



Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez  
[yoarhy@xanum.uam.mx](mailto:yoarhy@xanum.uam.mx)



Reacciones de acoplamiento cruzado

## ¿Qué es un acoplamiento cruzado?

Son reacciones catalizadas por metales de transición que permiten la **formación de enlaces C–C o C–heteroátomo** entre dos fragmentos orgánicos.

Generalmente involucran:

Un electrófilo orgánico (R–X, X = halógeno o pseudohalógeno)

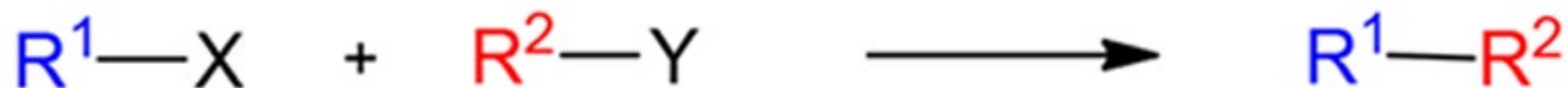
Un nucleófilo organometálico (R'–M)

Un catalizador metálico (usualmente Pd, Ni)



## ¿Qué es un acoplamiento cruzado?

### *Cross-coupling*



*X = halide,  
 triflate, tosylate...*

*Y = -B(OR)<sub>2</sub> (Suzuki), -SnR<sub>3</sub>  
 (Stille), -ZnR (Negishi), -MgX  
 (Kumada), -SnR<sub>3</sub> (Hiyama),  
 Cu (Sonogashira).....*



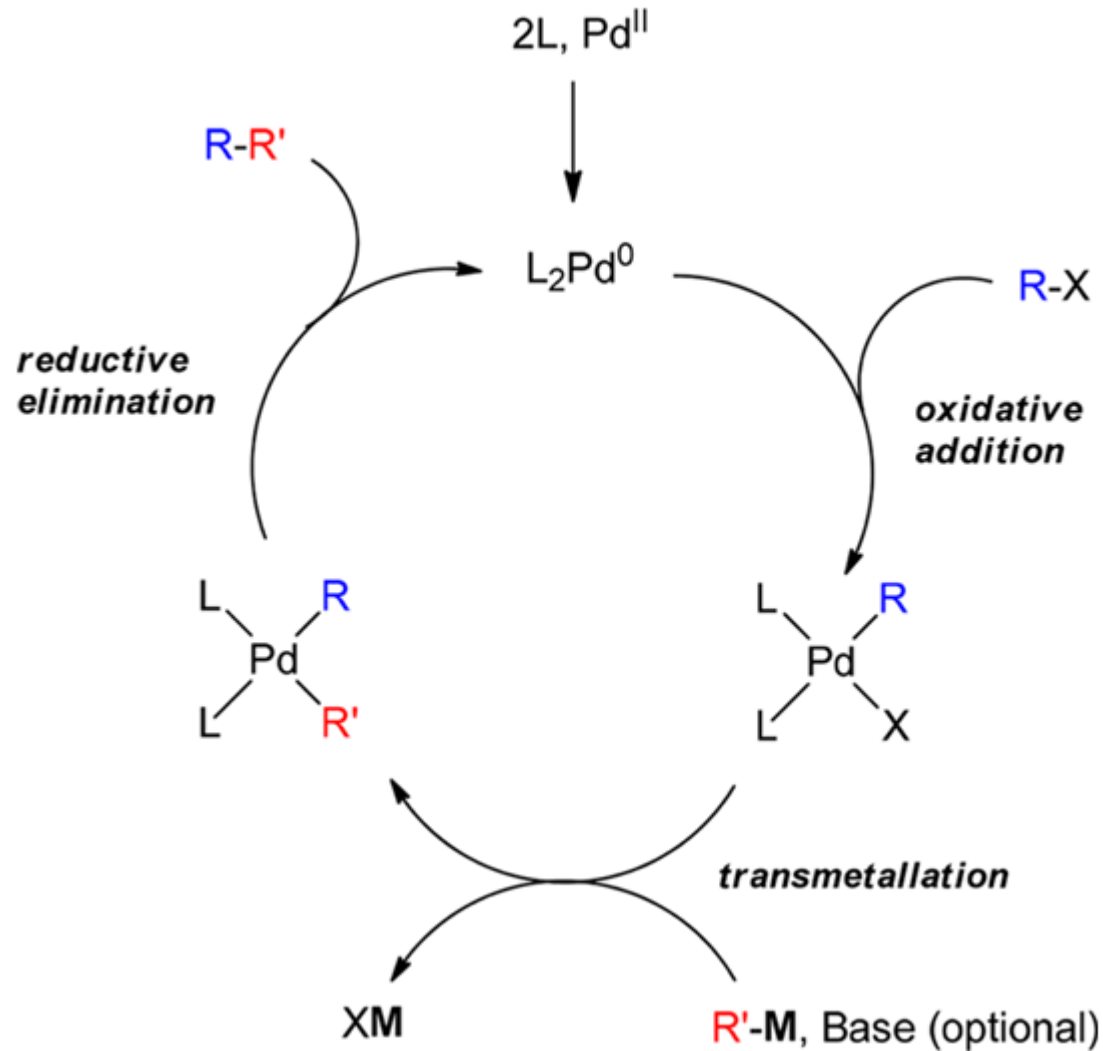
Premio Nobel 2010 otorgado a:

**Richard F. Heck**

**Ei-ichi Negishi**

**Akira Suzuki**

## Ciclo Catalítico General (Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>2+</sup>)

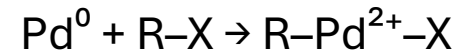


### Adición Oxidativa

#### ¿Qué es?

Es el paso donde el **paladio en estado 0 (Pd<sup>0</sup>)** se inserta en el enlace carbono-halógeno (C-X).

