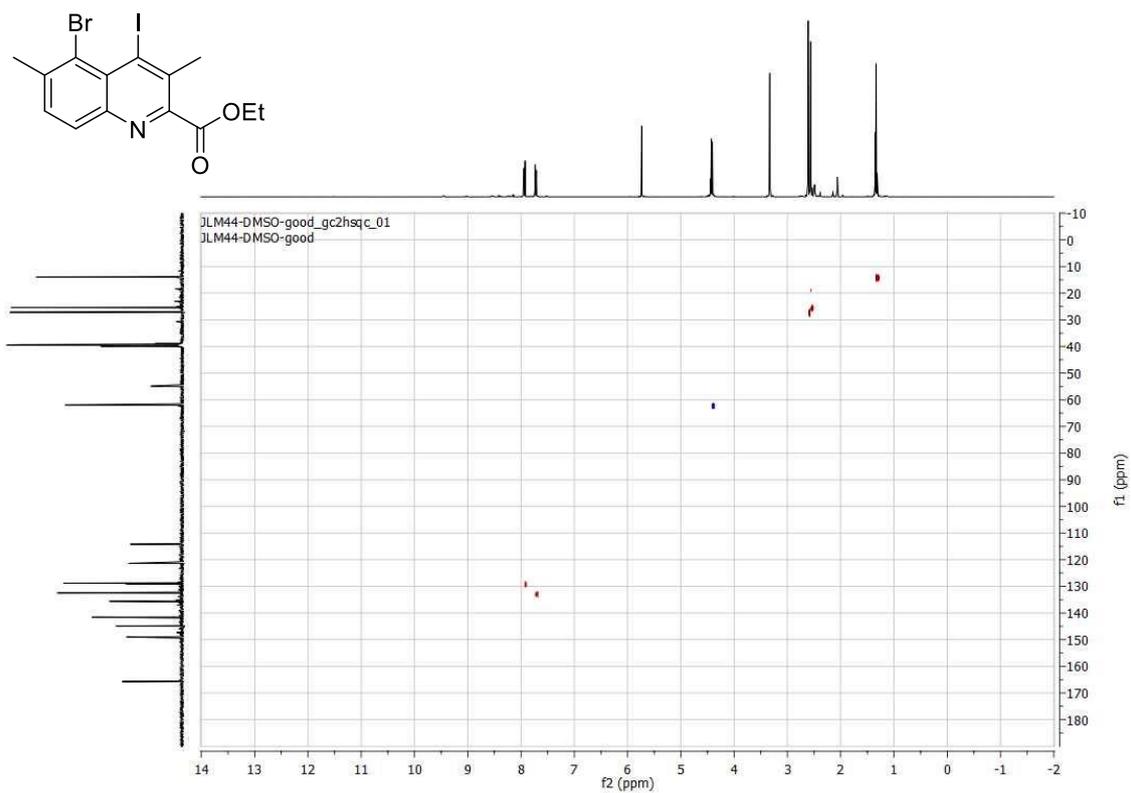
^1H RMN (400 MHz, DMSO):



^{13}C RMN (400 MHz, DMSO):