#### ¿Qué ocurre químicamente?

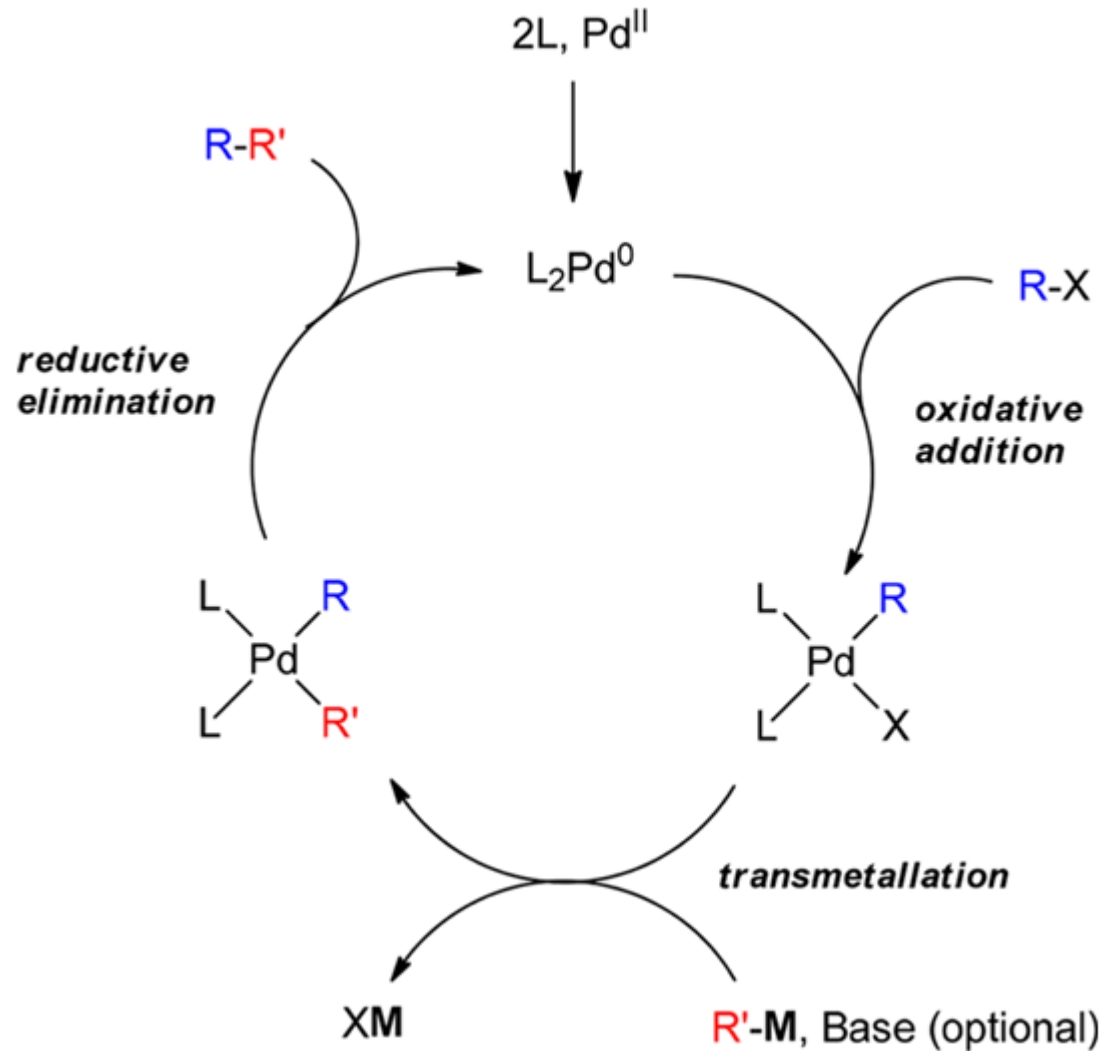


- El Pd pasa de **estado de oxidación 0 a +2**
  - Se forman dos nuevos enlaces:
    - Pd-C
    - Pd-X
  - El metal aumenta su número de coordinación
- #### ¿Qué significa "oxidativa"?
- Porque el metal **se oxida** (pierde densidad electrónica formalmente).

#### Factores importantes:

- $I > Br > Cl$  (facilidad de reacción)
- Ligandos ricos en electrones aceleran este paso

## Ciclo Catalítico General (Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>2+</sup>)

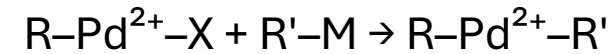


### Transmetalación

#### ¿Qué es?

Es el intercambio del grupo orgánico del reactivo organometálico ( $R'-M$ ) hacia el paladio.

#### ¿Qué ocurre químicamente?



El grupo  $R'$  se transfiere al  $Pd$  y el metal  $M$  se lleva el  $X$ .

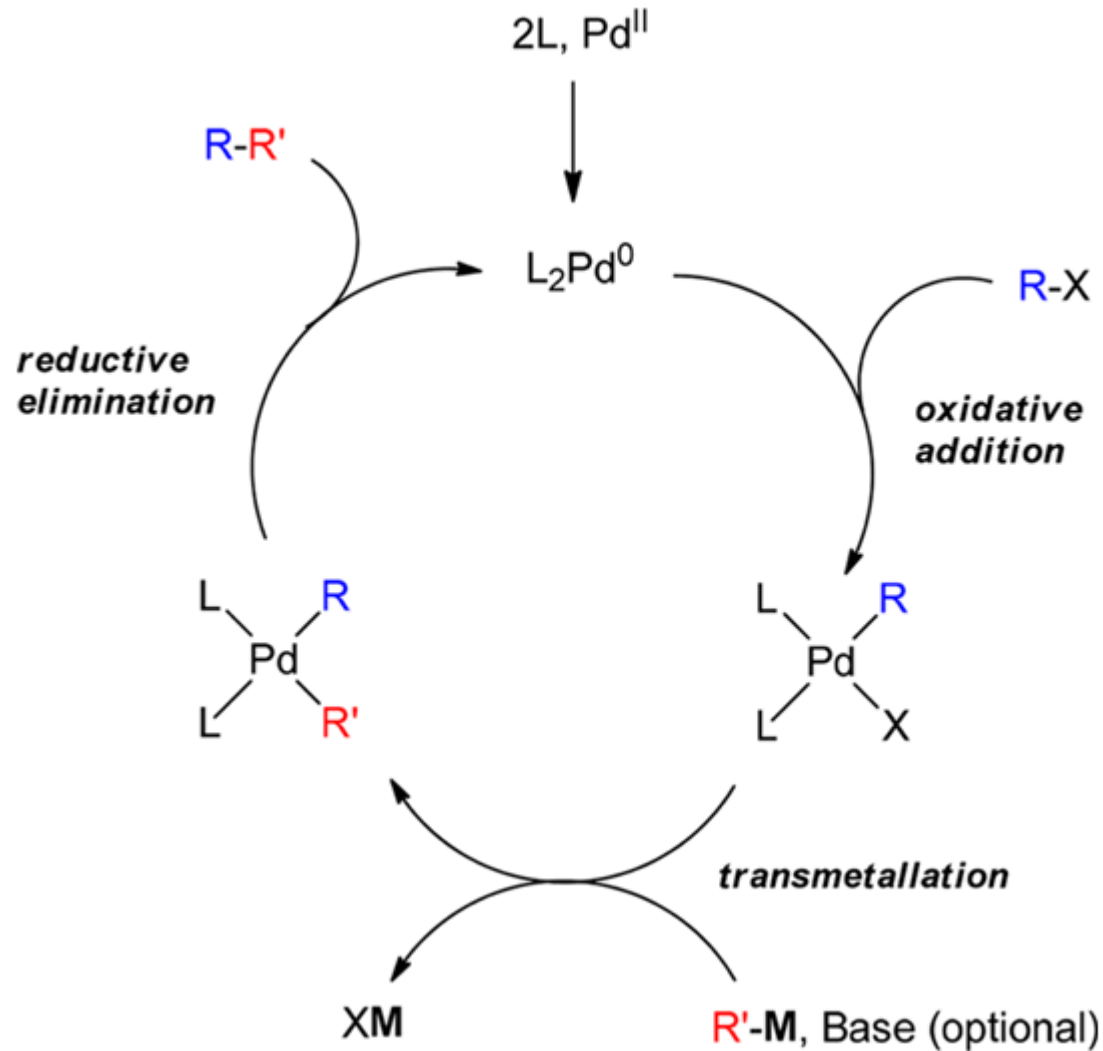
#### ¿Qué controla este paso?

- La base (en Suzuki es fundamental)
- Polaridad del enlace  $M-C$
- Estabilidad del organometálico

#### Importante:

Aquí es donde el **segundo fragmento orgánico se une al complejo de Pd.**

## Ciclo Catalítico General (Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>2+</sup>)

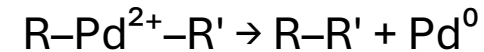


### Eliminación Reductiva

#### ¿Qué es?

Es el paso final donde se forma el nuevo enlace carbono-carbono.

#### ¿Qué ocurre químicamente?

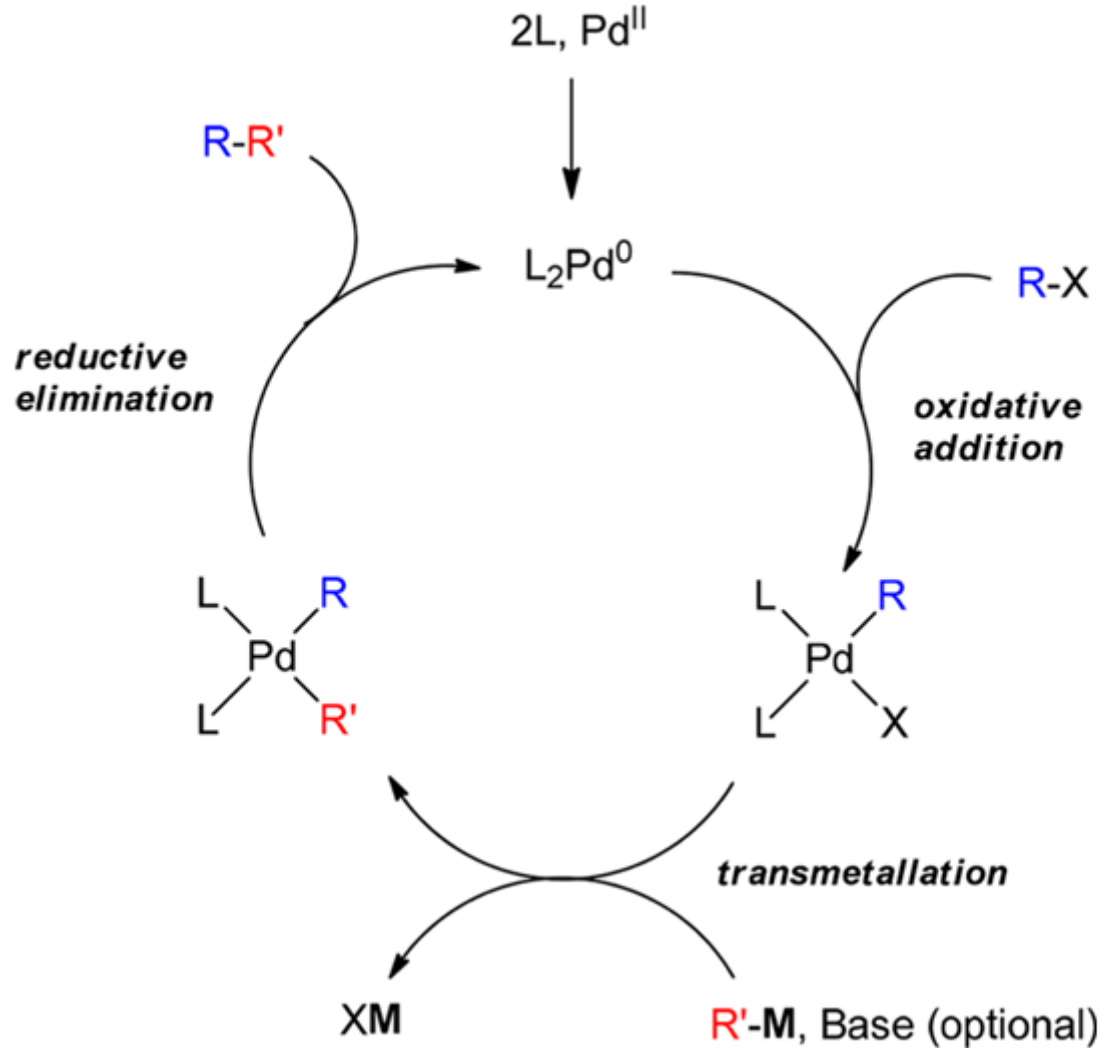


- Se forma el enlace C-C
- El Pd pasa de +2 a 0
- El catalizador se regenera

#### ¿Por qué se llama "reductiva"?

Porque el metal **se reduce** (regresa a estado 0).

## Ciclo Catalítico General (Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>2+</sup>)



Etapa	¿Qué pasa?
Adición oxidativa	Se inserta en R-X
Transmetalación	Recibe segundo grupo orgánico
Eliminación reductiva	Forma enlace C-C

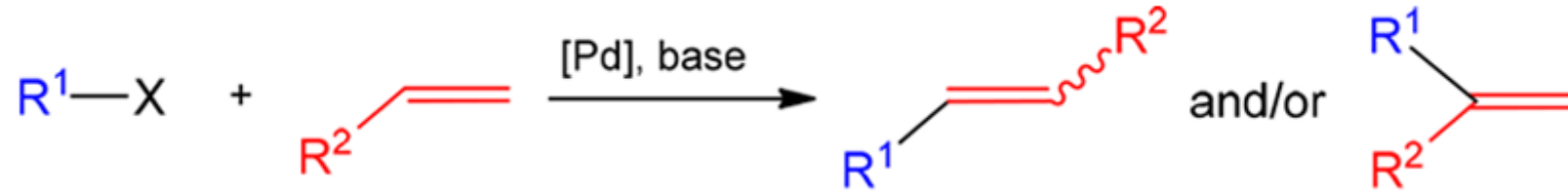
### Estado del Pd

0 → +2

+2

+2 → 0

## Reacción de Heck



$R^1$  = aryl, hetaryl, vinyl...