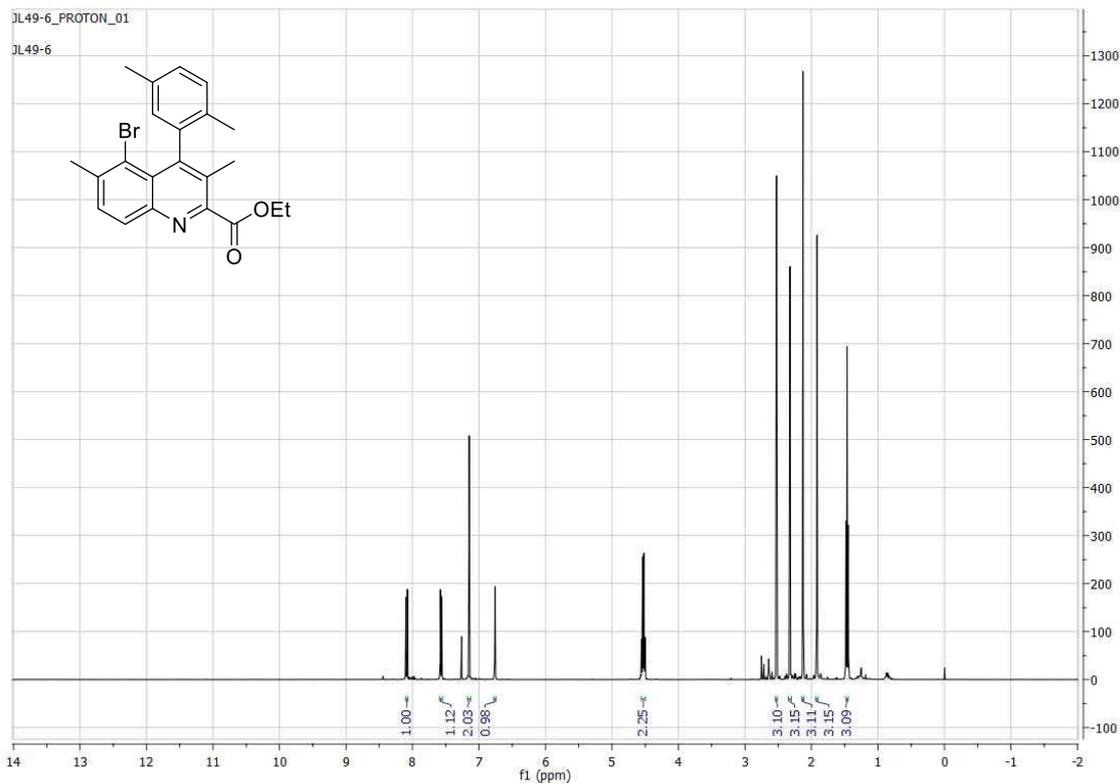


HSQC (400 MHz, DMSO):

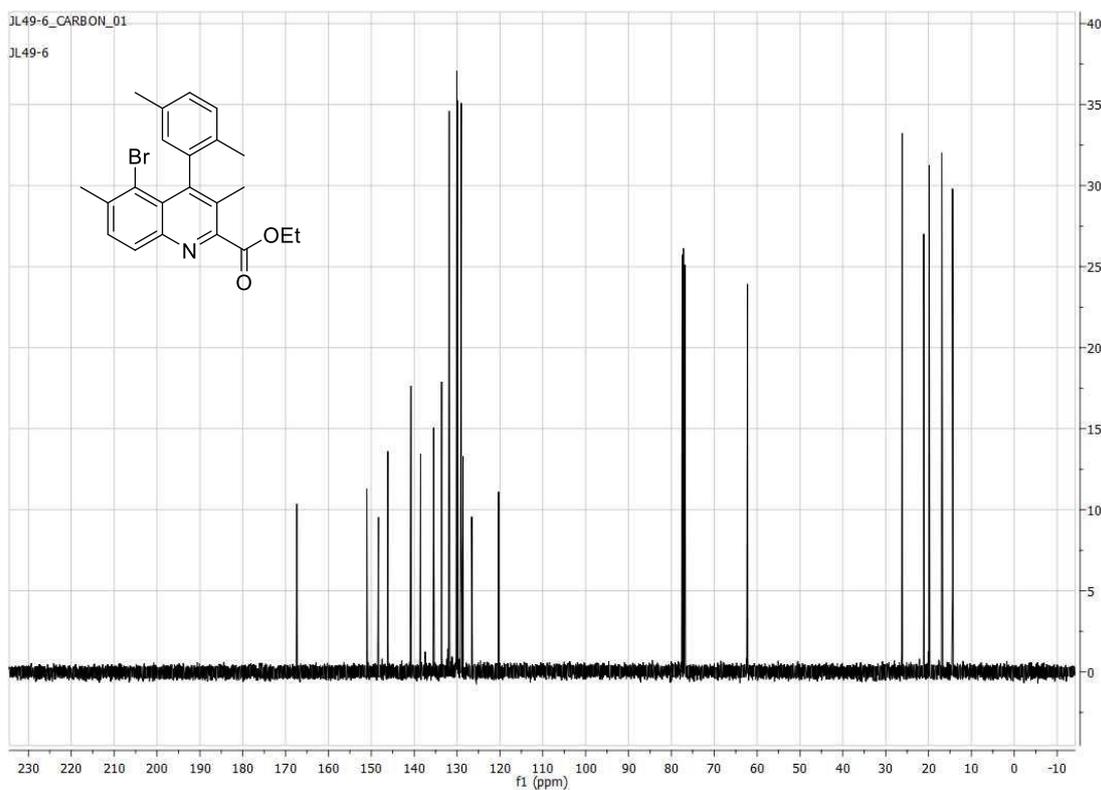


- Etil 5-bromo-4-(2,5-difenil)-3,6-dimetilquinoleina-2-carboxilato (**20**)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):