$R^2$  = aryl, hetaryl, alkyl, functional group...

X = I, Br, Cl, OTf...

### Reacción de Heck

Heck reaction

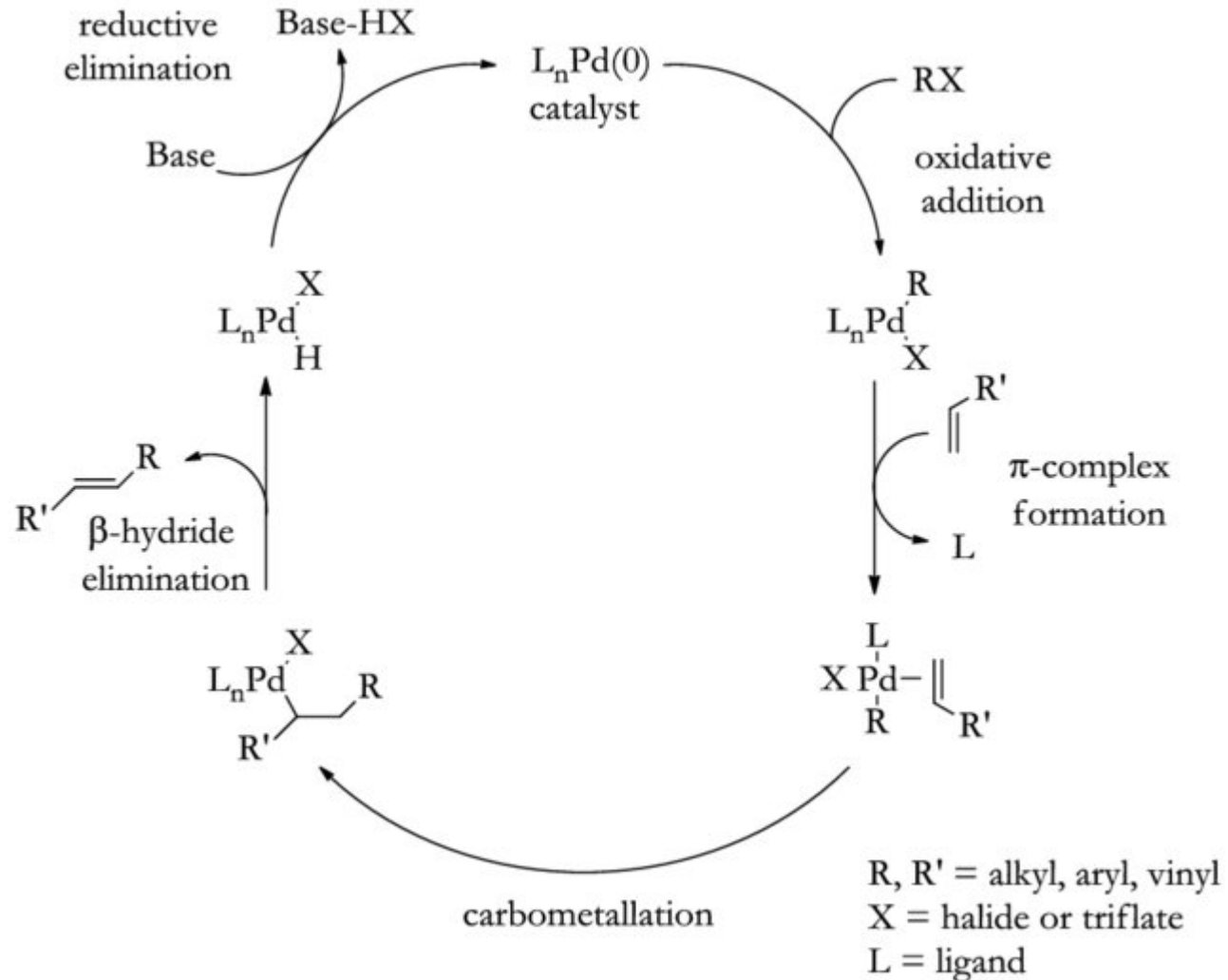
- Acopla haluros de arilo con alquenos.
- Forma enlaces C–C vinílicos.

Aplicaciones:

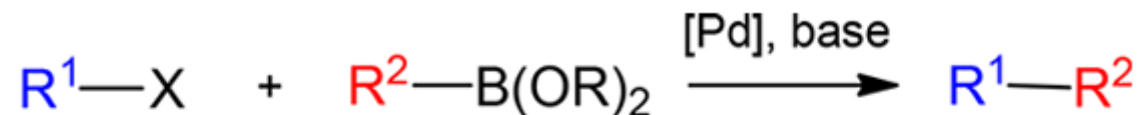
- Síntesis de estilbenos
- Intermediarios farmacéuticos

Ventaja: No requiere reactivo organometálico preformado.

## Reacción de Heck: ciclo catalítico



## Reacción de Suzuki–Miyaura



$R^1$  = aryl, hetaryl, vinyl...

$R^2$  = aryl, hetaryl, vinyl...

X = I, Br, Cl, OTf...

### Reacción de Suzuki–Miyaura

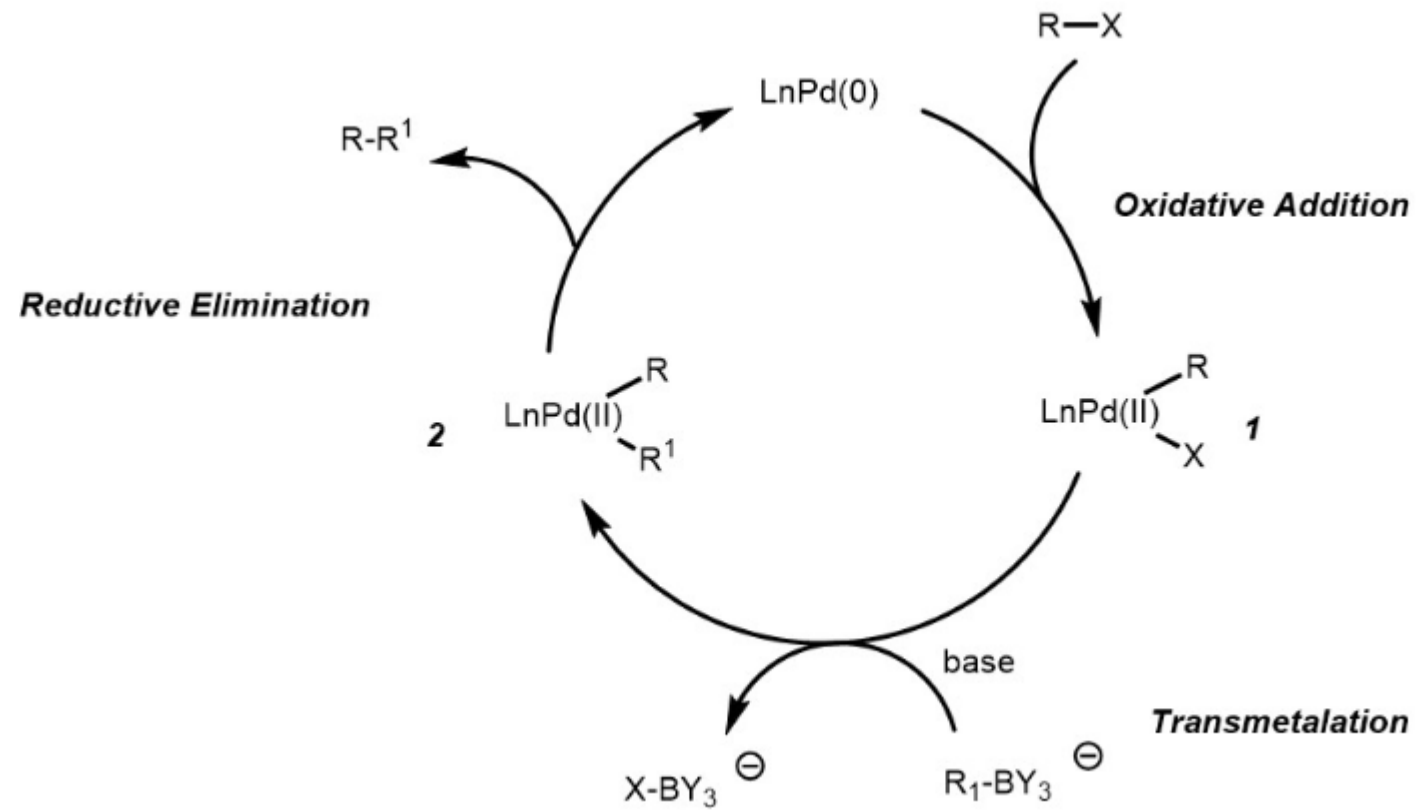
Suzuki reaction

- $Ar-X + Ar'-B(OH)_2$
- Base necesaria ( $K_2CO_3$ , NaOH)

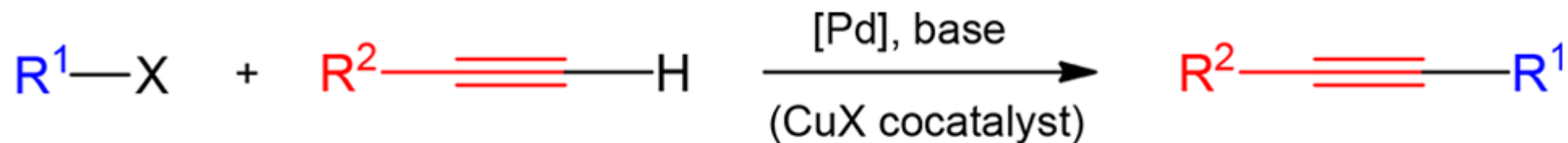
Ventajas:

- Baja toxicidad (borónicos)
- Alta tolerancia funcional
- Muy usada en industria farmacéutica

## Reacción de Suzuki–Miyaura: ciclo catalítico



## Reacción de Sonogashira



$\text{R}^1$  = aryl, hetaryl, vinyl...

$\text{R}^2$  = aryl, hetaryl, alkyl,  $\text{SiR}_3$ ...

X = I, Br, Cl, OTf...

### Reacción de Sonogashira

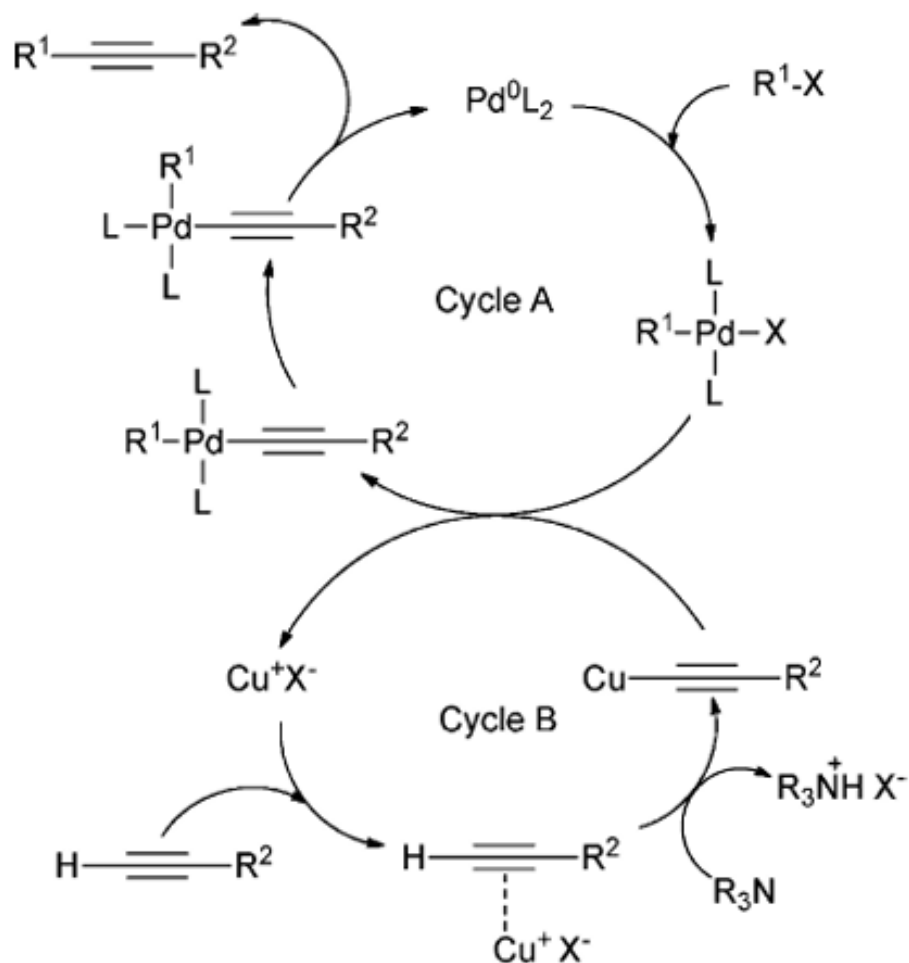
Sonogashira coupling

- Acopla haluros de arilo con alquinos terminales.
- Requiere Pd y CuI (a menudo).