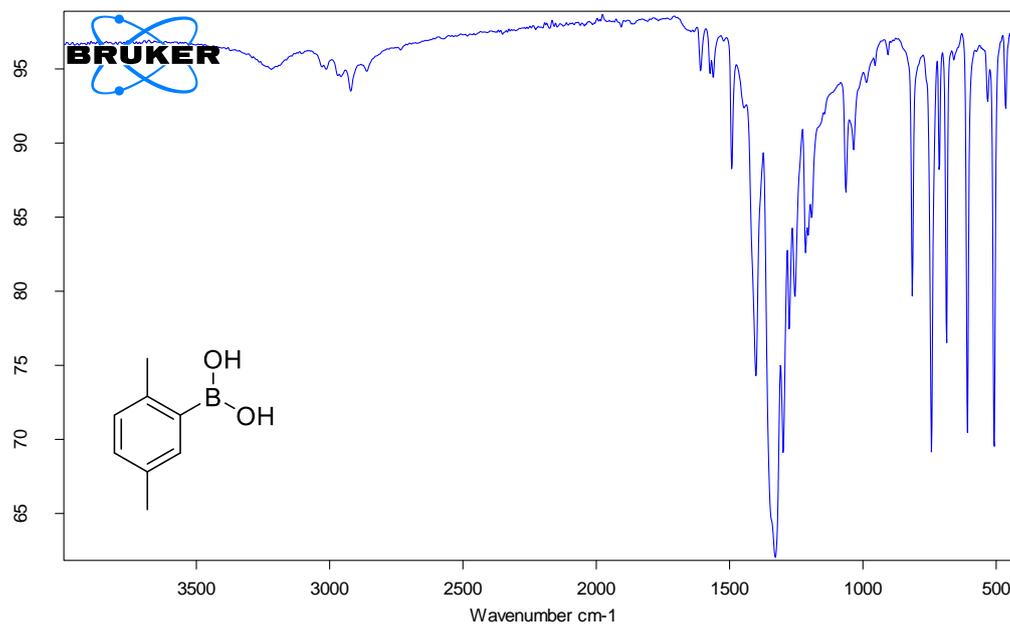


^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3):