Importante en:

- Síntesis de materiales  $\pi$ -conjugados
- Química de materiales luminiscentes (puedes conectarlo con tus sistemas D–A)

## Reacción de Sonogashira

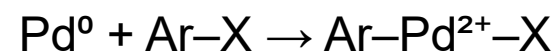


L = phosphane, base,  
 solvent or alkyne

### Adición Oxidativa

¿Qué ocurre?

El  $\text{Pd}^0$  se inserta en el enlace  $\text{Ar-X}$ :



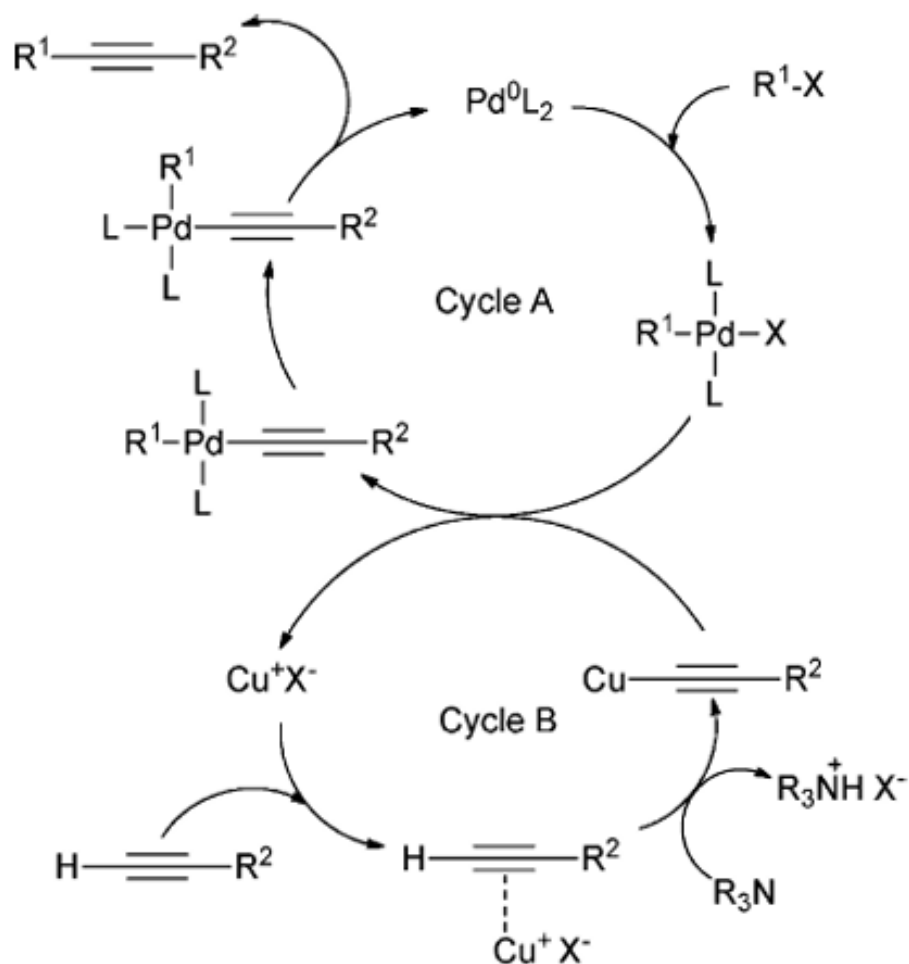
$\text{Pd}$  pasa de 0 a +2

Se forman enlaces  $\text{Pd-Ar}$  y  $\text{Pd-X}$

Este paso es más rápido con:

- $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$
- Sistemas aromáticos activados

## Reacción de Sonogashira



L = phosphane, base,  
 solvent or alkyne

### Activación del alquino (Ciclo del cobre)

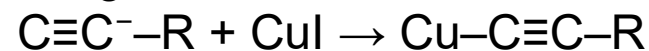
Aquí entra el Cu(I), que no es el catalizador principal, pero acelera la reacción.

Paso clave:

La base desprotona el alquino terminal:



Luego:

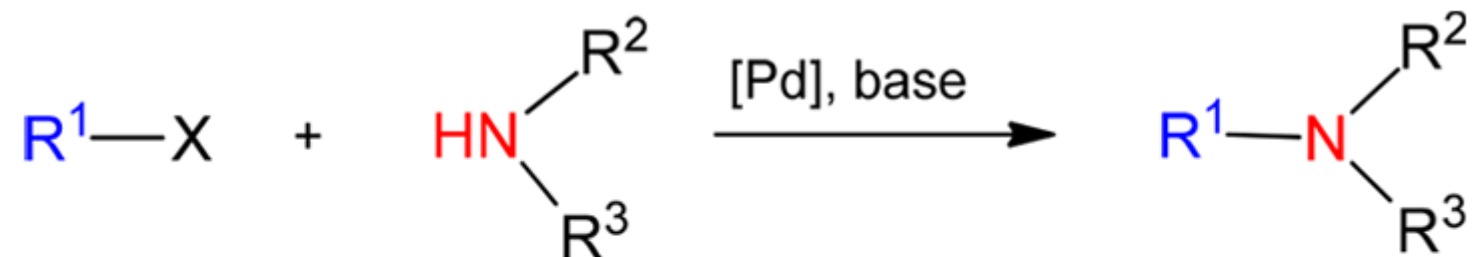


Se forma un acetiluro de cobre.

Este paso hace al alquino mucho más nucleofílico

Acelera la transmetalación

## Reacción de Buchwald-Hartwig



$R^1$  = aryl, hetaryl, vinyl...

$R^2, R^3$  = H, alkyl, aryl, hetaryl...

$X$  = I, Br, Cl, OTf...