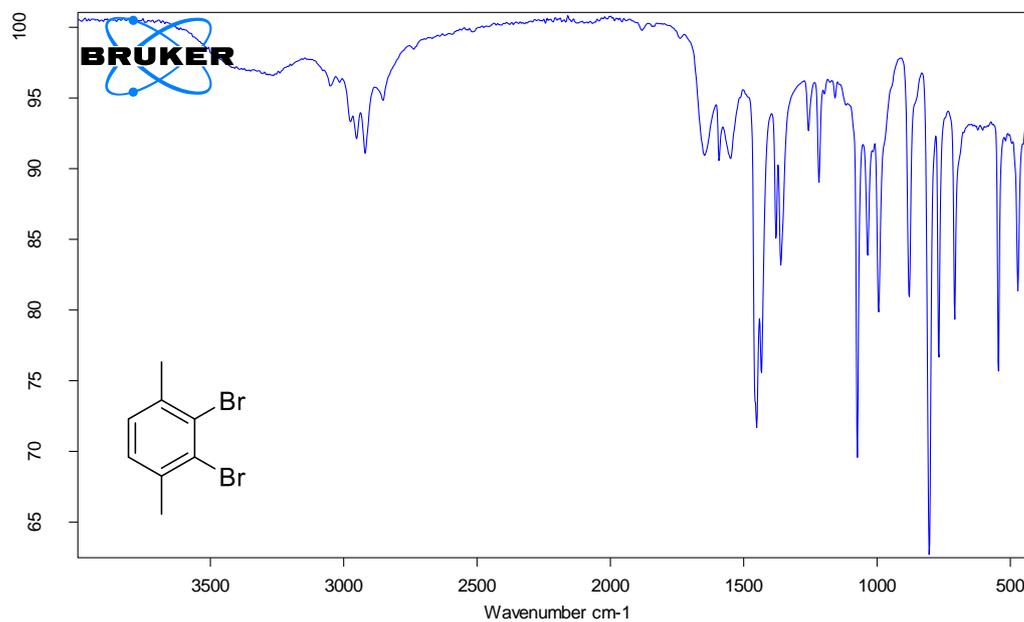


Espectros IR

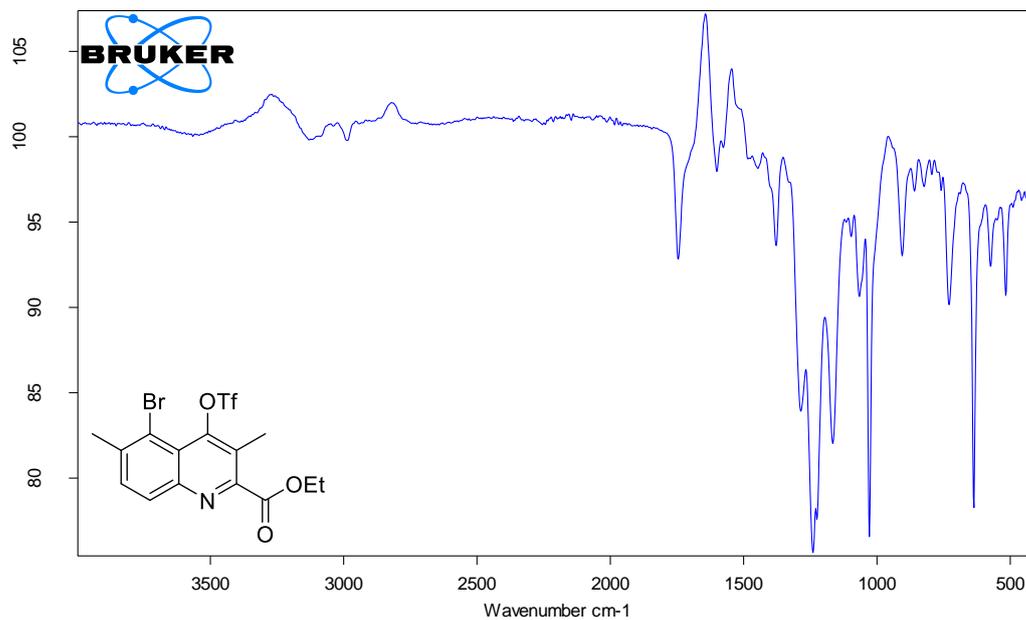
- Ácido (2,5-dimetilfenil)borónico (**13**)



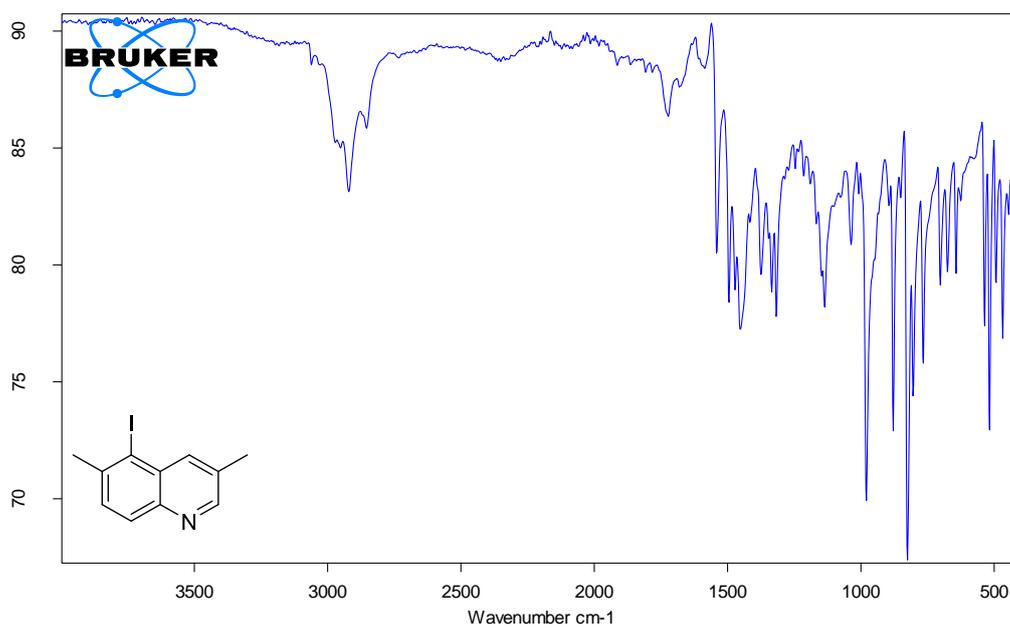
- 2,3-dibromo-1,4-dimetilbenceno (**14**)



- Etil 5-bromo-3,6-dimetil-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinoleina-2-carboxilato (**11**)



- 5-yodo-3,6-dimetilquinoleina (**16**)



○ Etil 5-bromo-4-yodo-3,6-dimetilquinoleína-2-carboxilato (**19**)