**C(sp<sup>2</sup>)-N**

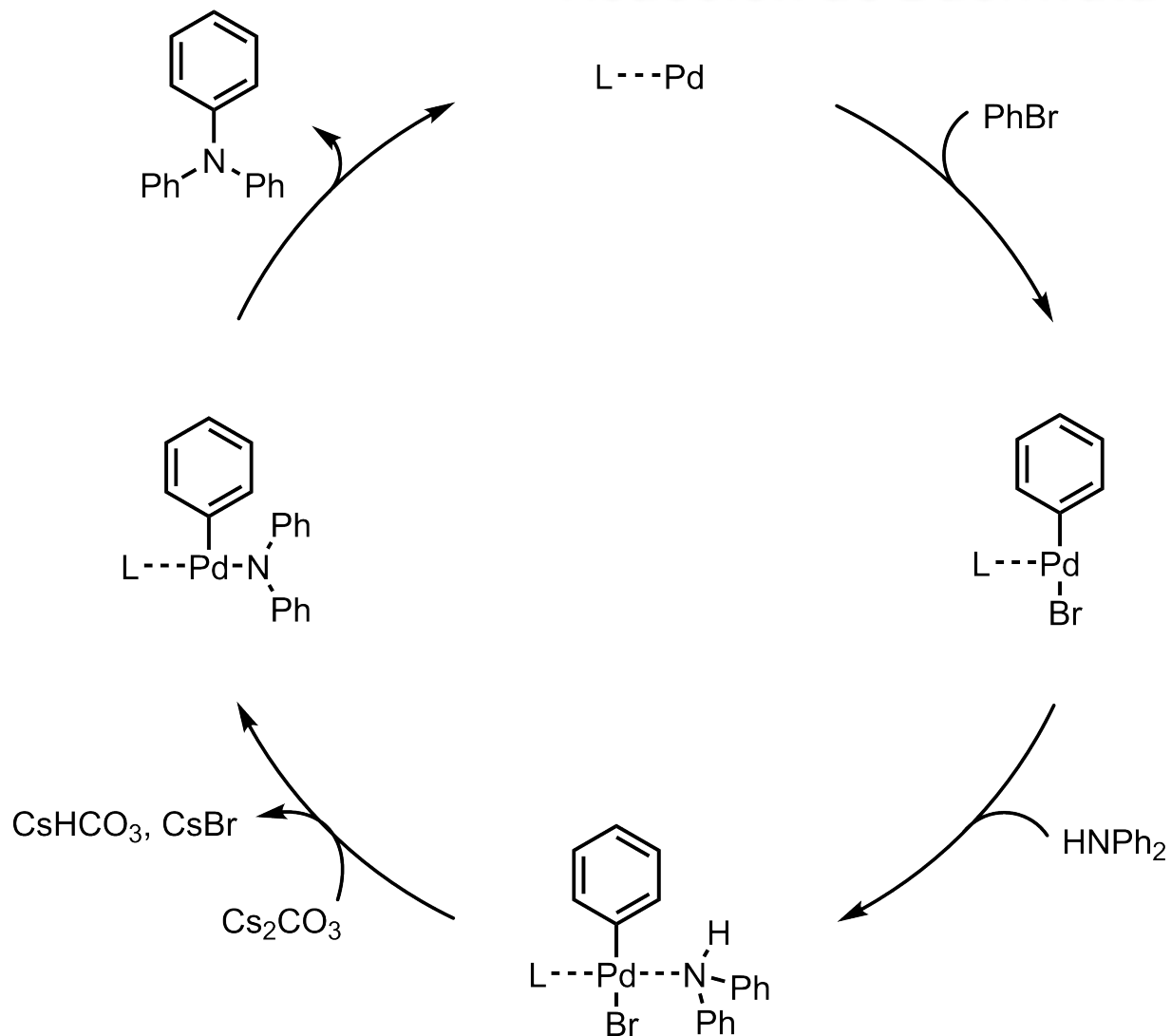
entre:

- Un haluro de arilo o vinilo (Ar-X)
- Una amina (R-NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>NH)

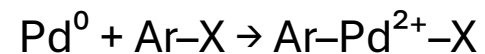
Producto general:



## Reacción de Buchwald-Hartwig: ciclo catalítico



### Adición Oxidativa

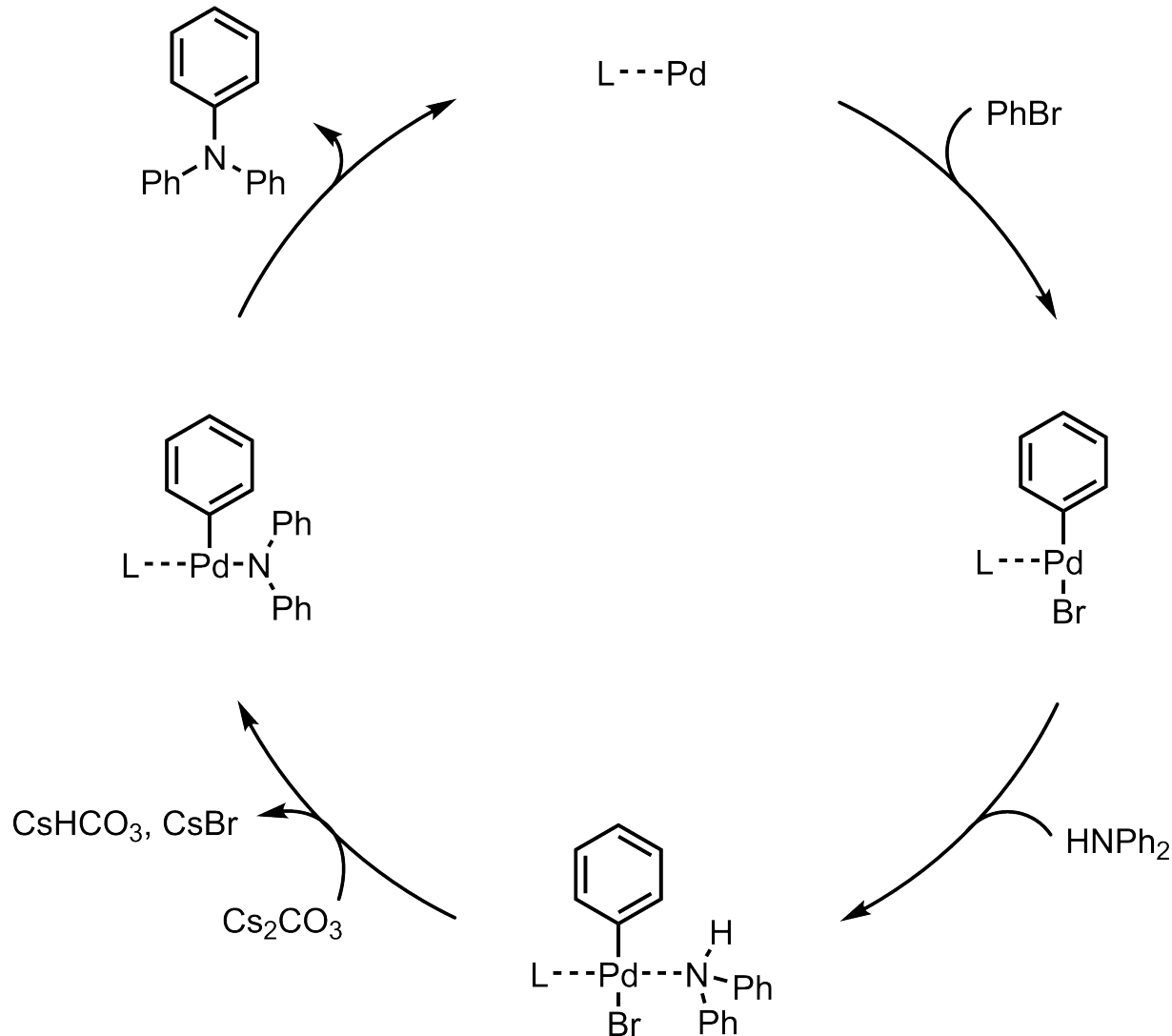


El Pd pasa de 0 a +2

Se forma el complejo aril-paladio

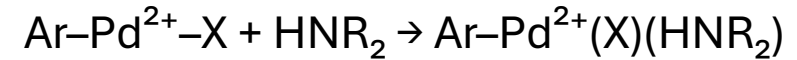
Este paso es más lento con  $Ar-Cl$ , por eso se usan ligandos muy electrónicos (fosfinas voluminosas tipo Buchwald).

## Reacción de Buchwald-Hartwig: ciclo catalítico



### Coordinación de la Amina

La amina se coordina al Pd:

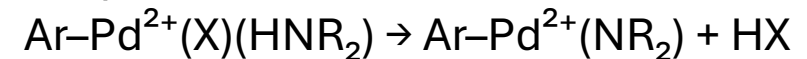


Aquí aún **no se ha formado el enlace C-N**.

La amina primero actúa como ligando.

### Desprotonación

Una base fuerte ( $NaOtBu$ ,  $K_3PO_4$ , etc.) desprotona la amina coordinada:

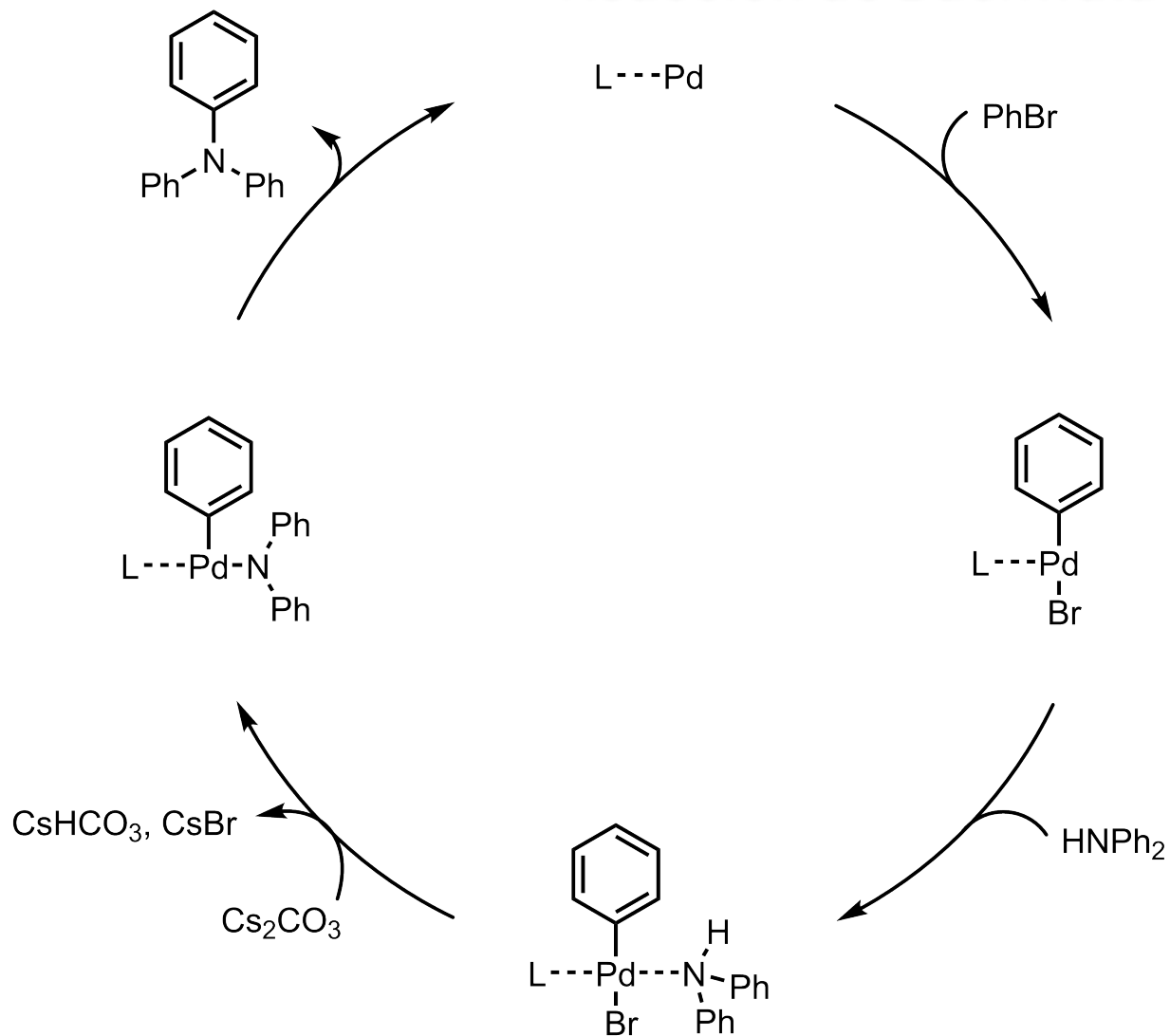


Ahora el nitrógeno es más nucleofílico

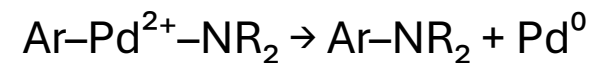
Se forma el complejo amido-paladio

Este paso es clave y diferencia esta reacción de otras.

## Reacción de Buchwald-Hartwig: ciclo catalítico



### Eliminación Reductiva



Se forma el enlace C-N

El Pd regresa a estado 0

El ciclo continúa

¿Cómo sintetizarías los siguientes compuestos?

